

Arbeiten aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilis  
des Prof. Neisser zu Breslau.

XLVIII.

## Einspritzungen von Salicyl- und Thymol- Quecksilber zur Syphilisbehandlung.

Von

**Dr. J. Jadassohn und Dr. E. Zeising,**

Assistenten der Klinik.

---

Die Zahl der verschiedenen Quecksilberpräparate, welche in den letzten Jahren zur Syphilisbehandlung empfohlen worden sind, ist eine so grosse, dass die Frage bereits aufgeworfen werden konnte, ob denn überhaupt Aussicht vorhanden sei, auf dem beschrittenen Wege noch weitere Fortschritte zu machen und ob es nicht vielmehr angebracht sei, auf ganz anderen Bahnen dem vorgesteckten Ziele — der möglichst sicheren, möglichst schnellen und möglichst angenehmen Heilung der Syphilis — zuzustreben.

Der Wunsch, den O. Rosenthal bei der Erörterung der „Allgemeinen Gesichtspunkte der Syphilisbehandlung mittelst Quecksilbereinspritzungen“<sup>1)</sup> ausgesprochen hat — es möchte das „Hauptaugenmerk stets darauf zu richten sein, andere Mittel als das Quecksilber ausfindig zu machen — um die Recidive der Syphilis, diese Crux der Behandlung, hintanzuhalten“ — dieser Wunsch wird wohl noch lange zu den frommen gehören und wir erachten es, fest auf dem Boden der Fournier'schen Anschauungen stehend, vorderhand noch immer für angemessener, die vielen, aber erfolgreichen Quecksilbercuren, welche unsere Patienten, ob sie

---

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift 1887, p. 1111.

Recidive bekommen oder nicht, durchzumachen haben, zu schnell, sicher und ohne Störung zu erledigenden zu gestalten.

Die Vorbedingungen zu solchen Curen sind mit der Injectionstherapie, deren Vortheile immer weiteren Kreisen bekannt werden, unseres Erachtens am sichersten gegeben. Wir glauben es nicht nöthig zu haben, an dieser Stelle eine Besprechung dieser Vorzüge zu wiederholen; wir heben nur hervor, dass wir uns ganz den Anschauungen anschliessen, wie sie in den bisherigen diesbezüglichen Publicationen aus der Breslauer Klinik betont worden sind.<sup>1)</sup>

Wenn trotz der günstigen Resultate, welche nach den Mittheilungen Harttung's über das Calomelöl und das Oleum cinereum benzoatum (Neisser) mit diesen beiden Präparaten erzielt worden sind, die therapeutischen Versuche in der hiesigen Klinik nach derselben Richtung, aber mit neuen Mitteln, wie sie jetzt in so grosser Zahl auf den medicinischen Markt gebracht werden, fortgesetzt worden sind, so geschah es, weil wir uns keineswegs schmeicheln, das Ideal bereits erreicht zu haben. Wie Gutes auch die bisherigen Medicationen leisteten, auch sie waren von Mängeln nicht frei; denn die Calomelölinjectionen bewirken, wie das auch in der Harttung'schen Arbeit hervorgehoben ist, doch in einer nicht unbedeutenden Anzahl von Fällen mehr oder weniger beträchtliche, bei manchen Patienten recht schmerzhaft Infiltrate, — wie grosse Vortheile sie auch den Calomel-Salzwasserinjectionen gegenüber darboten; das graue Oel andererseits, das den Kranken kaum irgend nennenswerthe Beschwerden verursacht, ist von uns von vornherein ganz wesentlich für die schwächeren Curen ins Auge gefasst worden, weil wir glaubten, dass das Hg bei seiner Anwendung zwar lange Zeit hindurch, aber doch niemals zu einem gegebenen Augenblick in einer etwas beträchtlicheren Quantität dem Säftestrom beigemischt ist; wir erhielten nicht den Eindruck des energischen Angreifens, wie wir es von einer Hauptcur verlangen. Wir mussten darum immer wieder dem Gedanken Raum geben, dass gerade für die Syphilis, die an sich schmerzlos verläuft und die wir auch in Zeiten behandeln müssen, in denen die

---

<sup>1)</sup> Vgl. Kopp und Chotzen. Diese Vierteljahresschr. 1886, pag. 747. Harttung, Deutsche med. Wochenschr. 1887, Nr. 16. Derselbe. Diese Vierteljahresschr. 1888, pag. 369.

Patienten sich selbst ganz gesund fühlen, dass gerade für diese Erkrankung eine schmerzlose und völlig bequeme Behandlungsmethode noch immer ein erstrebenswerthes Ziel sei. Und wenn wir uns auch nicht schmeicheln, dass mit den Präparaten, deren Besprechung die folgenden Zeilen gewidmet sein sollen, das Ideal schon erreicht sei, so glauben wir doch, dass dieselben einen wirklichen Fortschritt bezeichnen werden — ganz abgesehen davon, dass es bis jetzt noch nie als ein Nachtheil von den Aerzten empfunden worden ist, wenn sie eine Anzahl gleich gut wirkender Mittel für ihre Kranken zur Hand haben; Mittel, die — wenn auch nur im Einzelnen von einander abweichend — doch geeignet sind, ein reichlicheres Individualisiren auch gegenüber einer sonst so schematisch behandelten Krankheit, wie die Syphilis es ist, möglich zu machen.

---

Solche Erwägungen waren es, welche Herrn Prof. Neisser veranlassten, die Prüfung einer Anzahl ihm übersandter Quecksilberverbindungen an dem reichlich zuströmenden Material der Breslauer Klinik und Poliklinik vornehmen zu lassen. Bezüglich der in diesem Aufsätze besprochenen Präparate ist diese Untersuchung im Ganzen jetzt als abgeschlossen zu betrachten.

Es handelt sich um Verbindungen des Quecksilbers mit organischen Substanzen: der Salicylsäure auf der einen, dem Thymol auf der anderen Seite; bezüglich des Thymolquecksilbers werden wir noch weiterhin zu erörtern haben, dass hierbei Differenzen in der Herstellungsmethode vorhanden waren, welche bei einer ersten Prüfung jedenfalls berücksichtigt werden mussten, so dass wir hierbei statt über einen, eigentlich über drei Stoffe zu berichten haben.

Die verschiedenen Präparate wurden wesentlich auf ihre Verwendbarkeit für die Injectionsbehandlung geprüft, weil wir nach dem im Eingang Gesagten gerade hier eine Lücke empfanden und auszufüllen versuchen mussten; und zwar gingen wir von vornherein darauf aus, hochprocentige Suspensionen zu benutzen, weil wir auf den wesentlichsten Vortheil der unlöslichen Salze: die geringe Zahl der für eine Cur nothwendigen Injectionen nicht verzichten wollten. Als Suspensionsmittel wurde nach dem Vorgange Balzer's das Paraffinum liquidum gewählt, welches

sich bei der Verwendung des Oleum cinereum vortrefflich bewährt hatte. Gegenüber ganz reinem und gutem Olivenöl wird dasselbe vermuthlich keine Vortheile haben; <sup>1)</sup> allein man ist beim Paraffin im Ganzen wohl sicherer, ein wirklich reines Präparat vor sich zu haben, und die wasserhelle Flüssigkeit schützt mehr als das dunklere Oel vor irgend welchen Verunreinigungen. <sup>2)</sup>

Was die Technik der Einspritzungen angeht, die so einfach erscheint und die dennoch, wie die Erfahrung immer wieder lehrt, erlernt sein will, so sind wir im Allgemeinen den Vorschriften gefolgt, welche in den schon citirten Arbeiten gegeben sind; wir haben fast ausschliesslich intramusculär injicirt, haben aber im Allgemeinen möglichst hoch in der Glutäalgegend eingestochen, weil es sich doch immer sicherer erwiesen hat, dass namentlich die ambulant behandelten Patienten von den in den oberen Theilen der Glutäalmusculatur liegenden Depôts im Ganzen weniger Unbequemlichkeiten, besonders beim Sitzen, verspüren, als von den gerade auf oder sogar noch unter dem Sitzhocker gelegenen. Die sehr energische Empfehlung Galliot's, <sup>3)</sup> ganz genau an einer zwei Finger breit über und vier Finger breit hinter dem Kopf des Trochanter major gelegenen Stelle zu injiciren, an welcher die Empfindlichkeit ganz besonders gering sein soll, hat der eine von uns Wochen hindurch ganz sorgfältig zu befolgen sich bemüht, ohne den Eindruck zu erhalten, dass diese Stelle

<sup>1)</sup> Während der Drucklegung dieser Arbeit haben wir noch nach dem Vorgange Epstein's (Münchener med. Wochenschr.) Suspensionen von Salicyl- und Thymol-Quecksilber in Olivenöl injicirt und damit etwa die gleichen Resultate wie mit dem Paraffin erzielt.

<sup>2)</sup> Dass Suspensionen in reinem Wasser weniger günstig wirken, haben wir auch an den hier besprochenen Präparaten gezeigt; denn wir haben erst in letzter Zeit eine Anzahl von Injectionen — immer zugleich zwei — mit einer gleich zusammengesetzten Paraffin- und Wassersuspension gemacht und von zehn Kranken gaben neun übereinstimmend an, dass die Wassersuspension mehr Schmerzen erzeuge. Gummilösungen haben wir nur in einer geringen Zahl von Fällen versucht und gute Resultate erhalten; allein wir glaubten darum vom Paraffin liquidum nicht abgehen zu dürfen, weil dieses ein unersetzbares, sehr constantes, dabei zugleich sehr billiges (100 Gr. = 60 Pf.) Präparat ist.

<sup>3)</sup> La semaine méd. 1887, Nr. 50. Ref. diese Vierteljahresschr. 1888. pag. 334.

irgend welche Vortheile vor ihrer Umgebung besitzt. Dass der Sticheanal vor dem Eindringen von Partikeln des unlöslichen Salzes ganz besonders sorgfältig zu schützen ist, ist bereits früher betont worden. Ausser durch das Nachspritzen von Oel, respective reinem Paraffin<sup>1)</sup> glauben wir, dasselbe mit ziemlich gleicher Sicherheit auch dadurch erreichen zu können, dass wir von vornherein ein oder zwei Finger dicht neben die Einstichsstelle legen und sofort nach dem raschen Herausziehen der Canüle den Stichcanal durch Druck fest verschliessen. Ein weiteres Massiren ist wohl überflüssig.

Die antiseptische Behandlung der Haut war die bekannte; dagegen glauben wir bezüglich der Reinigung der Spritzen auf folgende von Herrn Prof. Neisser eingeführte Modification hinweisen zu müssen. Durch das häufige Reinigen der Spritzen mit Carbolsäure leiden diese wie die Canülen so sehr, dass man mit den Reparaturen derselben fortwährend zu thun hat. Es ist daher sehr anzurathen, die Spritze und die Canüle — nach erstmaliger gründlicher Reinigung — nach jeder Einspritzung nur mit reinem, flüssigen Paraffin, respective Olivenöl durchzuspritzen und dann in einer zugedeckten, mit Paraffin gefüllten Schale aufzubewahren. Da das Paraffin weder selbst Bacterien enthält, noch diesen die Möglichkeit, in ihm sich auch nur entwickelungsfähig zu erhalten, gewährt, so entgeht man dabei allen Gefahren und schützt sich zugleich vor den vielen Reparaturen oder eventuellen unangenehmen Ueberraschungen.

Wenden wir uns nun nach diesen Vorbemerkungen allgemeiner Natur zu der Besprechung der Präparate selbst.

