VII. Aus der dermatologischen Universitätsklinik in
Breslau.

(Direktor: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Neisser.)

**Ueber die gleichzeitige therapeutische
Anwendung von Quecksilber- und Jod-
präparaten.²⁾**

Von Dr. **Fritz Lesser**, Assistenten der Klinik.

M. H.! Es ist schon lange bekannt, dass man bei Verordnung von Heilmitteln nicht beliebig mehrere Medikamente zu gleicher Zeit geben darf, bald, weil die Wirkung eines Mittels durch ein anderes, antagonistisch wirkendes, aufgehoben werden kann, bald, weil bei Einverleibung zweier oder mehrerer chemischer Präparate durch Abspaltung und Bindung unter Umständen eine neue chemische Verbindung im menschlichen Körper resultieren kann, welche in ihrer physiologischen Wirkung sich ganz anders verhält als die ursprünglichen Präparate, aus denen die neue Verbindung entstanden ist. So z. B. bildet sich bei Verordnung von chlorsaurem Kali und Jodeisen freies Jod, welches auf die Magenschleimhaut ätzend wirkt, und es wird in der Litteratur von einem Falle berichtet, wo durch diese unzweckmässige Verord-

¹⁾ Siehe meine Monographie: „Ueber das Intubationstrauma“ S. 43.

²⁾ Vortrag, gehalten in der medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur am 18. Oktober 1901.

nung der Tod eines Kindes herbeigeführt wurde. Harmloserer Natur sind Unannehmlichkeiten, welche z. B. bei Behandlung der Akne mit Schwefel- und Bleisalben entstehen. Durch die anfangs applizierte Schwefelsalbe tritt zuweilen eine stärkere Röthung des Gesichtes auf. Verordnet man dann zur Reizlinderung als indifferente Salbe z. B. Diachylonsalbe, so wird am folgenden Tage der Arzt durch eine Schwarzfärbung seines Klienten überrascht: es hat sich Schwefelblei gebildet. So liessen sich noch viele Medikamente anführen, durch deren gleichzeitige Anwendung mehr oder minder bedeutsame Störungen im Organismus hervorgerufen werden.

Was speziell die heute zu erörternde Frage, die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Quecksilber- und Jodpräparaten angeht, so muss dieselbe in hohem Maasse das Interesse der Praktiker in Anspruch nehmen. Handelt es sich doch um zwei Heilmittel, die nicht allein bei der Behandlung der Syphilis, sondern in der gesamten Medizin bei den verschiedensten internen und externen Krankheiten eine grosse Rolle spielen. Daher ist es wichtig, etwaige Schädigungen, die bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Präparate durch chemische Zersetzung und Paarung im Körper vor sich gehen können, genau zu kennen. Ich folgte daher bereitwilligst der Aufforderung meines verehrten Chefs, des Herrn Geheimrath Neisser, diese Frage experimentell zu bearbeiten und Ihnen einen kurzen Auszug meiner bezüglichen Untersuchungen zu geben.¹⁾ Ihm, sowie Herrn Prof. Röhm, welcher mich bei Bearbeitung des chemischen Theils dieser Frage in liebenswürdigster Weise unterstützte, sage ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.

Dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Jod- und Quecksilberpräparaten Jodquecksilber bilden kann, welches durch ätzende Eigenschaften zu schwerwiegenden Schädigungen des Organismus führt, dafür giebt es in der Litteratur zahlreiche Belege. Die meisten bezüglichen Publikationen gehören in das Gebiet der Augenheilkunde. Immer handelt es sich um Patienten, die innerlich Jodkali nahmen und denen wegen einer Augenentzündung Calomel in den Conjunktivalsack eingestäubt wurde. Immer geht dann, wie man sich auch leicht durch das Thierexperiment überzeugen kann, das Calomel mit dem in der Thränenflüssigkeit ausgeschiedenen Jodkali eine Verbindung ein; es resultirt ein gelbes Jodquecksilbersalz, welches auf die Conjunktiva und Cornea ätzend wirkt und unter Umständen zum völligen Verlust des betreffenden Auges führt.

Canasugi beschreibt einen Fall, wo bei einem Patienten mit syphilitischer Laryngitis, welcher schon über acht Tage Jodkali genommen hatte, in Folge der Einblasung von Calomel in den Larynx die gefährliche Doppelverbindung des „Quecksilberjodid“ eine heftige Entzündung der Schleimhaut mit Aetzschorfen und Erstickungsanfälle hervorgerufen hat. Endlich führt Cordier an, dass eine heftige eitrige Balanitis entsteht, wenn man Calomel an der Glans anwendet bei gleichzeitigem inneren Gebrauch von Jodsalzen.

