

Leber-Lues-Salvarsan.

Von

Professor Dr. Heinrichsdorff.

(Eingegangen am 5. August 1922.)

Als ich nach dem Vorgange von *Hoffmann* und *Dürck* in einer gemeinsam mit *Severin* verfaßten Arbeit in den nach Salvarsan beobachteten Fällen von akuter Leberatrophie das Salvarsan als Urheber dieser Erkrankung beschuldigte, folgte eine Reihe von Veröffentlichungen, in denen teils für, teils wider diese Auffassung Stellung genommen wurde. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Mehrzahl der *klinischen* Beobachter sich der Berechtigung dieses Standpunktes nicht entziehen konnte, wenn auch erst in der Debatte über den Spätikerus (Berl. Dermatol. Gesellsch. 1919) und in der Berliner Salvarsandiskussion (Med. Gesellsch. 1922) die Auffassung durchdrang, daß wir in dem Salvarsan einen ätiologischen Faktor für die akute gelbe Leberatrophie zu sehen haben. Zuletzt hat *Jadassohn* in seinem Vortrage über heilende und schädigende Wirkungen des Salvarsans (Schles. Gesellsch., Breslau 1922) sich unzweideutig dafür ausgesprochen, daß die akute gelbe Leberatrophie auf Rechnung des Salvarsans zu setzen sei. Bei den *pathologisch-anatomischen* Autoren dagegen herrscht im allgemeinen die Ansicht vor, daß die Syphilis die akute gelbe Leberatrophie auch in den nach Salvarsan beobachteten Fällen hervorrufe. Nur *Sternberg* steht auf dem Standpunkt der Salvarsanschädigung. Vorsichtiger drücken sich *Hanser*, *Lubarsch* und *Kaufmann* aus, die an ein Zusammenwirken beider Faktoren denken, und ganz ablehnend verhalten sich *B. Fischer* und *G. Herxheimer*¹⁾. Wenn ich mit *B. Fischer*, dem ältesten Gegner dieser Anschauung, beginnen darf, so stellt dieser der von uns vertretenen Ansicht die Behauptung entgegen, es handle sich bei dem Zusammentreffen von Salvarsantherapie und akuter gelber Leberatrophie um ein zufälliges Ereignis. Schon damals, im Jahre 1915, waren genügend Fälle von akuter Atrophie nach Salvarsanbehandlung bekannt, daß man bei dem post hoc sehr wohl an ein ergo propter hoc denken mußte. In der späteren Zeit wurde dieser Zusammenhang so oft beobachtet, daß von einem Zufall nimmermehr die Rede sein kann. Seltsamerweise setzt sich *Herxheimer* in seiner aus-

¹⁾ Siehe dazu die einschränkende Anmerkung auf S. 545.

führlichen Behandlung dieser Frage mit diesem merkwürdigen zeitlichen Zusammentreffen von Salvarsantherapie und akuter gelber Leberatrophie nicht weiter auseinander, weil ihm ebenso wie *Fischer* die unbestreitbare und auch von mir nie bestrittene Tatsache, daß Syphilis akute Atrophie hervorrufen kann, genügt, um das Salvarsan als Urheber auszuschalten. Ich habe damals im Beginne der Salvarsanära dieses Moment, das ich auch heute noch als ein sehr wichtiges Argument schätze, als ausschlaggebend hingestellt, weil bei der immerhin geringen Zahl der bis dahin bekannten Fälle eine vergleichende Untersuchung derluetischen Spontanatrophie und der Salvarsanatrophie noch nicht angestellt werden konnte. Im Laufe der Zeit sind aber doch gewisse Unterschiede hervorgetreten, und außerdem die Beobachtungen auf dem Gebiete des Spätikterus und bei nicht syphilitischen Affektionen, die mit Salvarsan behandelt worden waren, hinzugekommen, daß man nun auf breiterer Grundlage die Salvarsanatrophie und ihr Verhältnis zur Syphilis erörtern kann.

