Aus der dermatologischen Klinik der deutschen Universität
in Prag.

Über die Wirkung hochdosierter intravenöser Sublimat- und Hydrargyrum oxycyanatum-Injektionen aufluetische Prozesse.

Dr. **Richard Fischel** (Bad Hall)
und Dr. **Hugo Hecht** (Prag).

Bereits vor zwei Jahren stellten wir Versuche über den Einfluß hochdosierter Hg-Präparate aufluetische Affektionen an. Da Mayer-Blaschko und Buchtala-Matzenauer Resultate über Beobachtungen ähnlich gerichteter Experimente veröffentlichten, so schreiten wir zur Mitteilung unserer Ergebnisse, die, obgleich nur auf ein kleines Material gestützt, des klinischen und pharmakologischen Interesses nicht entbehren, wenn auch vorläufig aus später zu erörternden Gründen, ihrer allgemeinen Einführung sich Hindernisse in den Weg stellen.

Mayer hat von Afridol, dem Na-Salz der Oxyquecksilber-o-tolylsäure (53% Hg), 2 cm³—6 cm³ einer 2% Lösung als Einzeldosis, von Enesol, einem löslichen Hg-Salizyl-Arsenpräparat, 2 cm³—10 cm³ einer 3% Lösung intravenös injiziert.

Buchtala-Matzenauer haben Merlusan, Thyrosinquecksilber zu gleichem Zwecke in Anwendung gezogen.

Alle diese Präparate sind komplexe Verbindungen, während Sublimat jonisiertes Hg enthält und beim Hg-Oxycyanatum Hg schon in der Kälte durch Ammoniumsulfid gefällt wird.

Da die Versuche der Autoren übereinstimmend ergeben, daß die bisher üblichen Dosen (1 cm³ einer Lösung 1·0 Sublimat in 100·0 Aqua) von 0·01 g Sublimat von schmerzhaften Thrombosen gefolgt waren, so haben wir, in der Hoffnung durch eine größere Verdünnung die Thrombenbildung zu vermeiden 0·015—0·004 g Sublimat bzw. Hg-oxycyanatum in 200—400 cm³ phys. NaCl-Lösung gelöst, entweder aus einem

Irrigator aus ca. 1 m Höhe oder unter erhöhtem Druck, der mittels eines Ballongeblasses erzielt wurde, in die Kubitalvenen einfließen lassen, und ebenso, wie bei den Salvarsaninjektionen mit 100 cm³ phys. NaCl-Lösung nachgespült.

Schmerzen während der Injektion oder sonstige Beschwerden wurden von den Patienten nicht geäußert. Leichte Ohnmachtsanfälle, wie sie auch sonst bei den verschiedensten Eingriffen beobachtet werden, fallen der Methode an sich nicht zur Last.

Die Intervalle zwischen zwei Infusionen betrugen 3—8 Tage, je nach der Größe der Dosis, durchschnittlich fünf Tage. (Auch ein einmaliges Intervall von nur zwei Tagen wurde gut vertragen).

Die Zahl der Injektionen betrug bei einem Patienten: 1 bis 6.

Im ganzen wurden 6 Patienten mit Hg-oxycyanatum, 6 Patienten mit Sublimat, 1 Patient mit einer Sublimat- und 3 Hg-oxycyanatuminj. behandelt.

Eine Behandlung mit anderen Mitteln unterblieb natürlich.

Was nun die Komplikationen betrifft, so sei zuerst über die lokalen, dann über die allgemeinen Erscheinungen berichtet.

Marcus¹⁾ und Welander, die 400 intravenöse Sublimatinjektionen à 0.01 g ausführten, sprechen von „lokalen Unbehaglichkeiten“, die in einem Teil der Fälle auftraten. Es handelte sich um phlebitische Verhärtungen, die mit schmerzhaften Schwellungen des Unterarms einhergingen, aber im Gegensatz zu Tomasoli nicht dem Operateur, sondern der Methode zur Last gelegt werden.

Die große Übung, die die intravenöse Salvarsantherapie mit sich brachte, läßt jeden Zweifel an unserer Technik ausschließen.