Es ist wohl verständlich, dass nach diesen Erfahrungen sich die Frage aufwarf, ob nicht vielleicht ausser dem Calomel noch andere Quecksilbersalze bei gleichzeitiger Einverleibung von Jodkali dieselbe gefährliche Verbindung zu Jodquecksilber eingehen können, und insbesondere, ob es nicht bei der so mannigfachen Einverleibungsart von Hg-Präparaten als Pulver, intramuskuläre Injektionen, Inunktionen etc. etwa noch anderswo im Körper zur Bildung von Jodquecksilber und ihren Folgen kommen kann. Die Furcht vor dieser gefährlichen Verbindung stützt sich ausser auf die eben erwähnten klinischen Beobachtungen auch noch auf eine Reihe rein chemischer Reaktionen. So verbinden sich nach chemischen Gesetzen bestimmte Jod- und Quecksilbersalze zu Jodquecksilber, was leicht durch Reagenzglasversuche constatirt werden kann. Wenn man z. B. Jodkali und Sublimatlösung zusammenbringt, so entsteht ein gelblicher, sofort ins Rothe übergehender Niederschlag von Hydrargyrum bijodatum, Quecksilberjodid, welches in Körperflüssigkeiten löslich ist und demgemäss ätzende Wirkungen entfalten könnte.

Die Frage der Jodquecksilberbildung ist von einschneidendster Bedeutung für die Behandlung der Syphilis. Hier spielen die Jod- und Quecksilberpräparate qualitativ und quantitativ eine

Rolle wie bei keiner anderen Krankheit. Kein Wunder, dass viele aus den mit dem Calomel gemachten Erfahrungen den Schluss zogen, dass die gleichzeitige Einverleibung von Jod- und Quecksilberpräparaten in den menschlichen Organismus, die sogenannte combinirte Behandlung der Syphilis, unter allen Umständen als Kunstfehler betrachtet werden müsse. So verurtheilt es L. Lewin, dass Jodkali und Unguentum cinereum sehr häufig gleichzeitig oder in Aufeinanderfolge, innerlich, resp. äusserlich, bei Syphilitikern gebraucht würden. Die eingeriebene graue Salbe lasse einen beträchtlichen Theil ihres Quecksilbers in löslicher Form in das Blut eintreten. „Nach unabänderlichen chemischen Gesetzen müsse sich dieses mit dem im Blute kreisenden Jodkalium zu Quecksilberjodid oder Quecksilberjodür verbinden.“ Dieses Doppelsalz löse sich in einem Ueberschuss von Jodkali und im Chlor-natrium der Gewebe und könne dann Aetzungen hervorrufen.

Den unbedingten Gegnern der combinirten Behandlung mit Jod und Quecksilber reihen sich einzelne Syphilidologen an, welche, obwohl sie mit der Möglichkeit etwaiger Schädigungen bei der combinirten Behandlung rechnen, dennoch in verzweifelten Fällen von schwerer viszeraler Lues, wenn eine Erkrankung funktions- und lebenswichtiger Organe in Frage steht, auf die Wirkung des Jodkaliums einerseits, des Quecksilbers andererseits nicht verzichten wollen und auf diese Weise ihrer Ansicht nach zu einem „heroischen“ Mittel, zur gleichzeitigen Anwendung beider Präparate ihre Zuflucht nehmen.

Ganz im Gegensatz dazu stehen nun die meisten Syphilidologen, welche die combinirte Methode in den meisten Fällen von tertiärer Lues vorschreiben und bei der gleichzeitigen Jodkali- und Quecksilberkur die schnellsten und besten Heilerfolge sehen, ohne jemals Schädigungen beobachtet zu haben, die sie auf Bildung von Jodquecksilber zurückführten.

Was zunächst meine Versuche angeht, so lassen sich dieselben nach der Einverleibungsart des Quecksilbers in drei Gruppen sondern. Die erste Gruppe betrifft die Darreichung von Quecksilberpräparaten per os, die zweite die subkutanen, resp. intramuskulären Injektionen, und die letzte Gruppe die äusserliche Anwendung theils als lokale Applikation von Salben und Pulvern etc., theils als Allgemeinbehandlung in Form von Inunktionen. Als Versuchsthiere dienten ausschliesslich Kaninchen. Daneben habe ich noch eine Reihe klinischer Beobachtungen berücksichtigt, die mir für die Auffassung der ganzen Frage bemerkenswerth erschienen. Für die Einverleibung des Jodsalzes kam grösstentheils die Einverleibung von Jodkali per os in Betracht. Dasselbe wurde mittels der Schlundsonde den Thieren einverleibt.

