

(Aus der Hirnforschungsanstalt der Universität zu Szeged, Ungarn [Vorstand:
Prof. D. Miskolczy].)

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise der Hyperthermie-Salvarsan-Behandlung.

Von

L. Tokay.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 24. Juni 1935.)

Der gemeinsame Faktor aller unserer erfolgreichen Paralysebehandlungen ist die Hyperthermie.

Der Fieberkur schloß *Wagner-Jauregg* bereits in der Ära seiner Tuberkulintherapie eine Salvarsanbehandlung an. Die Malariatherapie ergänzte er ebenfalls mit einer Salvarsankur; diese kombinierte Therapie wird nach ihm auch allgemein geübt. *Dattner* stellt auf Grund seiner Statistik der neueren Ergebnisse der Paralysetherapie fest, daß eine ergiebige Nachbehandlung (möglichst über 5 g Neosalvarsan) im Anschluß an die Fiebertherapie gute Resultate zeitigt; die Zahl der Remissionen hat zugenommen und auch die Besserung der serologischen Befunde geht schneller vor sich.

Viele Autoren sind der Meinung, daß das Salvarsan, welches die Paralyse sonst nicht beeinflusst, mit einer Fiebertherapie kombiniert deshalb wirksam wird, weil das Fieber die Permeabilität der Schranken gegen das Zentralorgan erhöhe; das Salvarsan könne in großen Mengen ins Zentralorgan hineingelangen und dort seine Wirkung entfalten. Um günstigere Resultate zu erzielen, wurde die kombinierte Behandlung dahin modifiziert, daß das Salvarsan im Verlauf der unspezifischen Kur während den fieberfreien Perioden gegeben wurde. Da aber die Malaria vom Salvarsan koupiert wird, wurde die Salvarsanverabreichung mit anderweitigen Fieberkuren kombiniert. Mehrere Autoren (*Roggenbau, Tokay*) gaben das Salvarsan auf der Akme der Fieberanstiege; es wurden ebenfalls gute Resultate erzielt.

Über die Wirkungsweise der Fiebertherapie, ebenso wie des Salvarsans finden sich in der Literatur viele, sich widersprechende Erklärungsversuche. Es ist nicht unser Ziel, uns mit allen zu beschäftigen. Wir wollen nur eine Erklärung dafür suchen, auf welche Weise die beiden vereinten Faktoren der kombinierten Fieber-Salvarsanbehandlung ihre Wirkung entfalten bzw. auf welche Weise die bekannte Wirkungslosigkeit des Salvarsans auf die Paralyse durch die Fiebertherapie beeinflusst wird.

Um dieses Problem einer Lösung näher zu bringen, haben wir uns des Tierexperimentes bedient. Ehe wir über unsere Experimente berichten,

erscheint uns angezeigt, die bisherigen zuverlässigen Angaben des Schrifttums, die wir zur Beleuchtung unseres Problems verwerten können, kurz zusammenzufassen. Diese betreffen den Wirkungsmechanismus des Salvarsans überhaupt, sodann die Möglichkeit einer Beeinflussung der Paralyse durch das Salvarsan und schließlich den Wirkungsmechanismus der kombinierten Hyperthermie-Salvarsanbehandlung.

Unsere Kenntnisse von der Wirkungsweise der antisypilitischen Heilmittel sind zur Zeit noch ziemlich mangelhaft. Nur soviel scheint gesichert zu sein, daß es zwei Wege der Wirkung gibt: einmal eine *direkte* schädigende Wirkung auf die Spirochäten, zum anderen eine *indirekte*, durch Steigerung der Immunstoffprodukte des Organismus. Speziell bezüglich der Wirkungsweise des Salvarsans sind unsere Kenntnisse ausgiebiger, da Untersuchungen der letzten Jahre viele Fragen geklärt haben.

Ehrlich sah die Heilwirkung des Salvarsans darin, daß es die Spirochäten direkt töte. Das ganze Molekül übe eine parasitozide Wirkung aus; somit hänge der Erfolg der Chemotherapie davon ab, ob das Salvarsanmolekül unversehrt ans Werk treten könne. Andere Autoren meinten hingegen, daß das Salvarsanmolekül nur in verändertem Zustande — nach Oxydation — heilbringend sei.

Diese Frage war Gegenstand einer jahrzehntelangen Polemik. Als die Bedeutung des reticulo-endothelialen Systems bekannt wurde, haben bedeutende Chemotherapeuten die Richtigkeit der *Ehrlichschen* Theorie angezweifelt, die ersten diesbezüglichen Beobachtungen wurden jedoch später ins richtige Licht gestellt. *v. Jancsó* und *Króó* konnten zeigen, daß die chemotherapeutische Wirkung durch eine Blockierung des reticulo-endothelialen Systems nur scheinbar gehemmt wird; in Wirklichkeit tritt eine Hemmung der begleitenden Immunitätsvorgänge ein. Ferner ging aus den photobiologischen Untersuchungen *v. Jancsós* eindeutig hervor, daß es eine *direkte* Wirkung des Heilmittels auf die Spirochäten gibt. Hierdurch wurde die Richtigkeit der *Ehrlichschen* Theorie bewiesen und der Streit darüber abgeschlossen. *v. Jancsós* Beweise sind die folgenden. Wenn es die Parasiten mit einem Chemotherapeuticum zu töten gelingt, so läßt sich das Mittel in deren Körper nachweisen. Sind die Parasiten gegen das Heilmittel resistent, so mißlingt dieser Nachweis. Von dieser direkten chemischen Wirkung wurde die begleitende Antikörperwirkung durch die Tierexperimente von *v. Jancsó*, *Schnitzer* und *Silberstein*, *Kapussto* und *Króó* abgetrennt; es gibt darnach auch eine *indirekte* Wirkung des Salvarsans, die in einer Provozierung der *spezifischen* Schutzkräfte des Organismus besteht. Das Chemotherapeuticum tötet einen Teil der Parasiten, die freiwerdenden Toxine lösen eine spezifische Antikörperbildung aus; überdies wirkt das Mittel stimulierend auf die Zellen, welche die Antikörper produzieren. Wahrscheinlich gibt es noch eine dritte Wirkung, insofern der Organismus auch *unspezifische*

Reaktionsprodukte hervorbringen dürfte; auch diese dürften im Kampfe gegen die Spirochäten verwendet werden.

