

## Untersuchungen über die Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen.

Von

Dr. med. et phil. **Hermann Hayek.**

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Innsbruck. Vorstand:  
Prof. J. Nevinny.)

In den letzten Jahren ist über eine Reihe von Fällen berichtet worden, in welchen nach therapeutischen Embarininjektionen recht unangenehme Nebenerscheinungen zu beobachten waren [Balban<sup>1)</sup>, Cordes<sup>5)</sup>, Fried<sup>7)</sup>, Gappisch<sup>8)</sup>, Lier<sup>11)</sup>, Loeb<sup>12)</sup>, Pap<sup>16)</sup>, Planner<sup>17)</sup>, Sowade<sup>21)</sup>, Waller<sup>24)</sup> u. a.]. Der Verlauf dieser Nebenerscheinungen wird in den meisten Fällen folgendermaßen geschildert: unter mehr oder minder starken Störungen des subjektiven Allgemeinbefindens tritt hohes Fieber auf. Häufig gesellt sich noch die Eruption eines Exanthems hinzu. Nach ein bis zwei Tagen sind alle Erscheinungen ohne weitere üble Folgen wieder abgeklungen. In selteneren Fällen wurden aber auch ganz bedrohlich aussehende Kollapszustände mit starker Dyspnöe und schwerem Krankheitsgefühl beobachtet. Wir finden ferner die Angabe, daß diese Nebenerscheinungen, wenn sie sich überhaupt einstellen, fast ausnahmslos nach mehrfach wiederholten Embarininjektionen auftreten.

Die Erklärungsversuche, welche die einzelnen Autoren geben, sind sehr verschieden. Balban und Planner nehmen eine kumulative Wirkung an. Fried und Lier glauben an einen anaphylaktischen Prozeß. Am häufigsten finden wir als Erklärung das alte Schlagwort der Idiosynkrasie.

Angesichts der günstigen Beurteilung und ausgedehnten Anwendung, die das Embarin in der Luestherapie gefunden hat, schien es von Interesse, eine Aufklärung auf experimentellem Wege zu versuchen. Es wäre ja möglich, daß gewisse pharmakologische Eigenschaften des Embarins für diese Nebenerscheinungen verantwortlich gemacht werden könnten. Damit wäre aber auch die Möglichkeit gegeben, das Auftreten dieser unerwünschten Nebenerscheinungen durch Änderungen in der chemischen Konstitution des Präparates auszuschalten. Es muß allerdings an dieser Stelle betont werden, daß die genannten Nebenerscheinungen nur in einem kleinen Bruchteil der behandelten Fälle

auftreten, und daß die Embarininjektionen von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ohne störende Nebenwirkungen vertragen werden:

Theoretisch müssen wir daher als Ursache der Nebenerscheinungen folgende Möglichkeiten in Erwägung ziehen:

1. Eine Zersetzlichkeit des Präparates, die bei langer Lagerung oder nur unter bestimmten physikalischen Umständen eintritt, und die zur Bildung stark giftiger Umsatzprodukte führt.

2. Eine kumulative Wirkung.

3. Pharmakologische Eigenschaften des Präparates, die aber nur unter bestimmten biologischen Bedingungen Vergiftungserscheinungen machen.

4. Ein anaphylaktischer Prozeß.

5. Höhere Empfindlichkeit der betreffenden Patienten gegen die Embarinwirkung, die aber nicht auf dem Wege einer anaphylaktischen Sensibilisierung zustande kommt.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, diese verschiedenen Möglichkeiten experimentell durchzuarbeiten und so für die praktische Verwendung des Embarins Fingerzeige zu erhalten, wie die unerwünschten Nebenerscheinungen zu vermeiden wären.

### **I. Zersetzlichkeit des Embarins.**

Nach den Mitteilungen des Herstellers (Chemische Fabrik „von Heyden“, Radebeul bei Dresden) ist eine Zersetzlichkeit des Embarins in den Ampullen, wie sie in den Handel gebracht werden, auszuschließen, vorausgesetzt, daß das Präparat vor Licht und vor zu großer Wärme geschützt, aufbewahrt wird.

Auch meine eigenen Beobachtungen haben keinerlei Anhaltspunkte für eine Zersetzlichkeit der Embarinlösungen in den Ampullen gegeben. Das Aussehen der Lösung bleibt auch nach jahrelanger Lagerungszeit unverändert. Die zahlreichen toxikologischen Tierversuche, bei welchen Präparate aus den verschiedensten Packungen verwendet wurden, zeigten nie auffallende Schwankungen in der Giftigkeit des Präparates, was unvermeidlich gewesen wäre, wenn sich die Embarinlösung bei längerem Lagern oder bei bestimmten physikalischen Bedingungen unter Bildung stark giftiger Umsatzprodukte zersetzen würde. Auch bei der therapeutischen Anwendung müßten sich dann die beschriebenen Nebenerscheinungen bei einzelnen Packungen ganz regelmäßig einstellen. Wir finden aber auch bei den therapeutischen Berichten keinerlei derartige Angaben.

Die Frage der Zersetzlichkeit kann daher als Ursache der Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

## II. Kumulative Wirkung.

Zur Lösung dieser Frage ist eine eingehende Kenntnis der chemischen und toxikologischen Eigenschaften des Embarins nötig.

Das Embarin ist eine 6,6proz. wäßrige Lösung von quecksilbersalicylsulfonsaurem Natron mit einem Zusatz von Acoin (Diparaanisyl-monophenetyl-guanidinchlorhydrat) als lokales Anaestheticum. Das quecksilbersalicylsulfonsaure Natron enthält rund 45 % Quecksilber. Es ist eine komplexe Verbindung, d. h. die Quecksilber-Ionenreaktionen treten überhaupt nicht oder erst allmählich nach Zersetzung durch längere Einwirkung der betreffenden Reagenzien auf. Müller, Schöller und Schrauth<sup>13)</sup> haben nachgewiesen, daß die Giftwirkung derartiger komplexer Quecksilberverbindungen als eine Wirkung des Gesamtmoleküls aufzufassen ist, ohne daß aber die Eigenwirkung der organischen Komponente erheblichere Unterschiede in der typischen Quecksilbergiftwirkung hervorzurufen pflegt.