Da nun nicht nur die Art der Einverleibung der Hg-Präparate von verschiedener Wirkung in der hier zu erörternden Frage ist, sondern die einzelnen Hg-Präparate selbst sich bezüglich der chemischen Bindung zum Jodkali verschieden verhalten, so musste ich davon Abstand nehmen, die unendliche Reihe aller in der Praxis gebräuchlichen Hg-Verbindungen zu prüfen. Ich beschränkte mich auf die allergebräuchlichsten Präparate. Als solche kommen für die Einverleibung per os in Betracht: das Protojoduretum Hydrargyri, Hydrargyrum oxydulatum tannicum, Sublimat und vor allem Calomel. Das letztere beansprucht grosses Interesse, weniger als Antilueticum, als vielmehr wegen seiner häufigen Verwendung in der allgemeinen Medizin bei Darmstörungen etc. und möge daher zunächst erörtert werden.

Wenn man in den Magen eines Kaninchens, in dessen Organismus Jodalkalien kreisen und in dessen Urin also noch Jodalkali ausgeschieden wird, durch die Schlundsonde einen Calomelbrei einverleibt und etwa nach 24 Stunden die Sektion des Thieres vornimmt, so zeigen sich im Magen zahlreiche Schleimhautulcerationen. Bei allen derartig behandelten Thieren fanden sich im Magen scharf begrenzte kleine Geschwüre, deren Grund von dem durch die chemische Bindung entstandenen gelben Jodquecksilbersalz bedeckt war. Die Geschwüre waren ausserdem von einem hyperämischen Hof als Folgeerscheinung der im Magen stattgehabten Aetzung umgeben. Im Mageninhalt war ebenfalls das entstandene Doppelsalz an der charakteristischen ockergelben Farbe leicht zu erkennen.

Diese Aetzgeschwüre des Magens, welche bei interner Darreichung von Calomel in jedem Organismus, in welchem Jodkali oder Jodnatrium kreist, entstehen, müssen die besondere Aufmerksamkeit der Praktiker in Anspruch nehmen. Es ist Pflicht des Arztes, vor jeder internen Verordnung

¹⁾ Eine ausführliche Mittheilung über diesen Gegenstand, besonders in Bezug auf den theoretisch-chemischen Theil, wird später noch erfolgen.

von Calomel sowie vor jeder äusseren Applikation desselben auf Schleimhäute (Conjunctiva, Larynx, Präputialsack etc.) den Patienten zu fragen, ob er vorher Jod genommen hat. In allen irgendwie zweifelhaften Fällen ist es sogar nothwendig, selbst zu untersuchen, ob Jod im Organismus cirkulirt. Zu diesem Nachweis wird in den Lehr- und Handbüchern der Medizin gewöhnlich die Chloroformprobe und die Stärkeprobe für den Jodnachweis empfohlen. Diese Proben sind indessen oft recht umständlich, zumal dieselben durch einfachere zu ersetzen sind. Als der bequemste Indikator zum Nachweise selbst der geringsten Mengen Jodkali erwies sich mir das Calomel selbst, von dem wir wissen, dass es bei Anwesenheit von Jodkali oder Jodnatrium sich in gelbes Jodquecksilber umwandelt. Das Calomel ist ein so feines Reagens für Jodalkalien, dass letztere noch in Verdünnungen von 1:100 000 deutlich nachweisbar sind. Da das innerlich genommene Jodkali im Urin, auf den Schleimhäuten, in der Thränenflüssigkeit, im Speichel etc. wieder als Jodkali ausgeschieden wird, so braucht man nur etwas Calomel mit Speichel zusammenzubringen. Tritt eine Gelbfärbung des Calomels ein, so ist die Anwesenheit von Jodkali im Organismus erwiesen, ein gewiss einfaches und praktisches Mittel für den Jodnachweis.

Bei der so häufigen Verordnung des Calomels bei Darmstörungen von Säuglingen und bei hereditärer Lues, möchte ich noch besonders die Frage entscheiden, ob Säuglingen, die von einer Person, welche Jodkali nimmt, gestillt werden, Calomel verschrieben werden darf? Diese Frage ist mit nein zu beantworten, denn es ist experimentell erwiesen, dass Jodkali in die Milch der Brustdrüse übergeht und im Urin des Säuglings als Jodkali ausgeschieden wird. Daraus geht hervor, dass Jod auch im Blute des Säuglings cirkulirt hat, mithin auf allen Schleimhäuten ausgeschieden wird, weshalb die Verordnung von Calomel intern und extern (Conjunctiva) contraindiziert ist. Meine Untersuchungen, ob das Zusammentreffen der Milch mit dem Calomel im Magen direkt zur Jodquecksilberbildung führt, d. h. ob ein Zusatz von Calomel zu der Milch von Wöchnerinnen, die Jodkali nehmen, gelb gefärbt wird, fielen positiv aus, woraus auch ersichtlich ist, dass das Jod in der Milch als Jodkali enthalten ist.