Es ist allgemein bekannt, daß durch eine Salvarsanbehandlung, welche im I. und II. Stadium der Syphilis heilbringend ist, die Paralyse nicht oder zum mindesten nicht nennenswert beeinflußt wird. Die Erklärungsweisen hierfür sind verschieden. Nach dem Obengesagten über den Wirkungsmechanismus des Salvarsans kommen zwei Möglichkeiten in Betracht. Eine Wirkung auf die Paralyse könnte einmal dadurch verhindert werden, daß, zwar das Salvarsan ins Gehirn eindringt und die dort sesshaften Spirochäten erreicht, diese aber es nicht aufnehmen, weil ihre Resistenz gegen Salvarsan durch den Aufenthalt im Gehirn erhöht worden ist. Im zweiten Fall wäre das Salvarsan überhaupt außerstande, in jene Abschnitte des Gehirns zu gelangen, in denen die Spirochäten angesiedelt sind. Wie wir sehen werden, wurde diese zweite Möglichkeit bewiesen; es genügt somit, wenn wir uns lediglich mit ihr beschäftigen.

Die Frage, ob das Salvarsan im Zentralnervensystem nachgewiesen werden kann, war bereits seit langem Gegenstand von Untersuchungen. *Fr. Behring* stellt 1924 sich auf die Resultate vieler Autoren stützend fest, daß das Salvarsan sich im gesunden Nervenparenchym gar nicht ablagert. Es konnten nur ausnahmsweise minimale Salvarsanmengen in der Nervensubstanz nachgewiesen werden, meist wurden aber nicht einmal Spuren gefunden. Nach *Bering* und *Ullmann* enthält die mitunter nachgewiesenen kleinen Mengen das in den Gefäßen zurückgebliebene Blut. Neuerdings konnte *Jungeblut* bei genauer quantitativer chemischer Analyse im Zentralnervensystem keine oder nur minimale Reste des Salvarsans auffinden. Dies gilt auch für die Metallsalvarsanpräparate wie für das Neosilbersalvarsan (*Voegtlin, Smith, Dyer* und *Thompson*), welches wir in unseren weiter zu beschreibenden Versuchen angewandt haben. Alle diese Feststellungen beruhen auf *chemischen Analysen*, bei welchen das Arsen nachgewiesen wurde. Da aber — wie erwähnt — im Sinne der *Ehrlichschen Theorie* und *v. Jancsó's* Untersuchungen die therapeutische Wirkung des Salvarsans an das unversehrte Molekül gebunden ist, so ist selbst der genaueste Arsennachweis für die Frage des Vorhandenseins des Salvarsans im Zentralnervensystem ohne Beweiskraft; diese können wir nur einer Methode zuschreiben, welche das Salvarsan als solches im Gewebe nachweist. Dieser Anforderung genügt die histochemische Methode *v. Jancsó's*.

v. Jancsó hat seine Methode 1928 veröffentlicht; diese ermöglicht, das Verhalten der Salvarsanpräparate im tierischen und menschlichen Organismus unter dem Mikroskop zu verfolgen. Nach *v. Jancsó* und den Autoren, die diese Frage nachgeprüft haben, verteilen sich die verschiedenen intravenös verabreichten Arsenobensolderivate im Körper sehr verschieden; im Gehirn können sie — abgesehen von vereinzelt Salvarsan-

embolis in Gefäßen — niemals gefunden werden. Hieraus geht zweifellos hervor, daß das ins Blut injizierte Salvarsan *unter physiologischen Verhältnissen* in das Nervenparenchym nicht hineingelangt. Ist aber ein Eindringen des Salvarsans ins Nervensystem auch dann unmöglich, wenn der Organismus krank ist?

Morgenstern und *Birjukow* führten bei Kaninchen Celloidinstückchen unter die Dura ein und erzeugten hierdurch eine lokale Entzündung. Nach intravenöser Verabreichung von Trypanblau erschien dieses im Gebiete der Entzündung sowohl in der Glia als auch in Ganglienzellen. Hieraus schließt *Kroll*, daß der Farbstoff durch die Capillarwände, welche normalerweise eine impermeable Schranke bilden, hindurchtrat. Nach *Mendel* nehmen die Ganglienzellen den Farbstoff in sich erst dann auf, wenn sie erkrankt sind; gleicher Meinung ist *Schmid*. *Mendel* beobachtete, daß die Arsenobensolpräparate im kranken Organismus sich anders verteilen als im gesunden; in den entzündlich veränderten Gewebspartien, z. B. im harten Schanker findet sich mehr Salvarsan. Dementsprechend bringt auch das Salvarsan den Schanker zur Heilung, da es die dort befindlichen Spirochäten tötet. Da die Paralyse durch das Salvarsan nicht geheilt wird, fragt es sich, ob dieses ins paralytisch erkrankte Hirngewebe eindringen kann.

