

HISTORISCH PERSPECTIEF DE EERSTE WERELDOORLOG EN DE GENEESKUNDE

Behandeling van syfilis met malaria of warmte

Jan Peter Verhave

Tot het einde van de Tweede Wereldoorlog was syfilis een wijdverbreide geslachtsziekte. Deze stigmatiserende infectieziekte leidde tot geestelijke aftakeling, verlamming en uiteindelijk de dood. De geschiedenis van syfilis is bekend geworden door de 'malariatherapie', die vanaf de Eerste Wereldoorlog werd toegepast bij patiënten met *dementia paralytica*. In 1917 wekte de Oostenrijkse arts Julius Wagner-Jauregg (1857-1940) koorts op bij deze patiënten door infectie met malariaparasieten; voor zijn ontdekking van de helende werking van malariakoorts kreeg hij in 1927 de Nobelprijs. Een nergens geciteerde bron is een interview dat de Amerikaanse bacterioloog en wetenschapsjournalist Paul de Kruif in 1930 had met Wagner-Jauregg. Het verslag hiervan en De Kruifs latere betrokkenheid bij de mechanische warmtebehandeling van patiënten met syfilis vormen de inspiratie voor dit artikel. Toen penicilline beschikbaar kwam waren beide behandelingen echter niet meer nodig.

In zijn jonge jaren deed de Oostenrijkse arts Julius Wagner-Jauregg (1857-1940) een interessante klinische observatie (figuur 1). Na een koortsende infectie 'ontwaakten' 2 van zijn patiënten met *dementia paralytica* uit hun psychosen: de een na buiktyfus (zenuwzinkingskoorts), de ander na erysipelas (wondroos). In de medische literatuur vond hij meerdere voorbeelden van waarnemingen dat koorts voorafging aan verbetering van de mentale situatie van zenuwzieken. Wagner-Jauregg kwam hierdoor op het idee dat malaria en wondkoorts geschikt zouden zijn voor experimenten en publiceerde zijn theorie in 1887.

Vanaf 1890 ging hij zelf experimenten doen en gebruikte hij de tuberculine van Koch om koorts op te wekken bij een groot aantal psychotische patiënten. Het resultaat was, zoals hij zei, 'comme ci, comme ça'. Dit kwam doordat hij – zoals hij zich later realiseerde – patiënten met diverse psychosen had gebruikt. Intussen was hij in 1889 hoogleraar psychiatrie en neurologie geworden, eerst te Graz en vanaf 1893 in Wenen.

In de eerste jaren van de nieuwe eeuw werd er steeds meer ontdekt over syfilis. Fritz Schaudinn had in 1905 de spirocheet gevonden in weefsel van een overleden patiënt met lues. Kort daarna ontwikkelde August von Wassermann een serologische test op liquor voor het aantonen van syfilis. Wagner-Jauregg richtte zich nu op patiënten met bewezen *dementia paralytica*. Door gebruik van tuberculine zag hij meer en langdurigere remissies. In 1909 rapporteerde Wagner-Jauregg op een internationaal medisch congres dat remissies nooit zonder recidieven bleven, maar dat de resultaten toch hoopgevend waren. Hij ging nog jaren door met het gebruik van tuberculine en stafylokokken, zeker toen hij ook nog jodium-kwikverbindingen en arsfenamine toepaste. Dat laatste middel was in 1906 ontdekt door Paul Ehrlich, maar deze 'Zauberkuugel' (Paul de Kruif gebruikte als eerste de term 'magic bullet') tegen neuroloes was niet zonder bijwerkingen. In 1911 werd neoarsfenamine op de markt gebracht.