Auch beim Embarin könnte ich in zahlreichen toxikologischen Versuchen am Hund, Kaninchen und Meerschweinchen keinerlei bemerkenswerte Abweichungen von der typischen Quecksilbervergiftung beobachten: bei der akuten Embarinvergiftung steht die Gefäß- und Herzwirkung im Vordergrund. Bei der subakuten und chronischen Vergiftung führt die toxische Enteritis und Nephritis zum Tode. Die Ergebnisse meiner toxikologischen Versuche waren kurz zusammengefaßt folgende:

### Lokalwirkung bei subcutaner Injektion:

Größere Dosen bewirken die Bildung ausgedehnter Infiltrate mit Neigung zu Nekrosen und eitriger Gewebseinschmelzung (am Hund stärker als am Kaninchen).

Bei gleicher Versuchsanordnung war aber diese Lokalwirkung des Embarins entschieden geringer als die des Asurols (Doppelsalz aus Quecksilbersalicylat und amidooxybuttersaurem Natron). Beide Präparate haben sich übrigens am Menschen in therapeutischen Dosen als recht reizlos bewährt.

### Giftigkeit für Kaninchen bei subcutaner Injektion:

Dosis tolerata :	bis 40 mg	Quecksilber	pro	Kilogramm	Gewicht
Dosis toxica :	bis 60	„	„	„	„
Dosis letalis :	von 60	„	„	„	„

### Giftigkeit für Kaninchen bei intravenöser Injektion:

Dosis tolerata :	bis 10 mg	Quecksilber	pro	Kilogramm	Gewicht
Dosis letalis :	von 20	„	„	„	„

Die hämolytische Wirkung der Embarinlösung ist sehr gering:

Eine 3proz. Lösung (in physiolog. Kochsalz) z. B. löste im Zählkammerversuch von 202 Erythrocyten in  $\frac{1}{2}$  Std. nur 46, in 1 Std. 91.

**Ausscheidungsverhältnisse:**

Sowohl bei der subcutanen als auch bei der intravenösen Zufuhr wird weitaus der größte Teil des eingeführten Quecksilbers mit dem Harn ausgeschieden. Nur bei schweren enteritischen Erscheinungen während der chronischen Vergiftung treten größere Quecksilbermengen auch im Kot auf.

Die Hauptmenge des Quecksilbers wird schon in den ersten Tagen ausgeschieden, jedoch bleiben geringere Mengen und Spuren noch längere Zeit im Harn nachweisbar.

Loeb<sup>12)</sup> konnte ähnliche Ausscheidungsverhältnisse auch beim Menschen feststellen.

Hält man sich die Wasserlöslichkeit des Embarins, die den längeren Bestand subcutaner Quecksilberdepots sicher nicht begünstigt, sowie die genannten Ausscheidungsverhältnisse vor Augen, so läßt sich das Auftreten einer kumulativen Wirkung bei therapeutischen Embarininjektionen im voraus als unwahrscheinlich bezeichnen.

Experimentell maßgebend waren aber in dieser Richtung die beim Studium anaphylaktischer Schockerscheinungen durchgeführten Versuche mit öfter wiederholten großen Dosen (vgl. Tabelle I). Bei keinem dieser Versuche konnte eine kumulative Wirkung festgestellt werden. Die Quecksilberausscheidung scheint vielmehr in der Hauptsache so rasch vor sich zu gehen, daß sich bei geteilten Dosen die tödliche Dosis sogar wesentlich überschreiten läßt, ohne daß die Tiere zugrunde gehen. Ein Kaninchen erhielt z. B. 6 Tage lang täglich intravenös ein Drittel der tödlichen Dosis, und trotzdem erholte sich das Tier wieder.

Auf Grund derartiger Versuche kann eine kumulative Wirkung des Embarins als Ursache der therapeutischen Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

**III. Pharmakologische Eigenschaften des Embarins, die aber nur unter bestimmten biologischen Bedingungen zu Vergiftungserscheinungen führen.**

Diese Möglichkeit wird durch die in einzelnen Fällen beobachteten kollapsartigen und dyspnoischen Zustände nahegelegt. Derartige Zwischenfälle — hervorgerufen durch bestimmte pharmakologische Eigenschaften des Embarins — werden besonders dann zu erwarten sein, wenn es sich um Patienten handelt, die eine schwere Schädigung der Kreislauforgane oder schwerere funktionelle Störungen des nervösen Regulationsapparates für Kreislauf oder Atmung aufzuweisen haben. Wäre die Ursache solcher Zwischenfälle in derartigen pathologischen Veränderungen oder Funktionsstörungen zu suchen, dann müßten auch im Tierversuch spezielle Wirkungen des Embarins auf Kreislauf und Atmung nachweisbar werden.

Es war die Aufgabe der folgenden Versuche, über die diesbezüglichen pharmakologischen Eigenschaften des Embarins Aufklärung zu bringen.

Versuche am freigelegten Froschherz. Technik: Frosch in Äthernarkose gefenstert; graphische Darstellung der Herzkontraktionen; Embarininjektionen in den Rückenlymphsack.

Die Giftigkeit des Embarins für den Frosch wurde durch Vorversuche bestimmt:

- bis 0,8 mg Quecksilber keine tödliche Vergiftung;
- 2 mg bis 8 mg Quecksilber tödliche Vergiftung in 8 bis 10 Stunden;
- über 2 mg Quecksilber rasche tödliche Vergiftung.

Die Ergebnisse der mit systematischer Dosensteigerung durchgeführten Versuche waren folgende:

1. Nicht tödliche oder langsam tödliche Dosen zeigen keine akute Herzwirkung.
2. Schnell tötende Dosen bewirken rasch — meist schon nach etwa 10 Minuten — extrasystolische Unregelmäßigkeiten und eine schlechtere diastolische Füllung des Herzens; dann zunehmende Herzmuskelinsuffizienz. Aber auch bei diesen Versuchen tritt keine akut einsetzende Herzwirkung auf, sondern die Herzschädigung geht parallel mit der tödlichen Vergiftung.

Es kann also eine akute Herzschädigung durch therapeutische Embarindosen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Blutdruckversuche am Kaninchen: Übliche Technik; Urethannarkose mit leichtem Ätherrausch. 3 Versuche mit subcutanen Embarininjektionen (nicht toxische Dosen). Die Blutdruckkurve zeigt nur wenig bemerkenswerte Schwankungen. Sie zeigt im Verlaufe von etwa einer halben Stunde nach den Injektionen eine Senkung um 10 bis 25 mm Quecksilber, dann wieder langsames Ansteigen bis zur Norm.

3 Versuche mit intravenösen Embarininjektionen:

- 2 Versuche mit je 5 Injektionen von  $\frac{1}{10}$  der tödlichen Dosis in Pausen von etwa 20 Minuten.
- 1 Versuch mit 3 Injektionen von je  $\frac{1}{2}$  der tödlichen Dosis in Pausen von etwa 20 Minuten.