Weichbrodt prüfte die Gehirne von Paralytikern nach Salvarsankur auf Arsen und zwar mit positivem Resultat. Nach *Stühmer* muß aber auffallen, daß *Weichbrodt* in 4 Fällen je 0,18 mg Arsen pro 100 g Gehirns substanz fand, obgleich der eine Kranke 4 Monate nach Abschluß der Kur gestorben war; deshalb mahnt er zur Vorsicht in der Beurteilung dieser Angabe. Wir teilen *Stühmers* Bedenken einerseits im Hinblick auf die oben erwähnte Unzulänglichkeit der chemischen Arsenanalyse für die Beurteilung des Vorhandenseins des Salvarsans, sodann weil das Salvarsan bekanntlich aus dem Organismus sehr schnell ausgeschieden wird. Die Histopathologie der Paralyse, die Verteilung der Spirochäten im paralytischen Hirngewebe und die Erfolglosigkeit der Salvarsantherapie berücksichtigend glauben wir, daß die Paralyse der Salvarsantherapie in der Hauptsache deswegen unzugänglich ist, weil das Salvarsan nicht nur unter physiologischen Verhältnissen, sondern auch bei der Paralyse nicht die Möglichkeit hat, ins Gehirn hineinzugelangen. Es fehlen somit die Vorbedingungen der direkten spezifischen Wirkung.

Im Besitz unserer Kenntnis der Grenzwände, die den Stoffaustausch zwischen Zentralnervensystem und übrigem Organismus regeln, müssen wir das Hindernis für das Eindringen des Salvarsans in dieser Grenzrand (barrière, Schranke) erblicken. Mithin ist die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Salvarsans bzw. der Hyperthermie-Salvarsanbehandlung ein Permeabilitätsproblem. Unsere Hauptfrage können wir somit folgendermaßen fassen: wie weit beeinflußt das Fieber die Wirkungslosigkeit des Salvarsans auf die Paralyse bzw. werden die Schranken zwischen

Blut und Nervenparenchym unter dem Einfluß des Fiebers für das Salvarsan durchgängig? Angaben für diese Entscheidung fehlen im Schrifttum, deswegen versuchen wir sie auf Grund eigener Experimente zu fällen.

Die heute üblichen Methoden der Hyperthermiebehandlung der Paralyse können wir in zwei Gruppen einteilen. In die eine gehören die seit längerer Zeit angewandten Behandlungsarten, bei denen man durch Einbringung eines pyrogenen Agens in den Organismus Fieber erzeugt, in die zweite Gruppe jene neueren Verfahren, welche die Körpertemperatur durch physikalische Mittel erhöhen. Wir haben in unseren Versuchen beide Hauptmethoden verwendet.

In der einen Versuchsreihe haben wir bei Mäusen durch *Erhitzung* Hyperthermie hervorgerufen. Wir haben als Versuchstier weiße Mäuse von 20 g Körpergewicht gebraucht, weil *Ehrlich* die Maus am geeignetsten für solche Untersuchungen fand und *v. Jancsó* seine Methode an diesem Versuchstier herausgearbeitet hat. Von den Salvarsanpräparaten haben wir das Neosilbersalvarsan gewählt, weil *v. Jancsó* die zuverlässigsten mikroskopischen Bilder nach Anwendung dieses Präparats erhielt. Wir haben pro 1 g Körpergewicht 0,05 ccm der verschiedenen Lösungen ($\frac{1}{50}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{400}$ g) in die Schwanzvene injiziert. Zur Kontrolle wurden gleiche Salvarsanmengen Mäusen, die normale Temperatur hatten, gegeben. Bei Anwendung der konzentrierteren Lösungen gingen die Tiere entweder sofort oder nach einigen Minuten unter Krämpfen zugrunde, von weniger konzentrierten gingen sie ebenfalls spontan, jedoch nach Ablauf etwas längerer Zeit ein. Jene Tiere, die ihre Dosen gut vertrugen, töteten wir durch Dekapitation zum Teil entsprechend *v. Jancsó's* Angaben 70 Min., zum anderen Teil erst 1 oder mehrere Stunden nach der Injektion.

Zunächst mußten wir die Milieutemperatur feststellen, bei welcher die Tiere so lange am Leben blieben, bis auch ihre Temperatur einen erheblicheren Anstieg erfuhr. Im Thermostaten gingen sie bei 40° C bald ein; dagegen vertrugen sie die gleiche Temperatur im Lichtbad bis mehrere Stunden, wobei ihre Rectaltemperatur (33,0—36,0° C normal) um 2 bis 3° C stieg. Eine Erhitzung durch etwa 2 Stunden erwies sich als zum Ziele führend.

Das Gehirn und die inneren Organe haben wir nach *v. Jancsó's* histochemischer Methode behandelt und teilweise auch nach *Delafield* überfärbt.

Einige Tiere erhielten nach 2stündiger Erhitzung eine Lösung von $\frac{1}{50}$ Konzentration und wurden danach ins Lichtbad zurückgelegt. Mehrere starben gleich nach der Injektion, andere nach Verlauf von 10, 15 und 20 Min. Im Gehirn der nicht erhitzten Kontrolltiere fanden sich erweiterte Gefäße und zahlreiche Emboli. Gleicher Befund konnte am Gehirn sowie an den inneren Organen der erhitzten Tiere erhoben werden; im Gehirnparenchym war auch bei diesen kein Salvarsan nachweisbar.

Anderen Tieren wurde die $\frac{1}{100}$ konzentrierte Lösung gegeben; sie wurden so lange im Lichtbad belassen, bis sie spontan verendeten. Dies erfolgte nach Ablauf von 3 Min. bis 1 Stunde und 45 Min. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sich die Hirngefäße bei allen Tieren sehr erweitert. Viele Salvarsanemboli wurden bei jenen Tieren gefunden, welche innerhalb 1 Stunde eingingen. Bei den Tieren, die den Eingriff länger als 1 Stunde überlebt hatten, waren zwar die erweiterten Gefäße mit Blut gefüllt, doch fanden sich nur wenige Salvarsanemboli. Dagegen ließen sich in den inneren Organen der zu verschiedenen Zeiten gestorbenen Tiere ziemlich viele grobe Emboli antreffen. In der Hirnsubstanz fehlten selbst Spuren von Salvarsan (Abb. 1).

