

Merkuriol-Öl — ein neues Quecksilber-Injektionsmittel.

Von

Doktor **Magnus Möller** — Stockholm,
Oberarzt am Krankenhause St. Göran.

Seit dem Jahre 1888 habe ich so gut wie tagtäglich Injektionen an syphilitischen Patienten gemacht teils in privater Praxis, teils im Krankenhause, und habe dabei die allermeisten von den verschiedenen gelösten sowohl wie ungelösten Quecksilberpräparaten versucht, die in der Fachliteratur mitgeteilt worden sind. Nach einem zeitweiligen Versuch mit andern Mitteln bin ich indessen stets zu den gewöhnlichen beiden Präparaten: Hydrargyrum aceto-thymolicum und salicylicum zurückgekehrt. Freilich bin ich auch mit diesen nicht völlig zufrieden gewesen, war aber doch der Meinung, daß man sich in Anbetracht der Effektivität derselben, die sehr befriedigend ist, in die Ungelegenheiten derselben finden müsse, die doch recht erheblich geringer sind als z. B. bei Kalomel. Mit Ungelegenheiten meine ich vor allem die lokalen Störungen an der Stelle der Injektion, die durch das deponierte Quecksilberpräparat hervorgerufen werden. Von geringerer Bedeutung sind hierbei die bisweilen im unmittelbaren Anschluß an die geschehene Injektion auftretenden Schmerzen, die ausnahmsweise während einer halben Stunde oder länger recht intensiv sein können. Einen weit größeren Übelstand führt die etwas später, einen oder den andern Tag nachher, durch das Injektionsdepot hervorgerufene Gewebsirritation herbei, welche nicht so gar selten ein stark empfindliches Infiltrat

bildet, bisweilen durch Schmerzen den Schlaf des Patienten beeinträchtigt und — wenn wie gewöhnlich die Injektion in den Glutealmuskeln stattgefunden hat — häufig für mehrere Tage eine gewisse Steifigkeit und Schwierigkeit für den Patienten sich zu bücken und zu sitzen herbeiführt. Ohne Bedeutung sind ja schließlich auch nicht die Bindegewebescharwen, die späterhin nach den Injektionen auftreten und die nach wiederholten Injektionskuren nicht unwesentlich das Muskelgewebe reduzieren.

Diese lokalen Übelstände sind nach meiner Meinung die hauptsächlichsten, welche — nach der Entwicklung, welche die Injektionstherapie in allem übrigen während ihres bald 40jährigen Daseins erfahren hat — noch fortdauernd auf ihrer Debetseite stehen geblieben sind.

Nun schien es mir a priori wahrscheinlich, daß es für die Erzeugung der angedeuteten inflammatorischen Störungen im Muskelgewebe nicht gleichgültig sei, an welchen Stoff das Quecksilber im Injektionspräparat gebunden ist. Nach der gebräuchlichen Vorstellungsweise wird das Quecksilbersalz nach der Injektion in Oxydul, resp. Oxyd und Säure zersetzt. Und diese letztere, sei es Thymol, Essigsäure, Salizylsäure oder Chlorwasserstoffsäure u. s. w., ist ja bei weitem nicht indifferent für die Eiweißstoffe im lebenden Gewebe. Diese Erwägung führte zu der Schlußfolgerung, daß die Gewebsirritation geringer werden müsse, wenn das Quecksilber im Injektionspräparat nicht an Säuren gebunden ist.

Eine solche theoretische Annahme wurde durch das Faktum bestärkt, daß Langs Oleum cinereum weit geringere irritative Veränderungen, sei es Schmerzen oder Infiltration, bewirkt, als die Salze. Davon habe ich mich während einer Reihe von Jahren selbst überzeugt. Indessen habe ich gegen das Oleum cinereum einzuwenden gehabt, daß man, da dieses metallisches Quecksilber enthält, Gefahr laufen kann, daß sich das Quecksilber, während der verschiedenen Manipulationen und bei der Injektion, zu kleineren und größeren Kügelchen zusammenlaufen kann, wodurch unter anderem seine Resorption verlangsamt wird. Ein anderer, obwohl kleinerer Übelstand ist die Notwendigkeit, daß dieses Präparat vor der Injektion

erwärmt und nachher wiederum abgekühlt werden muß; wenn diese Umständlichkeit vermieden werden könnte, wäre das Präparat in der täglichen Praxis leichter und bequemer anzuwenden.