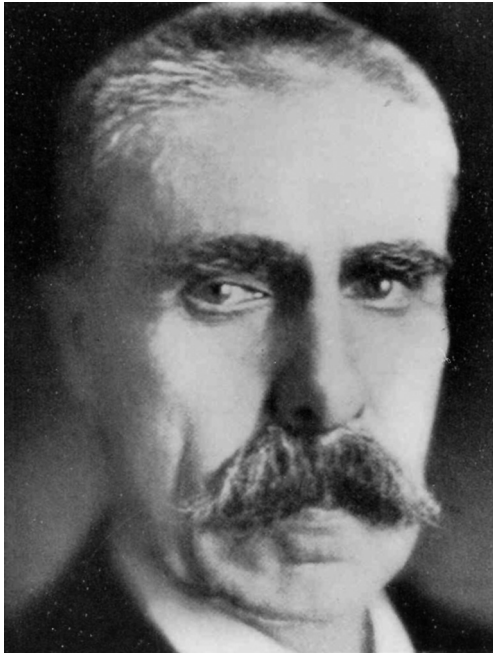
De experimenten van Wagner-Jauregg trokken weinig aandacht en zijn ideaal om te experimenteren met malaria was in Wenen buiten bereik.

NA 30 JAAR TOCH GELIJK GEKREGEN

Pas in 1917 kreeg Wagner-Jauregg de mogelijkheid om zijn 30 jaar oude hypothese te toetsen. Op 17 juni werd

Malden.

Dr. J.P. Verhave, parasitoloog n.p. en medisch historicus
(jpverhave@hotmail.com).



FIGUUR 1 Julius Wagner-Jauregg (1857-1940).

hem gemeld dat er een soldaat was binnengebracht in de psychiatrische kliniek met een shellshock, die ook nog malaria had. Behandelen met kinine? 'Da kam mir wie ein Blitz der Gedanke, mit dem Blut dieses Malarikers Paralytiker zu impfen', herinnerde de bejaarde professor zich.

Hij liet eerst bloed afnemen, dat vervolgens in een schram op de arm van een krankzinnige toneelspeler werd gewreven; een waanzinnige postbeampte kreeg dezelfde behandeling. Toen de malaria 'aangeslagen' was, werd hun bloed subcutaan ingespoten bij 7 andere patiënten. Malaria tertiana, dat wordt veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, geeft hevige koortsaanvallen, die goed met kinine waren te beheersen. Toch overleed de postbeampte aan convulsies. Bij 2 andere patiënten hielp het experiment niet.

Maar 6 van de 9 patiënten met dementia paralytica die ten dode waren opgeschreven, genazen aanvankelijk en konden terugkeren in de maatschappij. Een van hen was een trambestuurder, die als militair gediend had, maar die met psychosen was opgenomen. Na zijn genezing voegde hij zich weer bij zijn regiment. In de 10 jaar na de behandeling kregen een andere patiënt en hij geen recidief van de syfilisverschijnselen. Ook de toneelspeler keerde weer terug in zijn beroep. In totaal waren er dus 3 patiënten met dementia paralytica die genazen zonder dat bij hen nog syfilisverschijnselen optraden. Dat was

nog nooit vertoond. 30 jaar na zijn eerste ideeën en observaties over het effect van koorts op het beloop van neuroleues leek Wagner-Jauregg op het goede spoor te zijn. Maar de aantallen waren lachwekkend klein; veel later gaf Wagner-Jauregg toe dat de toneelspeler toch nog een syfilisrecidief gekregen had.

Intussen kwamen in het Weense militaire hospitaal vaker soldaten binnen met malaria. Aan het front in Macedonië verzwakten de legers meer door malaria dan door de gevechtshandelingen; alleen al in 1917 waren er ongeveer 15.000 militairen met malaria aan de beide zijden.¹ Die omstandigheden gaven Wagner-Jauregg de gelegenheid om meer patiënten met dementia paralytica te besmetten met de malariaparasiet. Tegelijkertijd liep hij tegen zijn beperkingen aan. Hij was geen malariadeskundige en daardoor ging het mis.