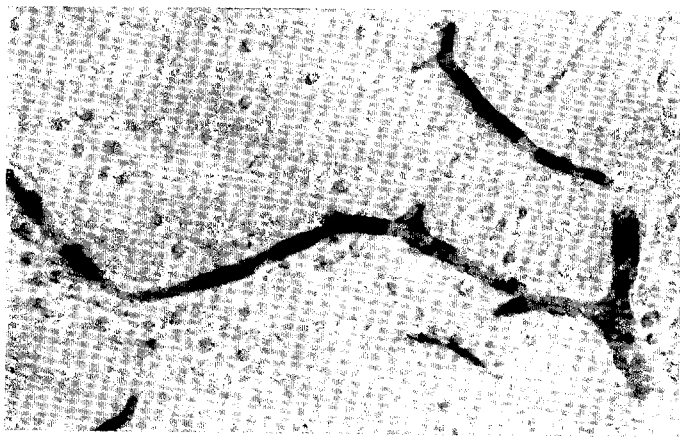


Abb. 1. Salvarsanemboli in intrazerebralen Gefäßen einer Maus, welcher in hyperthermischem Zustand $\frac{1}{100}$ g Neosalvarsan pro 20 g Körpergewicht intravenös gegeben wurde. In der Gehirnschubstanz keine Spur von Salvarsan. — Histochemisches Verfahren für den Salvarsannachweis nach v. Jancsó.

Wir mußten auch eine Lösung finden, bei deren Anwendung wir unsere Tiere beliebig lange am Leben halten konnten. Dieser Anforderung genügte die Konzentration von $\frac{1}{400}$. Die Tiere, die nicht erhitzt wurden, blieben nach Injektion dieser Lösung am Leben und zeigten keine Störungen. In den inneren Organen wurde ziemlich viel Salvarsan gefunden, im Gehirn dagegen nur einige Salvarsanemboli.

Mehrere Mäuse wurden nach Verabreichung der $\frac{1}{400}$ konzentrierten Lösung erhitzt. Ein Teil von ihnen ging durch diese Prozedur innerhalb von 2 Stunden zugrunde, ein anderer Teil wurde nach Ablauf von 2 Stunden getötet. Bis auf einige grobe Emboli wurde im Gehirn dieser Tiere kein Salvarsan gefunden. Wir machten dabei die Erfahrung, daß die erhitzten Tiere die gleiche Salvarsanmenge schlechter vertrugen, indem ein Teil von ihnen binnen 2 Stunden einging, während die nichterhitzten spontan nicht starben.

Des weiteren wurden Tiere vor der Injektion der $\frac{1}{400}$ -Lösung 2 Stunden hindurch erhitzt und nachher wieder ins Lichtbad gesetzt. Drei Tiere gingen 38 bzw. 41 und 50 Min. nach der Injektion ein; in ihrem Gehirn wurden vereinzelte Embolien gefunden. Die übrigen Tiere wurden $1\frac{1}{2}$ Stunden nach zweimal 2stündiger Erhitzung dekapitiert; in ihrem Gehirn sahen wir nicht einmal Emboli, obgleich die inneren Organe mittlere Salvarsanmengen enthielten.

Ähnliche Versuche haben wir auch an Kaninchen ausgeführt. Es ist uns gelungen, die normale Rectaltemperatur ($38,5\text{--}38,9^\circ\text{C}$) bis 44°C zu erhöhen. Wie bei den Mäusen haben wir auch hier das Salvarsan in verschiedenen Mengen verabfolgt; die Resultate waren die gleichen: das Salvarsan war im Gehirn auch nach Hyperthermie nicht nachweisbar.

In der zweiten Versuchsreihe wurde die Hyperpyrese durch Einbringung *fiebereerzeugender Mittel* in den Organismus bewerkstelligt.

Wir vermochten bei Mäusen mit den therapeutisch üblichen fiebereerzeugenden Mitteln kein Fieber zu erzielen; daher mußten wir zu diesen Versuchen Kaninchen verwenden. Mit Pyrifer und Pyrago war es möglich, einen Anstieg bis $40,3\text{--}41,3$ zu erreichen. Das Salvarsan wurde in verschiedenen Konzentrationen auf der Akme gegeben. Im hohen Fieber vertragen nach unserer Erfahrung die nach den Literaturangaben sonst schadlos verabreichbare Dosis von 120 mg pro Kilogramm Körpergewicht die Tiere schlecht; sie gehen unter Krämpfen bald zugrunde. Ein Kaninchen von 1525 kg Körpergewicht, dem bei $40,6^\circ\text{C}$ Fieber 0,18 g Neosilbersalvarsan gegeben wurde, verendete 10 Min. später. Ein ebenfalls $1\frac{1}{2}$ kg schweres Tier starb nach Injektion von 0,18 g Neosalvarsan bei $41,3^\circ\text{C}$ Fieber nach einigen klonischen Krämpfen. Andererseits vertrugen zwei 1300 g wiegende Kaninchen 0,15 g Neosilbersalvarsan, welches bei $40,3^\circ\text{C}$ Körpertemperatur injiziert wurde, gut. Sie wurden 70 Min. nach der Einspritzung getötet. Bei den Tieren, die bald spontan starben, fanden sich in den Gefäßen sowohl der inneren Organe als auch des Gehirns ziemlich viele grobe Salvarsanemboli; dagegen ließen sich in den cerebralen Gefäßen jener Tiere, die getötet wurden, nur wenige Emboli wahrnehmen; das Gehirnparenchym selbst war auch hier frei von Salvarsan, obgleich dieses in den inneren Organen nachgewiesen werden konnte.