Wenn man die Leberveränderungen, die nach Salvarsan auftreten, ins Auge faßt, so kann man perakute, akute und subakute resp. chronische Veränderungen unterscheiden. Fälle von perakuter Leberdegeneration haben *Hanser* und ich gesehen. *Hanser* einen Fall von totaler Nekrose mit Verkleinerung der Leber (sein Fall 12), ich einen von zentralhämorrhagischer Läppchennekrose mit Vergrößerung der Leber. Ferner hat *Kuczynski* einen Fall von peripherer Läppchennekrose angetroffen. Alle diese Fälle verliefen in wenigen Tagen tödlich. Die ersten beiden kann man als Anfangsstadien einer akuten Atrophie deuten, da diese auch im Zentrum der Läppchen beginnt. Der Befund von *Kuczynski* ist darum interessant, weil er diejenigen Veränderungen bietet, welche man auch bei experimenteller Arsenvergiftung am Tier beobachten kann. Verschieden von diesen Fällen ist ein zweiter Fall *Hansers* (sein Fall 13), wo die Dauer der Erkrankung 20 Tage betrug, die Leber nur mäßig verkleinert war und makroskopisch auch durchaus nicht den Eindruck einer akuten Leberatrophie machte: „Abgesehen von spärlicher Cirrhose und Gallengangswucherungen fanden sich in ungleichmäßiger Verteilung Leberzellennekrosenherde der verschiedensten Form und Größe. Ein Teil des restierenden Leberparenchyms bestand aus auffallend großen Zellen, deren Färbbarkeit bei gleichzeitig stark galliger Pigmentierung gelitten hat. Auch umschriebene Hämorragien konnten festgestellt werden. Im Gegensatz zu dem sonst üblichen Bilde ist hervorzuheben, daß die Vorgänge von Atrophie, Regeneration, Entzündung usw. nicht das Lebergewebe in seiner ganzen Ausdehnung betroffen haben, sondern, daß es sich um regellos verteilte Herde handelt, die bei wechselnder Größe mehrere benachbarte Acinuskomplexe befallen haben können. Entzündung und

Gallengangswucherung ist nur gering.“ Wir sehen also, daß ein Teil dieser Leute gar nicht an der akuten Atrophie stirbt, sondern an der Intoxikation, und die Leber ist hier in ganz verschiedener Weise zerstört. Sie gehen manchmal schon zugrunde, bevor eine Atrophie sich ausgebildet hat und die Leberveränderung ist lediglich das Symptom der Vergiftung, aber keineswegs wie bei der akuten Atrophie eine ausreichende Erklärung für den Eintritt des Todes.

Kommen wir nun auf die eigentliche Leberatrophie zu sprechen, so muß von vornherein bemerkt werden, daß die typisch-akuten Atrophien selten sind. Scheinbar ist der Fall von *Täge-Aschoff* ein solcher gewesen. Ich habe in dem mir zur Verfügung stehenden Material zwei Fälle gesehen. Die ganze Leber ist dabei degeneriert und befindet sich teils im gelben, teils im roten Stadium der Atrophie. Knotenförmige Leberregenerate werden dagegen vermißt. Am häufigsten sind entschieden die Fälle von subakuter bzw. von subchronischer Atrophie, die zum Teil mit Ascites einhergehen.

Vergleicht man hiermit die Beobachtungen an syphilitischer Spontanatrophie, so kann ich *Herxheimer* durchaus nicht beistimmen, wenn er sie für vollkommen identisch mit denen bei Salvarsanatrophie hält. Wenn man die histologischen Beschreibungen aus der Zeit vor Anwendung der Salvarsantherapie liest, so hat man durchaus den Eindruck, daß es sich in der großen Mehrzahl der Fälle wirklich um *akute* Atrophie gehandelt hat. Wohl sind auch einzelne Fälle mit älteren reparativen Veränderungen beschrieben worden (*Richter*), aber wirkliche Leberzellenregenerate gehören doch zu den großen Seltenheiten (*Neumann*). Auch *Herxheimer* hat offenbar einen solchen Fall vor sich gehabt. Nicht alle diese Beobachtungen sind übrigens einwandfrei. So habe ich in dem Fall, den *Hanser* veröffentlicht hat (sein Fall 10), wo auffallen mußte, daß bei einer ganz frischen Syphilis im Stadium des Exanthemausbruches bereits eine cirrhotische Leber mit starkem Ascites bestand, durch Befragen der Angehörigen ermittelt, daß die Patientin, eine Lebedame, Jahre hindurch starken Alkoholmissbrauch getrieben hat. Es wäre also durchaus möglich, daß sich hier auf einen älteren cirrhotischen Prozeß im Anschluß an den Ausbruch des Exanthems, eine akute Zelldegeneration aufgefropft hat. Dieses gleichzeitige Auftreten mit dem Exanthem ist übrigens ein Punkt, auf den alle Beobachter, die die akute Atrophie bei Syphilis beschrieben haben, ein Hauptgewicht legen, und womit sie die ätiologische Bedeutung der Lues für die akute Atrophie begründen. Ganz anders ist das Verhalten der Salvarsanatrophien. Diese treten ganz unabhängig vom Exanthem auf. Sie werden auch im Primärstadium und im Sekundärstadium unabhängig vom Exanthem beobachtet. Besonders lehrreich ist hier der Fall von *Täge-Aschoff*. Hier waren infolge einer kombinierten Kur die syphilitischen Symptome