Ergebnis: Nach jeder Injektion folgt sogleich ein jäher Druckabfall um 20 bis 40 mm Quecksilber, dann folgt langsamer Wiederanstieg; bei den ersten Injektionen bis über die Norm, bei den letzten Injektionen meist nicht mehr ganz bis zur Norm.

Eine kumulative Wirkung war trotz der raschen Wiederholung der Injektionen in keinem Falle zu beobachten.

Zur Analyse dieser Embarin-Blutdruckkurve wurden weitere Versuche mit den beiden getrennten Bestandteilen des Embarins durchgeführt.

2 Versuche mit Quecksilber-salicylsulfosaurem Natron (gleiche Dosierung wie beim Embarin): es fehlt nach den intravenösen Injektionen die initiale Blutdrucksenkung; die Kurve steigt ganz allmählich unter Schwankungen etwas über die Norm (maximal um 24 mm Quecksilber).

2 Versuche mit Acoin (Dosierung entsprechend den Embarinversuchen mit intravenöser Injektion): sofort nach der Injektion jäher Druckabfall um 20 bis 40 mm Quecksilber; dann langsamer Wiederanstieg, der aber die Norm nicht mehr ganz erreicht; keine kumulative Wirkung wiederholter Injektionen

Die Blutdruckkurve nach Embarininjektionen setzt sich demnach aus einer jähen Blutdrucksenkung (Acoinwirkung) und einer langsam einsetzenden Blutdrucksteigerung von mäßiger Stärke (Wirkung des Quecksilber-salicylsulfosauren Natrons) zusammen. Für die praktische

Frage der therapeutischen Nebenwirkungen lassen sich aus diesen Versuchen folgende Folgerungen ziehen:

1. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Embarins ist auch nach intravenösen Injektionen so mäßig und setzt so langsam ein, daß selbst bei schweren Kreislauferkrankungen (z. B. vorgeschrittene Arteriosklerose) nach therapeutischen Embarindosen keinerlei Kreislaufstörungen erwartet werden können.

2. Eher könnte die akut einsetzende Blutdrucksenkung durch Acoïn (z. B. bei schwerer Myodegeneratio oder bei schlecht kompensierten Herzfehlern) zu Kompensationsstörungen Anlaß geben. Es finden sich aber in der Literatur keinerlei Angaben, daß die von den schweren Formen der Nebenerscheinungen betroffenen Patienten schwer herzkrank gewesen wären. Außerdem müßte ein zweites Moment zufällig hinzutreten. Bei subcutanen Embarininjektionen war ja die blutdrucksenkende Acoïnwirkung durchaus nicht ausgeprägt. Es müßte daher bei den therapeutischen intramuskulären Embarininjektionen durch zufälliges Anstechen einer größeren Vene ein Teil des injizierten Embarins rasch in den Kreislauf gelangen.

Atemversuche am Kaninchen. Technik nach Dresser und Impenz<sup>6)</sup>: Zählung der Atmungsfrequenz und Messung des Einzelvolumens sowie des Gesamtvolums der Respiration in  $\frac{1}{2}$  Minute; Atemmaske; widerstandslose Wasserventile; Ausschaltung reflektorischer Dyspnoën durch Schmerz, Aufregung usw. Die Versuche dürfen nicht früher begonnen werden, bevor sich die aufgebundenen Tiere nicht vollkommen beruhigt und an die Atemmaske gewöhnt haben.

Es wurden folgende Versuche durchgeführt:

mit subcutaner Embarininjektion:

- 1 Versuch mit toxischer Dosis,
- 1 Versuch mit nichttoxischer Dosis,
- 2 Versuche mit tödlichen Dosen (Exitus in beiden Fällen am folgenden Tag);

mit intravenöser Embarininjektion:

- 3 Versuche mit tödlichen Dosen (Exitus nach 4 bis 5 Tagen).

Ergebnis: weder nach subcutanen noch nach intravenösen Injektionen, weder nach nichttoxischen, toxischen oder tödlichen Dosen konnte eine länger dauernde dyspnoische Alteration der Respiration festgestellt werden (Unregelmäßigkeiten der Frequenz und des Einzelvolums bei verringertem Gesamtvolum der Respiration). Nur während der Injektionen selbst waren kurz dauernde (reflektorische) Unregelmäßigkeiten zu verzeichnen. Sonst trat eher eine leichte sedative Wirkung des Embarins auf die Atmung hervor.

Die dyspnoischen Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen können daher nicht auf eine primäre Alteration der Atmungsregulierung zurückgeführt werden, sondern müssen ebenfalls in sekundären (reflektorischen) Momenten ihre Ursache haben.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Es besteht zwar die theoretische Möglichkeit, daß die blutdrucksenkende Acoiwirkung bei Patienten mit schweren Schädigungen des Kreislaufs unter bestimmten Zufälligkeiten zu Kompensationsstörungen Anlaß geben könnte. Für eine gesetzmäßige Erklärung der kollapsartigen und dyspnoischen Nebenerscheinungen genügt aber diese Möglichkeit nicht. Das Embarin zeigt keine so ausgesprochene Wirkung auf Kreislauf und Atmung, daß eine erschöpfende Erklärung der genannten Nebenerscheinungen auf pharmakologischer Basis möglich wäre.

#### IV. Ein anaphylaktischer Prozeß.

Unsere Anschauungen über die Überempfindlichkeitsercheinungen — namentlich bei der parenteralen Verdauung von artfremdem Eiweiß — werden heute in erster Linie durch die Anaphylatoxintheorie von Friedberger beherrscht. (Durch ungenügend raschen Abbau des (bakteriellen oder nichtbakteriellen) Eiweißes kommt es zu einer Bildung giftiger Zwischenprodukte. (anaphylatoxische Substanzen). Nun gelang es aber auch [Bordet<sup>3</sup>), Nathan<sup>14</sup>), Sachs<sup>19</sup>) u. a.] durch stickstofffreie Substanzen experimentell anaphylaktische Schockerscheinungen zu erzeugen (Temperatursturz, Kollaps, Krämpfe, schwere Dyspnöe). So konnte durch intravenöse Injektionen von Serum, das mit Agar, Stärke, Inulin digeriert worden war, am Meerschweinchen passive Anaphylaxie hervorgerufen werden.