Unsere Beobachtungen zusammenfassend, können wir feststellen: es gelang nicht, das Salvarsan nach intravenöser Injektion während Hyperthermiezustände, die auf verschiedenen Wegen erzeugt worden waren, im Gehirnparenchym nachzuweisen. Das Mittel dringt also auch unter der Einwirkung des Fiebers nicht ins Gehirnparenchym ein.

Während in der Psychiatrie versucht wurde, die Erfolge der Fiebertherapie durch die anschließende Salvarsanbehandlung zu verbessern, wurden seitens der Chemotherapeuten Versuche gemacht, die Wirksamkeit der Salvarsanpräparate auf das Gehirn auszudehnen.

Stühmer (1924) kennt noch keine präzisen Versuche über die Arsenaufnahme unter solchen Bedingungen. *Spatz* stellt in seinem letzten Referat (1933) die Versuche, die Blut-Hirnschranke allgemein (nicht für das Salvarsan) durchgängig zu machen, zusammen. Die meisten Untersuchungen wurden mit Trypanblau als Test ausgeführt und kommen für die Salvarsantherapie gar nicht in Betracht. Gegenüber den negativen Angaben, welche mit unseren Erfahrungen im Einklang stehen, finden wir anders lautende Feststellungen in den Arbeiten von *Roggenbau*, *Engelmann*, sowie *Lebedewa* und *Galanowa*.

Roggenbau erklärt die guten Resultate der kombinierten Fieber-Salvarsantherapie damit, daß unter der Einwirkung des Fiebers die Blut-Liquorschranke auch für das Salvarsan durchgängig werde. Er stützt sich auf *Engelmanns* Experimente. „Die Untersuchungen *Engelmanns* haben nun gezeigt, daß im Fieber die in die Hirnsubstanz übertretenden Salvarsanmengen ganz außerordentlich gesteigert werden können, so daß dann das Salvarsan seine volle parasitotrope Wirkung im Gehirn entfalten kann.“ Doch müssen nach unserer Meinung *Engelmanns* Resultate anders gedeutet werden. Dieser Autor hat in verschiedener Weise versucht, das Salvarsan wirksamer zu machen. Er hat im Laufe seiner Versuche beobachtet, daß die Arsenaufnahme des Zentralnervensystems gesteigert wurde, wenn das Mittel den Kaninchen in fieberhaftem Zustand intravenös verabreicht wurde. Die vier Versuchstiere *Engelmanns* verendeten $1\frac{1}{2}$ Stunden bis $1\frac{1}{2}$ Tage nach der ersten Neosalvarsaninjektion teilweise unter Krämpfen. Nach *Engelmann* erfolgte die erhöhte Arsenaufnahme ins Gehirn, wenn die Tiere infolge einer durch das Fieber bedingten Herabsetzung der Toleranz und Veränderung des Verteilungsmechanismus des Salvarsans an einer schweren Vergiftung starben. *Engelmanns* Versuche beziehen sich also auf hohe, tödliche Dosen und die Resultate stützen sich auf den chemisch-analytischen Arsennachweis. Nach unseren Versuchen, bei denen wir uns *v. Jancsó*s Methode bedient haben, müssen wir aber feststellen, daß *Engelmanns* Versuche der Beweiskraft entbehren; damit hat aber auch *Roggenbaus* Auffassung ihre Stütze verloren.

Lebedewa und *Galanowa* haben die Rolle der Temperatur in der Behandlung des Rückfallsfiebers mit Salvarsan geprüft. Sie fanden, daß bei Mäusen die im Nervensystem weilenden Spirochäten nach intravenöser Salvarsanverabreichung zu 100% getötet wurden, wenn die Salvarsanbehandlung mit einem Aufenthalt in hoher Temperatur kombiniert wurde. Dies wollten sie damit erklären, daß die Blut-Hirnschranke durchgängig geworden sei und das Chemotherapeuticum die im Gehirn angesiedelten Spirochäten töte. Sie glauben, daß ihre Feststellung auch für die *Spirochaeta pallida* gelte.

Lebedewa und *Galanowa* haben den Arsengehalt des Gehirns, der Leber und der Milz bei überhitzten und bei nicht überhitzten Mäusen mit dem

nephelometrischen Verfahren *Delavilles* und *Bellins* bestimmt. Sie fanden, daß bei den überhitzten Tieren im Gehirn das mehrfache — mitunter das achtfache — der sonst vorhandenen Menge nachweisbar war; gleichzeitig sank der Arsengehalt der übrigen Organe um das fünf- bis siebenfache. Die Autoren haben ihre Tiere 30 Min. nach der intravenösen Injektion getötet und deren Organe einfach zu quantitativen Bestimmung gebraucht. Ein solches Vorgehen erscheint uns jedoch nicht beweisend dafür, daß das Salvarsan im Gehirnparenchym vorhanden ist. In unseren eigenen Versuchen fanden wir nämlich, daß die cerebralen Gefäße der überhitzten Tiere besonders erweitert sind und zahlreiche Salvarsanemboli enthalten; doch fehlt im Parenchym selbst das Salvarsan. Deswegen meinen wir, daß die quantitativ nachweisbare Arsenmenge nicht dem im Gehirn angestapelten Salvarsan entspricht, sondern nur die in den Gefäßen enthaltene Arsenmenge widerspiegelt.