### I. Das salicylsaure Quecksilber (*Hydrargyrum salicylicum*).

Eine Verbindung des Quecksilbers mit der Salicylsäure ist zuerst von Silva Araujo in die syphilidologische Praxis eingeführt und von ihm, respective seinen Schülern in einer Anzahl von Aufsätzen besonders für die innerliche Behandlung der Lues, dann aber auch in verschiedenen Lösungen für die Behandlung besonders der Dermatomyosen, der Gonorrhoe, sowie als Augewasser empfohlen worden. Noch bevor uns diese Abhandlungen bekannt geworden waren, wurden die Versuche mit einem von Dr. v. Heyden

<sup>1)</sup> Siehe Hartung l. c.

Nachfolger (Radebeul bei Dresden) übersandten Präparate von constanter chemischer Zusammensetzung begonnen. Inzwischen ist von Dr. Szadek in den Monatsheften für praktische Dermatologie (1888, Nr. 10) ein Aufsatz „über die therapeutische Verwendung des Quecksilbersalicylats in der syphilidologischen Praxis“ erschienen, in welchem der genannte Autor auch ein Referat über die Arbeiten Araujo's gibt, so dass wir uns hier begnügen können, dieselben kurz erwähnt zu haben.<sup>1)</sup> Szadek selbst hat gleich uns mit dem Heyden'schen Präparate gearbeitet und berichtet über sehr günstige Erfolge, welche er mit intramusculären Einspritzungen des Präparates (Hydrarg. salicyl. 0·2, mucilago Gummi arab. 0·3; Aqu. destill. 60·0) in zwölf Fällen erreicht hat; er hebt die auffallend geringe Schmerzhaftigkeit und den absoluten Mangel an Infiltraten hervor; die curative Wirkung — er machte im Ganzen durchschnittlich 6—12 Einspritzungen — war eine günstige. Ausserdem hat er dasselbe Präparat innerlich (Hydrarg. salicyl. 1·0, Extr. et pulv. liquirit. qu. sat. ut f. pill. Nr. 60; 3—6 Pillen täglich) theils als „Nacheur“ nach Injectionen, theils als milde Cur überhaupt verwendet und endlich empfiehlt er es auch zur Behandlung von Sklerosen, Erosionen etc. in Salben- oder Pulverform. Seine Versuche, das Präparat als Antiblennorrhoeicum (0·1 : 250·0 mit Natr. bicarbon. qu. sat. ad solution.) zu gebrauchen, ergaben wechselnde Resultate.

Die in der hiesigen Klinik mit dem Hydrargyrum salicyl.<sup>2)</sup> vorgenommenen therapeutischen Experimente haben sich ebenfalls nicht auf die intramusculären Injectionen beschränkt. Es ist auch eine Anzahl von Gonorrhöen damit behandelt worden — die Resultate dieser Versuche werden an anderer Stelle gelegentlich veröffentlicht werden — wir haben auch vielfache Versuche über

<sup>1)</sup> Eine ausführliche Uebersicht über die fremdländische Literatur findet sich in der Arbeit von Bruno-Chaves „Du salicylate de mercure etc. etc.“ Ann. de Derm. et de Syph. 1888, Nr. 4.

<sup>2)</sup> Die chemischen Eigenschaften des Hydrarg. salicyl. glauben wir nach den Mittheilungen Szadek's und dem wohl überallhin verbreiteten Prospect von der Heyden'schen Fabrik nicht näher besprechen zu sollen; wir erwähnen hier nur kurz, dass es ein weisses, amorphes, sehr schwer lösliches, nach der Formel:  $C_6H_4COO_2Hg = C_6H_4O_2Hg$  gebildetes, etwa 59% Hg enthaltendes Salz ist.

die locale Verwendbarkeit des Hydrarg. salicyl. gemacht, ohne indessen zu besonders hervorragenden Resultaten zu kommen; eines muss jedenfalls hervorgehoben werden: das Präparat vereinigt auch die therapeutischen Eigenschaften seiner beiden Constituenten, und in den Fällen, in denen wir es verwendet haben, trat neben der specifischen Wirkung des Hg die keratinlösende, macerierende der Salicylsäure sehr in den Vordergrund. Wo man also von einer Combination dieser beiden Eigenschaften Gutes erwartet, wie bei Papeln mit stark gewucherter Hornschicht, oder bei Primäraffecten mit beträchtlicher Neubildung — wir sahen in einzelnen Fällen solche durch das aufgestreute salicylsaure Quecksilber förmlich „herausgefressen“ werden — da wird man sich des Präparates mit Nutzen bedienen können.

Die wesentlichste Aufmerksamkeit aber schenkten wir den intramusculären Injectionen einer Suspension von Hg-Salicylat in reinem, flüssigem Paraffin. Nach einigen Vorversuchen mit 1—7·5procentigen Gemischen wurde gleich die uns vom Calomelöl her gewohnte Dosirung, eine zehnprocentige Suspension, versucht. Indem wir einige allgemeine Bemerkungen über die dabei zur Wirkung kommende Quecksilbermenge für später uns vorbehalten, schildern wir hier nur in Kürze die Resultate der klinischen Beobachtung:

Es wurden — abgesehen von den vielen zunächst versuchten 1—7·5% Injectionen — von der Normaldosis von 0·1 Salicylquecksilber in 1·0 Paraffin gemacht:

Auf der Männerstation:

an 20 Patienten	64 Einspritzungen;	alle intramusculär;	es hatten:
13 „ bei 50	„	keine oder nur geringe,	kurze Zeit andauernde Schmerzen.
10 „ „ 14	„	stärkere, ungefähr 24 St.	anhaltende Schmerzen.

Ein Infiltrat ist nur bei einem Patienten nach zwei Einspritzungen zu constatiren gewesen; dasselbe war gering und diffus — es machte den Eindruck, als ob etwas von der Suspension in den Stichcanal gekommen wäre. Bei allen anderen Patienten war die Stelle des Einstichs weder bald nach der Ein-

spritzung noch in den nächstfolgenden Tagen zu fühlen. Stärkere Stomatitis wurde nur einmal constatirt; geringe Schwellungen des Zahnfleisches, die leicht zurückgingen, kamen öfter vor.

In der Poliklinik wurden gemacht:

An 22 Männern:

78 Einspritzungen, und zwar:

66	"	à 0·1 und	} alle intramusculär.
12	"	à 0·15	

Davon wurde notirt bei:

70 Einspritzungen kein Infiltrat.

7 " geringes "

1 " stärkeres " (mehrere Tage bestehend).

Es wurden angegeben:

nach 56 Einspritzungen keine Schmerzen.

" 14 " geringe "

" 8 " starke "

Wirkliche Stomatitis wurde nur einmal beobachtet, Zahnfleischschwellungen häufig.

Auf der Weiberstation an 61 Patienten:

243	Einspritzungen	à 0·1	} 5 davon subcutan, die übrigen intramusculär.
1	Einspritzung	à 0·2	

Davon traten nach:

131 Einspritzungen keine Schmerzen ein.

100 " geringe " "

13 " stärkere " "

Ferner nach:

213 Einspritzungen gar kein Infiltrat; davon fallen 3 auf die subcutan gemachten Einspritzungen.

29 " geringes, diffuses, bald schwindendes,

2 " ein stärkeres, mehrere Tage bestehendes Infiltrat.

Stomatitis beträchtlicheren Grades wurde nur zweimal constatirt.

In der Poliklinik wurden gemacht an 19 Weibern:

63 Einspritzungen, und zwar:

55	"	à 0·1 und	} alle intramusculär.
8	"	à 0·15	



Davon bei:

40	Einspritzungen	keine	Schmerzen.
13	„	geringe	„
10	„	stärkere	„

Ferner nach:

54	Einspritzungen	kein	Infiltrat.
8	„	geringes	„
1	Einspritzung	stärkeres	„

Keine Stomatitis; keine Darmbeschwerden.

Von den in der Poliklinik gemachten Einspritzungen fallen 5 geringe und 1 stärkeres Infiltrat auf die Einspritzungen von 0·15.

Im Ganzen wurden also gemacht:

an	122	Patienten	428	Einspritzungen	zu	0·1	Salicyl-Quecksilber
und	„	20	„	20	„	zu	0·15
„	„	1	Patienten	1	Einspritzung	zu	0·2

Davon wurden notirt bei:

133	Männern,	267	Weibern,	400	Einspritzungen,	kein	Infiltrat.
8	„	37	„	45	„	geringes	„
1	Mann,	3	„	4	„	stärkeres	„

Ferner bei:

96	Männern,	171	Weibern,	267	Einspritzungen,	keine	Schmerzen.
28	„	113	„	141	„	geringe	„
18	„	23	„	41	„	stärkere	„

Zu diesen statistischen Notizen,<sup>1)</sup> ebenso wie zu den im Folgenden, bezüglich des Thymolquecksilbers gegebenen, seien uns vorerst einige allgemeinere Vorbemerkungen gestattet. Wir sind uns sehr wohl bewusst, wie wenig zuverlässig im Allgemeinen die statistische Methode, gerade behufs der Feststellung therapeutischer Resultate ist, wie viele Fehlerquellen sie in sich schliesst, wie sehr gerade dabei Alles von der Objectivität der

<sup>1)</sup> Es steht uns noch eine grosse Anzahl von Einspritzungen aus der Privatpraxis des Herrn Prof. Neisser, welcher in letzter Zeit ebenfalls Salicyl- und Thymolquecksilber zu seiner vollen Zufriedenheit angewendet hat, zur Verfügung; wir glaubten auf dieselben verzichten zu dürfen, da die Resultate dadurch wohl kaum — wenn nicht nach der günstigen Seite hin — geändert worden wären.

Beobachter abhängt. Aber in dem speciellen Fall, wenn es darauf ankommt, den Werth eines neuen, zu Injectionen gebrauchten Quecksilberpräparates zu erproben, werden wir dieser Methode doch niemals entrathen können. Denn hier spitzt sich die ganze Frage nach dem Werth oder Unwerth des Präparates — wenn man einmal die Gewähr hat, dass Quecksilber in genügend grosser Menge zur Resorption kommt — schliesslich immer mehr dahin zu: „zu erforschen, wie gross die Procentzahl der unangenehmen Zufälle ist, welche dem Arzt und dem Patienten bei der Injectionseur zustossen können;“ und je mehr sich dieser Procentsatz vermindert, um so eher — werden wir hoffen dürfen — wird die neue Methode sich Eingang in die Praxis verschaffen.

Diese Erwägungen waren es, welche uns veranlasst haben, hier, wie es auch in früheren Publicationen immer geschehen ist, zahlenmässige Belege zu geben. Diese Zahlen sprechen, wie wir glauben, so beredt, dass wir kaum noch nöthig haben, im Besonderen auf die Vortheile, welche das Salicylquecksilber für die Injectionsbehandlung darbietet, hinzuweisen. Vor Allem ist die Zahl der Infiltrate — und diese sind doch gewiss etwas objectiv zu Constatirendes — so gering, wie wohl bei keinen anderen Einspritzungen unlöslicher Salze.

Was die von uns versuchte Abstufung der von den Patienten angegebenen Schmerzen (keine, geringe, stärkere) betrifft, so ist bei ihr naturgemäss viel Subjectives beigemischt: sowohl was die Aeusserung des Schmerzes Seitens der Patienten, als auch was die Bedeutung angeht, welche verschiedene Aerzte den Klagen ihrer Patienten, speciell auch der Puellae publicae, beimessen. Aber indem wir die diesbezüglichen Angaben aus den auf den Stationen und in der Poliklinik von verschiedenen Aerzten geführten „Injectionbüchern“ zusammenstellten, glaubten wir doch einen objectiven Anhalt zu gewinnen; denn es ist anzunehmen, dass die eben erwähnten Fehlerquellen sich bei den immerhin beträchtlichen Zahlen ausgleichen werden. Unter „geringen Schmerzen“ werden im Allgemeinen solche verstanden, welche höchstens in den ersten 24 Stunden anhielten und dann allenfalls einem geringen Druckgefühl Platz machten; dabei war aber der Grad der Schmerzen ein so unbedeutender, dass die poliklinischen (und auch die Privat-)

Patienten ihrer Beschäftigung ungestört nachgehen konnten, die Kranken der stationären Abtheilung ebenfalls immer ausser Bett waren. „Stärkere Schmerzen“ hielten länger als 24 Stunden, aber wohl nie länger als zwei bis drei Tage an; sie traten auch bei Patienten auf, die sonst die Einspritzungen gut vertrugen und können im Allgemeinen wohl auf eine zufällig ungünstige Localisation der deponirten Quecksilbermasse bezogen werden, wie sie ja leider niemals sich ganz wird vermeiden lassen.