Dass bisher keine derartigen Fälle von Ulzerationen im Magen durch Jodquecksilber in der Litteratur beschrieben worden sind, ist wohl darauf zurückzuführen, dass die durch die Aetzungen herbeigeführten subjektiven Beschwerden der Patienten, die sich in Magenkrämpfen und eventuell Erbrechen äussern, in ihrer Ursache erkannt und vielleicht mit der schon bestehenden ursprünglichen Darmaffektion, wegen derer das Calomel verschrieben wurde, in Verbindung gebracht wurden.

Es ist im vorstehenden allgemein von einer sich bildenden Jodquecksilberverbindung die Rede gewesen. Zum genaueren Verständniss der chemischen Vorgänge und zur Beurtheilung der daraus resultirenden Folgen möchte ich ganz kurz auf die chemische Constitution des entstehenden Doppelsalzes eingehen. Es kommen zwei Jodquecksilberverbindungen in Betracht:

1. Hydrargyrum jodatum (HgJ) = Quecksilberjodür.
2. Hydrargyrum bijodatum (HgJ_2) = Quecksilberjodid.

Quecksilberjodür ätzt nicht und wird auch, wie wir später sehen werden, therapeutisch angewandt. Quecksilberjodid dagegen ist ein ziemlich starkes Aetzmittel. Es entsteht z. B. im Reagenzglase, wie schon vorher erwähnt, durch Zusammentreten von Sublimat und Jodkali. Wichtig ist nun zu wissen, dass das nicht ätzende Quecksilberjodür in ätzendes Quecksilberjodid übergehen kann, und zwar bei Anwesenheit von Jodkalium. Die eben erwähnten chemischen Vorgänge kommen nämlich bei der therapeutischen Anwendung von Protojoduretum hydrargyri in Betracht. Dieses Mittel steht bekanntlich in dem Rufe eines milden Antisyphiliticums, das insbesondere auch von Kindern und Säuglingen gut vertragen werde. Chemisch ist nun Protojoduretum hydrargyri nichts anderes als Hydrargyrum jodatum = Quecksilberjodür und wird gewöhnlich in einer Dosis von 0,03—0,05 pro die in Form von Pulvern oder Pillen bei Erwachsenen angewandt.

Um das Verhalten von Protojoduretum hydrargyri gegenüber den Jodsalzen im Organismus zu prüfen, wurde einem mit Jodkali vorbehandelten Thiere 0,04 g Protojoduret in Form eines Breies einverleibt, und zum Vergleich einem Thiere, in dessen Organismus kein Jodkali kreiste, dasselbe Quantum. Nach 24 Stunden wurde die Sektion der Thiere vorgenommen.

Es zeigten sich im Magen der mit Jodkali vorbehandelten

Thiere linsengrosse Ulzerationen, die von einem rothen Hof umgeben waren. Die Magenschleimhaut war ausserdem diffus geröthet und geschwollen. An der Magenschleimhaut der Controllthiere dagegen war nichts abnormes nachweisbar.

Es geht aus diesen Ergebnissen hervor, dass die innerliche Anwendung von Protojoduretum hydrargyri bei Anwesenheit von Jodalkalien im Organismus contraindiziert ist, da das Quecksilberjodür in ätzendes Quecksilberjodid verwandelt wird.

Ganz ähnlich verhält sich Hydrargyrum oxydulatum tannicum. Auch dieses innerlich in Dosen von 0,3—0,5 g pro die meist gut vertragene unlösliche Quecksilbersalz gelangt bei Anwesenheit von Jodalkalien als eine reizend wirkende lösliche Verbindung zur Resorption. Es ist daher die Combination von Hydrargyrum oxydulatum tannicum mit einer Jodkalikur ebenfalls unstatthaft.

Die Behandlung der Syphilis mit Jodkali bei gleichzeitiger innerlicher Quecksilberkur kommt in Deutschland seltener in Betracht, da bei uns zumeist die innerliche Hg-Darreichung nur in ganz leichten Fällen von Syphilis angewendet wird, wo dann andererseits keine gleichzeitige Jodbehandlung nöthig ist. In Frankreich dagegen, wo die innerliche Hg-Behandlung, besonders in Form der Ricord'schen Pillen als der Hauptmodus der Syphilisbehandlung auch heute noch geübt wird, werden die beschriebenen, auf Bildung von Quecksilberjodid beruhenden Intoxikationserscheinungen gewiss häufiger zu beobachten sein.

(Schluss folgt.)