Unter den 7 mit Hydrarg. oxycyan. behandelten Patienten trat nur in einem Falle (Fall II) unter 5 Injektionen zweimal Thrombose auf, wiewohl bei einer Injektion ausnahmsweise eben zur Vermeidung dieser Komplikation nur 0.01 g in 300.0 phys. NaCl-Lösung mit Nachspülung von 100.0 phys. NaCl-Lösung gegeben wurde.

¹⁾ Die Injektionen wurden allein von Marcus ausgeführt.

Bei der Sublimatreihe konstatierten wir in 5 Fällen von 7 Thrombose und zwar fast regelmäßig in kurzem Zeitraum nach den Injektionen.

Auffallend ist, daß die Thrombenbildung fast ausnahmslos ganz schmerzlos in Erscheinung trat und verlief, daß sich niemals Entzündungserscheinungen (Rötung, Schwellung) nachweisen ließ, so daß die Patienten erst vom Arzt auf das Symptom aufmerksam gemacht wurden.

Während nun gewöhnlich der Gefäßstrang den Tag nach der Injektion oder bald darauf dem tastenden Finger offenbar war, trat in Fall VII (der Sublimatserie) erst am 16. Tage nach der Injektion die phlebitische Verhärtung erkennbar auf (nach 0.03 g HgCl_2). Es handelt sich also um einen Fall von Spätthrombose, der vom pathologisch-anatomischen Standpunkt Beachtung verdient.

Resümieren wir, so bewirkt das Sublimat trotz der großen Verdünnung, in der es appliziert wurde, häufiger Gefäßverlegung als Hydrarg. oxycyanatum, wohl infolge seiner intensiveren Eiweiß fällenden und daher gewebsschädigenden Kraft, wenngleich auch letzteres Präparat in einer Dose von 0.01—300.0 g noch Thrombenbildung verursachte.

Hauptsächlich dieser Umstand hat uns veranlaßt, diese Art der Behandlungsform aufzugeben, da Thrombenbildung sich trotz exakter Technik selbst bei dem milderen Hydrarg. oxycyanatum nicht ausschließen läßt.

Was nun die allgemeinen Symptome einer Hg-Vergiftung betrifft, so wurde natürlich in erster Linie dem Zustande der Niere volle Aufmerksamkeit zugewendet. Der Harn wurde vom Beginn der Behandlung auf Eiweiß und Zucker, während derselben täglich auf Eiweiß untersucht.

Nur in einem Falle (Fall V der Sublimatfolge) zeigte sich nach 0.03 g am 4. Tage nach der ersten Injektion erst durch bloßen Essigsäurezusatz fällbares Eiweiß; am folgenden Tag brachte Ferrozyankalium eine sichtbare Verstärkung der Essigsäuretrübung hervor. Die Behandlung wurde natürlich nicht fortgesetzt. Jedesfalls mahnt ein solches Vorkommnis zu großer Vorsicht und macht eine Harnuntersuchung nicht nur knapp vor und nach der Injektion zur Pflicht, sondern eine Harn-

kontrolle, die sich auf mindestens 5 Tage nach der Veneneingießung erstrecken soll.

Die Harnmenge, die nur in einigen Fällen am Tage nach der Injektion bestimmt wurde, zeigte sich nicht vermehrt, nach

0·12 Hg oxycyanatum 920·0 cm^3

0·02 Sublimat 1200·0 cm^3

Sedimentuntersuchungen konnten, so interessant sie gewesen wären (Zylindrurie, Zylindroidurie), leider nicht vorgenommen werden.

Wichtig scheint uns die Feststellung, daß 0·04 g Sublimat intravenös in zwei Fällen ohne Eiweißausscheidung verlief, also ohne nachweisbare Nierenschädigung vertragen wird. Wenn uns auch sichere Anhaltspunkte über die Ausscheidungsgröße des Hg durch die Nieren nach hochdosierten Sublimat- und Hg-oxycyanatum-Infusionen fehlen, so glauben wir nicht fehlzugehen, wenn wir mit Bezug auf die Angaben Bürgis,¹⁾ der Hg im Harn nach gehäuften kleinen intravenösen Sublimatdosen (2—10 mg) quantitativ bestimmte, in unserem Falle ein Ausscheidungsminimum von 50% annehmen.