Zur Vermeidung der Stomatitis wurden, — wie wohl nicht erst hervorgehoben zu werden braucht — die gewöhnlichen Cautelen mit aller Sorgfalt und Strenge durchgeführt; die Resultate lehren, dass diese Bemühungen von Erfolg gekrönt waren, zumal eine manchmal schon nach den ersten Einspritzungen auftretende leichte Schwellung des Zahnfleisches zur Genüge zeigte, dass eine lebhaftige Hg-Resorption stattfand. — Die einzelnen Einspritzungen wurden in Zwischenräumen von drei bis acht Tagen gemacht; in einer Anzahl von Fällen wurden auch zwei zu gleicher Zeit in beide Glutaei applicirt und auch das wurde gut vertragen.

Näheres über die Dosirung, die zu einer Cur nothwendige Zahl der Einspritzungen und die curative Wirkung des Salicylquecksilbers behalten wir uns für später vor; denn wir werden bald zu zeigen haben, dass die Wirkungen des Thymolquecksilbers, denen der eben besprochenen Präparate so sehr ähneln, dass sie einer gesonderten Besprechung nicht bedürfen.

## II. Das essigsäure, salpetersäure und schwefelsäure Thymolquecksilber (E. Merck, Darmstadt).

Im Anfange des vergangenen Wintersemesters wurde Herrn Prof. Neisser von E. Merck in Darmstadt ein neues Quecksilberpräparat<sup>1)</sup> welches er Thymolquecksilber nannte, mit der

---

<sup>1)</sup> Herr Merck theilte zugleich mit, dass er dasselbe Präparat seinerzeit Herrn Prof. Kobert in Dorpat eingeschickt hat; dieser hat das Thymolquecksilber in emulgirter Form in Dosen von 0.01 Gr. subcutan einspritzen lassen; es bildeten sich keine Abscesse, traten so gut wie keine Reizungserscheinungen auf, und die syphilitischen Erscheinungen gingen rasch zurück.

Bitte, um Prüfung desselben, zugeschickt.<sup>1)</sup> Wie die weitere Correspondenz mit Herrn Merck ergab, war dieses Präparat, das nunmehr als essigsäures Thymolquecksilber zu bezeichnende; weiterhin stellte Merck auch noch andere Verbindungen des Thymols mit Quecksilber dar, welche nach ihrer Bereitungsweise als Thymolquecksilbernitrat und -Sulfat bezeichnet werden müssen.

Diese drei Präparate sind es, deren therapeutische Verwendbarkeit geprüft wurde und deren Wirksamkeit in den folgenden Zeilen geschildert werden soll.

Um die chemischen Eigenschaften und die Constitution der genannten Verbindungen zu schildern, greifen wir das zuerst und am eingehendsten geprüfte, nach den Mittheilungen Merck's zugleich am leichtesten herstellbare Salz — das Thymolquecksilberacetat — heraus. Dasselbe ist ebenso, wie die beiden anderen Verbindungen, kein einfaches Salz, sondern eine Doppelverbindung, und zwar aus essigsäurem Quecksilberoxyd und aus Thymolquecksilber. Die Analyse ergab:

Quecksilber: 56·94%

Essigsäureanhydrid: 18·8%

Thymol: 24·51%.

Daraus hat Merck folgende Formel abgeleitet:



Das Thymolquecksilberacetat ist ebenso wie das -Sulfat und -Nitrat ein farbloses, wohlkrystallisirtes Salz, das in frischem Zustande vollständig geruchlos ist; bei Stehen in zerstreutem Tageslicht scheidet sich etwas Thymol ab und es macht sich dasselbe durch den Geruch bemerkbar; zugleich soll sich das

<sup>1)</sup> Später sandte Herr Merck noch drei, neuerdings von ihm hergestellte Quecksilberverbindungen: nämlich das Resorcin-, das Naphthol- und das Phenol-Quecksilber; das letztere sollte sich von den bisher gebrauchten gleichnamigen Präparaten dadurch unterscheiden, dass es eine bestimmte, constante Zusammensetzung habe und ein wohlkrystallisirtes Salz sei, während man bislang nur „amorphe“ in ihrer Zusammensetzung stets wechselnde Niederschläge gebraucht habe. Einige Vorversuche, welche wir mit diesen Präparaten angestellt haben, ergaben, dass die Einspritzung derselben heftigere Schmerzen verursache, als die des Thymol- und Salicylquecksilbers; es wurde deshalb von einer weiteren Prüfung derselben Abstand genommen.

Präparat dabei leicht röthlich oder gräulich färben. Wir müssen dazu aber bemerken, dass wir eine Verfärbung nur einmal bei dem erst übersandten Präparat bemerkt haben; die von uns bereiteten Emulsionen in Paraffinum liquidum wurden meist ohne besondere Vorsicht aufbewahrt und trotzdem trat eine Zersetzung, die sich für das Gesicht bemerkbar gemacht hätte, in längerer Zeit nicht ein. Ein schwacher Thymolgeruch macht sich allerdings nach kürzerer oder längerer Zeit geltend, scheint aber der Wirksamkeit in keiner Weise Eintrag zu thun; durch Aufbewahrung in dunklen Gefässen wird man sich auch dagegen schützen können.

Das Thymolquecksilberacetat unterscheidet sich von anderen Hg-Verbindungen — das Salicylquecksilber ist nach dem oben Gesagten hiervon auszunehmen — durch seine Löslichkeit in verdünnter Natronlauge; durch Säuren kann es aus diesen Lösungen unverändert wieder ausgefällt werden. Suspendirt man das Salz in Wasser oder noch besser in verdünntem Alkohol und leitet man Schwefelwasserstoff ein, so fällt Schwefelquecksilber nieder und in der zurückbleibenden Flüssigkeit kann man mit Leichtigkeit Thymol und Essigsäure nachweisen.

Wenn wir nochmals hervorheben, dass sich die analogen Verbindungen mit Schwefel- und Salpetersäure auch sonst ganz analog verhalten, so glauben wir damit von den uns hier interessirenden chemischen Verhältnissen genug gesagt zu haben.

Diese Präparate wurden nun in gleicher Weise wie das Salicylquecksilber auf ihre antiluetische Wirksamkeit geprüft.

Local scheint das Thymolquecksilber, welches auf der Weibestation theils als Pulver, theils zu einer Paste angerührt, zur Behandlung von Papeln etc. gebraucht wurde, nicht anwendbar zu sein, da es — vermuthlich wegen des frei werdenden Thymols — zu stark reizt und die Patienten fast einstimmig über heftiges Brennen klagten.

Ganz kurz möchten wir erwähnen, dass speciell das Thymolquecksilber, auf dessen leichte Zersetzbarkeit ja bereits hingewiesen worden ist, in der hiesigen Klinik auch für die innere Medication vielfach versucht worden ist; es wurde in Pillen zu  $\frac{1}{2}$  und 1 Cgr. verabreicht und in einzelnen Fällen mehrere Wochen hintereinander in Dosen bis zu 12 Cgr. pro die gegeben; leichtere Syphiliserscheinungen gingen auch bei dieser Behandlung, wenn-

gleich langsamer, zurück; eine irgendwie energischere Hg-Wirkung haben wir aber dabei nicht constatiren können; die Pillen bewirkten in keinem Falle eine Schwellung des Zahnfleisches, einmal wurde — ob in Folge der Behandlung, blieb zweifelhaft — über Leibschmerzen geklagt.

Nachdem auch hier eine grosse Anzahl von Vorversuchen mit 1—8% Suspensionen gemacht waren, wurde als gewöhnliche Dosis 0.1 Thymol-Hg in 1.0 Paraffin injicirt und zwar zunächst von dem Thymol-Hg-Acetat:

Auf der Männerstation bei 12 Patienten:

52 Einspritzungen à 0.1 — stets intramusculär (z. Th. mit 3—4% Carbolzusatz.<sup>1)</sup>)

Davon traten bei:

44 Einspritzungen theils keine, theils geringe Schmerzen,  
 7 „ stärkere über 24 Stunden dauernde Schmerzen,  
 1 Einspritzung geringes Infiltrat ein; Stomatitis in 3 Fällen in geringem Grade.

Auf der Weiberstation bei 48 Patientinnen:

158 Einspritzungen intramusculär.

Davon bei:

67 Einspritzungen keine Schmerzen.

82 „ geringe „

9 „ stärkere „

Ferner bei:

132 Einspritzungen kein Infiltrat.

23 „ geringes „

3 „ stärkeres „ und einmal geringe und einmal stärkere Stomatitis.

In der Poliklinik wurde das Thymol-Hg-Acetat nicht versucht. —

Von dem Thymol-Hg-Nitrat wurden:

Auf der Männerstation bei 7 Patienten:

17 Einspritzungen, sämmtlich intramusculär gemacht.

<sup>1)</sup> Die Carbolsäure wurde hinzugesetzt, um die Einspritzungen weniger schmerzhaft zu machen; ein Erfolg wurde dabei aber kaum constatirt.

Davon bei:

- 16 Einspritzungen keine oder nur geringe Schmerzen,
  - 1 Einspritzung stärkere Schmerzen.
- Stomatitis in 5 Fällen, davon zweimal gering, dreimal stärker.

Auf der Weiberstation bei 28 Patientinnen:

- 115 Einspritzungen, sämtlich intramuscülär gemacht.

Davon bei:

- 38 Einspritzungen keine Schmerzen.
- 75 " geringe "
- 2 " stärkere "

Ferner bei:

- 99 Einspritzungen kein Infiltrat.
  - 16 " geringes "
- Stomatitis in 3 Fällen, davon zweimal gering, einmal stark.

In der Poliklinik bei 17 Patienten:

- 53 Einspritzungen, intramuscülär und zwar:

1. bei 14 Männern 43 Einspritzungen.

Davon bei:

- 29 Einspritzungen keine Schmerzen.
- 9 " geringe "
- 5 " stärkere "

Ferner bei:

- 34 Einspritzungen kein Infiltrat.
  - 9 " geringes "
- Stärkere Stomatitis in einem Falle.

2. bei 3 Weibern 10 Einspritzungen, intramuscülär.

Es zeigten sich davon bei:

- 7 Einspritzungen keine Schmerzen.
- 3 " geringe Schmerzen.

Ferner zeigte sich bei:

- 5 Einspritzungen kein Infiltrat.
- 5 " geringes "

Das Thymol-Hg-Sulfat (0·1 pro dosi) wurde stets intramuscülär injicirt, und zwar:

Auf der Männerstation, 8 Patienten:

20 Einspritzungen.

Darnach traten bei:

- 18 Einspritzungen keine oder nur geringe Schmerzen,  
 2 „ stärkere Schmerzen ein.  
 Infiltrat und Stomatitis war nie vorhanden.

Auf der Weiberstation bei 5 Patientinnen:

22 Einspritzungen.

Davon bei:

- 5 Einspritzungen keine Schmerzen.  
 17 „ geringe „

Ferner bei:

- 17 Einspritzungen kein Infiltrat.  
 5 „ geringes Infiltrat; zweimal leichte Stomatitis.

In der Poliklinik wurde das Thymol-Hg-Sulfat nicht versucht.

Das Thymol-Hg-Acetat wurde also angewendet:

bei 60 Patienten in 210 Einspritzungen.