Seither ist man vielfach geneigt, den Begriff der Anaphylaxie auch auf solche Vergiftungsercheinungen auszudehnen, die ohne sensibilisierende Einführung artfremden Eiweißes zustandekommen.

Embarin wirkt *in vitro* hemmend auf die Blutgerinnung. Es waren daher für die Auffassung der Embarin-Nebenerscheinungen als anaphylaktischer Prozeß namentlich jene neueren Anschauungen von Interesse, welche einen kausalen Zusammenhang zwischen Änderungen der Blutgerinnbarkeit und anaphylaktischen Schockerscheinungen annehmen. Von solchen Anschauungen und ihren experimentellen Grundlagen seien folgende angeführt:

Kretschmer<sup>10</sup>) konnte im Tierversuch anaphylaktische Schockerscheinungen durch Injektionen gerinnungshemmender und gerinnungsbeschleunigender Substanzen herbeiführen.

Starkenstein<sup>22</sup>) erhielt ähnliche Erscheinungen mit den Natriumsalzen von Säuren, welche Calcium ausfällen. Diese Schockerscheinungen lassen sich durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen verhindern, und selbst bei schon eingetretener Vergiftung sind die Tiere durch Chlorcalciuminjektionen noch zu retten.

Szymanovskij<sup>23</sup>) erhielt am Meerschweinchen anaphylaktische Erscheinungen durch eiweißfällende Substanzen.

Behring<sup>2)</sup> endlich glaubte als unmittelbare Ursache des anaphylaktischen Schocks die Bildung von Blutplättchen-Thromben mit nachfolgender Gehirnembolie annehmen zu können.

Gutmann<sup>9)</sup> hat unter sorgfältiger Ausschaltung des Wasserfehlers die bekannten Nebenerscheinungen nach Salvarsaninjektionen als „anaphylaktische“ Erscheinungen angesprochen. Fried und Lier (l. c.) sind der Ansicht, daß auch die Embarin-Nebenerscheinungen auf einen anaphylaktischen Prozeß zurückgeführt werden müssen.

Experimentelle Untersuchungen darüber, ob durch wiederholte Embarininjektionen unter bestimmten Bedingungen regelmäßig Schockerscheinungen von anaphylaktischem Charakter auftreten, schienen daher von Interesse.

In diesen Versuchen mußte die Beantwortung folgender Fragen angestrebt werden:

1. Wirkt das Embarin, das in vitro gerinnungshemmend wirkt, auch intravasal am lebenden Tier gerinnungshemmend?
2. Gelingt es durch wiederholte Embarininjektionen unter gewissen Bedingungen regelmäßig Schockerscheinungen zu erzeugen? Und lassen sich diese Schockerscheinungen durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen verhindern? (Damit wäre ja eventuell ein Weg für die rationelle Bekämpfung der klinischen Nebenerscheinungen gegeben.)
3. Ist es möglich, das Serum eines Tieres durch präparierende Embarininjektionen für ein zweites Tier der gleichen Art giftig zu machen? (Passive Anaphylaxie).
4. Kommt es nach toxischen Embarininjektionen im Sinne der Behringschen Theorie zur Bildung von Blutplättchenthromben, die durch Embolien einen Shock auslösen könnten?

### Versuche über Hemmung der Blutgerinnung durch Embarininjektionen.

Technik (Methode Vierordt): Das Blut wird aus reiner Schnittwunde, die eine kleine Arterie trifft (Kaninchenohr) in eine 5 cm lange Glascapillare aufgesogen. Dann wird ein mit Alkohol und Äther entfettetes weiches Roßhaar langsam durchgezogen und die Zeit bestimmt, in der sich am Haar haftende Gerinnsel bilden.

Die Methode gibt bei sorgfältiger Arbeit sehr konstante Werte. Zur Gewinnung verlässlicher Zahlen wurden zahlreiche Bestimmungen ausgeführt und nur die Mittelwerte aus je zwei Kontrollversuchen verwendet.

Als normale Gerinnungszeit wurde ermittelt:

für Kaninchen . . . . .	1' 30'' bis 2' 15''
für Meerschweinchen . . . . .	1' 20'' bis 2' 10''

Versuche am Meerschweinchen mit subcutanen Embarininjektionen: 2 Versuche mit der Dosis von  $\frac{1}{2}$  ccm: ein Tier zeigt starke Vergiftungserscheinungen mit nachfolgender Erholung; das zweite Tier geht nach 8 Tagen zugrunde.

Gerinnungsbestimmung: am ersten Tage alle 2 Stunden,  
an den folgenden 8 Tagen täglich 2 mal.



Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

5 Versuche mit rascher tötenden Dosen: keine Schockerscheinungen; die Tiere gehen nach 1 bis 4 Tagen ein.

Gerinnungsbestimmung: am ersten Tage alle 2 Stunden,  
an den folgenden Tagen täglich 2 mal.

Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

Mit intravenöser Injektion: 2 Versuche mit  $\frac{1}{2}$  ccm Embarin (die Tiere zeigen direkt im Anschluß an die Injektion vorübergehende Kollapserscheinungen und gehen im Laufe der nächsten Tage ein).

Gerinnungsbestimmung:  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Injektion und dann am ersten Tage alle 2 Stunden.

Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

Versuche mit intravenöser Injektion am Kaninchen:

1 Versuch mit 1,3 ccm Embarin (kein Schock, Exitus am 3. Tage).

1 Versuch mit 2,6 ccm Embarin (leichter Kollaps im direkten Anschluß an die Injektion; Exitus im Verlauf der folgenden Nacht).

Gerinnungsbestimmungen und Ergebnis wie bei den vorhergehenden Versuchen.

1 Versuch mit 3,9 ccm Embarin (unmittelbar nach der Injektion schwerer Kollaps und Exitus nach etwa 10 Minuten unter schwerster Dyspnoe).

Gerinnungszeit vor der Injektion: 2' 0''.

Zwei Bestimmungen während des Kollapses: 3' 15'',  
4' 10''.

Zusammenfassendes Ergebnis: Eine Erhöhung der Gerinnungszeit war nur im letzten Versuch nachzuweisen. Diese Gerinnungshemmung muß aber hier eindeutig auf die erhöhte Venösität des Blutes während des Erstickungstodes bezogen werden. Bei keinem der übrigen Versuche konnte eine Gerinnungshemmung durch Embarin nachgewiesen werden, auch nicht nach rasch tötenden Dosen, die zu ausgesprochenen Schockerscheinungen geführt haben. Es läßt sich — jedenfalls wegen der bei einer bestimmten Dosierung einsetzenden tödlichen Embarinvergiftung — nicht jene Embarinkonzentration im Blut erreichen, bei welcher (die *in vitro* nachweisbare) Gerinnungshemmung beginnt.