Mein Gedanke fiel nun auf Merkursöl, das vom Apotheker A. Blomquist dargestellte Amalgam zwischen Quecksilber und einer sehr geringen Menge Magnesium und Aluminium.¹⁾ Dieses Amalgam läßt sich äußerst fein verteilen und erhält sich als solches in jedem beliebigen indifferenten, sei es pulverförmigen, halbfesten oder flüssigen Stoff. Das Quecksilber wird nur sehr lose gebunden gehalten, das Amalgam zerfällt bei Zutritt von Wasser in freies Quecksilbermetall und Oxydhydrat der respektiven Metalle, bei noch des weiteren vermehrter Feinverteilung des Quecksilbers.

Nachdem ich im Herbst 1901 in meiner Abteilung im Krankenhause einige Injektionsversuche mit Merkursöl und Olivenöl gemacht hatte, und diese betreffs der lokalen Irritation ziemlich ermunternd ausgefallen waren, wandte ich mich an den Apotheker Blomquist, der sich mit gewohnter Bereitwilligkeit und Interesse an die Aufgabe machte mit seinem Merkursöl eine Emulsion herzustellen, die sich besser als die bis dahin von mir verwendete für Injektion eignen könnte. Er machte mit wasserfreiem Lanolin und Mandelöl ein von uns Oleum mercurioli genanntes Präparat, von sehr hohem Quecksilbergehalt, in letzter Zeit 90prozentig, d. h. so viel Aluminium-Magnesiumamalgam enthaltend, daß das Quecksilber in demselben 90% ausmacht. Dieses Präparat, dessen spez. Gewicht ungefähr 5·35 beträgt, ist eine halbflüssige Mischung und hält sich homogen, d. h. das Amalgam sinkt nicht zu Boden. Das Präparat ist steril, da es bei der Herstellung auf 150° erhitzt wird; bei Züchtungsversuchen mit einem mehrere Monate alten Merkursölpräparat ging im Thermostat nichts auf. Ich machte einige Injektionen mit diesem sehr stark Hg-haltigen Präparat in einer Dosierung von höchstens 0·05 cm³ und fand nichts andres dagegen einzuwenden als die nach meiner Meinung

¹⁾ Blomquist, Merkursöl, ein neues Quecksilberpräparat aus metallischem, nach einer neuen Methode fein vertheiltem Quecksilber. Arch. f. Derm. u. Syph. 1899, Bd. XLVIII, pag. 3.

lästige Bedingung, die Mischung vor der Injektion erwärmen und sie nach bewerkstelligter Injektion und wiederholtem Umschütteln so rasch wie möglich wieder abkühlen zu müssen, damit die Homogenität der Mischung erhalten bleibe. Ich ging daher bald zu einer Mischung von gleichen Gewichtsteilen Merkuriolöl und Olivenöl oder Mandelöl (welch letzteres länger haltbar ist) über, welche Emulsion ein spez. Gewicht von zirka 1.5 erhält. Oliven- resp. Mandelöl verdient nach meiner Erfahrung den Vorzug vor Paraffinum liquidum; dasselbe bildet eine bessere Emulsion, das Amalgam sinkt langsamer, selbst die Irritation im Gewebe wird bei Ölemulsion noch geringer als bei Paraffinemulsion.

Mit diesem 45prozentigen Merkuriolöl habe ich während des vergangenen Jahres mehr als eintausend Injektionen vorgenommen, anfänglich nur in der Krankenhausabteilung, allmählich auch in der Poliklinik, schließlich in der privaten Praxis. Die Dosis hat zwischen $\frac{1}{20}$ und $\frac{2}{10}$ cm^3 gewechselt. Ich bin der Meinung, nunmehr eine hinreichende Erfahrung von dem neuen Injektionsmittel zu haben, um behaupten zu können, daß das Ziel, das ich mir gestellt hatte, wirklich erreicht ist, nämlich ein kräftig wirkendes Injektionspräparat, welches minimale lokale Irritationssymptome zur Folge hat.