Danach traten auf bei:

- 193 Einspritzungen keine oder geringe Schmerzen.  
 17 „ stärkere Schmerzen.  
 183 „ kein Infiltrat.  
 24 „ geringes Infiltrat.  
 3 „ stärkeres „  
 Viermal geringe und einmal starke Stomatitis.

Das Thymol-Hg-Nitrat wurde angewendet:

bei 52 Patienten in 185 Einspritzungen.

Davon verursachten:

- 177 Einspritzungen keine oder geringe Schmerzen.  
 8 „ stärkere Schmerzen.  
 155 „ kein Infiltrat.  
 30 „ geringes „  
 Viermal leichte und fünfmal stärkere Stomatitis.



Das Thymol-Hg-Sulfat wurde angewendet:  
bei 13 Patienten in 42 Einspritzungen.

Davon verursachten:

40	Einspritzungen	keine oder nur geringe Schmerzen.
2	„	stärkere Schmerzen.
37	„	kein Infiltrat.
5	„	geringes „
	Zweimal	leichte Stomatitis.

Für die im Vorstehenden gegebene Tabelle gelten dieselben Bemerkungen, welche wir oben bezüglich des Salicyl-Quecksilbers gemacht haben. Das Material ist dasselbe, an dem auch das letztere versucht wurde; häufig wurden an demselben Kranken Einspritzungen mit den verschiedenen Verbindungen unter den gleichen Verhältnissen versucht, um zu erproben, ob die individuelle Reaction gegen dieselben Unterschiede erkennen liess; aber in keinem Falle war das in irgend einem bemerkenswerthen Grade der Fall.

Wenn wir nun zunächst auf Grund der mitgetheilten Zahlen versuchen, die drei Thymolpräparate mit einander zu vergleichen, so werden wir wesentliche Unterschiede zwischen denselben nicht constatiren können; die Tabellen geben in dieser Beziehung nur den Eindruck wieder, den wir auch im Laufe der Versuche hatten: dass im Grunde diese etwas verschieden hergestellten Präparate ungefähr die gleiche Wirkung entfalteten. Eine Zeit lang schien es uns so, als ob das Thymolquecksilbernitrat schneller und energischer resorbirt würde, als die beiden anderen Präparate; denn es kamen plötzlich, nachdem dasselbe einige Tage angewendet worden war, auf der Männerstation, die sonst in dieser Beziehung die günstigsten Verhältnisse aufweist, einige Fälle von Stomatitis zu gleicher Zeit vor; es mag sein, dass die damalige erste Sendung von Merck noch nicht ganz tadelfrei war — denn seitdem haben wir diese Erfahrung nicht mehr gemacht und auch bei Thierversuchen ist es uns bisher nicht gelungen, bezüglich der toxischen Dosis dieser, beziehungsweise der anderen Thymolquecksilberpräparate Unterschiede zu eruiren.

Dennoch sind, wenn man die Zahlen genauer vergleicht, die Resultate mit dem essigsäuren und mit dem schwefelsäuren Thymol

etwas besser, als mit dem salpetersauren, und da Herr Merck selbst betont, dass das essigsäure Thymol am leichtesten herzustellen sei, so wird sich dieses Präparat wohl am ehesten einbürgern.

Vergleichen wir die Zahlen, welche wir für das Salicylquecksilber berechnet haben, mit den Gesamtzahlen, wie sie die Anwendung der drei Thymolquecksilberpräparate ergeben hat, so werden wir ebenfalls durch die Gleichheit der Resultate überrascht. In der That muss man auf Grund dieser Tabellen und auf Grund der klinischen Beobachtung, welche Herr Professor Neisser noch in seiner Privatpraxis bestätigen konnte, in Zweifel sein, welches der Präparate: ob das Salicylquecksilber von Heyden oder das Thymolquecksilber (im Speciellen das essig- und schwefelsäure) von Merck mehr zu empfehlen sei.

### III. Klinisch-Therapeutisches.

So sehr wir bemüht waren, die Resultate der einzelnen Einspritzungen bezüglich ihrer localen Wirkungen tabellarisch zusammenzustellen, so wenig Erfolg haben wir uns versprechen können von einer Uebersicht, welche die curativen Erfolge der untersuchten Präparate hätte berücksichtigen sollen. Der Werth solcher Zusammenstellungen ist, wie wir glauben, ein völlig illusorischer; denn die einzelnen Fälle sind trotz des „schematischen Verlaufs“ der Syphilis so verschieden, dass man vergebens nach einem Massstab sucht, nach welchem man die Schnelligkeit der Heilwirkung summarisch bezeichnen könnte.

Der Leser wird sich also hier — wie wir glauben — immer und ohne Schaden mit einer allgemeinen Schilderung begnügen müssen, welche die therapeutischen Erfolge nach dem Eindruck darlegt, den nicht ein, sondern eine ganze Anzahl ärztlicher Beobachter erhalten hat.

Dabei müssen wir vorausschicken, dass wir es keineswegs für nothwendig erachtet haben, um die Wirksamkeit der Hg-Präparate zu erproben, von jeder localen Behandlung abzusehen; es bleiben einmal bei einer ausgedehnteren Untersuchungsreihe noch immer Fälle genug übrig, welche einer localen Behandlung doch nur in einem sehr beschränkten Masse zugänglich sind, wie aus-

gebreitete papulöse Exantheme u. s. w.; und andererseits wird man bei einiger Uebung wohl ungefähr auseinander halten können, wie viel man durch die gewiss nicht zu unterschätzende örtliche Einwirkung mit, und wie viel man durch dieselbe ohne Allgemeinbehandlung erreichen kann.

Nach diesen Vorbemerkungen müssen wir in erster Linie betonen, dass wir bei der klinischen Beobachtung Unterschiede in der curativen Wirkung der verschiedenen von uns besprochenen Präparate nicht haben constatiren können.

Es war das auch von vornherein nicht vorauszusetzen; es handelte sich um ähnlich zusammengesetzte Verbindungen, deren Hg-Gehalt — auf welchen wir noch weiterhin zu sprechen kommen — nur unerhebliche Differenzen aufweist und deren Zerlegbarkeit im Organismus auf Grund ihrer chemischen Aehnlichkeit ebenfalls wohl ungefähr gleich gesetzt werden konnte; die organischen Substanzen, welche in diesen Verbindungen enthalten sind, und auf deren antibacteriellen Werth Gamberini beim Hg-Phenolat und Araujo beim Salicylquecksilber hingewiesen hat, sind wohl in zu geringer Menge vorhanden, als dass ihnen eine wesentliche Bedeutung beigemessen werden kann<sup>1)</sup>; war also die locale Reaction bei der Application der verschiedenen Präparate annähernd die gleiche — und wir haben bereits ausführlich dargethan, dass dies der Fall war — so war kein Grund vorhanden, warum sie sich in ihrer Wirkungsweise wesentlich unterscheiden sollten.

Wir haben solche Unterschiede in der That nicht gefunden.

Es wurden — wie das bei der Zahl der behandelten Fälle natürlich ist — die verschiedensten Formen der Syphilis — vom Primäraffect bis zu ernstesten Spätsymptomen mit den Einspritzungen von Salicyl- und Thymolquecksilber-Paraffin behandelt. In allen Fällen wirkten dieselben, und die Unterschiede, welche sich in der Intensität dieser Wirkung gegenüber den verschiedenen Producten der Lues geltend machten, entsprachen ganz den Erfahrungen, welche man bei anderen energischen Quecksilbercuren schon längst gemacht hat.

<sup>1)</sup> Im Harn der mit 1–2 Einspritzungen von Salicylquecksilber behandelten Patienten gelang uns der Nachweis der Salicylsäure mit den gewöhnlich üblichen Proben nicht.

Zu den energischen Curen aber glauben wir die Injectionen, wie sie an der hiesigen Klinik mit den beiden Präparaten vorgenommen worden sind, mit voller Bestimmtheit rechnen zu dürfen.

Stark indurirte Primäraffecte, die wir versuchsweise vor dem Erscheinen der Roseola allgemein behandelten, wurden schnell weich und die constitutionellen Symptome blieben lange Zeit aus. Derb infiltrirte, gross papulöse Syphilide involvirten sich oft nach zwei bis drei Einspritzungen schnell und vollständig; die spätluetischen Processe, die zugleich mit Jod behandelt wurden, reagierten nicht minder prompt.

Eine auf das Einzelne eingehende Schilderung glauben wir an dieser Stelle uns ersparen zu dürfen. Dagegen müssen über die Dosirung der hier empfohlenen Präparate noch einige Bemerkungen gemacht werden, welchen wir eine etwas allgemeinere Form werden geben müssen.

Es ist bereits oft und vielfach beklagt worden, dass die Dosirung der Quecksilbermengen, welche wir bei unseren Curen dem menschlichen Organismus einverleiben, eine so ausserordentlich ungenaue ist; die classische Behandlungsmethode, die Schmiercur, hat uns in dieser Beziehung leider gar keinen Anhaltspunkt geben können, und wenn wir uns nach einem solchen umsehen, so sind die Lewin'schen Sublimateinspritzungen zweifellos wohl diejenigen, welche bisher immer noch als der einfachste und allseitigst anerkannte Massstab angesehen worden sind. Einen solchen Massstab aber müssen wir haben — so sehr wir uns auch bewusst bleiben mögen, dass derselbe ein mehr conventionell acceptirter, als wissenschaftlich begründeter ist. Fehlt er, so werden wir namentlich bei der Beurtheilung neuer Präparate nur allzu leicht in einen Fehler verfallen, welchen alle Diejenigen mit aller Consequenz zu vermeiden suchen müssen, die auf dem Boden der Fournier'schen Anschauungen stehen. Wir werden nämlich dann allzu leicht die zu einer Cur nothwendige Menge des Präparats berechnen nach der Dosis, die wir in einer mehr oder minder grossen Zahl von Fällen bis zum Verschwinden der gerade bestehenden Erscheinungen verbraucht haben. Dass diese Dosis unter Umständen einmal zu gross sein kann, muss zugegeben

werden<sup>1)</sup> — in der Mehrzahl der Fälle wird sie weder das Mass der 30 bis 40 Lewin'schen Sublimatinspritzungen, noch das von 30 gründlichen Einreibungen erreichen.

Dass diese Erwägungen zutreffen, beweisen neben manchen anderen auch einige Angaben, welche erst in letzter Zeit gemacht worden sind.

Ganz abgesehen davon, dass bei der inneren Darreichung der Quecksilberpräparate eine derartige Berechnung des wirklich dem Organismus zugeführten Hg völlig unmöglich ist, ist sie auch bei der Empfehlung der unlöslichen Salze, bei denen sie gewiss leicht und sicher ausgeführt werden kann, nicht genügend berücksichtigt worden. Watraszewski z. B., der diesen Standpunkt ausdrücklich betont, sagt in den Monatsheften für praktische Dermatologie 1887, pag. 993, dass 4–6 Injectionen à 0.04–0.06 Hydrarg. oxyd. flavi in den weitaus meisten Fällen von recenter sowohl, wie tardiver Lues zur Erzielung eines erwünschten therapeutischen Effectes genügen, ein Erfolg, der mit gleichen Mengen keines der bis jetzt zur hypodermatischen Anwendung benutzten Mercurialpräparate hervorgebracht werden kann.<sup>2)</sup> Gewiss enthält das gelbe Hg-Oxyd beträchtlich grössere Mengen Hg, als das Calomel; aber dennoch ist es richtig, dass bei der Watraszewski'schen Cur weniger Hg in den Organismus gelangt, als bei

<sup>1)</sup> Ein Beweis dafür ist in den Erörterungen Neumann's (k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, 20. I, 1888) gegeben, welcher erklärt, dass 7–9 der gewöhnlichen Calomeleinspritzungen auch bei Frühformen bis zum Verschwinden der Symptome nothwendig gewesen seien. „Verschwinden der Symptome“ ist, wie man zugeben wird, eine etwas unbestimmte Bezeichnung, über die man sich einigen müsste; das aber haben wir doch in einer ausserordentlich grossen Anzahl von Fällen gesehen, dass speciell die Infiltrationen der Frühperiode, papulöse Exantheme etc. schon nach 2–3 Einspritzungen zurückgingen, so dass der Rest der Einspritzungen nur zur Vollständigkeit der Cur gemacht wurde.