verschwunden und der Wassermann negativ geworden. Nach einem Vierteljahr wird aus prophylaktischen Gründen bei negativem Wassermann eine zweite Kur gemacht, ohne daß Erscheinungen bestanden hätten, und nach einem weiteren Vierteljahr eine dritte Kur wieder bei Fehlen aller Syphilissymptome und bei negativem Wassermann. Da stellt sich während dieser Behandlung eine akute Atrophie ein, sonst nichts, was auf Syphilis hindeutet. Mit welchem Rechte behauptet man da die syphilitische Natur der Erkrankung? Es liegt doch viel näher, sie auf das Salvarsan zu beziehen.

Abgesehen nun von der sekundären Periode ist die Salvarsanatrophie von *Arndt* auch im tertiären Stadium der Lues beobachtet worden, und zwar bei einem serpignösen Syphilid, das längst abgeheilt war, als die akute Atrophie auftrat. Ich selber verfüge über eine Beobachtung an einer Kranken, die an cerebrospinaler Lues litt. Sie war vor 25 Jahren von ihrem Manne infiziert worden und erkrankte vor 11 Jahren an einer linksseitigen Augenmuskellähmung. Vor einem halben Jahre wurde sie wegen einer suspekten Erkrankung am rechten kleinen Finger, die nicht heilte, einer kombinierten Kur unterworfen. Im Juni wurde die Kur beendigt, im August erkrankte die Frau an Gelbsucht, und im September verstarb sie an einer subakuten Atrophie. Mein im Jahre 1913 veröffentlichter Fall von zentraler hämorragischer Lebernekrose wurde bei einem Tabiker beobachtet. Wir sehen also, daß die akute gelbe Leberatrophie nach Salvarsan in allen Stadien der Lues beobachtet wird, allerdings hauptsächlich im zweiten Stadium, und das erklärt sich wohl aus demselben Grunde, warum zu dieser Zeit auch die Spontanatrophie bei Lues beobachtet wird: nämlich aus einer besonderen Disposition dieser Krankheitsperiode für das Auftreten der akuten Atrophie. Ein weiterer Punkt, auf den *Herxheimer* auch fast gar nicht eingeht, und der von außerordentlicher Wichtigkeit ist, ist der Anteil der beiden Geschlechter an dieser Erkrankung. Bekanntlich tritt die akute gelbe Leberatrophie sowohl im allgemeinen wie auch bei der Lues vorzugsweise bei Frauen auf. Die akute Atrophie nach Salvarsan wird nun ebenso häufig bei Männern wie bei Frauen beobachtet. Das zeigt ganz deutlich die große Statistik von *Meyer*, ebenso wie meine eigene. Unter den 11 Fällen von Salvarsanatrophie, die ich hier beobachtet habe, finden sich 6 Männer und 5 Frauen.

Hieraus geht hervor, daß das Auftreten der gelben Leberatrophie nach der Salvarsanbehandlung nicht nur *für* die ätiologische Rolle des Salvarsans, sondern, daß auch eine ganze Reihe von Gründen *gegen* die ätiologische Bedeutung der Syphilis spricht:

1. Das atypische Verhalten der Leberveränderungen,
2. Das Vorkommen in allen Stadien der Lues,

3. Die gleiche Beteiligung des männlichen Geschlechtes.

Immerhin muß man zugeben, daß alles das bisher Vorgebrachte doch nicht mit absoluter Sicherheit die leberschädigende Wirkung des Salvarsans beweist, da man annehmen könnte, daß das Salvarsan lediglich die Rolle eines Agent provocateur spielt, daß durch seine Einführung in den Organismus eine so starke Aktivierung des syphilitischen Virus eintrete, daß nunmehr alle Regeln über das Auftreten der luetischen Atrophie umgestoßen werden.

