Quecksilbertoleranz und -elimination bei der Luestherapie.

Von

Dr. Georg Gjorgjevič,

Chef der Ambulanz für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Belgrad.

(Eingegangen am 4. Februar 1922.)

Das Quecksilber wird bei der Luestherapie hauptsächlich als gelöstes oder als suspendiertes Präparat angewendet. Die Wirkung dieser Präparate ist infolge ihrer verschiedenen Wirkungsdauer eine verschiedene. Das suspendierte Präparat wird als Depot abgelagert, langsamer ausgeschieden und wirkt dadurch länger, während das gelöste Präparat rascher ausgeschieden wird und so zu kürzerer Wirkung kommt. Deswegen werden die Zeitabschnitte zwischen je zwei Injektionen auch verschieden gewählt. Das gelöste Präparat wird täglich injiziert, während das suspendierte in größeren Intervallen verabreicht wird.

Bei meinen Untersuchungen benützte ich immer Hydrarg. salicyl. 10% suspendiert in Ol. vasel. oder in Paraffin. liquid. Lege artis wird davon jeden 5. bis 6. Tag 1 ccm oder jeden 2. bis 3. Tag $\frac{1}{2}$ ccm gegeben. Unter Beachtung aller Vorschriften, die Abszeßbildung und Embolie vermeiden lassen, wurde hauptsächlich in den äußeren oberen Quadranten der Glutealgegend injiziert. Ich möchte gleich bemerken, daß der Harn ständig auf Albumen untersucht wurde, um eine Schädigung der Nieren rechtzeitig zu erkennen.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf einen Zeitraum von $2\frac{1}{2}$ Jahren, den ich in drei Etappen teilen will. 1. Die Zeit, wo die Bestimmung des Intervalls zwischen den Injektionen ganz dem Patienten überlassen wurde. (Mitte 1919 bis Ende Juli 1920.) 2. Die Zeit der systematischen Beobachtung, wo die Intervalle von mir bestimmt wurden. (August, September 1920 im Militärspitale Nisch.) 3. Die Zeit, wo die Ausscheidung des Hg durch die Nieren genau gemessen wurde. (Ab Oktober 1920.)

An der Hand mehrerer Krankengeschichten habe ich über die Ergebnisse meiner Untersuchung in einem Vortrage auf der Jahresversammlung jugoslav. Ärzte in Agram Anfang September 1920 berichtet und diesen Bericht in einer Broschüre „Syphilis und ihre Behandlung“ erscheinen lassen. Aus technischen Gründen ist es nicht möglich, hier alle Krankengeschichten anzuführen, so daß ich nur die Ergebnisse mitteilen kann.

1. Im Laufe eines Jahres hatte ich in der Ambulanz für Haut- und Geschlechtskranke in Belgrad Gelegenheit, mehrere hundert Luesfälle zu behandeln. Da beobachtete ich, daß einige Patienten die Injektion ohne alle Beschwerden vertrugen. In der Annahme, daß es sich hier um eine rasche Ausscheidung des Hg handelt und daher eine Kumulativwirkung nicht zu befürchten war, überließ ich die Bestimmung des Intervalles den Patienten. Einige verlangten die Injektion bereits jeden 2. Tag, andere wieder einen 2—3tägigen Zwischenraum. Dabei hatte keiner der Patienten Schmerzen oder sonstige Beschwerden. Niemals fand ich Albumen im Harn und nur selten kam eine Gingivitis oder Stomatitis vor. Es ist nicht Zweck der Arbeit, einen Vergleich zwischen reiner Hg-Behandlung und einer kombinierten Kur mit Neo-Salvarsan anzustellen. Die reine Hg-Kur wurde nur deshalb durchgeführt, weil uns kein Neo-Salvarsan zur Verfügung stand. Es gelang, einige Fälle mit positiver WaR. negativ zu machen, während andere wieder trotz großer Mengen Hg positiv blieben. Das Hg wurde in den meisten Fällen in weit größerer Menge, als der Maximaldosis entspricht, gegeben und trotzdem trat keine Störung auf. Wie weit die Toleranz des Organismus für das Hg geht, konnte ich in der folgenden Zeit besonders gut beobachten.