Hij had erop vertrouwd dat een volgende donor ook benigne malaria had en inoculeerde 4 patiënten met diens bloed. Ondanks kininebehandeling overleden 3 van de 4 proefpersonen, naar bleek door perniciëuze malaria; deze vorm wordt ook wel 'maligne malaria tropica' genoemd en wordt veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*. De vierde werd ternauwernood gered door behandeling met kinine en neoarsfenamine, maar zijn paralyse verdween ook. De onderzoeker trok zich dit ongeluk aan en stopte een jaar met het toepassen van de malariakuur.

OP GROTERE SCHAAL

In 1919 had Wagner-Jauregg moed om verder te gaan. Nu stelde hij eerst vast dat het malaria tertiana betrof en paste hij de inoculaties van mens op mens op grotere schaal toe (figuur 2). De resultaten presenteerde hij in 1921: 50 van 200 patiënten konden weer goed functioneren, de overige hadden geen baat bij de malariatherapie of kregen remissies. Combinatie met neoarsfenamine als nabehandeling bleek superieur: nu genas 83%.

Een jongere collega van Wagner-Jauregg, Josef Kyrle (1880-1926), begon ook patiënten met lues in een vroeger stadium in te sluiten. Bij meer dan 200 patiënten paste hij een 'sandwichbehandeling' toe: vóór en na de malariakuur behandelde hij hen met neoarsfenamine, met goed gevolg en zonder recidieven.² Pas toen waren de vele hobbels genomen en kreeg de malariakuur – in combinatie met medicamenteuze behandeling – daadwerkelijk ingang in de praktijk. Kyrle stierf jong, een jaar voordat Wagner-Jauregg in 1927 de Nobelprijs voor de Fysiologie kreeg uitgereikt.³

De malariatherapie vond snel ingang in Europa en de Verenigde Staten, ondanks problemen met het bewaren, door-enten en verzenden van bloed. Ook was deskundigheid van laboratoriumdiagnostiek en van het begeleiden van patiënten met 10 achtereenvolgende koortspielen

noodzakelijk. Bovendien bleek dat de heftige malaria-tertiana-koortsen bij ongeveer 10% van de kwetsbare paralyselijders fataal afliepen. Maar, zo redeneerde men, die mensen zouden toch gauw zijn gestorven. Overigens gingen er ook stemmen op die de malariatherapie als onethisch beschouwden; Wagner-Jauregg had de Nobelprijs al in 1924 kunnen krijgen als een Zweedse psychiater hem niet als een criminele collega had betiteld.

Nadat prof.dr. K.H. Bouman de techniek in Wenen geleerd had van Wagner-Jauregg, begon men in Nederland in 1921 in de Amsterdamse Valeriuskliniek met de malariakuur. Later werden ook besmette muggen toegepast, die beschikbaar waren dankzij het malariaonderzoek in Noord-Holland door N.H. Swellengrebel en P.C. Korteweg.⁴⁻⁷ Dat gaf extra logistieke problemen, maar er was geen risico meer van andere infecties. Bovendien leerden de malariologen veel over de etiologie van infectie met *P. vivax*, een interessante bijvangst van de malariakuur. Omdat ze een redelijke kans op genezing gaf, werden vele duizenden patiënten met dementia paralytica wereldwijd – vele honderden in ons land – behandeld met de malariatherapie, vanaf het eind van de Eerste Wereldoorlog tot ruim na de Tweede Wereldoorlog, toen penicilline beschikbaar kwam. Daarna nam de frequentie van neurosyfilis sterk af.