<sup>2)</sup> In den Verhandlungen des Congresses in Washington sagte Watraszewski nach dem Berichte in dieser Vierteljahresschrift (1888, pag. 128): 4–5 derartige Injectionen von 0.033 Hydr. oxyd. flavum bringen gewöhnlich die vorhandenen Symptome zum Verschwinden. „Zur vollständigen Heilung sind 12–20 Injectionen erforderlich.“ Dieser letzte Passus fehlt in der oben citirten Arbeit in den Monatsheften; es ist daher zweifelhaft, ob Watraszewski wirklich meint, dass man in drei bis vier Curen durch Hydr. oxyd. die Syphilis sicher heilen könne.

den von Breslau aus empfohlenen Calomeleinspritzungen; denn 4—6 Injectionen von 0·04—0·06 Hydrarg. oxyd. flavum enthalten 0·15—0·33 Hg; 4 Calomelinjectionen, wie sie als minimale volle Cur in den bisherigen Publicationen empfohlen worden sind, entsprechen 0·34 Hg, also einer grösseren Dosis, als die maximale Watraszewski's; derselbe Effect ist also nach unserer — die Quantität des zur Resorption gelangenden Hg in erster Linie berücksichtigenden — Anschauung damit nicht erreicht.

Ebenso schreibt Rosenthal (diese Vierteljahresschr. 1887, pag. 1103), dass er vom Hydrargyr. oxyd. flavum 3—5 Einspritzungen à 0·03—0·07 des Hg-Oxyd gemacht habe; „eine grössere Anzahl ist bis jetzt nicht nöthig geworden“; gerade die im letzten Satze ausgesprochene Anschauung ist es, gegen die wir ankämpfen möchten; es kommt bei diesen Curen eine Hg-Menge von 0·08 bis 0·29 zur Wirkung — nur dieses letzte Maximum würde nach unserer Anschauung etwa hinreichend für eine „volle Hauptcur“ sein.

Auch Kühn spricht in seiner letzten Veröffentlichung (Deutsche med. Wochenschrift 1888, Nr. 31, pag. 635) von einer „Heilung“ der Syphilis durch eine zweite Tour von 6 Quecksilberoxyd-Einspritzungen. Im Uebrigen betont er mit Recht, dass die üblichen Oxydeinspritzungen (1·0 : 30·0) schwächer wirken als die Calomeleinspritzungen (1·0 : 10·0); bei dem oben berechneten Unterschied im Hg-Gehalt kann das natürlich nicht Wunder nehmen; dass aber bei diesen niedriger procentuirten Suspensionen des Hg-Oxyd auch die örtliche Reaction eine geringere ist, das ist a priori wohl selbstverständlich. Trotzdem ist auch bei diesen geringeren Dosen des Hg-Oxyd in den verschiedenen Publicationen von Infiltraten noch ziemlich häufig die Rede — Bemerkungen, mit denen wir die Vorzüglichkeit des Hg-Oxyd als Injectionsmittel natürlich absolut nicht bekämpfen wollen; eigene ausgedehntere Erfahrungen fehlen uns darüber; aber nach den bisherigen Berichten scheint Pontoppidan doch Recht zu haben, wenn er (Ref. Monatsh. für prakt. Derm. 1888, pag. 185) sagt: „Wenn die Quantität (des Hg-Oxyd) dieselbe war, schien die Schmerzhaftigkeit nicht wesentlich von der des Calomels abzuweichen, und wenn sie bei kleineren Dosen weniger hervortretend

war, zeigte sich auch die therapeutische Wirkung entsprechend schwächer.“<sup>1)</sup>)

Während man über die Bedeutung dieser Unterschiede discutiren kann, wird man der Dosirung, wie sie Szadek in seiner Empfehlung des Hydrarg. salicyl. aufstellt, von dem Standpunkte einer energischen Hg-Wirkung aus, in keinem Falle beistimmen können; von einer „Nachcur“, bei welcher er das Salicylquecksilber in Pillen gibt, muss hierbei füglich abgesehen werden; durch Injection aber verleiht er dem Körper ein:

6—12 Dosen zu 0·003 = 0·018 — 0·036 Salicylquecksilber; da das Salicylquecksilber nach dem von Heyden'schen Berichte 59·0%, nach Szadek 59·52 Hg enthält, so entspricht die Szadek'sche Injectionscur einer Menge von 0·01—0·02 Hg.

Hat sich nicht etwa ein Druckfehler eingeschlichen, so wird man zugeben müssen, dass diese Dosis den Anforderungen einer wirklichen Hg-Therapie nicht entspricht.<sup>2)</sup>)

Wir haben von vornherein unsere Salicyl- und Thymolquecksilbercuren nach dem Hg-Gehalte dieser Präparate bemessen. Wir stellen der Uebersichtlichkeit wegen die verschiedenen Curen tabellarisch zusammen:

Präparat	Hg-Gehalt in Procent	Zahl der Ein- spritzun- gen	Procent- Gehalt der Injections- masse	Gehalt der gesamten Injections- menge an dem Prä- parate selbst	Gehalt an Hg
Sublimat . . . . .	73·85%	30—40	1%	0·3—0·4	0·22—0·29
Calomel . . . . .	84·96%	4—6	10%	0·4—0·6	0·34—0·5
Hydr. oxyd. flav.	92·6%	4—6	4—6%	0·16—0·36	0·15—0·33
Hydr. salicyl. . .	59·0%	6—8	10%	0·6—0·8	0·35—0·47
Hydr. thym. . . .	56·9%	6—8	10%	0·6—0·8	0·34—0·46

<sup>1)</sup> Eine Anzahl von Versuchen, welche wir in allerletzter Zeit mit Einspritzungen des Hg-Oxyd, theils in der v. Watraszewski'schen, theils in stärkerer Dosis gemacht haben, scheint die Anschauung Pontoppidan's in der That zu bestätigen.

<sup>2)</sup> Im Jahre 1887 (Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1887, p. 347) empfahl Szadek die intramusculäre Anwendung des Hydrargyr. carbol. oxyd. 16 bis 18 Einspritzungen einer 2%igen Emulsion; da das von ihm verwendete Carbolquecksilber 50% Hg enthielt, so führte er in einer Cur 0·16—0·18 Hg

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass der Hg-Gehalt der von uns empfohlenen Curen mit dem der Calomelölinjectionen übereinstimmt; freilich müssen im Durchschnitt zwei Injectionen mehr gemacht werden, als beim Calomel; aber dieser Nachtheil wird nach unseren Erfahrungen reichlich durch die unvergleichlich geringere locale Reaction ausgeglichen. Die letztere ermöglicht es uns auch, wenn die Zeit zu sechs bis acht Injectionen fehlt, die Zahl derselben durch die Erhöhung der Dosis herabzusetzen. Sind einmal die ersten Injectionen gut vertragen, so kann man getrost auch zwei Injectionen zu 0.1 oder eine zu 0.15 appliciren und dann eine grössere Pause eintreten lassen.

Denn gemeinhin pflegten wir die Einspritzung zu 0.1 alle 3—5 Tage zu wiederholen und brauchten demgemäss zu einer ganzen Cur circa 22—34 Tage; für die Nebencuren würde man natürlich die Dosis entsprechend vermindern.

Bei diesen ganzen Auseinandersetzungen haben wir Eines stillschweigend vorausgesetzt: dass sich nämlich die Resorptionsverhältnisse bei den von uns geprüften Präparaten nicht wesentlich anders verhielten, als bei den bisher bekannten unlöslichen Hg-Salzen.

Wir haben darauf verzichten müssen, Urinuntersuchungen anzustellen; aber dass das Hg von den angelegten Depôts aus schnell und sicher resorbirt werde, das bewies uns die in einer Anzahl von Fällen bald nach den ersten Injectionen eintretende Schwellung des Zahnfleisches, — wenn sich auch eine wirkliche Stomatitis bei den meisten Kranken glücklich vermeiden liess, — das bewies der oft rapide Rückgang der Symptome und das bewiesen endlich auch einige Thierversuche, welche gelegentlich einer anderen Versuchsreihe vorgenommen wurden, und bei denen zur Tödtung von Kaninchen innerhalb 34—48 Stunden von essig- oder salpetersaurem Thymolquecksilber 0.06 (auf das Kilogramm Thier berechnet), von Salicylquecksilber 0.07<sup>1)</sup> unter denselben Bedingungen genügten. Die Thiere starben unter den ausgesprochensten Zeichen der Hg-Vergiftung.

So lange genaue quantitative Bestimmungen über die Hg-ein — wie man sieht, eine weit beträchtlichere Menge; in Differenzen der Wirkungsweise des Salicyl- und des Carbolquecksilbers können doch diese Unterschiede kaum begründet sein.

<sup>1)</sup> Vielleicht weist auch dieser allerdings geringe Unterschied in der toxischen Dosis auf die schnellere Zersetzbarkeit des Thymol-Hg hin.



Ausscheidung noch nicht leicht auszuführen sind, so lange wird bei klinischen Beobachtungen über die Wirkung von Hg-Präparaten auf den Verlauf der Krankheit das wesentlichste Augenmerk zu richten sein; und aus der Beobachtung des Verlaufs in einer grossen Anzahl von Fällen haben wir den Schluss gezogen, dass das Salicyl- und das Thymolquecksilber — das letztere vielleicht in noch höherem Grade — schnell im Körper zersetzt und in verhältnissmässig grosser, wenn auch nicht ganz derjenigen nach Calomelölinjectionen entsprechenden Menge auf einmal in den Säftestrom gebracht wird und andererseits — wie einige Fälle von Stomatitis längere Zeit nach der letzten Einspritzung bewiesen — dass die Resorption eine gewisse Zeit fortgeht und somit auch die „chronische“ Behandlung der „chronischen Krankheit“ gewährleistet ist.

Schliesslich noch ein Wort über die Recidive! Es ist so oft hervorgehoben worden, dass eine massgebende Recidiv-Statistik nicht existirt und dass ihre Aufstellung zu den schwierigsten Aufgaben gehört, dass wir diesen Satz nicht weiter ausführen zu müssen glauben; auch für unseren speciellen Fall haben wir darauf verzichtet, und wir meinen genug zu thun, wenn wir hervorheben, dass wir bei der neun Monate hindurch fortgesetzten Versuchsreihe Recidive nicht mehr und nicht weniger gesehen haben, als wir es sonst bei energischen Curen gewohnt sind.

Unsere klinischen Erfahrungen glauben wir demgemäss in folgenden Sätzen kurz resumiren zu dürfen:

1. Intramusculäre Einspritzungen 10procentiger Suspensionen von Salicyl- und (essigsauerm und schwefelsauerm) Thymolquecksilber in Paraffinum liquidum bewirken so selten Schmerzen und so selten — immer sehr unbedeutende — Infiltrate, dass sie in diesen Beziehungen von keinem anderen unlöslichen Quecksilberpräparat erreicht werden.

Bezüglich der Schmerzen ist hierbei das — im Ganzen eine etwas gesonderte Stellung erfordernde — graue Oel auszunehmen.

2. Diese Einspritzungen bringen die verschiedenen Erscheinungen der Syphilis in schneller und energischer Weise zum Schwinden; sie erreichen nicht ganz die rapide Wirkung des 10procentigen Calomelöls, übertreffen aber in dieser Beziehung das graue Oel bei Weitem.