2. Als Leiter der venerischen Abteilung des Militärsitals in Nisch hatte ich Gelegenheit zu beobachten, wieviel Injektionen die Patienten ohne Pause, d. h. täglich 1 ccm verabreicht, vertrugen, welche Wirkung diese forcierte Behandlung auf dieluetischen Erscheinungen und die WaR. hatten und welches die ersten Zeichen einer Hg-Intoxikation sind. Außerdem konnte ich meine Beobachtungen auch im Zivilspital in Nisch machen. Mir standen 95 Fälle zur Verfügung, von denen ich 35 im Militärsital vom 6. VIII. bis 7. X. 1920 und 60 im Zivilspital, davon 31 Männer und 29 Frauen, vom 15. IX. bis 7. X. 1920 behandelte. Die Frauen konnten also nur kürzere Zeit beobachtet werden, woraus sich auch das geringere Maximum von Hg bei denselben erklärt. Ein besonderer Mangel war es, daß die WaR. aus technischen Gründen nicht immer gemacht werden konnte. Da auch kein Neo-Salvarsan zu bekommen war, mußten wieder reine Hg-Kuren durchgeführt werden.

Bei den Männern wurden nun als Maximum in 58 Tagen 26 Hg-Injektionen gegeben, bei den Frauen 18 in 23 Tagen. Die Frauen vertrugen durchschnittlich in kürzerer Zeit mehr Injektionen als die Männer. Sie bekamen in 23 Tagen 15—18 Injektionen, während die Männer in 25—31 Tagen 13—15 Injektionen erhielten. Durchschnittlich entfallen bei den Männern 15—18 Injektionen auf 42 Tage, also 19 Tage mehr als bei den Frauen. Besonders deutlich wird die größere Toleranz der Frauen für das Hg, wenn man die Länge der Serien un-

unterbrochener Hg-Injektionen vergleicht. Die längste Serie erreichte unter den Männern ein Mann mit 7 Injektionen, während von den Frauen je eine 7, 8 bzw. 9 und drei Frauen 10 Injektionen ohne Intervall vertrugen. Dabei vergesse man nicht, daß von den 95 Patienten nur 29 Frauen waren. Von den 95 Fällen konnte nur bei 25 die WaR. kontrolliert werden. Von ihnen wurden neun negativ, alle Männer, da ja bei den Frauen die Behandlung zu kurze Zeit gedauert hatte. Es ist daher nicht möglich, sich ein Urteil über die Wirkung der forcierten Injektionen auf die WaR. zu bilden. Alle Fälle bei denen die WaR. negativ wurde, betreffen solche Patienten, bei denen man die Injektionen nicht stark forcieren konnte. So waren bei einem Fall 20 Tage für 7 Injektionen nötig, die geringste Menge, nach der die WaR. negativ wurde und bei zwei anderen 41 bzw. 43 Tage bei 17 Injektionen, der größten Menge, die nötig war, um die WaR. negativ zu machen. Bei den Patienten, die positiv blieben, wurden 17 Injektionen in 49 Tagen, 15 Injektionen in 49 bzw. 54 Tagen und 22 Injektionen in 80 Tagen, bei den übrigen durchschnittlich 10—16 Injektionen in 13—20 Tagen gegeben. Es hat also weder eine absolut große Menge Hg in längerer Zeit, noch eine relativ große Menge in kurzer Zeit gegeben, einen Einfluß auf die WaR. gezeigt. Dagegen schwanden die luetischen Erscheinungen unter dem Einfluß dieser Therapie meist rasch: so z. B. bei der Frau D. R. *Papulae erosivae labii* und *Oedema induratum labii majoris* nach einer Serie von 5 Injektionen, während sich die positive WaR. nicht änderte.

Allgemein ist man der Ansicht, daß eine Gingivitis oder Stomatitis als erstes Zeichen einer Intoxikation anzusehen sei. Trotz hoher Dosen Hg und selbst bei Fällen, die Serien von 10 Injektionen erhielten, konnten wir nur selten eine solche beobachten. Als Zeichen für eine beginnende Intoxikation möchte ich folgende Symptome anführen: Speichelfluß, besonders charakteristisch Aufstoßen, Brechreiz, der bis zum Erbrechen führen kann und Schmerzen in der Magengegend. Die forcierte Hg-Behandlung schädigte in meinen Fällen die Nieren nie, die Schmerzen an der Injektionsstelle sind ohne Belang. Da bereits einzelne Hg-Injektionen leichte Temperaturerhöhung bewirken, so ist es natürlich, daß eine Serie von Injektionen dies um so mehr tut, ohne daß dadurch der Organismus gefährdet wird. Die Harnabsonderung steigert sich im Lauf der Behandlung. Auf Grund der Beobachtung dieser 95 Fälle kam ich zur Überzeugung, daß mehrere Hg-Injektionen ohne Pause gegeben werden können, ohne daß der Organismus dadurch geschädigt wird, unter ihrer Einwirkung die luetischen Erscheinungen meist rasch schwinden, die WaR. negativ werden kann, oft aber trotz hoher Dosen und langer Serien positiv bleibt. Beschwerden von seiten des Magens sind als Beginn einer Intoxikation aufzufassen. Nach