Es würde dann bei einer Darreichung von 0·04 g Sublimat = 0·03 g Hg eine Hg-Ausscheidung von 0·015 g resultieren, eine Dosis, die vielleicht, da der größte Teil des Hg in 24 Stunden ausgeschieden wird, der Menge, die Buchtala als für die Niere höchstverträgliche bezeichnet [1 cg Hg in 24 Stunden] gleich kommt oder sie um ein Geringes übertrifft.

Selbstverständlich betonen wir nochmals, um nicht mißverstanden zu werden, daß solange nicht direkte Analysen über diesen Gegenstand vorliegen, unsere Annahme nur als Analogieschluß aufzufassen ist.

Relativ häufig klagten die Patienten über Darmerscheinungen: Unter 6 mit Hg oxycyan. behandelten Fällen nur einmal und zwar nach 0·04 g. In der Sublimatserie traten in einem Fall gleich nachmittags nach der vormittags um 12 Uhr verabfolgten Injektion von 0·03 g Diarrhoen auf, die den nächsten Tag andauerten, am dritten aber verschwunden waren und nicht mehr wiederkehrten.

¹⁾ Bürgi fand 58·4%, 55·5% der intravenös inj. Hg-Mengen im Harn.

Fall II hatte am Tage nach der Injektion von 0·04 g Diarrhoen, die am nächsten Tag zessierten.

Bei Fall V, bei dem schon am 4. Tag nach der Injektion durch Essigsäure fällbares Eiweiß im Harn aufgetreten war, litt in der folgenden Nacht an blutigen Diarrhoen. Es ist uns im höchsten Grade wahrscheinlich, daß auch die Darmerscheinungen eine Spätfolge der Sublimatinjektion darstellen, und daß es sich nicht um ein bloßes zufälliges Zusammentreffen handelt. Bemerkenswert ist dabei, daß nach 48 Stunden die größte Menge des eingeführten Hg ausgeschieden sein mag, eine Annahme, die wir allerdings nach obigen Erörterungen nur mit der gebotenen Einschränkung anführen können.

Stomatitis wurde bei den 13 Fällen nie beobachtet, von einigen Kranken an dem der Injektion folgenden Nachmittag über Zahnschmerzen geklagt, ohne daß sich außer Karies objektiv eine Schwellung des Zahnfleisches hätte nachweisen lassen.

Nachmittags wurde am Tage der Infusion von einigen Patienten über Kopfschmerzen berichtet, die aber keinerlei Behandlung notwendig machten.

Bei einer Patientin (Fall V Oxyzyanat.) kam es nach der ersten Injektion von 0·02—200·0 g ph. NaCl-Lösung zu Temperatursteigerung bis zu 39°. Am nächsten Tage war die Temperatur wieder normal. Erbrechen, Kopfschmerzen, Jarisch-Herxheimersches Symptom. Nach den drei nächsten Injektionen 0·025, 0·03, 0·033 g blieb Patientin fieberlos und bei gutem Wohlbefinden.

Ob die abgelaufenen Tbk.-Prozesse, für welche Drüsenarben am Halse sprachen, nicht hier ein prädisponierendes Moment für die Temperaturerhöhung abgegeben haben, wollen wir nicht entscheiden.

Leichte Temperatursteigerungen wurden öfters beobachtet.

So wurde im Falle VII (Sublimatinj.) gemessen:

Nach 0·03 g Sublimat um 2 Uhr nachm. 3 Stunden p. i. .		36·7
2./II.	" 4 " "	36·8
	" 6 " "	37·1
	" 8 " "	37·1
29./II.	" 8 " morgens	36·8
	" 8 " abends	36·7

4./III. nach 0·04 g S. um 1 Uhr nachm. 2 Stunden p. i. .	36·9
„ 3 „ „	37·1
„ 5 „ „	37·1
„ 7 „ „	37·8
„ 9 „ „	37·8
5./III. „ 8 „ morgen	36·7
„ 8 „ abends	36·5.

Es hat die Temperaturtabelle insoferne ein Interesse als einer stärkeren S.-Dose auch ein stärkerer Temperaturanstieg entspricht.