Bevor ich auf eine Erörterung dieser lokalen irritativen Störungen wie auch der Resorbierbarkeit des Merkuriolöls und seines Einflusses auf die syphilitischen Symptome näher eingehe, muß ich erwähnen, wie wir bei den Injektionen zuwegegegangen sind.

Das 45prozentige Merkuriolöl¹⁾ wird in der Stockholmer Apotheke Ugglan (Eule), wo der Apotheker Blomquist seinen Wirkungskreis hat, in 15 bis 30 *gr* Flaschen von dunklem Glase dispensiert, deren innerer Boden gewölbt und demnach frei von Ecken ist, in welch letzteren ja der Bodensatz weniger leicht durch Schütteln beeinflusst wird. Das Modell für diesen Flaschentypus ist von Dr. Lafay (Bulletin de la Soc.

¹⁾ Formel: Rez.

Ol. mercurioli (90%)

Ol. amygdalarum siccatae.

ana gm. 7.5.

MDS. 45% Merkuriolöl. Für Injektion.

de Thérapeutique, 23. April 1902, pag. 206) angegeben worden, und die Flasche wird bei Leune, 28 bis, rue du Cardinal-Lemoine — Paris, verfertigt.

Als Injektionsspritze verwenden wir den von Prof. Lang in Wien angegebenen Typus, welcher 0.5 cm^3 faßt und welcher eine genaue Dosierung selbst bis auf 0.01 cm^3 gestattet. Auf der chemischen Wage wird genau bestimmt, wieviel destilliertes Wasser die Spritze faßt; angenommen, daß dieses (als Mittel nach 5 bis 10 Wägungen) 0.48 oder 0.54 cm^3 beträgt, so werden an der Kolbenstange 48 bzw. 54 Teilstriche oder Punkte angebracht, wobei doch jeder $\frac{1}{20}$ und $\frac{1}{10}\text{ cm}^3$ durch einen dickeren Strich besonders markiert wird. (Vergl. Lang, Pathologie und Therapie der Syphilis, 2. Aufl., 1895, pag. 808.)¹⁾ Die Spritze wird zweckmäßig in einem Glaskasten mit Deckel, die Kanüle in einem weithalsigen Fläschchen mit Äther verwahrt gehalten.

Nachdem die Flasche mit dem Präparat kräftig umgeschüttelt worden ist, füllt man die Spritze bis gegen die Hälfte, setzt die Kanüle darauf und füllt auch diese mit Merkuriolöl, wobei die Spitze nach oben gerichtet wird zu dem Zwecke, daß eventuell vorhandene Luftblasen entfernt werden. Man stellt auf die Graduierung des Kolbens ein, schraubt die Stellmarke bis zu dem Abstand herab, welcher der Quantität Merkuriolöl entspricht, die man einspritzen will, 0.10 — 0.15 — 0.20 cm^3 , d. h. eine Quecksilberdosis von 0.0675 — 0.10 — 0.135 gr. Kanüle und Spritze werden mit einem reinen Gazelappen abgetrocknet.

Als Injektionsstelle bevorzuge ich in der Regel die Glutealgegend, ausnahmsweise die Interskapularregion. Die Injektion wird intramuskulär gemacht, 6 bis 8 cm von der Interglutealfurche, die erste Injektion im oberen Teile, die folgenden immer weiter hinunter in der Glutealmuskulatur. Die Spritzen spitze wird rasch durch die Haut gestoßen und zwar im rechten Winkel (in der Interskapularregion schräg) zu derselben und in ihrer ganzen Länge, d. h. 3 bis 4 cm. Alsdann wird die Spritze von der Spritzen spitze abgenommen und erst dann wieder aufgesetzt, nachdem man konstatiert hat, daß kein Blut in der Kanülenmündung zum Vorschein kommt, worauf die Einspritzung gemacht wird. Ein Heftpflaster- bzw. Leukoplaststreifen wird aufgelegt, um zu verhindern, daß die Unterkleider des Patienten durch Blutung aus dem Stichkanal besudelt werden.