Doch glauben *Lebedewa* und *Galanowa* auch auf Grund ihrer mit der *v. Jancsó*schen Methode ausgeführten Untersuchungen das Eindringen des Salvarsans in die Hirnsubstanz feststellen zu können. Die Untersuchung der Gehirne der überhitzten Tiere hat nämlich 70 Min. nach der intravenösen Injektion „eine bedeutend vermehrte Salvarsanansammlung in den Gefäßen, insbesondere in den Gefäßen der weichen Gehirnhaut, wie auch seine Ansammlung in Gruppen in dem übrigen Territorium des Gehirnschnittes gezeigt.“ Des weiteren beobachteten sie, daß die Salvarsanmenge im Gehirn der Tiere 30 Min. nach der Injektion am bedeutendsten ist; später nimmt sie ab, da das Salvarsan aus dem Gehirn hinaustritt. Innerhalb von 30 Min. „erfaßte die Salvarsananhäufung neben einer großen Zahl von Gefäßen gänzlich einige Teile des Gehirnschnittes und schien quantitativ nicht hinter seiner Ansammlung in anderen Organen zurückzustehen.“ Sie bringen Mikroaufnahmen von überhitzten und nicht überhitzten Tieren und fügen hinzu: „Ein Vergleich des Mikrophotogramms des Gehirns einer „überhitzten“ und kalten“ Maus gibt einen *genügend überzeugenden* Beweis von der stärkeren Salvarsanablagerung im Gehirn der Maus, in der das Salvarsan bei Überhitzung eingeführt worden ist.“ Unserer Meinung nach beweisen aber diese Aufnahmen keineswegs, daß das Salvarsan wirklich ins Gehirnparenchym eingedrungen war. Abb. 1 der Autoren zeigt keine Ähnlichkeit mit den klassischen Mikroaufnahmen *v. Jancsó*s, denen auch die von uns gesehenen Bilder der nicht überhitzten Tiere entsprechen. Ihre Abb. 2, welche von einem überhitzten Tier stammt, soll die optimalen Verhältnisse wiedergeben, doch müssen wir bemerken, daß wir ähnliche Bilder nur dann gesehen haben, wenn bei der Ausführung des Verfahrens irgend ein Fehler unterlief. Überdies entspricht der von *Lebedewa* und *Galanowa* angegebene optimale Zeitpunkt nicht den Erfahrungen *v. Jancsó*s, nach welchen die maximalen Salvarsanmengen in den Gehirngefäßen 70 Min. nach der Injektion enthalten sind. Nun konnten wir in Übereinstimmung mit *Lebedewa* und *Galanowa* das meiste Salvarsan bei den überhitzten

Tieren, aber nur bei diesen, in den Gehirngefäßen 30—40 Min. nach der Injektion finden. Es hat also den Anschein, daß in der Hyperthermie der Vorgang antepioniert wird.

Lebedewa und *Galanowa* suchen auch nach einer Erklärung der von ihnen gefundenen vermehrten Salvarsanaufnahme des Hirnparenchyms. Sie übertragen die Resultate der Prüfung des Verhaltens der Barriere gegenüber Jodnatrium einfach auf das Salvarsan. Da das Jodnatrium normalerweise die Schranke nicht passiert, dagegen nach Überhitzung im Gehirn chemisch nachweisbar wird, glauben sie, daß die Barriere unter der Hitzeeinwirkung ihren Widerstand einbüße; hierdurch werde den chemotherapeutischen Mitteln, so auch dem Salvarsan die Möglichkeit gewährt, ins Gehirn hineinzugelangen.

Der Trugschluß ist offensichtlich; wir verweisen nur auf unsere Befunde.

Erwähnenswert erscheint uns, daß wir in unseren Versuchen eine Herabsetzung der Salvarsantoleranz gefunden haben, unabhängig davon, ob die Hyperthermie durch Erhitzung oder durch fiebererzeugende Mittel herbeigeführt worden war. Diese Erfahrung stimmt mit denen *Engelmanns* überein, ferner mit der klinischen Beobachtung, daß die Kranken während des Fiebers das Salvarsan schlecht vertragen.

Wir möchten betonen, daß sich die Resultate des Tierexperimentes nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen. Doch wissen wir aus *v. Jancsó's* Untersuchungen, daß nicht nur die Dynamik und die Morphologie der vitalen Verteilung des Salvarsans beim Menschen in bezug auf die allgemeinen Grundsätze den beim Tier festgestellten Typ befolgt, sondern, daß die im Tierexperiment nachgewiesenen Unterschiede im Verhalten der einzelnen Derivate in analoger Weise auch beim Menschen zutage treten. Deshalb glauben wir, daß unsere Versuche geeignet sind, auch die entsprechenden Probleme der menschlichen Pathologie zu beleuchten.

Da es uns im Tierexperiment nicht gelungen ist, das im hyperthermischen Zustand verabreichte Salvarsan im Nervenparenchym nachzuweisen, so können wir per analogiam annehmen, daß das Fieber die Schranken zwischen Blut und Nervengewebe für das Salvarsan auch beim Paralytiker nicht durchgängig macht. Deshalb kann es seine direkte parasitizide Wirkung im Nervengewebe selbst im Fieber nicht entfalten.

Es ist eine weitere Frage, ob und wie weit das Fieber die indirekte Wirkung beeinflußt. Diese Frage streift bereits die Immunbiologie, daher wollen wir uns mit ihr nur von gewissen Gesichtspunkten auseinandersetzen.

Nach dem in der Einleitung Gesagten müssen wir glauben, daß bei der Paralyse auch die indirekte Wirkung des Salvarsans unterbunden ist. Offensichtlich deshalb, weil die bekanntlich allgemein schwache paraneurale Reaktionsbereitschaft des Paralytikerorganismus lediglich durch die Salvarsanbehandlung nicht angeregt wird; Immunstoffe werden weder paraneural noch innerhalb des Zentralorgans „intramural“ (*F. K. Walter*),

produziert bzw. können nicht aus den paraneuralen Gebieten ins Zentralnervensystem hineingelangen.

Eine direkte spezifische parasitozide Wirkung hat auch die Fiebertherapie nicht. Ihre günstigen Resultate deuten dennoch daraufhin, daß unter ihrem Einfluß im Organismus Spirochäten zugrunde gehen. Daß hierbei die Hauptrolle nicht der direkten Wirkung der hohen Temperatur zukommt, wurde von *Wagner-Jauregg* selbst wiederholt betont.