Gegen diese Annahme ist allerdings anzuführen, daß wohl die akute Atrophie nach Salvarsan, niemals aber syphilitische Erscheinungen darnach auftreten. Unseres Erachtens müßten also auch die, welche an ein Hepatorezidiv glauben, eine leberschädigende Wirkung des Salvarsans anerkennen, da es sonst unverständlich wäre, warum eine bei Syphilis so seltene Affektion wie die akute gelbe Leberatrophie durch das Salvarsan herbeigeführt wird, nicht aber spezifische Symptome, an deren luetischer Natur kein Zweifel ist. In dem für die ganze Frage ausschlaggebenden Punkte der Leberschädigung begegnen sich also im Grunde genommen beide Anschauungen.

Der stärkste Beweis für die salvarsanotoxische Ätiologie liegt aber offenbar in dem Auftreten von Leberschädigungen in Fällen, wo gar keine Syphilis vorhanden ist. Diese Fälle sind naturgemäß viel seltener als die bei Syphilis, weil bei keiner anderen Krankheit so häufig Salvarsan angewendet worden ist.

Zunächst ist eine Reihe von *Ikterusfällen* nach Salvarsan beobachtet worden, so von *Iversen* bei Recurrens, von *Pulvermacher* bei Lichen ruber, von *Zimmern* bei Malaria, Ulcus molle und Herpes zoster, und selbst beim Versuchstier hat *Kolle* Ikterus gesehen. Daß dieser Ikterus auf einer Leberschädigung beruht, ist für mich außer allem Zweifel. Der Versuch *Herxheimers*¹⁾ und anderer, diese Erkrankung als „katarrhalischen“ Ikterus hinzustellen, ist höchst unglücklich, denn was ist ein katarrhalischer Ikterus? Die alte Auffassung, daß er mechanisch durch einen Schleimpfropfverschluß der Papilla Vateri zu stande komme, also ein Stauungskterus sei, ist durch keine einzige anatomische Beobachtung bewiesen. Der Fall von *Neußer-Tölg*, der von *Kundrat* seziert worden ist und immer als Beleg angeführt wird, war durch einen Schleimhautpolypen bedingt, der das Lumen des Choledochus verlegte, und so natürlich ebenso wie ein Tumor oder ein Stein eine extreme Gallenstauung verursachte. Bei allen anderen Fällen ist eine Gallenstauung nicht nachgewiesen. Das einzige, was man

¹⁾ Nach Abschluß des Manuskripts sehe ich, daß *Herxheimer* neuerdings zugibt, daß man eine scharfe Grenze zwischen Icterus catarrhalis und akuter Leberatrophie nicht ziehen könne, und daß insofern das Salvarsan möglicherweise doch einen Anteil an der Entstehung der akuten g. Leberatrophie haben könne.

gelten lassen kann, ist die Möglichkeit, daß vom Darm aus in die Gallenwege Bakterien eindringen und das Leberparenchym schädigen. In-dessen müßten diese Vorgänge doch mit einer Wandschädigung der Gallengänge verknüpft sein, und gerade diese ist bisher bei den wenigen Fällen von Icterus catarrhalis, die man bisher anatomisch untersuchen konnte, nicht festgestellt. Ich halte deswegen auch diesen Weg für das Zustandekommen des Ikterus für durchaus zweifelhaft. Dagegen sind von *Eppinger* bei Leuten, die an Tetanus gestorben waren und an einem Icterus catarrhalis gelitten hatten, Sektionsbefunde erhoben worden, wo das Leberparenchym in diffuser Weise die Zeichen der Degeneration und Nekrose aufwies. Dieses sind die einzigen positiven Grundlagen unserer anatomischen Kenntnisse vom katarrhalischen Ikterus, und sie zeigen, daß es sich hierbei ebenso wie bei der akuten Leberatrophie und ihren Anfangsstadien um eine Parenchymdegeneration handelt, die nur nicht so intensiv und ausgedehnt ist wie bei dieser Erkrankung. Dabei ist es ganz gleichgültig, ob die Entstehung beider Erkrankungen, wie *Umber* will, auf chologenem oder, wie wir wollen, auf hämotogenem Wege erfolgt. Mit diesen Tatsachen ist auch der klinisch oft beobachtete Übergang von katarrhalischem Ikterus in akute gelbe Leberatrophie gut vereinbar. Ist die Erkrankung des Leberparenchyms nicht sehr hochgradig, so kann sie, zumal bei der bekannten Regenerationsfähigkeit des Organs, glatt ausheilen; das ist doch eigentlich selbstverständlich, nachdem wir wissen, daß selbst eine akute Leberatrophie ausheilen kann.