3. Zu einer Cur genügen sechs bis acht Einspritzungen dieser Flüssigkeit gemäss ihrem Hg-Gehalt vollkommen; man kann dieselben mit geringeren Pausen, häufig auch zwei auf einmal, vornehmen, ohne bei genügender Vorsicht unangenehme Nebenwirkungen zu erfahren. Dabei findet — wie auch die mikroskopischen Untersuchungen erweisen — die Ausscheidung des Quecksilbers auch noch eine Zeitlang nach Beendigung der Cur statt.

#### IV. Mikroskopische Untersuchungen von Dr. J. Jadassohn.

Auf Grund der klinischen Resultate, welche die Einspritzungen mit Salicyl- und Thymolquecksilber uns ergeben hatten, und bei denen besonders die ausserordentlich geringen, in den meisten Fällen fast vollkommen fehlenden localen Reactionserscheinungen aufgefallen waren, schien es uns nicht ohne Interesse zu sein, die Veränderungen, welche der in den Muskeln deponirte Herd setzen musste, auch anatomisch zu untersuchen.

Wir wählten zu diesem Zwecke den von Chotzen bereits vor längerer Zeit beschrittenen, von Hartung <sup>1)</sup> ebenfalls in einer Anzahl von Fällen begangenen Weg des Thierexperimentes. Auch Balzer hat erst wieder in letzter Zeit über Thierversuche mit Hg. oxyd. flav., welche er im Vereine mit Mlle. Klumpke angestellt hat, berichtet. <sup>2)</sup> In allen diesen Arbeiten wird über die Bildung nekrotischer Partien, Zerreissung von Muskel-, respective Bindegewebsfasern und consecutive entzündliche Erscheinungen berichtet. Chotzen, welcher diese Vorgänge bei Calomelinjectionen ausführlicher verfolgte, hat auf der Naturforscherversammlung zu Wiesbaden im Jahre 1887 <sup>3)</sup> einen vorläufigen Bericht über seine Untersuchungen gegeben, deren detaillirtere Veröffentlichung in Bälde bevorsteht.

Wir haben uns wesentlich darauf beschränkt, einer Anzahl Kaninchen — nur einen Hund haben wir ohne andere Resultate zu erhalten, benutzt — relativ sehr grosse Mengen, der von uns

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> cf. Balzer, La semaine méd. 1888 u. Sibilat, Contribution à l'étude du Traitement de la Syphilis par la méthode de Scarenzio. Thèse. Paris 1888.

<sup>3)</sup> Diese Vierteljahresschr. 1888, pag. 403.

benutzten Paraffinemulsion mit Salicyl- und Thymolquecksilber in die Muskeln der Glutäalgegend zu injiciren und dann nach verschiedener Zeit die aus dem getödteten Thiere herausgeschnittenen Muskelstücke einer mikroskopischen Untersuchung zu unterziehen.

Wir schicken voraus, dass die Dosen, welche wir den Thieren einverleibten, im Vergleiche zu den beim Menschen verwandten, ausserordentlich grosse waren — wir injicirten 0·4—0·5, in einzelnen Fällen sogar probeweise 0·8 der 10procentigen Suspension — und dass daher die von uns gesehenen Bilder nur mit Vorsicht auf die beim Menschen obwaltenden Verhältnisse übertragen werden dürfen.

Wir wählten diese grossen Dosen einmal, weil wir die Erfahrung gemacht hatten, dass kleinere Herde, namentlich nach einiger Zeit ausserordentlich schwer wieder aufzufinden sind; dann aber hatte — nach den günstigen klinischen Resultaten — diese Untersuchung für uns wesentlich ein theoretisches Interesse, da man ja noch keinerlei Vorstellung davon hat, wie diese unlöslichen organischen Hg-Verbindungen im Körper wirken; wir glaubten demgemäss, dass diese Wirkungen nach Einführung grösserer Mengen klarer und übersichtlicher sich uns präsentiren würden. Wir schildern im Folgenden die Bilder, welche uns die verschieden alten Herde von Thymol- und Salicylquecksilber<sup>1)</sup> im Kaninchenmuskel ergeben haben, nicht im Einzelnen; wir werden blos den Ablauf, wie er sich uns aus der Combination einer Anzahl von Präparaten ergeben hat, darlegen, werden aber auch dabei auf einige histologische Details, die uns von Bedeutung zu sein scheinen, eingehen müssen. Dabei müssen wir jedoch betonen, dass diese Untersuchungen bisher nicht haben ausgedehnt werden können auf die ganze Reihe der Rückbildungsprocesse, welche sich einstellen, wenn die gesammte Quecksilbermenge aus dem Herde entfernt ist und Alles allmählig zur Norm zurückkehrt.

Wenn man einem Kaninchen etwa 0·4 Ccm. Salicyl- oder Thymol-Hg-Paraffin intramusculär injicirt — man muss dabei aber wirklich einen Muskel, am besten natürlich der Glutäalgegend, zwischen die Finger nehmen und die Cauüle sorgfältig

<sup>1)</sup> Unterschiede in der Wirkungsweise dieser verschiedenen Präparate haben wir dabei nicht beobachten können.

dirigiren, weil man sonst die Flüssigkeit in die lockeren Bindegewebsmaschen einspritzt — und dasselbe nach 18—24—48 Stunden tödtet, so findet man bei der Section einen sich meist in der Längsrichtung der Muskelfasern spindelförmig ausdehnenden Herd, der auf dem senkrechten Durchschnitte eine etwa ovale Form hat. In der Mitte dieses Herdes liegen noch weisse Massen in verschiedener Menge, welche sich bei der mikroskopischen Betrachtung als aus den unveränderten Krystallen und Paraffintröpfchen, gemischt mit Detritusmassen, bestehend erweisen. Der grösste Theil des Herdes aber besteht aus einer dunkelschiefergrauen, augenscheinlich ziemlich fest zwischen die Muskelbündel vertheilten Masse, welche sich mikroskopisch in Zupfpräparaten als aus zwei Bestandtheilen zusammengesetzt zeigt: nämlich aus schwarzen, hellglänzenden Kügelchen von verschiedenen Dimensionen und aus dunkelmattschwarzen, verschieden grossen, unregelmässig geformten Krystallen, welche in ihrem Zahlenverhältnisse zu den Kügelchen ungemein wechseln; wir kommen auf diese Gebilde noch weiterhin zu sprechen. Umgeben ist dieser schiefergraue Herd von scheinbar noch intactem Gewebe, das in mässigem Grade hyperämisch, nur ab und zu an einigen Stellen mit kleinen Blutpunkten durchsetzt ist.

Macht man durch einen solchen Herd einen mikroskopischen Schnitt, so sieht man in der Mitte zerklüftete und zerrissene Muskelfasern mit Fetttropfchen und Thymol-Hg-Krystallen, weiterhin vermischt mit den oben beschriebenen, schwarzen eckigen Körnern und mit Hg-Kügelchen, welche letztere sich an der Peripherie bereits angesammelt haben und zwischen die im Ganzen scheinbar noch wohl erhaltenen Muskelfasern (die nur hie und da zerrissen oder mehr oder weniger in dem Aussehen ihres Inhalts verändert sind) verschleppt sind. Von diesen Kügelchen sieht man dann in einem Umkreis von wechselnder Breite die Cohnheim'schen Felder zierlich umrahmt, wie von Reihen feinsten Punkte, die aber bei starker Vergrösserung sich noch als ganz kleine, glänzende Kugeln darstellen. Die Muskelfasern, welche sich von diesem schwarzen Netzwerk abheben, scheinen im Ganzen noch gut erhalten zu sein; nur haben sie einen etwas glasigen Ton und sehr wenig färbbare Kerne — dagegen macht sich etwas nach aussen, von den am weitesten vorgesprenkten Quecksilberpartikeln eine Erscheinung geltend,

welche die Aufmerksamkeit sofort auf sich zieht. Hier läuft nämlich an glücklich gelegten Schnitten völlig concentrisch um den centralen Herd eine etwa zwei bis drei Muskelquerschnitte breite, homogene — bei Färbung mit Methylenblau höchstens ganz blassblaue Zone, welche aus regelmässig gekörntem, anscheinend amorphem Material besteht. Nach aussen von dieser Zone finden sich jetzt bereits die ersten Spuren der Entzündung: vereinzelt weisse Blutkörperchen, die feinen Bindegewebsspalten zwischen den Muskeln erfüllend und in den Sarkolemmaschläuchen eine leichte Vermehrung der Muskelkerne.

Wir haben hier bereits — ausser dem centralen Herde der mechanischen Zerstörung — drei Zonen schematisch gezeichnet, welche sich in wechselnder Breite und verschieden ausgeprägter Intensität ihrer charakteristischen Erscheinungen in allen Bildern, die wir gesehen haben, wiederfinden und die uns das Charakteristischste des ganzen Processes wiederzugeben scheinen.

Betrachten wir nämlich Bilder, wie sie uns vom vierten, bis sechsten bis achten Tage<sup>1)</sup> nach der Einspritzung zur Verfügung stehen, so sehen wir makroskopisch die weissen centralen Massen verschwunden; die graue Farbe ist unverändert geblieben; um dieselben findet sich ein schmaler, scharf begrenzter, weisser, späterhin sich noch mehr verbreiternder Streifen und weiterhin die Musculatur diffus geröthet.

Mikroskopisch entspricht diesem Stadium — in kurzen Zügen entworfen — das folgende Bild: Die hell glänzenden Krystalle im Centrum verschwunden, die ursprünglich deutlicher zu constatirende Höhle, nur noch mit geringen Massen von Detritus und einzelnen schwarzen Körnern gefüllt, hat sich bereits zum grössten Theile wieder geschlossen; die Muskelfasern ihrer Wandung sind — hie und da zerrissen und geknickt, theilweise auch in eigenthümlichen Wellenlinien geschwungen, aber oft noch mit wohlhaltener Querstreifung — zusammengedrückt; zwischen ihnen liegen noch immer grosse Massen von Hg-Bestandtheilen, augenscheinlich aber im Ganzen

<sup>1)</sup> Genauere Angaben über die Zeitverhältnisse lassen sich naturgemäss nicht machen, da bei allen solchen Versuchen zu viele unberechenbare Zufälligkeiten mit zur Geltung kommen. Man sieht oft am achten Tage ein Bild, wie es sonst schon am vierten Tage beobachtet worden ist und umgekehrt.

schon etwas spärlicher. Geht man nun aber weiter nach aussen, so schieben sich zwischen die einzelnen noch relativ erhaltenen Muskelquer-, resp. Längsschnitte Balken von gleichmässig granularer Masse ein und zugleich werden einzelne der Muskeln — und nach der Peripherie zu immer mehr — deutlich schollig degenerirt, zum Theil glasig aussehend. Das Alles geht auffallend plötzlich über in eine nun wohl fünf bis sechs Muskelquerschnitte breite Zone von deutlich nekrotischem Charakter, in die nur ab und zu noch einzelne mehr oder minder zerstörte Muskelfasern eingesprengt sind; diese Zone ist gleichmässig gekörnt, sie macht den Eindruck einer sehr fest zusammengepressten Gerinnungsmasse und nimmt in einzelnen Partien Methylenblau und Bismarckbraun ziemlich intensiv, aber ganz diffus an. Nach aussen von dieser Zone endlich folgt meistens eine schmale Schicht von Rundzellen infiltrirten Bindegewebes, das sich weiter nach der Peripherie hin zwischen ebenfalls schollig degenerirte Muskelfasern fortsetzt; bald aber macht diese kleinzellige Infiltration dem ausserordentlich zierlichen Bilde einer mit anderen entzündlichen Producten verhältnissmässig wenig combinirten Muskelkernvermehrung Platz. Auf dem Querschnitte liegen überall am inneren Rande des Sarkolemmas die runden Querschnitte der Muskelkörperchen, während sich auf dem Längsschnitt sehr lange Reihen von dicht aneinander liegenden, sich stellenweise berührenden Kernspindeln finden; zugleich sind auch die Kerne des Perimysium internum reichlicher geworden. Was die Vertheilung des Quecksilbers um diese Zeit anlangt, so liegen nach innen von der „nekrotischen Zone“ noch recht reichlich namentlich Quecksilberkügelchen — die „schwarzen Krystalle“ sind viel spärlicher geworden und die zurückgebliebenen scheinen die grössten der überhaupt je vorhanden gewesenen zu sein; nach aussen von derselben aber sind mit einiger Sicherheit Hg-Kugeln — wenn sie nicht zufällig beim Schneiden dahin verschleppt worden sind, nicht mehr zu finden.