Wir kennen mehrere Angaben darüber, daß Blut und Liquor der Paralytiker einige Zeit nach der Fieberkur vorübergehend antisiphilitische Eigenschaften gewinnt. *Scharnke* und *Ruete* haben die Wirkung des Paralytikerserums auf die Lebensvorgänge der Spirochäten bereits 1921 im Dunkelfeld untersucht. *Hoff* und *Silberstein* konnten zeigen, daß, während Serum und Liquor der nicht fieberbehandelten Paralytiker auf die Spirochäten ohne Einfluß ist, nach der Malariakur der Gehalt von Serum und Liquor an Bakteriotropinen steigt und Liquor und Leukozyten der malariabehandelten Paralytiker die Spirochäten abtöten. *Caldwell* fand im Serum von malariabehandelten Paralytikern außer Stoffen, welche die Spirochäten agglutinierten, auch spirochätotoxide Stoffe. Am stärksten erwies sich die spirochätotoxide Wirkung 5 Monate nach der Behandlung; sie erlosch nach 18 Monaten. Auch *Gallinek* konnte finden, daß auf die Spirochäten das Serum von Gesunden sowie von mit Malaria nicht behandelten Paralytikern wirkungslos ist, desgleichen das Paralytikerserum während und direkt nach der Fieberkur. Jedoch gewinnt dieses nach Verlauf eines halben Jahres die Fähigkeit, die Lebensdauer der Spirochäten zu verkürzen. Sie währt 1½ Jahr. Ihre Entstehung läßt sich auf verschiedene Weisen denken.

Neuerdings wird angenommen, daß Immunstoffe auch lokal im Zentralnervensystem entstehen können, da die Immunstoffbildung auf eine Zustandsänderung von Eiweißkörpern an Ort und Stelle zurückzuführen sei. Diese Annahme stützt sich auf das Vorkommen von positiver Wa.R. im Liquor bei negativem Blutwassermann. Nach *Walter* spricht dies für die „intramurale“, d. i. innerhalb des Nervensystems vor sich gehende Entstehung der Wassermann-Reagine. Danach wäre dazu, daß Immunkörper im Parenchym des Nervensystems eine Heilwirkung entfalteten, nicht unbedingt nötig, daß sie von außerhalb durch die Schranken ins Nervenparenchym hineingerieten. Es wäre möglich, daß im Sinne dieser Theorie unter dem Einfluß des Fiebers im Zentralorgan lokal „intramural“, Immunstoffe gebildet werden; doch wäre dazu auch nötig, daß Antigene — Spirochätentrümmer — ins Zentralnervensystem gelangten. Es erscheint daher wahrscheinlich, daß in der Entstehung der Parasitozidie des Liquors auch andere Faktoren wirksam sind. Als solcher kommt in Frage die panergische Reaktion (*Hopf*), d. h. die allgemeine Umstimmung des Gesamtorganismus. Wir wissen, daß während des Fiebers die Empfindlichkeit gegenüber dem Salvarsan eine Erhöhung erfährt. Es wäre möglich, daß dieser Zustand die direkte Wirkung des Salvarsans auf den

paraneuralen Gebieten erhöhte und die hier entstandenen Antikörper ins Zentralnervensystem hineingerieten oder, daß im Sinne einer älteren Theorie beim Fehlen neugebildeter Immunkörper die bereits vorhandenen von den paraneuralen Organen z. B. von der Haut mobilisiert würden und infolge einer Herabsetzung der Impermeabilität der Schranken ins Zentralnervensystem gerieten.

Hier taucht die Frage auf, ob in normalem oder fieberhaftem Zustande (bzw. während der Fieberkur der Paralytiker) bakterielle Stoffe, Antigene und Immunkörper aus dem Blut ins Zentralnervensystem eindringen können.

Obgleich der Liquorbefund die Vorgänge widerspiegelt, welche im Nervenparenchym sich abspielen, bedeutet dennoch das Vorhandensein eines Stoffes im Liquor noch nicht, daß dieser auch das Nervenparenchym erreicht. Nach *Steiner* verhalten sich in dieser Hinsicht die Hämolysine, Agglutinine, Bakteriolyse, Toxine und Wassermannreagine verschieden. Beim Fehlen sonstiger Anhaltspunkte müssen wir uns auf die Resultate der Liquoruntersuchungen verlassen; doch finden wir nur allgemein orientierende Angaben im Schrifttum.

E. Klineberger beobachtete nach Einbringung von Bakteriophagen in die Blutbahn, daß ein Teil von ihnen in den Liquor übertrat. Ähnliche Feststellungen machte *Demme* nach subcutaner und intravenöser Verabfolgung. Mehr Bakteriophagen gelangten in den Liquor, wenn bei Herpes-Meningoencephalitis in den Kopfgefäßen Hyperämie erzeugt wurde. Beim Menschen wurden der Übertritt von Bakteriophagen bei Paralytikern und Tabikern nachgewiesen. Nach *Singer* und *Münzer* geraten Agglutinine auch unter normalen Verhältnissen von Blut in den Liquor. *Sicard* bestreitet den Übergang von spezifischen Antikörpern. *L. Stern* und *Kafka* konnten im Blut sicher vorhandene Immun- und Bakterienstoffe selbst nach mehreren künstlich erzeugten Fieberanstiegen im Liquor nicht nachweisen. *Bieling* und *Weichbrodt* fanden, daß bei aktiver Immunisierung von rekurrensbehandelten Paralytikern Agglutinine in den Liquor übertreten. *Jakobowsky* hat die Veränderungen der Bestandteile des Liquors während des Malariaanfalls untersucht, doch lieferten seine Versuche keinen Beweis dafür, daß während des Fiebers die Durchlässigkeit der Schranken für Antikörper zunehme. *Walter* nimmt an, daß die Heilwirkung der Malariabehandlung wenigstens zum Teil darauf beruhe, daß Heilstoffe aus dem Blut in den Liquor gelangen; doch gibt er zu, daß Beweise für den Übertritt fehlen.