Merkwürdigerweise sind bei Nichtluetischen bisher nur Fälle von *Salvarsanikterus*, aber kein Fall von *Salvarsanatrophie* beschrieben worden. Dadurch kam immer wieder eine gewisse Unsicherheit in die ganze Beurteilung der Frage. Diese ist jetzt behoben, nachdem *Helly* gelegentlich der Diskussion zum Vortrage *Hansers* mitgeteilt hat, daß er „im Felde drei Fälle von akuter Leberatrophie gesehen habe, von denen einer luetisch, die beiden anderen luesfrei und malarialkrank, alle allerdings mit Salvarsan behandelt waren“. Es ist also bei Malaria nach Salvarsanbehandlung sowohl Ikterus wie akute gelbe Leberatrophie beobachtet worden, und hier kann man nun nicht die Sache auf die Grundkrankheit abwälzen, da sonst keine akuten Leberatrophien bei Malaria vorkommen. Damit ist auch der Schlußstein in den Bau unserer Beweisführung eingefügt.

Wir sehen also, daß die Gründe, die *Herxheimer* bewogen haben, den Spätikterus auf das Schuldskonto des Salvarsans zu setzen, auch für die akute gelbe Leberatrophie gelten, so daß wir nach wie vor an dieser Ätiologie festhalten.

Soll nun aber die Syphilis ganz aus dem Spiele bleiben? Tatsache ist doch, daß akute Atrophie auch ohne Salvarsan bei Syphilis vor-

kommt, und ferner, daß die meisten, die nach Salvarsan Atrophie bekommen, eine Syphilis haben. Was folgt daraus? Daß gewiß auch die Syphilis einen Anteil an dieser Sache hat. Mit anderen Worten: das Salvarsan wird um so eher seine leberschädigende Wirkung entfalten können, wenn es bei einem syphilitischen Organismus angewendet wird. Beides sind aber vollkommen koordinierte Noxen. Etwas Ähnliches beobachten wir auch sonst. Es gibt Fälle, wo eine syphilitische Gravida eine akute Atrophie bekommt. Welches hier der Hauptfaktor ist, wird sich nach den Verhältnissen des Einzelfalls richten: tritt die Erkrankung mit dem syphilitischen Exanthem auf, so wird man die Syphilis als die Hauptursache, die Gravidität als unterstützendes Moment auffassen. Tritt — was auch beobachtet ist (*Bendig*) — Salvarsan, Syphilis und Gravidität gemeinsam als Ursache auf, so wird man, wenn die Krankheit im Anschluß oder während der Salvarsankur auftritt, dieser die Hauptschuld zumessen und den anderen Faktoren eine sekundierende Rolle zuweisen.

Die Besprechung dieser Frage wäre aber nicht vollständig, wenn man sich nicht noch mit zwei Einwänden unserer Gegner befassen würde, und das sind

1. die Beobachtung, daß das Salvarsan auch heilende Wirkungen beim Ikterus und der akuten Atrophie entfalten kann,
2. daß die akute Atrophie bei Syphilis angeblich nicht zugenommen habe.