Aus diesem letztgezeichneten Bilde entwickelt sich nun im Laufe der nächsten Wochen — so zwar, dass bei unseren Versuchen in den meisten Fällen selbst am Ende des ersten Monates dieser Vorgang noch nicht völlig abgeschlossen ist — eine weitere Nekrotisirung der centralen Partien des beschriebenen Herdes und zugleich auch noch eine Steigerung der Zeichen reactiver Entzün-

dung, die aber ausschliesslich qualitativer Natur ist. Noch vier Wochen nach der Einspritzung von 0.4 Thymol-Hg-Paraffin sahen wir im Kaninchenmuskel einen ziemlich grossen ovalen Herd, in dessen äusserster Peripherie scheinbar wohl erhaltene, leicht hyperämische Musculatur sich fand; weiter nach innen folgte dann eine gleichmässig weisse, opake, über 2 Mm. breite, scharf abgesetzte Zone und nach innen davon wieder deutlich als solche zu erkennende Musculatur, auf dem Durchschnitt etwas zerklüftet, aber noch immer eine fest zusammenhängende, 3—4 Mm. im Durchschnitte haltende, grau gefärbte Masse darstellend.

Mikroskopisch stellt der beschriebene weisse Streifen, der sich in mit der Zeit immer mehr zunehmender Breite an allen älteren Präparaten mehr oder minder deutlich zeigt, nicht etwa wie man im ersten Augenblick anzunehmen geneigt wäre, eine bindegewebig-narbige Kapsel dar, sondern sie besteht aus der oben beschriebenen, allmähig immer starrer und fester werdenden nekrotischen Masse. In solchen Präparaten finden sich mikroskopisch nach innen von dieser Zone noch immer vereinzelte Hg-Kugeln und eine an der Peripherie vielfach in Zerfall begriffene, im Centrum in ihren Conturen noch wohl erhaltene Musculatur, an der äussersten Peripherie endlich das wiederholt beschriebene Bild einer beschränkten, kleinzelligen Infiltration und einer sich weit hin erstreckenden Muskelkernvermehrung.

Es ist uns bisher leider nicht möglich gewesen, Präparate zu gewinnen, welche den vollen Höhepunkt dieser Vorgänge darstellen; aber aus den eben beschriebenen Bildern, wie sie an jedem einzelnen unserer Herde durch Schnitte zu demonstrieren sind, welche die Pole der im Ganzen etwa spindelförmigen Herde treffen, lässt sich diese volle Entwicklung mit absoluter Sicherheit erschliessen. An diesen Polen, wo naturgemäss verhältnissmässig geringe Mengen von Hg zur Wirkung gekommen sind, läuft auch der Process in kürzerer Zeit zu seinem Ende, und man sieht dann das ganze Centrum der Schnitte von dem gleichmässig nekrotischen Material eingenommen; denn die sonst dasselbe in einen ringförmigen Streifen auseinander drängende als solche noch erkennbare Muskelmasse ist dann bereits mit in die Nekrose einbezogen. Es ist dann natürlich von Hg auch kaum mehr etwas zu sehen.

Manche Einzelheiten haben wir bei dieser mehr auf das Allgemeine gerichteten Beschreibung übergangen; vereinzelt, aber im Ganzen sehr unbedeutende Extravasate, stärkere Entzündung in der Adventitia der Gefässe, die stellenweise wie comprimirt, an anderen Stellen aber, wie es scheint, in wechselndem Masse thrombosirt erscheinen,<sup>1)</sup> endlich an einigen Stellen die Muskeln in einer ganz eigenthümlichen Weise verändert: auf dem Querschnitt in dem Centrum der Fasern eine wie aus glasigen Nadeln zusammengesetzte Druse, an deren Rand feinste Tröpfchen zu erkennen sind, bei auffallendem Licht stark glänzend, auf dem Längsschnitt Bündel derselben Gebilde parallel zusammengelegt. Diese Veränderungen waren leider allzu selten, als dass ich sie genauer hätte verfolgen können; am ehesten schienen sie mir auf Verfettung zu beruhen. Eines muss noch kurz betont werden: die Veränderungen, die wir hier als Typus besprochen haben, können im Einzelnen so variiren, dass es schwer sein kann, diesen Typus in manchen Präparaten wieder zu finden; namentlich wenn die Injectionsmasse sich sehr zwischen den Muskelbändern vertheilt hat, verwischt sich naturgemäss das Bild; aber auch an den oft weit vorgeschobenen schmälereu Streifen sind dann noch manchmal alle drei, oft natürlich auch blos noch zwei (nekrotische und entzündliche) Zonen zu erkennen. In den Präparaten, in denen sich mehr eine zusammenhängende Höhle, ein Herd gebildet hatte, ist die oben beschriebene Anordnung auf den ersten Blick ersichtlich.

Noch etwas näher müssen wir die Veränderungen der Muskelfasern besprechen; bei frischen Herden sind dieselben in der Mitte gequetscht und auseinandergerissen und weisen hier die verschiedensten Formen der wesentlich wohl durch den mechanischen Insult bedingten Degeneration auf. Weiterhin aber sind sie auf Querschnitten scheinbar sehr wohl erhalten; nur fällt die Armut an Kernen auf; auf Längsschnitten ist die Querstreifung in einer Anzahl von Fasern sehr wohl erhalten; andere aber sind

---

<sup>1)</sup> Balzer legt „auf die Obliteration der peripheren Gefässe“ den grössten Werth und führt auf sie die Nekrose und fettige Degeneration im Centrum des Injectionsherdes zurück; cf. Sibilat l. c. pag. 54. In unseren Präparaten trat die Gefässerkrankung hinter den anderen Veränderungen in den meisten Fällen soweit zurück, dass wir für die von uns gesehenen Veränderungen die Balzer'sche Deutung nicht wohl acceptiren können.



theils wie in Fibrillen zerlegt, theils auch glasig degenerirt; in Schollen zerfallene sieht man meist erst reichlicher in den peripherischen Schichten; doch gehen hier die verschiedenen an Muskelfasern beschriebenen Degenerationsformen so sehr ineinander über und wechseln so vielfach nicht bloß in den verschiedenen Stadien des Processes, sondern auch in denselben Präparaten, dass wir auf eine eingehendere Beschreibung dieser feineren histologischen Detail verzichten müssen, zumal da auch die Nomenclatur der verschiedenen Vorgänge eine vielfach wechselnde und unbestimmte ist.

Zwei Hauptfragen sind bei der Deutung der eben geschilderten Vorgänge aufzuwerfen: einmal, wie gehen die Thymol-, respective Salicyl-Quecksilberkrystalle über in die Quecksilberkügelchen, und andererseits wie ist die eigenthümliche Form der Nekrose zu erklären?

Die Krystalle der genannten organischen Quecksilberverbindungen wandeln sich augenscheinlich zunächst in die beschriebenen tief schwarzen, jedenfalls krystallähnlichen Gebilde um, die wir oben beschrieben haben; ob sie auch schon zu gleicher Zeit in Hg-Kügelchen übergehen, vermochten wir nicht zu entscheiden; jedenfalls treten auch die letzteren sehr früh und sehr bald in grosser Menge auf und bilden sich zum Theil in jedem Falle aus den schwarzen Krystallen; man sieht nicht selten Bilder, wo um ein grösseres solches Gebilde staubförmig zerstreut Hg-Kügelchen liegen. Leider ist es uns bisher nicht gelungen, zu eruiren, welcher chemischen Verbindung diese schwarzen Krystalle entsprechen. Jedenfalls sind sie sehr schwer löslich; im Gewebe kann man sie auch nach längerer Behandlung mit heisser Salpetersäure noch sehen; nur in heissem Königswasser sind sie zum grösseren Theil gelöst worden, während die Quecksilberkügelchen schon in warmer Salpetersäure verschwinden.

Dass diese Gebilde bei Einspritzungen mit Paraffinemulsionen ebenso wie zunächst die Thymol- und Salicyl-Krystalle häufig von einer Paraffinhülle umgeben sind, darauf sei hier nur kurz hingewiesen.

Harttung hat die Bedeutung dieser Erscheinung für die mildere Wirkung der Oelsuspensionen besprochen und wir wollen hier nur betonen, dass, während Harttung mehr die Herab-

setzung der mechanisch reizenden Eigenschaften der Krystalle durch die Fetthülle betont hat, Balzer das grössere Gewicht auf die Verlangsamung der Resorption durch dieselbe legt; für die letztere Deutung sprechen die klinischen Beobachtungen nicht gerade sonderlich; doch mögen immerhin beide Momente zusammenwirken. Die Zerstreuung der Quecksilberbestandtheile und zwar namentlich der Kugeln auf weitere Strecken der Musculatur haben wir bereits erwähnt; hervorzuheben ist nur — und scheint uns nicht ohne Bedeutung zu sein — dass sie die von uns geschilderte nekrotische Zone nicht zu überschreiten scheinen, dass diese also bereits einen Wall gegen sie bildet, nicht erst etwa eine bindegewebige Kapsel, welche zu ihrer Entwicklung längerer Zeit bedürfen würde.

Die histologischen Eigenthümlichkeiten bestanden, wie wir gesehen haben, darin, dass ausser dem Centrum, in welchem die mechanischen Wirkungen der Injectionen offen zu Tage treten, drei Zonen sich vorfinden: eine, in der die Musculatur in ihren Formenverhältnissen zunächst noch relativ gut erhalten ist, wenn auch eine Anzahl Fasern degenerirt, die Kerne sehr spärlich geworden sind, eine zweite auf den ersten Blick als nekrotisch imponirende, und eine dritte, die der reactiven Entzündung und Muskelkernvermehrung.

Dass dieses Verhältniss ein sehr auffallendes ist, leuchtet von vornherein ein; denn man hätte erwarten sollen, dass im Centrum die Wirkungen der Injectionen sich am hochgradigsten erweisen würden; und zunächst erscheint doch die zweite „nekrotische“ Zone als die in höherem Grade geschädigte. Eine zweifache Erklärung erscheint uns für diese Verhältnisse möglich, ohne dass wir im Stande wären, für eine von beiden definitiv entscheidende Gründe anzuführen.