Für die Beurteilung der abweichenden Angaben ist es wichtig, daß — wie es von *Stern* betont wird — die Permeabilitätsverhältnisse durch die Fieberbehandlung für die einzelnen Stoffe in verschiedener Weise verändert werden. Mit *Stern* sind wir der Meinung, daß eine Änderung der Durchlässigkeit für den einen Stoff nicht eine gleichsinnige Änderung für andere Stoffe beweist. Besonders gilt das für die Blut-Liquorschranke, da diese eine „spezifische Permeabilität“ (*Kafka*) hat. Uns interessiert gerade die Frage, ob antisiphilitische Immunkörper, Schutzstoffe, die

Schranke übertreten können, daher wären für uns nur Untersuchungen von Wert, welche bei der Paralyse ausgeführt wurden. Da solche in der Literatur fehlen, sind wir lediglich auf Hypothesen angewiesen.

Zusammenfassend können wir uns den Wirkungsmechanismus der kombinierten Hyperthermie-Salvarsanbehandlung folgendermaßen vorstellen: Das Salvarsan gelangt auch bei Verabreichung während der Fieberkur nicht ins Gehirnparenchym, hat also keine Möglichkeit, in diesem eine direkte spezifische Wirkung zu entfalten. Es ist aber möglich, daß die indirekte spezifische Salvarsanwirkung im Zentralnervensystem zur Geltung kommt und zwar dadurch, daß die durch das Fieber bewirkte panergische Reaktionsbereitschaft, der Zustand einer allgemeinen Umstimmung, den Organismus gegenüber dem Salvarsan empfindlicher macht; infolgedessen kann das Salvarsan auf den paraneuralen Gebieten eine spezifische Wirkung entfalten und die Bildung von Immunkörpern veranlassen. Es ist ferner möglich, daß infolge einer durch den fieberhaften Zustand bewirkten Erhöhung der Permeabilität sowohl mobilisierte, als auch neugebildete Immunkörper ins Zentralnervensystem eindringen und dort ihre Wirkung ausüben. Schließlich besteht die Möglichkeit, daß auch im Zentralnervensystem „intramural“ das Entstehen von Immunkörpern begünstigt wird. Auf diese Weise hat die Salvarsanbehandlung auf die Remission, welche durch die Fieberkur hervorgerufen wurde, einen günstigen Einfluß.

Literatur.

Bering, Fr.: in *Kolle-Zielers Handbuch*. — *Bieling u. Weichbrodt:* Dtsch. med. Wschr. **1923**, S. 1925. — *Demme:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **130** (1933). — *Dattner:* Fortschr. Neur. **6** (1934). — *Engelmann:* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **133** (1928). — *Gallinek:* Mschr. Psychiatr. **79** (1931). — *Hoff, F.:* Z. exper. Med. **67**. — *Hopf:* Münch. med. Wschr. **1930**, S. 1701. — *Hoff u. Silberstein:* Z. exper. Med. **48** (1925); **49** (1926). — *Jacobowsky:* Zit. nach *Kafka*. — *Jungeblut:* Zit. nach *Lebedewa u. Galanowa*. — *v. Jancsó:* Zbl. Bakter. I Orig. **123**, 129 (1931); **124**, 167 (1932). — Z. exper. Med. **61** (1928). — *v. Jancsó u. Kroo:* Z. Hyg. **112** (1931). — *Kafka, V.:* Arch. f. Psychiatr. **101** (1933). — Die Cerebrospinalflüssigkeit. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1930. — *Kant u. Mann:* Arch. f. Psychiatr. **85** (1928). — *Klineberger, E.:* Zit. nach *Demme*. — *Kolle, W.-K. Zieler:* Handbuch der Salvarsantherapie. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1924. — *Kapusto:* Zbl. Bakter. I Orig. **122** (1931). — *Kumbruch:* Dtsch. med. Wschr. **1930 II**. — *Kroll, M.:* Die neuropathologischen Syndrome. Berlin: Julius Springer 1929. — *Lebedewa u. Galanowa:* Z. Immun.forsch. **74** (1932). — *Morgenstein u. Birjukow:* Zit. nach *Kroll*. — *Mendel:* Zit. nach *Schmid*. — *Nyirő u. Tokay:* Z. Neur. **119** (1929). — *Roeder, F.:* Arch. f. Psychiatr. **103** (1935). — *Roggenbau:* Abh. Neur. usw. **65** (1932). — *Stühmer:* in *Kolle-Zielers Handbuch*. — *Spatz:* Arch. f. Psychiatr. **101** (1933). — *Sicard:* Zit. nach *P. Uljanow*. — *Steiner, G.:* Klinik der Neurosyphilis. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 17. 1. Berlin: Julius Springer 1929. — *Singer u. Münzer:* Zit. nach *Kafka*. — *Schnitzer, R.:* Naturwiss. **1933**, 38; **1928**, Nr 7. — *Scharnke u. Ruete:* Z. Neur. **64** (1921). — *Ullmann:* Zit. nach *Bering*. — *Uljanow:* Z. exper. Med. **64** (1929). — *Voegtlin, Smith, Dyer:* Zit. nach *Bering*. — *Wagner-Jauregg:* Wien. med. Wschr. **1934 I**. — *Walter, Fr. K.:* Arch. f. Psychiatr. **1933**, 101—145. — *Weichbrodt:* Dtsch. med. Wschr. **1921**, 69. — Arch. f. Psychiatr. **61** (1920). — *Weichbrodt-Jahnel:* Dtsch. med. Wschr. **1919 I**.