Zu 1. Erstaunlich ist, daß weite Kreise mit der Wirkung von sog. Giften auf das tierische Gewebe so gar nicht vertraut sind. Wir wissen doch durch zahllose experimentelle und histologische Erfahrungen, daß die Wirkung in den Organismus eingeführter chemischer Körper eine ganz verschiedene und völlig entgegengesetzte sein kann. Das hängt wahrscheinlich von der Konzentration des Stoffes am Orte der Wirkung ab, und diese ist nicht notwendig abhängig von der äußeren Dosierung. Im allgemeinen wird zwar eine sehr reichliche Menge verabreicht — eine Giftwirkung, eine sehr geringe — eine Reizwirkung hervorrufen, aber es kann infolge der *Verteilung* im Organismus die Konzentration an verschiedenen Orten ganz verschieden sein, so daß sogar eine große verabreichte Menge ohne Beschwerden vertragen wird, während eine geringe Dosis tödlich wirken kann. Das kommt natürlich auch auf die Empfindlichkeit der einzelnen Organe gegenüber dem Mittel, auf den Funktionszustand der Organe, auf Disposition von Personen und Rasse an, die zu gewissen Zeiten auch verschieden sein kann. So unmöglich es ist, alle diese Faktoren im Einzelfalle zu bestimmen, so einwandfrei beobachtet ist die Tatsache der verschiedenen und entgegengesetzten Wirkung. An allen Organen kann man dieses Nebeneinander von Aufbau und Abbau wahrnehmen, bei keinem

Organ aber so deutlich wie an der Leber, und von den Krankheiten der Leber ist es gerade die akute gelbe Leberatrophie, die in dem größtartigsten Ausmaße beide Erscheinungen miteinander vereinigt. (Ich halte also die Regeneration nicht einfach für eine Folge der Degeneration, sondern nehme an, daß sie *vor, gleichzeitig* und *nach* der Degeneration auftritt.) Auf die uns hier beschäftigende Frage angewendet, ist es von dem *Arsen* seit langem bekannt, daß es die Leberzellen einerseits zur Neubildung anregen, andererseits zerstören kann. Wenn also in dem Falle von *Umber* eine akute Atrophie durch eine vorsichtige Gabe von Salvarsan zur Heilung gekommen ist, und dasselbe vom Salvarsan- und luetischen Ikterus berichtet wird, so steht diese Tatsache durchaus im Einklang mit unseren sonstigen Erfahrungen, und vom theoretischen Standpunkt aus ist gegen eine solche Behandlung nichts einzuwenden. Praktisch aber müßte man dagegen geltend machen, daß man diese regenerative Wirkung des Mittels nicht sicher in der Hand hat, daß in vielen Fällen eine heilende Wirkung bei diesen Krankheitszuständen durchaus vermißt wird, und daß das *Nil nocere* um so mehr Beachtung verdient, als nicht nur der Ikterus, sondern sogar die akute Atrophie spontan ausheilen kann.

Zu 2. Wenn schließlich gesagt wird, die akute Atrophie bei Luetischen hätte während der Salvarsanbehandlung der Lues nicht zugemessen, so ist das eine ungeheuer kühne Behauptung. Früher war die akute Atrophie bei Lues außerordentlich selten, so daß *Neumann* im Jahre 1904 in seinem bekannten Handbuch diese Ätiologie noch keineswegs als erwiesen ansieht. Auch *Lesser* betont 1907 in seinem Lehrbuch die Seltenheit dieses Vorkommens. Jeder einzelne Fall wurde damals sorgfältig gesammelt, und so konnten *Veszprémy* und *Kanitz* bis zum Jahre 1907 nur 36 Fälle aus der gesamten Literatur zusammenstellen. Heute ist das ganz anders geworden. Die Lues spielt jetzt die Hauptrolle in der Ätiologie der akuten Atrophie, so daß einzelne Beobachter (*Citron, Meyer*) geneigt sind, fast alle Fälle auf Syphilis zurückzuführen.

Bei einer kritischen Untersuchung dieser Frage muß ich nun zunächst feststellen, daß die Angabe *Herxheimers*, es gäbe 69 Fälle von syphilitischer Spontanatrophie, auf einem Irrtum beruht. Von den bei *Herxheimer* angegebenen Fällen kommen außer den 36, die *Veszprémy* und *Kanitz* gefunden haben, nur noch ein Fall von *Niel Schnuren*, ein Fall von *Bendig*, zwei Fälle von *Buraczinski*, ein Fall von *Braunschweig*, ein Fall von *Gräf*, ein Fall von *W. Fischer*, ein Fall von *B. Fischer*, zwei Fälle von *Umber*, ein Fall von *Citron* und ein Fall von *Herxheimer* in Betracht. Das sind 48 Fälle. Die 69 Fälle *Herxheimers* erklären sich daraus, daß er zunächst die 10 von *Veszprémy* und *Kanitz* mit Recht beanstandeten Fälle der Zusammenstellung von *Richter* mitzählt. Dann