WARMTEBEHANDELING

Hiermee kan dit verhaal afgesloten worden, ware het niet dat Paul de Kruif, een Amerikaanse bacterioloog en wetenschapsjournalist met Nederlandse wortels, in 1930 Wagner-Jauregg interviewde in Wenen. Hij deed hiervan verslag in hoofdstuk 9, getiteld 'Wagner-Jauregg, de weldoende koorts', van zijn boek *Strijders voor het leven*.⁸ De Kruif had al enkele publicaties over syfilis op zijn naam,^{9,10} en wist als officier in het Sanitary Corps aan het front in de Grote Oorlog hoe wijdverbreid syfilis was onder militairen. Hij kon Wagner-Jauregg vertellen dat in de VS de eerste experimenten werden gedaan met een kunstmatige hittebron voor de behandeling van patiënten met dementia paralytica. De bejaarde psychiater vond het 'ausserordentlich!'

Gedurende de volgende decade zou De Kruif een belangrijke rol gaan spelen in de verfijning van die behandeling. Zijn publicaties in de populaire pers wekten ongeloof en irritatie bij artsen, maar de eenmalige warmtebehandeling in combinatie met arseen en bismut was snel en veel minder heftig dan de malariatherapie.¹¹ In een speciale kliniek in Chicago leidde de nieuwe methode tot minstens even goede resultaten, vooral ook bij patiënten met een vroege infectie.¹²

Zowel de malariatherapie als de warmtebehandeling



FIGUUR 2 Julius Wagner-Jauregg (in het zwarte pak) bekijkt de transfusie van bloed van een patiënt met malaria (links achterin) naar een patiënt met neurosyfilis (midden) in 1934.

werd obsoleet door de komst van het nieuwe antibioticum, dat aanvankelijk nog maar mondjesmaat beschikbaar was. Tegenwoordig zijn patiënten met syfilis eenvoudig te behandelen met penicilline en daarom kunnen we bewondering hebben voor de originaliteit van artsen en onderzoekers bij de oplossing van het probleem in de eerste helft van de 20e eeuw. Overigens wordt in Nederlandse academische centra nog steeds geëxperimenteerd met warmtebehandelingen voor patiënten met hepatitis C of bepaalde vormen van kanker.

In deze serie schenken we aandacht aan mensen die 100 jaar geleden probeerden om het onvoorstelbare lijden van soldaten en burgers in de Grande Guerre te verlichten. De aandoeningen die ontstonden in de loopgraven en de industriële oorlogsvoering, dwongen hen te zoeken naar creatieve oplossingen. Hiermee staan zij aan de basis van de moderne geneeskunde.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 2 maart 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9852

[KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9852](http://www.ntvg.nl/A9852)

LITERATUUR

- 1 Brabin BJ. Malaria's contribution to World War One – the unexpected adversary. *Malar J.* 2014;13:497.
- 2 Edel K. Behandeling van syphilis door middel van malaria. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1928;72:5908-11.
- 3 Whitrow M. Julius Wagner-Jauregg (1857-1940). Londen: Smith-Gordon; 1993.
- 4 Korteweg PC. De behandeling der dementia paralytica met malaria-enting. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1922;66:2200.
- 5 Ten Raa MJ. Malaria-enting bij dementia paralytica. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1925;69:465-78.
- 6 Schüffner WAP, Korteweg PC, Swellengrebel NH. Proefondervindelijke malaria, met lange latentie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1929;73:4622-9.
- 7 Bijlmer J. Over de malariatherapie bij dementia paralytica. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1947;91:3517-23.
- 8 De Kruif P. Wagner-Jauregg, de weldoende koorts. In: *Strijders voor het leven.* Hfdst 9. Amsterdam: Van Holkema & Warendorf NV; 1934. p. 227-310.
- 9 Wile UJ, de Kruif PH. Cultural experiments with the Spirochaeta pallida derived from the paretic brain. *J Am Med Assoc.* 1916;66:646-7.
- 10 De Kruif PH. The truth about Syphilis. *Hearst International Magazine.* 1922;3:59-63.
- 11 Verhave JP. A constant state of emergency. Paul de Kruif and the health of Americans. Grand Rapids: Eerdmans Publishing; 2017. [ter perse].
- 12 De Kruif P. Found: a one-day cure for syphilis. *Reader's Digest.* 1942;41:110-4.