Wenn es gilt ein so stark Hg-haltiges Präparat zu injizieren wie Merkuriolöl, so tritt einem die Frage entgegen, ob man dessen gewiß sein kann, daß man das Hg-Präparat durch Schütteln wirklich gleichförmig in der Emulsion verteilt erhält was ja eine notwendige Bedingung ist für eine befriedigende Dosierung.

¹⁾ Graduierete und mit Zertifikat versehene Spritzen von Langs Typus werden vom Instrumentenmacher Reiner-Wien verfertigt und sind jetzt auch in der Apotheke Ugglan in Stockholm zu haben.

Um eine Antwort auf diese Frage zu erhalten, ersuchte ich den Apotheker Blomquist um Ausführung einer quantitativen Analyse auf den Hg-Gehalt in den Bodensätzen bei 6 Flaschen, deren ursprünglicher Inhalt wie gewöhnlich 25 cm^3 gewesen war. Bei 3 der Flaschen hatten wir vor den Injektionen den Inhalt geschüttelt, bei 2 dagegen statt dessen mit einem Glasstabe gründlich umgerührt. Es stellte sich nun heraus, daß in den beiden letzteren Bodensätzen der Hg-Gehalt selbst bis 66—69% betrug; während dagegen bei den Bodensätzen aus den 4 Flaschen welche umgeschüttelt worden waren, der Prozentgehalt Hg zwischen 38.75 und 44.57 wechselte. Hieraus geht also hervor, daß, wenn man vor jeder Injektion den Inhalt gründlich umschüttelt, man sicher sein kann, daß sich der Hg-Gehalt der Emulsion von der ersten bis zu, letzten Injektion nahezu ganz gleichförmig beibehält.

Aus den Journalen über die einige sechzig syphilitischen Patienten, die während des verflossenen Jahres in meiner Abteilung im Krankenhaus mit Merkuriolöl-Injektionen behandelt worden sind, geht hervor, daß — zumal seitdem wir im Juni anstatt Paraffinum liquidum Oliven- oder Mandelöl zur Verdünnung des 90% „Mutterpräparates“ verwendet haben — sowohl die subjektiven Ungelegenheiten wie die objektiv konstatierbaren Veränderungen an der Injektionsstelle so gut wie gar nicht vorhanden gewesen sind. Allerdings ist es vorgekommen, speziell bei Injektion einer großen Dosis von z. B. 0.20 cm^3 Merkuriolöl ($\equiv 0.135\text{ gr Hg}$) oder bei Injektion in einer schwartig veränderten Muskelpartie bei einem Patienten, der zuvor Aceto-, Thymol- oder Salizyl-Hg-Injektionen erhalten hatte, daß nach einigen Tagen an der Injektionsstelle ein gelinde empfindliches Infiltrat von der Größe einer spanischen Nuß oder einer halben Mandarine entstanden ist, welches mehr oder weniger langsam resorbiert wurde. Dagegen sind die ausgebreiteten, stark empfindlichen Infiltrate mit einer Muskelsteifheit, welche dem Patienten nicht selten das Sitzen schwer macht, welche es ihm bisweilen nahezu unmöglich macht sich zu bücken, um Strümpfe und Stiefel anzuziehen etc., welche die Injektionen mit ungelösten Salzen sehr häufig komplizieren, bislang nicht ein einziges Mal vorgekommen. Daher auch speziell solche Patienten, die zuvor z. B. Aceto- Thymol - Hg-Injektionen erhalten haben, stets die unverhältnismäßig geringeren lokalen Beschwerden hervorheben, die das neue Präparat herbeiführt. Die Erfahrungen aus der Poliklinik und aus meiner privaten Praxis sind ebenso günstig gewesen wie in der Krankenhausabteilung.