meiner Abreise aus Nisch setzte Dr. *Komlik* die Behandlung im selben Sinne fort. Er beobachtete noch 43 Fälle, die zum größten Teil mit forcierter Hg-Kur kombiniert mit Neo-Salvarsan behandelt wurden. Von ihnen wurden 21 negativ, 9 blieben positiv und bei 13 konnte die WaR. nicht kontrolliert werden. Die längste Serie betrug 5 Injektionen, meist aber wurden nur je 2 Injektionen ohne Pause gegeben. Das Neo-Salvarsan wurde immer an dem der letzten Hg-Injektion folgenden Tage injiziert. Von den 21 Fällen, die negativ wurden, machten 19 eine kombinierte und 2 eine reine Hg-Kur durch.

Was die Zeit betrifft, die nötig war, um die WaR. negativ zu machen, wurde folgende Berechnung angestellt. Es wurden 9 Fälle, bei denen die Hg-Injektionen je zweimal und 9 Fälle, wo sie je viermal ohne Pausen gegeben wurden, ausgewählt, die einzelnen Hg- und Neo-Salvarsan-Injektionen in beiden Gruppen zusammengezählt und die Summe der Tage berechnet. In der ersten Gruppe kamen 133 Hg und 37 Neo-Salvarsan auf 444 Tage und in der zweiten Gruppe 160 Hg und 36 Neo-Salvarsan auf 408 Tage. Für den Fall berechnet, kommen also durchschnittlich in der ersten Gruppe 14,6 Hg und vier Neo-Salvarsan-Injektionen auf 49,3 Tage und bei der zweiten Gruppe 17,7 Hg- und vier Neo-Salvarsan-Injektionen auf 45,3 Tage. Bei Verlängerung der Serie braucht man also trotz größerer Mengen Hg nur kürzere Zeit, um die WaR. negativ zu machen. Daraus läßt sich auch berechnen, daß man bei einer Serie von 3 Injektionen für 16,1 Hg und vier Neo-Salvarsan 47,3 Tage braucht, um die WaR. negativ zu machen. Bei meinen Fällen mit reiner Hg-Behandlung finde ich, daß bei einer Serie von 2,5 Injektionen für 12,6 Hg-Injektionen, die durchschnittlich nötig waren, um die WaR. negativ zu machen, 31,4 Tage nötig sind. Man braucht demnach für 1 Hg-Injektion 2,4 Tage, während bei der kombinierten Behandlung 2,9 Tage, also um $\frac{1}{2}$ Tag mehr, gebraucht werden.

Von den 9 Fällen, die positiv blieben, wurden 8 kombiniert mit Neo-Salvarsan und 1 Fall nur mit Hg behandelt. Trotz starken Forcierens der Behandlung und hoher Dosen blieb die WaR. positiv.

Bei der Behandlung fiel es auf, daß manche Patienten, trotz sehr energischer Hg-Behandlung, weder in bezug auf die WaR., noch auf dieluetischen Erscheinungen, eine Besserung aufwiesen, während bei anderen wieder eine geringe Menge Hg alle Erscheinungen zum Schwinden brachte. Dieses verschiedene Verhalten des Quecksilbers könnte man vielleicht nach genauer Untersuchung der Ausscheidung erklären, jedoch läßt schon die rein klinische Beobachtung gewisse Vermutungen zu.

Bei der reinen Hg-Behandlung kamen Fälle vor, wo trotz 40–50 Hg-Injektionen in verhältnismäßig kurzer Zeit gegeben, sich keine

günstige Wirkung einstellte, ja es ereignete sich sogar, daß während der Behandlung Rezidive auftraten. So bekam ein Patient, trotz energischer Hg-Behandlung auf der Höhe der Kur eine Iritis papulosa, ein anderer Gummen an den Beinen und einer nervöse Störungen, bei dem die Untersuchung des Liquor positive WaR. ergab. Diese Fälle lassen vermuten, daß das Hg hier seine Spezifität verliert. Um dem vorzubeugen, änderten wir die Behandlung dahin, daß wir durch eine Serie von 2—3 Hg-Injektionen eine Reaktion des Organismus hervorriefen und nach einer mehrtägigen Pause die Serie erst wiederholten. Neo-Salvarsan wurde an dem der letzten Injektion folgenden Tage injiziert, in der Meinung, daß es auf den Organismus, der sich durch die Hg-Injektion in einem Zustand leichter Intoxikation befand, lebhafter wirken könnte. Werden die Intervalle zwischen den Hg-Injektionen zu kurz gewählt, gewöhnt sich wahrscheinlich der Organismus an das Quecksilber und dadurch wird es wirkungslos. Bekanntlich rufen gerade die ersten Hg-Injektionen eine Reaktion hervor und es tritt dann ein rasches Schwinden derluetischen Erscheinungen und ein Umschlagen der WaR. ein, während die späteren Injektionen weniger Wirkung haben. In diesem Zustande der Reaktion des Organismus ist das Hg wirksamer als sonst. Deshalb wurde eine Pause von 2—3 Tagen, unter Umständen auch länger, gemacht, jedoch nicht zu lange, um eine Vermehrung der Spirochäten oder Rezidiven zu verhindern. Das Hg als solches verliert seine Spezifität den Spirochäten gegenüber nicht, da ja eine Änderung der Applikationsweise, sei es durch Einschaltung von Pausen oder umgekehrt, durch Verlängerung der Serien, eine Reaktion des Organismus bewirkt und die Wirkung des Hg auf dieluetischen Erscheinungen sofort wieder verstärkt wird. Jedenfalls handelt es sich hier um eine Veränderung im Organismus, nicht aber um eine der Spirochäten. So ging bei einem Patienten mit ulcero-gummösen Veränderungen am Penis die Ulceration weiter, trotzdem er nach der üblichen Art mit Hg und hohen Dosen Neo-Salvarsan behandelt wurde und erst nach Einsetzen der forcierten Injektionen gingen die Erscheinungen zurück. Die Gummen heilten restlos aus. In diesem Falle schien das Hg anfangs unwirksam zu sein und gewann erst nach Änderung der Applikationsweise seine Wirksamkeit wieder. Die Behandlung mußte wegen einer Gingivitis und einer zufällig dazugekommenen Pneumonie unterbrochen werden. Innerhalb eines Jahres bekam er dann noch einige Hg-Injektionen und ist bisher erscheinungsfrei geblieben. So gelingt es, trotz der Toleranz des Organismus dem Hg gegenüber, durch Einschalten von 2—3 tägigen Pausen, zwischen je zwei Serien von 2—3 Injektionen dessen Angewöhnung an das Quecksilber zu vermeiden. Die Frage, wie das Hg wirkt, ob spirillotrop oder durch eine Änderung im Organismus, kann

nicht sicher beantwortet werden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine unmittelbare Einwirkung auf die Spirochäten. Durch diese Annahme läßt sich das rasche Schwinden ausgedehnter krankhafter Veränderungen leichter erklären, da der Organismus ohne Mithilfe eines ätiotropen Mittels kaum imstande ist, so schwere pathologische Veränderungen in so kurzer Zeit zur Ausheilung zu bringen.

3. Bei den Fällen, wo es bei großen Mengen Hg zu keiner Intoxikation kommt, kann man vermuten, daß das Hg, ohne gewirkt zu haben, auf dem kürzesten Wege wieder ausgeschieden wird. Dort aber, wo bereits kleine Mengen eine Intoxikation hervorrufen, kann man sich vorstellen, daß die geringe Menge Hg auf alle Spirochäten und auch auf den Organismus toxisch wirkt, wegen seiner Verbreitung im ganzen Körper, nicht nur durch den Harn, sondern auch durch den Speichel, Schweiß und Stuhl ausgeschieden wird. Über die Wirkung des Hg auf die Spirochäten kann man sich folgende zwei Möglichkeiten vorstellen: Entweder wirkt das reine Hg sofort auf alle Spirochäten im Organismus und wird auf allen Wegen ausgeschieden, oder aber bilden sich im Hg-Depot chemische Verbindungen, welche mit den Spirochäten in Kontakt treten und es wird erst ausgeschieden, bis seine spezifische Wirkung nicht mehr nötig ist. Die Ausscheidung wird hier eine langsame und langdauernde sein.