einen Fall von *Quincke* und *Hoppe-Seyler*, den ich nicht habe finden können, dann einen Fall von *Kuczynski*, den ich gleichfalls nicht gefunden habe, da dieser Autor nur einen Fall von Salvarsanbehandlung beschreibt, dann den Fall von *Melchior*, der ganz anders gedeutet werden muß: ein Hepar lobatum mit subakuter Leberatrophie, deren Ursache unbekannt ist, ferner den Fall von *Reichmann*, der von seinem Autor nicht als syphilitisch betrachtet wird. Von seinen eigenen Fällen ist nur einer sicher nicht mit Salvarsan behandelt worden, nicht zwei oder drei, wie er meint, ferner sind von den fünf Fällen *Citrons* auch nur einer vor der Salvarsanbehandlung erkrankt, und von den vier Fällen von *Umber* sind nur zwei nachweislich syphilitisch; bei dem dritten, einem Kinde, ist von Syphilis überhaupt nicht die Rede, und der vierte betrifft eine *Puella publica*. Bei dieser kann man wohl eine überstandene Lues vermuten, aber nicht als erwiesen ansehen. Aber selbst zugegeben, sie hat eine Lues durchgemacht, kann denn nicht eine Prostituierte ebenso wie jede andere eine akute Atrophie bekommen, ohne daß Lues dabei im Spiele ist? Die luetische Ätiologie wird erst durch das fast gleichzeitige Vorkommen mit dem luetischen Exanthem bewiesen, wie *Richter* gezeigt hat.

Ich habe den bestimmten Eindruck, daß dier mit ungleichem Maß gemessen wird, daß man der syphilitischen Ätiologie den weitesten Spielraum läßt, der Salvarsanschädigung aber hyperkritisch begegnet. Wenn *Herxheimer* z. B. den Fall von *Hoffmann* und *Dürck* ablehnt und sich dabei auf mich beruft, so muß ich das zurückweisen. Damals, im Beginne der Salvarsanära kam es darauf an, nur solche Fälle beizubringen, wo der Zusammenhang zwischen Salvarsan und Leberatrophie in die Augen springt. Der Fall von *Hoffmann* und *Dürck* genügte nicht dieser Forderung, weil zwischen den Salvarsaninjektionen und dem Auftreten der Lebererkrankung ein Zeitraum von mehreren Wochen lag. Da konnte man immer den Einwand machen, daß der Zusammenhang nicht erwiesen sei. Dasselbe gilt von dem zweiten der von *Severin* und mir beschriebenen Fälle. Heute liegen die Verhältnisse ganz anders wie früher. Heute sind so viel Fälle von Salvarsanatrophie beschrieben, daß der Zusammenhang gar nicht mehr bezweifelt werden kann, ferner haben wir den Spätikterus kennengelernt, der 3—5 Monate nach der letzten Injektion auftritt, und *Herxheimer* hebt selbst ausdrücklich hervor, daß dieses Intervall kein Gegengrund für einen solchen Zusammenhang ist. Bei meinem dritten Fall, der mit einem Herzfehler kompliziert war, ist heute auch nicht mehr an der ätiologischen Rolle des Salvarsans zu zweifeln.

Wenn wir nunmehr an die Beantwortung der Frage gehen: Hat die Zahl der luetischen Leberatrophie zugenommen? so ergibt sich folgendes: Aus der gesamten Weltliteratur lassen sich bis zum Jahre 1911

nur 43 sichere Fälle von luetischer Leberatrophie auffinden. In den ersten 12 Jahren der Salvarsanbehandlung werden allein von vier Beobachtern ebensoviel Fälle mitgeteilt: *Meyer* 18 Fälle, *Lubarsch* 7 Fälle, *Herxheimer* 6 Fälle, *Heinrichsdorff* 13 Fälle (s. unten), zusammen 44 Fälle. Die Steigerung ist damit ohne weiteres erwiesen.