Daß ein „Wasserfehler“ die Ursache der Temperatursteigerung nicht sein kann, ergibt sich daraus, daß wir zurzeit der Versuche bereits mit frisch destilliertem Wasser arbeiteten.

Die Jarisch-Herxheimersche Reaktion war in beiden Fällen von makulösem Exanthem der Oxyzyanatreihe positiv, in zwei Fällen von papulo-pustulösem Ausschlag negativ. In der Sublimatserie in drei Fällen makulo-papulösen Exanthems positiv, ebenso in einem Falle von akneiformen Syphilid, bei dem sich gleich nachmittags nach der Injektion quaddelartige Ringe um die Papel etablierten. Die Reaktion trat häufig bereits einige Stunden nach der Infusion auf, manchmal erst den nächsten Tag und blaßte nach kurzem, höchstens eintägigem Bestande ab.

Unser Interesse konzentrierte sich natürlich auf die Schnelligkeit des Rückgangs der syphilitischen Effloreszenzen.

Sklerosen sind bereits vier Tage nach der Hg-oxyd. 0·03 g (Fall I),

nach 0·02 g (Fall III) epithelisiert und das Infiltrat wesentlich geschwunden.

In Fall VII trat 5 Tage nach 0·03 g Sublimat Epithelialisierung auf.

Makulöse Exantheme blassen schon an dem der Infusion folgenden Tag, oder dem nächstfolgendem ab. So verschwand in Fall IV (Sublimat 0·03 g) der fleckige Ausschlag nach 24 Stunden.

Papeln trocknen und sinken schon am zweiten Tag nach Beginn der Behandlung ein, epithelialisieren sich am 4. Tag.

Bei einem oberflächlichen Hautgumma (Fall III) waren 8 Tage nach der 1. Injektion (Sublimat 0·03) und zwei Tage nach der zweiten zwei guldengroße Geschwürsflächen über dem Sternum überhäutet.

Nur in einem Fall (VI. Sublimat 0·02, 0·015, 0·02, 0·02, 0·02 g) zeigte sich nur ganz allmähliche Besserung. Es handelte sich um ein akneiformes Syphilid, das ja gewöhnlich bei elenden Individuen auftritt. Wir wagten nicht höhere Dosen zu geben.

Überblicken wir die Resultate, so ergibt sich, daß die sichtbaren Produkte der luetischen Infektion sich auffallend rasch unter dem Einfluß der intravenösen Hg-Injektionen zurückbilden; daß die Schnelligkeit des regressiven Prozesses der intravenösen Salvarsanwirkung nichts nachgibt.

Da die Behandlung meistens nicht intensiv genug durchgeführt worden war, konnte an Dauererfolge wohl nicht gedacht werden; außerdem erschienen die Patienten nur sehr unregelmäßig oder gar nicht zur Nachuntersuchung.

Von den 7 Fällen der Sublimatreihe war einer ausgeblieben. Die 6 anderen kamen insgesamt mit Rezidiven zur Beobachtung. Zwei davon nach Ablauf von 14 Tagen nach Entlassung, einer nach 3, einer nach 7 Monaten. Fall VI (akneiformes Syphilid) bekam nach $\frac{3}{4}$ Jahren gummöse Erscheinungen.

Bei der Hg oxycyanatum-Reihe konnten wir 2 Rezidive beobachten. Fall III, bei dem die Sklerosen innerhalb von 4 Tagen nach der I. Injektion geheilt waren, bekam 3 Monate später Papeln am Genital, Fall VI (Exanthema pustulosum) einen Monat nach der letzten (V.) Injektion eine Rupia syphilitica.

Den Einfluß dieser Behandlung auf die Wassermannsche Reaktion war nicht genau festzustellen. Einesteils dauert es auch bei intensiver Behandlung 6—8 Wochen, ehe sich eine Änderung im Verhalten der Seroreaktion zeigt; die Patienten aber kamen symptomlos nicht zur Nachuntersuchung. Andererseits war bei der wenig ausgiebigen Behandlung kaum Aussicht auf einen Erfolg. Demgemäß konnte auch bei den vor jeder Injektion entnommenen Blutproben kein Umschlag gegenüber der Anfangsreaktion festgestellt werden.