Für die chemische Untersuchung wurde der Harn von 24 Stunden gesammelt, durch 4—5 Tage täglich und dann jeden 2. Tag. Es wurden Patienten beobachtet, wo das Hg sehr gut und rasch wirkte, solche, wo es scheinbar keine Wirkung hatte und dann wurden 4 Fälle derart untersucht, daß die Hg-Ausscheidung erst nach einer, dann nach einer Serie von 3 Hg-Injektionen und schließlich nach einer Serie von drei Hg-Injektionen kombiniert mit einer intravenösen Einverleibung von Colli-Vaccine geprüft wurde. Die Untersuchung wurde im staatschemischen Laboratorium auf elektrolytischem Wege von Dr. *Simisa Djaja* ausgeführt. Injiziert wurde jedesmal 1 ccm einer 10proz. Hg-Suspension.

Man konnte feststellen, daß im Harn von Patienten, die bereits vor 3 Monaten die letzte Hg-Injektion erhalten hatten, immer noch Quecksilber nachzuweisen war. Nach der ersten Injektion konnte weder eine Steigerung der Ausscheidung von Hg, noch eine Vermehrung des Harnes nachgewiesen werden. Nach 5—6 Tagen wurde eine Serie von 3 Injektionen gegeben. Die Harnmenge sank auf 1 Tag, wahrscheinlich infolge des Fiebers und der erhöhten Transsudation und erreichte am nächsten Tag wieder den normalen Wert. Nach der zweiten Injektion stieg die Ausscheidung des Hg, wurde nach der dritten stark herabgesetzt und nahm dann immer mehr ab. Die Abnahme war nicht eine regelmäßige, es wurde an irgendeinem Tage,

ohne daß der Patient eine neue Injektion erhalten hätte, eine bedeutende Steigerung der Ausscheidung bemerkt, die dann allmählich wieder abnahm. Nach einer Pause von 10 Tagen, wo die Elimination bereits sehr gering war, wurde wieder eine Serie von 3 Hg-Injektionen und mit der letzten zugleich eine intravenöse Injektion von *Paltau's* Coli-Vaccine gegeben. Trotz des hohen Fiebers sank hier die Harnmenge nicht, vielleicht deshalb, weil die Wirkung des Hg durch das Fieber gesteigert wird und die leichte Hg-Intoxikation eine Polyurie zur Folge hat, die allerdings nur einen Tag andauert. Nach der zweiten Injektion stieg die Hg-Elimination, wurde nach der dritten wieder geringer und nahm dann allmählich ab. Man erkennt daraus, daß weder die forcierte Hg-Behandlung, noch die forcierten Hg-Injektionen kombiniert mit Fieber auf die Ausscheidung des Hg einen Einfluß haben. Durch die Reaktion des Organismus wird das Hg spezifisch wirksam und nur langsam ausgeschieden.

Man könnte denken, daß man aus der Ausscheidung auf die Wirksamkeit des Hg bei einem bestimmten Fall schließen könnte. Bei rascher Ausscheidung erwartet man, daß es wirkungslos sein wird, bei langsamer, daß es gut wirken wird. Tatsächlich hat es sich gezeigt, daß die Ausscheidung des Hg bei den Fällen, wo es gut gewirkt hat, eine sehr langsame, und dort, wo klinisch und serologisch keine Erfolge zu erzielen waren, eine rasche war. So zeigt ein Fall mit Laryngitis luetica und WaR. + + + +, der nach einer Serie von 4 Injektionen sehr gute Erfolge zeigt, nach der 4. Hg-Injektion in 1320 ccm Harn nur 0,00013 Hg, während ein anderer Fall, wo die WaR. trotz intensiver Behandlung nicht negativ wurde, nach vier Hg-Injektionen in 1620 ccm Harn 0,023 Hg. Mit Sicherheit läßt sich aber die Frage nach der Beziehung zwischen Ausscheidung und Wirksamkeit des Hg noch nicht beantworten.

Im folgenden sollen die Ergebnisse der Beobachtungen kurz zusammengefaßt werden: Die Toleranz des Organismus für das Hg ist sehr groß. In den Fällen, wo der Organismus auf das Hg leicht reagiert, ist von der Hg-Behandlung eine gute Wirkung zu erwarten, eine leichte Intoxikation ist also als günstig zu bewerten; dort dagegen, wo die Reaktion ausbleibt, kann man mit einer günstigen Wirkung des Hg nicht rechnen. Bei der kombinierten Behandlung soll das Neo-Salvarsan an dem der letzten Hg-Injektion folgenden Tage gegeben werden. Die Ausscheidung des Hg durch die Nieren dauert Monate hindurch. Eine rasche Elimination birgt wohl keine Gefahr für die Nieren in sich, ist aber aller Wahrscheinlichkeit nach als ein Zeichen aufzufassen, daß das Hg in diesem Falle nicht wirksam sein wird.