Folgerung: Es besteht keine Berechtigung, die Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen mit einer Änderung der Blutgerinnbarkeit in kausale Beziehung zu bringen.

#### **Versuche über anaphylaxieähnliche Schockerscheinungen nach wiederholten Embarininjektionen.**

In diesen Versuchen wurde unter systematischer Steigerung der Dosierung, beginnend mit wiederholten kleinen Dosen bis zur schnellen Wiederholung tödlicher Dosen, geprüft, ob sich unter gewissen Dosierungsbedingungen im Anschluß an die Wiederholung der Injektionen regelmäßig Schockerscheinungen einstellen. Derartig gesetzmäßig wiederkehrende Erscheinungen könnten als ein anaphylaktischer Prozeß gedeutet werden, d. h. es wäre die Annahme berechtigt, daß die Tiere

durch eine vorhergehende Embarineinverleibung gegen Embarin überempfindlich (sensibilisiert) werden.

Nachdem Schlecht<sup>20)</sup> bei schockartigen Vergiftungserscheinungen durch Salvarsan und Arsenophenylglycin eine erhebliche Steigerung der Eosinophilie im Blute beobachtet hat, schien es von Interesse auch bei den Versuchen mit Embarin die Eosinophilie im Blute der Versuchstiere zu kontrollieren.

Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich in folgender Tabelle (I) zusammengestellt.

Tabelle I.

	Dosis (intravenös)	Schockerscheinungen	Hg-Vergiftung	Eosinophilie- steigerung
Keine Überschreitung der tödlichen Dosis.	20 Tage tägl. $\frac{1}{20}$ der tödl. Dosis	keine	leichte enteritische Erscheinungen mit rascher Erholung	1—2,5%
	10 Tage tägl. $\frac{1}{10}$ der tödl. Dosis	keine	leichte Hg-Vergif- tung mit rascher Erholung	max. 7,5%
	8 Tage tägl. $\frac{1}{8}$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	2—2,5%
	5 Tage tägl. $\frac{1}{5}$ der tödl. Dosis	keine	leichte Vergiftung mit Erholung	4—6%
	4 Tage tägl. $\frac{1}{4}$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	2—4%
	3 Tage tägl. $\frac{1}{3}$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	4—6%
	2 Tage tägl. $\frac{1}{2}$ der tödl. Dosis	n. ausgesprochen	Vergiftung m. Er- holung	max. 7,5%
Überschreit. d. tödl. Dosis*)	6 Tage tägl. $\frac{1}{3}$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	5—6%
	Ebenso	keine	ebenso	4—5%
	5 Tage tägl. $\frac{1}{2}$ der tödl. Dosis	nicht ausge- sprochen	tödl. Vergiftung in 5 Tagen	max. 12%
Wiederholung der tödlichen Dosis.	2 mal tödl. Dosis in $\frac{1}{2}$ st. Pause	gleich nach 2. Inj. Erholung	Exitus i. Lauf der folgenden Nacht	max. 18%
	ebenso	ebenso	Exitus 1 Stunde nach 2. Injektion	max. 22%
	ebenso	gleich n. 2. Injekt. keine vollst. Erhlg.	Exitus $1\frac{1}{2}$ Stund. nach 2. Injekt.	max. 10%
	ebenso	gleich n. 2. Injekt. Erholung	Exitus $3\frac{1}{2}$ Stund. nach 2 Inj.	max. 24%
	3 mal tödl. Dosis mit je $\frac{1}{2}$ stünd. Pause	nach 1. Inj. nach 2. u. 3. Inj. n. ausgesprochen	Exitus 1 Std. nach 3. Inj.	max. 13%

\*) Diese Versuche zeigen besonders deutlich, daß das Embarin keine kumulative Wirkung hat.

NB. Die Eosinophilie am normalen Kaninchen schwankt nach zahlreichen Kontrollversuchen zwischen 2 und 9 %. Am gleichen Tier konnten unter normalen Verhältnissen innerhalb 14 Tagen Schwankungen von 1—3 % nachgewiesen werden.

Ergebnis: 1. Ein regelmäßiger initialer Schock im direkten Anschluß an intravenöse Embarininjektionen ist am Kaninchen erst dann zu erzielen, wenn man tödliche Dosen — die einzeln die Tiere etwa in zwei bis drei Tagen töten würden — rasch, etwa in halbstündigen Pausen wiederholt. Diese Schockerscheinungen sind aber jedenfalls schon durch eine akute Quecksilberwirkung auf Herz und Gefäße zu erklären. Besonders der letzte Versuch, bei dem die Schockerscheinungen schon nach der ersten Injektion auftraten, spricht mit absoluter Sicherheit gegen den anaphylaktischen Charakter dieser Erscheinungen. Mit geringeren Dosen lassen sich nur unregelmäßig leichtere Symptome erzielen, die keineswegs eindeutig als anaphylaktische Erscheinungen gewertet werden können.

2. Regelmäßig tritt hingegen eine Steigerung der Eosinophilie im Blute der Versuchstiere auf. Diese Steigerung wächst mit zunehmender Dosis und erreicht nach tödlichen Dosen beträchtliche Grade.

Folgerung: Auf Grund der Tierversuche ist man nicht berechtigt, die Möglichkeit einer anaphylaktischen Sensibilisierung gegen Embarin durch vorhergehende Embarininjektionen anzunehmen. Die Steigerung der Eosinophilie gestattet uns nur auf das Vorhandensein von Substanzen im Blut zu schließen, die eine chemotaktische Wirkung auf die eosinophilen Zellen im Knochenmark ausüben.

#### **Versuche über die Verhinderung des Embarinschocks durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen.**

Obwohl, wie oben erwähnt, die Schockerscheinungen nach wiederholten tödlichen Embarininjektionen als akute Quecksilbervergiftung aufzufassen sein dürften, und intravasal am lebenden Tier keine Hemmung der Blutgerinnung durch Embarin nachzuweisen war, wurden doch einige Versuche mit der Prophylaxe durch Chlorcalciuminjektionen nach Starkenstein angeschlossen. Ein positives Ergebnis dieser Versuche wäre ja für die Verhinderung der Embarinnebenwirkungen möglicherweise von praktischer Bedeutung.

In der Tabelle II (S. 295) finden sich diese Versuche zusammengestellt.

Ergebnis: Es ist nicht möglich, den initialen Schock nach wiederholten tödlichen Embarininjektionen durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen zu beeinflussen. Auch die Erhöhung der Eosinophilie wird nicht verändert.

Folgerung: Es ist keine begründete Aussicht vorhanden, die Nebenerscheinungen nach Embarininjektionen in der therapeutischen Praxis durch eine Chlorcalciumprophylaxe verhindern zu können.

Tabelle II

Embarin	Chlorcalcium	Schock	Vergiftung	Eosinophilie
5 Tage tägl. $\frac{1}{2}$ tödl. Dosis	tägl. 0,5 $\text{CaCl}_2$ subc.	keiner, wie auch ohne $\text{CaCl}_2$	Exitus am 6. Tage	max. + 14,5%
3 <sup>h</sup> und 3 <sup>h</sup> 30' tödl. Dosis	8 <sup>h</sup> und 2 <sup>h</sup> 0,5 $\text{CaCl}_2$ subcutan	nach 1. Injekt. leicht, nach 2. Inj. stark	Exitus 35' nach 1. Inj.	max. + 13,0%
3 <sup>h</sup> 15', 3 <sup>h</sup> 45' u. 4 <sup>h</sup> 15' tödl. Dosis	8 <sup>h</sup> und 3 <sup>h</sup> 0,5 $\text{CaCl}_2$ subcutan	nach 2. u. 3. Injekt. leicht	Exitus im Laufe der flg. Nacht	max. + 23 %
2 <sup>h</sup> 15', 2 <sup>h</sup> 45' tödl. Dosis	8 <sup>h</sup> und 2 <sup>h</sup> 0,5 $\text{CaCl}_2$ subcutan	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 2 Std. nach 1. Inj.	max. + 17 %
5 <sup>h</sup> 45', 6 <sup>h</sup> 15' tödl. Dosis	3 Tage vorher tägl. 0,5 $\text{CaCl}_2$ subcut. und knapp vor der 1. Injekt.	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 2 Std. nach 1. Inj.	max. + 17 %
5 <sup>h</sup> 30', 6 <sup>h</sup> tödl. Dosis	4 Tage vorher tägl. 0,5 $\text{CaCl}_2$ u. knapp vor der 1. Injekt.	nach 1. Injekt. leicht, nach 2. Inj. schwer	Exitus 40' nach 1. Inj.	max. + 12 %
5 <sup>h</sup> und 5 <sup>h</sup> 30' tödl. Dosis	4 Tage vorher tägl. 0,5 $\text{CaCl}_2$ am Tage der Injekt. 2 mal $\text{CaCl}_2$	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 1 Std. nach 1. Inj.	max. + 11 %
4 <sup>h</sup> und 4 <sup>h</sup> 30' tödl. Dosis	3 Tage vorher und am Versuchstag je 2 mal 0,5 $\text{CaCl}_2$	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus am folg. Tage	max. + 17 %

### Versuche über passive Übertragung des Embarinschocks.

Wenn es auch nicht gelungen war, im Tierversuch nach wiederholten, nicht tödlichen Embarininjektionen anaphylaktische Schockerscheinungen hervorzurufen, so war es doch — besonders angesichts der gesteigerten Eosinophilie — von Interesse, zu untersuchen, ob das Serum von Tieren, welche Embarininjektionen erhalten haben, an anderen Tieren gleicher Art bei intravenöser Einverleibung Vergiftungserscheinungen hervorruft. Im bejahenden Fall wäre bei der Embarinvergiftung neben der Quecksilberwirkung auch die Bildung besonderer giftiger Abbauprodukte oder Reaktionsprodukte anzunehmen. Auch damit wäre für die Praxis die Anregung gegeben, diese giftigen Reaktionsprodukte durch Veränderung der chemischen Konstitution des Embarins auszuschalten.

Technik: Blutentnahme aus dem Kaninchenohr unter aseptischen Kautelen; Gerinnung unter Eiskühlung; der Blutkuchen wird mit einem feinen Glasstab abgelöst und rasch zentrifugiert; das klare Serum wird abgesaugt auf Körpertemperatur erwärmt und in Dosen von 2 bis 3 cem einem zweiten Kaninchen intravenös injiziert.

In den folgenden Versuchen (Tabelle III) wurden die verschiedenen Möglichkeiten einer passiven Embarinsensibilisierung systematisch durchgearbeitet.

Tabelle III

	aktives Tier		passives Tier	
	Embarindosis	Blutentnahme	intravenöse Serum-injektion	Vergiftung
Die aktiven Tiere haben einen Schock erlitten.	2 <sup>h</sup> und 3 <sup>h</sup> 30' je 1 ccm intravenös	20' nach 2. Inj. kurz vor Exitus	2 Tiere à 2 und 3 ccm	keine
	3 Tage hintereinander je 0,5 ccm, am 4. Tage 1 ccm intravenös	1/2 Stunde nach 4. Inj. (Schock)	2 Tiere je 3 ccm	keine
	7 mal jeden 2. Tag 0,2 ccm Embarin intravenös; am 14. Tag 1 ccm.	am 6., 12. und 14. Tag	3 Tiere je 3 ccm 1 Tier je 2 ccm	keine
Die aktiven Tiere haben eine präpar. Inj. erhalten	1. Tag 0,5 ccm intravenös	am 2., 4., 8. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
	1. Tag 1 ccm intravenös	am 2., 4., 8. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
Lang-dauernde Injektionen am aktiven Tier	1., 8., 14. Tag je 0,5 ccm intravenös	am 15., 20. Tag	2 Tiere je 3 ccm	keine
	4 Tage hintereinander je 0,4 ccm intravenös	am 4. Tag	2 Tiere je 2 ccm	keine
	1., 5., 8. Tag je 0,5 ccm 10., 14., 16. Tag je 1,0 ccm	am 8., 10., 14., 16. Tag	4 Tiere je 3 ccm	keine
	21 Tage täglich 0,5 ccm subcutan (Exitus am 25. Tag)	am 7., 14., 22. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
Blutentn. i. extr. Stad. einer subak. Vergiftung.	4 ccm subcutan	am 2. und 3. Tag	2 Tiere je 3 ccm	keine
	2 ccm intravenös	5 Std. nach Inj.	1 Tier 3 ccm	keine
	1,5 ccm intravenös	16 Std. nach Inj.	2 Tiere à 2 u. 3 ccm	keine

Ergebnis: In allen Versuchen wurde das Serum der mit Embarin vorbehandelten Tiere von den „passiven“ Tieren ohne alle toxischen Erscheinungen vertragen.

#### Versuche über intravasale Thrombenbildung am Meerschweinchen-Mesenterium nach toxischen Embarindosen.

Technik: Das narkotisierte und laparotomierte Meerschweinchen wird in einem Gestell vertikal suspendiert; ein zweites Gestell trägt, ebenfalls in vertikaler Richtung verschiebbar, eine etwa 3 cm breite Glasplatte, die gleichzeitig als Objektträger und Objektträger dient. Das optische System muß so gewählt werden, daß es einerseits noch die einzelnen Blutkörperchen im strömenden Blut erkennen läßt, andererseits noch einen genügenden Überblick gewährt.

Das Netz wird mit feinen Pinzetten, deren Branchen mit Gummiröhrchen überkleidet sind, vorsichtig unter Vermeidung jeder Zerrung vorgezogen und auf der Glasplatte ausgebreitet. Während des Versuches muß das Netz durch lang-sames Aufträufeln von physiologischer Kochsalzlösung vor dem Eintrocknen geschützt werden.

Bei genügend vorsichtiger Präparation gelingt es, Gefäßgebiete mit vollständig ungestörter Zirkulation zu erhalten, und die Zirkulation bleibt auch bei Beachtung der angeführten Vorsichtsmaßregeln länger als eine Stunde unverändert. Nur in manchen Fällen tritt ganz allmählich eine Verlangsamung der Blutströmung ein, wenn benachbarte Gefäßgebiete durch mechanische Schädigung thrombosiert werden.

Beobachtungszeit während der Versuche  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  Stunden. Versuche mit subcutaner Injektion:

3 Versuche mit Dosen von  $\frac{1}{2}$  bis 2 cem.

1 Versuch mit präparierender Injektion am Tag vor dem Versuch und einer Injektion während des Versuches.

Ergebnis: Innerhalb des beobachteten Gefäßbezirkes treten keine Thrombosierungen auf.

Versuche mit intravenöser Injektion.

6 Versuche mit Dosen von 0,2 bis 1 cem Embarin (nach 1 cem folgt Exitus unter Schockerscheinungen nach 20 bis 25 Minuten).

Ergebnis: Weder nach den kleineren noch nach den rasch tötenden Dosen treten Thrombosen auf. Die langsame Stagnierung des Kreislaufes im beobachteten Gefäßgebiet steht vollkommen im Verhältnis zur sinkenden Herzkraft.

Versuche mit intraperitonealer Injektion.

3 Versuche mit Dosen von 1 bis 2 cem Embarin.

Ergebnis: Keine Thrombosierungen zu beobachten.

Versuche mit direktem Aufträufeln von konzentriertem Embarin auf das freiliegende Netz:

In den unmittelbar betroffenen Gefäßgebieten zeigt sich nach 2 bis 3 Minuten die Bildung randständiger Thromben aus Plättchen und Leukocyten; nach längstens weiteren 10 Minuten vollkommene Thrombosierung und Stase. Die Beobachtung läßt erkennen, daß die Thrombenbildung nicht primär vom Blute aus erfolgt, sondern sekundär durch Schädigung der Gefäßwände: schon in den nächsten benachbarten Gefäßgebieten, die aber nicht direkt von der Embarinlösung getroffen worden sind, bleibt die Zirkulation ungestört, oder wird je nach den anatomischen Verhältnissen der Gefäßverteilung ohne Thrombosierung durch die benachbarte Stase sekundär alteriert.

Ergebnis: Die von Behring als Ursache anaphylaktischer Schockerscheinungen angenommenen intravasalen Thrombenbildungen sind nach toxischen und tödlichen Embarindosen nicht festzustellen. Erst beim Aufträufeln von konzentriertem Embarin direkt auf das freigelegte Netz entstehen Thrombosierungen, die aber mit Sicherheit auf eine chemische Schädigung der Gefäßwände zurückzuführen sind.

Folgerung: Es bestehen keine kausalen Beziehungen der therapeutischen Embarinnebenwirkungen zu einer intravasalen Thrombenbildung nach Embarininjektionen.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses als Ursache der Nebenerscheinungen bei therapeutischer Embarinanwendung ist abzulehnen. Trotz systematischer Durcharbeitung aller günstigen Bedingungen zur experimentellen Erzeugung einer Embarinanaphylaxie ist es nicht gelungen, eine solche im Tierversuch nachzuweisen, oder sonst experimentelle Anhaltspunkte für die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses zu gewinnen.

Ich möchte an dieser Stelle auch darauf hinweisen, daß die zitierten neueren Anaphylaxietheorien auf physikalischer Basis nicht ohne Widerspruch geblieben sind. Diese neueren Erklärungsversuche der anaphylaktischen Erscheinungen sind gewiß theoretisch sehr interessant. Sie entfernen sich aber nach meiner Ansicht doch zu sehr von dem ursprünglichen Begriff der Anaphylaxie. Wir fassen ja unter diesem Begriff die Überempfindlichkeitserscheinungen zusammen, die uns beim parenteralen Abbau von artfremdem Eiweiß entgegenreten, und die wir auf die Wirkung intermediär gebildeter giftiger Substanzen beziehen. Die anaphylaktischen Symptome sind auch nicht charakteristisch genug, um aus der Beobachtung des auftretenden Symptomkomplexes eine Vergiftung als „anaphylaktisch“ zu bezeichnen. So gelangten z. B. Busson und Kirschbaum<sup>4)</sup> gegenüber den Versuchen Kretschmers auf den Standpunkt, daß die vermeintlichen anaphylaktischen Schockerscheinungen nichts anderes seien, als eine akute Kaliumvergiftung, die unter ganz ähnlichen Symptomen verläuft. Auch der Temperatursturz, der immer wieder als pathognomonisch für die anaphylaktische Vergiftung bezeichnet wird, ist durchaus nicht charakteristisch. Wie Schittenhelm und Weichardt<sup>25)</sup> gezeigt haben, tritt er nur beim tödlichen anaphylaktischen Schock auf. Sonst verlaufen die anaphylatoxischen Vergiftungserscheinungen beim parenteralen Abbau von artfremdem Eiweiß je nach den Versuchsbedingungen bald unter Temperatursenkung, bald unter Temperaturerhöhung. Und schließlich finden wir den Temperatursturz bei allen Vergiftungen, die unter schweren Kollapserscheinungen einhergehen.

Auch bei den Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen haben Sowade und Waller auf Grund ihrer Beobachtungen die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses abgelehnt. Sowade konnte beobachten, daß trotz vorhergegangener Nebenerscheinungen weitere Embarininjektionen wieder gut vertragen wurden. Waller sah in einem Fall die Nebenerscheinungen schon bei der ersten Injektion auftreten.

So kann wohl mit Sicherheit angenommen werden, daß diese Nebenerscheinungen, die nur bei einem kleinen Bruchteil der mit Embarin behandelten Patienten beobachtet wurden, nichts mit einer anaphylaktischen Sensibilisierung zu tun haben. Auch für die Annahme einer

bestimmten kausalen Beziehung zwischen der chemischen Konstitution des Embarins und den Nebenerscheinungen fehlt jede Begründung. Wir sehen im Gegenteil aus den zitierten Versuchen Kretschmers, Starkensteins, Szymanovskys u. a., daß Körper von ganz verschiedener chemischer Konstitution die gleichen „anaphylaxie-ähnlichen“ Schockerscheinungen hervorrufen können.

Jede Quecksilberverbindung, mag sie auch durch Bindung des Quecksilbers an organische Komplexe für den menschlichen Organismus bis zu einem gewissen Grade entgiftet sein, bleibt ein Gift. Die Toxikologie lehrt uns, daß es jeder Giftwirkung gegenüber individuelle Unterschiede gibt, die von einer ganzen Reihe physiologischer und biologischer Momente abhängig sind. Wir beobachteten ja auch bei den in der pharmakologischen Quecksilberwirkung begründeten Nebenwirkung der therapeutisch verwendeten Präparate recht große individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit der Patienten. Bei den einen sehen wir eine Stomatitis oder eine Darmreizung schon nach kurzer Behandlung auftreten, während sich andere in dieser Richtung als viel resistenter erweisen. Diese Erfahrungstatsache müssen wir aber auch auf solche Nebenerscheinungen anwenden, die nicht eindeutig auf die pharmakologische Quecksilberwirkung bezogen werden können, sondern evtl. der komplexen Verbindung als solcher zukommen.

So können wir die besprochenen Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen nur als einen Ausdruck der individuellen Abstufungen in der Empfindlichkeit, wie sie bei jeder Giftwirkung beobachtet werden, auffassen.

Auch die viel erörterte Streitfrage, wie die zahlreich beobachteten Nebenwirkungen nach Salvarsaninjektionen zu erklären sind, hat bis heute keine eindeutige Lösung gefunden. In der Praxis gelang es aber, diese unerwünschten Zwischenfälle durch eine vorsichtiger geübte Dosierung ganz erheblich einzuschränken.

Und in gleicher Weise wird auch bei der Embarinbehandlung die beste Prophylaxe gegen das Auftreten unerwünschter Nebenerscheinungen zu erzielen sein. Es scheint nach den vorliegenden Erfahrungen empfehlenswert, mit kleineren Anfangsdosen zu beginnen, als es bisher üblich war. Und bei den ersten Mahnzeichen unerwünschter Nebenerscheinungen wird die weitere Behandlung mit besonders vorsichtig steigender Dosierung durchgeführt werden müssen. Auch Sowade spricht sich auf Grund seiner praktischen Erfahrungen für diesen Standpunkt aus.

Nach den hier niedergelegten experimentellen Erfahrungen können wir eine Zersetzlichkeit des Embarins, eine kumulative Wirkung und einen anaphylaktischen Prozeß als Ursache der Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausschließen. Und ebensowenig besteht die Aussicht, diese



unerwünschten Nebenwirkungen durch bestimmte Änderungen in der chemischen Konstitution des Embarins auszuschalten.

Den Bestrebungen der modernen Chemotherapie, parasitotrope Gifte durch chemische Bindung an organische Komplexe möglichst schwach organotrop zu machen, ist eine natürliche Grenze gezogen. Es ist nicht möglich, diese Verbindungen so vollkommen zu entgiften, daß sie für die Zellen im hochentwickelten Organismus ganz unschädlich werden. So müssen wir nicht allein beim Embarin, sondern wie die Erfahrung lehrt, auch bei allen anderen organischen Quecksilberpräparaten stets auf toxische Nebenwirkungen gefaßt bleiben. Rille<sup>18)</sup>, dem gewiß eine große Erfahrung über klinische Nebenwirkungen bei der Quecksilbertherapie zugesprochen werden muß, sagt: „Es wird wohl überhaupt nie gelingen, eine von Nebenwirkungen vollkommen freie und dabei therapeutisch wirksame Quecksilberverbindung herzustellen.“

Es ist Aufgabe der klinischen Erfahrung, die Dosierung der verschiedenen Präparate so auszubauen, daß einerseits eine möglichst gute Ausnützung der therapeutischen Wirkung und andererseits die möglichste Vermeidung toxischer Nebenerscheinungen gewährleistet wird.

### Literatur.

- <sup>1)</sup> Balban, Wien. med. Wochenschr. 1914, Nr. 21. — <sup>2)</sup> Behring, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 42. — <sup>3)</sup> Bordet, Journ. of state med. 8. 1913. — <sup>4)</sup> Busson und Kirschbaum, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 5. — <sup>5)</sup> Cordes, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 33. — <sup>6)</sup> Dreser und Impens, Arch. f. d. ges. Physiol. 72 u. 78. — <sup>7)</sup> Fried, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4. — <sup>8)</sup> Gappisch, Med. Klin. 34. 1913. — <sup>9)</sup> Gutmann, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 13. — <sup>10)</sup> Kretschmer, Biochem. Zeitschr. 4, 5. 1913. — <sup>11)</sup> Lier, Dermatol. Zentralbl. 18. Jahrg. — <sup>12)</sup> Loeb, Med. Klin. 48. 1911. — <sup>13)</sup> Müller, Schoeller und Schrauth, Biochem. Zeitschr. 33. — <sup>14)</sup> Nathan, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — <sup>15)</sup> Neisser, Therap. Monatshefte 1909, Nr. 12. — <sup>16)</sup> Pap, Dermatol. Wochenschr. 1914. — <sup>17)</sup> Planner, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20. — <sup>18)</sup> Rille, dieses Archiv 1896. — <sup>19)</sup> Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — <sup>20)</sup> Schlecht, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 800. — <sup>21)</sup> Sowade, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20. — <sup>22)</sup> Starkenstein, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 77. — <sup>23)</sup> Szymanovsky, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 16. — <sup>24)</sup> Waller, Dermatol. Wochenschr. 59. — <sup>25)</sup> Schittenhelm und Weichardt, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1912, Nr. 3.