Was die Absorption und die Aufnahme in den Organismus und den darauf beruhenden Einfluß auf die syphilitischen Symptome anbelangt, so gewährte das Präparat a priori die allerbesten Hoffnungen in Anbetracht des hohen Quecksilbergehaltes desselben, seiner Feinverteilung und seiner Eigenschaft, sich bei Berührung mit Flüssigkeiten, also mit den Gewebesäften, noch des weiteren fein zu verteilen. In welche Form diese im Gewebe freigemachten, äußerst kleinen Quecksilberpartikelchen alsdann übergehen (Albuminate?), darüber wissen wir ja nichts bestimmtes, aber, wie gesagt, a priori müssen hier alle Voraussetzungen für eine gute Absorption des Quecksilbers im Organismus vorhanden sein. Diese Annahme ist durch die praktische Erfahrung bestätigt worden. Alle die verschiedenen Formen von Syphilis in verschiedenen Stadien, die wir seither mit Mercuriol-Öl-Injektionen haben behandeln können, sind deutlich und kräftig dadurch beeinflusst worden. Ob kräftiger oder weniger kräftig als durch die zuvor verwendeten ungelösten Hg-Präparate, das zu beurteilen ist es noch zu früh.

Gleichzeitig damit, daß wir bei den Krankenhausfällen Gelegenheit gehabt haben, den Einfluß der Injektionen auf die syphilitischen Symptome genau zu verfolgen, sind bei einer Mehrzahl derselben Fälle (vom Apotheker Blomquist) Harnanalysen vorgenommen worden, damit wir auf solche Art ein sichereres Urteil über die Absorption des Präparates, seine Remanens, die größere oder geringere Zweckmäßigkeit verschiedener Dosen u. s. w. erhalten möchten. Bei der Bestimmung des Hg-Gehaltes in dem Harne hat sich Herr Blomquist hierbei der Almén-Schillbergschen Methode bedient (die Methode findet sich beschrieben bei W e l a n d e r: Undersökningar om kvicksilfrets upptagande i och afskiljande ur människokroppen, Nord. Med. Arkiv, 1886, Bd. XVIII). Bei dieser Methode erhält man freilich kein exaktes, sondern ein approximatives Maß von dem Quecksilbergehalt des Harnes, aber bei einer großen Menge von Untersuchungen erhält man doch ein recht sicheres Urteil über die relative Größe der Hg-Elimination in den verschiedenen Fällen. Für jeden Patienten ist die erste Harnanalyse vor Beginn der Injektionskur gemacht worden

und alsdann ist, so lange die Kur dauerte, alle 5 Tage eine erneute Analyse vorgenommen worden. Harnmenge jedesmal ungefähr 300 cm^3 .

Die Injektionsdosen, die bei diesen Untersuchungen angewendet worden sind, haben gewechselt. Die erste Zeit 0.06 bis 0.08, sodann 0.010, 0.126 bis 0.135 *gr*. Die Injektion ist ungefähr jeden 5. Tag wiederholt worden bis zu einer Anzahl von 6 bis 10 Injektionen, entsprechend einer Zeit von 4 bis 8 Wochen.

Um nicht mit Einzelheiten zu ermüden, werde ich mich damit begnügen, einige allgemeine Schlußfolgerungen hervorzuheben, welche sich aus einer Zusammenstellung der klinischen Journale und der chemisch-mikroskopischen Untersuchungsprotokolle ziehen lassen. Als Vergleich haben hierbei die Resultate bei Aceto-thymol.-Hg-Injektionen gedient, über welche ich eine sehr große Erfahrung besitze.

Selbst bei der niedrigsten angewendeten Hg-Dosis, von 0.06 *gr* (42proz. Merkuriöl, ein Teilstrich der Spritze) fanden sich immer bei der 5 Tage darauf gemachten Harn-Quecksilberbestimmung („einige — 7 bis 8 — zerstreute kleine Kügelchen“ od. dgl.), aber erst nach 3 bis 4 Wochen „eine Reihe großer“ oder „eine große Menge kleinerer Kügelchen“. Auch die Symptome wurden bei dieser Dosierung recht langsam beeinflusst: erst nach 7 bis 10 Injektionen, d. h. nach einer Zeit von 4 bis 7 Wochen waren in einigen dieser Fälle die syphilitischen Papeln u. s. w. verschwunden.