Wenn wir nun die großen Hg-Dosen Mayers, die bei einer Einzelgabe von 6 cm^3 Afridol 2% — 0.06 g Hg, bei
 „ „ „ 10 cm^3 Enesol 3% — 0.115 g „ be-
 tragen und die relativ geringe Wirkung auf dieluetischen Erscheinungen berücksichtigen, ein Gegensatz, den Mayer selbst betont, wenn wir dagegen in Betracht ziehen, daß mit unserer Maximaldosis Sublimat 0.04 g pro dosi — 0.03 g Hg, Hg oxycyanatum 0.04 g pro dosi 0.0342 g Hg den intravenösen Salvarsaninjektionen an Wirkung kaum nachstehende Erfolge erzielt wurden, so kann der Unterschied der Wirkung, die Überlegenheit der kleinen Hg-Mengen im Sublimat und Hg oxyc. über die dreifach größere Hg-Menge im Enesol wohl nur auf die Art der Bindung des Hg im Molekül zurückgeführt werden. (Müller, Schöller, Schranth.)

Zu der Frage, ob das Hg spirillotrop oder organotrop wirkt, können auch unsere Versuche keine Entscheidung bringen. Sie lassen sich nach beiden Richtungen hin verwerten.

Es sei hier auf die Untersuchungen von Schilling, v. Krogh, Schranth, Schöller hingewiesen, denen zufolge dem Salvarsan keine spezifische Antikörperbildung im Tierkörper zukommt, während Hg-Verbindungen, bei denen Hg nur mit einer Valenz an den Benzolkern gebunden ist, einen befördernden Einfluß auf ihre Produktion besitzen.

Kreibich, der die bakteriziden Eigenschaften des menschlichen Serums nach Hg-Injektionen prüfte, konnte auch die Abhängigkeit zwischen Hydroxylionenkonzentration (Alkaleszenz) und Bakterizidie erweisen. Nach Einspritzung unlöslicher Salze konstatierte er 24 Stunden nach der Injektion eine erhöhte Bakteriolyse im Serum, der erst den zweiten Tag nach der Injektion die „negative Phase“ folgte. „Wahrscheinlich ist dieses Reizstadium auch nach Sublimat vorhanden, tritt aber früher auf als nach dem unlöslichen Salizylpräparat.“

Unsere Untersuchungen sprechen sehr dafür, daß die rasche Heilung der Effloreszenzen, das nach 24 Stunden konstatierende Verschwinden des Exanthems etc. einer positiven Reizphase entspricht. Es wäre eine dankenswerte Aufgabe, die serologische Prüfung nach dieser Richtung aufzunehmen.

Dohi und Neuber bestätigten und erweiterten die Re-

sultate Kreibichs für die Agglutination, Hämolyse und Antikörperbildung.

In einer jüngst erschienenen Arbeit legt Kalledey der Höhe der Dose für die Erzeugung der Schutzstoffe keine Bedeutung bei, es sei gleichgültig, ob man 3 oder 5 *mg* Sublimat intravenös injiziere. Es wäre nun von großem Interesse zu untersuchen, ob Dosen von 3 *mg* und die zehnfach größere 3 *cg* nicht doch Differenzen in der Produktion der Schutzstoffe zugunsten der höheren Dosis ergeben.

Auffallend erscheint nach unseren Erfahrungen die (auch von Blaschko nach Injektionen von 20—30 0·01 *g* Sublimat beobachtete) Tatsache der häufigen Rezidive. Ob es sich um eine Erschöpfung der Produktion von Schutzstoffen handelt, wäre erst zu beweisen.

Jedenfalls scheint die von Weland er betonte, für die günstige Wirkung eines Hg-Präparates verantwortlich gemachte Remanenz des Hg eine Rolle zu spielen, und fordert uns auf, die intravenösen Hg-Injektionen mit intramuskulären Injektionen unlöslicher Salze beziehungsweise mit Schmierkuren zu verbinden.

Vermeidung der unliebsamen Thrombenbildung wäre eine dankbare Aufgabe künftiger Experimente, da diese vorläufig der methodischen Anwendung der intravenösen Infektionen im Wege steht.

Vielleicht wird aber gerade die moderne Paralysebehandlung, bei der wir rasch und sicher wirken wollen, schon jetzt in Kombination mit der intravenösen Salvarsanbehandlung¹⁾ und Kalomelinjektionen, eventuell mit Injektionen von nukleinsauerem Hg (Fischer) Nutzen ziehen können; da ein so geringfügiges Übel, wie es die Thrombenbildung ist, im Vergleich zu dem möglichen großen Nutzen nicht in die Wagschale fällt.

Ergebnisse.

Es werden, unserem Wissen nach zum ersten Mal so hohe Dosen, 0·02—0·04 *g* Sublimat und Hg oxycyanatum zur intravenösen Therapie verwendet.

¹⁾ Salvarsaninjektionen mit intravenösen Hg oxycyan. inj. 0·015 sind bereits von französischer Seite versucht worden.

Wir konstatierten raschen an Salvarsanwirkung erinnernden Rückgang der Effloreszenzen, Sklerose, Makulae, Papeln und Gummien.

Relativ bald und häufig treten Rezidiven auf.

Als Nebenwirkungen kommen lokal Thrombosen (Spätthrombose in einem Falle!), allgemein (rasch vorübergehend): Diarrhoen, Fieber, Eiweißausscheidungen in Betracht.

Immerhin kann die Methode bei der derzeitigen Art der Paralysebehandlung in Betracht kommen, vielleicht in Kombination mit Salvarsan und anderen Hg-Behandlungen mit Hg-Schmierkuren, letzteres, um eine Remanenz des Hg zu erzielen.

Den Untersuchungen kommt also vorläufig hauptsächlich eine pharmakologische Bedeutung zu.

Literatur.

1. Buchtala, Hans. Über das Verhalten des Quecksilbers gegenüber dem menschlichen und auch tierischen Organismus etc. Z. f. phys. Chemie. Bd. LXXXIII. p. 249. 1913. — 2. Buchtala und Matzenauer. Merlusan (Thyrosinquecksilber) in der Syphilis und Gonorrhoeotherapie. Wiener mediz. Woch. Nr. 38. 1913. — 3. Bürgi. Größe und Verlauf der Hg-Ausscheidung etc. Arch. f. Derm. Bd. LXXIX. p. 3, 305. 1906. — 4. Dohi. Über den Einfluß von Heilmitteln der Syphilis (Quecksilber, Jod, Arsen) auf die Immunsustanzen etc. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. VI. 1 H. 171. — 5. Kalleday. Der Einfluß der intravenösen Sublimatinjektionen auf die Schutzstoffe des Organismus. Zentralbl. f. Bakt. 1913. Bd. LXI. H. 3—4. — 6. Kreibich. Zur Wirkung des Quecksilbers. Arch. f. Derm. Bd. LXXXVI. 1907. p. 265. — 7. Kreibich. Über die Hydroxylionenkonzentration des path. Blutes. Wiener klin. Woch. XXII. Jahrg. Nr. 10. 1910. — 8. Marcus und Welander. Zur Frage der Behandlung der Syph. Mit besonderer Berücksichtigung intravenöser Sublimatinjektionen. Arch. f. Derm. Bd. LXXIX. p. 213. 1906. — 9. Mayer (Nachwort von A. Blaschko). Zur endovenösen Therapie der Lues mit Hg-Präparaten. Dermatol. Zeitschr. Bd. XIX. p. 393. 1912. — 10. Müller, Schöller, Schranth. Zur Pharmak. organ. Quecksilberverb. Biochem. Zeitschr. Bd. XXXIII. H. 5 u. 6. — 11. Neuber. Beeinflußt die Quecksilberbehandlung die Schutzstoffe des Organismus? Arch. f. Derm. Bd. CV. 99, 431. 1910. — 12. Schilling, Krogh, Schranth, Schöller. Die Wirkung organ. Quecksilberverb. bei Spirochaeteninf. Zeitschr. f. Chemotherapie. 1902. Bd. I. H. 1. Ref. nach Dermatol. Wochenschr. 1913. Nr. 23.

Eingelaufen am 3. November 1913.