Nun ist aber aus allen Berichten der letzten Zeit zu ersehen, daß die akute Atrophie überhaupt bedeutend an Zahl zugenommen hat. Es wäre also, wenn man nur die absoluten Zahlen betrachtet, sehr wohl denkbar, daß die Vermehrung der Atrophien bei Lues sich in den Grenzen dieser allgemeinen Steigerung hält. Wenn man aber das Zahlenverhältnis der syphilitischen Atrophien zu den akuten Atrophien überhaupt, sowohl vor als während der Salvarsanära ermittelt, so ergibt sich auch eine relative Häufung: dank dem liebenswürdigen Entgegenkommen von Prof. *Henke* habe ich mit Hilfe des Medizinalpraktikanten *Langen* aus den Sektionsbüchern der drei Pathologischen Institute in Breslau folgendes festgestellt: 1878—1908 (30 Jahre) 10 Fälle akuter Leberatrophie, 2 bei Syphilis, 1910—1921 (12 Jahre) 43 Fälle akuter Leberatrophie, 13 bei Syphilis. Während also früher¹⁾ höchstens der 5. Teil der Fälle syphilitisch war, ist es jetzt der 3. Teil aller Fälle, oder, anders ausgedrückt, während die Zahl der akuten Atrophien um das 4,3fache gestiegen ist, ist die Zahl der syphilitischen Atrophien fast um das 7fache gestiegen.

Im Verhältnis zu den in Rechnung gestellten Zeiträumen ist die Zahl der akuten Atrophien aber viel stärker gestiegen. Während früher auf 30 Jahre nur 10 Fälle kamen, also auf alle 3 Jahre ein Fall, kommen seit 1910 auf 12 Jahre 43 Fälle, also auf 1 Jahr 3,5 Fälle. Diese Frequenzsteigerung beginnt merkwürdigerweise zur selben Zeit wie die Anwendung des Salvarsans, nicht, wie sonst berichtet wird, erst in den letzten Jahren. In diesen ist allerdings die Häufung eine ganz außergewöhnliche: Während wir in den 10 Jahren von 1911—1919 22 Fälle hatten, beobachteten wir allein in den Jahren 1920 und 1921 21 Fälle von akuter Leberatrophie. Hieraus ist ersichtlich, daß weder die anfängliche noch die spätere Steigerung der Frequenz ihre Ursache im Kriege hat, wie vielfach behauptet wird; denn die erstere liegt vor dem Beginn, die spätere nach dem Ende des Krieges.

Welcher Art ist nun die Beziehung des Salvarsans zu dieser Häufung der Fälle? Das Salvarsan kann nicht als die Ursache der Steigerung aufgefaßt werden; denn es gibt zahlreiche Fälle, die nicht mit

¹⁾ Bei der geringen Zahl der vor 1910 vorgekommenen Fälle von akuter Atrophie ist es wahrscheinlich, daß der Prozentsatz der Syphilis nicht den wirklichen Verhältnissen entspricht. Er scheint in dieser Statistik zufällig sehr hoch zu sein, da die größeren Statistiken von *Lebert* und *Tierfelder* nur 10% resp. 6% Fälle bei Syphilis aufweisen.

Salvarsan behandelt worden sind. Wohl aber ist denkbar, daß bei der vorhandenen Neigung zur Erkrankung an akuter Atrophie (Ikterusbereitschaft) das Salvarsan relativ häufig Veranlassung zu akuter Atrophie gibt. Die Tatsache der Ikterusbereitschaft genügt aber keineswegs, um — ohne Zuhilfenahme des Salvarsans — die Steigerung der syphilitischen Atrophien zu erklären. Denn bei der Gravidität sehen wir trotz bestehender Ikterusbereitschaft die akute Atrophie viel seltener auftreten als früher (Statistik von *Tierfelder*). Mir scheint die starke Abnahme der Graviditätsatrophie auf ähnlichen Gründen zu beruhen wie die jetzt beobachtete starke Zunahme der Salvarsanatrophie: die frühere Häufigkeit der akuten gelben Leberatrophie bei Graviden beruhte gar nicht auf der Gravidität, sondern auf Vergiftung mit Phosphor, der als Abortivum benutzt wurde, die jetzige Häufigkeit der akuten gelben Leberatrophie bei Syphilis beruht nicht auf der Syphilis, sondern auf Salvarsanvergiftung. Ohne diese Vergiftungen ist die akute Atrophie bei beiden Krankheiten ein sehr seltenes Ereignis.