Einmal nämlich könnte man sich vorstellen, dass in der ersten dem Centrum nächst gelegenen Zone sehr bald so viel Sublimat aus dem injicirten Quecksilber frei geworden<sup>1)</sup> wäre,

<sup>1)</sup> Denn wir halten vorläufig noch an der bisher allgemein giltigen Anschauung, dass das Hg sich zunächst im Organismus in Sublimat umwandeln müsse, um resorbirt zu werden, fest; und die Behauptung Rabutau's und besonders Merget's (cf. Sibilat, l. c. pag. 53), dass „pour pénétrer dans l'économie, le mercure doit se trouver à l'état métallique“ scheint

dass unter dem Einfluss desselben die Muskelfasern gleichsam in ihrer Form erstarrt wären und dabei eine so feste Consistenz erlangt hätten, dass eine Auflösung derselben zu einer homogenen Masse nur sehr schwer und langsam erfolgen könnte. An der Peripherie hingegen, an die das Sublimat — nach dieser Anschauung — in schon geringerer Menge gelangen würde, sind alle Bedingungen gegeben, welche für eine in das eigentliche Gebiet der Coagulationsnekrose fallende Veränderung nothwendig sind: eine die fixen Gewebelemente — die Muskelfasern — und die Gefässe zugleich treffende Schädlichkeit, welche zu einer reichlichen Transsudation aus den umliegenden Gefässen führen wird und ein an gerinnbarem Protoplasma gewiss reiches Gewebe. Dass diese nekrotische Zone nicht etwa dadurch entsteht, dass eine Transsudation zwischen die Muskeln — diese nur auseinanderdrängend oder comprimirend — stattfindet, und dass das Transsudat dann etwa unter dem Sublimateinfluss gerinnt, dieser Gedanke ist von vornherein zurückzuweisen; denn man sieht an jungen Herden ganz deutlich feine dunkle Linien polygonale Felder von der Gestalt der Cohnheim'schen begrenzen und man kann an einzelnen Fasern sogar den allmäligen Uebergang der normalen Muskeln in nekrotische verfolgen. Es ist also zweifellos, dass diese nekrotische Zone das Product aus ertödteten Muskelfasern und der zur Gerinnung nöthigen Lymphe ist. Fädiges Fibrin haben wir auch mit der Weigert'schen Methode nicht nachweisen können; doch färben sich nach dieser Methode manchmal in der sonst gleichmässig körnigen Masse eine grosse Anzahl von runden und eckigen Körnern besonders intensiv; vielleicht besteht zwischen diesen und dem eigentlichen fädigen Fibrin noch eine besonders nahe Verwandtschaft. Dass diese Zone sich im Laufe

---

uns in dieser Form vorläufig nicht aufrecht zu erhalten; vielleicht — die bisherigen Befunde beim Calomel, Hydr. oxyd. flav. und den oben erwähnten organischen Hg-Verbindungen sprechen dafür — müssen alle unlöslichen Hg-Salze zunächst in metallisches Hg übergeführt werden, ehe sie in den Organismus übergelien; aber dass dann auch die eigentliche Resorption des Metalles „en nature“ (wie Balzer es ausdrückt) erfolge, erscheint nach den bisherigen Anschauungen doch kaum als wahrscheinlich; wir glauben vielmehr, dass nachträglich noch das metallische Hg in Sublimat übergeführt werde.

der Zeit verbreitert und namentlich die zunächst nach innen von ihr gelegenen Partien in ihren Bereich bezieht, ist nach dem oben Gesagten nicht wunderbar; denn schliesslich wird eben auch die centrale, eventuell gleich im Beginn erstarrte Muskelmasse zerstört und in eine gleichmässige Gerinnungsmasse übergeführt werden können.

Aber auch eine zweite Anschauung scheint uns möglich zu sein: Wenn die Injectionsmasse sich ausgebreitet hat in einer ganz unregelmässigen Höhle, welche zum Theil blos aus ganz schmalen, zwischen die Muskelfasern sich vorschiebenden Streifen besteht, so kann man sich wohl vorstellen, dass die Sublimatbildung beginnt an den am weitesten vorgeschobenen, am dünnsten gesäeten Quecksilbertheilen, weil hier die mechanische Gewebszerstörung am geringsten ist und hier am ehesten die durch den „Reiz“ gesetzte Hyperämie sich geltend macht, während weiter im Innern die Gefässe gequetscht, zerstört und auseinandergerissen und die Bedingungen für eine Transsudation ungünstiger werden.

Es werden sich dann also im Centrum die mechanischen Effecte der Einspritzung in einer in Intensität und Qualität wechselnden Degeneration geltend machen, die chemischen aber zunächst mehr in den Hintergrund treten.

Die letzteren dagegen werden an der Peripherie am intensivsten sein, und hier beginnt darum in einer ringförmigen Zone die Nekrose der Muskeln, welche unter dem Einfluss der aus den Gefässen transsudirten Flüssigkeit zu der beschriebenen körnigen Masse umgewandelt werden. Weiterhin würden sich dann unter der allmäligen Einwirkung des sich allerdings nun langsamer ausscheidenden Sublimats und der — ebenfalls langsamer durch die bereits geronnene Masse, respective durch zufällige Lücken in derselben transsudirenden — Lymphe auch die bereits schwer geschädigten, wenn auch in ihrer Form im Ganzen noch erhaltenen Muskeln im Innern des Herdes zu coagulationsnekrotischen Partien umwandeln und so zur Verbreiterung der erst schmalen Zone — wesentlich nach innen — beitragen; wie weit eine solche Verbreiterung auch nach aussen stattfindet, vermögen wir nicht zu entscheiden; jedenfalls kommen doch auch nach aussen von der nekrotischen Zone immer neue, wenn auch nur kleine Mengen von Sublimat zur Wirkung,

welche vielleicht auch die ursprünglich schon reactiv entzündliche Musculatur in das Bereich der Nekrose einbeziehen können, — eventuell unter Mitwirkung von Circulationsstörungen.

Welche dieser Anschauungen und ob überhaupt eine von ihnen zutrifft, das werden weitere Untersuchungen ergeben müssen, die sich dann natürlich nicht auf einzelne Quecksilberpräparate werden beschränken dürfen.

Hingewiesen mag endlich hier noch auf den Charakter der entzündlichen Reaction werden, die nur zum geringeren Theil in einer kleinzelligen Infiltration, zum grösseren dagegen in einer sehr starken und weit in die Umgebung sich fortsetzenden Muskelkernvermehrung besteht; zu erörtern, wie weit bei der letzteren bereits reparative Vorgänge eine Rolle spielen, das würde uns hier zu weit führen.<sup>1)</sup> Nur Eines möchten wir noch hervorheben: dass nämlich, wenn, wie es naturgemäss auch vorkam, Theile der Injectionsmasse in die lockeren Bindegewebsspalten der Glutäalgegend drangen, wir bei der nach kurzer Zeit vorgenommenen Section in der die Muskelfascien bedeckenden, weisslich schmierigen, zum Theil übrigens auch bereits leicht grau verfärbten Masse eine sehr grosse Anzahl von Eiterkörperchen (kein Fibrin) vorfanden, so dass also diese Entzündung im lockeren Bindegewebe sich auch allgemein pathologisch wesentlich anders zu verhalten scheint, als die ausschliesslich im Muskel localisirte.

Die so differenten Resultate, welche Chotzen<sup>2)</sup> bei seinen Calomeleinspritzungen erhalten hat, — er sah wesentlich grosse Mengen fädigen Fibrins und sehr reichliche Eiterbildung, — mögen zum Theile wohl auf die verschiedene Localisation (er injicirte wesentlich ins subcutane Gewebe) zurückzuführen sein; zum grösseren Theil sind sie gewiss begründet in den sich auch klinisch so deutlich markirenden, stärkere Entzündung anregenden Eigenschaften des Calomel.

<sup>1)</sup> In einer eben erschienenen Arbeit (Deutsches Arch. f. klin. Med.) hat Leven über „die Regeneration der quergestreiften Musculatur“ besonders nach Einspritzung von Carbolglycerin berichtet; auch er hat sehr kurze Zeit nach der Zerstörung der Muskelfasern eine ausserordentlich reichliche Muskelkernvermehrung mit sehr reichlichen Mitosen constatiren können.

<sup>2)</sup> l. c.

Unsere Aufgabe war es wesentlich, den objectiven Befund zu schildern, wie er sich in einer grossen Anzahl von Präparaten in einer höchst charakteristischen, und wie uns scheint, auch allgemein pathologisch interessanten Weise dargeboten hat.

Wir haben bei den bisherigen Erörterungen mit gutem Grunde auf das Klinische keine Rücksicht genommen, weil, wie wir oben schon betonten, wir eine directe Uebertragung dieser Thierversuche auf die menschliche Pathologie nur sehr vorsichtig aufnehmen würden. Auf zweierlei aber müssen wir dennoch hier hinweisen: Einmal darauf, dass diese Herde trotz der grossen Dosis verhältnissmässig unbedeutend waren, dass sie also mit unseren klinischen Resultaten übereinstimmen — wenn es auch von vornherein zweifellos war, dass auch bei diesen Präparaten eine Nekrose unvermeidbar sein würde, — und zweitens eine die Resorption des Hg betreffende, therapeutisch sehr wichtige Thatsache: Während nämlich im Anfang die Hg-Resorption durch Umbildung in Sublimat nach diesen Einspritzungen relativ schnell stattfindet, nimmt sie späterhin zweifellos ein sehr viel langsames Tempo an, denn noch nach Wochen fanden wir nach den allerdings mit sehr grossen Dosen gemachten Einspritzungen in den centralen Partien unserer Präparate Quecksilberbestandtheile, theils in Form von kleineren und grösseren Kugeln, theils als die mehrfach erwähnten schwarzen Krystalle. Durch die von uns geschilderte coagulirte Zone muss in der That der Säftestrom sehr aufgehalten werden, und wesentlich darin, nicht wohl in der von Balzer angeführten „Coagulation du sang, endovascularité oblitérante“ liegen die Gründe, warum der Rest von Quecksilber im Centrum erhalten bleibt und so langsam der Auflösung anheimfällt.

In anatomischen Verhältnissen also ist. — was Balzer<sup>1)</sup> als Erster betont hat — der Grund für die so lang andauernde Hg-Ausscheidung nach Einspritzungen der unlöslichen Salze („Hydrargyrie prolongée“) gegeben; sie vereinigen in der That die Vortheile der mehr „acuten“ — in den ersten Tagen stattfindenden — und der „chronischen“ Hg-Einverleibung.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> cf. Sibilat, l. c. pag. 54.

<sup>2)</sup> Man könnte fragen, worin sich denn die Wirkung dieser Präparate, wenn sie alle doch erst in metallisches Quecksilber übergeführt werden, von der des im grauen Oel fein emulgirten Hg unterscheiden; es ist aber

Dass beim Menschen auch die anatomischen Verhältnisse ähnlich liegen werden, als in unseren Thierversuchen, das ist von vornherein anzunehmen; nur werden hier bei den relativ viel kleineren Dosen auch die Veränderungen im Muskel — nicht bloß relativ geringer sein; denn die grobfaserige und derbe Glutäalmusculatur, in welcher wir beim Menschen die Hg-Depôts anlegen, wird besonders den mechanischen Einwirkungen einen ganz anderen Widerstand entgegensetzen, als die zarten Kaninchenmuskeln, welche wir vor uns hatten.

Vergleichende Untersuchungen werden lehren müssen, ob die Einspritzungen anderer unlöslicher Quecksilbersalze analoge Veränderungen setzen, als das Salicyl- und Thymolquecksilber, oder ob nicht der klinisch beim Menschen beobachteten geringeren Reaction bei diesen Präparaten auch ein — wenigstens quantitativ recht verschiedenes Bild entspricht.

Uns haben diese mikroskopischen Untersuchungen jedenfalls gelehrt, dass auch die unlöslichen organischen Hg-Verbindungen sich erst in metallisches Quecksilber umsetzen, ehe sie in den Säftestrom des Organismus eintreten (freilich mit einer krystallinischen Zwischenstufe, deren chemischen Charakter wir noch nicht erkannt haben); die anatomischen Wirkungen dieser Einspritzungen, auf deren interessante Einzelheiten wir nur kurz hingewiesen, bedürfen noch eingehenderer Untersuchung.

---

doch wohl a priori zweifellos, dass das erst im Körper sich abscheidende Hg feiner zerstäubt und darum der Umwandlung in Sublimat unter dem Einfluss der Cl Na-haltigen Lymphe weit leichter zugänglich ist, als in jeder auch noch so feinen, künstlich hergestellten Emulsion.