Raschere Resultate wurden bei der Dosierung 0.08 *gr* erzielt.

In 18 der Krankenhausfälle verwendeten wir für jede Injektion die Dosis 0.126 (42% Merkuriöl, zwei Teilstriche). In diesen Fällen findet sich in der Regel am 20. bis 25. Tage nach begonnener Kur im Harnanalysenprotokoll vermerkt: „eine Menge größerer und kleinerer Kügelchen“. Und dementsprechend wichen auch die syphilitischen Symptome rasch, nach 2 bis 3 Wochen. Bei dieser Dosierung trat bei vier Patienten Stomatitis auf, jedoch kein einziges Mal schwer. (Einmal trat Stomatitis auch bei einer Dosis von 0.06, nach der 4. Injektion, ziemlich heftig und langwierig auf, aber dies war ein Patient mit außerordentlich vernachlässigten Zähnen und schon zuvor schwammig aufgelockertem Zahnfleisch.

Diese letzterwähnte Dosis von 0.126 ist für die meisten Fälle unnötig groß. Wenn keine besondere Eile infolge gefährlicher Symptome vorliegt, ist es besser eine kleinere Dosis und etwas öfter zu injizieren als nur eine Minderzahl große Dosen zu geben. Die Absorption geht im ersteren Falle besser und gleichmäßiger von statten. Eine Dosis, die ich aus vielen Gesichtspunkten für die meisten Fälle angemessen gefunden habe, ist 0.10 d. h. — mit der Prozentuierung (45%), welche das Merkuriöl in neuerer Zeit definitiv erhalten hat — $1\frac{1}{2}$ Teilstriche.

Nachdem sich also gezeigt hat, daß bei der Injektionsbehandlung mit Mercuriolöl die Absorption von Hg gleichmäßig und gut vor sich geht, wie auch, daß seine Elimination durch die Nieren — wenigstens so lange die Behandlung dauert — in kontinuierlich steigender Menge geschieht, erübrigt die Frage, wie lange das in dieser Weise zugeführte Quecksilber im Organismus verbleibt, das heißt mit anderen Worten, wie lange nach beendigter Behandlung man noch im stande ist, eine nennenswerte Hg-Elimination durch die Nieren nachzuweisen. So sonderlich viele Untersuchungen in dieser Beziehung haben wir noch keine Gelegenheit gehabt zu machen, da bislang nur eine Minderzahl von den mit Mercuriol-Injektionen behandelten Patienten Rezidiv hat erhalten können und solchergestalt vermocht wurden wieder in das Krankenhaus zu kommen. Indessen haben wir Gelegenheit gehabt zu konstatieren, daß in je einem Falle

2 Monate nach beendigter Mercuriolöl-Injektionskur (VII \times 0·06)
„eine Menge kleiner Hg-Kügelchen“;

3 Monate nach beendigter Mercuriolöl-Injektionskur (V \times 0·06)
„eine Masse kleiner Kügelchen“;

4½ Monate nach beendigter Mercuriolöl-Injektionskur (VII \times 0·08)
„1 bis 2 kleine Kügelchen“;

6 Monate nach beendigter Mercuriolöl-Injektionskur (VI \times 0·08)
„2 kleinere Kügelchen“ gefunden wurden. Alles in ungefähr 300 gr Urin.

Diese Ziffern deuten ja darauf hin, daß die betreffende Methode auch hinsichtlich der Remanens des zugeführten Quecksilbers im Organismus anderen kräftigen Quecksilberbehandlungen gleich zu achten ist.

Nachdem so die Injektionsmethode mit Mercuriolöl von allen wesentlicheren Gesichtspunkten erwogen worden ist, ergibt sich als Schlußfolgerung, daß es eine bequeme, saubere, bezüglich der Dosierung exakte, in der Regelschmerzlose, therapeutisch kräftige Methode ist, die ich daher einer weiteren Prüfung warm empfehlen möchte.

Betreffs des verwendeten Mercuriolpräparates hat Herr Apotheker A. Blomquist des weiteren folgendes mitgeteilt: