

Syphilis-Therapie

Joh. Almkvist

Band I

XVIII

 Springer

HANDBUCH DER HAUT- UND GESCHLECHTSKRANKHEITEN

BEARBEITET VON

A. ALEXANDER · G. ALEXANDER · J. ALMKVIST · K. ALTMANN · L. ARZT · J. BARNEWITZ
C. BECK · F. BERING · S. BETTMANN · H. BIBERSTEIN · K. BIERBAUM · G. BIRNBAUM · A. BITTORF
B. BLOCH · FR. BLUMENTHAL · H. BOAS · R. BRANDT · C. BRÜCK · C. BRÜHNS · ST. R. BRÜNAUER
A. BUSCHKE · F. CALLOMON · E. CHRISTELLER · H. v. DECHEND · E. DELBANCO · O. DITTRICH
J. DORFFEL · S. EHRMANN† · J. FABRY · O. FEHR · J. v. FICK† · E. FINGER · H. FISCHER
F. FISCHL · P. FRANGENHEIM · W. FREI · W. FREUDENTHAL · M. v. FREY · R. FRÜHWALD
D. FUCHS · H. FUHS · F. FÜLLEBORN · E. GALEWSKY · O. GANS · C. J. GAUSS · A. GIGON
H. GOTTRON · A. GROENOUW · K. GRÖN · O. GRÖTZ · R. HABERMANN · L. HALBERSTAEDTER
F. HAMMER · L. HAUCK · H. HAUSTEIN · H. HECHT · J. HELLER · G. HERXHEIMER · K. HERX-
HEIMER · W. HEUCK · W. HILGERS · R. HIRSCHFELD · C. HOCHSINGER · H. HOEPKE · C. A. HOFF-
MANN · E. HOFFMANN · H. HOFFMANN · V. HOFFMANN · E. HOFMANN · J. IGERSHHEIMER
F. JACOBI · F. JACOBSON · E. JACOBSTHAL · J. JADASSOHN · F. JAHNEL · M. JESSNER
S. JESSNER · W. JOEL · A. JOSEPH · F. JULIUSBERG · V. KAFKA · C. KAISERLING · PH. KELLER
W. KERL · O. KIESS · E. KLAUSNER · L. KLEEBERG · W. KLESTADT · V. KLINGMÜLLER · A. KNICK
A. KOLLMANN · H. KÖNIGSTEIN · P. KRANZ · A. KRAUS · C. KREIBICH · O. KREN · H. KRÖG
L. KUMER · L. KÜPPERLE · E. KUZNITZKY · E. LANGER · R. LEDERMANN · C. LEINER
F. LESSER · A. v. LICHTENBERG · P. LINSER · B. LIPSCHÜTZ · H. LÖHE · S. LOMHOLT · O. LÜNING
W. LUTZ · P. MANTEUFEL · H. MARTENSTEIN · H. MARTIN · E. MARTINI · R. MATZENAUER
M. MAYER · J. K. MAYR · E. MEIROWSKY · L. MERKT · M. MICHAEL · G. MIESCHER · C. MON-
CORPS · G. MORAWETZ · A. MORGENSTERN · F. MRAS · V. MUCHA · ERICH MÜLLER · HUGO
MÜLLER · RUDOLF MÜLLER · P. MÜLZER · O. NAEGELI · G. NOBL · F. W. OELZE · M. OPPEN-
HEIM · E. PASCHEN · B. PEISER · A. PERUTZ · E. PICK · W. PICK · F. PINKUS · H. v. PLANNER
F. PLAUT · A. POEHLMANN · J. POHL · R. POLLAND · C. POSNER · L. PULVERMACHER
H. REIN · P. RICHTER · E. RIECKE · G. RIEHL · H. RIETSCHEL · J. H. RILLE · H. DA ROCHA
LIMA · K. ROSCHER · O. ROSENTHAL · G. A. ROST · ST. ROTHMAN · A. RUETE · E. SAALFELD
U. SAALFELD · H. SACHS · O. SACHS† · F. SCHAAP · G. SCHERBER · H. SCHLESINGER
E. SCHMIDT · S. SCHOENHOF · W. SCHOLTZ · W. SCHÖNFELD · H. TH. SCHREUS · R. SIEBECK
C. SIEBERT · H. W. SIEMENS · E. SIGERIST · B. SKLAREK · G. SOBERNHEIM · W. SPALTEHOLZ
R. SPITZER · O. SPRINZ · R. O. STEIN · G. STEINER · J. STRANDBERG · A. STÜHMER · G. STÜMPKE
P. TACHAU · L. TORÓK · K. TOUTON · K. ULLMANN · P. G. UNNA · P. UNNA jr. · E. URBACH
F. VEIEL · R. VOLK · C. WEGELIN · W. WEISE · L. WERTHEIM · J. WERTHER · P. WICHMANN
P. WINKLER · M. WINKLER · R. WINTERNITZ · F. WIRZ · W. WORMS · H. ZIEMANN · F. ZINSSER
L. v. ZUMBUSCH · E. ZURHELLE

IM AUFTRAGE

DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN GEMEINSAM MIT

G. ARNDT · B. BLOCH · A. BUSCHKE · E. FINGER · E. HOFFMANN

C. KREIBICH · F. PINKUS · G. RIEHL · L. v. ZUMBUSCH

VON

J. JADASSOHN

SCHRIFTFÜHRUNG: O. SPRINZ

ACHTZEHNTER BAND

SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1928

SYPHILIS-THERAPIE

BEARBEITET VON

JOH. ALMKVIST · W. HEUCK · C. A. HOFFMANN
F. JULIUSBERG · W. KERL · P. LINSER · S. LOMHOLT
P. MANTEUFEL · H. MÜLLER · A. PERUTZ · J. POHL
O. ROSENTHAL · W. WEISE · J. WERTHER · W. WORMS

MIT 43 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN.



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1928

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1928 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHEINEN BEI JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1928
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1928

ISBN 978-3-540-01071-5 ISBN 978-3-642-47826-0 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-47826-0

Inhaltsverzeichnis.

Quecksilber.

Theoretisches, Chemisches und Experimentelles.

Von Dozent Dr. SVEND LOMHOLT-Kopenhagen. (Mit 7 Abbildungen.)

	Seite
I. Zur Wirkung des Quecksilbers	1
II. Die Zustandsform des Quecksilbers im Organismus. Über einige aromatische Quecksilberverbindungen	7
III. Analytische Methoden	15
IV. Die Wirkung des Quecksilbers auf Tiersyphilis	19
Affen- und Kaninchensyphilis.	20
V. Theoretisches über Resorption, Verteilung, Ausscheidung des Quecksilbers	25
Die Quecksilberabsorption	25
Die Verteilung des Quecksilbers im Organismus	26
Die Ausscheidung des Quecksilbers	33
VI. Zirkulationsverhältnisse des Quecksilbers bei gewöhnlichen Behandlungsarten. Quantitative Untersuchungen	37
VII. Die Quecksilberbehandlung durch Inhalation von Quecksilberdämpfen	38
VIII. Die Quecksilberbehandlung durch Einreibung mit quecksilberhaltiger Salbe	42
IX. Interne Verabreichung	50
X. Die Injektionsbehandlung	53
a) Subcutane Injektionen	53
b) Intravenöse Injektionen	54
c) Intramuskuläre Injektionen	56
1. Mechanische Verhältnisse bei der Injektion	56
2. Die Bedeutung der Art des Lösungs- bzw. Aufschwemmungsmittels	57
3. Die feine Verteilung des Präparates.	58
4. Die Zusammensetzung der Aufschwemmungsflüssigkeit	58
5. Histologische Veränderungen der die Injektionsherde umgebenden Muskulatur	59
a) in Wasser lösliche Präparate S. 64. — b) In Wasser unlösliche Präparate S. 64. — c) Metallisches Quecksilber S. 65.	
6. Absorptions- und Ausscheidungsschnelligkeit bei intramuskulär injizierten Quecksilberpräparaten	66
a) Wasserlösliche Quecksilberverbindungen S. 68. — b) Wasserunlösliche Quecksilberverbindungen S. 71. — c) Metallisches Quecksilber. S. 80.	
XI. Remanenzuntersuchungen	87
XII. Röntgenuntersuchungen	88
Literatur.	90

Praxis der Quecksilberbehandlung.

Von Geheimrat Dr. OSCAR ROSENTHAL-Berlin. (Mit 5 Abbildungen.)

Geschichtliches. Bewertung des Quecksilbers	105
Behandlungsmethoden	109
Einreibungskur	114

	Seite
Auf der Einatmung beruhende Kuren	121
Einspritzungen	125
Gelöste Quecksilbersalze	125
Ungelöste Quecksilbersalze	135
Intravenöse Einverleibung	149
Kombinierte Kuren	153
Innere Behandlung	157
Lokale Anwendung	163
L i t e r a t u r	166

Quecksilberbeschädigungen.

Von Professor Dr. JOHAN ALMKVIST-Stockholm. (Mit 6 Abbildungen.)

I. Historisches	178
II. Allgemeines über Quecksilberbeschädigung	190
III. Hyperämische Quecksilberbeschädigungen	194
A. Die Quecksilberbeschädigung der Haut: Dermatitis mercurialis, Exanthema mercuriale	194
B. Die Quecksilberbeschädigung des Magens und Darmes: Gastroenteritis mercurialis, Enanthema mercuriale des Körpers	202
C. Quecksilberbeschädigungen anderer Schleimhäute: Conjunctivitis mercurialis, Stomatitis non ulcerosa mercurialis, Pharyngitis mercurialis, Laryngitis mercurialis, Bronchitis mercurialis, Urethritis mercurialis, Endometritis et Vaginitis mercurialis, Enanthema mercuriale	208
D. Quecksilberbeschädigung drüsiger Organe	210
E. Quecksilberbeschädigungen des Nervensystems	213
Zusammenfassung des Abschnittes über mercurielle Hyperämie	214
IV. Nekrotische Quecksilberveränderungen	216
1. Stomatitis ulcerosa seu necrotica mercurialis	217
2. Angina ulcerosa seu necrotica mercurialis	225
3. Colitis ulcerosa seu necrotica mercurialis	226
Zusammenfassung der Darstellung über die nekrotischen Veränderungen	228
V. Allgemeine Quecksilberbeschädigungen	229
Schlußbemerkungen	229
L i t e r a t u r	230

Wismut.

Theoretisches, Chemisches und Experimentelles.

Von Privatdozent Dr. SVEND LOMHOLT-Kopenhagen. (Mit 6 Abbildungen.)

Einleitung	233
I. Die Zustandsform des Wismuts im Organismus und die Art seiner Wirkung gegenüber dem syphilitisch infizierten Organismus	236
Einige andere Wirkungen des Wismuts auf den Organismus	243
II. Tierexperimentelle Untersuchungen über den therapeutischen Wert und die Toxizität des Wismuts.	245
A. Experimentelle Untersuchungen über den therapeutischen Wert des Wismuts 1. Wirkung des Wismuts auf Spirillosen und Trypanosomen-Erkrankungen 2. Die Wirkung des Wismuts auf Kaninchensyphilis.	246
B. Experimentelle Untersuchungen über die Toxizität des Wismuts	250
C. Tierversuche über die Zirkulation des Wismuts im Organismus.	252
III. Methoden des Nachweises und der Bestimmung in organischer Substanz	253
Ältere Untersuchungsmethoden	253
Neuere Untersuchungsmethoden	254
IV. Die Absorption des Wismuts im Organismus	259
Die Absorption des Wismuts von Wundflächen aus	260
Die Wismut-Absorption von der Haut aus	260
Die Absorption durch die Schleimhäute, speziell den Magen-Darmkanal	261
Die Absorption des Wismuts im Organismus bei intramuskulärer Injektion	262
Histologische Untersuchungen des Injektionsherdes	263

Inhaltsverzeichnis.

	VII Seite
V. Die Verteilung des Wismuts im Organismus	267
VI. Wismut in den Körperflüssigkeiten	278
VII. Histologische Untersuchungen über das Vorkommen von Wismut in den verschiedenen Organen.	280
VIII. Die Ausscheidungswege des Wismuts	281
IX. Absorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der verschiedenen gewöhnlich angewandten Wismutverbindungen bei intramuskulärer Injektion	284
Allgemeines Verhalten	284
X. Absorption und Ausscheidung intramuskulär injizierter, wasserlöslicher Wismut- verbindungen	291
Absorption und Verhalten der Ausscheidung	293
XI. Absorption und Ausscheidung wasserunlöslicher Wismutverbindungen und metallischen Wismuts	298
XII. Intravenöse Behandlung	312
XIII. Röntgenuntersuchungen	316
Literatur	319

Praxis der Wismutbehandlung.

Von Stadtobmedizinalrat Dr. HUGO MÜLLER-Mainz.

I. Einleitung.	329
II. Wirkung des Wismuts auf menschliche Syphilis	332
1. Primäre Syphilis	332
a) Klinische Wirkung	332
b) Spirochätocide Wirkung	333
2. Lymphdrüsen	335
3. Sekundäre Haut- und Schleimhautsyphilis	336
a) Makulöses Exanthem	336
b) Papulöses Exanthem	337
c) Papulopustulöses Exanthem.	337
d) Lokalisierte Erscheinungen der Lues II an Haut und Schleimhäuten	337
JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion	339
4. Tertiäre Lues der Haut und der Schleimhäute	341
5. Lues maligna	342
6. Bewertung des Wismuts als Antisyphiliticum durch die Dermatologen	343
7. Sekundäre und tertiäre viscerale Lues	344
a) Kehlkopflues	344
b) Lungenlues	344
c) Digestionstractus	344
d) Nierensyphilis	346
8. Zirkulationssystem	347
9. Knochen- und Gelenkerkrankungen.	349
10. Hodensyphilis	350
11. Syphilis des Nervensystems (einschl. Tabes und Paralyse)	350
a) Nachweis von Wismut im Liquor	350
b) Wismutbehandlung bei Syphilis des Nervensystems	350
c) Neurorezidive	352
d) Tabes	352
e) Paralyse	354
f) Wismut und Liquorreaktionen	355
12. Sinnesorgane	356
a) Wismut bei syphilitischen Augenerkrankungen	356
b) Wismut und Syphilis des inneren Ohres	358
13. Wismut und Gravidität	358
14. Wismut und kongenitale Lues	360
15. Wismut und Wassermann-Reaktion	364
a) Allgemeines	364
b) Seronegativer Primäraffekt	365
c) Seropositiver Primäraffekt	366
d) Manifeste sekundäre Lues.	367
e) Latente seropositive sekundäre und tertiäre Lues	368

	Seite
f) Intravenöse Wismutmethodik und Wa.R.	368
g) Intramuskuläre Wismutmethodik und Wa.R.	370
h) Provokation der Wa.R.	370
16. Theorie der Wismutwirkung, Bismoxyd	370
17. Wasser- und Lipoidlöslichkeit der Wismutpräparate	372
18. Gruppierung der syphilito-therapeutischen Wismutpräparate	372
a) Nach LEVADITI	372
α) Metallisches Wismut	372
β) Organisches Wismut	373
γ) Anorganische Wismutverbindungen	373
δ) Jodwismutalkaloide	373
b) Nach ERICH HOFFMANN	374
c) Bewertung der einzelnen Gruppen	374
19. Zusammenstellung der gebräuchlichsten deutschen Wismutpräparate	376
20. Intramuskuläre Einspritzung	381
a) Ungelöste und in Öl gelöste Präparate	381
b) Technik der intramuskulären Methode	382
c) Intramuskuläre Einspritzung wasserlöslicher Präparate	383
d) Intramuskuläre Einspritzung wässriger Suspensionen	384
e) Intramuskuläre Injektion von kolloidalem Wismut	384
21. Intravenöse Einspritzungen	384
22. Dosierung bei intravenöser Wismutinjektion	386
23. Intralumbale Wismutinjektion	390
24. Percutane Wismutbehandlung	390
25. Perorale Wismutbehandlung	391
26. Örtliche Wismutbehandlung	391
27. Verhütung von Schädigungen bei Wismutbehandlung	391
28. Zusammenfassung der Wismutbehandlung in den verschiedenen Syphilisstadien	394
a) Seronegative Syphilis I	394
b) Seropositive Syphilis I und II	395
c) Latente Syphilis II	396
d) Tertiäre Syphilis	396
29. Reinfektion nach Wismutbehandlung	397
30. Rezidive nach Wismutbehandlung	398
31. Wismutresistenz	399
32. Indikationen für ausschließliche Wismutbehandlung	400
33. Vorzüge und Nachteile der Wismutbehandlung	401
34. Kontraindikationen gegen Wismutbehandlung	402
35. Kombination von Wismut mit anderen spezifischen Mitteln	403
a) Wismut + Arsen	403
b) Wismut + Quecksilber	404
c) Wismut + Jod	405
36. Wismut- und Reiz- bzw. Fieberbehandlung	405
37. Wismut und Prophylaxe	406
a) Persönliche Prophylaxe	406
b) Allgemeine Prophylaxe	406
Tabelle der Wismutpräparate	407
L i t e r a t u r	411
Nachtrag zur Literatur	982

Die Nebenwirkungen der Wismutbehandlung.

Von Professor Dr. FRITZ JULIUSBERG-Braunschweig. (Mit 2 Abbildungen.)

Nebenwirkungen in der Mundhöhle	442
Nebenwirkungen an Magen und Darm	452
Leberschädigungen	454
Nebenwirkungen an Nieren und Harnwegen	455
Nebenwirkungen an der Haut	461
Nebenwirkungen am Nervensystem	467
Blutveränderungen und Schädigung blutbildender Organe durch Wismut	472
Nebenerscheinungen zum Teil noch nicht geklärter Natur und zusammenfassende Bemerkungen über vorher an verschiedenen Stellen mitgeteilte Nebenwirkungen	473
Nebenwirkungen an der Injektionsstelle	476
L i t e r a t u r	483

Salvarsan. Chemisches und Experimentelles.

Von Dr. W. WEISE-Hamburg.

	Seite
A. Chemischer Teil	500
Allgemeines	500
Aliphatische Arsenverbindungen	501
Die aliphatischen Arsine	501
Aliphatische Arsenchloride	503
Aliphatische Arsinsäuren	505
Aromatische Arsenverbindungen	506
Aromatische Arsine und Arsenchloride	507
Aromatische Arsinsäuren	507
Aromatische Arsenoxyde	516
Aromatische Arsenverbindungen	516
Die Stoffe der Salvarsangruppe	521
1. Die Salvarsanbase	521
2. Salvarsan	523
3. Salvarsan-Natrium	527
4. Neosalvarsan	529
5. Myosalvarsan (Sulfarsphenamine)	532
6. Silbersalvarsan	533
7. Neosilbersalvarsan	535
8. Sulfoxylsalvarsan	536
B. Experimentell-therapeutischer Teil	539
Geschichte der Chemotherapie, insbesondere der Spirochätosen	539
Chemotherapeutische Methodik	544
Chemotherapie der organischen Arsenverbindungen, speziell des Salvarsans	549
Die biologische Prüfung der Salvarsanpräparate	556
Theorie der Salvarsanwirkung	557
C. Pharmakologischer Teil	561
Pharmakologische Wirkung der anorganischen Arsenverbindungen	562
Organische Arsenverbindungen	562
Pharmakologie des Salvarsans	563
Literatur	566

Die Praxis der Salvarsanbehandlung.

Von Professor Dr. PAUL LINSEr-Tübingen. (Mit 4 Abbildungen.)

Die intravenöse Anwendung des Salvarsans	573
Die intravenöse Injektion konzentrierter Salvarsanlösung	579
Technik der Injektion	581
Literatur	596

Schädigungen durch Salvarsan.

Von Professor Dr. WILHELM KERL-Wien. (Mit 5 Abbildungen.)

Örtliche Schädigungen	604
Allgemeinschädigungen	608
Der angioneurotische Symptomenkomplex	608
Die fixen Salvarsanexantheme	613
Herpes zoster	614
Ausgebreitete Salvarsandermatitiden	615
Prophylaxe und Therapie der Salvarsandermatitiden	630
Ikterus	636
Akute gelbe Leberatrophie	649
Nephritis	654
Schädigungen des Zentralnervensystems	655
Seltene Nebenwirkungen nach Salvarsananwendung	669
1. Blutungen und Bluterkrankungen	669
2. Nervöse Störungen als Salvarsanfolge	674
3. Malariaprovokation durch Salvarsan	676
Literatur	676

Jod und Jodalkalien.
Experimentell-Pharmakologisches.

Von Geheimrat Professor Dr. JULIUS POHL-Hamburg. (Mit 5 Abbildungen.)

	Seite
I. Jod	717
Chemische Eigenschaften	718
Jodeiweiß	718
Jodverteilung	719
Antiseptische Wirkung	719
Fermente	720
Autolyse	721
Resorptionssteigernde Wirkung	721
II. Jodalkalien	722
Resorption	722
Ausscheidung	723
Speicherung	724
Jodismus	725
Blutdruck	726
III. Stoffwechsel und Jodide	728
Literatur	733

Jodbehandlung der Syphilis.

Von Professor Dr. WILHELM HEUCK-München. (Mit 3 Abbildungen.)

Geschichtliches. Einleitendes	736
Anzeigen der Jodanwendung	740
Dynamik der Jodwirkung	749
Auswahl der Jodpräparate	755
Jodismus	757
Praktische Anwendung der Jodpräparate	760
Anorganische Jodsalze	762
Organische Jodpräparate	763
Injektionsbehandlung	766
Jodverbindungen mit Schwermetallen	768
Literatur	770

Die anderen Antisyphilitica.
Experimentelle und klinische Ergebnisse.

Von Dozent Dr. ALFRED PERUTZ-Wien.

A. Chemische Substanzen	785
I. Metalloide	785
a) Schwefel	785
b) Tellur	785
c) Antimon	786
II. Metalle	788
1. Gruppe des Magnesiums	788
2. Gruppe des Silbers	790
3. Gruppe des Eisens	790
4. Goldgruppe	790
5. Gruppe des Wismuts	791
Vanadium	791
III. Organische Substanzen	793
IV. Chinin und Farbstoffe	793
Chinin	793
Farbstoffe	795
B. Die sogenannten „Holztränke“	795
a) Guajac-Holz	796
b) Sarsaparillawurzel	796

C. Die immunbiologischen Behandlungsmethoden.	Seite 802
I. Spezifische Therapie	802
a) Serumbehandlung der Syphilis	802
Versuch einer passiven Immunisierung	802
b) Aktive Immunisierung	807
Vaccinebehandlung der Syphilis	807
II. Unspezifische Behandlungsverfahren	811
a) Proteinkörpertherapie und Fieberbehandlung der Syphilis	813
b) Malaria-therapie der Syphilis	817
Literatur	829

Die physikalische Behandlung der Syphilis.

Von Dr. CARL ALBIN HOFFMANN-Berlin.

1. Die Wirkung der physikalischen Therapie bei der Behandlung der Syphilis	839
2. Die Mittel der physikalischen Therapie	842
a) Schwitzprozeduren und Hitzebehandlung	843
b) Hydrotherapie	844
c) Klima	847
d) Bäder.	851
e) Licht	858
f) Elektrizität	859
g) Gymnastik, Massage, Bewegungstherapie	860
3. Anwendung der physikalischen Therapie bei Syphilis	860
4. Kontraindikationen gegen die physikalische Therapie der Syphilis	862
Literatur	863

Allgemeine Behandlung und Abortivbehandlung der Syphilis.

Von Professor Dr. JOH. WERTHER-Dresden.

I. Allgemeine Vorbemerkungen	868
II. Besonderheiten der Heilmittel	880
III. Anwendung der Heilmittel. Abortivbehandlung	899
IV. Besonderheiten der Kranken	920
Literatur	932

Persönliche Prophylaxe der Syphilis.

Von Oberregierungsrat Professor Dr. PAUL MANTEUFEL-Düsseldorf
und Dr. WERNER WORMS-Berlin.

Vorgeschichte	942
Experimentelle Grundlagen.	942
Prüfungsergebnisse bei einigen Schutzmitteln	951
A. Die äußerlich angewendeten Schutzmittel	951
1. Kalomel	951
2. Sublimat	955
3. Quecksilberoxycyanat	958
4. Wismut	958
5. Chininquecksilber	959
6. Salzsaures Chinin	960
7. Die mechanisch wirkenden Prophylaktica	963
8. Zusammenfassung über die äußerliche Syphilisprophylaxe	966
B. Die innerlich angewendeten Schutzmittel	968
Technische Fragen der Prophylaxe	974
Literatur	978
Nachtrag: Literatur zum Kapitel HUGO MÜLLER, Wismutbehandlung der Syphilis	982
Namenverzeichnis	984
Sachverzeichnis	1018

Quecksilber.

Theoretisches, Chemisches und Experimentelles¹.

Von

SVEND LOMHOLT-Kopenhagen.

Mit 7 Abbildungen.

I. Zur Wirkung des Quecksilbers.

Das Quecksilber hat lange Zeit — bis zur Einführung des Wismuts in die Syphilistherapie vor wenigen Jahren — eine eigentümliche Sonderstellung unter unseren Arzneimitteln eingenommen. Es war das einzige Metall, das bei einer Infektionskrankheit, und zwar in ganz spezifischer Weise und in sehr kleinen Dosen wirksam war. Daß diese Wirkung tatsächlich eine direkt heilende war und nicht nur eine symptomatische, wurde früher von vielen Seiten bestritten, in der Neuzeit besonders von F. LESSER. Dieser Standpunkt ist jedoch nun fast allgemein aufgegeben. Er läßt sich sehr schwer mit den Erfahrungen der Neuzeit, und besonders denen der experimentellen Syphilisforschung vereinigen. KOLLE (g, i) konnte z. B. in etwa einem Drittel der Fälle eine Dauerheilung von Kaninchensyphilis durch ausschließliche Hg-Therapie erreichen.

Wie die Wirkung des Hg zustande kommt, darüber ist noch recht wenig bekannt. Man weiß allerdings, daß alle in Lösung befindlichen Hg-Salze schon in schwachen Konzentrationen *in vitro* auf Mikroorganismen abtötend wirken, z. B. Sublimat (Mercurichlorid), und hat sich daher vorgestellt, daß auch im Körper eine solche direkte Wirkung freier Mercuri-Ionen auf die *Spirochaeta pallida* stattfinden könnte. Diese Möglichkeit muß jedoch von der Hand gewiesen werden. Die Hg-Mengen, die selbst bei einer sehr energischen Hg-Behandlung im Organismus zirkulieren, sind so verschwindend klein [LOMHOLT (h), S. 27], daß eine solche direkte Wirkung von vornherein als ganz ausgeschlossen angesehen werden muß. Freie Mercuri-Ionen können nur in einer ganz verschwindenden Zahl in Flüssigkeiten vorhanden sein, die, wie Blut, Lymphe und die übrigen Körperflüssigkeiten, sehr reich an Eiweiß sind. Auch der Gehalt an NaCl trägt dazu bei, die Konzentration an freien Hg-Ionen zurückzudrängen.

Die Hg-Salze bilden mit dem Eiweiß sogleich Adsorptionsverbindungen, „Albuminate“. Diese Verbindungen sind allerdings nicht sehr beständig, sie sind wohl überhaupt nicht definierbare, feste Verbindungen; und die Menge der freien Hg-Ionen ist in ihnen so verschwindend klein, daß sie unmöglich eine spirochätentötende Fähigkeit besitzen können. Ob die verschiedenen toxischen Wirkungen auf den Organismus, Nephritis usw., sich auf diese Weise

¹ Ins Deutsche übertragen von Dr. P. MIRSCH, Berlin-Charlottenburg.

erklären lassen, ist ebenfalls höchst unwahrscheinlich. SABBATINI (d) hat diese Auffassung zu beweisen versucht, aber seine Argumente wirken nicht überzeugend. NEUFELDS, REINHARDS und SCHIEMANNs Untersuchungen über Sublimatwirkung auf verschiedene Wundinfektionen deuten allerdings darauf hin, daß eine direkte Wirkung hier eine wesentliche Rolle spielt, aber ihre Versuchsbedingungen sind ganz andere als bei Syphilis, und namentlich haben sie mit Infektionen gearbeitet, bei denen von einer spezifischen Hg-Wirkung wie bei der Syphilis nicht die Rede ist.

Daß die Wirkung auf die *Spirochaeta pallida* auf einer solchen *direkten* Mercuri-Ionenwirkung beruhen könnte, wird durch folgenden einfachen Versuch von LOMHOLT (g) und KISSMEYER recht unwahrscheinlich gemacht: zu einem Ascitesbouillon-Substrat wurde Sublimat in einer solchen Menge hinzugefügt, daß es 5, 10, 20, 30 und 40 mg HgCl per Liter enthielt. Es wurde alsdann mit einem reingezüchteten „*Spirochaeta pallida*“-Stamm versetzt. Es erfolgte Wachstum in den drei schwächsten Konzentrationen, nicht in den zwei stärksten. Im Blut finden sich aber höchstens etwa 3 mg Hg per Liter γ : 3 : 1000,000 und über die Möglichkeit, an die man auch denken könnte, daß Hg im Organismus sich besonders in den syphilitischen Infiltraten konzentrieren könnte, darüber gelang es trotz umfassender Versuche nichts wirklich Sicheres nachzuweisen. Ähnliche Resultate ergaben NEISSERS (c, S. 533 ff.) und SIEBERTS Versuche über die Einwirkung von Sublimatlösungen auf virulenten Organbrei syphilitischer Affen. Es bedurfte starker Konzentrationen und langdauernder Einwirkung, um ein sicheres Resultat zu erzielen.

„Die Versuche lehrten, daß eine Sublimatlösung $\frac{1}{10000}$, vorher mit Eiweißlösung zusammengebracht, ihre Wirksamkeit den Spirochäten gegenüber verliert, und daß sogar eine Lösung von $\frac{1}{5000}$ nur eine äußerst unzuverlässige und schwankende, erst nach längerer Zeit eintretende Wirkung entfaltet“ (l. c. S. 533). Sublimatkochsallösungen gaben bessere Resultate. Eine Lösung $\frac{1}{10000}$ tötet das Syphilisvirus in vitro mit annähernder Sicherheit nach 15 Minuten vollständig ab. Diese Überlegenheit liegt ohne Frage an der mangelnden Reaktionsfähigkeit der Sublimatkochsallösung den Eiweißkörpern gegenüber.“

Nun ist der Versuch in vitro natürlich nur mit Vorbehalt mit den Verhältnissen im Organismus zu vergleichen, aber es scheint aus den obigen Versuchen doch hervorzugehen, daß es sich um eine einfache Desinfektion nicht handeln kann. Wollte man an dem Gedanken einer direkten Giftwirkung des Quecksilbers auf die Spirochäten festhalten, so müßte es sich um eine spezifische „ätiotrope“ Wirkung handeln, deren nähere Natur und Mechanismus wir nicht kennen. Was in dieser Beziehung von verschiedenen Seiten behauptet wurde (BERGEL, SCHUMACHER usw., siehe unten) kann nur als Hypothese bezeichnet werden, für die Beweise noch nicht vorliegen.

Eine zweite Möglichkeit wäre, daß das Quecksilber *indirekt*, auf die verschiedenen antibakteriellen Kräfte des Organismus stimulierend wirken könnte. Auch diese Auffassung hat ihre Anhänger, aber auch hier liegt nichts weiter als eine unausgebaute Hypothese vor.

Diese Auffassungen von der teils mehr direkten, teils mehr indirekten Wirkungsart des Quecksilbers stehen einander gegenüber, und beide zählen erfahrene Syphilidologen zu ihren Anhängern, obwohl man offen einräumen muß, daß eine fruchtbare Diskussion ausgeschlossen ist, solange für keinen dieser Standpunkte eine scharf umrissene Hypothese, geschweige eine detaillierte Darstellung vorliegt, wie man sich das Zustandekommen der starken Wirkung auf die Spirochäten in den Einzelheiten vorstellen soll. Daß eine solche Wirkung vorhanden ist, ist bisher der einzige, wirklich feste Punkt in allen diesen Betrachtungen. Vielleicht wird sich eine Erklärung nach denselben Richtlinien, wie sie von LEVADITI für die Wismutwirkung („Bismoxyl“-bildung) angegeben sind, als durchführbar erweisen.

Wenn hervorragende Syphilidologen deshalb die eine, und andere, ebenso hervorragende, die andere Betrachtungsart vorziehen, so liegt die Ursache für diese Divergenz in Wirklichkeit nur in geringem Grad in divergierenden exakten biologischen oder chemischen Beobachtungen, vielmehr einfach in der Verschiedenheit der Gesichtspunkte und Auslegungen der klinischen Erfahrungen, die die Betreffenden bei der Behandlung von Syphiliskranken mit Quecksilber gemacht haben, und in dem Wunsch, eine mit diesen Erfahrungen harmonisierende Hypothese zu finden.

NEISSER meint, daß die prompte, fast augenblickliche Wirkung des Quecksilbers auf viele Syphilisausschläge und auf die Syphilissymptome im Prodromalstadium nur gezwungen anders als „eine direkte Einwirkung auf die Spirochäten selbst aufzufassen ist“ (c, S. 242). NEISSER hat namentlich in seiner großen klassischen Arbeit: Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis“ (1911) in einer überlegenen und instruktiven Art die Erwägungen und Beobachtungen betont, die ihn zu dieser Auffassung geführt haben, indem er sowohl die parasitocide wie die entwicklungshemmende Wirkung als direkte anerkennt.

Er nimmt mit Bestimmtheit eine „direkte“ Wirkung des Salvarsans an und findet es gekünstelt, eine andere Wirkungsweise für das Quecksilber zu supponieren. Er meint ferner, daß das erzielte therapeutische Resultat in fast genau proportionalem Verhältnis zu der angewandten Hg-Menge steht. Als Beweis für die Hypothese werden einige zwar nicht ganz eindeutige, von HALBERSTAEDTER in Batavia an Affen angestellte Versuche angeführt, die mit Syphilis geimpft waren und danach eine große (einige sogar eine kolossale) subcutane Injektion von Sublimat bekamen. Es gelang dadurch zwar nicht, die Spirochäten im Tierkörper sicher zu beeinflussen, geschweige abzutöten, aber es blieb der Versuch der Weiterverimpfung vom Primäraffekt und inneren Organen bei dem am intensivsten behandelten Tier — das übrigens sehr bald an Hg-Vergiftung starb — fast resultatlos. Die Verimpfung des exocidierten Primäraffekts blieb ganz resultatlos, und die der inneren Organe ergab nur bei einem unter fünf Tieren ein höchstens fragliches, wahrscheinlich negatives Resultat. NEISSER glaubt hierin „eine möglicherweise eingetretene akute Heilung“ zu sehen. Dagegen darf NEISSER natürlich nicht die Fälle als Beweis für eine „direkte“ Wirkung benutzen, in denen die Heilung recht spät oder sogar erst nach mehreren Injektionen eintrat.

Einige Schwierigkeiten macht die Erklärung des Versagens des Hg bei der Syphilis maligna. Die Erklärung ist nach NEISSER (l. c., S. 243) vielleicht die folgende: Das Hg versagt bei der malignen Syphilis bisweilen nicht wegen seiner Unwirksamkeit auf das Virus, sondern wegen seiner schädlichen Einwirkung auf den gegen Hg abnorm empfindlichen Organismus. NEISSER meint, daß die übliche Dosierung des Hg allzu schwach ist. „Freilich, direkte zwingende Beweise für eine unmittelbare Einwirkung des bei Allgemeinkuren in den Körper eingeführten Hg auf die Spirochäten liegen nicht vor“ (l. c., S. 242).

Im Gegensatz hierzu betont FINGER (b, S. 285), daß die Hg-Wirkung *indirekter* Art ist. Er glaubt übrigens, daß dasselbe auch für die verschiedenen Arsenikverbindungen gilt. Die Konzentrationen, in denen Hg vom Organismus vertragen wird, sind so verschwindend klein, daß es schwer ist, an ihre direkte Wirkung zu glauben. Der therapeutische Erfolg ist auch bei den einzelnen Patienten sehr verschieden. Bei einigen führen ganz kleine Dosen zur Heilung, bei anderen versagt selbst die massivste Behandlung. Die syphilitischen Infiltrate schwinden oft, bevor die an der betreffenden Stelle lebenden Spirochäten abgetötet sind, so daß man lebende Spirochäten in Efflorescenzen finden kann, die klinisch ausgeheilt sind. Ähnliche Beobachtungen haben übrigens auch andere früher gemacht, so z. B. SCHOLTZ, LÉVY-BING, IVANITSCU und GALESU,

CAPELLI und CAREZZANI, und man muß einräumen, daß FINGER mit gutem Recht diesem Umstand entscheidende Bedeutung beilegt. Die Beobachtung ist in allem von späteren Untersuchern bestätigt worden, so vor allem von DÖHRING, der sehr umfassende und exakte Untersuchungen mit einer langen Reihe von Hg-Präparaten vornahm, um hierdurch die therapeutischen Werte zu bestimmen:

„Die Abtötung der Spirochäten erfolgt ganz allmählich, ungefähr in dem Tempo, wie die Efflorescenzen selbst abheilen“ (S. 343), und diese Regel gilt recht gleichmäßig für eine Reihe verschiedener Hg-Verbindungen bei intramuskulärer Injektion. Intravenöse Hg-Injektionen wurde wegen der sehr großen Gefährlichkeit nicht vorgenommen. STEJSKAL machte die gleiche Erfahrung wie FINGER und DÖHRING. „Lebende Spirochäten sind so lange in den syphilitischen Läsionen nachweisbar, wie das spezifische Infiltrat nicht vollständig abgeheilt ist.“ Auch FREI (l. c. S. 423) ist im großen ganzen zu dem gleichen Resultat gekommen, macht jedoch den Vorbehalt, „daß Spirochäten doch mitunter bereits vor dem vollständigen Rückgang nicht mehr gefunden wurden, wenn auch immer noch später als nach Salvarsan und erst nach Epithelisierung der Läsionen.“

FINGER meint, daß das Hg indirekt als ein „Stimulus“ für die Bildung der Schutzstoffe wirkt. „Die Menge der Leukocyten nimmt zu, das Komplement, die verschiedenen Immunitoffe, Agglutinine, Hämolysine werden vom Organismus in erhöhtem Maße produziert und so der Organismus in den Stand gesetzt, sich des Virus energischer zu erwehren, dasselbe zu vernichten“ (l. c., S. 287).

Er stützt sich u. a. auf Beobachtungen von JACQUET und DÉBAT, die auf Grund von Stoffwechseluntersuchungen festgestellt haben, daß das Hg sowohl bei Gesunden als auch bei Syphilitischen die Intensität und Qualität der Ernährung steigert. KREIBICH fand durch Untersuchungen an verschiedenen Bakterienarten, namentlich an Cholera, deutliche Wirkung der Hg-Zufuhr auf die Bakteriolyse des Bluts, so daß zuerst eine leichte Stimulation beobachtet wurde, dann eine deutliche negative Phase mit Senkung der Bakteriolyse, die 24 Stunden dauerte, und dann in eine positive Phase mit Vermehrung der Anzahl der Bakteriolyse umschlug. Diese dauerte etwa 8 Tage. Die Blutwirkung auf ein bestimmtes Bakterium (Cholera) kann also in gesetzmäßiger Weise durch einen nicht spezifischen Stoff geändert werden. Ähnliche Beobachtungen über Bakteriolyse machten BENTIVENGA und CORINI, die auch Leukocytose bei kleinen Hg-Dosen, aber Leukopenie bei großen fanden. Auch STERN sah bei Hg-Injektionen eine beträchtliche Leukocytose, die mehrere Wochen dauern konnte, und der er große Bedeutung für die Zerstörung der Spirochäten beilegt. Dasselbe gilt von DOHI (b). FINGER nennt ferner NEUBER (a und b), der nachweisen konnte, daß die normalen Antistoffe (z. B. das Komplement) einige Zeit nach Hg-Zufuhr in vermehrtem Maßstab produziert werden, und daß auch die Phagocytose durch mäßige Dosen vermehrt wird, während große sie schwächen. Das wird an Kaninchenversuchen mit Staphylokokken gezeigt.

Deshalb legt FINGER großes Gewicht darauf, daß eine Hg-Kur, um gut gelungen zu sein, das Körpergewicht heben soll. Doch ist dieses Argument nicht eindeutig. Wenn ein schwächende Infektion behoben wird, wird der Organismus ja immer spontan aufblühen.

Auch BUSCHKE und SKLARZ heben die Bedeutung der unspezifischen Komponente hervor, die Hg ganz wie Milch, Peptone, Terpene und auch Salvarsan besitzt. Hg wird ja mit gutem Erfolg bei vielen nichtsyphilitischen Krankheiten, besonders in der Ophthalmologie und Neurologie angewandt. Von einer absoluten Spezifität des Hg kann man nicht mehr reden. Von Wichtigkeit ist nicht bloß die gegenseitige kolloidchemische Beeinflussung von Medikament und Körper, sondern auch von Medikament und Noxe, d. h. in diesem Fall von Hg und Spirochäte. Die zweifellos teilweise unspezifische Wirksamkeit des Hg ist mit der parenteralen Protoplasmaaktivierung in Parallele zu setzen.

KOLLE nimmt einen Zwischenstandpunkt zwischen NEISSER und FINGER ein. Er hat sehr umfassende Versuche mit Hg-Behandlung experimenteller Kaninchensyphilis angestellt und im übrigen dieselbe Erfahrung wie alle anderen gemacht, daß Heilung schwer zu erreichen ist, weil Kaninchen Hg so schlecht vertragen. Durch Anwendung großer Dosen kurz nach der Infektion — dicht an der letalen, gelang es jedoch KOLLE (g, i) in $\frac{1}{3}$ der Fälle Heilung zu erzielen. Was die Art der Wirkungsweise des Hg betrifft, so verleiht KOLLE seiner Auffassung folgendermaßen Ausdruck (d, S. 1212).

„Auf Grund der Tierversuche mit Hg bin ich mehr und mehr zu der Überzeugung gekommen, daß dem Hg eine direkte Wirkung auf die Spirochäten, wie sie den Arsenobenzolen innewohnt, überhaupt nicht zukommt. Die Heilwirkung des Hg bei Syphilis würde sich dann nur dadurch erklären lassen, daß sämtliche Gewebe des Körpers mit Hg, das ja ein starkes allgemeines Protoplasmagift ist, durchtränkt oder vergiftet werden, wodurch eine Vermehrung der Spirochäten verhindert wird.

FINGER gibt leider keinen bestimmten Hinweis, wie er sich das Zustandekommen einer indirekten Wirkung im einzelnen denkt.

Ein Versuch in dieser Richtung wurde dagegen von SCHADE (a—c) gemacht, daß die Hg-Wirkung auf Syphilis als eine *Katalyse* aufzufassen wäre. Man weiß ja aus der Chemie, daß polyvalente Metalle oft als Katalysatoren auftreten können, und die Annahme liegt nahe, daß etwas Ähnliches bei der Hg-Wirkung im Organismus der Fall sein könnte. Es würde hierzu gut stimmen, daß auch das Wismut, das andere Schwermetall, das eine spezifische Wirkung auf die Syphilis hat, polyvalent ist. Jedoch gibt SCHADE keine direkte experimentelle Begründung seiner Hypothese, und die Beobachtungen, auf die er sich stützt, sind alle auf Gebieten gemacht, die vom syphilitischen Organismus recht verschieden sind: stimulierende Einwirkung von sehr verdünnten Sublimatlösungen auf allerlei fermentative Prozesse, auf die Fermentwirkung von Tyrosinase, Pankreassekret usw. Soweit Syphilis eben eine Krankheit ist, bei der der Stoffwechsel herabgesetzt ist, muß diese stimulierende Wirkung als eine günstige betrachtet werden. SCHADES Hypothese gewann sehr bald größere Sympathie (VOLK, NAGELSCHEIDT, v. DÜHRING u. a.), aber es wurden von anderer Seite später keine weitergehenden Experimente vorgenommen, dieselbe zur näheren Nachprüfung wieder aufzunehmen. Noch 1924 spricht SCHUMACHER jedoch die Hg-Wirkung bei Syphilis als eine „katalytische Wirkung“ an (b, S. 403). Ein Versuch, einen wirklichen Beweis hierfür zu führen, wird auch von SCHUMACHER nicht gemacht. Eine andere Erklärung der Wirkungsweise des Hg sucht BERGEL mit folgender Hypothese zu geben, indem er wie FINGER an eine indirekte Wirkung denkt. Das Wesen der syphilitischen Krankheitssymptome liegt in einer Abwehrreaktion des Organismus gegen die Spirochäteninfektion. Das „Syphilisinfiltrat“ besteht aus chemisch auf einen Abbau der lipoiden Substanz eingestellten lipolytischen Lymphocyten. Die Wirkung dieser Lipase zeigt sich in dem Vorkommen einer lipoiden Substanz im Blut (d. h. bei der Wassermann-Reaktion). Hg tötet nicht die Spirochäten, wirkt aber auf die Lymphocyten, die zum Teil zerfallen und dadurch Lipase freimachen, die ihrerseits die Spirochäten abbaut, wodurch Lipide in das Blut gelangen. Hierdurch wird das langsame Verschwinden der Spirochäten aus den Primärherden erklärt. Die Zerstörung der Lymphocyten hat zur Folge, daß die Infiltrate schwinden. Es bleiben aber Spirochäten zurück, die nicht mehr von den Lymphocyten angegriffen werden. Von diesen sich bald vermehrenden Spirochäten gehen dann die Allgemeinsymptome bei der Generalisierung des Virus aus.

Das Hg kommt im Körper als HgCl_2 zur Wirkung, das Lecithin bindet aber HgCl_2 , und weil das syphilitische Antigen eben große Ähnlichkeit mit Lecithin hat, kann das HgCl_2 im Körper elektiv an den Stellen gebunden werden, an denen sich das lipoiden Antigen befindet.

Gegen diese Hypothese dürfen jedoch folgende Einwendungen gemacht werden: Eine elektive Bindung von Hg (oder Bi) an die Syphilitische Herde ist bisher noch nicht nachgewiesen. Das Hg (und Bi) scheint sich ganz gleichmäßig an die verschiedenen Eiweißkörper des Organismus zu binden, und jedenfalls für das Bi hat es sich gezeigt, daß irgendwelche festere Verankerung an die Lipide des Blutes nicht besteht. Bei Ausfällung der Lipide in der Kälte (-15°) mit absolutem Alkohol kann im Bodensatz kein Bi nachgewiesen werden (vgl. Wismut, Bi-Verteilung im Blute).

Schließlich kann ein dritter Versuch zur Erklärung des Wirkungsmechanismus vom Hg von JOSEF SCHUMACHER erwähnt werden:

„Wenn es auch feststehen dürfte, daß der Hauptteil der Hg-Wirkung über die Körperzelle erfolgt, so kommt dem Quecksilber dennoch eine sichere, wenn auch nur relativ geringe direkte Wirkung auf die Spirochäten zu, aus folgenden Gründen: Das Hg kreist ionisiert im Blute. Die Hg-Ionen treten sowohl mit den Körper- als auch Spirochätenzellen in chemische Reaktion. Der Effekt dieser direkten Hg-Wirkung ist in therapeutischer Hinsicht nicht gerade ein großer, denn die Unterschiede im chemischen Aufbau der Körperzelle einerseits und der Spirochätenzelle andererseits sind zur chemotherapeutischen Beeinflussung der Lues mit Hg-Präparaten die denkbar ungünstigsten. Die *Spirochaeta pallida* wird hauptsächlich aus rein basischem Eiweiß aufgebaut und unterscheidet sich dadurch allein schon von vielen anderen Spirochätenarten, die wie die Körper- und Bakterienzelle ebenfalls nucleinsäurehaltig sind. Schwermetallsalzionen besitzen eine große Affinität zur Nucleinsäure, eine weit geringere aber zu basischen Eiweißkörpern. Darum färbt sich die *Pallida* auch nicht mit basischen Farben, darum bindet sie auch nur wenig Hg, ganz im Gegensatz zur Körperzelle. Letztere ist daher durch die große Menge Hg, die sie kraft ihres Nucleinsäuregehaltes zu binden vermag, längst vergiftet, ehe die wenig bindende Spirochäte wesentlich durch sie geschädigt ist. Daher muß die kurative Dosis bei Hg-Präparaten mit typischer Hg-Wirkung (Hg-Ionen) stets nahe der toxischen Dosis liegen, worauf LESSER hinweist, und was auch alle Tierexperimentatoren gefunden haben. Wenn wir Hg injizieren, so sucht der Körper seine Zellen vor der schädlichen Wirkung der Hg-Ionen, die seine Zellen im Kern unter Bildung von nucleinsäurem Hg treffen, zu schützen. Er muß den Hg-Ionen daher eine saure Substanz entgegenwerfen, die sie in eine möglichst unlösliche Form überführen. Das gelingt ihm glänzend, indem er ihnen die stark nucleinsäurehaltigen Leukocyten entgegenwirft. Daher die Infiltratbildung bei Hg-Applikationen. Die Leukocyten phagozytieren also auch chemische Stoffe: Hg-Ionen, gehen aber dabei zugrunde. Dadurch gelingt es dem Körper, seine Zellen einige Zeit wenigstens vor der Giftwirkung der Hg-Ionen zu schützen. Die weitere Umwandlung des Hg erfolgt alsdann in lösliche Verbindungen nach jetzt bekannten Prozessen, und die daraus resultierenden Hg-Ionen greifen alsdann die Körperzellen durch ihre Anwesenheit im Serum ebenfalls an. Da alle Körperzellen Nucleinsäure enthalten, nehmen sie auch alle an der Produktion Hg-Ionen bindender Stoffe teil; daher nimmt es uns auch nicht wunder, wenn wir nach Hg-Applikation die sog. Antikörper sämtlich vermehrt finden.

Wie man sieht, fehlt es nicht an sinnreichen Versuchen, die Hg-Wirkung zu erklären. Aber von ihnen allen muß gesagt werden, daß sie, so gut ausgedacht sie auch sind, doch im großen und ganzen sich im wesentlichen auf Spekulationen stützen und in sehr geringem Grad auf positive Beobachtungen und Experimente.

Man wird daher keinen Einwand gegen den erheben können, der sich bis auf weiteres der Lösung dieser sehr komplizierten Frage gegenüber abwartend verhält. Möglicherweise wird es sich, wie schon oben angedeutet, zeigen, daß Untersuchungen über die Bi-Wirkung — die ja sicher im wesentlichen von gleicher Art wie die Hg-Wirkung ist — den Schlüssel zur Lösung dieses Rätsels geben, z. B. in Analogie mit LEVADITIS Bismoxyltheorie.

Was dieser Diskussion, in der nur wenige, exakte Argumente angeführt werden, so große praktische Bedeutung gibt, ist, daß sie bestimmend für die Prinzipien wird, nach denen man die Syphilis-Behandlung leitet.

Glaubt man wie NEISSER, daß die Hg-Konzentration an sich von dominierender Bedeutung ist, so wird man die Dosen erhöhen, so weit es ohne Vergiftungserscheinungen möglich ist, oder solche, die lebensgefährliche, dauernde Schäden hinterlassen könnten. Folgt man FINGER, so wird man die Dosis

nur so hoch, wie sie ohne Beschwerden vom Kranken vertragen wird, erhöhen, und man wird um jeden Preis vermeiden, daß der Körper darunter leidet. Man wird selbst leichte Intoxikationen vermeiden, von denen man eine Schwächung der Widerstandskraft des Organismus zu befürchten hätte. In dieser Hinsicht ist eine Kontrolle des Körpergewichts von großer Bedeutung. Es darf nicht zu Gewichtsverlust, Anämie usw. kommen.

Eine Nebenfrage, die eine gewisse Beachtung gefunden hat, ist die, wieweit die Spirochäten unter fortgesetzter Hg-Einwirkung „Hg-fest“ werden können. Zu einer abschließenden Lösung ist man auch hier nicht gekommen. Einer der neuesten und erfahrensten Untersucher, FREI (l. c., S. 428), hat bei eigenen Beobachtungen an Kaninchen keine *Hg-Festigkeit* erkennen können; er meint jedoch, daß man damit rechnen muß, daß sich eine solche unter speziellen Verhältnissen entwickeln kann, wie von LAUNOY und LEVADITI nachgewiesen wurde: Diese Autoren hatten nach unvollständiger Behandlung mit einem ihrer organischen Hg-Präparate am Kaninchenschanker eine Festigung gegen erneute Hg-Zufuhr erzielt, hatten diese Eigenschaft in mehreren Passagen zu übertragen vermocht und hatten endlich ihren spezifischen Charakter durch den Nachweis einer ungestörten Empfindlichkeit des Schankers dem Salvarsan gegenüber dargetan.

NEISSER (c, S. 232) möchte nicht ausschließen, daß es möglicherweise Hg-feste Spirochätenstämme gibt, und führt als Stütze hierfür OPPENHEIMS Beobachtungen an, der die Einwirkung von 1% iger Sublimatlösung auf die Beweglichkeit und die Form der Spirochäten vor und nach der Hg-Behandlung der Kranken prüfte. Er glaubt auf Grund seiner Beobachtung die Annahme einer gewissen Hg-Festigkeit der Spirochäten machen zu dürfen.

FINGER dagegen meint die Hg-Festigkeit, jedenfalls eine übertragbare, ganz von der Hand weisen zu dürfen: Wenn eine Hg-Festigkeit der Syphilisspirochäten beim Menschen in Betracht käme, so müßte es heute eigentlich nur mehr Hg-feste Stämme geben, da sich heute kaum je ein Individuum mit einem Spirochätenstamme infizieren wird, der nicht bereits bei seinen früheren Wirten wiederholt mit Hg behandelt wurde.

II. Die Zustandsform des Quecksilbers im Organismus. Über einige aromatische Quecksilberverbindungen.

Die Frage nach der Art der chemischen, im Organismus zirkulierenden Hg-Verbindungen, hat sowohl theoretisch als auch praktisch sehr große Bedeutung und hat schon vor langer Zeit Anlaß zu vielen Diskussionen und Hypothesen gegeben.

Leider weiß man auch heutzutage noch nicht viel mehr darüber, als vor einem Jahrhundert. Die Verhältnisse sind so kompliziert, daß alle Untersuchungen auf die größten Schwierigkeiten stoßen. Zu der Auffassung, die jetzt vertreten wird, ist man teils durch theoretische Überlegungen, teils auf dem Wege der Exklusion gekommen. Man stellt sich vor, daß das Quecksilber als *Mercuriion* zirkuliert, indem im Organismus *Mercurichlorid* entsteht. Diesser Stoff bildet dann die wohlbekanntnen Doppelverbindungen mit den Chloriden der Alkalimetalle, und gleichzeitig mit den Eiweißstoffen des Körpers die *Albuminate*. Die Zahl der freien Ionen ist verschwindend klein, und von einer auf ihnen beruhenden direkten, einfach desinfizierenden Wirkung muß man sicher absehen (siehe Kapitel I). Diese Auffassung wurde in ihren Hauptzügen schon von den alten Autoren vorgetragen (MIALHE, VON BÄRENSPRUNG, aber besonders prägnant von VOIT und OVERBECK).

Man findet sie in fast allen modernen Lehrbüchern der Pharmakologie wieder:

SCHMIEDEBERG: „Die Resorption des Quecksilbers erfolgt in Form seiner löslichen Verbindungen mit eiweißartigen oder anderen stickstoffhaltigen Substanzen“. HANS H. MEYER und GOTTLIEB: „Quecksilber zirkuliert nach der Resorption in Form von Quecksilberalbuminat-Kochsalz-Verbindungen“. E. POULSSON: „Alle Quecksilberverbindungen unterliegen bei der Resorption der gleichen chemischen Veränderung. Sie bilden mit Eiweiß Verbindungen, die in überschüssigem Eiweiß und Chlornatrium löslich sind, oder Doppelsalze aus Quecksilber-Albuminat und Kochsalz“.

In den letzten Jahren hat die vermehrte Kenntnis von der großen Bedeutung der lipoiden Körpersubstanzen im Kampf des Organismus gegen Infektionen die Frage nach dem Verhältnis dieser Stoffe zu den gegen die Infektionen wirksamen verschiedenen Medikamenten zu einer sehr brennenden gemacht: Gehen sie chemische Verbindungen miteinander ein? Auch beim Hg wird die Frage diskutiert (BERGEL, SCHUMACHER, LEISMANN, HÜSGEN usw.).

Man muß jedoch noch immer eingestehen, daß man nichts Positives weiß. Man hat keine nachweisbare Affinität zwischen Hg und dem Lipoid oder keine größere Hg-Konzentration in Organen konstatiert, die besonders reich an Lipoiden sind, wie z. B. das Gehirn; im Gegenteil. In Anbetracht des kolossalen quantitativen Übergewichts der Albuminstoffe im Organismus über die Lipide wird die Annahme jedoch bis auf weiteres plausibel sein, daß es die ersteren sind, an die die Hauptmasse des im Organismus sich findenden Hg gebunden ist (siehe auch oben S. 6). Etwas ganz anderes ist es mit der Frage, ob die Lipide vielleicht an bestimmten Stellen eine besondere Aufgabe bei der Aufnahme des Hg in den Organismus, z. B. durch die Haut haben, wie das z. B. SÜSSMANN auseinandergesetzt hat (l. c., S. 176 ff.).

Eine große Schwierigkeit verursacht die Erklärung der Art, wie das metallische Hg, z. B. wenn es in das Gewebe eingespritzt ist, oxydiert werden kann. Hg ist ja ein fast edles Metall; daß es aber tatsächlich sehr schnell absorbiert wird, ist unbestreitbar. Nach einer intramuskulären Einspritzung von in Öl fein verriebenem metallischem Hg (Ol. ciner.) kann man ja schon nach wenigen Stunden Hg im Urin nachweisen.

Noch leichter werden Hg-Verbindungen aufgenommen, und zwar Mercuriverbindungen leichter als Mercuroverbindungen. Am langsamsten wird Mercurosulfid aufgenommen. Manchmal kann man jedoch auch Reduktionen im Organismus zustande kommen sehen. So hat man oft kleine Kügelchen von metallischem Hg an den Injektionsstellen verschiedener intramuskulär injizierter Hg-Verbindungen (Kalomel u. v. a.) nachgewiesen.

Man hat auch die Frage ventiliert, ob es nicht möglich wäre, andere wirksamere Verbindungen gegen die Syphilis darzustellen. Zu diesem Zweck ist viel Mühe aufgewendet worden (KOLLE, ROTHERMUNDT, DALE, PESCHIĆ, ABELIN, BLUMENTHAL, OPPENHEIM, LAUNOY, LEVADITI, SCHILLING, KROGH, SCHRAUTH, SCHOELLER, MÜLLER, SCHAMBERG, KOLMER, RAIZISS, WHITE, HILL, HÜSGEN usw.).

Man hat so versucht, verschiedene kompliziertere Verbindungen herzustellen, in denen das Hg in anderer Weise gebunden ist als bei den gewöhnlichen Verbindungen, um auf diesem Wege die große Giftigkeit der Hg-Ionen für das organische Gewebe zu unterdrücken und gleichzeitig ihre therapeutische Kraft zu erhalten oder evtl. zu erhöhen und so ein Hg-Präparat mit einem günstigen therapeutischen Index zu schaffen, wie das beim Arsenik zuerst durch das Atoxyl und später in noch höherem Grad durch die Salvarsangruppe gelang.

Leider muß man sagen, daß diese Versuche nicht von Erfolg gekrönt waren. Es gelang nicht, die toxischen und therapeutischen Eigenschaften des Hg voneinander zu trennen. Man kann wohl oft die eine schwächen, aber gleichzeitig wird dann auch die andere geschwächt und immer gerade im ent-

sprechenden Ausmaß. Es hat sich dann auch gezeigt, daß im Lauf vieler Jahre keines der vielen komplizierten Präparate dieser Art sich ein Übergewicht über die altbekannten und einfachen Verbindungen hat erkämpfen können — oder, wo es der Fall war, geschah es wegen anderer besonderer Eigenschaften, die sie zu bestimmten Zwecken besonders geeignet machten, z. B. zur intravenösen Behandlung [vgl. später den Abschnitt über die Mischspritze (P. LINSER) in diesem Bande].

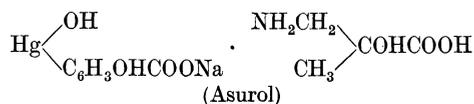
Der Weg, den man hauptsächlich bei diesen Versuchen gegangen ist, war, Hg auf eine andere und festere Art als bei der von den Salzverbindungen her wohlbekannten Bindung an Sauerstoff, die eine recht lose ist, zu binden — z. B. an C oder N. Das läßt sich am besten mit aromatischen cyclischen Verbindungen ausführen. Namentlich kann eine Hg-Bindung an ein Kohlenstoffatom in einem Benzolring außerordentlich fest sein, so daß die Verbindung selbst von starken Alkalien oder von Schwefelalkalien schwer zu spalten ist. Eine solche Substanz hat selbstverständlich nur sehr schwache toxische Eigenschaften, aber gleichzeitig allerdings auch gar keine Wirkung auf die Syphilis. Etwas Ähnliches gilt, aber in geringerem Grad, auch von den Bindungen an Stickstoff.

Der erste Versuch in dieser Richtung — abgesehen von der Mercurisalicylsäure, die besonders besprochen ist (S. 75), — stammt von E. FISCHER und I. VON MERING, die mit β -Hg-dipropionsäure arbeiteten, die eine Säure der aliphatischen Reihe ist. Sie zeigten, daß diese Verbindung sehr wenig giftig ist.

„Vom chemischen Standpunkt erklärt sich diese höchst beachtenswerte Tatsache wohl daraus, daß hier die beiden Valenzen des Hg durch die eingegangene Kohlenstoffbindung zu fest verankert liegen. Wahrscheinlich hat die leicht lösliche Substanz den Organismus eher passiert, als dieser fähig ist, das Metall herauszuspalten. Diese Vermutung gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß starke Hg-Reagenzien wie Ammoniumsulfid das in der Verbindung gebundene Hg selbst bei Kochen nicht in Sulfid überführen können.“ [W. SCHRAUT und W. SCHOELLER (b).]

In den nächstfolgenden Jahren haben SCHRAUT und SCHOELLER (a u. b) z. T. zusammen mit FRANZ MUELLER, mit Verbindungen dieser Art weiter gearbeitet. Sie fanden bei ihnen allen eine sehr geringe Giftigkeit. So war die Dosis letalis für das Natriumsalz der erwähnten Mercuridipropionsäure für Katzen bei intravenöser Injektion bis über 169 mg per Kilogramm und für das mercuridibenzoesäure Na bis über 137 mg per Kilogramm. Die Verbindungen sind also praktisch ungiftig. Ist dagegen nur die eine Valenz an Kohlenstoff gebunden, die andere „dagegen mit chemisch leicht ersetzbaren Gruppen wie Hydroxyl, Cyan, Halogen, Thiosulfatresten usw. besetzt, so tritt deutliche Giftwirkung auf, indem das Hg dann auch den chemischen Kräften im Organismus und der Umsetzung mit dem Zellprotoplasma leicht zugänglich wird“ (l. c. S. 389). Es ergibt sich für diese Verbindungen eine Dosis letalis, die pro Kilogramm Katze zwischen 14—27 mg schwankt. Eine Verbindung dieses Charakters ist die wohlbekannte Oxymercurisalicylsäure („Hg-Salicylat“). Deren Natriumsalz wurde untersucht, und es fand sich eine letale Dosis zwischen 14 und 20 mg. Durch alle diese letzteren Stoffe wurden bei Injektionen an Tieren typische Hg-Vergiftungssymptome hervorgerufen.

Um die Stoffe leichter löslich zu machen, wurden Doppelverbindungen mit Aminooxyisobuttersäure hergestellt. Eine von diesen, nämlich die Verbindung mit Oxymercurisalicylsäure hat Anspruch auf besondere Aufmerksamkeit, weil sie — unter dem Namen *Asurol* — eine Zeitlang eine ausgedehnte Anwendung in der Syphilistherapie fand. Die Konstitutionsformel für diesen Stoff ist folgende:

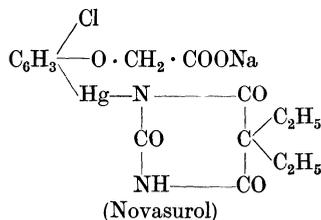


Es enthält 40,39% Hg und wird in 5% iger Lösung, in der Regel in Dosen von 1 ccm täglich = 2 cg Hg, also in recht großen Mengen gegeben. ROCK fand, daß es, auf diese Weise angewandt, oft akute Vergiftungserscheinungen gab: Fieber, Diarrhöe, Nephritis usw., die jedoch schnell schwanden. Bei Anwendung von LUDWIGS analytischer Methode glaubte ROCK zu finden, daß es im Lauf von 24 Stunden fast total und ausschließlich durch die Nieren ausgeschieden wurde. In den Faeces fand er nur ein einziges Mal eine kleine Menge (1 mg). Er meint, daß es nicht sonderlich gute klinische Resultate gibt, und zwar weil es so schnell ausgeschieden wird und keine Remanenz hat. Ein Mißstand ist auch, daß es nicht sehr beständig ist, sondern sich im Lauf der Zeit zersetzt. Andere haben jedoch ganz andere Resultate bekommen, so z. B. WALLFISCH und ganz besonders BUCHTALA, der mit seiner originalen Methode etwa dieselbe Ausscheidungsverhältnisse für Asurol wie für Mercursalicylsäure fand (vgl. S. 80).

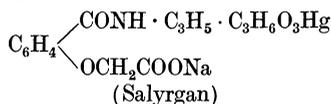
FERD. BLUMENTHAL (d, S. 461) fand, daß Hg bei Asurolbehandlung in der Leber abgelagert wird, aber nicht in den Nieren, und daß die Ausscheidung durch den Darm zustande kommt (vgl. jedoch unten S. 11).

Asurol wird heutzutage nur wenig angewendet. Dagegen haben einige davon abgeleitete Verbindungen, *Novasurol* und *Cyarsal*, eine beträchtliche Anwendung auch in der allerletzten Zeit, und zwar bei der sog. Mischspritze gefunden (siehe diese). Dagegen werden sie zu intramuskulären Injektionen nicht oft verwendet. Ihre Wirkung scheint etwas unzuverlässig und schwach, und sie sind ebensowenig wie Asurol frei von unangenehmen Nebenerscheinungen.

Novasurol ist eine Doppelverbindung von oxymercurichlorphenylessigsaurem Natrium mit Diäthylmalonylharnstoff, die 33,9% Hg in nicht ionisierbarer Form enthält und in Wasser mit neutraler Reaktion löslich ist. Es hat die Formel:



Übrigens hat *Novasurol* rasch eine noch verbreiterte Anwendung als Diureticum (vgl. S. 36) bekommen, nachdem SAXL und POELCHEN nachgewiesen hatten, daß es in dieser Richtung fast allen den früher bekannten Diuretica überlegen ist. Dasselbe gilt auch dem *Salyrgan*, einer komplexen Hg-Verbindung des salicylallylamid-O-essigsauren Natriums (36,5% Hg). Es wird in 10% iger steriler Lösung i. v. in Dosen von 0,5–1 ccm gegeben.

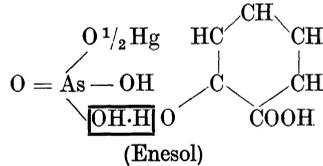


Cyarsal (OELZE) ist das Kaliumsalz einer kernmercurierten Oxybenzoesäure mit etwa 46% Hg. Das Hg ist mit einer Valenz fest an Kohlenstoff, mit der anderen an die Isocyangruppe gebunden. Es ist in Wasser etwa 1 : 10 löslich und vollkommen beständig. Die gewöhnlich benutzte Konzentration ist 1%.

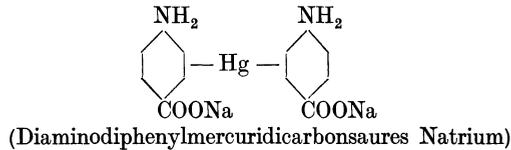
Wie schon erwähnt, werden diese beiden Stoffe im wesentlichen zur intravenösen Injektion, gemischt mit Salvarsan, angewandt. Durch die Mischung bilden sich in mehr oder weniger großem Maß (ROTHMAN u. a.) entweder sofort

oder im Blut Fällungen von metallischem Hg, meist in sehr fein verteilter kolloidaler Form; hierauf beruht anscheinend die klinische Wirkung. Da die Hg-Quantitäten, die auf diese Weise verabfolgt werden können, relativ klein sind — OELZE gibt für die ganze Kur von 14 Spritzen Cyarsal 0,21—0,26 g Hg an —, muß man annehmen, daß die Hauptwirkung auf der Salvarsankomponente beruht.

Von anderen Präparaten, die einige Anwendung gefunden haben, kann das *Embarin* (mercurisalicylsulfosaures Natrium in 7%iger Lösung = 0,03 g Hg pro Kubikzentimeter) und das *Enesol* genannt werden, das ein saurer Salicylsäureäther von Arsensäure ist, in welchem die dritte Hydroxylgruppe durch Hg substituiert ist. Es enthält 39,46% Hg. Seine Formel ist:



Eine umfassende Reihe von Untersuchungen über eine große Zahl von aromatischen Hg-Verbindungen wurde von FERD. BLUMENTHAL und K. OPPENHEIM vorgenommen. Besondere Aufmerksamkeit wurde dem diaminodiphenylmercuridicarbonsauren Natrium gezollt. Es enthält 38% Hg und seine Formel ist:



Diese Substanz ähnelt im Bau ganz den von SCHRAUT und SCHOELLER untersuchten Hg-Verbindungen mit doppelter Kohlenstoffbindung. Sie hat die gleiche, feste, doppelte Bindung; es fehlt ihr in vitro jede desinfizierende Fähigkeit Bakterien gegenüber. Sie wird subcutan von Kaninchen in Dosen getragen, die 20mal über der des Sublimats liegen, und wird von den gewöhnlichen Hg-Reagenzien, wie z. B. Schwefelammonium, selbst in der Wärme nicht beeinflusst. In bezug auf ihre therapeutische Wirksamkeit wurde zunächst angegeben, daß sie „eine ausgesprochen spirillicide Wirkung“ hat, während später eingeräumt wurde, daß sie so wenig wie irgendeine der anderen untersuchten Verbindungen anderen Verbindungen überlegen ist (d, S. 478). „Wir haben unter den von uns untersuchten aromatischen Hg-Verbindungen keine gefunden, die in ihrer Wirkungsweise eine überraschende Überlegenheit gegenüber allen anderen Hg-Verbindungen, insbesondere gegenüber den Hg-Salzen gezeigt hat Wir brauchen bei den aromatischen Hg-Verbindungen eher mehr Hg, um den gleichen Effekt zu erzielen, als bei den anorganischen“.

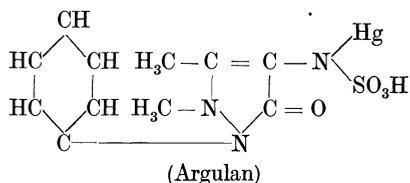
Wenn die aromatischen Verbindungen einen besonderen Vorzug besitzen sollten, so würde das auf Grund ihrer besseren Geeignetheit zur intravenösen Injektion der Fall sein, weil sie weniger „reizend“ sind.

BLUMENTHAL und OPPENHEIM geben jedoch auch in solchen Fällen nicht der obengenannten Mercuridicarbonsäure den Vorzug, sondern eher dem acetylaminomercuribenzoesauren Natrium, auch „Toxyon“ genannt, teils auf Grund eigener Tierversuche, teils auf Grund klinischer Erfahrungen von GUTMANN.

Die Zusammensetzung der genannten Verbindung weicht jedoch im Prinzip von anderen Hg-Verbindungen nicht ab, in denen Hg an Kohlenstoff gebunden ist. BLUMENTHAL und OPPENHEIM legen bei der Beurteilung des therapeutischen

Wertes einer Hg-Verbindung großes Gewicht darauf, ob sie sich an die Leber „fixiert“, da sie meinen, daß sich in der Leber die therapeutisch wirksamen Hg-Eiweißverbindungen bilden. Zur Stütze dieser Hypothese werden eine lange Reihe von Untersuchungen über den Hg-Gehalt der Leber bei Kaninchen, Ratten usw. angeführt, die mit verschiedenen Hg-Präparaten behandelt waren. Sie glauben, reichlichen Hg-Gehalt in der Leber bei solchen Präparaten konstatieren zu können, die die stärkste therapeutische Wirkung haben. So findet sich nach Injektion von Toxynon in der Regel reichlich Hg in der Leber, dagegen nichts bei diaminodiphenylmercuridicarbonsaurem Natrium. Zu diesen Versuchen muß jedoch bemerkt werden, daß die Hg-Bestimmungen mit einer recht groben Methode (SALKOWSKI) vorgenommen wurden, und die Resultate kontrastieren recht stark mit den von anderen Untersuchern gefundenen, die genauere quantitative Bestimmungsmethoden benutzt hatten. So ist es eigentümlich, daß in einer großen Zahl von Fällen Hg in den Nieren nicht nachgewiesen werden konnte, die doch sonst von fast allen anderen als das Organ angegeben werden, das am meisten Hg enthält.

Ein anderes Präparat, dem sich ein starkes Interesse zugewendet hat, ist das von SCHEITLIN dargestellte Dimethylphenylpyrazolonsulfamino-Hg, auch „Argulan“ genannt. Es wird dafür folgende Formel angegeben:



Es enthält 47% Hg. Hier ist Hg an N gebunden, was eine etwas festere Bindung als die gewöhnliche an O gibt, aber doch eine bei weitem nicht so feste als die oben erwähnte Bindung an zwei C-Atome. „In der Tat fällt konzentrierte Natronlauge, in der Kälte etwas schwarzes Hg-Oxydul aus. Die Bindung des Hg ist nicht sehr fest, und Schwefelammonium erzeugt schon in der Kälte eine Fällung von schwarzem HgS.“ Das Mittel ist in der Praxis geprüft worden und hat eine Wirkung auf Syphilis gezeigt, aber doch nicht von einer Stärke, die imstande wäre, ihm eine dauernde Stellung in der Syphilis-therapie zu verschaffen.

Eine andere, ebenfalls zeitweise beachtete Verbindung ist das *Hermophenyl*, ein Dinatriumsalz einer Hg-substituierten Phenoldisulfosäure. Auch dieses Präparat hat sich keine dauernde Stellung in der Hg-Therapie erworben.

KOLLE und seine Mitarbeiter (a—c) haben eine lange Reihe therapeutischer und toxikologischer Untersuchungen mit verschiedenen Hg-Präparaten an Hühnern vorgenommen, die mit *Spirochaeta gallinarum* infiziert waren, wobei sie davon ausgingen, daß man von einer Spirochäteninfektion auf die andere schließen darf. Die therapeutische Wirkung wird u. a. durch Zählung der Anzahl von Spirochäten in jedem Gesichtsfeld beurteilt.

KOLLE konnte konstatieren, daß alle Hg-Präparate auf Hühnerspirillose in ihrem Beginn wirken; aber die Dosis ist schwer festzustellen, u. a. weil die Wirkung langsam und unregelmäßig eintritt, so daß sie manchmal in ganz unberechenbarer Weise vollständig ausbleiben kann. Auch die Giftwirkung kann sehr launisch auftreten. Die hauptsächliche Ursache hierfür ist jedoch sicher einfach die, daß die betreffenden Präparate nicht in intravenöser, sondern in intramuskulärer Injektion angewendet wurden, wodurch die komplizierte Frage der Resorptionsgeschwindigkeit eine Reihe wichtiger, aber schwer zu beurteilender Faktoren mit sich bringt.

KOLLE verfügt über keine detaillierten Untersuchungen über diese spezielle Frage, aber er betont, in welchem Grade sie eine zuverlässige Festsetzung des chemotherapeutischen Index erschwert.

In der folgenden Tabelle sind die Werte angegeben, die für einige der wichtigsten Verbindungen gefunden wurden.

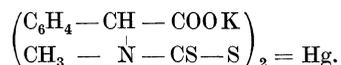
Tabelle 1.

Präparat	Hg-Gehalt in %	Dosis letalis per kg	Dosis curat.	D. c.
				D. l.
Hg. cyanatum	79	0,05	0,005	1:10
Hg. formamidatum	9,3	0,5	0,02	1:25
Hermophenyl	40	3	0,05	1:60
Asurol	40,3	0,6	0,1	1:6
Kalomel	85	0,3	0,005	1:60
Hg. thymolaceticum	60	0,6	0,015	1:40
Hg. salicylicum	55	0,6	0,025	1:25
Sulfaminodimethylphenyl-pyrazolon-Hg "Argulan"	46,5	< 4	0,04	1 < 100

Man sieht hieraus, daß der therapeutische Effekt der meisten gewöhnlich angewandten einfachen Hg-Verbindungen ungefähr der Größe des Hg-Gehaltes folgt.

Wo größere Abweichungen bestehen, handelt es sich um cyclische Verbindungen, wie BLUMENTHALS oben erwähntes Präparat — „dies ist sehr wenig toxisch, aber hat gleichfalls eine minimale therapeutische Wirkung“ und muß daher in sehr großen Dosen (10 g pro Kilogramm) gegeben werden — und SCHEITLINS Präparat (Argulan), das, nach Tierexperimenten zu urteilen, einen sehr günstigen Index hat. Asurol hat keine besonders guten Resultate gegeben. Besser ist es mit der Mercurisalicylsäure und dem Kalomel.

Außer den obengenannten Untersuchungen — die im wesentlichen von deutschen Forschern stammen, haben sich in Frankreich LAUNOY und LEVADITI mit ähnlichen Fragen beschäftigt. Sie haben eine Verbindung dargestellt, von der folgende Zusammensetzung angegeben wird:



Sie enthält 25% Hg, ist in Wasser löslich und fällt Eiweiß nicht. Bei intravenöser Injektion vermag sie Kaninchensyphilis und Spirillose brésilienne zu heilen (s. ferner S. 22).

Bezüglich eines neuen amerikanischen Präparates *Flumerin* ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Na}_2\text{H}_3$), das von WHITE, HILL, MOORE und YOUNG dargestellt und geprüft ist, siehe S. 24. Auch dieses scheint keine allgemeine Verbreitung in der Hg-Therapie gewinnen zu sollen.

Ganz summarisch darf von den oben besprochenen komplizierten Verbindungen gesagt werden, daß ein Teil der dargestellten Verbindungen allerdings auf die Syphilis eine zweifellose Wirkung hat, aber keine von ihnen erreicht bzw. übersteigt die Effektivität und Höhe der einfachen Salze [BLUMENTHAL und OPPENHEIM (d) S. 478]. Man erzielt mit den für den Organismus erträglichen Dosen keine bessere Wirkung auf die Syphilis. Die Versuchsergebnisse bei anderen Spirillosen könnten in diese Richtung deuten, aber es hat sich erwiesen, daß sie sich auf die Verhältnisse bei der Syphilis nicht übertragen lassen.

Es hat sich gezeigt, daß entscheidend für den Wirkungsgrad eines Präparates auf die Syphilis teils sein Gehalt an Hg ist, teils die Leichtigkeit, mit der dieses

im Organismus frei wird. Einige Präparate von dem erwähnten komplizierteren Bau haben sich als von ganz guter Wirkung auf die Syphilis erwiesen, so die Oxymercurisalicylsäure (gewöhnlich fälschlich einfach salicylsaures Quecksilber genannt), seine Verbindungen Asurol, Novasurol und Cyarsal. Aber alle diese Stoffe werden im Organismus, jedenfalls teilweise, gespalten (s. S. 78). Ein annäherndes Maß für die Festigkeit, mit der Hg in einer bestimmten Verbindung gebunden ist, hat man in der Schnelligkeit, mit der es auf Ammoniumsulfid reagiert, was eine Schwärzung infolge Bildung von HgS hervorruft.

Über den oben besprochenen Umstand, daß es nur auf den Gehalt an metallischem Quecksilber ankommt, war man sich bei den zu Injektionen bei der Syphilisbehandlung angewandten gewöhnlichen Quecksilbersalzen längst klar und hat ihn zur Feststellung der anzuwendenden Dosen benutzt (LEREDDE u. a.). Doch muß hier natürlich auch die Schnelligkeit berücksichtigt werden, mit der sie absorbiert werden. Das noch an der Injektionsstelle liegen bleibende Quecksilber hat natürlich keine Wirkung.

Diese Beobachtung ist von fast allen Syphilidologen bestätigt worden, und in ganz überzeugender Form von DÖHRING (l. c. S. 365—366), der die Zeitpunkte des Verschwindens der Spirochaete pallida aus den offenen Syphilisläsionen unter Behandlung mit einer Reihe von Hg-Präparaten konstatierte, und zwar unter Berücksichtigung der Absorptionsschnelligkeit der betreffenden Verbindungen (s. S. 67, Abb. 2). „Diese Untersuchungen ergaben, daß für drei wesentlich verschieden zusammengesetzte Präparate [ein anorganisches Hg-Salz (Kalomel), eine metallorganische Verbindung (Hg. salicylic.) und metallisches Hg, (Merzinol)] sich zwar etwas verschiedene Mengen von resorbiertem Hg als minimale spirillentötende Dosis ergeben, daß aber diese Werte nicht in sehr weitem Umfange schwanken (Kalomel 49 mg, Hg. salicylic. 63 mg, Merzinol 66 mg), daß dagegen in der Form des Kontraluesins (s. S. 85), das vornehmlich kolloidales Hg enthält, drei- bis viermal soviel Hg (187 mg) resorbiert werden muß, um die Spirochaeta pallida abzutöten.

Es gibt jedoch noch *eine ganz andere Hypothese für die Zustandsform des Quecksilbers im Organismus*, die von MERGET („Mercuré“, 1884) geäußert und später von BLAREZ und POUCHET vertieft ist. Man kann sie noch in modernen Handbüchern (z. B. EMERY et CHATIN, Thérapeutique clinique de la syphilis. Paris 1909) finden.

Sie geht davon aus, daß Mercuriverbindungen im Blut überhaupt nicht existieren können, sondern vom Hämoglobin zu metallischem Quecksilber reduziert werden. Hg findet sich im Blut ungeheuer fein verteilt als „Quecksilberdampf“, d. h. als einfache Lösung einatomiger Hg-Moleküle. MERGET meint, daß das Hg in dieser Form seine therapeutische Wirksamkeit entfaltet. Die Art, wie das Hg bei den verschiedenen in der Therapie gebräuchlichen Anwendungsformen aufgenommen wird, sollte dann die folgende sein:

Für das Quecksilber, das in Dampfform aus der Inspirationsluft durch die Lungen aufgenommen wird, liegen die Verhältnisse ganz einfach. Hier wird die molekuläre „Dampfform“ beibehalten.

In anderen Fällen wird Hg aber in Form verschiedener Salzverbindungen, sei es nun durch Injektion oder auf andere Art, eingeführt. Diese Hg-Verbindungen werden dann nach MERGET und POUCHET auf verschiedene Art immer zu Chloriden übergeführt: zu Mercurio- oder Mercurichlorid. Von diesen beiden wird Mercuriochlorid im Gewebe unter Einfluß verschiedener Faktoren zu Mercurichlorid und metallischem Quecksilber gespalten, das in außerordentlich fein verteiltem Zustand ausfällt. Das gebildete Mercurichlorid wirkt infolge seiner ätzenden Eigenschaft destruierend auf das Gewebe. Dadurch werden die Capillaren bloßgelegt, und durch die bloßgelegten Capillaren werden

die feinen Quecksilbertropfen im Blutstrom aufgenommen und zu „Quecksilberdampf“ umgebildet werden. Mercurichlorid bildet jedoch — wie sich das auch MIALHE, VOLT und OVERBECK vorstellten — mit den Albuminstoffen und Alkalichloriden lösliche Verbindungen und wird in dieser Form ins Blut aufgenommen, wo es dann vom Hämoglobin sofort zu äußerst fein verteiltem Hg reduziert wird, das sehr bald in Dampfform (molekulär gelöstes Hg) als schließliche Endform übergeht.

Gegen diese Hypothese können jedoch viele Einwendungen erhoben werden.

Molekulares Hg ist im Vergleich zu ionisiertem, d. h. zu Mercuri-Ionen, sehr wenig aktiv. 1. Die Mengen molekulären Hg-Dampfes, die man sich im menschlichen Körper absorbiert denken könnte, würden verschwindend klein sein, viel kleiner als die Hg-Mengen, die man tatsächlich findet. Es scheint daher von vornherein ganz unwahrscheinlich, daß es in dieser molekularen Form zugegen sein sollte. 2. Wenn Hg im Blut in „Dampfform“ vorhanden wäre, müßte es sehr schnell durch die Lungen ausgeschieden, und der Organismus von seinem Quecksilbergehalt befreit werden. Das ist nicht der Fall, und man hat namentlich niemals mit Sicherheit Hg in der Expirationsluft nachweisen können [JULIUSBERG, DIESELHORST, LOMHOLT (h, S. 59, e, S. 98)]. Auch entweicht kein Hg aus einer Hg-haltigen Probe von Blut oder von Ascitesflüssigkeit, selbst wenn diese mehrere Monate unzugedeckt aufgestellt werden, wie LOMHOLT es mehrmals hat feststellen können. 3. Fände sich Hg in „Dampfform“ im Körper, so würde es unmöglich sein, zu verstehen, daß gewisse Organe (Nieren und Leber z. B.) so große Metallmengen, mehrere Zentigramm, enthalten könnten. Auch im Blut kann bis zu 2—3 mg pro Liter gefunden werden, was weit mehr ist als in molekulärer Lösung existieren kann. 4. Schließlich verursacht die Erklärung der Hg-Ausscheidung im Urin die allergrößten Schwierigkeiten, so auch die Tatsache, daß der Urin sich ziemlich stark eindampfen läßt, bevor nennenswerte Hg-Mengen zu entweichen beginnen. Man ist daher gezwungen, diese Hypothese als hinfällig zu betrachten.

Unhaltbar sind auch einige Hypothesen, die davon ausgehen, daß das Hg ganz überwiegend an die weißen Blutkörperchen gebunden sein und von diesen transportiert werden sollte. STASSANO (a und b) meint, daß es sich vorzugsweise als nucleinsaures Quecksilber in den weißen Blutkörperchen findet. Die Analysen, auf die sich diese Hypothese stützt, sind jedoch recht primitiv. LOMHOLT hat sie nicht bestätigen können, hat dagegen immer größere Hg-Mengen im Plasma als in den weißen Blutkörperchen gefunden (S. 32, Tab. 7). CUISINIER beobachtete allerdings nach intravenösen Injektionen fein emulgierten Quecksilbers bei Meerschweinchen kleine spiegelnde Hg-Tröpfchen in ganz vereinzelt weißen Blutkörperchen. Aber dieser Befund muß sicher als eine zufällige Phago-cytose erklärt werden. Man sieht ähnliche Phänomene in der Umgebung von intramuskulären Depots von Hg-Emulsionen. Hier finden sich recht oft Hg-Kügelchen intracellulär gelagert (in Leukocyten und in Makrophagen).

In bezug auf die *Verteilung in den Gewebsflüssigkeiten* (Ascites, Plasma z. B.) hat sich gezeigt, daß das Quecksilber sich unter alle die verschiedenen Eiweißstoffe verteilt. Man kann Hg sowohl in den Globulinen als auch in den Albuminen nachweisen.

III. Analytische Methoden.

Eine der wichtigsten Fragen bei der Anwendung des Quecksilbers in der Syphilisbehandlung ist die der Schnelligkeit, mit der es aufgenommen wird, und der Art und Weise, wie es sich innerhalb des Organismus ausbreitet und später ausgeschieden wird.

Um dem Hg auf dieser seiner Wanderung durch den Organismus zu folgen, sind eine Reihe quantitativer Untersuchungen erforderlich. Das Hg ist ein sehr wirksamer und giftiger Stoff. Es handelt sich daher nur um sehr kleine Hg-Mengen, die bei vielen dieser Analysen gefunden werden. Das stellt daher große Anforderungen an eine empfindliche und exakte Analysenmethode.

Viele Untersucher haben sich im Lauf der Zeit mit solchen quantitativen Untersuchungen über die Zirkulation des Quecksilbers und besonders mit seiner Ausscheidung durch den Urin beschäftigt. Sie alle fanden die vorliegenden Methoden unzureichend, und viele haben daher selbst entweder eine neue Methode ausgebildet oder eine der früheren modifiziert. Eine frappante Illustration dieser Schwierigkeiten gibt die Tatsache, daß LOMHOLT (e, S. 222—226) im Jahre 1916 aus der Literatur nicht weniger als 58 verschiedene Methoden und Modifikationen von solchen hat sammeln können, und später sind noch mehrere publiziert worden.

Quantitative Untersuchungen über die Verteilung des Quecksilbers bieten recht viele und große Schwierigkeiten. Die wichtigsten davon sind folgende: Die Hg-Mengen, die nachgewiesen werden sollen, sind gewöhnlich, wie erwähnt, außerordentlich klein, wenige Zehntel eines Milligramms. Sie finden sich in großen Mengen organischen Gewebes, z. B. mehreren Litern Urin, einer ganzen Leber usw. Das erfordert oft eine Ausfällung von Hg in zwei Tempi, bevor die schließliche Bestimmung vorgenommen werden kann. Ferner ist Hg ein flüchtiges Metall, so daß eine einfache Veraschung des organischen Gewebes durch Eindampfen und Ausglühen sich nicht durchführen läßt.

Vorläufig muß man sagen, daß die Analysenfrage in einwandfreier Weise noch nicht gelöst ist. Allerdings sind Methoden angegeben, die wirklich imstande sind, eine große Genauigkeit zu gewährleisten, LOMHOLT, BUCHTALA, SÜSSMANN, HÜSGEN, BOOTH, SCHREIBER und ZWICK, aber diese sind alle recht umständlich.

Da jedoch die Frage einer guten Analysenmethode von so fundamentaler Bedeutung für diese Untersuchungen ist, soll hier eine Beschreibung der wichtigsten Methoden, die im Lauf der Zeit angewandt wurden, und der Prinzipien gegeben werden, der man sich dabei bedient hat. Für die weiteren Einzelheiten muß auf die betreffenden Originalabhandlungen verwiesen werden.

1. Wir verdanken SCHNEIDER (1860) die erste zuverlässige Methode zum Nachweis von Hg in organischer Substanz. Er destriert das Gewebe mit HCl und K_2CrO_7 ; das Hg wird durch Elektrolyse an einer Goldkathode ausgefällt. Darauf wird diese ausgeglüht, wodurch das Hg verdampft. Der Dampf wird durch ein feines, getrocknetes Glasrohr geleitet, wo das Hg durch Abkühlung ausfällt. Hier kann es als Jod-Quecksilber nachgewiesen werden, indem man Joddampf über den Hg-Spiegel leitet.

2. A. MAYER schlug 1877 ein anderes Prinzip vor. Der Urin wird mit starken Alkalien gekocht, wodurch Hg mit den Dämpfen ausgetrieben wird und im Destillat nachgewiesen werden kann. Die Methode hat keine größere praktische Anwendung gefunden.

3. LUDWIG und ZILLNERS Methode (1877) ist darauf basiert, daß in einer Lösung elektropositive Metalle die mehr elektronegativen ausfällen. Der Urin wird salzsauer gemacht, dann mit Zinkstaub durchgeschüttelt. Ein Teil vom Zinkstaub wird von HCl aufgelöst, wodurch Hg ausfällt und sich mit dem restierenden Zink amalgamiert. Durch Erwärmung wird das Hg wie bei der SCHNEIDERSCHEN Methode in ein dünnes, getrocknetes Glasrohr überführt. Der Teil, wo der Hg-Beschlag sitzt, wird abgeschnitten und die Hg-Menge durch Wägung bestimmt. Bei Untersuchung kompakter Organe, Faeces usw., werden diese zuerst mit starker Salzsäure gekocht. Die Methode ist sehr viel angewandt worden, so von LUDWIG und ZILLNER selbst bei ihren ausgezeichneten Untersuchungen, von ULLMANN (b), VAJDA und PASCHKIS, JULIUSBERG und von vielen anderen. Die Methode ist jedoch recht ungenau. BÜRGI (a) fand, daß bei der Analyse von 2 mg in einem Liter Urin bis zu 45% verloren gehen können.

Es sind eine Unzahl von Modifikationen der Methode vorgeschlagen worden. Eine der bekanntesten ist die von FÜRBRINGER (a), der an Stelle von Zinkstaub dünne Drähte von Messingwolle anwandte. SCHRIDDE nahm zuerst eine Fällung des Hg mit Schwefel-

wasserstoff vor, löste das HgS in Königswasser und ging dann wie FÜRBRINGER vor. WOLFF und NEGA gehen wie SCHRIDDE vor, aber wenden reine Kupferspäne an.

4. ALMÉN-SCHILLBERG'S Methode (1885) ist von vielen, namentlich schwedischen Forschern zu umfassenden, wertvollen Untersuchungen über die Hg-Ausscheidung im Urin angewandt [WELANDER, LINDÉN, MAGNUS MÖLLER (b)]. Sie ist sehr einfach. In den leicht sauren Urin wird für 24 Stunden ein Kupferdraht gelegt. Der Draht wird danach getrocknet und in ein Glasrohr gebracht, das dünn ausgezogen ist. Das Hg wird aus dem Draht durch Glühen bis zur Rotgluthitze ausgetrieben. Der Dampf schlägt sich in den dünnen Teil des Glasrohrs als zahlreiche kleinere oder größere Hg-Kügelchen nieder. Zahl und Größe dieser Kügelchen lassen sich ziemlich genau durch Untersuchung unter der Lupe beurteilen, und bei einiger Übung kann man, erstaunlich genau, eine schätzungs-mäßige Bestimmung der Hg-Menge erreichen [WELANDER (m)]. Die Methode eignet sich für kleinere Mengen, d. h. unter 1 mg, am besten. Der Vorzug dieser Methode ist ihre große Einfachheit.

5. WINTERNITZ' Methode (1889) ist die erste genaue, quantitative Methode. Sie ist unter anderem von WINTERNITZ selbst und von BÖHM angewandt: Der Urin wird salzsauer gemacht und in einen Trichter gegossen, aus dem er tropfenweise (etwa 1 Tropfen in der Sekunde) über einige lange Kupferdrahtrollen in einem dünnen Glasrohr fließt. Dies wird dreimal wiederholt. Durch Erwärmung werden die Hg-Dämpfe in ein dünn ausgezogenes Ende getrieben, das mit Blattgold verschlossen ist. Die Glasspitze wird abgeschnitten und Hg durch Wägung bestimmt. Jede Analyse dauert 6 Stunden. Die Fehlergrenze bestimmte WINTERNITZ selbst auf 0,1 mg, was BÜRGI (a) später bestätigt hat.

6. FARUPS Methode (1900) ist die erste ziemlich genaue und doch leicht ausführbare Methode, die zur Hg-Bestimmung im Urin angegeben ist. Der Urin wird leicht salzsauer gemacht und mit Zinnstaub — ebenso wie bei LUDWIG (s. oben) — geschüttelt. Zink und ausgefälltes Hg wird in $\text{HCl} + \text{K} \cdot \text{ClO}_3$ gelöst. Hg wird mit Zinnchlorid ausgefällt und über Goldasbest filtriert, das die H-Kügelchen teils rein mechanisch, teils durch Amalgamierung mit Gold zurückhält. Das Filtrat wird getrocknet und wieder gewogen. BÜRGI (a) und OLGA RATNER finden die Methode besonders befriedigend. Die Genauigkeit geht jedoch keineswegs über Zehntelteile eines Milligramms (BLUMQUIST). Die Hauptschwierigkeit liegt darin, daß ein so großes Filterrohr mit Asbest sich nicht mit hinreichender Genauigkeit wiegen läßt, daß kleine Asbestpartikel leicht verloren gehen können usw.

Die Methode ist zu vielen und wichtigen Untersuchungsreihen verwendet worden, so zu BÜRGI'S (b) umfassenden klassischen Untersuchungen, zu FARUPS Selbstversuch, außerdem von WELANDER (l, m, n, o), MAGNUS MÖLLER (b), OLGA RATNER, ALMKVIST (a) u. v. a.

Die Grundlage für FARUPS Methode war SCHUMACHERS und JUNGS Methode I (1899), die jedoch etwas unständlicher ist, ohne genauer zu sein. Später haben SCHUMACHER und JUNG eine einfachere Methode ausgearbeitet, wo die schließliche Bestimmung mit Colorimetrie vorgenommen wird: Das Hg wird zunächst auf Zink ausgefällt, wie von LUDWIG angegeben, und mit diesem zusammen in $\text{HCl} + \text{K} \cdot \text{ClO}_3$ gelöst. Das Chlor wird entfernt und dann mit H_2S gefällt. Die eintretende Braunfärbung ist dann ein Maß für den Hg-Gehalt. Die Methode ist jedoch, wie alle colorimetrischen Methoden mit HgS, recht launisch und unzuverlässig (HEINZELMANN).

7. SCHUMM (1905) ist einer der ersten [s. jedoch WOLFF (b—c)], der nach SCHNEIDER die Anwendung der Elektrolyse zur Hg-Fällung versucht hat. Er destruiert das Gewebe mit $\text{HCl} + \text{KClO}_3$ und elektrolysiert direkt an einer Goldkathode bei einer Spannung von 4 Volt. SCHUMM selbst bekam schöne Resultate. Er verliert nur etwa 0,1 mg. BUCHTALA gibt jedoch an, bei zahlreichen Versuchen nicht annähernd so gute Resultate erreicht zu haben. Die Methode ist nur von SCHUMM selbst zu wenigen Organanalysen angewandt worden.

8. CONRAD SIEBERT (1910, b) bestimmt das Hg als Sulfid mittels Wägung. Alles Organ-gewebe wird vor der Fällung sorgfältig destruiert. Es wird auf einem Goldtiegel filtriert und gewogen. Die Methode ist unter anderem von WALLFISCH benutzt worden, der jedoch recht schwankende Resultate bekam, und von SALKOWSKI, der sie recht mangelhaft fand.

9. P. E. RAASCHOU (1910) hat wieder ein ganz neues Prinzip angewandt. Er destruiert das organische Gewebe, fällt mit H_2S nach Zusatz von etwas CuSO_4 , filtriert über Asbest und glüht die Sulfide in einem kleinen Glas, in dem erst 0,15 g MgCO_3 , dann 8 mm PbCrO_4 , dann die Sulfide, dann wieder PbCrO_4 und endlich Na_2CO_3 eingestopft ist. Dadurch verdampft Hg und wird auf die Innenseite eines Glasrohrs zum Niederschlag gebracht. Durch Spülung mit Salzsäure-Alkohol sollte es gelingen, das Hg dahin zu bringen, sich in ein einziges oder einige wenige kleine Kügelchen zu sammeln, deren Größe mit dem Mikroskop gemessen werden kann. Hierdurch kann die Hg-Menge sehr genau gemessen werden. LOMHOLT hat die Methode durchgeprüft und sie mit verschiedenen Unzuträglichkeiten behaftet gefunden. Besonders ist es oft schwierig, das Hg zur Sammlung in ein oder einige wenige Kügelchen zu bringen, und wenn das mißlingt, läßt die Hg-Menge sich natürlich nicht bestimmen.

10. LOMHOLTS und CHRISTIANSENS Methode (1912) (a, b, e, f, h, k) war sicher die empfindlichste und zuverlässigste der damals existierenden Methoden, aber recht umständlich. Es ist eine elektrolytische Methode, die mehrere Einzelheiten der oben erwähnten Methoden sich zunutze macht.

Die Destruktion von Urin geschieht durch Kochen mit $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KMnO}_4$. Zu 1 l Urin werden 100 ccm konzentrierter $\text{H}_2\text{SO}_4 + 25\text{--}30$ g KMnO_4 benutzt. Für die Organe und Faeces wird Kochen mit rauchender Salpetersäure und späterer Zusatz von KMnO_4 benutzt. Hierdurch wird alles organische Gewebe mit Ausnahme kleiner Mengen Nitrobenzoesäure total zerstört. Bei Vorhandensein größerer Fettmengen werden sich diese nach einigem Kochen als solide Massen an der Oberfläche ansammeln und können nach der Abkühlung mechanisch entfernt werden. Sie enthalten niemals nennenswerte Hg-Mengen. Der zurückgebliebene massive Bodensatz von MnO_2 wird durch vorsichtigen Zusatz von Oxalsäure in Substanz entfernt. Danach wird 0,25 g CuSO_4 (RAASCHOU) zugesetzt und mit H_2S ausgefällt, indem die salpetersaure Flüssigkeit vorher mit Ammoniak abgestumpft wird. Die Filtrierung geschieht auf Asbest in einem besonders konstruierten Trichter, der eine quantitative Lösung des Sulfidbodensatzes mit ganz kleinen Mengen Königswasser durch Kochen im Glycerinbad (125°) gestattet. Die untere Spitze des Trichters wird mit einem kleinen Glasstab und einem kleinen Gummischlauch verschlossen. Zur Lösung dürfen nur ganz kleine Säuremengen, 2 ccm NO_3 (68%) und 1 ccm HCl (2,5%) benutzt werden. Die HCl -Menge muß mit Rücksicht auf die folgende Elektrolyse auf das geringstmögliche Maß reduziert werden, da zu viel freie Cl-Ionen die Konzentration der Mercuri-Ionen so stark zurückdrängen, daß die elektrolytische Ausfällung fast zum Stillstand kommt. Vor der *Elektrolyse* wird bis zu 25 ccm verdünnt. Als Kathode werden ganz kleine Goldplättchen (0,05 g) angewandt, gleichmäßiges Umrühren bei Durchleitung von Luft und eine Spannung von 1,40 Volt. Bei dieser Spannung wird Hg quantitativ ausgefällt, während Cu erst bei 1,50 Volt ausgefällt wird. Erwartet man größere Hg-Mengen als etwa 5 mg, muß man größere Kathoden verwenden. Die Elektrolyse dauert etwa 24 Stunden. Danach werden die Elektrolysegefäße ohne Unterbrechung des Stroms ausgespült. Die Elektroden werden getrocknet, auf einer Mikrowage gewogen, in einem Wasserstoffstrom (zur Vermeidung der Oxydierung kleiner Cu-Mengen, die evtl. ausgefällt werden könnten) ausgeglüht und wieder gewogen. Wenn gewünscht, kann das Ausglühen in einem dünn ausgezogenen Glasrohr vorgenommen werden. Das Hg wird sich dann an dessen Spitze absetzen und kann qualitativ durch Gelbfärbung mit Jod nachgewiesen werden. Die Fehlergrenze der Methode ist bei sorgfältigem Arbeiten geringer als 0,02—0,03 mg.

Diese Methode ist von LOMHOLT bei etwa 1000 Analysen angewandt und hat durchaus befriedigt.

11. BUCHTALAS Methode (1913) ist auch eine elektrolytische Methode. Sie ist im wesentlichen für Urinalysen berechnet. Der Urin wird mit $\text{HCl} + \text{KClO}_3$ destriert und dann mit einer Stromstärke von 1—1,25 Ampere und einer Spannung von 4—6 Volt in 4—6 Stunden elektrolysiert. Als Anode benutzt man eine fein poröse, absolut eisenfreie Tonzelle, die mit einer Lösung von Ammoniumoxalat gefüllt wird. In diese wird ein Gaskohlenstab gesteckt. Die sich dabei entwickelnden Chlordämpfe werden durch Absaugen entfernt. Die Tonzelle, die nach 4—5 Analysen erneuert wird, muß vor dem Gebrauch sorgfältig gekocht werden, um sie von Eisen zu befreien. Die Eisenfreiheit der Tonzelle muß durch einen Blindversuch geprüft werden. Als Kathode werden Goldelektroden von den Dimensionen $3,5 \times 2,5 \times 0,000015$ cm angewandt.

Nach der Elektrolyse werden die Elektroden zunächst in Salzsäure gekocht, um Eisen möglichst zu entfernen, in Alkohol und Äther gewaschen, getrocknet, gewogen, geglüht und wieder gewogen. Es werden Kontrollanalysen mit Urin mitgeteilt, die besagen, daß die ganze zugesetzte Hg-Menge sich wieder findet. Kontrollversuche mit Organen werden nicht mitgeteilt.

Die Methode ist teils von BUCHTALA, teils von HOFSTADT angewandt. Letzterer hat jedoch BUCHTALAS Angaben nicht ganz bestätigt. Er findet z. B., daß die Elektrolyse mindestens 18 Stunden dauern muß. SÜSSMANN (l. c. S. 201) fand die Methode für kleinere Menschenurinmengen wohl geeignet, aber nicht für größere, und besonders nicht für Faeces und Organe (Ausfällung von Eisen und organischer Substanz auf der Kathode usw.).

12. PALME (1914) benutzt dieselbe Destruktions- und Fällungsmethode wie LOMHOLT. Die Sulfide werden in $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{Brom}$ gelöst. Die Flüssigkeit wird in einen Platintiegel gegossen und sowohl Hg als auch Cu quantitativ auf diesem ausgefällt, der als Kathode benutzt wird. Die Methode wird dadurch bedeutend weniger empfindlich.

13. AUTENREITH und MONTIGNY (1920). 500 ccm Urin werden mit $\text{HCl} + \text{KClO}_3$ destriert, mit Natriumacetat abgestumpft, 0,02 g ZnCl_2 wird zugesetzt und mit Schwefelwasserstoff gefällt. Der Bodensatz wird in 5 ccm HCl wieder aufgelöst, nach Zusatz von Gelatine mit Schwefelwasserstoff gefällt und die Färbung colorimetrisch bestimmt.

14. HÜSGEN (1920). Diese Methode wurde besonders für Analyse von fett- und lipidhaltigen Substanzen (Gehirn u. dgl.) ausgebildet.

Destruktion mit $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3$ (konz.) unter Benützung eines speziellen Rückflußapparats (s. Original), danach wird mit NaOH abgestumpft, bis 125—150 ccm verdünnt und auf recht großen Goldkathoden mit Platiniridiumanode bei 65—70° elektrolysiert. Durch Glühung wird das Hg von der Goldelektrode als Beschlag in ein abgekühltes Capillarrohr überführt; dies wird abgeschnitten und die Hg-Menge durch Wägung bestimmt. Maximumverlust der Beleganalysen: 0,08 mg.

15. SÜSSMANN (1921). Destruktion mit Salzsäure und chlorsaurem Kali; die Flüssigkeit wird von freiem Chlor durch Kohlensäuredurchleitung befreit, mit Natron abgestumpft. Die klare Flüssigkeit wird dann abgossen, ihre Menge im Vergleich mit dem Rückstand gemessen und etwa wie bei WINTERNITZ mit Kupfer amalgamiert. Das Hg wird im Wasserstoffstrom sehr langsam abdestilliert, in einem Capillarrohr wieder als Beschlag aufgefangen, dieses wird in Salpetersäure aufgelöst und dann elektrolytisch etwa wie bei BUCHTALA auf Goldelektroden ausgefällt und gewogen. Für die Anode wird eine spezielle Kohle angewandt. Durchschnittsfehler der Beleganalysen: 5—10%.

16. BOOTH, SCHREIBER und ZWICK wenden eine volumetrische Methode etwa wie P. E. RAASCHON an. Die Destruktion wird mit $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{KMnO}_4$ — wie von LOMHOLT und CHRISTIANSEN — vorgenommen, Fällung mit H_2S nach Beimischung von Manganhydroxyl. Der Bodensatz wird dann, wie von RAASCHOU angegeben, aber unter noch komplizierteren Maßnahmen gegläht und auf den Wänden eines feinen Capillarrohres aufgefangen und zu einem Kügelchen gesammelt und seine Größe wieder unter recht komplizierten Maßnahmen in einem standardisierten Capillarröhrchen gemessen.

Die Methode erscheint sehr kompliziert und zeitraubend. Sie soll eine Genauigkeit von 0,01—0,02 mg besitzen. Als ihr Vorteil wird angegeben, daß Verluste von etwa in der Destruktionslösung vorhandenem kolloidalen Hg vermieden werden. In Praxis ist diese Methode von COLE u. a. (f) benutzt worden. Die von diesen gemachten Befunde waren jedoch recht schwankend und oft beträchtlich niedriger als die von anderen Untersuchern unter denselben Verhältnissen gemachten.

IV. Die Wirkung des Quecksilbers auf Tiersyphilis.

Das ehrwürdige Alter der Hg-Behandlung hat es mit sich gebracht, daß die Richtlinien ihrer Handhabung, wenn nicht schon vor Jahrhunderten, so doch vor vielen Jahrzehnten aus der reichen klinischen Erfahrung mehrerer Generationen heraus, also zu einem Zeitpunkt festgelegt wurden, der beträchtlich vor dem Aufblühen der experimentellen Pathologie und Pharmakologie im jetzigen Jahrhundert liegt.

Während die beiden anderen Hauptgruppen der Antisyphilitica, über die wir heutzutage verfügen, die Arsenikpräparate (Salvarsan usw.) und die Wismutpräparate, vor ihrer Einführung in die Syphilistherapie sowohl bezüglich ihrer therapeutischen, als auch ihrer toxischen Eigenschaften an Tieren rationell durchprüft worden waren, war das beim Hg nicht der Fall.

Hier fiel dem Tierexperiment im wesentlichen nur eine ergänzende Aufgabe der Vertiefung und Erklärung verschiedener Probleme zu, die sich durch klinische Beobachtung nicht hatten lösen lassen. Einen entscheidenden Einfluß auf die Form selbst, die die Hg-Behandlung im Lauf der Zeit in der Klinik bekommen hatte, kann man den tierexperimentellen Arbeiten mit Hg kaum zuschreiben. Ihre klassische, allgemein akzeptierte Form ist heutzutage die jahrelange, chronische, intermittierende Behandlung (FOURNIER) in Form von Injektionen oder intramuskulären Injektionen, teilweise ergänzt durch interne Behandlung mit Pillen und Lösungen. Aber dieses Behandlungsschema ist ausschließlich auf Grund klinischer Beobachtungen ausgebildet worden. Nichtsdestoweniger liegt ein sehr umfassendes Material tierexperimenteller Forschungen über die Wirkungen des Hg auf den gesunden und infizierten Tierorganismus vor, und wir schulden diesen sehr wertvolle und instruktive Aufschlüsse. Es soll hier eine kurze Übersicht über einen Teil dieses Materials gegeben werden, die keinerlei Vollständigkeit beabsichtigt. Im übrigen muß auf das Kapitel über experimentelle Syphilis verwiesen werden (Bd. XV, S. 355).

Die Tierversuche mit Hg hatten hauptsächlich drei, etwas verschiedene Ziele. Das älteste war, das Schicksal des Hg im tierischen Organismus zu verfolgen: seine Aufnahme, seine Verteilung und seine Ausscheidung. Über die Resultate dieser Untersuchungen, die im ganzen recht genau mit den Resultaten zusammenfallen, zu denen man durch Untersuchungen an Menschen gekommen ist, wird es am praktischsten sein, zusammen mit diesen zu berichten, so wie das in den nächstfolgenden Kapiteln geschehen ist. Hier soll nur an die klassischen Untersuchungen von VOIT, OVERBECK, LUDWIG und ZILLNER, ULLMANN, JULIUSBERG u. v. a. erinnert werden.

Eine zweite Gruppe von Tierversuchen bezweckt die Untersuchung der Toxizität des Hg. Diese werden im Abschnitt über „Die Quecksilberschädigungen“ (ALMKVIST) ihre Besprechung finden.

Es verbleibt schließlich eine dritte Reihe von Untersuchungen, die sich mit der Wirkung verschiedener Hg-Präparate und ihrer Anwendung bei experimenteller Syphilis und damit verwandten, von Spirillen und Trypanosomen hervorgerufenen Infektionskrankheiten beschäftigen.

Was die Spirillen- und Trypanosomenkrankheiten betrifft, muß man jedoch zugeben, daß sich die therapeutischen Resultate nur mit Vorbehalt auf menschliche Syphilis übertragen lassen. So haben SCHRAUT und SCHOELLER ein Hg-Präparat hergestellt, das ausgezeichnet auf *Recurrens*, aber nicht auf Kaninchensyphilis wirkte [vgl. BLUMENTHAL und OPPENHEIM (d) S. 476]. Gleichwohl wurde jedoch namentlich *Spirochaeta gallinarum* zu umfassenden vergleichenden Untersuchungen über die therapeutische Wirkung des Hg benutzt, so namentlich von KOLLE (S. 13, Tab. 1).

MANTEUFEL konnte durch Anwendung von Hg bei *Recurrens* von Ratten eine beträchtliche Wirkung erzielen, und zwar wurde „die beste Wirkung von der intravenösen Anwendung des Hydrargyrum colloidalis gesehen“. Nähere Einzelheiten werden nicht angegeben.

UHLENHUTH und MANTEUFEL (a) nahmen später Versuche mit Hühnerspirillose vor, und man konnte bei intravenöser Injektion von kolloidalem Hg in Dosi maxima tolerata „nur eine geringe Entwicklungshemmung feststellen“ (l. c. S. 118). „Mit salicylsaurem Hg hatte die präventive Einverleibung einen guten, die kurative dagegen keinen erheblichen Erfolg“.

Affen- und Kaninchensyphilis.

Weit größere praktische Bedeutung haben die Untersuchungen über die kurative Wirkung des Hg gegenüber *experimenteller Syphilis*, und zwar bei Affen und Kaninchen. Die ersten umfassenden, man könnte sagen, klassischen Versuche verdanken wir NEISSER und seinen Mitarbeitern, der namentlich auf seiner Expedition nach Java eine lange Reihe sorgfältiger, instruktiver Versuche mit Hg-Behandlung infizierter Affen vorgenommen hatte. NEISSER benutzte hauptsächlich folgende Präparate: *salicylsaures Hg* und dessen Verbindungen mit Aminooxyisobuttersäure, das lösliche *Asuro* (S. 9), das jedoch gegeben werden mußte, da es zu toxisch war. „Die Tiere bekamen Stomatitis, verloren die Freßlust und starben meist rasch.“ „Bei denjenigen, die lange genug beobachtet werden konnten, schien allerdings ein guter Heilerfolg eingetreten zu sein“. Ferner *Sublimat* und *kolloidales Hg* (Firma Heyden), das intravenös in 1½%iger Lösung in Dosen von 4 ccm gut vertragen wurde.

NEISSER sah keine sichere Wirkung von prophylaktischen Injektionen der erwähnten Substanzen, mochte nun die Injektion vor oder gleichzeitig mit der Inokulation gegeben sein. Wenn die Primäraffektion sich entwickelt hatte, wurden folgende Resultate erreicht:

„10 Tiere, welche 19 cem $\frac{1}{2}\%$ iger Quecksilber-Kolloidallösung intravenös erhielten, blieben alle ungeheilt. Mit Sublimat wurden 15 Tiere behandelt, 10 wurden geheilt (13,5 bis 42 mg), 5 blieben ungeheilt (7,5—30 mg). Mit Salicylquecksilber wurden 39 Tiere behandelt, darunter wurden 34 geheilt, eines fraglich, 4 nicht geheilt.“ „Wenn wir im allgemeinen mit Salicylquecksilber die besten Resultate erzielten, so liegt das wohl wesentlich daran, daß es infolge etwas langsamerer Resorption besser vertragen wurde und demgemäß längere und intensivere Kuren ermöglichte. Vollständig versagte das kolloidale Quecksilber“.

Höchst eigentümlich ist es, daß NEISSER keinen Unterschied im Resultat je nach dem Zeitpunkt konstatieren konnte, zu dem die Behandlung einsetzte. Selbst Tiere, bei denen die Behandlung erst 400—500 Tage nach der Infektion eingeleitet wurde, ließen sich heilen.

Den Eintritt der Heilung konstatierte NEISSER entweder durch positiven Ausfall der Reinokulation oder durch negativen Ausfall der Organimpfung an gesunden Tieren.

NEISSER zieht aus seinen Tierexperimenten eine Reihe von Schlüssen auch bezüglich der Behandlung der menschlichen Syphilis, von denen die wichtigsten sind, daß Hg wirklich ein Kurativum in allen Stadien, nicht nur ein symptomatisches Mittel ist, und ferner, daß die Dosis eine entscheidende Rolle spielt, und zwar derart, daß $\frac{9}{10}$ der üblichen in der Klinik angewandten Kuren als unzulänglich angesehen werden müssen (s. oben S. 2 ff.).

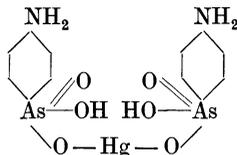
Andere Untersuchungen verdanken wir UHLENHUTH und WEIDANZ, die Kaninchen, die in die vordere Augenkammer mit Corneastückchen eines an syphilitischer Keratitis erkrankten Kaninchens geimpft waren, mit 1 cem einer $\frac{1}{100}$ igen Sublimatlösung behandelten. Die Behandlung begann sofort nach der Impfung. Die Injektionen wurden in der Regel in 4 tägigen Zwischenräumen 6—8—16 mal i. v. gemacht. Fast bei allen Tieren schlug die Impfung an — im Gegensatz zu den mit Atoxyl behandelten — doch etwas später als bei den unbehandelten Kontrolltieren. „Ob das Hg überhaupt eine schützende Wirkung besitzt, läßt sich aus unseren Versuchen nicht mit Sicherheit entnehmen. Vielleicht kann das spätere Auftreten der Keratitis bei den Sublimattieren doch auf eine gewisse präventive Wirkung zurückgeführt werden“. Vielleicht läßt sich die beobachtete geringe Wirkung dadurch erklären, „daß Kaninchen Hg im allgemeinen schlecht vertragen“.

Eine zweite Untersuchungsreihe verdanken wir TOMASZEWSKI, der gleichfalls nur einen ganz schwachen Einfluß der Sublimatinjektion auf Kaninchen fand, die mit Syphilis in die Cornea geimpft waren. Eine präventive Wirkung ließ sich nicht mit Sicherheit erkennen, es sei denn, daß eine sehr starke Behandlung gegeben wurde. Es wurde ein Passagevirus angewendet, hergestellt vom Bertarellistamm. Kaninchen erkrankten ohne Verlängerung der normalen Inkubationszeit an syphilitischer Keratitis, wenn sie im Moment der Impfung und noch kurze Zeit nachher unter der Wirkung von Sublimatinjektionen stehen. Unter dem Einfluß längere Zeit (5—9 Wochen) fortgesetzter Sublimatinjektionen erkrankt nur ein Teil der Tiere zu der gewöhnlichen Zeit, ein Teil später, ein kleiner Teil überhaupt nicht. Voraussetzung dabei ist, daß die Sublimatmengen unter Berücksichtigung des Durchschnittsgewichtes der Kaninchen etwa denjenigen entsprechen, die wir bei der Behandlung der menschlichen Syphilis benutzen.

Steigert man den Quecksilbergehalt der Sublimatinjektionen um das Acht- bis Zehnfache, so bleiben fast alle Impftiere ohne klinisch erkennbare Krankheitserscheinungen, auch wenn man mit den Einspritzungen schon nach einer Woche aufhört (l. c. S. 655).

UHLENHUTH und MANTEUFEL erzielten gute Resultate bei der Hornhautsyphilis der Kaninchen durch Benutzung des von FERD. BLUMENTHAL

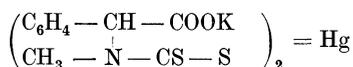
hergestellten sauren Hg-Salzes der p-Amidophenylarsinsäure, die 31,65% Hg und 23,73% As enthält. Seine Konstitutionsformel ist folgende:



Es gelang mit einer einmaligen Einspritzung von 0,06 g eine maximal entwickelte syphilitische Keratitis in 5—6 Tagen vollständig zum Schwinden zu bringen. Weder mit Sublimat allein oder noch mit salicylsaurem Hg allein noch mit Atoxyl allein ist ein derartiger rascher Erfolg zu erzielen.

Wieviel von dieser Wirkung auf Hg und wieviel auf der As-Komponente beruht, läßt sich natürlich nicht entscheiden. Es gelang jedoch in einem Falle, aber langsamer, durch eine einzige Injektion von Hg-salicyl-Heilung zu erzielen, niemals dagegen mit Sublimat.

LAUNOY und LEVADITI bekamen durch Injektion von HgCl₂ intravenös keine Wirkung auf Kaninchensyphilis, auch nicht von Oxymercurisalicylsäure (in Natriumcarbonatlösung), dagegen bei Benutzung von Phenyl-methyl-aminoacetat von Mercuri-Kaliumdithiocarbonat, was die Zusammensetzung hat:



Es enthält 25% Hg. In diesem Stoff ist Hg an S auf eine eigentümliche Art gebunden, so daß es von Schwefel oder Alkali nicht gefällt wird. Gleichwohl ist die Verbindung wenig stabil. Eine wässrige Lösung, die klar ist, dekomponiert sich recht schnell beim Stehenlassen oder bei Erwärmung, und Hg wird dann als Sulfid in kolloidaler Form ausgefällt. Dosis letalis ist intravenös 0,01 g pro Kilogramm für Kaninchen, die unter dem Bilde einer Hg-Vergiftung sterben. Hühner ertragen 0,015 g pro Kilogramm.

Die Hühnerspirillose heilte bei einer Dosis von 0,015 g, wenn sie am ersten Tag verabfolgt wurde.

In drei Fällen von Kaninchensyphilis heilten große Scrotalschanker in 13—19 Tagen nach zwei Injektionen von Dosen von 0,0016—0,005 g pro Kilogramm, also eine Wirkung, die besser ist, als sie gewöhnlich mit anderen Hg-Präparaten bei Kaninchensyphilis erzielt wird, von denen L. u. L., wie erwähnt, Sublimat und Mercurisalicylsäure selbst prüften. Etwas besser war eine Verbindung von der Zusammensetzung (NO₂C₆H₃CO₂Na)₂ Hg, die auch von FRANZ BLUMENTHAL (e) untersucht wurde. Auch andere Schwefelverbindungen wurden untersucht, aber keine schien so gute Resultate wie die erstgenannte Verbindung zu geben, die in einem einzelnen Fall in einer einzigen Dosis von 0,0023 g Hg imstande war, einen spirochätenreichen Schanker zu heilen. Das Präparat hat jedoch keine dauernde Anwendung in der Syphilistherapie gewonnen.

KOLLE und RITZ nahmen Versuche mit folgenden Hg-Verbindungen und mit folgendem Resultat vor:

Tabelle 2.

	Dosis toxica	Dosis tolerata	Heildosis	Keine Wirkung bei
Sublimat	0,004—0,001	0,002—0,001	0,002	0,001
Kalomel	0,03	0,01	0	0,01
Hg. salicylicum	0,01	0,0075	0	0,0075
Kolloides Hg	0,004	0,003	0	0,002

„Bei Hg-Verbindungen wirken fast nur Dosen, die ganz in der Nähe der tödlichen liegen, oder die mit der tödlichen zusammenfallen“.

„Nach Injektion von Hg-Präparaten bleiben die Spirochäten bei Kaninchensyphilis noch tagelang gut beweglich und gut erhalten, und erst allmählich, fast parallel mit den Giftwirkungen der Hg-Präparate, die bei Kaninchen besonders intensiv sind, tritt ein langsames, aber fast nie völliges Verschwinden der Spirochäten ein. Es lag nun nahe, die geringe Wirkung des Hg bei der Kaninchensyphilis auf eine besonders hohe Empfindlichkeit dieser Tierart für das Hg zurückzuführen“.

Ferner hat W. FREI eine umfassende Untersuchungsreihe mit Hg-Behandlung von Kaninchen vorgenommen.

Zuerst wurde Cyarsal (s. S. 10) untersucht:

Bei intramuskulärer Injektion fand sich, daß das Cyarsal dem Grade seiner subakuten Giftwirkung nach, berechnet auf den Hg-Gehalt, ungefähr zwischen Sublimat und Kalomel einzuordnen ist. In Dosen von 0,007 g, 3 mal mit ein-tägigem Zwischenraum gegeben, ruft Cyarsal eine vorübergehende Albuminurie hervor, während nur eine einzelne Dosis, die die gleiche Hg-Menge in Form von HgCl₂ enthält, die schwersten Nierenschädigungen hervorrief. Eine 6 malige Injektion von Kalomel mit demselben Hg-Gehalt ließ die Nieren anscheinend gänzlich unbeeinflusst. Cyarsalvergiftung hatte ganz den Charakter einer Hg-Vergiftung. Es ist allerdings kein Zweifel, daß auch eine Cyanwirkung sich geltend macht, aber in therapeutischen Dosen bei Menschen spielt das selbst bei intravenöser Injektion eine ganz untergeordnete Rolle. Die therapeutische Wirkung wurde zuerst an Kaninchen mit wohlentwickeltem Primäraffekt untersucht und nach der Schnelligkeit beurteilt, mit der die Spirochäten verschwanden, die Wunden verheilten usw.

FREI erhielt bei Dosen von 0,0035 g Hg pro Kilogramm folgende Resultate:

Tabelle 3.

Substanz	Sublimat	Cyarsal		Kalomel	
Zahl der Injektionen . .	1	1	3	3	6
Toxische Wirkung . . .	stark	keine	schwach	keine	keine
Therapeutische Wirkung	stark	schwach	deutlich bis stark	un- zureichend	stark

„Es sind also im allgemeinen um so kleinere Hg-Mengen zur Behandlung erforderlich gewesen, je giftiger sich das Präparat erwies“. — „Mit allen drei Präparaten ist es gelungen, unter Vermeidung einer toxischen Allgemeinschädigung eine therapeutische Wirkung zu erzielen“ (l. c. S. 400). Am geeignetsten ist die Serienbehandlung, da bei Quecksilberverbindungen die Dauerwirkung mehr im Vordergrund steht. Hierbei gelingt es, den chemotherapeutischen Index günstiger zu gestalten als bei einmaliger Injektion.“

Einige orientierende Versuche mit Novasurol (s. S. 10) und mit SCHEITLINS-Präparat (s. S. 12) zeigten, daß auch mit diesen eine therapeutische Wirkung, und anscheinend manchmal durch eine einzige Injektion erreicht werden konnte.

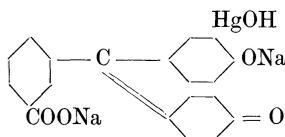
Der definitive Charakter des Behandlungsergebnisses läßt sich nicht bestimmt feststellen. So gelang nur bei zwei von 12 Tieren eine Reinokulation. Diese beiden hatten übrigens eine besonders starke Hg-Behandlung erhalten.

Eine spätere Versuchsreihe mit Sublimat und Kalomelinjektionen, in Serien an Kaninchen mit ganz frischen Primäraffekten verabfolgt, gab bedeutend bessere Resultate. Es gelang in allen Fällen, die nachweisbaren Spirochäten zu beseitigen und die Infiltrate zur Resorption zu bringen. Es wurden Dosen,

entsprechend 0,0035 g Hg, gegeben. Von Kalomel waren 5 Injektionen erforderlich, bevor die Spirochäten schwanden, von Sublimat nur 1—2. Bei ihnen allen glückte eine Reinokulation, 9 Wochen nach der ersten Inokulation vorgenommen. Aus verschiedenen Gründen glaubt FREI jedoch nachweisen zu können, daß es sich eher um eine Superinfektion gehandelt hat, als um eine reine Reinfektion, wobei er jedoch gleichzeitig darauf hinweist, daß der hemmende Einfluß der Hg-Behandlung auf die ursprüngliche Syphilisinfektion die Ursache und die Voraussetzung dafür ist, daß eine Superinfektion sich überhaupt zu diesem Zeitpunkt vornehmen läßt. Ganz ähnliche Beobachtungen (erhöhte Empfänglichkeit für neue Infektion als Folge vorausgehender Behandlung) sind übrigens von PEARCE und BROWN bei Salvarsanbehandlung gemacht.

Eine definitive Heilung seiner Kaninchen gelang FREI nicht, aber er meint, daß das auf der zu kurzen Dauer der Behandlung beruht. Bei längerer Hg-Behandlung glaubt FREI, daß man Kaninchen ebensogut wie Affen würde heilen können (NEISSER).

Schließlich ist von amerikanischer Seite in den letzten Jahren ein Versuch gemacht, eine besonders gut geeignete Verbindung zu komponieren, nämlich von WHITE, HILL, MOORE und YOUNG. Sie ist zur intravenösen Injektion bestimmt, um auf diese Weise die lästigen Irritationsphänomene an der Injektionsstelle zu vermeiden. Es ist ein Dinatriumsalz des Hydroxymercurifluorescein („Flumerin“ 32,5% Hg) und hat die Zusammensetzung:



Die Verbindung ist in Wasser leicht löslich, bis zu 10%₀. Sie ist autosteril. In der Praxis wird eine 2%₀ige Lösung benutzt, die am besten jedesmal frisch zubereitet wird. Hg wird von starken Alkalien oder Jodiden nicht gefällt und von Ammoniumsulfid erst nach längerem Stehenlassen oder Erwärmen zum Kochen. Die Lösung fällt Eiweiß nicht.

Kaninchen und Hunde vertragen in der Regel intravenös 30 mg pro Kilogramm, manchmal bekommen sie jedoch Albuminurie. Dos. letal. ist 50 mg. — 5—10 mg werden in der Regel in Serien zu 20 Injektionen mit Zwischenräumen von einigen Tagen vertragen, Dosen, die bezüglich des Hg-Gehaltes 10—20 mal über die bei anderen Hg-Präparaten üblichen liegen.

Bei Kaninchensyphilis zeigte es sich (S. 879), daß 4—8 Dosen à 10 mg per Kilogramm, jeden zweiten Tag verabfolgt, intravenös bei 5 Kaninchen mit gut entwickelter Syphilis die syphilitischen Läsionen zum Schwinden brachten, und in zwei Fällen ergab der Inokulationsversuch der Poplitealdrüse negatives Resultat. Fünf Kaninchen erhielten 10 Tage lang Injektionen à 5 mg. Bei keinem von ihnen ergab die Transplantation der Poplitealdrüse positiven Ausfall. 12 tägige Dosen à 3 mg gaben variierende Resultate. Eine einzelne Dosis von 30 mg ergab in 3 Fällen negativen Ausfall der Lymphdrüseninokulation, in 1 Fall dagegen positiven Anschlag.

Bei einer Anzahl von Versuchen an Patienten ergab es sich, daß Dosen von 3 mg pro Kilogramm an jedem zweiten Tag gut vertragen wurden, und in der Regel auch 5 mg pro Kilogramm, und gleichzeitig wurde eine recht kräftige therapeutische Wirkung beobachtet, die doch aber kaum über das hinausging, was auch mit anderen Hg-Präparaten erreicht wird. In der Regel kam es zu Stomatitis und Albuminurie (in etwa 1/3 der behandelten Fälle).

V. Allgemeines über die Absorption, Verteilung und Ausscheidung des Quecksilbers.

In diesem Kapitel soll die *Art* der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung des Quecksilbers besprochen werden. Die praktisch so wichtige Frage von der *Schnelligkeit* der betreffenden Vorgänge soll aus praktischen Gründen erst später bei den einzelnen Behandlungsarten für sich abgehandelt werden.

Die Quecksilberabsorption.

Das Hg kann durch sehr verschiedene Methoden einverleibt werden. Viele derselben hat man in der *Therapie* benutzt. Das gilt von der Aufnahme durch die *Lungen* (Inhalationskur), durch die *Haut* (Schmierkur), durch den *Darmkanal* (interne Behandlung), durch *Einspritzung* in die *Subcutis*, *Muskulatur* und *Venen* (Injektionsbehandlung).

Bei jeder gelten für die Hg-Aufnahme besondere Verhältnisse, aber es wird aus praktischen Gründen am einfachsten sein, diese Frage bei jeder einzelnen Behandlungsart mit den quantitativen Verhältnissen zusammen zu behandeln. Das soll später geschehen.

Das Quecksilber kann auch noch auf anderen Wegen, so durch *Wundflächen*, aufgenommen werden.

Eins der am häufigsten angewendeten Wundmittel ist das *Sublimat*. Dieses hat bekanntlich größere Tiefenwirkung als die meisten anderen Lösungen der Schwermetallsalze, indem das Sublimat sehr schnell Albuminate bildet und diese in einem Überschuß von Eiweiß und NaCl löslich sind. Eine ähnliche, etwas langsamere, aber ganz evidente Resorptionswirkung hat das *Kalomel*, das z. B. als Streupulver bei erodierten Papeln angewandt wird und mitunter eine heftige universelle Hydrargyria cutanea hervorrufen kann, und zwar durch Absorption. Auch *metallisches Hg* kann mitunter auf diesem Wege sehr rasch und in großen Mengen aufgenommen werden. Unmittelbare Behandlung von Wundflächen mit metallisches Hg enthaltenden Präparaten wird selten vorgenommen, aber SACKUR hat den Fall eines jungen Mädchens mitgeteilt, das wegen eines rissigen Ekzems am Arm mit einer kräftigen Einreibung von 5 g Ung. Hydrargyri behandelt war. Hier trat nach einer Stunde ein heftiges Übelbefinden mit Erbrechen und Diarrhöe auf, dann Nephritis mit Anurie, und im Verlauf weniger Tage verlief der Fall tödlich. Bei der Autopsie fanden sich alle Zeichen der Hg-Vergiftung.

In bezug auf den Absorptionsmodus des Hg sowohl für metallisches Hg als auch für Kalomel wird auf die spätere Besprechung verwiesen (S. 42 ff.).

Außer durch den Verdauungskanal und die Schleimhäute der Respirationsorgane kann Hg auch durch *die Schleimhaut der Vagina* und *des Uterus* in so großen Mengen, z. B. bei Anwendung von Sublimatlösung zu Ausspülungen, aufgenommen werden, daß eine tödlich verlaufende Vergiftung entsteht (vgl. den Beitrag ALMKVISTS in diesem Bande). Es finden sich mehrere solche Fälle in der Literatur mitgeteilt, so von LUDWIG (Tabelle 4, Fall II, S. 26) und JONES.

Man ersieht hieraus, daß Hg vom menschlichen Organismus fast überall aufgenommen werden kann, und nicht nur das stark aktive Mercurichlorid, sondern auch das Kalomel, ja selbst metallisches Hg. Sogar das Merkurosulfid (HgS), das sonst fast ganz reaktionsunfähig ist, läßt sich, wenn auch sehr langsam, von der lebenden Zelle beeinflussen und in Lösung bringen. COENEN (S. 51) konnte eine Absorption von intern verabreichtem HgS aus dem Magendarmkanal feststellen. Aber auch anderswo muß dieselbe Umwandlung

im Gewebe stattfinden können. Wie von ALMKVIST durch umfassende Arbeiten unwiderleglich nachgewiesen, findet in verschiedenen Geweben, und zwar besonders im Zahnfleisch, wenn dies mit Hg gesättigt wird, eine Ausfällung von schwarzem HgS statt, oft sogar in Körnerform. Die klinische Erfahrung weiß aber schon seit lang her, daß eine derartige Mißfärbung des Zahnfleisches durch Ausfällung von HgS keine beständige ist, sondern nach und nach verschwindet: Das HgS wird gelöst und absorbiert, wenn die umgebende Hg-Konzentration wieder unter ein gewisses Minimum sinkt.

Die Verteilung des Quecksilbers im Organismus.

Früher ist auseinandergesetzt worden, daß das Hg, das beim Gebrauch der verschiedenen in der Syphilisbehandlung zur Anwendung kommenden Präparate

Ta -

Menschen	LUDWIG				
	I	II	III	IV	V
	Frau, 43 J. Hat eine wässrige Lösung von 12 g Sublimat getrunken. Am 9. Tage gestorben	Frau, 21 J. Intrauterine-Irrigation von 2 l Sublimatlösung (1:1000). Am 5. Tage gestorben	Mann, 54 J. Hat einen Kaffeelöffel HgSO ₄ genommen. Nach 22 Tagen gestorben	Frau, 58 J. Selbstmord durch Vergiftung mit Ätzsulblimat	Mann, 35 J. Selbstmord durch Vergiftung mit Ätzsulblimat
Herz					
Lunge					
Nieren	1,4	2,25	2,39	17,4	12,9
Leber	1,81	0,87	2,1	8,2	7,2
Magen	+				
Magengehalt . .	0			548,4	541,6
Galle	+				
Dünndarm	0,14	0,06		20,0	40,2
Dünndarmgehalt					
Dickdarm	1,65	0,53		12,3	6,7
Dickdarmgehalt .	0,86			40,0	
Milz	0,89	0,38			
Gehirn	+	+	+		+
Muskeln			+		
Knochen	+				

im Organismus zirkuliert, aller Wahrscheinlichkeit nach immer in derselben chemischen Verbindung sich vorfindet. In genauer Übereinstimmung hiermit steht die Tatsache, daß sich das Hg bei allen diesen Präparaten auf ganz die gleiche Art verteilt, und zwar in einer Weise, die genau der bei mehreren anderen Schwermetallen gleicht, z. B. dem Blei und dem Wismut, das ja auch in der Syphilisbehandlung angewendet wird [LOMHOLT (k)].

Ist das Hg auf die eine oder andere Art aufgenommen und in die besprochene Zustandsform übergegangen, wird es mit dem Blutstrom in Zirkulation gebracht, und mit diesem verteilt es sich in alle Körpergewebe, wenn auch in einer recht unregelmäßigen Art, so daß man in einigen Geweben, z. B. im Fettgewebe, nur wenig Hg findet, in anderen dagegen viel, z. B. in den Nieren. Der Körper „sättigt“ sich sozusagen mit Hg, indem das Hg, das auf diese Weise in den verschiedenen Geweben und Organen abgelagert wird, vorläufige Depots bildet,

aus denen das Hg in dem Maße, wie die Konzentration im Blut bei der fortgesetzten Ausscheidung sinkt, allmählich wieder langsam in den Blutstrom zurückkehrt. Die Depots werden allmählich wieder entleert, aber dies dauert immer mehrere Monate. Man muß sich vorstellen, daß auch das Hg, das auf diese Weise von neuem wiederkehrt, noch eine antibakterielle Wirkung zu entfalten imstande ist. Eine Sonderstellung nehmen jedoch die Ausscheidungsorgane ein, die Nieren und z. T. wohl auch Leber und Darm. Was sich hier vorfindet, ist sicher zum großen Teil auf dem Wege der Ausscheidung und kann im Kampf des Organismus gegen die Syphilisinfektion kaum von neuem ausgenützt werden.

Die Hg-Mengen, die auf diese Weise im Organismus aufgespeichert werden können, sind immer recht klein, variieren aber je nach der Menge des zugeführten Hg. Dahingegen besteht gewöhnlich eine recht konstante Proportionalität in den Konzentrationen, die zu jeder Zeit in den verschiedenen Organen

belle 4.

und ZILLNER			LOMHOLT			
VI	VII	VIII	I	II	III	IV
Mann, Selbstmord durch Vergiftung mit Atzsublimat	Frau, 46 J. Hat während 50 Tage 11 Inj. von 0,1 cin. bekommen (1,55 cm ³). Ist 3 Monate nach der ersten Inj. gestorben	Mann, 32 J. Hat Sublimat in Wasser gelöst getrunken (10 g. der größte Teil ungelöst). Am 7. Tage gestorben	Mann, 27 J. Hat 25 cg Mercurbenzoat + 37 Inunktionen (3 g) bekommen. Mors (Nephritis, Enterocolitis usw.)	Mann, 50 J. Selbstmord durch Vergiftung mit Sublimat. Am 3. Tage gestorben	Frau, 62 J. Hat 40+37 Hg-Inunktionen bekommen (à g 3). Mors (Chirrhosis hepatis usw.)	Frau, 18 J. Hat eine starke Sublimatlösung getrunken. Am 6. Tage gestorben
	0,17	0,06	0,37	0,30	0,30	0,24
14,42	35,06	0,28	0,1	0,57	0,1	0,03
6,77	6,8	2,8	6,31	7,0	3,30	1,60
		2,96	1,20	3,21	2,45	0,32
126,96		0,73	[0,15]			
1,5		0				
120,75		0,44	0,64	0,85	0,21	0,37
			[0,02]			[1,0]
2,71	0,37	1,2	0,46	4,98	0,20	0,86
			[1,4]			[2,7]
5,65	0,72	0,37	0,6	1,0	0 15	0,43
0,14		0,02	0,15	0,17		0,10
		0,07	0,25			
3,78		0				

und Geweben vorhanden sind, so daß die Reihenfolge der Organe, nach Hg-Konzentration geordnet, fast immer die gleiche bleibt.

Es liegen über diese Verhältnisse eine Reihe teils an Menschen, teils an Tieren vorgenommener Untersuchungen vor. Beim Menschen hat man im wesentlichen tödlich verlaufende Vergiftungen untersucht, die teils unter der Syphilisbehandlung, teils durch Selbstmord oder Unglücksfälle usw. entstanden waren. Bei Tieren hat man eine Reihe experimenteller Untersuchungen angestellt. Diese Untersuchungen zeigen, daß das Hg nach ganz den gleichen Regeln bei Tieren wie bei Menschen zirkuliert, sich verteilt und ausgeschieden wird. Man ist also berechtigt, von Beobachtungen bei Tieren auf Menschen zu schließen.

Die Zahl der vorliegenden eingehenden Untersuchungen ist nicht sehr beträchtlich. Das beruht teils darauf, daß das Untersuchungsmaterial beim Menschen nur in sehr geringem Umfang vorkommt, teils namentlich auf der

Tabelle 5.

Tiere	LUDWIG und ZILLNER				ULLMANN				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	V
Herz					0,16	+	10,8	2,3	6,90
Lunge					0,07		1,48	0,72	2,14
Nieren	5,6	13,38	10,91	0,25	10,57	6,0	0,06	0	0,10
Leber	1,25	2,15	1,44	1,42	1,82	0,86	+	+	+
Magen	1,47	5,61	1,97	1,0	0,19	11,79	+	+	+
Galle	+	+	+	1,25	1,25	+	+	+	+
Dünndarm		0,73	1,0	0,91	1,11	3,10	0,60	0,04	0,9
Dickdarm	2,56	1,51	2,54	1,53	1,37	7,59	0,50	0,51	0,80
Milz	+	1,54	2,11	2,0	3,23	0,9	+	0,4	1,70
Gehirn		+	+	+	+	+	+	+	+
Muskeln	0,12	0,03	0,09	0,14	0,17	+	+	+	+
Knochen				0					
Blut				3,6					0,22
	Hund, 7,9 kg. Das Tier erhält im Futter in 7 Tagen 1,84 g Ätzsublimat. Am 8. Tage gestorben.	Hund, 13 kg. Das Tier erhält eine wäßrige Lösung von 3 g Ätzsublimat. Tod nach 40 Stunden.	Hund, 16,5 kg. Das Tier erhält eine wäßrige Lösung von 1 g Ätzsublimat. Tod nach 4 1/2 Tagen.	Hund, 19,5 kg. Das Tier erhält 1 1/2 g Ätzsublimat. Nach 24 Stunden dieselbe Menge. Am 4. Tage gestorben.	Hund, 14 kg. Erhält 4,7 cm ³ Öl. ein. (4 g Hg)sublimat in 13 Tagen. Am 20. Tage verendet.	Hund, 11,2 kg. Erhält 3,15 g Calomel intern auf 15 Tage verteilt. Am 15. Tage getötet.	Hund, 12,9 kg. 0,2 cm ³ Öl. ein. in 22 Tagen subcutan injiziert. Am 47. Tage gestorben.	Hund, 11,5 kg. 0,35 cm ³ Öl. ein. innerhalb 28 Tage. Am 44. Tage getötet.	Hund, 14,5 kg. 30 cg Sublimat subcutan injiziert. Tod nach 60 Stunden.

Tabelle 5 (Fortsetzung).

Tiere	ULLMANN		BUCHTALA		LOMHOLT					
	VI	VII	I	II	I	II	III	IV	V	VI
Herz			1,66	0,66	0,67	1,80	0,47	0,23	1,61	0,89
Lunge	2,14	1,70	7,02	2,50	0,75	0,75	0,33	0,23	0,25	0,20
Nieren	0,81	0,70	1,22	0,33	3,75	3,75	2,20	5,03	2,12	1,75
Leber	+	+			0,77	0,77	0,49	1,16	0,37	0,95
Magen	+	+					0,20	0,08	0,11	0,04
Galle	0,06	0,08	2,95	2,15	0,75	0,75	0,75	1,67	1,00	1,00
Dünndarm	0,15	0,62			0,39	0,39	0,39	0,50	0,19	0,29
Dickdarm	0,6	0,92			0,13	0,13	0,13	0,27	0,26	0,11
Milz					0,78	0,09				
Gehirn										
Muskeln	+	+					0,50	0,75	0,33	0,56
Knochen							0,14			
Blut	0,025						0,12	0,20	0,13	0,10

Kaninchen, 4,37 kg. Erhält in 17 Tagen (=0,154 g Hg). Am 18. Tage getötet.

Kaninchen, 3,9 kg. Erhält in 9 Tagen. 6 Inf. von Kalomel (im Ganzen=0,048 g Hg). Am 10. Tage getötet.

Kaninchen, 2,15 kg. Erhält in 9 Tagen. Inf. von Mercurialsalicylsäure (im Ganzen=0,0335 g Hg). Am 10. Tage getötet.

Kaninchen, 4,17 kg. Erhält in 12 Tagen. Inf. von Sol. benz. hydrarg. (=0,0378 g Hg). Am 12. Tage getötet.

Kaninchen, 3,01 kg. Erhält auf einmal 0,7 cm³ Sol. benz. hydrarg. (=0,024 g Hg). Nach 24 Stunden getötet.

Kaninchen, 2,12 kg. Erhält in 11 Tagen. 7,75 cm³ Sol. benz. hydrarg. (=0,60 g Hg). Am 12. Tage gestorben.

Kaninchen, 4 g Tyrosinquecksilber intern. Nach 14 Stunden den verendet.

Kaninchen, 5 cg Tyrosinquecksilber injiziert. Nach 20 Stunden gestorben.

Hund, 13,5 kg. Innerhalb 33 Tagen erhält das Tier 0,6 cm³ einer Lösung von HgO. Nach 60 Tagen getötet.

Hund, 28 kg. Innerhalb 32 Tagen 20 cg Sublimat injiziert. Am 48. Tage getötet.

Tabelle 5 (Fortsetzung).

Tiere	SÜSSMANN		A. HÜSGEN
	Katze III 30 g grauer Salbe auf 200 cm ² geschorener Haut in 4 Portionen eingerieben. Kachexie. Am 27. Tag getötet.	Katze IV Einreibung von 47,5 g Salbe in 4 Portionen. Kachexie. Am 33. Tag getötet.	Kaninchen I 5 Injektionen von M. A. T. (lipotropes Hg-Präparat). 60 cg am 1., 4., 7., 9. u. 11. Versuchstag. Am 12. Tag gestorben.
Herz	0,36	0,24	0,33
Lunge	0,10	0	0,96
Nieren	4,44	2,46	15,17
Leber	0,44	0,29	5,74
Magen	0,07	0,09	
Dünndarm mit Inhalt . .	0,13	0,07	
Dickdarm mit Inhalt . .	1,25	1,50	
Milz	0,42	0	4,67
Gehirn und Rückenmark	0,14		2,27
Muskeln	0,14	0,09	2,04
Blut	0,11	0,08	
Pankreas	0,05	0	
Galle			2,00

Schwierigkeit der Untersuchungen, da sie eine umständliche, zeitraubende analytische Technik erfordern (s. S. 16). Größere zusammenhängende Untersuchungsreihen liegen nur von LUDWIG und ZILLNER (e) (8 Analysenreihen von durch Suicidium verstorbenen Menschen und 4 an Hunden), ULLMANN (7 Tierversuche), BUCHTALA (2 Tierversuche), LOMHOLT (e—h—j—k) (4 Reihen an Menschen, 6 an Kaninchen) und HÜSGEN (1 Tierversuch), SÜSSMANN (2 Tierversuche) vor. Sowohl LUDWIGS und ZILLNERS als auch ULLMANN'S Untersuchungen sind recht alt (1890 und 1893). Sie sind mit einer recht unvollkommenen analytischen Methode vorgenommen, die 1877 von LUDWIG (a—b) ausgebildet ist (s. S. 16). Die späteren Versuche sind alle mit einer genauen Methode angestellt (s. S. 18—19). Gleichwohl zeigen sie alle eine ganz gute Übereinstimmung, wie das aus den vorstehenden Tabellen 4 u. 5 hervorgeht. Andere kleinere Untersuchungsreihen liegen u. a. vor von WELANDER (l) SCHUMM, GASCARD und BANCE, RIEDERER, OVERBECH, HASENSTEIN, BÖHM, DE MICHELE, BOGULJUBOW, GOLA, JULIUSBERG, ALMKVIST (a, d), BALDONI, BLUMENTHAL u. OPPENHEIM (a, b, c, d), MENSCHEL u. v. a.

Ordnet man Organe und Gewebe ihrem Hg-Gehalt nach in einer Reihe an, so sieht die Sache in der Hauptsache so aus, wie Tabellen 4 u. 5 (S. 26—30) zeigen.

1. Die *Nieren* enthalten fast konstant die größte Menge Hg pro Gramm. Auch absolut kommen sie in erster Reihe, ja in der Regel enthält jede Niere mehr als irgendeines der anderen Organe.

2. Von den Nieren ist ein weiter Sprung bis zur *Leber*, die in der Regel den zweiten Platz einnimmt. Aber oft findet man doch ebensoviel, ja bedeutend mehr im Dickdarm. Auch bei anderen Metallen, z. B. Wismut und Blei, findet man die Leber sehr reich an Metall. Das ist leicht verständlich, weil auch die Leber einigermaßen als ein Ausscheidungsorgan betrachtet werden muß (s. S. 32 u. 37).

3. Der *Dickdarm* zeigt ein recht variierendes Verhalten. Manchmal enthält er große Mengen von Hg, und zwar besonders bei Vergiftung durch den Magendarmkanal (s. Tabelle 4, II, IV, V). Sonst enthält er gewöhnlich nur recht kleine Mengen, selbst in Fällen, wo starke Symptome seitens des Magendarmkanals bestehen, ja selbst bei blutigen Diarrhöen mit tiefgehenden pathologisch-

anatomischen Veränderungen der Schleimhaut. Das deutet darauf, daß die in den genannten Fällen sich findenden großen Mengen eher auf Absorption als auf Ausscheidung beruhen. Ist erst einige Zeit nach der Verabfolgung des Hg per os verstrichen, so findet sich gewöhnlich nur recht wenig Hg im Dickdarm.

4. Der *Dünndarm* kann bei Vergiftungen *per os* ebenfalls sehr beträchtliche Mengen, in der Regel jedoch weniger als der Dickdarm enthalten. Sonst pflegt er nicht sehr viel Hg zu enthalten. Aber die Zahlen variieren außerordentlich stark. Auch ALMKVIST fand bei einigen Kaninchenversuchen (d, S. 224) ein stark variierendes Verhalten. Er gab jedoch stark toxische Dosen.

5. Der *Magen* enthält in der Regel nur ganz kleine Mengen, wenn nicht eine unmittelbar vorausgegangene schwere perorale Vergiftung vorliegt. Dann können sich natürlich große Mengen, z. B. nach Einnahme von Sublimat per os, finden.

6. Die *Milz* ist so klein, daß bei kleinen Tieren der Gehalt schwer genau zu bestimmen ist. Aber beim Menschen sind oft recht ansehnliche Mengen gefunden.

7. Das *Herz* enthält in der Regel nur kleine Mengen. Das geht deutlich aus ULLMANNs wie auch aus LOMHOLTs Versuchen bei Patienten hervor. Bei Untersuchungen von Kaninchenherzen fand Verf. etwas mehr. Der Grund hierfür liegt offenbar in kleinen Analysefehlern, weil die zu bestimmenden Mengen an sich so außerordentlich gering waren.

8. Die *Lungen* enthalten in der Regel auch nur kleine Hg-Mengen, jedoch mehr als dem Gehalt der Blutmenge entspricht. Das haben seinerzeit WELANDER (l) und ALMKVIST (a) nachgewiesen.

9. Das *Gehirn* ist nur wenige Male (Tabelle 4) beim Menschen untersucht. Es fanden sich immer nur recht kleine, aber doch deutliche Mengen. Bei Kaninchen hat LOMHOLT etwas größere Mengen gefunden; aber wieder sind die absoluten Zahlen hier so klein, daß schon ein kleiner Analysefehler einen großen Einfluß bekommt. Nur HÜSGEN hat größere Mengen gefunden.

10. Das *Knochengewebe* ist ebenfalls nur einmal untersucht worden (Tab. 4, VI). Es enthält mäßige Mengen.

11. Das *Muskelgewebe* wurde recht oft untersucht; es wurden nur kleine Mengen darin gefunden. In Anbetracht des großen Prozentsatzes, den die Muskulatur beim Körper ausmacht, ist dieser Umstand von großer praktischer Bedeutung.

12. Das *Fettgewebe* ist nur einmal quantitativ untersucht (LOMHOLT). Es fanden sich nur schwache Spuren (entsprechend dem Gehalt an Blut und Stützgewebe?). Qualitativ hat LOMHOLT es mehrmals untersucht, aber nie mehr als ganz geringe Spuren gefunden.

13. Der Gehalt des *Blutes* an Hg ist früher schon erwähnt worden. Er ist immer sehr gering. LOMHOLT hat zahlreiche Patienten während energischer Hg-Kuren untersucht, aber nur ganz kleine Mengen gefunden (Tabelle 6), selbst bei gleichzeitiger recht beträchtlicher Ausscheidung in Urin und Stuhlgang.

In einigen Fällen wurde bei einzelnen Patienten auch die Hg-Verteilung im Blut unter den roten und weißen Blutkörperchen und dem Plasma untersucht (Tabelle 7).

Man sieht, daß selbst auf der Höhe einer energischen Hg-Kur sich kaum mehr als 1–2 mg im Blut per Liter finden. In einzelnen Fällen wurde etwas mehr (2–3 mg) nachgewiesen, aber dann war immer eine Intoxikation vorhanden. Es besteht sicher eine gewisse Beziehung der Hg-Konzentration im Blute zu der im Urin. Hierauf deuten unter anderm die Zahlen, die LOMHOLT bei 4 Kaninchenversuchen fand (Tabelle 6, Nr. 15–18). Aber die kleinen Konzentrationen, die sich im Blut finden, machen es schwer, das im einzelnen nachzuweisen.

Tabelle 6.

		Blutmenge in cem	Quecksilber- gehalt in mg	Quecksilber- gehalt per 100 cem in mg	Harnmenge (24 Stunden) in cem	Quecksilber- gehalt in mg	Quecksilber- gehalt per Liter in mg	Faecesmenge (24 Stunden) in g	Quecksilber- gehalt in mg	
Kranken- versuche	1	150	0,5	0,33	710	1,20	1,69	750	1,6	
	2	700	1,9	0,27		460	1,60	3,48	1000	0,9
	3	70	0,2	0,29		500	1,40	2,80	200	1,0
	4	100	0,10	0,10		940	2,60	2,80	50	0,5
	5	110	0,08	0,07		500	1,40	2,80	150	2,6
	6	110	0,23	0,21		1400	1,80	1,29	50	0,5
	7	105	0,11	0,11		1750	2,00	1,14	150	0,9
	8	110	0,14	0,13		1380	0,90	0,65	75	1,0
	9	110	0,21	0,19		1000	1,70	1,70	250	0,4
	10	230	0,23	0,10		1040	1,21	1,16	190	1,03
	11	250	0,20	0,08		1010	1,57	1,56	190	0,42
	12	270	0,19	0,07		1040	1,62	1,56	110	0,78
	13	135	0,08	0,06		1400	1,58	1,13	220	0,87
Kaninchen- versuche	14	200	0,07	0,04	140	0,47	3,36	75	0,13	
	15	110	0,13	0,12	235	1,23	5,2	3	0,09	
	16	55	0,11	0,20	90	0,72	8,0	8	0,43	
	17	75	0,10	0,13	170	1,05	6,2	4	0,25	
	18	90	0,09	0,10	250	0,81	3,2	4	0,12	

Tabelle 7.

	Blutmenge in cem	Quecksilber- gehalt in mg	Quecksilber- gehalt per 100 cem	Serum in cem	Quecksilber- gehalt in mg	Rote Blut- körperchen in cem	Quecksilber- gehalt in mg	Weisse Blut- körperchen in cem	Quecksilber- gehalt in mg	Harnmenge (24 Stunden) in cem	Quecksilber- gehalt in mg	Quecksilber- gehalt per Liter in mg
19	100	0,19	0,19	55	0,08	45	0,11	—	—	1660	2,2	1,33
20	100	0,20	0,20	50	0,10	45	0,10	5	Spur	1345	3,4	2,53
21	170	0,12	0,07	70	0,04	90	0,06	10	0,02	—	—	—

Das Hg scheint sich im Blut unter den einzelnen Bestandteilen, den Blutkörperchen und dem Plasma gleichmäßig zu verteilen. LOMHOLT hat einige Untersuchungen über diese Verteilung vorgenommen und glaubt unter dem Vorbehalt, der von den kleinen Mengen, um die es sich handelt, diktiert wird, diese Behauptung aussprechen zu dürfen¹. Zweimal sind die weißen Blutkörperchen für sich untersucht worden, und dabei fanden sich, wie erwartet, ganz kleine aber deutliche Spuren. Die Behauptung, daß das meiste Hg im Blut sich in ihnen finden sollte [STASSANO (a, b)], ist kaum haltbar.

14. *Ascitesflüssigkeit*. LOMHOLT hatte Gelegenheit, bei 3 Asciteskranken, die kurz vorher unter Hg-Behandlung gewesen waren, den Hg-Gehalt der durch Punktion entleerten Ascitesflüssigkeit zu untersuchen. Es fanden sich in einem Liter Mengen von 0,2—0,6 mg, also bedeutend weniger als im Blut. Bei Untersuchung der Ascitesflüssigkeit zeigte es sich, daß bei Ausfällung des Eiweißgehaltes alles Hg ausfällt, ferner daß es sich ziemlich gleichmäßig unter die verschiedenen Gruppen von Eiweißstoffen (Globuline und Albumine) verteilt (vgl. Wismut-Kapitel).

¹ Doch muß bemerkt werden, daß die roten Blutkörperchen nicht ausgewaschen wurden, so daß ein Teil des gefundenen Hg anwesendem Plasma zugeschrieben werden muß. Spätere Befunde bei Wismut (s. dort) dürften zu einer Revision der angeführten Befunde anregen.

15. *Galle*. Es liegen teils Untersuchungen von LUDWIG (l) und ULLMANN (h), teils von LOMHOLT (h, S. 33) vor. Es ist sehr schwierig, sich so große Mengen zu beschaffen, daß man sichere quantitative Bestimmungen vornehmen kann. ULLMANN fand jedoch in zwei Fällen (Tabelle 5) 1,0 und 1,25 mg Hg per 100 ccm Galle. Aber qualitativ läßt sich Hg recht oft in der Galle nachweisen (HASSENSTEIN). Bei einem Hund mit Gallenfistel fand ALMKVIST zwar nur geringe Mengen, er betrachtet das aber selbst als einen Ausnahmefall (d, S. 226). Man kann jedoch aus diesen Befunden mit einiger Sicherheit schließen, daß die Konzentration von Hg in der Galle nicht unbeträchtlich sein muß. Ein Mensch produziert etwa 4—800 g Galle täglich, so daß der Leber sicher ein nicht unbeträchtlicher Anteil an der Hg-Ausscheidung zukommt.

16. *Spinalflüssigkeit*. Den meisten Untersuchern ist es nicht gelungen, Hg mit Sicherheit in der Spinalflüssigkeit nachzuweisen. LOMHOLT hat drei Untersuchungen angestellt: einmal an 12 ccm Spinalflüssigkeit eines Mannes, der an einer schweren Hg-Vergiftung litt, die zwei anderen Male an kleinen Mengen Spinalflüssigkeit von einer Reihe Patienten unter Hg-Behandlung, die zu größeren Portionen gesammelt wurden. In allen drei Fällen fanden sich nur ganz kleine Mengen, aber eine Reaktion war ohne Zweifel vorhanden. Man hat also die Sicherheit, daß Hg vom Blutstrom in die Spinalflüssigkeit übergehen kann, ein Umstand, der für die Diskussion der Frage, wie weit eine Hg-Behandlung die Syphilis im Zentralnervensystem beeinflussen kann, eine gewisse theoretische Bedeutung hat.

17. *Fetus*. Wie die Feststellung des möglichen Übergangs von Hg in die Spinalflüssigkeit, so hat es auch Interesse, festzustellen, daß Hg von der Blutbahn der Mutter in die des Fetus übergehen kann. Das ist schon seit langem mehrmals gelungen: VAIDA und PASCHKIS, WELANDER (l), LOMBARDO (g), LOMHOLT (h S. 40). Die Mengen, um die es sich handelt, können, wenn die Mutter in energischer Behandlung ist, wie aus Untersuchungen von LOMHOLT hervorgeht, recht beträchtlich sein. Es fand sich bei einem Abort im 4. Monat, nachdem die Mutter gerade 34 Injektionen bekommen hatte, ein Gehalt von etwa 1 mg, wovon 0,34 mg auf den Fetus selbst, 0,4 auf die Placenta und 0,18 mg auf das Fruchtwasser kamen. Ein Fetus im 7. Monat, dessen Mutter 5 Injektionen bekommen hatte, enthielt ähnliche Mengen. Es wird hierdurch ohne weiteres verständlich, daß die Hg-Behandlung syphilitischer Mütter in der Schwangerschaft eine so große Rolle spielt.

Es sind zahlreiche Versuche gemacht worden, die Zirkulation des Hg auch auf *histochemischem Wege* im Organismus zu verfolgen. Aber das Resultat blieb im großen ganzen negativ. Die sich ergebenden Konzentrationen des Hg sind zu klein, um sich histochemisch nachweisen zu lassen. Das gilt selbst für heftige Vergiftungsfälle. Man kann vielfache Veränderungen im Gewebe selbst als Folge der Hg-Einwirkung nachweisen (ALMKVIST, KOLMER und LUCKE u. v. a.), aber Hg selbst nicht. Nur in den Ausscheidungsorganen scheint es der Fall zu sein. ALMKVIST und LOMBARDO konnten Hg histochemisch als Hg sowohl in den Nieren (d. h. im Epithel, das die Tubuli contorti und den breiten aufsteigenden Schenkel der HENLESchen Schleife bekleidet), in der Darmschleimhaut, als auch in der Mundhöhlenschleimhaut nachweisen. Über diese Verhältnisse siehe Näheres in dem Abschnitt über die „*Quecksilberschädigungen*“ von ALMKVIST.

Die Ausscheidung des Quecksilbers.

Die Ausscheidung des Hg beginnt fast gleichzeitig mit seiner Einführung in den Körper. Schon nach einer halben Stunde kann man seine Anwesenheit im Urin nachweisen. Die Ausscheidung geht jedoch in einem sehr viel langsameren

Tempo als die Aufnahme vor sich und hält nach beendigter Zufuhr sehr lange an. Man hat Hg in kleinen Mengen oft noch mehrere Jahre nach der letzten Zufuhr im Urin nachweisen können. In solchen Fällen hat es sich jedoch um Patienten gehandelt, die mit intramuskulären Injektionen und in der Regel mit Präparaten behandelt waren, die Depots bilden, und aus denen das Hg nur sehr langsam aufgesaugt wird. Das gilt namentlich für das *Oleum cinereum*. Bei dessen Benutzung kann Hg jahrelang (siehe unten S. 65) in den ursprünglichen Depots, in der Muskulatur eingekapselt, liegen bleiben. Von diesen Depots aus kann dann ab und zu eine recht launenhafte, ja lebensgefährliche, starke, plötzliche Absorption zustande kommen. Anders bei der Inunktions- oder Inhalationsbehandlung. Hier finden sich keine solche abgegrenzten Depots. Das absorbierte Hg findet sich überall im Gewebe diffus abgelagert und wird langsam von diesem ausgeschieden. Man hat aber auch unter diesen Umständen die Ausscheidung monate-, ja, jahrelang andauern sehen, indem sie ganz allmählich, nach einer nicht immer völlig regelmäßigen Skala abnimmt (siehe S. 87).

Bei gleichmäßiger Zufuhr von Hg kommt eine Akkumulation im Organismus zustande, und sofern die täglichen Zufuhren einen bestimmten niedrigen Wert übersteigen, wird die akkumulierte Menge wachsen, so daß zuletzt ein Vergiftungszustand eintritt.

Hg ist überall im Körper vorhanden, weshalb auch jedes Sekret und Exkret Hg enthält. Nur in der *Expirationsluft* hat man Hg nicht mit Sicherheit nachweisen können. Dieser Umstand ist schon früher berührt worden; er widerlegt MERGETS und POUCHETS Hypothese von der Anwesenheit des Hg im Blut in „Dampfform“. Allerdings liegt von NAGELSCHMIDT eine Mittellung vor, daß er eine geringe Menge hat finden können. Seine Versuche waren jedoch nicht überzeugend. Er fand nämlich größere Hg-Mengen in der Expirationsluft nur bei solchen Patienten, die mit Inunktionskuren behandelt waren, bei anderen nur Spuren. Seine primitive Technik vermag aber nicht zu verhindern, daß Hg während des Versuchs von der Haut des Patienten verdampft, von ihm eingeatmet und dann mit der Ausatemungsluft durch das angewandte System von Glasröhren mit Jodalkohol geblasen wird. Dagegen gelang es weder JULIUSBERG, DIESELHORST oder LOMHOLT (h, S. 59), das Hg in der Expirationsluft nachzuweisen.

Dagegen finden sich kleine Mengen im *Schweiß*, wie schon von VOIT, KUSSMAUL und OVERBECK (l. c. S. 55) festgestellt ist. Später hat MIRONOVITCH diese Beobachtung durch eine große Anzahl von Untersuchungen (von denen allerdings viele an Patienten bei Inunktionskuren angestellt sind!) bestätigt. MIRONOVITCH hat nur qualitative Untersuchungen vorgenommen. NAGELSCHMIDT stellte als der Erste quantitative Untersuchungen an, indem er seine Patienten in Gummiunterlagen schwitzen ließ. Er fand sehr beträchtliche Mengen, ja manchmal so hohe, wie 4 mg in 400 ccm, daß sich die Frage erhebt, wie weit seine analytische Methode wirklich zuverlässig war. DIESELHORST fand nur ganz kleine Mengen, LOMHOLT (h, S. 58) nur 0,08 mg in 900 ccm Schweiß, der in einer Stunde kurz nach der Injektion von 10 cg Hg-Salicylsäure und 0,6 cg *Pilocarpinium hydrochloricum* gesammelt war.

Unter gewöhnlichen Verhältnissen ist in unserem Klima die Schweißsekretion gewöhnlich so gering, daß die Hg-Ausscheidung, die hierbei stattfinden kann, als bedeutungslos bezeichnet werden darf.

Was von der Ausscheidung mit dem Schweiß gesagt ist, gilt im großen ganzen auch für die Ausscheidung im *Sputum*, doch so, daß die Hauptmasse des Sputums heruntergeschluckt wird, wobei das eingehaltene Hg weiter unten im Magen-darmkanal absorbiert wird. Es handelt sich daher bei dem Speichel nicht eigentlich um eine Ausscheidung aus dem Körper.

Die ersten Untersuchungen über die Ausscheidungen im Sputum verdanken wir OSCAR SCHMIDT. Er fand jedoch nur kleine Hg-Mengen. Spätere umfassende Untersuchungen von OPPENHEIM (a) weisen in dieselbe Richtung. NAGELSCHMIDT fand dagegen gewöhnlich große, ja enorme Mengen bis zu 3 bis 4 mg in 30 ccm Sputum. Aber seine Untersuchungsmethode ist vielleicht etwas angreifbar. LOMHOLT (h, S. 57) fand in einem einzelnen Falle in 115 ccm Sputum 0,06 mg Hg und später in 150 ccm 0,08, also nur kleine Werte.

Auch in der *Milch* Hg-behandelter stillender Frauen hat man Hg in kleinen Mengen gefunden (KLINKE, KAHLER, SIGALAS und SOMMA), ebenso auch im *Menstruationsblut* (VAJDA, PASCHKIS und NIKOLSKY), was jedoch kaum anderes als theoretisches Interesse hat. Dagegen spielt die Ausscheidung durch die *Galle* sicher eine große Rolle (s. oben S. 33).

Die Hauptausscheidung des Hg findet unbedingt im *Urin* und *Stuhlgang* statt. Namentlich über die Ausscheidung im Urin liegen viele umfassende Untersuchungen vor. Es ist viel darüber diskutiert worden, welchen dieser Wege die Hauptmenge des ausgeschiedenen Hg geht. Viele haben behauptet, daß die Darmausscheidung die wichtigste wäre, so viele angesehene Pharmakologen: H. H. MEYER und GOTTLIEB, POULSSON, SCHMIEDEBERG. Dasselbe gilt von SCHNEIDER und KRONFELD und STEIN. Die Untersuchungen der letzteren waren lange Zeit die einzigen direkten, und sie waren recht unvollständig. Andere waren der Meinung, daß die Hauptmasse durch die Nieren hindurchgeht [BÜRGI (b), WELANDER, BUCHTALA], doch ohne das Verhalten bei der Ausscheidung im Darm selbst direkt untersucht zu haben. Es ist jedoch nicht zweifelhaft, daß diese Auffassung die richtige ist.

LOMHOLT hat etwa 400 Analysen vom Tagesurin und etwa 350 gleichzeitige Analysen der Faeces vorgenommen und nur in wenigen Fällen im Stuhl mehr Hg als in der entsprechenden Urinportion gefunden, und nur, wenn die erhaltenen Mengen überhaupt klein waren. In der weit überwiegenden Zahl der Fälle war der Gehalt im Urin größer, ja weit größer, und fast immer, wenn der Gesamtgehalt im Urin im Lauf von 24 Stunden 1 mg Hg überstieg. Im Durchschnitt beträgt die Darmausscheidung nur etwa $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{3}$ der Gesamtausscheidung.

LOMHOLT stellte das eigentümliche Verhalten fest, daß die Ausscheidung im *Urin* in einer recht regelmäßigen Kurve vor sich geht, die im großen ganzen der Zufuhr derart folgt, daß nach einer starken Zufuhr eine kurze Steigerung eintritt, die dann im Laufe einiger Wochen mehr oder weniger langsam bis auf ein Minimum heruntergeht, aber daß dagegen die *Ausscheidung mit dem Stuhl* solchen Regeln nicht folgt. Sie geht in einer mehr launenhaften Weise vor sich. An Tagen großer Totalausscheidung kann sie sehr gering sein, während sie an anderen Tagen sehr beträchtlich sein kann. Sie schwankt innerhalb weniger Tage sehr stark. Vergleicht man die ausgeschiedene Gesamtmenge, so sieht man, daß der Gehalt des Stuhlgangs an Hg bei niedrigen Totalwerten prozentweise am größten ist, also gleich im Beginn, doch namentlich aber am Schlusse einer Kur. Der Stuhl enthält dann recht oft größere Hg-Mengen pro Tag als der Urin (vgl. Tabelle 26). Die regelmäßige Steigerung, die bei einer fortdauernden Zufuhr der Urinkurve immer ihr Gepräge gibt, findet man bei der Stuhlgangskurve fast niemals. Diese letzte scheint also der Konzentrationskurve im Blut nicht zu folgen. Das rührt offenbar von den komplizierten Ausscheidungsverhältnissen im Darmkanal her¹.

¹ Später haben auch COLE und seine Mitarbeiter (f) eine Reihe von Untersuchungen über die gleichzeitige Ausscheidung in Urin und Faeces unternommen. Sie haben schwankendere Befunde bekommen als LOMHOLT, und zwar oft nur verschwindend kleine Mengen im Stuhlgang, besonders bei Injektionsbehandlung.

In den Nieren wird das Hg überwiegend in den Tubuli contorti, sowohl erster wie zweiter Ordnung, und sicher auch in dem breiten aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife [ALMKVIST (a), S. 31] ausgeschieden. Weiteres siehe ALMKVIST „Quecksilberschädigungen“ in diesem Bande.

Man findet im Urin von quecksilberbehandelten Kranken sehr häufig Cylinder ohne gleichzeitig nachweisbare Albuminurie (KLINEBERGER und REISS u. a.). In welcher Form das Hg aus dem Urin ausfällt, oder in welcher Form es aus den Nieren ausgeschieden wird, darüber weiß man nur sehr wenig. Nur scheint es ziemlich sicher, daß das Hg sich in ionogener Form vorfindet, da Hg leicht und recht vollständig auf unedle, mehr elektropositive Metalldrähte, die in den Urin gelegt werden, sich niederschlägt, wie Kupfer, Zink, Messing usw. und zwar am besten, wenn etwas Säure zugesetzt wird. LAQUEUR (l. c. S. 55) hat nachgewiesen, daß der Urin starke Hg-bindende Eigenschaften besitzt. Er zieht mit Leichtigkeit Sublimat aus gehärteten weißen Blutkörperchen aus. Diese Fähigkeit sollte besonders auf der Anwesenheit von Harnsäure, Hippursäure, sauren Salzen, Kreatinin und Ammoniaksalzen beruhen.

Man hat die Einwirkung einer Hg-Behandlung auf die Größe der Diuresis eingehend diskutiert und recht auseinandergehende Verhältnisse gefunden. Die gewöhnliche Meinung ist die, daß Hg-Behandlung die Größe der Diuresis etwas vermehrt [BIEGANSKI, DVOIRA SCHARGORODSKY, BÜRGI (b) u. v. a.]. LOMHOLT fand gewöhnlich zu Beginn einer Kur eine mäßige Oligurie, die nach einiger Zeit nachließ. Bei reichlichem Hg-Gehalt im Urin sieht man fast konstant Diuresissteigerung, und zwar oft eine sehr beträchtliche. BUCHTALA fand dagegen fast konstant beträchtliche Oligurie. Die Ursache dieser Divergenzen ist schwer festzustellen.

Das oben Angeführte gilt für die diuretische Wirkung der Mercurii. Mehrere Hg-Verbindungen besitzen aber besondere diuretische Eigenschaften, so das Kalomel (vg. S. 37) und ganz besonders zwei neuere komplexe, organische Hg-Verbindungen, „Novasurrol“ und „Salyrgan“ (vgl. S. 16), die unter den wirksamsten aller bisher bekannten Diuretica gerechnet werden dürfen, und zwar besonders bei Herzkrankheiten. Bei Nierenkranken dürfen sie nur mit Vorsicht angewandt werden. Sie geben beide bei Retentionszuständen eine starke bzw. kolossale Steigerung der Wasser- und Kochsalzausscheidung. Es scheint nicht zweifelhaft, daß diese Wirkung dem bestimmten komplexen Molekül zukommt, dagegen ist man noch nicht ganz im klaren, ob die Wirkung renalen oder extrarenalen Ursprungs ist. Letzteres ist doch wohl das Wahrscheinliche.

Die Ausscheidung im *Stuhlgang* repräsentiert ein recht kompliziertes Problem. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß durch den ganzen Magendarmkanal eine Ausscheidung von Hg zustande kommt, da alle Sekrete des Organismus Hg in größeren und kleineren Mengen enthalten. Es wurde schon erwähnt, daß das verschluckte Sputum kleine Hg-Mengen enthält. Auch im Mageninhalt findet man kleine Hg-Mengen und ebenso im Dünndarminhalt [LOMHOLT (h), S. 50 ff.]. Im Dickdarminhalt findet man in der Regel bedeutend mehr, unter anderem, weil sich hier immer einer viel längeren Periode entsprechende Nahrungsreste als beim Dünndarm finden. Man ist daher kaum berechtigt, aus dem größeren Gehalt im Dickdarm den Schluß zu ziehen, daß die Ausscheidung vorzugsweise hier stattfindet. Diese Auffassung wird auch von ALMKVIST geteilt (d, S. 222). Der Umstand, daß er histologisch Hg-Körner in der Dickdarmschleimhaut nachweisen konnte, bedeutet an sich nicht, daß eine bedeutende Ausscheidung hier stattfindet, so auch nicht das Auftreten von Ulcerationen, oder daß man in Vergiftungsfällen, wo es zu einer starken Transsudation von Flüssigkeit und Blut kommt, etwas Hg in diesen nachweisen kann (l. c. S. 233 ff.).

Vielleicht wird das meiste Hg schon im Dünndarm, und zwar mit der Galle ausgeschieden. Bekanntlich spielt die Leber im Stoffwechsel aller Schwermetalle eine bedeutende Rolle. Direkte Untersuchungen über den Gehalt der Galle an Hg deuten auch in diese Richtung (siehe oben S. 33).

Vielleicht wird pro Tag mit der Galle sogar mehr Hg ausgeschieden als sich in einer Faecesportion von 24 Stunden findet. Das läßt sich natürlich nur so erklären, daß an einer oder der anderen Stelle des Dünndarms eine Retroresorption im Darm stattfindet, und dasselbe gilt natürlich nicht allein für das Hg, das in der Galle enthalten ist, sondern auch für das mit dem Sputum, dem Magensaft usw. ausgeschiedene. Wo im Dünndarm diese Retroresorption, und in welchem Umfang sie zustande kommt, darüber wissen wir nichts. Wahrscheinlich geschieht es ganz einfach in derselben Weise, wie das Hg der Hg-haltigen, therapeutisch per os verabfolgten Mittel resorbiert wird. Eine solche Retroresorption im Darmkanal ist in der Pharmakologie auch von anderen Schwermetallen, z. B. dem Blei, bekannt.

Wenn man bei tödlicher Hg-Vergiftung nach Einnahme großer Hg-Mengen per os besonders viel Hg im Darm selbst gefunden hat, beruht das vielleicht einfach auf einer Resorption und braucht nicht Ausdruck einer Ausscheidung zu sein.

Ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen dem Hg-Gehalt in den Faeces und ihrer Konsistenz besteht nicht. Man kann viel Hg in Faeces von normaler Konsistenz finden, während man bei anderer Gelegenheit in dünnen Stühlen nur wenig findet. Das Gewöhnliche ist doch, daß sehr viel Hg enthaltende Faeces von etwas lockererer und weicherer Konsistenz als normal sind.

Bekanntlich benutzt man Hg-Verbindungen, namentlich Kalomel, als Laxans. Hier handelt es sich aber nicht um eine resorptive Wirkung im Darm, wenn auch bei dieser Behandlung sehr oft beträchtliche Hg-Mengen aufgenommen werden. Die laxierende Wirkung beruht — wie die diuretische — auf recht komplizierten Verhältnissen (FLECKSEDER), aber diese fallen nicht in das Gebiet dieses Handbuches.

Quecksilber findet sich in den Faeces immer als Hg.

VI. Die Zirkulationsverhältnisse des Quecksilbers bei den gewöhnlichen Behandlungsarten.

Quantitative Untersuchungen.

Bei allen Medikamenten spielt die Frage der Dosis eine entscheidende Rolle. Das gilt besonders für so giftige Stoffe wie Hg, das tödliche Vergiftungen herbeiführen kann. Bei der Hg-Behandlung besteht die Aufgabe, dem Organismus so viel Hg zuzuführen, wie er ohne Gefahr einer ersten Vergiftung vertragen kann. Man muß daher bei jeder einzelnen Behandlungsform untersuchen, in welchem Umfang, mit welcher Schnelligkeit und mit welcher Regelmäßigkeit Hg aufgenommen und in den Kreislauf überführt wird. Bei einer zu hohen Konzentration im Blut wird eine Vergiftung hervorgerufen. Andererseits erstrebt man gerade eine ziemlich hohe Konzentration, da diese es ist, die eine kräftige therapeutische Wirkung bedingt, und man wünscht sie nicht für einen ganz kurzen Zeitraum, sondern eine längere Periode hindurch aufrecht zu halten, weil die therapeutische Hg-Wirkung eine „chronische“ ist, die mehrere Wochen zu ihrer vollen Entfaltung erfordert.

Die Hg-Konzentration im Blut bleibt hier das Entscheidende. Sie kann aus praktischen Gründen leider nicht direkt untersucht werden. Die Konzentration ist so gering — höchstens 1—2 mg per Liter (S. 27) —, daß zu einer Untersuchung große Blutmengen (mindestens 100 g) erforderlich sind, und so

große Blutmengen kann man nur in großen Zwischenräumen demselben Patienten entnehmen. Man muß daher statt dessen die Ausscheidung im Urin und Stuhlgang und namentlich im Urin untersuchen, da der Gehalt im Stuhlgang so unregelmäßig und wechselnd ist (s. S. 35).

Wir wollen nun in Fortsetzung des oben Angeführten die Zirkulationsverhältnisse des Hg bei verschiedenen Applikationsformen besprechen, die in der Syphilisbehandlung Anwendung gefunden haben.

VII. Quecksilberbehandlung durch Inhalation von Dämpfen.

Beim Aufenthalt in einer Hg-Dämpfe enthaltenden Atmosphäre wird der Organismus unmerklich Hg und in ziemlich bedeutender Menge aufnehmen, das im Urin und Stuhlgang leicht nachgewiesen werden kann. Das sieht man deutlich in Krankensälen, wo mehrere Patienten mit Inunktionskuren behandelt werden. Man wird dann bedeutende Hg-Mengen im Urin auch bei Patienten finden, die nicht mit Hg behandelt werden. LOMHOLT (h, S. 10) fand bei einem Gonorrhöekranken, der 30 Tage auf einem solchen Saal bettlägerig gewesen war, 0,8 mg im Tagesurin und 0,5 mg in den Faeces, bei einem anderen nach 58 Tagen 0,2 mg und 0,5 mg und bei einem dritten nach 47 Tagen 0,34 mg und 0,53 mg, Mengen, die ungefähr $\frac{1}{4}$ dessen ausmachen, was man bei einer gewöhnlichen energischen Inunktionskur findet. Eine ähnliche Hg-Absorption findet natürlich bei Personen statt, die viel mit Hg zu arbeiten haben, in Werkstätten, Laboratorien usw. Man muß an solchen Orten für eine kräftige Ventilation sorgen.

Die Frage ist nun: Wie wird dieses Hg durch die Lungen absorbiert? Der Hg-Dampf ist als eine inaktive, aus einatomigen Molekülen bestehende Luftart zu betrachten. Das Natürliche ist, sich zu denken, daß der Hg-Dampf, ebenso wie alle solchen inaktiven Luftarten (Stickstoff, Helium usw.) das Lungenepithel in unveränderter Form passiert und im Blut wie in jeder anderen Flüssigkeit in dem ausgeübten Partialdruck entsprechenden Mengen absorbiert, und danach schnell, wie alles Hg, das mit den Körperzellen in Berührung kommt, zu Mercurio- und Mercurichlorid oxydiert wird, Albuminate bildet und in dieser Form im Blut zirkuliert. Diese Umbildung geht sehr schnell vor sich. LOMHOLT konnte schon nach $1\frac{1}{2}$ Stunden Hg im Urin bei einem Kaninchen nachweisen, das Hg-Dampf eingeatmet hatte. Andere (HERMANN, WIENECKE, JULIUSBERG, l. c. S. 81) glauben jedoch, daß der Hg-Dampf sich verdichtet, sich auf das Lungenepithel und auf das Epithel der Luftröhren niederschlägt, hier oxydiert und erst dann aufgenommen wird. Doch gelang es JULIUSBERG bei Untersuchung von Kaninchen, die 42 Stunden Hg-haltige Luft eingeatmet hatten, nicht, mikroskopisch Hg-Kügelchen nachzuweisen, die auf die Tracheal- oder Bronchialschleimhaut ausgefällt waren. Auch durch Ausspülung der Trachea und Bronchien mit Wasser fand er nur ganz schwache Hg-Spuren im Spülwasser, weit weniger als in den Lungen selbst. Das spricht recht entschieden gegen die vorgetragene Hypothese. Diese bekommt praktische Bedeutung nur in Fällen, wo Luft eingeatmet wird, die mit Hg — für Körpertemperatur — *übersättigt* ist. Dann muß natürlich metallisches Hg in kleinen Kügelchen auf die Schleimhaut ausfallen. Es wird sich dabei in der Regel um Luft handeln, deren Temperatur über der Körpertemperatur liegt, und die sich bei der Berührung mit den Respirationsschleimhäuten abkühlt. Die Quecksilberdampfspannung steigt mit steigender Temperatur sehr schnell, fast 100% für je 10° (MARTIN KNUDSEN). Liegt die Temperatur der Inspirationsluft nur wenige Grade über der des Körpers, kann eine intensive Schwärzung der Schleimhäute der Respirationsorgane infolge des ausgefallenen

Hg eintreten. Dieses ausgefallene Hg kann dann später entweder vom Gewebe oxydiert und von ihm aufgenommen werden oder wieder verdampfen. Im letzteren Fall kann es mit der Expirationsluft entweder entfernt oder in Dampf-Form vom Körper aufgenommen werden. Inwieweit es den einen, wie weit den anderen Weg verfolgt, ist unmöglich zu entscheiden. Aus dem Obigen geht hervor, daß man bei der Frage der Hg-Aufnahme durch die Respirationsorgane genau zwischen den Fällen unterscheiden muß, wo die Inspirationslufttemperatur über der Körpertemperatur liegt, und den Fällen, wo sie darunter liegt.

Die Einatmung von Quecksilberdämpfen bei Zimmertemperatur geht ganz unmerklich vor sich. Es tritt niemals Irritationszustand ein. Das spricht auch bestimmt dagegen, daß ein Niederschlag von Hg auf die Schleimhaut erfolgt. Es pflegt ja immer dort zu einem Irritationszustand zu kommen, wo Hg direkt mit dem Gewebe in Berührung gelangt: auf der Haut, im Darmkanal, bei Einspritzung in die Muskulatur usw.

Wegen der großen Leichtigkeit, womit die Aufnahme von Hg durch die Lungen vor sich geht, hat man versucht, diese Aufnahme zu therapeutischen Zwecken in Form einer Inhalationsbehandlung auszunutzen. Es ist jedoch noch nicht gelungen, die Frage in befriedigender Weise zu lösen. Davon zeugen die zahlreichen verschiedenen Behandlungsmethoden, die in Vorschlag gebracht worden sind, aber von denen noch keine dauernden Eingang gefunden hat. Die meisten vorgeschlagenen Behandlungsarten erstreben Tag und Nacht hindurch eine gleichmäßige Aufnahme kleiner Mengen von Hg-Dampf mit der Inspirationsluft bei gewöhnlicher Zimmertemperatur, indem man die etwas höhere Körpertemperatur dazu benutzt, das Hg zum Verdampfen zu bringen.

Der erste bekanntere Versuch waren hier MERGETS *flanelles mercurielles*: Flanellstücke, die mit metallischem Hg imprägniert waren, in Gaze eingehüllt und dann entweder auf das Kopfkissen des Kranken, um den Hals oder direkt auf die Körperhaut gelegt wurden. Intensivere Resultate erreichte WELANDER (i, j) durch den Gebrauch großer flacher Säcke, die dauernd um die Brust getragen wurden. Diese füllte er ursprünglich mit gewöhnlicher grauer Salbe (Ung. cinereum), später mit Mercuriol (BLOMQUIST), ein Magnesium-Aluminium-amalgam, das ganz fein verrieben wird. Es wird täglich neues Hg in den Sack getan, in der Regel 5 g.

Zu der WELANDERSchen Behandlung mit Mercuriolsäcken sind mehrere umfassende Untersuchungen über die Hg-Ausscheidung im Urin vorgenommen. Die erste längere genaue Untersuchungsreihe über die tägliche Hg-Ausscheidung im Urin, die überhaupt vorliegt, ist an einer Person vorgenommen, die einen solchen Sack mit Mercuriolamalgam trug, und zwar von dem norwegischen Chemiker FARUP (b), der einen Selbstversuch von 36 Tagen unternahm. „Während der ersten 11 Tage wurde das Säckchen, das ununterbrochen, Tag wie Nacht, getragen wurde, zunächst täglich, die nächsten 18 Tage jeden zweiten Tag mit 5 g Mercuriol gefüllt. Zuletzt wurde das Säckchen noch 7 Tage ohne neue Füllung getragen. Im ganzen wurden 100 g Mercuriol verbraucht“.

Der Gehalt des Urins an Hg war folgender der Tabelle 8.

Der Versuch zeigt eine recht gleichmäßig ansteigende, konstante, nicht besonders starke Hg-Ausscheidung, die gleichmäßig abfällt, wenn die Auffüllung unterbleibt.

Auch WELANDER selbst hat zahlreiche Untersuchungen über die Ausscheidung vorgenommen (m), aber nur wenige waren quantitativ. Ausführlichere Untersuchungen sind von MAGNUS MÖLLER und BLOMQUIST (b) an sieben Patienten ebenfalls mit FARUPS Methode vorgenommen. Der Urin wurde periodisch alle 5 Tage gesammelt. Die Resultate waren sehr schwankend;

bei zwei Patienten war der Gehalt nur ganz gering, selten über 1 mg täglich, bei den anderen mehr, in der Regel zwischen 2—4 mg pro Tag, wenn man die ersten Wochen ausnimmt. MÖLLER meint, daß diese Unregelmäßigkeit in der Wirkung die größte und sehr wesentliche Schwäche der im übrigen sehr angenehmen Behandlungsart ist.

Tabelle 8. FARUP: Tägliche Hg-Ausscheidung im Urin bei Anwendung von WELANDERS Mercuriolsäckchen (vgl. weiter Tabelle 26).

Versuchstag	Hg in mg	Versuchstag	Hg in mg
1.	—	20.	0,9
2.	—	21.	0,9
3.	0,3	22.	0,8
4.	0,6	23.	0,9
5.	0,4	24.	1,0
6.	0,6	25.	1,0
7.	0,4	26.	1,3
8.	0,8	27.	1,4
9.	0,6	28.	1,2
10.	0,8	29.	1,2
11.	0,8	30.	0,9
12.	0,7	31.	0,5
13.	0,9	32.	1,1
14.	1,1	33.	?
15.	0,9	34.	1,5
16.	0,7	35.	1,8
17.	1,6	36.	1,4
18.	?	37.	1,5
19.	0,7		

Pro Tag
5 g Mercuriol

Alle 2 Tage
5 g Mercuriol

Alle 2 Tage
5 g Mercuriol

Das Säckchen
fortwährend
getragen ohne
Auffüllung

Später hat BLASCHKO einen sogenannten Merkolintschurz herstellen lassen. Dieser wird mit einer sehr großen Menge Hg versehen und ohne Unterlaß und ohne Nachfüllung während der ganzen Kur am Körper getragen.

BÜRGI (b) hat zwei umfassende, sorgfältige Untersuchungen mit BLASCHKOS Merkolintschurz Nr. III vorgenommen, der bei Beginn der Kur mit 50 g metallischem Hg versehen war. Sie ergaben recht gleichmäßige Resultate, weshalb nur die erste Versuchsreihe mitgeteilt werden soll (Tab. 9).

Die ausgeschiedenen Mengen entsprechen recht genau BÜRGIS Befunden bei einer allgemeinen Schmierkur. Nur schwanken sie vom einen zum anderen Tag etwas mehr und zeigen zum Schluß eine Tendenz zur Abnahme, die sich bei der Schmierkur nicht findet, die aber leicht verständlich ist, weil der Schurz nach Beginn der Kur keine neue Hg-Auffüllung bekommen hatte.

Tabelle 9. Tägliche Hg-Ausscheidung (in Milligramm) im Urin bei Anwendung von BLASCHKOS Merkolintschurz III (BÜRGI).

Versuchstag	mg Hg	Versuchstag	mg Hg	Versuchstag	mg Hg
1.	Spur	15.	2,0	29.	2,3
2.	Spur	16.	1,3	30.	2,6
3.	0,5	17.	1,1	31.	0,9
4.	1,3	18.	0,9	32.	1,1
5.	0,5	19.	2,1	33.	1,3
6.	0,9	20.	2,3	34.	1,5
7.	0,6	21.	0,4	35.	1,4
8.	0,8	22.	2,1	36.	1,5
9.	0,7	23.	1,8	37.	1,8
10.	1,3	24.	1,2	38.	0,9
11.	1,4	25.	1,6	39.	1,8
12.	0,5	26.	1,4	40.	1,2
13.	1,3	27.	1,2		
14.	1,8	28.	1,9		

Eine andere etwas abgeänderte Form der Inhalationsbehandlung ist die KROMAYERSche Maske, die aus „einem leichten, mit einer doppelten Lage Mull überzogenen Drahtgestell besteht; der Mull ist mit Quecksilber in feinsten Verdünnung imprägniert“. Diese Maske wird vor dem Gesicht befestigt, und der Patient atmet 8—9 Stunden durch die Maske. Die von KROMAYER nach der FARUPSchen Methode vorgenommene Urinuntersuchung gab sehr gleichmäßig ansteigende, kräftige Ausscheidung von 2,1 mg in den ersten 24 Stunden bis 5 mg am 18. Tag, ist also recht befriedigend.

Von einer etwas anderen Art sind einige Behandlungen, wo Hg-haltige Salbe in die Nase gebracht wird. THALMANN bedeckte 3—4 mal täglich die Naseninnenseite mit einer dünnen Schicht einer 50%igen Hg-Salbe. WELANDER (m) hat diese Behandlung aufgenommen und in zwei Fällen die Ausscheidung nach FARUPS Methode untersucht. Er fand nach mehrtägiger Behandlung in beiden Fällen ganz bedeutende Hg-Mengen im Urin (3—7 mg in 24 Stunden). Die Behandlung wird jedoch kaum mehr angewandt.

Eine ähnliche Behandlung wurde später von CRONQUIST (a, b) angegeben.

Die oben erwähnten Inhalationsbehandlungen basieren alle auf einer Temperatur der Hg-Dämpfe, die die Körpertemperatur nicht übersteigt, und wo man also keine Hg-Ausfällung auf die Schleimhäute der Respirationsorgane riskiert.

Ganz anderer Art sind dagegen die uralten „Quecksilberräucherungen“, wobei metallisches Hg oder ein Hg-Salz (Kalomel, Zinnober) durch direkte starke Erwärmung zur Verdampfung gebracht wird. Auf diese Weise konnten unberechenbar große, ja kolossale Hg-Mengen in Dampfform gebracht werden, und durch ihre Inhalation wurde bei den Patienten dann oft eine tödliche Vergiftung bewirkt. Sie sind daher auch in den zivilisierten Ländern ganz außer Brauch gekommen. Eine etwas abgeänderte, weniger gefährliche, aber auch weit weniger wirksame Methode besteht darin, die Einwirkung der Dämpfe auf den Körper zu begrenzen.

Es ist auch der Versuch der Inhalationsbehandlung durch direkte Erhitzung des Quecksilbers und auf eine Weise unternommen worden, die dabei eine Dosierung zuläßt (ENGELBRETH). Er schlug zunächst vor, die Inspirationsluft eine im Wasserbad erhitzte Hg-Patrone passieren zu lassen, aber später ging er zur Erhitzung auf elektrischem Wege über. Jede Sitzung dauert nur 20 Minuten bis $\frac{1}{2}$ Stunde. Die Resultate sollen gut sein, aber der häufige Wechsel der Technik und speziell die starke Erhöhung der Erwärmungstemperatur macht eine Beurteilung schwierig. Er benutzt neuerdings Temperaturen bis zu 80°, aber bei so hohen Temperaturen müssen notwendigerweise große Ausfällungen des verdichteten metallischen Hg auf die Tracheal- und Bronchialwände zustande kommen, die jede Dosierung illusorisch machen und dabei die Möglichkeit schwerer Vergiftungen eröffnen.

In den letzten Jahren hat GUTMAN wieder die Inhalationsbehandlung einer systematischen Untersuchung unterworfen, ohne doch prinzipiell Neues zu bringen. Durch eine Reihe von Tierexperimenten wurde festgestellt, daß das Vergiftungsbild durch Hg-Einatmung ganz dasselbe ist, wie bei allen anderen Formen der Hg-Behandlung. Durch Verwendung eines speziellen Apparates läßt sich der Hg-Gehalt der eingeatmeten Luft recht genau kontrollieren, wodurch eine einigermaßen genaue Dosierung ermöglicht wird. Das Hg wird nicht auf die Schleimhaut des Mundes und Rachens niedergeschlagen und eine Reizung der Lungen kommt nicht vor. Über die Menge des vom Körper aufgenommenen Hg finden sich keine genauen Angaben.

Will man die Inhalation warmer, mit Hg-Dämpfen gesättigter Luft in rationeller Weise anwenden, so müßte das durch Einrichtung eines kleinen Zimmers mit ganz konstanter Temperatur geschehen, wo die Luft dauernd mit Hg-Dampf

gesättigt ist. Auf diese Art könnte man eine einigermaßen gute Dosierung erzielen, und man hätte den Vorteil, daß jeder Patient eine Hg-Dampfmenge einatmete, die seinem Stoffwechsel, d. h. seinem Körpergewicht, entspräche.

VIII. Die Quecksilberbehandlung durch Einreibung von quecksilberhaltiger Salbe in die Haut.

Die Behandlung der Syphilis mit Einreibung Hg-haltiger Salben ist eine bis auf das Mittelalter zurückgehende Methode. Obwohl es eine grobe empirische Methode ist, wird sie doch noch sehr viel angewendet, besonders in Hospitälern, wo ihr unreinlicher Charakter nicht ein so ernstes Hindernis für ihre Durchführung wie in der ambulanten Praxis bildet.

Es wird nur ein ganz kleiner Teil des in die Haut verriebenen Hg absorbiert. Man kann daher nicht im eigentlichen Sinne von einer Dosierung sprechen. Gleichwohl zeigen sowohl die klinische Erfahrung, als auch die Untersuchungen über die Ausscheidung, daß bei ihrer Anwendung und Dosierung, die sich durch die Tradition der Jahrhunderte als die klassische durchgesetzt hat, eine kräftige und überraschend regelmäßige Ausscheidung zustande kommt.

Die gewöhnlich angewandte Salbe ist das bekannte Unguentum cinereum. Es ist das eine Schweinefettsalbe, die 33 % metallisches Hg in sehr fein verriebener Form enthält. Es sind jedoch auch andere Salbengrundlagen angewendet worden. 3—6 g dieser Salbe werden jeden Tag gründlich in die Haut verrieben. Es wird jeden Tag die Hautpartie gewechselt, so daß dieselbe Hautpartie nicht öfter als an jedem 5. oder 7. Tag benutzt wird. Nach Beendigung eines Turnus wird die Haut durch ein Bad gereinigt, und man beginnt darauf wieder von neuem.

Es ist verständlich, daß diese viel angewandte und eigentümliche Kur Anlaß zu einer Fülle von Diskussionen gegeben hat, die ein Menschenalter hindurch die medizinischen Zeitschriften gefüllt haben. Erst in diesem Jahrhundert ist man zu einer gewissen Übereinstimmung über die Wirkungsart der Kur gekommen.

In der Mitte des vorigen Jahrhunderts rechnete man nur mit einer „percutanen“ Aufnahme des Hg. Erst später wurde man sich klar, daß ein Teil des Hg verdampft und durch die Lungen aufgenommen wird. Eine viel diskutierte Frage war dabei: „*Wie dringt das Hg durch die Haut hindurch?*“ Ursprünglich glaubte man, daß die feinen Kügelchen einfach durch die Haut hindurch gerieben werden könnten. Diese Auffassung hatte auch OVERBECK, ja er meinte selbst das nachweisen zu können:

„Auf diese Weise habe ich somit das Vorhandensein regulinischen Quecksilbers im tierischen Organismus aus Einreibungen mit Ung. cinereum sehr häufig konstatieren können“. „Stets war das Vorhandensein der Hg-Kügelchen in der Tiefe der eingeriebenen Hautpartien und im Unterhautzellgewebe leicht nachzuweisen“. „Dieselben liegen stets verstreut in den tieferen Schichten der Epidermis bis zu den Papillen wie im Corium. Niemals habe ich gefunden, daß sie die Epidermis intakt gelassen und nur in den tiefen Schichten des Coriums... sich vorgefunden hätten.“ OVERBECK fand Hg-Kügelchen auch in den Eingeweiden bei Tieren, die mit Schmierkuren behandelt waren, z. B. in den Nieren, der Leber, im Blut und in den Faeces.

Spätere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß es sich um Kunstfehler bei der Präparation oder geradezu um Beobachtungsfehler gehandelt hat.

Die wirklichen Verhältnisse sind endlich unwiderleglich von FÜRBRINGER durch umfassende, sehr sorgfältige Untersuchungen festgestellt. Sein Endresultat war folgendes: „Im Bereich der meisten Haartaschen konnte die Gegenwart der Hg-Kügelchen auf das unzweideutigste erkannt werden. Immer lagerten sie dem Haare selbst dicht an, waren an stärkeren Haaren nur selten

über die Mitte des Balges hinaus zu verfolgen und erreichten nirgends die Gegend der Papille“. „Die Ausführungsgänge der Talgdrüsen wiesen die Kügelchen ebenfalls auf“. „Im Drüsenkörper habe ich ausnahmslos die Kügelchen vermißt“. „In Schweißdrüsen konnte ich die Anwesenheit der Hg-Kügelchen nur im Bereich der konischen Mündung der Gänge konstatieren“. „Im Bereich der tiefen Epidermisschichten und des Coriums war der Befund negativ“. „Ich lehne ein Wandern der Hg-Kügelchen durch die intakte Epidermis auf das bestimmteste ab“ (l. c. S. 499—500). Anders, wenn die Haut lädiert war. Dann fand FÜRBRINGER nach einer energischen Einreibung „im Bereich der Verletzung zahllose kleinste Metallkügelchen in den Interstitien des Coriums.“ „Nur selten sind einzelne derselben in die tiefen Cutisschichten und das Unterhautbindegewebe verfolgbar“. „Verletzte Capillaren zeigen sich ebenfalls von kleinsten Metallkügelchen durchsetzt“ (l. c. S. 500—501).

Wenn spätere Untersucher, z. B. PINNER, zu abweichenden Ergebnissen gekommen sind und Hg-Kügelchen im *Corium* haben finden können, obwohl die Epidermis unbeschädigt war, so hat man den Eindruck, daß das auf einer weniger sorgfältigen Technik beruhen dürfte. Über die Aufnahme des Hg, das in die Follikel eingerieben ist, hat FÜRBRINGER die Anschauung, „daß die in den Haartaschen und Talgdrüsen resp. deren Gängen deponierten Hg-Kügelchen der grauen Salbe infolge des dauernden Kontaktes mit dem Eiweiß, Fett, flüchtige Fettsäuren, Kochsalz usw. enthaltenden Hauttalg durch die Phase der Oxydulbildung in eine lösliche wirksame Hg-Verbindung überführt werden müssen“.

Vor kurzem hat auch ZWICK die Untersuchungen von FÜRBRINGER im Tierversuch nachgemacht und dessen Befunde durchaus bestätigen können. Es fanden sich spärlich Hg-Kügelchen im Stratum disjunctum, die Hauptmasse in den Trichtern der Haartaldrüsen, den Follikeln und in den Mündungen und Ausführungsgängen der Talgdrüsen, kein Hg in den intakten Epidermisschichten und in der Cutis. Weiter wurde eine allmähliche Umwandlung der anfangs spiegelnden Hg-Kügelchen beobachtet. Sie werden matt, eckig und zuletzt ganz krystallinisch, polyedrisch, wahrscheinlich durch Oxydul- und Salzbildung.

In den letzten Jahren hat namentlich SÜSSMANN umfassende Untersuchungen über die Absorptionsverhältnisse des Hg durch die Haut bei Anwendung der offizinellen grauen Salbe vorgenommen. Er beschäftigt sich jedoch namentlich mit den quantitativen Verhältnissen und meint durch zwei Versuche an Katzen als Minimum der Hg-Aufnahme folgende Verhältnisse konstatieren zu können (über die Einzelheiten der sehr komplizierten, aber sicher einwandfreien Versuchsanordnung siehe das Original):

	Katze III	Katze IV
Wirkungsfläche	200 qcm	200 qcm
Einwirkungszeit	27 Tage	33 Tage
Hg im Kot	3,3 mg	3,5 mg
„ „ Harn	2,0 „	2,4 „
„ „ Körper	2,4 „	1,7 „
Zusammen	7,7 mg	7,6 mg
Hg-Aufnahme im Tagesdurchschnitt	0,286 mg	0,230 mg
Mittlere Permeabilitätsgröße (pro 100 qcm Hautfläche)	0,143 „	0,115 „

Es ist somit nicht daran zu zweifeln, daß das Hg der grauen Salbe in einem gewissen Umfange durch die Haut der Warmblüter in den Körper einzutreten vermag. Über die Art und Weise des Eindringens sagen die Versuche nichts Sicheres aus. Die Hornschicht war, wie die Versuche mit Schwefelammonium

zeigten, mit gelöstem Hg-Salz nicht merklich imbibiert; vielleicht besteht die FÜRBRINGERSche Ansicht zu Recht, daß für diese Applikationsweise des Hg die Haarbälge und Talgdrüsen die vorzüglichsten Resorptionsstätten sind (l. c. S. 233).

Damit sind wir mitten in einem der anderen uralten Streitpunkte, nämlich dem, *wie das Hg aufgenommen wird*. Es muß ja auch in Erstaunen setzen, daß dieses fast edle Metall, das sich so relativ schwer oxydieren läßt, von der Haut oxydiert wird.

Mehrere Autoren waren dann auch ursprünglich der Meinung, daß nur „alte“ Salbe wirksam wäre, weil sie dann ranzig würde. Beim Ranzigwerden bilden sich freie Fettsäuren, und unter deren Einwirkung wird das Hg aus einer unwirksamen metallischen zu einer wirksamen und löslichen oxydierten Form, dem Quecksilberoxydul, übergeführt. OVERBECK bekam jedoch bei Hunden und Katzen durch Gebrauch „einer chemisch reinen Metallsalbe“ mindestens ebenso kräftige Wirkungen wie bei „einer reinen fettsauren Oxydulsalbe“. „Fast scheint indes die größere Intensität der Einwirkung der einfachen Metallsalbe zugeschrieben werden zu müssen“ (l. c. S. 64–66).

Später hat NEGA umfassende Untersuchungen über die Urinausscheidung bei Patienten unter dem Gebrauch der „reinen“ Hg-Salbe einerseits und Hg-Oleat andererseits vorgenommen. Dieser Vergleich fiel auch zum Vorteil der reinen Salbe aus (l. c. S. 97).

Es hat sich also gezeigt, daß man bei Inunktion eines reinen Ung. cinereum bei ganz unlädieter Haut ein Eindringen minimaler Hg-Kügelchen in die oberste Schicht der Haarfollikel und in die Ausführungsgänge der Talgdrüsen und in geringerem Grad auch der Schweißdrüsen erzielt, und daß das Hg von innen absorbiert wird. Es ist wahrscheinlich, daß das Hg vor der Absorption infolge der Einwirkung der Fettsäuren der Haut oxydiert wird. Aber man darf die Möglichkeit doch nicht von der Hand weisen, daß ein Teil der eingedrungenen Hg-Kügelchen durch die Körperwärme zur Verdampfung gebracht und in Dampfform durch die Haut aufgenommen wird. Die erste Erklärung ist jedoch die wahrscheinlichere.

Kürzlich hat MENSCHEL diese ganze Frage einer erneuten Untersuchung unterzogen und namentlich auf die Fehlerquelle hingewiesen, die darin liegt, daß bei jeder grauen Salbe, die so wie die officinelle mit Schweinefett zubereitet ist, sehr schnell chemische Umsetzungen mit Bildung fettsaurer Hg-Seife vor sich gehen. Mittels HÜSGENS analytischer Methode fanden sich folgende Zahlen für den Prozentgehalt an Hg, das sich in Form von Hg-Seife in verschiedenen Salbenproben vorfand:

Alter und Herstellung der Salbe	Vom ges. Hg als Seife
I. In Apotheke angefertigt, frisch	0,03%
II. In Apotheke angefertigt, nach 2 Monaten	0,5 %
III. Fabrikmäßig hergestellt, Alter unbekannt	2,3 %
IV. Fabrikmäßig hergestellt, mindestens 3 Jahre alt	15,7 %

Es geht hieraus hervor, daß frühere Untersuchungen, bei denen nicht ausdrücklich auf diesen Umstand Rücksicht genommen ist, nicht beweisend sein können. MENSCHEL meint, daß diese Seifenbildung ein konstantes Zwischenstadium in der Hg-Aufnahme durch die Haut ist, und wenn sie auch bei der Berührung der Haut mit frischer Salbe stattfindet, muß man doch annehmen, daß die Aufnahme von Hg in die Haut schneller durch eine Salbe geschieht, wo die Umbildung zum Teil schon stattgefunden hat.

Auch SÜSSMANN und ZWICK (s. oben) meinen, daß Hg vor seiner Aufnahme durch die Haut diese Umbildung durchmachen muß. SÜSSMANN sagt

(l. c. S. 182): „Es ist nun keineswegs nötig, daß das Hg von vornherein in dieser resorptionsfähigen Form auf die Haut gebracht wird. Beim Zusammentreffen mit dem aus Neutralfetten und anderen Fettsäureestern bestehenden Hauttalg werden auch die bloßen Oxyde eine Verseifung herbeiführen und zum Teil in fettsaure Salze übergehen. Vielleicht, wenn auch sicher in geringerem Maße, findet sogar eine Umsetzung anderer Salze der Metalle zu Fettseifen statt. Ja, es erscheint gar nicht ausgeschlossen, daß die feinzerstäubten Metalle selbst mit Hilfe des Luftsauerstoffes, den sie vermöge ihrer großen Oberfläche reichlich absorbieren, in die resorptionsfähige Form fettsaurer Salze überführt werden“.

Was die Frage der Löslichkeit der Hg-Salze in Wasser und in *Fett* betrifft, so sagt SÜSSMANN, daß man mit den fettsauren Salzen und, wenn auch in geringerem Grad, mit dem Chlorid rechnen muß.

Und trotz alledem ist mit diesen Feststellungen die Frage, ob die fettlöslichen Quecksilbersalze nun auch wirklich die ganze Dicke der Oberhaut zu durchdringen vermögen, noch keineswegs beantwortet. Es tritt hier eine besondere Komplikation hinzu, welche ihren Grund in dem Salzcharakter der fraglichen Verbindung hat. Fettlöslich ist eben nur das nichtdissoziierte Salz; dieses allein vermag die Plasmahaut zu passieren. In dem wasserhaltigen Zellprotoplasma wird aber eine teilweise Spaltung der Moleküle eintreten, und die freien Metallionen werden Albuminatfällungen erzeugen können, welche ein Weiterwandern des metallischen Anteils verhindern.

In der letzten Hälfte des neunzehnten Jahrhunderts erhob sich ein *dritter*, ebenso weitgreifender Streit. Man war sich schon lange klar darüber, daß eine Verdampfung des Hg der grauen Salbe stattfindet, die bei der Inunktionskur in die Haut verrieben wird, und daß das dabei verdampfende Hg durch die Lungen sowohl von den Patienten selbst als auch von anderen aufgenommen werden könnte. Aber WELANDER (d—j) gebührt die Ehre der Feststellung, daß es ein sehr *wesentlicher* Teil des dem Körper bei der Inunktionskur zugeführte Hg, ja vielleicht die Hauptmasse ist, was durch die Lungen eingeatmet wird. Er hat daher konsequent die Anwendung einer Anwendungsart vorgeschlagen, die ganz besonders darauf ausgeht, eine reichliche Hg-Verdampfung zu veranlassen durch Verwendung einer großen Salbenmenge zu jeder einzelnen Einreibung nämlich, so daß zunächst eine geringere Salbenmenge eingerieben und danach eine reichliche Salbenmenge darüber gestrichen wird. Hierdurch erreichte er eine kräftigere Resorption als durch die übliche Behandlung.

Von anderer Seite wurde das stark bestritten, und zwar von SCHUSTER (e—g), der eine Inunktionskur anwendet, die ganz überwiegend auf die percutane Absorption hinzielt. SCHUSTER hat gerade bei dieser Kur stärkere Hg-Elimination im Urin als andere Untersucher bei der üblichen Behandlung gefunden. Er nimmt eine Abseifung der Haut unmittelbar vor jeder Einreibung vor, gebraucht eine seifenartige Salbengrundlage, so daß sie leicht eindringt, und die Einreibung wird sehr gründlich von einem geübten Masseur vorgenommen. Dagegen wird die Salbe schon nach 24 Stunden wieder abgewaschen. Hierdurch wird die Verdampfungsfläche sehr verkleinert. Seine Urinanalysen sind teils mit SCHUMACHER-JUNGS, teils mit FARUPS Methode gemacht. Bei täglicher Einreibung von 4—6 g Salbe fand SCHUSTER im Tagesurin schon nach den ersten 24 Stunden 3 mg und nach 4 Tagen 7,56 mg. Danach fällt die Ausscheidung und schwankt in sehr unregelmäßiger Weise. Diese Werte sind tatsächlich bedeutend größer als die von anderen Untersuchern bei gewöhnlichen Schmierkuren gefundenen, aber sie sind auch mit einer anderen analytischen Methode gefunden als der, mit der sie verglichen werden.

Auch COLE, GERICKE und SOLLMANN (b) sind der Meinung, daß die percutane Absorption die wichtigste ist. Sie beobachteten jedenfalls keine Herabsetzung der therapeutischen Wirkung der Inunktionsbehandlung, wenn sie die eingeriebene Hautpartie sofort nach der Einreibung mit Benzin reinigten. Wenn sie aber so weit gehen (d—h), der pulmonalen Absorption irgendwelche praktische Bedeutung abzusprechen, kann man mit ihnen nicht übereinstimmen. Ihre Beweise sind hier durchaus nicht überzeugend. Die Frage nach der Überlegenheit eines Resorptionswegs über den anderen wird natürlich am zweckmäßigsten experimentell gelöst. Das ist von vielen versucht worden, aber ohne daß die Resultate überzeugend wären. Die wertvollste Untersuchungsreihe stammt von JULIUSBERG, der allein eine wirklich zuverlässige Technik benutzt hat.

Er nahm zuerst einige Patientenversuche mit Inunktionskuren vor, indem er durch luftdichten Abschluß der eingeriebenen Hautpartien die pulmonale Absorption ausschloß. Er fand dabei nur eine schwache therapeutische Wirkung und bei schätzungsmäßiger Urinuntersuchung nur sehr kleine Hg-Mengen im Urin. Er schließt (l. c. S. 75), „daß das Hg der grauen Salbe, dessen Dämpfe durch einen Verband an ihrer Weiterverbreitung gehindert werden, nur eine geringe resp. gar keine Wirksamkeit entfalten kann“. Es wurden dann zwei Reihen von Tierversuchen mit 8 Hunden angestellt. Die Hunde bekamen alle graue Salbe auf die vorher rasierte Brust verrieben. Bei 4 Hunden wurde die Einatmung des Quecksilberdampfes verhindert, bei 4 anderen wurde sie zugelassen. Die Hunde wurden nach 2—3 Tagen getötet und Niere und Leber bei ihnen auf Hg untersucht.

Tabelle 10. JULIUSBERG: Hg-Absorption durch die Lungen, s. Text.

1. In der ersten Reihe fand sich		mg Hg	mg Hg
		Leber	Niere
Hund 1	0,7	0,6
„ 2	0,4	0,6
„ 3	0,8	0,6
„ 4	0,6	1,5
Im ganzen		2,5	3,3 = 5,8
2. In der zweiten Reihe fand sich		mg Hg	mg Hg
		Leber	Niere
Hund 5	0,8	1,4
„ 6	1,3	0,8
„ 7	1,0	1,0
„ 8	1,4	1,6
Im ganzen		4,5	4,8 = 9,3

JULIUSBERG schließt (S. 78), „daß eine Aufnahme von Hg nach Inunktion auch bei vollständigem Ausschluß der Atmung stattfinden kann, andererseits sowohl durch die Lunge, wie durch die Haut beträchtliche Hg-Mengen in den Körper gelangen, daß aber, wie es scheint, dem Lungenwege eine größere Bedeutung als dem Hautwege zukommt“.

Man könnte sich über den letzten Passus vielleicht etwas wundern. In Serie 2 ist die Resorption durch die Haut nicht ausgeschlossen, zieht man aber von diesen Versuchen die bei der Serie 2 gefundenen, von der cutanen Absorption stammenden Werte ab, so findet man im Gegenteil, daß es der kleinste Teil ist, der zurückbleibt und der der Resorption durch die Lungen zugeschrieben werden muß.

Man geht vielleicht nicht sehr fehl, wenn man die beiden Resorptionswege etwa miteinander gleichsetzt. Klinische Erfahrungen zeigen ja auch, daß

eine sorgfältige Einreibung von großer Bedeutung ist: Patienten, die sich, ohne Intoxikationssymptome zu bekommen, selbst eingerieben haben, bekommen sofort Stomatitis, wenn die Einreibung von einem geübten Masseur übernommen wird.

Von Bedeutung für die Größe der erzielten Wirkung sind besonders folgende drei Faktoren: 1. die Größe des eingeriebenen Hautareals; 2. die Sorgfalt, mit der die Einreibung vorgenommen wird; 3. die Menge der verwendeten Salbe.

Gehen wir nun schließlich zu den vorliegenden Untersuchungen, von der bei der Schmierkur stattfindenden Ausscheidung, über, so finden wir, daß die Zahl der Untersucher sehr groß ist. Die meisten Untersuchungen sind jedoch nur qualitative, schätzungsmäßige und haben jetzt nur historisches Interesse. Größere Urinuntersuchungen allein sind besonders von WELANDER (a, d, m), WINTERNITZ, BÜRGI (b), SCHUSTER (g), MAGNUS MÖLLER (b), HANS BUCHTALA u. v. a. vorgenommen.

Gleichzeitige Untersuchungen von Urin und Faeces sind von KRONFELD und STEIN, DIESELHORST, LOMHOLT (e, h, j, k) und COLE u. a. vorgenommen worden; auch SÜSSMANN machte einige Untersuchungen an Katzen. Bei den beiden ersten handelt es sich jedoch nur um sporadische Untersuchungen.

WELANDERS erste Untersuchungen waren nach ALMÉN SCHILLBERGS qualitativer Methode ausgeführt, die jedoch eine recht genaue Schätzung gestattet. Die von WINTERNITZ wurden mit seiner eigenen, sehr umständlichen, aber recht genauen Methode angestellt. Er untersuchte die Ausscheidung nicht täglich und fand nur recht niedrige Zahlen: 0,0 mg per Tag nach 6 Tagen, 0,55 mg nach 12 Tagen, 0,49 mg nach 18 Tagen, 1 mg nach 21 Tagen pro Liter.

DIESELHORST hat nur gelegentlich eine Untersuchung an einem einzelnen Patienten mit einer nicht ganz einwandfreien Methode vorgenommen. SCHUSTERS Resultate sind schon besprochen (S. 45); seine Befunde waren recht schwankend, zum Teil sehr hohe.

BÜRGIS (b) klassische Untersuchungen sind mit der FARUPschen Methode (S. 17) unternommen. Sie sind sehr umfassend und zuverlässig. BÜRGI nahm an im ganzen 5 Patienten tägliche Urinalysen von 32 bis zu 42 Tagen vor. Zwei von ihnen sind unten in toto mitgeteilt (Tabelle 11).

Verf. führte zwei Serien von 38 bzw. 45 Tagen aus. Er untersuchte sowohl Urin als auch Stuhlgang. Diese Serien sind unten zusammen mit den zwei Journalen von BÜRGI mitgeteilt (vgl. Tabelle 11 und Abb. 1).

Alle vier Versuche zeigen einen besonders gleichmäßigen Verlauf, beginnen mit ganz kleinen Werten, steigen im Laufe von 3 Wochen allmählich bis zu Werten an, die etwa um 2 mg täglich im Urin liegen, und halten sich danach recht konstant. Man beobachtet hiernach nur unbedeutende Steigerung. LOMHOLTS Untersuchungen zeigen, daß die Ausscheidung im Stuhl etwa ein Drittel der des Urins ausmacht, und daß sie recht unregelmäßig ist, und zwar mehr als sich dadurch erklären ließe, daß die Faeces unregelmäßiger als der Urin entleert werden. Besonders auffällig ist es, daß man während der Behandlung fast keine Steigerung sieht.

BUCHTALA (l. c. S. 272) hat eine kurze Untersuchung über die Hg-Ausscheidung im Urin bei einem Patienten vorgenommen, der 3 g täglich die ersten 10 Tage bekam. Die gefundenen Resultate stimmen ganz mit den schon angeführten überein. Dasselbe gilt für COLES (e) Untersuchungen. Doch sind seine Befunde recht schwankend und im ganzen bedeutend niedriger als die von BÜRGI und LOMHOLT.

Tabelle 11. Hg-Ausscheidung bei der Inunktionskur.

BÜRGI			LOMHOLT						
Versuchstage	I	II	Versuchstage	I			II		
	Täglich 2 g eingerieben, ausgesetzt am 7., 14., 21., 28., 35.	5 g täglich, nie ausgesetzt, besonders energische Kur		Täglich 3 g eingerieben	Täglich 3 g eingerieben	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamte Hg-Ausscheidung mg	Urin Hg-Gehalt mg
	Hg mg	mg		Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamte Hg-Ausscheidung mg	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamte Hg-Ausscheidung mg
1.	—	0,4	1.	0,3	—	0,3	0,6	0,6	1,2
2.	?	0,8	2.	0,4	0,5	0,9	0,1	0,1	0,2
3.	0,1	1,1	3.	0,3	[0,4]	0,7	0,1	0,4	0,5
4.	—	0,9	4.	0,3	0,3	0,6	0,3	0,4	0,7
5.	0,2	1,25	5.	0,2	0,2	0,4	0,8	0,7	1,5
6.	0,1	1,5	6.	0,8	0,6	1,4	0,8	0,5	1,3
7.	0,25	1,5	7.	0,5	0,9	1,4	0,7	0,4	1,1
8.	0,3	1,7	8.	1,0	0,7	1,7	1,0	0,5	1,5
9.	0,5	1,3	9.	2,4	1,7	4,1	0,8	0,9	1,7
10.	0,75	1,8	10.	1,4	0,3	1,7	0,8	0,7	1,5
11.	0,7	1,8	11.	1,6	—	1,6	0,7	0,1	0,8
12.	1,1	1,55	12.	1,5	0,5	2,0	0,6	1,1	1,7
13.	1,5	2,2	13.	1,5	—	1,5	1,1	0,3	1,4
14.	1,75	2,1	14.	1,4	1,7	3,1	0,6	0,5	1,1
15.	1,6	2,6	15.	1,4	1,3	2,7	0,8	1,7	2,5
16.	1,6	2,6	16.	1,1	0,5	1,6	1,1	—	1,1
17.	1,6	1,8	17.	1,5	—	1,5	1,8	0,8	2,6
18.	1,5	2,2	18.	[1,8]	0,4	2,2	1,5	1,2	2,7
19.	1,8	2,5	19.	2,1	1,5	3,6	1,1	1,1	2,2
20.	2,0	1,9	20.	[1,9]	—	1,9	1,8	1,1	2,9
21.	1,9	2,5	21.	1,9	0,4	2,3	0,7	0,1	0,8
22.	1,85	2,1	22.	1,2	0,5	1,7	1,0	0,8	1,8
23.	1,75	1,8	23.	2,1	0,4	2,5	1,8	1,1	2,9
24.	1,5	2,3	24.	1,7	0,4	2,1	1,8	0,3	2,1
25.	1,9	2,25	25.	2,0	0,5	2,5	2,1	0,4	2,5
26.	2,1	2,5	26.	2,1	1,0	3,1	1,0	0,4	1,4
27.	1,8	2,0	27.	2,1	0,7	2,8	2,0	0,3	2,3
28.	2,0	2,75	28.	2,2	0,7	2,9	1,6	0,4	2,0
29.	2,1	3,0	29.	2,5	0,8	3,3	2,6	0,4	3,0
30.	2,15	2,1	30.	[3,0]	—	3,0	1,5	0,6	2,1
31.	2,25	3,1	31.	3,9	[0,9]	4,8	2,4	1,0	3,4
32.	2,2	2,8	32.	1,8	0,9	2,7	1,8	1,2	3,0
in 32 Tagen	40,85	62,7	33.	2,0	1,0	3,0	1,2	0,5	1,7
33.	2,3	—	34.	1,7	0,6	2,3	1,0	0,4	1,4
34.	2,0	—	35.	1,4	[0,4]	1,8	2,8	0,3	3,1
35.	2,1	—	36.	1,7	—	1,7	1,2	0,6	1,8
36.	2,2	—	37.	1,8	1,1	2,9	1,6	0,5	2,1
37.	2,4	—	38.	2,2	—	2,2	2,8	1,0	3,8
38.	2,3	—	39.	—	—	—	2,2	0,9	3,1
39.	2,1	—	40.	—	—	—	2,5	0,9	3,4
40.	2,25	—	41.	—	—	—	2,7	0,6	3,3
41.	2,4	—	42.	—	—	—	3,0	0,5	3,5
42.	2,3	—	43.	—	—	—	3,6	1,5	5,1
			44.	—	—	—	3,0	0,2	3,2
			45.	—	—	—	2,7	1,1	3,8
	63,2	—		60,7	21,8	82,5	67,7	29,1	96,8

Außer mit den offizinellen Präparaten von Ung. cinereum sind Versuche mit verschiedenen anderen Salben, teils mit einer anderen Salbengrundlage, teils mit anderen Hg-Verbindungen angestellt. Eine andere seifenartige Salbengrundlage ist schon vor langer Zeit von SCHUSTER und mit befriedigendem

Resultat in Vorschlag gebracht worden. Die dabei gefundenen Ausscheidungsmengen waren ja auch recht hohe (s. S. 45).

Erwähnt muß auch das seinerzeit sehr viel, jetzt wegen seiner unzureichenden Wirkung allerdings nur wenig angewandte Ung. Hydrargyri colloidalis werden („Mercurkolloid“, „Hyrgol“, das von O. WERLER eingeführt wurde. Dieses enthält 10% kolloidales Hg und wird in Dosen von 2—4 g täglich angewandt.

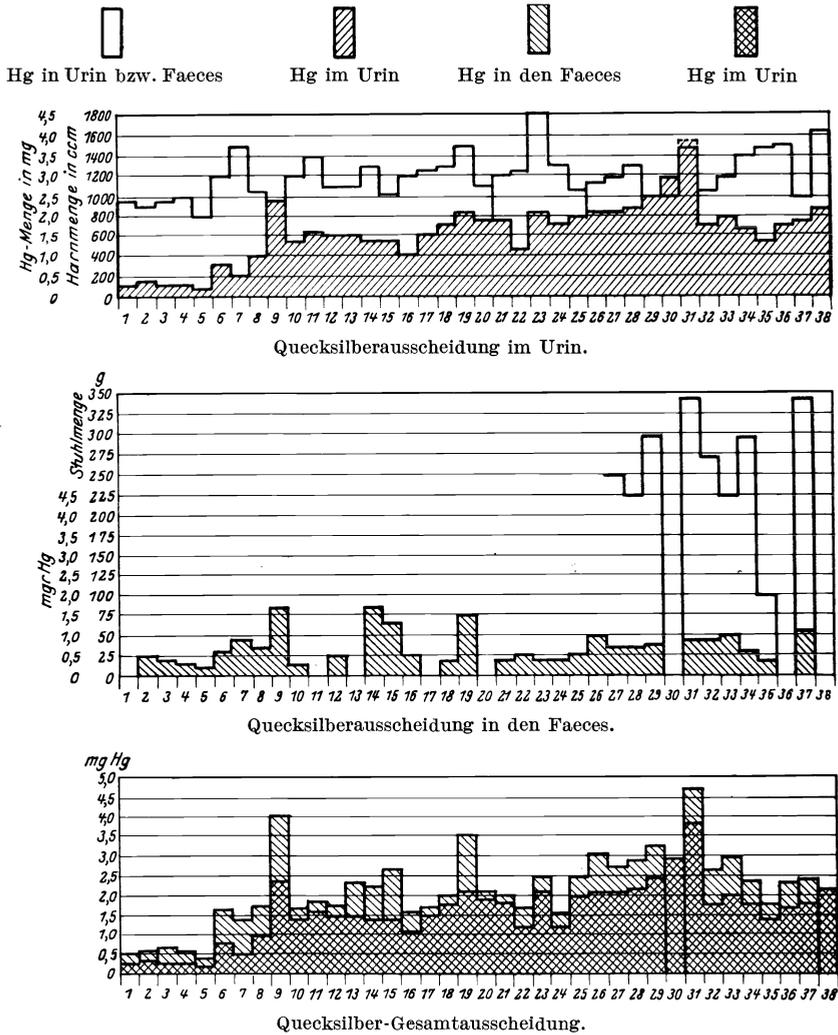


Abb. 1. Quecksilberausscheidung bei der Inunktionskur.

Die Ausscheidung im Urin wurde von ESCHBAUM untersucht, der mittels seiner eigenen Methode nur ganz kleine Mengen selbst nach mehrwöchentlicher Behandlung fand (0,06—0,27 mg in 2 Liter Urin). Etwas größere, aber doch stark variierende Mengen fand AUFRECHT nach derselben Methode, bis 1,4 mg in 2140 ccm Urin nach Anwendung von 200 g Salbe.

Außer metallischem Hg sind auch andere Hg-Verbindungen, wenn auch durchweg mit recht mittelmäßigen Resultaten, zur Injektion angewandt worden, so u. a. Kalomel.

Die Ausscheidung bei den Kalomelinjektionen sind u. a. von BUCHTALA untersucht, und zwar bei Benutzung von Kalomel, das in einer patentierten Salbengrundlage („Ebagaa“) verrieben war. Er untersuchte (l. c. S. 292) Patienten teils bei täglicher Verreibung von 6 g einer 15⁰/₀ Kalomel enthaltenden Salbe, während 14 bzw. 11 Tagen, teils einen Patienten, der 3 g einer 30⁰/₀igen Salbe 7 Tage lang bekommen hatte. Die gefundenen Resultate zeigen ein gleichmäßiges Ansteigen bis zu Werten, die recht genau den von BÜRGI und LOMHOLT mit dem offizinellen Präparat gefundenen entsprechen.

NEISSER und SIEBERT machten auch Versuche mit einer Kalomelolsalbe, die 45⁰/₀ kolloidales Kalomel enthielt, welches 75⁰/₀ Kalomel und 25⁰/₀ Eiweißstoffe enthält: 66⁰/₀ Hg. 10 g wurden täglich eingerieben, und gewöhnlich ließ sich nach der 5. Einreibung das Hg im Urin auffinden. Aus weiteren Verdunstungsversuchen und mikroskopischer Untersuchung eingeriebener Hautstellen beim Kaninchen (bei den Unguentum cinereum-Tieren ist die Salbe tief in die Follikel eingedrungen, und das Hg ist in Form sehr feiner Körnchen nachzuweisen. Bei dem Kalomel-Tier sind nur die Mündungen der Follikel mit großscholligen HgCl-Teilchen angefüllt) ging doch hervor, daß — entsprechend den klinischen Beobachtungen — sowohl die respiratorische wie die percutane Resorption des Kalomelols der des Unguentum hydrargyri cinereum unterlegen ist.

Als eine Art Injektionskur muß auch UNNAS Quecksilbergleitpuder, Pulvis fluens Hydrargyri, angesehen werden, ein trockenes Präparat von Hg mit Lycopodium. Es liegen über dieses Präparat allerdings keine chemischen Untersuchungen über die Ausscheidung vor. Dasselbe gilt von ähnlichen Präparaten, die von SKLARZ, DELBANCO u. a. untersucht sind.

IX. Interne Verabreichung von Quecksilber.

Die Absorptionsverhältnisse des Hg im Verdauungskanal stellen ein sehr vielgestaltiges und verwickeltes Gebiet dar, das noch durchaus nicht klargelegt ist. Direkte Untersuchungen sind sehr schwer anzustellen. Sie erfordern Tierversuche mit Anlegung von Fisteln. Das ist bisher nur von NEMSER mit Kalomel geschehen. Im übrigen verfügt man nur über wenige sehr kurze Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin. Untersuchungen der Faeces lassen sich aus naheliegenden Gründen hier nicht anstellen. Für die innere Behandlung gilt, daß nur ein sehr geringer Bruchteil des Aufgenommenen zur Aufnahme in den Körper gelangt.

Zunächst muß erwähnt werden, daß das vom Körper zusammen mit den Drüsensekreten im obersten Abschnitt des Verdauungskanales ausgeschiedene Hg weiter unten wieder absorbiert wird, und zwar das im Sputum, im Magensaft und in der Galle enthaltene Hg (vgl. oben S. 37). Das Hauptinteresse knüpft sich aber hier natürlich an das Hg, das zu therapeutischen Zwecken verabfolgt ist. Hg-Präparate werden auch zu anderen als antisiphilitischen Zwecken benutzt. Kalomel z. B. viel als Diureticum und als Laxans. Eine Untersuchung dieser Anwendung fällt aber außerhalb des Rahmens unserer Aufgabe.

Es dürfte zweckmäßig sein, die vielen verschiedenen Hg-Präparate, die zur Anwendung kommen, in drei Hauptgruppen: Mercurisalze, Mercurosalze und metallisches Hg einzuteilen. Die wichtigsten Untersuchungen über die Ausscheidung verdanken wir WELANDER (a, m), WINTERNITZ, BÖHM, NEMSER, BÜRGI (b) und BUCHTALA.

Was zunächst die *Mercurisalze* betrifft, so verursacht das Verständnis ihrer Aufsaugungsverhältnisse keine theoretischen Schwierigkeiten: Mercurichlorid, Mercurijodid usw. werden direkt lösliche Albuminate bilden und auf diese Weise aufgesaugt werden können.

Etwas schwieriger ist es mit den *Mercurosalzen*, z. B. dem Kalomel. Von ihm wird nur ein sehr kleiner Prozentsatz absorbiert, der Rest geht mit den Faeces ab. Für die Aufnahme des Kalomel liegen im wesentlichen zwei Möglichkeiten vor: 1. Es könnte einfach in Sublimat überführt und in dieser Form aufgesaugt werden. In dieser Beziehung spielt es eine Rolle, daß Kalomel in wässriger Lösung immer eine geringe Menge Sublimat abspaltet (etwa $\frac{1}{235}$ des Ganzen), wonach sich ein Gleichgewichtszustand einstellt. Verschiebt sich dieser dadurch, daß Sublimat beseitigt wird — wie das durch die Bildung von Albuminaten immer geschieht —, wird der Prozeß der fortgesetzten Sublimatabspaltung ständig weitergehen. Dieser Prozeß wird durch die Anwesenheit von NaCl und HCl begünstigt. Denn hierdurch wird die Konzentration freier Mercuri-Ionen verringert, indem sich komplexe Verbindungen bilden, und folglich wird die Umbildung von Kalomel zu Sublimat weiterschreiten. Im Verdauungskanal findet sich aber bekanntlich sowohl HCl als auch NaCl.

Auf eine andere Möglichkeit ist von NEMSER hingewiesen worden. Er fütterte Hunde, denen eine Darmfistel angelegt war, mit Kalomel. Es zeigte sich nun, daß das Kalomel im Dünndarm teilweise zu einer löslichen Verbindung, die nicht Sublimat ist, umgebildet wird, über deren Art aber NEMSER übrigens keine Aufschlüsse gibt. Im Magen selbst geht diese Umbildung nur in geringem Umfang vor sich. Salzsäure und Pepsin scheinen im Vergleich mit dem Pankreas- und Darmsaft nur eine schwache Wirkung zu haben. Galle löst Kalomel überhaupt nicht. Diese Versuche an Hunden werden durch Versuche *in vitro* bestätigt. Die Resorption des Kalomels beginnt bei Hunden erst im Ileum. Liegt die Fistel höher oben, bekommt man keine Resorption. Im Dickdarm finden sich keine löslichen Hg-Verbindungen. Hier wird alles schnell zu HgS (Mercurosulfid) umgebildet. Die Resorption muß also im Dünndarm stattfinden.

Auch *metallisches Hg* und *Mercurosulfid* (Zinnober) kann aufgenommen werden, aber nur langsam und in sehr kleinen Mengen. Das ist für metallisches Hg von WINTERNITZ an Kranken und für Mercurosulfid von COENEN durch Tierversuche nachgewiesen. Wie die Absorption dieser zwei Präparate vor sich geht, darüber weiß man sehr wenig, außer daß man dem Körpergewebe überhaupt einen oxydierenden Einfluß auch auf metallisches Hg zuschreiben muß.

In der Praxis benutzt man metallisches Hg für die interne Syphilistherapie kaum mehr, dagegen sowohl Mercuri- als auch Mercurosalze. Von beiden wird nur ein sehr geringer Prozentsatz absorbiert, besonders von Mercurverbindungen.

Für *Mercurverbindungen* liegen nur ganz wenige, verstreute, recht unsichere und im wesentlichen nur qualitative Untersuchungen vor, so von KRONFELD und STEIN über Sublimat. Diese zeigen eine schwache Ausscheidung im Urin, aber KRONFELD und STEINs Befunde geben überhaupt sehr niedrige Werte.

Für die Mercurverbindungen verfügen wir über ausführlichere Untersuchungen. Am ausführlichsten sind die von BÜRGI. Er untersuchte vier Patienten, jedoch nur zwei von ihnen während längerer Zeit. Von diesen bekam der eine Hydrargyrum jodatum flavum, der andere Kalomel (Tabelle 12).

Die von BÜRGI gefundenen Resultate zeigen eine schnell steigende, kräftige, im ersten Fall sogar besonders kräftige Ausscheidung. Demgegenüber sind die von anderen Untersuchern (WELANDER, WINTERNITZ) gefundene Werte nur klein. Während BÜRGI's Zahlen sogar eine größere Hg-Resorption als bei einer gewöhnlichen Inunktionskur aufweisen, haben andere sie weit schwächer gefunden. Die Ursache dieser Nichtübereinstimmung ist wahrscheinlich die folgende: Die Verhältnisse im Verdauungskanal sind sehr kompliziert und bei den einzelnen Personen so wechselnd, daß es immer große individuelle Unterschiede geben

muß. Das kennt man ja auch gerade bei dieser Behandlung so gut von der Klinik her. Bei einigen Patienten bekommt man eine schnelle kräftige Wirkung, ja Intoxikation durch eine Behandlung, die bei anderen nur eine schwache Wirkung ausübt. Aber namentlich besteht ein großer Unterschied in der Art, wie die Behandlung vom Magen-Darmkanal selbst vertragen wird. Manche bekommen sofort Diarrhöen, selbst bei kleinen Dosen. Bei diesen läßt sich eine energische Wirkung auf diesem Wege selbstverständlich überhaupt nicht durchführen. Einer von BÜRGI eigenen Fällen war von dieser Art (Nr. 2). Der Versuch mußte schon nach wenigen Tagen wegen Diarrhöe abgebrochen werden. BÜRGI ist sich über diese Verhältnisse selbst klar, aber sie werden in einer Polemik von WELANDER (m) sehr stark betont.

Tabelle 12. Quecksilberausscheidung im Harn bei interner Verabreichung. (Nach BÜRGI.)

I.		II.	
Hg ₂ J ₂		Hg ₂ Cl ₂	
1.	Versuchstag —	1.	Versuchstag —
2.	0,02 g	2.—7.	0,014 g × 3
3.—19.	0,02 „ × 3	8.	0,014 „ × 1
20.—39.	0,02 „ × 4	9.	—
		10.—36.	0,014 „ × 3
Versuchstag	Hg in mg	Versuchstag	Hg in mg
1.	0,0	1.	0,0
2.	Spur	2.	0,3
3.	0,8	3.	1,2
4.	1,4	4.	0,9
5.	2,4	5.	1,7
6.	3,0	6.	1,3
7.	3,4	7.	2,2
8.	3,2	8.	2,0
9.	2,2	9.	1,6
10.	1,9	10.	2,9
11.	2,5	11.	3,0
12.	3,0	12.	3,7
13.	3,2	13.	4,1
14.	2,9	14.	3,6
15.	2,5	15.	2,6
16.	2,6	16.	3,0
17.	2,8	17.	1,2
18.	1,9	18.	1,6
19.	3,7	19.	2,0
20.	4,25	20.	2,5
21.	4,25	21.	1,6
22.	3,7	22.	2,2
23.	3,4	23.	1,9
24.	3,0	24.	2,5
25.	3,5	25.	3,2
26.	4,2	26.	3,2
27.	4,5	27.	4,2
28.	4,5	28.	3,5
29.	3,0	29.	3,7
30.	5,2	30.	3,0
31.	4,2	31.	2,2
32.	5,4	32.	2,1
33.	2,7	33.	2,6
34.	3,0	34.	2,6
35.	4,9	35.	1,7
36.	3,8	36.	3,0
37.	4,0	37.—39.	84,6 mg
38.	4,2		
39.	4,0		
123,1 mg			

Eine besondere Aufmerksamkeit erfordern die Ausscheidungsverhältnisse beim Gebrauch von Kalomel in großen Dosen, als Diureticum oder Laxans. BÜRGI gab einem Manne 0,2 g Kalomel täglich in 2 Tagen und bekam folgende starke Ausscheidung in den ersten 5 Tagen: 1,2—5,3—7,2—6,2—5,8 mg. WINTERNITZ fand unter ähnlichen Verhältnissen eine bedeutend geringere Ausscheidung und so auch WELANDER (m). Es besteht jedoch kein Zweifel, daß man bei dieser Verwendung von Kalomel in der Regel eine schnelle und kräftige Sättigung des Organismus mit entsprechend starker Ausscheidung bekommt, wenn es auch eine Ausnahme ist, daß sie so bedeutende Werte wie in den von BÜRGI untersuchten Fällen erreicht. In Anbetracht dessen muß es als wohl-motiviert angesehen werden, eine oder zwei solch große Dosen Kalomel als Einleitung zu einer Schmierkur zu verabfolgen, bei der sonst erst nach längerer Zeit eine Sättigung des Organismus mit voller therapeutischer Wirkung erzielt wird [LOMHOLT (i)].

Wegen der stark belästigenden, lokal irritierenden Eigenschaften der meisten Mercuri- und Mercurverbindungen auf den Verdauungskanal hat man kompliziertere, besser verträgliche Präparate herzustellen versucht. Eines der bekanntesten ist das *Mergal*, ein Mercurosalz der Cholsäure mit Zusatz von Albuminum tannicum. Es liegen über dieses Präparat eine Reihe Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin und Stuhlgang, im Schweiß und Sputum von NAGELSCHMIDT, eine andere Reihe über den Urin allein von FÜRTH vor. Die gefundenen Werte sind jedoch so groß, daß sie sich ganz von allem unterscheiden, was andere Untersucher festgestellt haben. Man fühlt sich zur Annahme versucht, daß es sich um Analysefehler gehandelt haben könnte.

BUCHTALA hat auch 2 Patienten untersucht, die täglich 6 *Mergal*kapseln bekamen, jede 0,05 g cholsaures Hg mit einem Hg-Gehalt von 11,6 mg enthaltend. Er fand im Lauf von 10 Tagen eine recht schwache, schnell ansteigende Ausscheidung, die mit 0,1—0,2 mg begann, bis zu 0,3—0,4 mg täglich im Laufe von 4—5 Tagen anstieg und sich dann ungefähr gleich blieb. Nach diesen Untersuchungen zu urteilen, die mit BUCHTALAS eigener, sehr zuverlässiger Methode vorgenommen sind, dürfte *Mergal* ein sehr schwaches Präparat sein. Ein anderes ähnliches Präparat ist *Merjodin* (dijodparaphenolsulfosaures Hg). Dieses hat BUCHTALA auch an 2 Patienten und mit ganz ähnlichen Ergebnissen wie beim *Mergal* erprobt. Es wurden 6 Pillen täglich verabfolgt. Die Anfangsausscheidung lag bei 0,1—0,2 mg per 24 Stunden, stieg im Laufe weniger Tage bis zu 0,5—0,7 mg und hielt sich für den Rest der Zeit ungefähr bei diesen Werten.

X. Die Injektionsbehandlung.

Die wichtigste von allen Arten der Einbringung des Hg in den Organismus ist die Einspritzung. Sie wurde zuerst im Jahre 1856 von dem Engländer CH. HUNTER (subcutane Injektionen von Sublimatlösung) angewandt. Der Italiener SCARENZIO war der erste, der unlösliche Salze (Kalomel) in Emulsion gebrauchte (1864), der Österreicher LANG der erste, der eine metallische Hg-Emulsion anwandte (1885).

Die Einspritzung kann auf dreifach verschiedene Art erfolgen: subcutan, intramuskulär und intravenös.

a) Subcutane Injektionen

waren zunächst die üblichen, aber sie sind jetzt überall von den intramuskulären verdrängt, die weniger schmerzhaft sind, schneller resorbiert werden und dabei eine vollständigere Absorption ohne Bildung so starker Infiltrate geben.

b) Intravenöse Injektionen.

Bei Einspritzungen ins Blut hatte man gehofft, eine schnellere und direktere Hg-Wirkung als mit den gewöhnlichen intramuskulären zu erzielen. Sie wurden zuerst von BACELLI vorgeschlagen, der Einspritzungen dünner Sublimatlösungen in eine Armvene anwandte.

Diese Behandlungsart hatte jedoch den großen Übelstand, daß sie oft Irritation der Venenwände hervorrief, so daß sich Thrombosen bildeten, und diese konnten wiederum das Risiko tödlicher Komplikationen mit sich bringen. Die Behandlung war also recht gefährlich und recht beschwerlich. Sie erforderte täglich oder jeden zweiten Tag eine intravenöse Injektion, und das wird besonders unangenehm, weil die Venen zur Thrombosierung neigen. Die klinischen Resultate übertrafen die auf anderem Wege erhaltenen nicht. Dies scheint von sämtlichen angewandten Verbindungen zu gelten, sowohl von einfachen Salzen, HgJ_2 , HgCl_2 usw., wie von komplizierten Verbindungen (Asurol, Novasurol, Embarin, Cyarsal usw.), wie schließlich auch von kolloiden Hg-Verbindungen, von metallischem Hg sowohl als auch vom Kalomel, das in den letzten Jahren in ziemlicher Ausdehnung angewandt wurde (Hyrgol, Hydrargol, Mercodel, Kalomeldiasporal usw.). Das kann nicht verwundern, da die Hg-Behandlung eine typisch *chronische* Behandlung ist. Eine plötzliche Überschwemmung der Blutbahn mit Hg ist durchaus nicht erwünscht. Bei Betrachtung der Ausscheidungsverhältnisse sieht man, daß ein sehr großer Teil des injizierten Hg den Organismus sehr schnell verläßt, und, verglichen mit der entsprechenden Menge bei intramuskulärer Injektion, deshalb sicher nur geringen Nutzen bringt. Einige Versuche von BUCHTALA (l. c. S. 289) an Kaninchen zeigen das deutlich. Er injizierte 3,6 mg Hg (in Form von Tyrosin-Quecksilber) einem Kaninchen ins Ohr, einem anderen vom selben Gewicht dieselbe Menge in die Glutealmuskulatur. Das erste Kaninchen schied im Urin die ersten 24 Stunden 1,97 mg Hg (mehr als die Hälfte), in den nächsten 24 Stunden 0,58 mg aus, das andere 0,41 mg und 0,23 mg (s. auch die Tab. 5, S. 29).

Ähnliche Verhältnisse fand BÜRGI bei Versuchen mit intravenösen Sublimatinjektionen am Menschen (Tab. 13).

Es geht aus diesen Versuchen mit großer Deutlichkeit hervor, daß die Hg-Ausscheidung nach intravenöser Sublimatinjektion augenblicklich beginnt, daß sie sofort sehr bedeutend wird, daß sie von Tag zu Tag nicht nennenswert wächst, und daß sie schnell fällt, wenn die Injektionen aufhören. Es kommt also nur in geringem Grad zu einer Akkumulation.

Nach einer Injektionsserie wird mehr als die Hälfte des injizierten Hg eliminiert sein, was man sonst bei keiner Form von Injektionsbehandlung sieht. Man bemerkt den eigentümlichen Unterschied in der Größe der Ausscheidung bei Injektion ganz kleiner Mengen von 1—2,5 mg und bei größeren von z. B. 10 mg. Von den ersten wird praktisch alles Hg an demselben Tag mit dem Urin ausgeschieden, bei letzterer knapp die Hälfte. Der Rest muß dann mit den Faeces ausgeschieden oder im Organismus abgelagert werden. Daß das wirklich geschieht, wird man aus einem von BUCHTALA (l. c. S. 288) vorgenommenen Kaninchenversuch ersehen. Hier wurden 5 cg Tyrosin-Quecksilber (Gehalt 18 mg Hg) injiziert, was das Tier in 20 Stunden tötete. Es fanden sich bedeutende Hg-Mengen im Urin (3,75 mg Hg), in den Faeces dagegen nur eine geringe Menge (0,29 mg Hg). In den Organen fanden sich gleichfalls reichliche Hg-Mengen, ungefähr in der gewöhnlichen Weise verteilt (Tab. 5). Im ganzen fanden sich von den injizierten 18 mg 9,58 mg, also etwas über die Hälfte.

Tabelle 13. Quecksilberausscheidung im Harn bei intravenösen Sublimatinjektionen. (Nach BÜRGER.)

Fall I.		Fall II.	
Versuchstag	Hg-Ausscheidung mg	HgCl ₂ -Injektion in mg pro Tag	HgCl ₂ -Injektion in mg pro Tag
1	0,0	2,5	0,0
2	0,1		Spur
3	1,0		0,7
4	1,8	5,0	1,1
5	1,7		0,8
6	1,5		1,75
7	1,9		1,9
8	2,0		1,8
9	2,3	7,0	2,05
10	2,25		2,2
11	2,0		2,3
12	2,4		2,1
13	2,6		2,3
14	2,5		2,3
15	2,65		2,2
16	2,6	10,0	2,4
17	2,75		2,3
18	2,75		2,4
19	2,9		
20	2,6		
21	[2,7]		
22	2,8		
23	2,95		
24	2,75		
25	2,2		
26	1,5		
27	1,6		
28	0,7		
29	0,8		
30	0,4		
58,7			

In den letzten Jahren sind die intravenösen Hg-Injektionen von neuem in großem Maßstab wieder aufgenommen worden, nämlich auf Vorschlag von LINSER als Beimischung zum Salvarsan (*Mischspritze*). Es wurde ebenso wie früher Sublimat angewandt, aber namentlich verschiedene zusammengesetzte Hg-Verbindungen (z. B. Novasurol, Embarin, Cyarsal usw. s. S. 10ff.), die den Vorzug haben, nicht wie Sublimat sofort Ausfällungen bei Mischung mit Salvarsan zu geben. Die Hg-Mengen, die auf diese Weise dem Organismus zugeführt werden können, sind jedoch recht klein, so daß die Hauptwirkung dieser Mischinjektionen zweifellos dem Salvarsan zugeschrieben werden muß. Als Hg-Behandlung bleibt die Behandlung recht schwach und unterscheidet sich in ihrer Wirkungsart kaum von den früheren intravenösen Behandlungsarten.

Es scheint, als ob durch Mischung mit Salvarsan bei allen den angewandten Präparaten, aber mit verschiedener Schnelligkeit, eine Ausfällung von kolloidem Hg, in der Regel ganz außerordentlich fein verteilt, vor sich geht.

Der größte Vorzug der Behandlung ist, daß sie so außerordentlich bequem ist, insofern Salvarsanbehandlung doch verabfolgt werden muß, ferner daß die Hg-Wirkung schnell zur Entfaltung kommt. Bezüglich dieser Behandlung siehe übrigens den Abschnitt: P. LINSER, *Mischspritze*.

c) Intramuskuläre Injektionen.

Wenn man heutigentags von der Injektionsbehandlung der Syphilis mit Hg spricht, denkt man, abgesehen von der Mischspritze, praktisch fast nur an die intramuskuläre Behandlung.

Die Injektion wird gewöhnlich mit 5—6 cm langen schmalen Kanülen in den *Musculus gluteus maximus* gemacht. Es spielen bei dieser Behandlung eine Menge Umstände mit, die sowohl die Resorptionsart wie die Resorptionsschnelligkeit beeinflussen. Den größten Einfluß hat zweifellos die Art der Hg-Verbindung, die zur Anwendung kommt. Die Präparate zerfallen in dieser Beziehung in vier Gruppen, die je ein recht verschiedenes Verhalten zeigen: 1. Präparate, die in Wasser löslich sind; 2. Präparate, die in Wasser unlöslich oder nur sehr schwer löslich sind; 3. metallisches Quecksilber (graues Öl, Mercuriol, kolloidales Hg). 4. Eine letzte, für sich stehende Gruppe bilden verschiedene neue aromatische Verbindungen. Sie finden sich auf S. 8ff. besonders besprochen. Wir wollen uns später mit jeder dieser Gruppen und mit der Schnelligkeit, mit der sie resorbiert werden, näher beschäftigen. Die Resorptionsschnelligkeit kann man entweder direkt am Tier durch Untersuchung des Metallgehaltes der injizierten Depots nach verschiedener Zeit studieren, oder durch die Röntgenaufnahme, oder schließlich durch Untersuchung der Ausscheidung.

Wir wollen uns zunächst mit den anatomischen Veränderungen in der Muskulatur beschäftigen, die nach Injektion der verschiedenen Hg-Präparate stattfinden und mit verschiedenen Verhältnissen, die für die Schnelligkeit, mit der das Hg an der Injektionsstelle absorbiert wird, eine wichtige Rolle spielen.

1. Mechanische Verhältnisse bei der Injektion.

Die Flüssigkeitsmengen, die mit den verschiedenen Hg-Auflösungen resp. -Aufschwemmungen injiziert werden, sind in der Regel gering. Sie variieren etwa zwischen 0,1 und 2 ccm. Ihnen allen gemeinsam ist, daß durch den Einstich der Nadel und durch die Injektion der Flüssigkeit ein kleines Trauma verursacht wird, dessen Größe natürlich von der Größe der injizierten Flüssigkeitsmenge abhängt. Eine wesentliche Rolle für die Größe der hervorgerufenen Gewebläsion spielt die hervorgerufene Blutung. Sie ist in der Regel ganz klein; wird aber ein größeres Gefäß getroffen, kann sich, sowohl an der Injektionsstelle als auch längs des Stichkanals, ein kleines Hämatom entwickeln, z. B. in der Subcutis, sei es nun, daß hier ein Gefäß im Stichkanal verletzt ist, oder daß das Blut aus der Muskulatur durch ihn zurückläuft und ein kleines Hämatom bildet. Ein solches Hämatom kann ab und zu in eine gewöhnlich aseptische Vereiterung übergehen. Die bakterielle Suppuration gehört bei diesen Injektionen zu den großen Seltenheiten. Fast alle Injektionsflüssigkeiten von Hg-Präparaten werden nämlich nach ganz kurzer Zeit von selbst steril. Wenn eine Eiterung auftritt, ist es deshalb fast immer eine aseptische, die durch die irritierende Wirkung des Hg auf das Gewebe verursacht ist.

Wenn nach vollzogenem Einstich durch die Kanüle Blut ausfließt, was keineswegs sehr selten der Fall ist, so bedeutet das entweder, daß man gefäßreiches Granulationsgewebe früherer Injektionsstellen getroffen hat, oder daß die Kanülenspitze ganz einfach in einem Gefäßlumen liegt. Wenn man in letzterem Fall injiziert, so ist die Möglichkeit gegeben, daß die Injektionsflüssigkeit aus der Nadel ganz in das Gefäßsystem hinein und nicht, wie beabsichtigt, in das Gewebe ausfließt. Man macht mit anderen Worten ganz oder teilweise eine intravenöse und nicht eine intramuskuläre Injektion. Wenn man später nach einer unter solchen Umständen gemachten Injektion nachsucht, um das injizierte Depot zu exzidieren und zu analysieren, kann es geschehen,

daß es ganz verschwunden ist, ohne irgendeine nachweisbare Spur zu hinterlassen, was diese Injektionen sonst immer tun. Weiter können deutliche klinische Symptome dafür auftreten, daß das Hg auf dem Wege der Blutbahn wirklich zu einer anderen Stelle, und zwar besonders in die Lungen fortgeführt ist. Es kann zu Symptomen kleiner Lungeninfarkte mit Stichen, Blutauswurf, Fieber (bei der schnellen Hg-Resorption in Blut und Lungen) usw. kommen. Es ist deshalb eine Regel, die man bei seinem Vorgehen immer befolgen soll, niemals in eine Kanüle zu injizieren, aus der Blut ausfließt.

Ebenso wie aus der Kanüle und aus dem Stichkanal Blut fließen kann, kann auch etwas von der Injektionsflüssigkeit durch die Einstichöffnung heraus, oder doch ein Stückchen in den Stichkanal zurückfließen. In letzterem Fall bildet sich durch Dehnung des Stichkanals ein neues, nicht beabsichtigtes Depot im subcutanen Gewebe, das oft recht schmerzhaft ist und überdies recht langsam absorbiert wird. Die Gefahr eines solchen unbeabsichtigten Zurückströmens von Injektionsflüssigkeit ist natürlich bei Benutzung großkalibriger Kanülen am größten. Solche muß man daher vermeiden, und um so mehr, als sie ja auch sonst die größten Gewebsläsionen machen.

Die Regel ist jedoch, daß die injizierte Flüssigkeit bei der Einspritzung zwischen den Muskelfasern ausgepreßt wird. Diese Einspritzung wirkt auf das Gewebe wie ein Trauma. In den meisten Fällen lagert sich die Flüssigkeit eiförmig um die Nadelspitze, um sich später allmählich in recht unregelmäßiger Weise in die umgebende Muskulatur auszubreiten, u. a. unter Einwirkung der Kontraktionen der Muskelfasern. Oft sieht man, daß die Injektionsstelle die Form einer „Fahne“ annimmt, mit dem Sitz des Handgriffs an der Injektionsstelle. Kleine Hg-Mengen werden sich auf diese Weise ein recht beträchtliches Stück von der ursprünglichen Injektionsstelle fortbewegen können, wobei sie in der Regel der Muskelfaserichtung folgen. Das kann man besonders deutlich feststellen, wenn man etwas Kienruß der Injektionsflüssigkeit zufügt. Man wird dann Kohlepartikelchen mehrere Zentimeter entfernt von der eigentlichen Injektionsstelle finden können. Wenn man bei Tierexperimenten seine Aufmerksamkeit hierauf nicht richtet, kann man bei der Untersuchung der Depots schwere Fehler begehen, indem man bei der Excision nur einen Bruchteil des Injizierten mitbekommt.

Besonders unregelmäßig gestaltet sich der Injektionsherd, wenn man, was recht oft geschehen kann, die Injektionsflüssigkeit zwischen zwei Fascienblättern oder zwei Blättern des Perimysiums entleert. Die Flüssigkeit breitet sich dann leicht in dem lockeren Bindegewebe zwischen den Fascienblättern aus und kann sogar ein Bündel von Muskelzügen ganz umschneiden. Dadurch werden natürlich ganz außergewöhnliche Absorptionsverhältnisse geschaffen.

Das Hg, das auf diese Art zwischen zwei Bindegewebsblättern zu liegen kommt, wird gewöhnlich langsam absorbiert. Man sieht auch Fälle, wo die Injektionsflüssigkeit zuerst richtig in das Muskelgewebe entleert, aber dann durch den Stichkanal zurückgelaufen ist und sich in einer Fläche zwischen zwei Fascienblättern, die die Nadel passiert hat, ausgebreitet hat, und zwar, wenn es der Stichkanalwand an einer solchen Stelle an der Widerstandskraft fehlt, so daß die Flüssigkeit leicht herausfließen kann. Dieses lockere Bindegewebe unterliegt dann einem eigentümlichen schleimigen Verfall.

2. Die Bedeutung der Art des Lösungs- resp. Aufschwemmungsmittels.

Man verwendet zur Lösung bzw. Aufschwemmung von Hg und Hg-Präparaten Flüssigkeiten von sehr verschiedener Konsistenz, von wäßrigen Lösungen bis zu dickflüssigen Ölen. Es versteht sich von selbst, daß die Erstgenannten

sich weit leichter und weit schneller im Gewebe verteilen, und zwar über ein viel größeres Areal ausbreiten. Hierdurch wird die Absorptionsfläche vergrößert, und die Absorption geht schneller vor sich. Leichtflüssige voluminöse Injektionen geben die schnellste Absorption, weil der Hg-Gehalt derselben über eine größere Fläche des Muskelgewebes verstreut wird. Sehr konzentrierte Injektionsflüssigkeiten geben eine langsame Resorption, hier spielt aber auch ein anderer und sehr wichtiger Umstand mit hinein: Eine Injektionsflüssigkeit mit sehr großer Hg-Konzentration wird eine totale Nekrose des Gewebes, mit dem sie in Verbindung kommt, hervorrufen. Da aber die Hg-Absorption zum großen Teil gerade auf vitalen Prozessen beruht, auf der Wirksamkeit der Zellen, wird das Hg, das auf diese Weise in einem kompakten Depot nekrotischen Gewebes abgelagert ist, nur recht langsam absorbiert werden, und zwar in dem Maße, wie die Nekrose selbst bei Bildung neuen Granulationsgewebes absorbiert wird. Durch Vergleich der Resultate, die bei verschiedenen Untersuchungsserien über die Ausscheidung des Hg im Urin beim Gebrauch derselben Hg-Präparate, aber in verschiedenen Konzentrationen gefunden sind, wird dies bestätigt. BÜRGI (b, S. 314) gebrauchte z. B. zu seinen Untersuchungen über die Ausscheidung der Mercurisalicylsäure eine leichtflüssige 10⁰/₀ige Aufschwemmung in Ol. amygdal., während LOMHOLT (h, S. 85 ff.) eine dickflüssige 20⁰/₀ige Aufschwemmung in Ol. olivar. mit 10⁰/₀ Lanolin benutzte. BÜRGI (h, S. 87 ff) fand aber eine merkbar schnellere Ausscheidung als LOMHOLT. In einem einzelnen Fall, wo LOMHOLT eine 50⁰/₀ige Aufschwemmung benutzte, ergab sich eine noch langsamere Ausscheidung.

Oft benutzt man jedoch recht konzentrierte Injektionsflüssigkeiten [vgl. z. B. ZIELER (a)], weil diese „kleineren“ Injektionen weniger schmerzhaft sind, indem die Zahl der Nervenendigungen, mit denen die Flüssigkeit in Berührung kommt, geringer wird, und die Absorption auch langsamer vor sich geht. Überhaupt besteht eine enge Beziehung zwischen der *Schnelligkeit* der Absorption und den durch die Injektion hervorgerufenen *Schmerzen*. Die Schmerzen sind geradezu ein direkter Ausdruck für eine lebhaftere Reaktion des Gewebes auf das Hg, und diese Reaktion ist eben die Bedingung für eine schnelle Absorption.

3. Die feine Verteilung des Präparats.

Ein fein verteiltes Pulver bietet eine weit größere Oberfläche als ein weniger fein verteiltes Pulver. Es gibt daher eine schnellere Absorption und demzufolge eine schnellere therapeutische Wirkung, aber damit auch mehr Schmerzen. Dies ist z. B. sowohl beim Kalomel (LÉVY-BING, l. c. S. 192) als auch beim Ol. cinereum (EMERY und CHATIN, l. c. S. 202) klinisch beobachtet worden. Experimentell scheinen die Verhältnisse nicht untersucht worden zu sein. Es besteht kein Zweifel über den Einfluß der feinen Verteilung der Präparate auf die Resorptionsschnelligkeit, nur die Größe derselben hat man noch nicht festgestellt.

4. Die Zusammensetzung der Aufschwemmungsflüssigkeit.

Für *in Wasser lösliche Präparate* kommt nur eine etwas höhere oder etwas niedrigere Konzentration der Lösung in Frage. Kleine Verschiedenheiten scheinen hier keine große Rolle für die Absorptionsschnelligkeit zu spielen. Sehr konzentrierte Lösungen lassen sich wegen der großen Schmerzhaftigkeit überhaupt nicht anwenden.

Für *die unlöslichen Präparate* spielt dagegen die Wahl der Aufschwemmungsflüssigkeit eine sehr große Rolle.

Man hat sowohl Öl- als auch Wasseraufschwemmungen angewandt. Von Ölen hat man wiederum teils Pflanzen-, teils Paraffinöl verwendet. Letzteres

besitzt viele Vorzüge: Es ist „konstant“, wird nicht ranzig, verträgt das Kochen und Sterilisieren gut usw. Aber es hat einen sehr großen Übelstand. Es wird vom tierischen Gewebe überhaupt nicht angegriffen, sondern bleibt ganz unbeeinflusst Jahr für Jahr an Ort und Stelle liegen und kann dazu im Lauf der Zeit bedeutende Iritationszustände im Muskelgewebe hervorrufen. Das ist u. a. sowohl von SAKURANE, von BRISSY (a, S. 77), DOHI (a, S. 13) als auch von vielen anderen beobachtet. Im Lauf der Zeit können sich kompakte, derbe, fibröse Verdickungen, „Paraffinome“, um eine solche injizierte Paraffinmasse bilden. Ist das benutzte Paraffin nicht völlig rein, so ist die Gefahr der Gewebsirritation natürlich besonders groß, und man kann unter solchen Umständen häufig sogar Abszeßbildung sehen.

Diese „Nichtabsorbierbarkeit“ der Aufschwemmungsflüssigkeit wird die Absorption des enthaltenen Hg sehr beträchtlich verzögern (BALZER u. a.), ja, sie in manchen Fällen unvollständig bleiben lassen. Hg wird in Paraffin-Aufschwemmung immer merkbar langsamer als in Pflanzenöl-Aufschwemmungen absorbiert werden. BÜRGL, der eine 10%ige Mercurisalicylsäure-Aufschwemmung in Öl benutzte (b, S. 314—315), fand so eine ungefähr doppelt so große Ausscheidung wie BUCHTALA (b, S. 279), der Paraffinum liquidum verwandte. Es muß hier hervorgehoben werden, daß schon eine mäßige anfängliche Verzögerung der Absorptionszeit von großer Wichtigkeit ist, weil sie dem Organismus Zeit verschafft, eine mehr oder weniger massive Bindegewebskapsel um die Injektionsstelle zu bilden. Diese Kapsel wird sofort auf die Absorption hemmend wirken, und wenn sie schrumpft und zu Narbengewebe umgebildet wird, sie sogar ganz hindern, indem sie schließlich einen ganz undurchdringlichen Abschluß um die injizierte Masse bildet. WELANDER hat Hg in einem Depot von Mercurisalicylsäure in Paraffin nach 9 Jahren gefunden (n, S. 338). CHOTZEN (b) in einem 6 Jahre alten von Depot Hg-Thymolacetat usw.

Pflanzenöle sind etwas besser als Paraffin geeignet. Sie werden jedenfalls allmählich oxydiert, dekomponiert und vom Gewebe absorbiert werden, wenn dieses auch sehr lange Zeit in Anspruch nimmt. BRISSY (a, S. 77) hat noch viele Monate nach der Injektion Reste von Olivenöl im Gewebe nachweisen können. Daher bewirken auch Pflanzenöle eine Verlangsamung der Absorption des enthaltenen Hg, wenn auch das Öl sich zum Teil in Tropfen sammelt, wodurch die Hg-Partikelchen frei werden. Die meisten Pflanzenöle sind recht dünnflüssig und bilden mit den schweren Metallpartikeln eine un stabile Emulsion. Durch den viel benutzten Lanolin-Zusatz wird die Aufschwemmung zwar viel stabiler, aber für die Absorptionsschnelligkeit bedeutet es wieder eine Verzögerung.

Weit bessere Absorptionsbedingungen bieten Aufschwemmungen in Wasser, auch wenn man ihnen — um sie stabiler zu machen — einen Zusatz von Glycerin oder Gummi gibt. Für das Hg ist dies Verhalten nicht direkt untersucht, wohl aber für das sehr nahe verwandte Wismut (vgl. dieses). Für das Hg ist der Unterschied bei den verschiedenen Aufschwemmungsflüssigkeiten wahrscheinlich geringer als bei Bi, weil das Hg an und für sich am Gewebe immer schneller als das Bi mit dem Gewebe reagiert und dadurch schneller absorbiert wird.

In der Praxis werden wässrige Aufschwemmungen von Hg-Präparaten kaum mehr verwendet, da sie sehr schmerzhaft sind (HARTTUNG, JADASOHN u. v. a.).

5. Histologische Veränderungen der die Injektionsstellen umgebenden Muskulatur.

Es besteht anscheinend ein sehr großer Unterschied in den Veränderungen, die man in der Muskulatur nach Injektion von 1 ccm einer 1%igen Sublimatlösung

und $\frac{1}{4}$ ccm von 50⁰/₁₀igem Ol. cinereum sieht. In dem einen Fall sind die Veränderungen im Lauf von verhältnismäßig wenigen Tagen verschwunden, im anderen Fall können sie viele Jahre, ja sogar das ganze Leben hindurch bestehen bleiben. Doch besteht eine größere Ähnlichkeit als man auf den ersten Blick glauben würde. Das Primäre bei jeder Hg-Injektion bleibt immer ein *Gewebe-trauma*: Es wird eine gewisse Zahl von Muskelfasern zersprengt und eine Blutung hervorgerufen. Dabei wird im Muskelgewebe ein Depot angebracht, das wie ein mechanisches und chemisches Irritament auf die Muskulatur wirkt und eine aseptische Entzündung hervorruft, deren *Umfang* und *Intensität* teils von der Größe der Flüssigkeitsmenge, teils und namentlich von der enthaltenen *Menge Hg* abhängt. Die *Schnelligkeit*, mit der sich die Reaktion entfaltet und verläuft, ist dagegen besonders von der *Art* der injizierten Hg-Verbindung abhängig. Mercurisalze reagieren sehr schnell, Mercurosalze langsamer und metallisches Hg noch viel langsamer.

Das Injektionstrauma selbst ruft immer eine begrenzte Destruktion des Muskelgewebes hervor, aber bedeutend mehr wird von dem enthaltenen Hg, das ja ein starkes Protoplasmagift ist, nekrotisiert. Als Reaktion auf dieses doppelte mechanische und chemische Trauma tritt eine starke Gewebshyperämie mit Ödem und Auswanderung zahlreicher polynucleärer Zellen auf, die sich besonders um die enthaltenen Hg-Partikelchen ablagern, im übrigen aber einen kompakten Wall um das ganze Depot bilden. Gleichzeitig beginnen die Muskelfibrillen-Zellen, aber namentlich alle Bindegewebszellen sich sehr lebhaft zu vermehren. Es bildet sich also ein frisches Granulationsgewebe, das die entstandene Nekrose sofort zu absorbieren und sie durch Bindegewebe zu ersetzen beginnt. Dieses Bindegewebe wird im Lauf der Zeit mehr und mehr zell- und gefäßarm, zu Narbengewebe umgebildet. Oft sieht man jedoch, daß nicht die ganze injizierte Masse absorbiert wird, sondern es bildet sich ein kleiner Absceß, der von einer derben Absceßmembran umgeben ist. In diesem Absceß wird man in der Regel eine schleimige Masse finden, die aus *Zellresten*, aus *Injektionsflüssigkeit* (namentlich wenn eine Emulsion mit Paraffinum liquidum angewandt wurde) und oft aus beträchtlichen Hg-Resten, teils in der ursprünglichen injizierten Form, teils als metallisches Hg besteht.

Es versteht sich von selbst, daß dieses Bild sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch je nach dem Umfang der sich abspielenden Prozesse und nach der Schnelligkeit, mit der das geschieht, ganz außerordentlich variieren kann.

Makroskopisch wird man in den ersten Tagen nach der Injektion im Muskelgewebe ein kleines, derb vorspringendes Knötchen bemerken, dessen Farbe von weißlich zu grau variieren und im Fällen der Blutung sogar eine tief dunkle Färbung annehmen kann. Oft sieht man das Knötchen selbst von einem dunklen, auf Hyperämie beruhenden Saum umgeben. In einigen Fällen sieht man, daß sich außen um die eigentliche zentrale Nekrose, die ein eigentümlich „trockens“ Aussehen hat, ein gut markierter, schmaler, weißlicher Saum bildet, und erst außen um diesen sieht man die gewöhnliche hyperämische Zone mit Verfall der Muskelfibrille.

Manchmal wird der Verfall des Gewebes so stark, daß es geradezu zu purulentem Zerfall entweder des ganzen Herdes oder einer begrenzten Stelle desselben kommt. Man findet fast niemals Bakterien in diesem Eiter. Es handelt sich um eine aseptische Entzündung.

Die *histologischen* Veränderungen, die einer intramuskulären Injektion eines Hg-Präparates folgen und die Hg-Aufnahme im Organismus begleiten resp. bedingen, sind sehr eingehend von einer großen Anzahl von Forschern studiert worden.

Es liegen teils gelegentliche Untersuchungen an Kranken, teils systematische Untersuchungen an Versuchstieren vor. Von diesen Untersuchern müssen genannt werden; BALZER und KLUMPKE (c), HARTTUNG, CHOTZEN (b und d), WOLTERS, ALLGEYER, PELLIER, JULLIEN, DOHI, PEZZOLI, SELIM BIRGER, DÖHRING, HEDÉN, JADASSOHN u. ZEISING, BRISSY u. LOMBARDO (a—h). Die folgende Darstellung stützt sich hauptsächlich auf die Publikationen der drei letzten.

Die beobachteten Prozesse und Veränderungen variieren nach der Art der angewandten Hg-Präparate recht bedeutend. Ein typisches Bild der Vorgänge an einer Injektionsstelle, und zwar nach Injektionen von Hg-Thymolacetat und Hg-Salicylat wurde schon sehr früh (1888) von JADASSOHN u. ZEISING (S. 807 ff.) genau und typisch beschrieben, und zwar etwa in folgender Weise:

18—48 Stunden nach einer Injektion von Salicyl- oder Thymol-Hg-Paraffin 0,4 ccm (10%) in die Glutäalmuskulatur des Kaninchens findet man einen sich spindelförmig ausdehnenden Herd, der auf dem senkrechten Durchschnitt eine etwa ovale Form hat. In der Mitte dieses Herdes liegen noch weiße Massen in verschiedener Menge, aus unveränderten Krystallen und Paraffinröpfchen bestehend. Der größte Teil des Herdes aber besteht aus einer dunkelschiefergrauen Masse, und zwar aus schwarzen, hellglänzenden Kügelchen und dunklen, mattschwarzen, unregelmäßig geformten Krystallen. Umgeben ist dieser schiefergraue Herd von scheinbar noch intaktem Gewebe, das in mäßigem Grade hyperämisch, nur an einigen Stellen mit kleinen Blutpunkten durchsetzt ist. Die Muskelfasern sind scheinbar im ganzen noch wohl erhalten, aber von den oben beschriebenen, schwarzen, eckigen Körnern und Hg-Kügelchen besonders in der Peripherie zierlich umrahmt; doch haben sie einen etwas glasigen Ton und sehr wenig färbbare Kerne.

Ganz nach außen sieht man an glücklich gelegten Schnitten konzentrisch um den zentralen Herd eine etwa 2—3 Muskelquerschnitte breite homogene Zone, welche aus regelmäßig gekörntem, anscheinend amorphem Material besteht. Nach außen von dieser Zone finden sich jetzt bereits die ersten Spuren der Entzündung: vereinzelte weiße Blutkörperchen und eine leichte Vermehrung der Muskelkerne.

Betrachten wir Bilder vom 4.—8. Tage nach der Einspritzung, so sehen wir, ... daß die graue Farbe (im Zentrum) unverändert geblieben ist. Um dieselbe findet sich ein schmaler, begrenzter, weißer, späterhin sich noch mehr verbreiternder Streifen und weiterhin die Muskulatur diffus gerötet. Die hellglänzenden Krystalle im Zentrum sind verschwunden, die ursprüngliche zentrale Höhle ist nur noch mit geringer Masse von Detritus und einzelnen schwarzen Körnern gefüllt, hat sich fast wieder geschlossen. Die Muskelfasern ihrer Wandung sind hier und da zerrissen und geknickt, aber oft noch mit wohl erhaltener Querstreifung. Zwischen ihnen liegen noch immer große Massen von Hg-Bestandteilen, aber schon etwas spärlicher. Nach außen schieben sich Balken von gleichmäßig granulierter Masse ein, und einzelne der Muskeln sind deutlich schollig degeneriert. Das alles geht plötzlich über in eine nun wohl 5—6 Muskelquerschnitte breite Zone von deutlich nekrotischem Charakter, gleichmäßig gekörnt, als eine fest zusammengepreßte Gerinnungsmasse. Nach außen von dieser Zone folgt eine schmale Schicht rundzelleninfiltrierten Bindegewebes und dann eine Zone einfacher Muskelkernvermehrung.

Vier Wochen nach der Einspritzung von 0,4 Thymol-Hg-Paraffin sahen wir einen ziemlich großen, ovalen Herd, in dessen äußerster Peripherie sich scheinbar wohl erhaltene, leicht hyperämische Muskulatur 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

Muskulatur, eine fest zusammenhängende, 3—4 mm im Durchschnitt haltende, grau gefärbte Masse darstellend (S. 811). Der beschriebene weiße Streifen besteht aus einer allmählich immer starrer und fester werdenden nekrotischen Masse. Im Zentrum finden sich noch immer vereinzelt Hg-Kügelchen und eine in ihren Konturen noch wohl erhaltene Muskulatur. An der äußersten Peripherie wiederholt sich das Bild einer beschränkten, kleinzelligen Infiltration und einer sich weithin erstreckenden Muskelkernvermehrung. Der ganze Prozeß ist durch eine außerordentliche Mannigfaltigkeit der Muskelfaserdegeneration charakterisiert.

Es finden sich also *drei Zonen* vor (S. 814): eine *zentrale*, in der die Muskulatur in ihren Formenverhältnissen zunächst noch relativ gut erhalten ist, wenn auch eine Anzahl Fasern degeneriert, die Kerne sehr spärlich geworden sind, eine *zweite*, auf den ersten Blick als nekrotisch imponierende, und eine *dritte*, die der reaktiven Entzündung und Muskelkernvermehrung. Dies Verhalten ist sehr auffallend. Man hätte erwarten sollen, daß im Zentrum die Wirkungen der Injektionen sich am hochgradigsten erweisen würden. Zunächst erscheint jedoch die zweite nekrotische Zone als die im höheren Grade geschädigte. Eine zweifache Erklärung scheint möglich.

1. Im Zentrum könnte sich sehr bald so viel Sublimat freimachen, daß die Muskelfasern gleichsam in ihrer Form erstarrt wären und dabei eine so feste Konsistenz erlangt hätten, daß eine Auflösung derselben zu einer homogenen Masse nur schwer und langsam erfolgen könnte. An der Peripherie hingegen, an die das Sublimat in schon geringerer Menge gelangen würde, sind alle Bedingungen gegeben, welche für eine in das eigentliche Gebiet der Koagulationsnekrose fallende Veränderung notwendig sind. Schließlich wird auch die zentrale, gleich im Beginn erstarrte Muskelmasse zerstört und in eine gleichmäßige Gerinnungsmasse überführt werden können. 2. Wenn die Injektionsmasse sich in einer ganz unregelmäßigen Höhle ausgebreitet hat, so kann man sich wohl vorstellen, daß die Sublimatbildung an den am weitesten vorgeschobenen, am dünnsten gesäten Hg-Teilen beginnt, weil hier die mechanische Gewebsstörung am geringsten ist, und am ehesten die durch den Reiz gesetzte Hyperämie sich geltend macht Es werden sich dann also im Zentrum die mechanischen Effekte der Einspritzung geltend machen, die chemischen zunächst aber mehr in den Hintergrund treten. Die letzteren dagegen werden an der Peripherie am intensivsten sein.

Die entzündliche Reaktion besteht nur zum geringeren Teil in einer kleinzelligen Infiltration, zum größeren dagegen in einer sehr starken und weit in die Umgebung sich fortsetzenden Muskelkernvermehrung.

Obige Beschreibung von JADASSOHN u. ZEISING wird in den Hauptzügen auch für die Injektionen anderer Verbindungen zutreffen, doch so, daß die Schnelligkeit, mit der der Prozeß verläuft, und seine Intensität beträchtlich variieren wird. J. u. Z. betonen sehr, in welchem Grad das schon beim Gebrauch gleichartiger Injektionen der Fall sein kann. Es versteht sich von selbst, daß die Schwankungen bei Variation des Präparats noch weit größer werden. Bei Injektion löslicher Verbindungen (Sublimat, Hg-Formamid, Hg-Benzoesäure usw.) wird man sehen, daß sich die Gewebsveränderungen schneller und in gleichmäßiger Weise etablieren, daß aber auch die Regeneration schneller stattfindet.

LOMBARDO (f, S. 618) gibt hiervon folgende Beschreibung: Nach Einspritzung von 1 ccm 1⁰/₁₀iger *Sublimatlösung* sieht man schon nach einigen Stunden eine kleine eiförmige Partie, wo das Muskelgewebe ödematös koaguliert und von einer hyperämischen Zone umgeben ist, die schnell deutlicher wird. Nach 24 Stunden ist die Randzone gelbbraun geworden und die hyperämische Zone

breiter, sie breitet sich zwischen die Muskelfasern aus. Nach 7—20 Tagen ist die Einspritzungsstelle wieder stark verkleinert, gräulich gefärbt und eingetrocknet. Nach 1—2 Monaten ist in der Regel nur ein kleiner Bindegewebsfleck zurückgeblieben, eventuell von etwas kaseösem Gewebe umgeben. Im übrigen variiert der Umfang der Veränderungen genau nach dem Flüssigkeitsquantum, das injiziert wird.

Bei Injektion von *Kalomel* werden ähnliche Veränderungen wie bei Thymol-Hg beobachtet, nur scheinen sie heftiger zu sein — was auch mit der wohlbekanntem großen Schmerzhaftigkeit der Kalomelinjektionen gut übereinstimmt. Es kommt recht häufig zu Absceßbildung [HARTTUNG (a), CHOTZEN (a, b), JADASSOHN und ZEISING, WOLTERS (b)].

Dagegen sind die Veränderungen, die man in der Muskulatur nach Injektion von *metallischem Hg* (Ol. cin., Mercuriol usw.) sieht, meist bedeutend schwächer als die von JADASSOHN oben beschriebenen.

Untersuchungen über die histologischen Prozesse, die die Absorption dieses Präparates begleiten, sind namentlich von HARTTUNG, LUCKASIEWICZ, BALZER, DOHI, BRISSY, PELLIER, BIRGER und LOMBARDO vorgenommen. Ol. cinereum ruft nur relativ schwache Reaktionen in der Muskulatur hervor, besonders in Anbetracht seines sehr großen Hg-Gehalts. Der Grund ist einfach der, daß Hg in metallischer Form vorhanden ist, die wenig reaktionsfähig ist. Die Reaktion auf das umgebende Gewebe verläuft daher sehr langsam, was die relative Schmerzfreiheit erklärt. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß man auch bei diesem Präparat immer Nekrosen sieht, und zwar oft sehr ausgedehnte, aber sie entwickeln sich nur langsam, und die entzündungsartige Reaktion des umgebenden Gewebes mit Hyperämie, Ödem, Leukocytenauswanderung usw. ist verhältnismäßig gering. Doch kann man auch hier in einzelnen Fällen die Reaktion bis zur Absceßbildung sich steigern sehen.

BRISSY, dem wir die eingehendsten Untersuchungen schulden, und auf den wegen Einzelheiten hingewiesen werden kann, beschreibt seinen Befund folgendermaßen: Das Öl verteilt sich im interfasciellen Bindegewebe des Muskels und bildet ein veritables Netz, das die feinen Muskelfilter umscheidet. Die Hg-Tropfen legen sich in Reihen längs der Streifen, die das Öl im Bindegewebe zwischen den Muskelfiltern bildet.

1. 1—4. Tag. *Initialstadium*. Das Bild wird von einem starken Zustrom von Rundzellen und einem leichten Ödem des umgebenden Bindegewebes beherrscht, begleitet von einer beginnenden Trübung der nächstliegenden Muskelfibrillen.

2. 4.—40. Tag. *Infiltrationsstadium*. Leukocyteninfiltration in der Umgebung der Hg-Kügelchen wie bei einem Pseudotuberculum. Außen um seine Zentralpartie ein Bindegewebsgürtel, der Sitz akuter Entzündung ist, und der die Entwicklung des Knötchens zu begrenzen sucht. Die Muskelfasern in der Zentralpartie werden auseinander gepreßt und unterliegen teilweise einer glasartigen und vakuolären Degeneration. Das Öl selbst bildet kein Netz mehr, sondern sammelt sich in kleinen Tropfen in der Peripherie des Knötchens in dem Gürtel, der Sitz der entzündlichen Bindegewebshyperplasie ist.

3. 40.—90. Tag. *Regenerationsstadium*. Das Knötchen verringert sich an Größe. Das Rundzelleninfiltrat verfällt teilweise der Koagulationsnekrose. Das Bindegewebe in der peripheren Zone beginnt sich zu organisieren und zu einem Narbengewebe umzubilden. Die Muskelfasern bilden sich neu.

4. *Latenzperiode*. Nach 5 Monaten ist das Rundzelleninfiltrat fast ganz geschwunden und durch Bindegewebe ersetzt. Die Muskelfasern sind in voller Neubildung. Hg sieht man noch in großen Mengen.

Von größtem Interesse ist jedoch unbedingt die Art, wie Hg im Organismus aufgenommen wird; sie ist für die verschiedenen Hg-Präparate etwas verschieden, so daß es praktisch ist, sie nach Gruppen gesondert zu betrachten: 1. lösliche Verbindungen, 2. unlösliche Verbindungen, 3. metallisches Hg.

a) In Wasser lösliche Präparate.

Fast alle Verbindungen, die zu dieser Gruppe gehören, sind Mercurisalze: Mercurichlorid, Mercuribenzoat, Mercuriformamid usw. (über Asurolo s. oben S. 9). Alle diese Verbindungen verhalten sich prinzipiell ganz gleichmäßig, indem die Anionen eine ganz untergeordnete Rolle spielen.

Die Resorption geht ungefähr auf folgende Weise vor sich, wobei wir Sublimat als Beispiel wählen [LOMBARDO (f, g)]: Es bilden sich sofort nach der Injektion mit den Eiweißstoffen des Gewebes Mercurialbuminate. Wo sich diese Albuminate nur in schwachen Konzentrationen, wie z. B. in der Peripherie einer Injektion bilden, werden sie sofort vom Eiweiß-Überschuß, der sich im Gewebe findet, aufgelöst und resorbiert, wobei die Resorption durch das überall im Gewebe vorhandene Chlornatrium weiter erleichtert wird. Wo die Konzentration stärker ist, kommt eine Ausfällung von Mercurialbuminaten zustande. Die Zellen werden fixiert und getötet. Ein Teil des auf diese Weise ausgefällten Mercurialbuminats wird allmählich in der umgebenden eiweißreichen Flüssigkeit wieder in Lösung kommen. Der Rest wird einer cellulären Verdauung unterworfen, indem er von den Rundzellen und Bindegewebszellen aufgenommen wird, die sich sofort um den entstandenen Herd sammeln und die allmählich das entstandene Präcipitat absorbieren. Doch geht die Absorption nicht immer so schulgerecht oder so vollständig vor sich. Eine Frage, die viel diskutiert worden ist, ist, wie weit durch Einspritzung löslicher Salze eine Reduktion mit Ausfällung metallischen Hg's vor sich geht; das hat LOMBARDO nur in sehr geringem Umfang konstatieren können (f, S. 644), später scheint er sogar diese Möglichkeit ganz abzuweisen (g, S. 468—469); dagegen wurde die erwähnte Reduktion von PELLIER (b) bei Injektion von Mercurijodid in wässriger Lösung und ebenso von SELENEW nach Injektion von Mercuribenzoat beobachtet. LOMBARDO (g, S. 468) meint jedoch, die Richtigkeit dieser beiden Beobachtungen bestreiten zu können.

b) In Wasser unlösliche Präparate.

Diese Gruppe ist nicht so homogen wie die vorige. Einige dieser Präparate sind Mercurverbindungen, so das Mercurchlorid (Kalomel) und Mercurijodid; andere sind Mercuriverbindungen, so das Mercurioxyd, das Mercurithymolacetat und die Mercurisalicylsäure. Sie werden alle fast immer in öliger Aufschwemmung injiziert. Ölige Aufschwemmungsflüssigkeiten werden aber entweder gar nicht (Paraffin) oder doch sehr langsam (Pflanzenöle) absorbiert, weshalb die Absorption immer stark verzögert wird (s. oben S. 58). Auch die Pulverform als solche gibt eine langsamere Absorption als eine Lösung.

Zunächst muß das Öl von der Oberfläche der Pulverkörner entfernt werden. Das geschieht entweder durch Absorption des Öls durch polynucleäre Leukocyten oder einfach dadurch, daß es zu kleinen oder größeren Tropfen zusammenläuft, die dann als Vakuolen zwischen den Muskelfasern liegen. Dieser letztere Prozeß ist schon nach 24 Stunden deutlich ausgesprochen. Diese Öltropfen haben eine deutliche Tendenz, sich vom Zentrum der Injektionsstelle zu entfernen und sich außen an der Peripherie zu lagern [BRISSEY (a), S. 47 ff.].

Was die Hg-Aufnahme bei der Injektion von in Wasser unlöslichen Präparaten betrifft, so scheint es sich um recht komplizierte Prozesse zu handeln.

Schon JADASSOHN (S. 813) machte die Beobachtung, daß die Krystalle der injizierten Hg-Verbindungen sich in tief schwarze krystallähnliche Gebilde verwandeln. Ob sie auch zu gleicher Zeit in Hg-Kügelchen übergehen, vermochte JADASSOHN nicht zu entscheiden. Jedenfalls treten auch die letzteren sehr früh und sehr bald in großer Menge auf und bilden sich zum Teil jedenfalls aus den schwarzen Krystallen; man sieht nicht selten Bilder, wo um ein größeres solches Gebilde staubförmig zerstreut Hg-Kügelchen liegen. Es gelang nicht, zu eruieren, 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 konnten sie größtenteils gelöst werden, während die Quecksilberkügelchen schon in warmer Salpetersäure verschwinden.

Auch BALZER (a) und ALLGEYER (S. 20) glaubten nachweisen zu können, daß das injizierte Kalomel teilweise in metallisches Hg und Sublimat gespalten wird, und das gleiche gilt von PELLIER (b, S. 305) und MENÉTRIER und BOUCHARD. Alle diese Autoren nehmen jedoch an, daß sich gleichzeitig auch Sublimat bildet, und daß vermutlich in dieser Form Hg in die Zirkulation überführt wird und seine Wirkung auf die Syphilis entfaltet.

Die neuesten und umfassendsten Untersuchungen verdanken wir LOMBARDO, der den Absorptionsprozeß folgendermaßen beschreibt:

Rings um die Hg-Körner sammeln sich sehr schnell dichte Haufen von Leukocyten und Bindegewebszellen (Makrophagen). Unter deren Einwirkung und der der Gewebsflüssigkeit kann ein Teil des Hg-Präparats direkt in Lösung gehen und fortgeführt werden, oder es bildet sich allmählich unter der Zellwirkung ein lösliches Salz, das mit den Eiweißstoffen des umgebenden Gewebes unter der Form von Albuminaten eine Verbindung eingeht. Von diesen Albuminaten wird ein Teil sofort resorbiert, da sie ja in einem Überschuß von Eiweiß löslich sind. Ein anderer Teil koaguliert und fällt aus. Dieser Teil wird dann später entweder in Lösung gehen und so resorbiert werden, oder er wird nekrotisieren und dann bei einer folgenden cellulären Verdauung absorbiert in ganz derselben Weise, wie es für die wasserlöslichen Hg-Verbindungen besprochen wurde. Diese Verdauung beginnt außen an der Grenze zwischen gesundem und zerfallendem Gewebe und schreitet von hier langsam bis zum Zentrum fort. Eine direkte Phagocytose der injizierten Krystalle findet nicht statt, sondern die Albuminate und ihre Zerfallsprodukte werden von den Leukocyten resorbiert und unterliegen einer tiefgehenden Veränderung derart, daß sie sich durch die gewöhnlichen histochemischen Reaktionen nicht nachweisen lassen.

Da die Absorption oft recht langsam vor sich geht, wird die vom umgebenden Gewebe gebildete „Kapsel“ der Granulationen so massiv werden können, daß der Absorptionsprozeß fast zu einem Stillstand kommt.

Für Mercurisalicylsäureanhydrid gelten besondere Bedingungen. In dieser Verbindung ist das Hg recht fest gebunden. Es ruft daher nur in geringem Grade Gewebsnekrose hervor, macht auch nur wenig Schmerzen. Die Verbindung ist sogar in einem Überschuß von Eiweiß direkt löslich (WELANDER). Dadurch wird die Resorption sehr beträchtlich erleichtert (vgl. unten S. 75).

c) Metallisches Quecksilber.

(Ol. cinereum, Ol. mercurioli.)

Die meisten der neueren Untersucher sind sich darin einig, daß die Aufnahme des Hg durch eine langsame Oxydierung unter Einwirkung der Zellen zustande kommt. Diese sammeln sich, und zwar sowohl polynucleäre Leukocyten als auch Bindegewebszellen, in großer Zahl um jedes einzelne, kleine

Hg-Kügelchen. Nach und nach verlieren die Tropfen ihr spiegelndes blankes Aussehen, sie werden matter, bedecken sich mit einem staubförmigen, schwarzen Überzug [LUCKASIEVICZ (a), HARTTUNG]. DOHI (S. 15) konnte schon nach 24 Stunden das Auftreten von kleinen, kristallähnlichen Stäbchen und Plättchen von leicht gelbbrauner Farbe in der Umgebung des injizierten Hg finden und später noch deutlicher. Sie haben einen matten Metallglanz und werden nur in heißem Königswasser, aber dann auch sehr schnell gelöst. Sie sind vielleicht als eine Oxydulverbindung aufzufassen. Auch PELLER (a, S. 294 ff.) fand, daß sie eine kristallinische Struktur annehmen könnten, und daß die Kügelchen mehr oder weniger eckig werden. Dieses Mercurioxyd wird später weiter oxydiert und in der gewöhnlichen Form in die Zirkulation übergehen. Etwas uneinig ist man sich noch, wie weit kleine Hg-Kügelchen rein mechanisch durch eine Art von Phagocytose von den Rundzellen und den Makrophagen aufgenommen werden können. Das glauben einige [z. B. BRISSY (S. 13) und BIRGER], während andere es leugnen (LOMBARDO).

Was das Verhalten des Mercuriolöls betrifft, so ähnelt das dem des Ol. cinereum sehr. Mercuriol ist ein Magnesium-Aluminium-Amalgam, was bei Berührung mit Feuchtigkeit im Gewebe durch Hydrolyse Aluminiumhydroxyd, Magnesiumhydroxyd, metallisches Hg und freien Wasserstoff bildet. Man hatte geglaubt (BLUMQUIST, WELANDER, MAGNUS MÖLLER), daß diese frische Fällung und die Bildung von freiem Wasserstoff eine Ausfällung von Hg in so fein verteilter Form bewirken und daß dadurch einer besonders schnellen und regelmäßigen Aufsaugung des Hg der Weg gebahnt werden sollte. Ausscheidungsuntersuchungen haben jedoch gezeigt, daß das Mercuriol im großen ganzen ebenso langsam wie Ol. cinereum absorbiert wird.

6. Absorptions- und Ausscheidungsschnelligkeit bei intramuskulär injizierten Hg-Präparaten.

Direkte *chemische* Untersuchungen über die Absorptionsschnelligkeit durch Analyse der Einspritzungsherde lassen sich nur an Versuchstieren durchführen. Leider liegen von diesen nur sehr wenige systematische Untersuchungen vor. Folgende Untersuchungen verdienen jedoch hier erwähnt zu werden: DÖHRING nahm Untersuchungen mit Injektionen verschiedener Hg-Präparate in Ölaufschwemmung bei Kaninchen vor: von 50 mg Quecksilber, das in Form verschiedener Präparate intramuskulär injiziert wurde, wurden mg nachgewiesen:

Tabelle 14. Quecksilberabsorption bei verschiedenen Präparaten.
(Nach DÖHRING.) (Vgl. Abb. 2.)

Tage nach der Injektion	Kontraluesin	Hg. salicyl.	Kalomel	Mercinol
1	32,6	28,2	—	43,0
	34,0	30,4	—	41,5
3	27,5	—	—	—
	28,0	—	—	—
7	19,3	13,8	24,3	30,1
	20,6	14,7	25,2	32,0
14	13,1	—	—	—
	11,8	—	—	—

Um die Resultate übersichtlich zu gestalten, sind in nachstehender Kurve die Zeiten als Abszissen und die Milligramm Quecksilber als Ordinaten eines Koordinatensystems eingetragen.

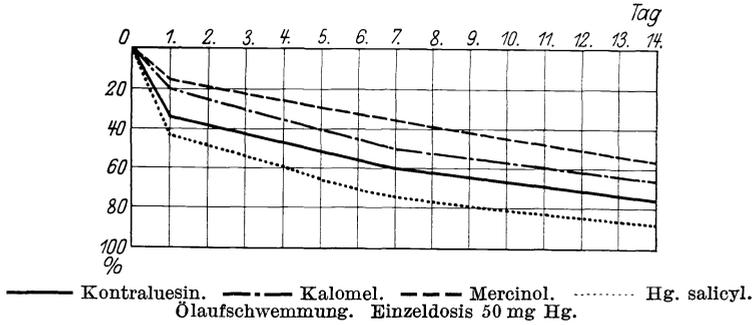


Abb. 2. Quecksilberabsorption von in den Kaninchenschenkel injizierten Hg-Präparaten. (Annähernde Durchschnittswerte prozentual angegeben.) (Nach DÖHRING.)

Wie man sieht, wird am schnellsten das Hg. salicyl. verarbeitet: am ersten Tage 21 mg, in einer Woche 37 und in zwei Wochen 44 mg Quecksilber. Von Kalomel wird am ersten Tage 10 mg, nach einer Woche die Hälfte und nach zwei Wochen gut zwei Drittel der ursprünglichen Quecksilbermenge absorbiert.

Auffallend schnell wird das Kontraluesin resorbiert, die Kurve kommt besonders in den ersten Tagen der des Hg. salicyl. recht nahe: am ersten Tage sind bereits 17 mg, nur 4 mg weniger als beim Hg. salicyl.; am dritten Tage fast die Hälfte, nach einer Woche fast zwei Drittel resorbiert. Nach zwei Wochen sind noch 12 mg nachweisbar, während vom Hg. salicyl. nur noch 6 mg an Ort und Stelle liegen geblieben sind.

Am langsamsten wird das Mercinol resorbiert, nur halb so schnell wie das Hg. salicyl. Am ersten Tage zeigt das Mercinol nur eine Resorption von 8 mg, nach einer Woche von 19 mg und nach zwei Wochen sind noch nicht zwei Drittel des eingespritzten Quecksilbers verschwunden.

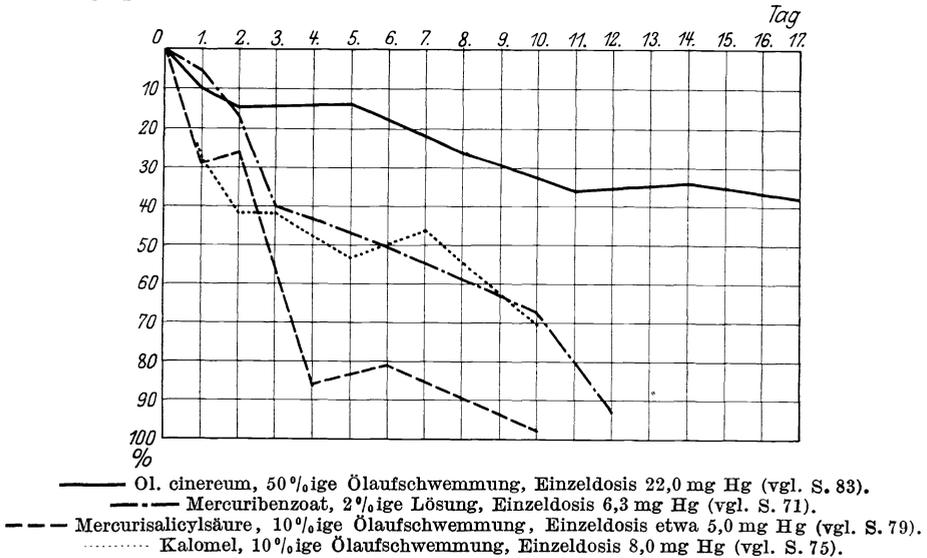


Abb. 3. Quecksilberabsorption von in den Kaninchenschenkel injizierten Hg-Präparaten, prozentual angegeben. (Nach S. LOMHOLT.)

Auch LOMHOLT'S Untersuchungen an Kaninchen zeigen Verhältnisse, die gut mit denjenigen DÖHRING'S harmonieren.

Durch *Röntgenaufnahmen* lassen die Untersuchungen sich freilich auch am Menschen vornehmen, aber diese geben nicht so genaue Aufklärungen. Aus praktischen Gründen wird über diese letzteren Untersuchungen später berichtet werden (s. unten S. 88). Der gewöhnlich angewandte Weg zum Studium der Absorptionsschnelligkeit einer gegebenen Verbindung waren jedoch *Ausscheidungsuntersuchungen* und hier fast nur Urinuntersuchungen. Solche Untersuchungen sind in großer Zahl von WELANDER, BYASSON, VAJDA und PASCHKIS, KRONFELD und STEIN, WINTERNITZ, LINDEN, MAGNUS MÖLLER, BÜRGI, BUCHTALA, WALLFISCH, COLE, LOMHOLT u. v. a. vorgenommen.

Für die Besprechung der verschiedenen Hg-Präparate wird es praktisch sein, dieselbe schon mehrmals erwähnte Dreigruppenteilung zu benutzen.

a) Wasserlösliche Hg-Verbindungen.

Diese werden in der Regel in kleinen Injektionen angewendet, die jeden oder jeden zweiten Tag verabfolgt werden. Die verschiedenen Salze unterscheiden sich, was die Absorptionsschnelligkeit betrifft, nicht viel untereinander. Untersuchungen über Hg-Ausscheidungen nach Einspritzung von *Sublimat* sind u. a. von WINTERNITZ (l. c., S. 792) vorgenommen, der jedoch nicht regelmäßige tägliche Sublimatinjektionen machte, von MAGNUS MÖLLER (b, S. 14), der seine Analysen in Perioden von 5 Tagen machte, und schließlich von BÜRGI (b), der tägliche Analysen über die Ausscheidung an 2 Patienten anstellte, die tägliche Injektionen von 1 cg Sublimat bekamen. Unten finden sich die Resultate der beiden vollständigsten Untersuchungsreihen BÜRGIS mitgeteilt (Tabelle 15).

Man findet da eine Ausscheidungskurve, die ganz allmählich bis zu einer täglich ausgeschiedenen Menge von etwa 3 mg ansteigt, und die ganz der Ausscheidung beim Gebrauch der Inunktionskur ähnelt (s. S. 48, Tabelle 11). Die angewandte Behandlung mit täglicher Zufuhr kleiner Hg-Mengen ähnelt ja auch ganz dieser Kur. Nach Abbruch der Kur fällt die Ausscheidung gleichmäßig und schnell. Im ganzen werden im Urin im Verlauf einer 3—4wöchigen Kur etwa 25% der injizierten Gesamt-Hg-Menge ausgeschieden.

Um jedoch ein instruktiveres Bild zu bekommen, muß man die einzelnen Injektionen etwas größer machen und sie etwas mehr voneinander trennen. Das tat LOMHOLT (h, S. 80) in zwei Fällen, wo er im Zwischenraum von einer Woche 5 ccm von folgender Lösung verabfolgte: Mercuribenzoat 2%, Natriumchlorid 1%, Rohrzucker 5%, Wasser 92%, so daß 1 ccm annähernd 8,7 mg Hg enthält. Jede Injektion enthält dann 43,5 mg Hg. Der Charakter dieser Injektionsflüssigkeit weicht nur sehr wenig von der BÜRGIS ab, da die große Menge Kochsalz die Lösung im wesentlichen den Charakter einer Sublimatlösung annehmen läßt. Man sieht dann, daß die Ausscheidung (Tabelle 15, Abb. 4) im Urin sogleich bis zu beträchtlichen Höhen ansteigt, in der Regel ungefähr bis zu 3—5 mg, in einem einzelnen Fall in den ersten 24 Stunden nach jeder Injektion sogar über 9 mg; danach fällt sie ganz allmählich bis zu Werten von 0,5—2 mg, um dann, bei Verabfolgung einer neuen Injektion wieder jäh anzusteigen, so daß die Kurven ein charakteristisches treppenförmiges Aussehen bekommen (vgl. Abb. 4). Im Stuhl findet man auch bedeutende Mengen, 21,4% der Gesamtausscheidung. Die Ausscheidung im Stuhl schwankt hier von Tag zu Tag in recht unregelmäßiger Weise. Der Gehalt in den Faeces übersteigt nur selten 1 mg und ist nur ein einzigesmal über 2 mg (3,09 mg). Es ergibt sich keine deutliche Abhängigkeit von den Injektionszeiten.

Im ersten Fall wurden im Lauf von 34 Tagen von den im ganzen injizierten 217,8 mg 48,8% ausgeschieden, und zwar 106,0 mg. Vom Ausgeschiedenen wurde 21,4% in den Faeces gefunden. Im zweiten Fall wurden im ganzen

261 mg injiziert und in 40 Tagen 92,04 mg oder im ganzen 35,3% ausgeschieden, davon 19,67 mg oder 21,4% mit den Faeces.

Tabelle 15. Quecksilberausscheidung nach intramuskulärer Injektion von wasserlöslichen Hg-Verbindungen.

BÜRGI Sublimatinjektion			LOMHOLT Mercuribenzoatinjektion									
Versuchst- tag	I vom 2. Ver- suchstage an 0,01 g Hg Cl ₂ ; am 22. ausge- setzt. Urin Hg in mg	II vom 2. Ver- suchstage an 0,01 g Hg Cl ₂ ; am 32. ausge- setzt. Urin Hg in mg	I				II					
	Versuchst- tag	injiziert	Urin-Hg- Gehalt mg	Faeces-Hg- Gehalt mg	Gesamt-Hg- Ausschel- dung mg	Versuchst- tag	injiziert	Hg-Gehalt mg	Hg-Gehalt mg	Gesamt-Hg- Ausschel- dung mg		
1.	0,0	0,0	1.	10 cg	0,5	0,4	0,9	1.	10 cg	1,16	—	1,16
2.	Spuren	0,0	2.	—	0,4	0,3	0,7	2.	—	0,32	0,62	0,94
3.	0,1	0,2	3.	—	0,8	0,4	1,2	3.	—	0,93	—	0,93
4.	0,1	0,3	4.	—	0,9	0,5	1,4	4.	—	0,52	1,19	1,71
5.	0,3	0,7	5.	—	0,6	—	0,6	5.	—	0,46	0,69	1,15
6.	0,6	0,8	6.	—	0,3	0,8	1,1	6.	—	0,54	—	0,54
7.	0,6	0,9	7.	10 cg	0,5	1,0	1,5	7.	10 cg	0,22	0,73	0,95
8.	0,75	1,3	8.	—	5,4	1,8	7,2	8.	—	2,84	—	2,84
9.	0,8	1,5	9.	—	4,5	1,6	6,1	9.	—	2,38	0,44	2,82
10.	0,7	[1,65]	10.	—	3,5	[1,6]	5,1	10.	—	2,25	0,87	3,12
11.	1,3	1,7	11.	—	1,3	[1,6]	2,9	11.	—	1,17	—	1,17
12.	[1,2]	2,0	12.	—	2,2	—	2,2	12.	—	0,73	0,79	1,52
13.	1,0	1,9	13.	—	1,8	[1,5]	3,3	13.	—	0,67	—	0,67
14.	1,4	2,1	14.	10 cg	2,0	1,5	3,5	14.	10 cg	1,20	1,12	2,32
15.	1,5	[2,1]	15.	—	5,2	0,7	5,9	15.	—	3,68	0,57	4,25
16.	1,4	2,25	16.	—	4,4	—	4,4	16.	—	3,13	—	3,13
17.	1,75	1,6	17.	—	3,4	0,2	3,6	17.	—	2,78	—	2,78
18.	[1,9]	2,3	18.	—	4,4	0,2	4,6	18.	—	1,95	0,59	2,54
19.	2,1	2,3	19.	—	3,2	0,4	3,6	19.	—	1,53	—	1,53
20.	2,25	2,1	20.	10 cg	3,5	0,5	4,0	20.	10 cg	1,68	0,68	2,36
21.	2,0	2,5	21.	—	3,3	0,4	3,7	21.	—	3,30	—	3,30
22.	2,5	2,4	22.	—	4,0	0,5	4,5	22.	—	2,65	1,22	3,87
23.	2,0	2,5	23.	—	3,7	0,4	4,1	23.	—	1,84	—	1,84
24.	[2,2]	2,3	24.	—	3,4	1,2	4,6	24.	—	1,16	1,52	2,68
25.	2,4	2,4	25.	—	1,4	—	1,4	25.	—	1,30	—	1,30
26.	1,6	2,6	26.	—	1,2	0,8	2,0	26.	—	2,59	—	2,59
27.	1,1	2,0	27.	—	2,4	0,6	3,0	27.	—	1,63	1,73	3,36
28.	1,4	2,8	28.	—	2,8	—	2,8	28.	10 cg	0,57	—	0,57
29.	1,3	3,1	29.	—	2,0	1,0	3,0	29.	—	1,24	0,79	2,03
30.	—	2,9	30.	10 cg	1,2	1,0	2,2	30.	—	0,37	0,66	1,03
31.	—	3,0	31.	—	[4,0]	0,6	4,6	31.	—	0,47	—	0,47
32.	—	3,1	32.	—	1,7	0,6	2,3	32.	—	0,36	0,36	0,72
33.	—	2,9	33.	—	2,0	—	2,0	33.	—	0,24	0,50	0,74
			34.	—	1,4	0,6	2,0	34.	—	0,30	—	0,30
								35.	10 cg	0,78	1,05	1,83
								36.	—	9,24	3,08	12,32
								37.	—	4,74	—	4,74
								38.	—	3,39	0,34	3,73
								39.	—	3,42	—	3,42
								40.	—	2,64	0,13	2,77
Insgesamt	36,25	62,20			83,3	22,7	106,0			72,37	19,67	92,04
% des Injizierten	24,54 %	28,08 %					48,8 %					35,3 %

Noch besser können die Zirkulationsverhältnisse am Versuchstier studiert werden. LOMHOLT behandelte (h, S. 149) ein Kaninchen mit täglichen Injektionen von 0,75 ccm der obigen Lösung mit einem Gehalt von 6,3 mg Hg.

Die täglich entleerten Mengen von Urin und Stuhl wurden gesammelt und das Kaninchen nach 12 Tagen getötet. Die Injektionsstellen und die wichtigsten

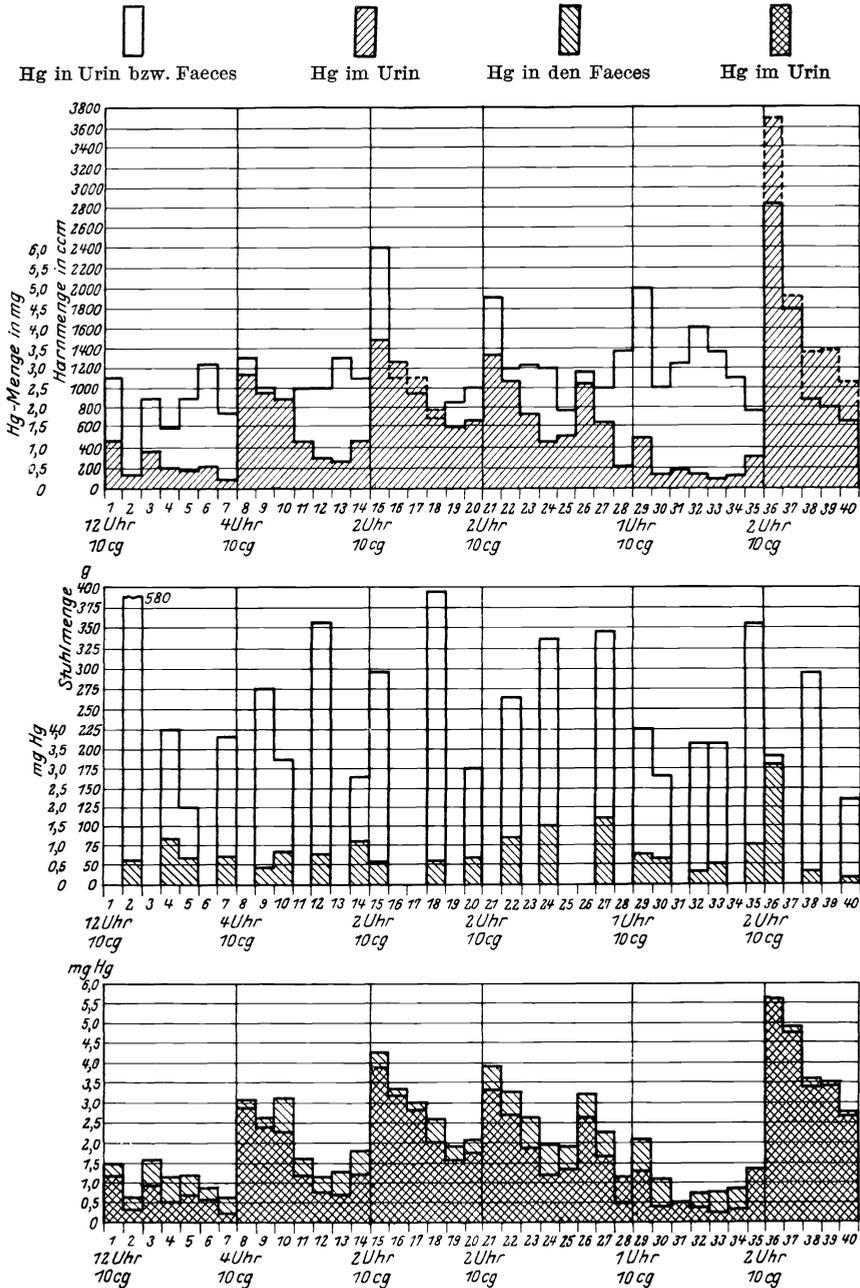


Abb. 4. Quecksilberausscheidung bei Injektion von Mercuribenzoat.

Organe wurden auf Hg untersucht. Das Resultat war ein dem oben beschriebenen ganz entsprechendes Verhalten. Das Kaninchen bekam nach einigen Tagen Albuminurie, weshalb die Kur unterbrochen wurde, bis die Albuminurie verschwunden war.

Folgende Quecksilbermengen (mg) wurden noch am 12. Versuchstag in den verschiedenen Depots gefunden. Im Depot vom 1. Tag: 0,40 (5,9 absorbiert), 3. Tag: 2,11 (4,19), 8. Tag: 3,21 (30,9), 10. Tag: 3,78 (2,52), 11. Tag: 5,20 (1,10), 12. Tag (nach 6 Stunden): 6,00 (0,30). Insgesamt wurde von den injizierten 37,8 mg in den Depots 20,70 mg wiedergefunden. Von den restierenden 17,1 mg wurden in den Eingeweiden im ganzen 3,14 mg gefunden (über den Hg-Gehalt der einzelnen Organe vgl. Tabelle 5: Kaninchen III), im übrigen Körper 4,8 mg.

Außerdem wurden 6,21 mg mit Urin und Faeces ausgeschieden (vgl. Tabelle 16), 2,95 mg oder 8% sind verloren gegangen.

Tabelle 16. Mercuribenzoat, Kaninchenversuch.

Versuchstage	Injektion in mg Hg	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamte Hg-Ausscheidung mg
1.	0,63	—	—	—
2.	—	0,21	0,31	0,52
3.	0,63	0,43	0,14	0,57
4.	—	0,15	0,16	0,31
5.	—	0,05	0,11	0,16
6.	—	0,16	0,08	0,24
7.	—	0,32	0,14	0,46
8.	0,63	0,25	0,16	0,41
9.	—	0,23	0,23	0,46
10.	0,63	0,39	0,23	0,62
11.	0,63	0,34	0,05	0,39
12.	1 Uhr: 0,63	0,42	0,09	0,51
—	5 „	0,81	—	0,81
—	während der Narkose gelassen	0,64	0,11	0,75
Insgesamt		4,40	1,81	6,21

b) Wasserunlösliche Verbindungen.

Die unlöslichen Verbindungen werden besonders viel in der Syphilisbehandlung angewandt. Sie bieten untereinander sehr bedeutende Verschiedenheiten dar. Es liegen daher eine sehr große Zahl von Untersuchungen über ihre Ausscheidungsverhältnisse vor: WELANDER, KRONFELD und STEIN, WINTERNITZ, LINDÉN, MAGNUS MÖLLER usw. Die wichtigsten verdankt man WELANDER, BÜRGI, BUCHTALA, LOMHOLT.

Wir wollen uns in der Hauptsache auf die Besprechung der meist angewandten zwei Mittel, Kalomel und Mercurisalicylsäure, beschränken. Andere sehr viel angewandte Präparate waren, namentlich früher, thymolessigsäures Hg (vgl. S. 61) und Mercurioxyd, HgO.

Kalomel.

Es existieren hier nur wenige detaillierte Untersuchungsreihen, nämlich eine von BÜRGI (b), der Injektionen — in der Regel von 0,1 g — jeden 5. Tag von einer 10%igen Aufschwemmung in Olivenöl machte, und zwei von LOMHOLT, der jeden 5. Tag 0,05 von einer 20%igen Aufschwemmung gab (Calomelan. vapore parat. 10,0 Adip. lanae 5,0, 0,1 Ol. olivar. ad 50,0).

Die erhaltenen Resultate ersieht man aus den unten folgenden Tabellen 17 und Abb. 5.

Tabelle 17. Hg-Ausscheidung nach intramuskulären Kalomelinjektionen.

BÜRGI			LOMHOLT									
I			I					II				
Versuchstag	injiziert	Urin Hg-Gehalt mg	Versuchstag	injiziert	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamt-Hg-Ausscheidung mg	Versuchstag	injiziert	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamt-Hg-Ausscheidung mg
1.	—	0,0	1.	5 cg	0,08	0,33	0,41	1.	5 cg	0,05	—	0,05
2.	5 cg	0,3	2.	—	0,10	0,43	0,53	2.	—	0,05	0,31	0,36
3.	—	4,2	3.	—	0,06	0,60	0,66	3.	—	0,10	0,25	0,35
4.	—	3,6	4.	—	0,07	—	0,07	4.	—	0,07	0,43	0,50
5.	—	2,8	5.	5 cg	0,10	0,96	1,06	5.	—	0,50	0,27	0,77
6.	—	2,5	6.	—	0,11	—	0,11	6.	5 cg	0,15	0,51	0,66
7.	—	1,9	7.	—	0,24	0,78	1,02	7.	—	0,41	0,35	0,76
8.	10 cg	2,7	8.	—	0,42	—	0,42	8.	—	0,14	0,58	0,72
9.	—	5,2	9.	—	0,56	0,59	1,15	9.	—	2,82	—	2,82
10.	—	5,6	10.	5 cg	0,61	0,78	1,39	10.	—	1,64	0,51	2,15
11.	—	3,1	11.	—	0,70	1,42	2,12	11.	5 cg	1,03	0,24	1,27
12.	—	2,3	12.	—	0,57	—	0,57	12.	—	0,96	0,80	1,76
13.	10 cg	3,9	13.	—	1,19	0,25	1,44	13.	—	1,44	0,28	1,72
14.	—	5,8	14.	—	0,60	—	0,60	14.	—	[1,23]	0,47	1,70
15.	—	5,1	15.	5 cg	0,56	0,86	1,42	15.	—	1,16	0,19	1,35
16.	—	4,0	16.	—	0,88	2,05	2,93	16.	5 cg	1,28	0,28	1,56
17.	—	2,9	17.	—	0,82	1,12	1,94	17.	—	1,88	0,41	2,29
18.	10 cg	3,8	18.	—	1,10	0,14	1,24	18.	—	1,28	0,30	1,58
19.	—	6,5	19.	—	2,28	0,68	2,96	19.	—	2,42	1,01	3,43
20.	—	4,3	20.	5 cg	2,20	—	2,20	20.	—	3,58	0,68	4,26
21.	—	4,0	21.	—	2,25	1,02	3,27	21.	5 cg	2,18	0,49	2,67
22.	10 cg	4,3	22.	—	3,01	1,14	4,15	22.	—	3,06	0,32	3,38
23.	—	6,8	23.	—	2,97	—	2,97	23.	—	2,02	0,46	2,48
24.	—	6,9	24.	—	2,76	1,88	4,64	24.	—	2,20	—	2,20
25.	—	5,3	25.	5 cg	2,20	1,14	3,34	25.	—	1,44	0,40	1,84
26.	—	4,2	26.	—	2,01	—	2,01	Insgesamt		33,09	9,54	42,63
27.	—	4,3	27.	—	1,49	0,88	2,37					21,5%
28.	10 cg	3,8	28.	—	1,55	0,66	2,21					
29.	—	5,2	29.	—	2,11	0,30	2,41					
30.	—	6,9	30.	—	2,75	0,63	3,38					
31.	—	6,7	31.	—	2,28	0,60	2,88					
32.	—	5,5	32.	—	2,00	1,20	3,20					
33.	—	5,0	Insgesamt		40,63	20,44	61,07					
34.	—	4,0					25,1%					
35.	10 cg	4,9										
36.	—	5,8										
37.	—	7,2										
38.	—	6,2										
39.	—	4,8										
Insgesamt		172,3 31,2%										

BÜRGI findet, daß die Ausscheidung sich für alle unlöslichen Präparate gleichmäßig gestaltet (b, S. 311 ff.). „Die Resultate, die ich bei Anwendung all dieser Präparate erhielt, will ich gemeinsam besprechen, da, wie ich schon jetzt sagen kann, prinzipielle Unterschiede in ihrem Verhalten nicht festgestellt werden können“ (S. 313), und weiter: „Der Typus dieser Ausscheidungen ist ein sehr ausgeprägter. Gleich am Tage der Injektion sondern die Nieren am meisten Hg ab, nachher fällt der Hg-Gehalt des Urins rapid, um sich bei jeder neuen Einspritzung sogleich wieder bedeutend zu erhöhen. Bei der die Kalomelinjektionskurve betreffenden Kurve sieht man überdies, wie sowohl die maximalen

als auch die minimalen Ausscheidungen während der Behandlung allmählich etwas zunehmen, so daß auch der durchschnittliche Hg-Gehalt des Urins von Woche zu Woche steigt. Dieses Verhalten ist nicht bei allen Fällen [von Injektionsbehandlung mit unlöslichen Hg-Salzen] zu beobachten, hauptsächlich, weil bei den meisten die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden mußte“

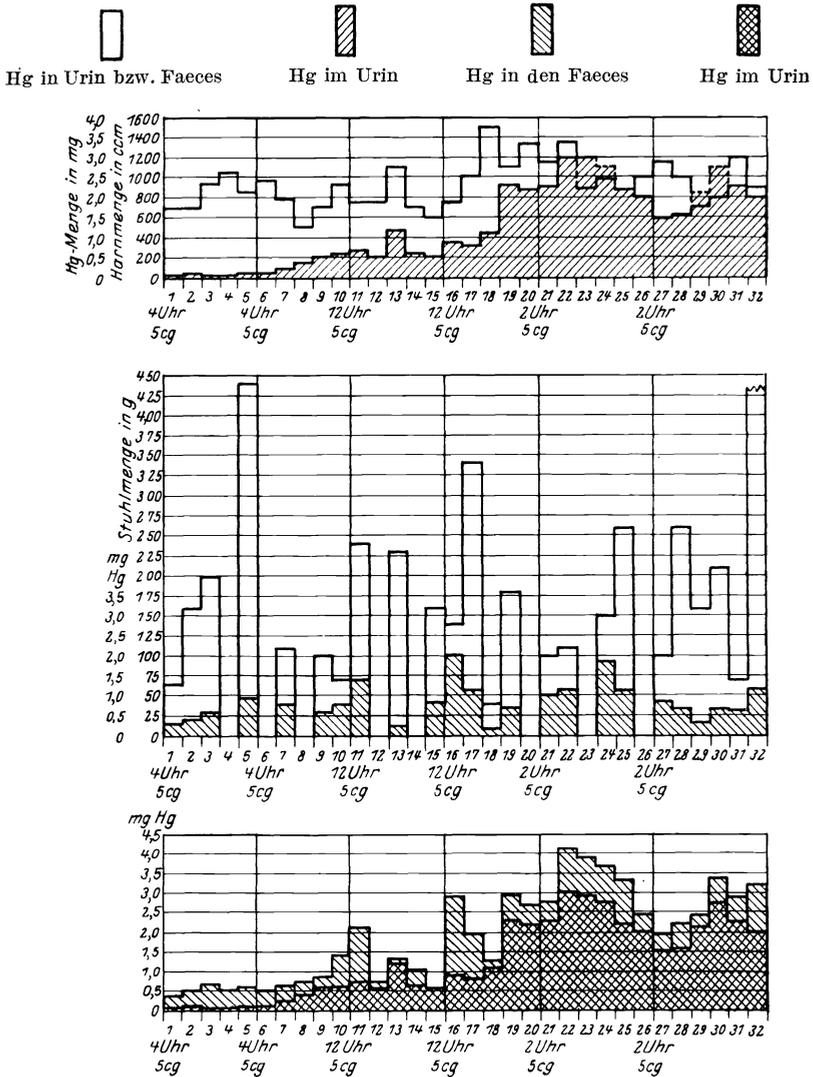


Abb. 5. Quecksilberausscheidung bei Injektion von Kalomel.

LOMHOLT findet dagegen (h, S. 112): Das Kalomel zeigt, in Mengen von 5 cg in 5-tägigen Intervallen in einer 20%igen Aufschwemmung verabreicht, eine regelmäßig und gleichmäßig ansteigende Ausscheidungskurve, die fast ganz derjenigen entspricht, die wir bei der Inunktionskurve finden. Die einzelnen Inunktionsstage markieren sich in der Kurve gar nicht“.

Wie soll man diese Resultate miteinander in Übereinstimmung bringen? Was BÜRGIS Ansicht betrifft, so muß zunächst gesagt werden, daß die Gleichmäßigkeit bei den von ihm untersuchten unlöslichen Verbindungen, die er

gefunden zu haben glaubt, auch bei seinen eigenen Versuchen nicht ganz vorhanden ist. Es bestehen ganz deutliche Unterschiede in der Ausscheidung der Mercurisalicylsäure — die unten besprochen werden soll — und der des Kalomels und Hg-Thymolacetats andererseits. Da BÜRGI weit mehr Untersuchungen mit dem ersten Mittel als mit den anderen vorgenommen hat, hat dieses seine Auffassung sicher beeinflußt, und er hat dadurch den Unterschied übersehen, daß beim Kalomel und Hg-Thymolacetat sich ein gleichmäßiges Ansteigen erkennen läßt, wie bei der Behandlung mit Injektionen und bei der täglichen Injektion löslicher Salze, die bei der Behandlung mit Mercurisalicylsäure ganz fehlt, und daß die einzelnen Injektionen sich auf der Ausscheidungskurve nicht sehr deutlich markieren. Das tun sie nämlich bei BÜRGI'S Fällen tatsächlich nicht, wenn auch etwas deutlicher als bei den beiden vom LOMHOLT, wo man sie nur sehr undeutlich erkennt. Die Ursache letzteren Verhaltens ist wahrscheinlich, daß BÜRGI angewandt hat: sowohl größere Einzeldosen, als auch schwächere Konzentrationen seiner Emulsion und dünnere Öle (vgl. S. 58—59).

Auf solche sekundären Faktoren deutet der Umstand, daß LOMHOLT beim Kalomel im Vergleich zu BÜRGI eine ziemlich langsame und geringe Ausscheidung gefunden hat, während ihre Resultate bei den übrigen Präparaten ganz gut übereinstimmen. LOMHOLT fand nur etwa 17% der injizierten Mengen durch den Urin ausgeschieden, während BÜRGI 31,2% fand.

Andere Untersucher haben ein Verhalten beobachtet, das wesentlich dem von LOMHOLT gefundenen ähnelt, so WELANDER, der energisch gegen BÜRGI polemisiert (m, S. 300). WELANDER ist der Meinung, daß BÜRGI für die Mercurisalicylsäureausscheidung recht hat, aber für die übrigen unlöslichen Präparate gerade nicht. WELANDER berichtet, daß er bei Kalomel „eine recht langsam steigende Absorption“ gefunden hat, „die im Verlauf der Behandlung allmählich beträchtlich wird, sowie eine langanhaltende Remanenz des Hg“.

MAGNUS MÖLLER fand bei seinen Untersuchungen (b, S. 14) auch eine starke allmählich ansteigende Ausscheidung nach Kalomelinjektionen.

Was die Ausscheidung in den Faeces betrifft, so machte diese in dem einen Fall von LOMHOLT 33,5%, im anderen 23,4% aus. Bemerkenswert ist, daß die Ausscheidung hier einen gleichmäßigeren, regelmäßigeren Verlauf als bei irgendwelchem anderen untersuchten Präparat hat.

Ein gutes Bild der Absorption selbst erhält man durch folgende, von LOMHOLT angestellte Kaninchenversuche. Die Absorption ist hier deutlich stärker als bei den entsprechenden Patientenversuchen, da über 50% des Injizierten schon nach 9 Tagen absorbiert ist, aber die Absorption geht ganz regelmäßig vor sich, und dasselbe gilt von der Ausscheidung. Im Laufe von 10 Tagen wurden etwa 10% ausgeschieden.

Folgende Hg-Mengen (mg) wurden noch am 10. Versuchstage in den Depots wieder gefunden. Im Depot vom 1. Tag: 3,1 mg (absorbiert 4,9), 4. Tag: 4,3 (3,7), 6. Tag: 3,8 (4,2), 8. Tag: 4,6 (3,4), 9. Tag: 4,6 (3,4), 10. Tag: 5,9 (2,1). Insgesamt wurde von den injizierten 48,0 mg 26,30 mg in den Depots wiedergefunden. Von den restierenden 21,70 mg wurden in den Eingeweiden 1,64 mg gefunden — über die Befunde der einzelnen Organe vgl. Tabelle 5 Kaninchen V — im übrigen Körper 6,4 mg Hg. Außerdem wurden durch die Nieren und Darm 4,48 mg ausgeschieden (vgl. Tabelle 18). 9,2 mg Hg oder etwa 19% sind verloren gegangen.

Man hat auch Versuche mit Injektionen von kolloidalem Kalomel „Kalomelol“ (s. S. 50) gemacht (NEISSER u. SIEBERT), mußte sie aber wieder aufgeben, da sie zu große Schmerzen und Infiltrate in der Muskulatur machten.

Tabelle 18. Kalomel-Kaninchenversuch.

Versuchs- tage	Injektion in mg Hg	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamte Hg- Ausscheidung mg
1.	8,0	—	—	—
2.	—	0,11	0,15	0,26
3.	—	0,18	0,13	0,31
4.	8,0	0,23	0,10	0,33
5.	—	0,32	0,16	0,48
6.	8,0	0,34	0,15	0,49
7.	—	0,42	0,10	0,52
8.	8,0	0,40	0,23	0,63
9.	8,0	kein	0,16	0,16
10. 1 Uhr	8,0	0,64	0,13	0,77
— 7 „	—	0,41	0,12	0,53
Insgesamt		3,05	1,43	4,48

Von anderen unlöslichen Hg-Präparaten, die angewandt wurden, ist das bekannteste das *Hydrargyrum thymolaceticum*. Es wird jedoch jetzt nur wenig benutzt. Seine Formel ist die folgende:



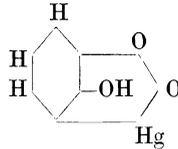
Es zeigt im wesentlichen dieselben Ausscheidungsverhältnisse, wie sie oben für das Kalomel besprochen sind. Das geht aus drei Untersuchungsreihen hervor, die von BÜRGI (b, S. 317) vorgenommen sind. Zwei davon sind jedoch sehr unvollständig. Die Injektionstage markieren sich an einigen Tagen auf der Ausscheidungskurve recht deutlich, an einigen gar nicht. Es wurden in der Regel bei jeder Injektion 10 cg eingespritzt. Auch WELANDER (m) hat eine gute Untersuchungsreihe mitgeteilt. Bei diesen Fällen sieht man eine ziemlich gleichmäßige Steigerung, aber die Injektionen (à 10 cg) markieren sich auf der Ausscheidungskurve fast gar nicht. MAGNUS MÖLLER (b) hat 2 Serien untersucht, aber nur in Perioden von 5 Tagen. Er findet bei ihnen gleichfalls während des Verlaufs der Kur ein recht gleichmäßiges Ansteigen der Ausscheidung.

Von *Mercurioxyd* (HgO), das früher manchmal im Gebrauch war, existieren keine detaillierten quantitativen Untersuchungen über die Ausscheidung.

Mercurisalicylsäureanhydrid.

Dieser Stoff, der in so großer Ausdehnung verwendet wird, wie vielleicht kein anderes Quecksilberpräparat, scheint betreffs seiner chemischen Zusammensetzung vielfach verkannt worden zu sein. Dazu hat unter anderem die irreführende Bezeichnung „salicylsaures Quecksilber“, „Hydrargyrum salicylicum“, beigetragen, da sie notwendigerweise auf eine Verbindung, deren Zusammensetzung der des oben erwähnten Mercuribenzoats analog wäre, hinweist. Eine solche Verbindung existiert allerdings auch, ist aber wie das Mercuribenzoat eine lösliche Verbindung, die heutigentags nur geringe Verwendung findet, da sie keine besonderen Vorzüge besitzt. Sie wird oft als neutrales Mercurisalicylat bezeichnet, im Gegensatz zu der hier besprochenen Verbindung, die basisches Mercurisalicylat ist. Die beiden Präparate werden leider mitunter sowohl von Ärzten als von Apothekern verwechselt. Korrekt ist die Bezeichnung „Mercurisalicylsäureanhydrid“, wofern man nicht die vollständige Konstitutionsformel benutzen will, welche DIMROTH als erster gefunden hat.

Derselbe bestimmte den Stoff als ein Anhydrid der Ortho-Oxymercurisalicylsäure folgender Zusammensetzung:



BOEDECKER und WUNSTORF fanden jedoch, daß es sich gewöhnlich nicht um eine „Ortho-“, sondern um eine „Para“-verbindung handelt. Später haben RUPP und GERSCH gezeigt, daß die nach DIMROTH und nach LAJOUX aus Mercuriacetat hergestellten Präparate, sowie alle untersuchten Handelsmarken „Ortho“ und „Para“ Mercurisalicylsäure in etwa derselben Menge enthalten. Nur das nach ihrem Kurzverfahren mit Mercurisulfat gewonnene Produkt besteht ganz überwiegend aus Ortho-Mercurisalicylsäure (86,1%). Für die Injektionstherapie ist dies insofern von Bedeutung, als die Kernfestigkeit des Hg in Orthostellung geringer ist als in Parastellung.

Was Mercurisalicylsäure von den vorher besprochenen Hg-Salzen unterscheidet, ist der Umstand, daß von den beiden Valenzen des Mercuriums nur die eine an die Carboxylgruppe, während die andere an eines von den Kohlenstoffatomen des Benzolringes gebunden ist und zur Carboxylgruppe die Meta(-Ortho)-stellung einnimmt. Die Folge davon ist, daß das Quecksilber weit fester gebunden wird als sonst. Dies zeigt sich z. B. in deutlicher Weise dadurch, daß es in Alkalien gelöst wird, ohne gelbes HgO zu bilden, und daß es nicht oder jedenfalls nur langsam von H₂S geschwärzt wird. Das Quecksilber findet sich also nur in sehr begrenztem Umfang in ionogener Form.

Es hat sich überhaupt gezeigt, daß an Kohlenstoff gebundenes Quecksilber in der Regel sehr beständige Verbindungen gibt. So haben MÜLLER, SCHRAUTH und SCHOELLER darauf hingewiesen, daß das Mercurium, wenn es mit beiden Valenzen an Kohlenstoffatome des Benzolrings gebunden ist, wie z. B. beim mercuridibenzoesaurem Natrium, sozusagen nicht toxisch auf den Organismus wirkt, mit anderen Worten in ihm kaum gespalten wird. Diese Verbindungen scheinen aber auch keinen therapeutischen Einfluß auf die syphilitische Infektion auszuüben (s. S. 9).

An diese Verhältnisse müssen wir uns erinnern, wenn wir nun zur Betrachtung der Zirkulations- und Ausscheidungsverhältnisse des Mercurisalicylsäureanhydrids übergehen.

Dieses Präparat ist, wie erwähnt, wahrscheinlich wegen seiner geringen Schmerzhaftigkeit, sehr viel angewandt worden. Dieselbe ist dadurch bedingt, daß es Eiweiß nicht fällt, sondern in ihm leicht löslich ist. So wies WELANDER nach (m, S. 33), daß 35 g Ascitesflüssigkeit 60,7 mg Hg von 200 mg des Präparats oder 53,1% des Hg-Gehalts zu lösen imstande wären, während diese Flüssigkeit nur ganz geringe Mengen anderer unlöslicher Verbindungen auflösen konnte, so von 200 mg Thymol-Hg (113,8 mg Hg) nur etwa 1 mg oder 0,9% und von 200 mg Kalomel nur 2,4 mg oder 1,4%.

Infolge der ausgedehnten Anwendung des Mittels liegen umfassende Untersuchungen über die Ausscheidung vor. BÜRGI hat 4 Serien untersucht (b, S. 314), WELANDER 1 (m, S. 24), BUCHTALA 1 (l. c. S. 279), LOMHOLT 2 (h, S. 89). Sie zeigen alle entsprechend dem oben zitierten Ausspruch BÜRGIS eine sehr schöne Übereinstimmung (S. 72). Es sollen hier zwei von BÜRGIS und zwei Versuchsreihen von LOMHOLT angeführt werden.

Tabelle 19. Quecksilberausscheidung nach intramuskulärer Injektion von Mercurisalizylsäure.

BÜRGI					LOMHOLT											
Versuchs- tag	I		II		I					II						
	Salic. hydr. injiziert in cg	Hg in mg	Salic. hydr. injiziert in cg	Hg in mg	Versuchs- tag	injiziert cg	Hg-Gehalt mg	Hg-Gehalt mg	Gesamt- Hg-Aus- scheidung mg	Versuchs- tag	injiziert cg	Hg-Gehalt mg	Hg-Gehalt mg	Gesamt- Hg-Aus- scheidung mg		
1.	—	0,0	5,0	0,0	1.	8	6,03	0,95	6,98	1.	8	5,65	0,93	6,58		
2.	10,0	0,0	—	5,5	2.	—	2,56	0,65	3,21	2.	—	1,29	—	1,29		
3.	—	7,0	—	3,0	3.	—	1,34	0,20	1,54	3.	—	0,80	—	0,80		
4.	—	5,0	—	2,5	4.	—	0,47	0,11	0,58	4.	—	0,61	1,38	1,99		
5.	10,0	3,0	—	2,0	5.	—	0,69	0,05	0,74	5.	—	0,34	—	0,34		
6.	—	7,5	10,2	2,25	6.	8	2,12	0,50	2,62	6.	4	0,64	0,73	1,37		
7.	—	5,2	—	9,25	7.	—	5,37	3,39	8,76	7.	—	0,70	—	0,70		
8.	—	4,4	—	7,2	8.	—	1,21	1,40	2,61	8.	—	0,52	0,53	1,05		
9.	10,0	3,6	—	3,5	9.	—	0,60	0,24	0,84	9.	—	0,70	—	0,70		
10.	—	7,5	(1) 10,0	3,0	10.	—	0,50	1,87	2,37	10.	—	0,47	0,37	0,84		
11.	—	5,3	—	6,5	11.	—	0,64	—	0,64	11.	6	1,00	1,63	2,63		
12.	10,0	3,8	—	2,9	12.	—	1,36	0,28	1,64	12.	—	1,34	—	1,34		
13.	—	6,4	—	2,4	13.	—	1,02	0,47	1,49	13.	—	1,58	—	1,58		
14.	—	5,0	—	2,25	14.	—	1,14	1,09	2,23	14.	—	0,81	1,24	2,05		
15.	—	3,3	(1) 10,0	2,6	15.	6	0,84	1,32	2,16	15.	—	0,86	—	0,86		
16.	—	4,2	—	7,0	16.	—	5,30	1,02	6,32	16.	6	0,73	0,60	1,33		
17.	—	5,0	—	3,8	17.	—	3,04	—	3,04	17.	—	7,32	—	7,32		
18.	—	1,8	(1) 10,0	2,5	18.	—	0,78	0,79	1,57	18.	—	4,62	3,44	8,06		
19.	—	3,0	—	4,2	19.	—	0,36	—	0,36	19.	—	3,36	—	3,36		
20.	—	2,0	—	4,0	20.	6	0,53	0,34	0,87	20.	—	2,40	1,32	3,72		
21.	—	2,2	—	5,0	21.	—	5,16	0,51	5,67	21.	8	5,68	—	5,68		
22.	—	1,6	—	2,7	22.	—	3,21	—	3,21	22.	—	9,20	1,97	11,17		
23.	—	1,2	—	2,5	Insges.				44,27	15,18	59,45	23.	—	3,70	—	3,70
24.	2,5	0,6	—	1,4					38 6%			24.	—	2,64	1,38	4,02
25.	—	5,0	—	1,5								25.	—	2,78	—	2,78
26.	—	2,6	—	0,0								26.	—	2,98	—	2,98
27.	—	3,4	—	1,2								27.	—	1,58	0,87	2,45
28.	—	3,0	—	[2,0]								28.	—	2,44	—	2,44
29.	—	2,6	—	2,0								29.	—	[2,12]	—	2,12
30.	5,0	3,0	—	1,2								30.	—	1,80	—	1,80
31.	—	6,0	—	1,0										70,66	16,39	87,05
32.	—	4,1	—	1,2										49,4%		
33.	5,0	2,5	—	0,0												
34.	—	5,8	—	0,4												
35.	—	2,1	—	0,0												
36.	—	3,0	—	1,2												
37.	10,0	1,2	—	0,9												
38.	—	6,0	—	0,5												
39.	—	2,0	—	3,0												
40.	10,0	1,8	—	2,0												
41.	—	4,2	(1) 10,0	2,0												
42.	—	3,0	—	1,6												
43.	10,0	5,0	—	3,5												
44.	—	7,0	—	0,6												
45.	—	4,2	(5) 10,0	3,3												
46.	—	4,1	—	4,0												
		170,2	(8) 10,5	3,0												
		34,94%	—	4,8												
		—	(0) 10,0	4,5												
		—	—	136,8												
		—	—	27,28%												

Wir sehen also, daß auf jede einzelne Injektion eine kräftige Ausscheidung folgt, die oft am Tage nach der Injektion eine Größe von 7—8 mg, einmal sogar von 11,17 mg erreicht. Einige Male ist sie etwas kleiner, und einmal bleibt die Zunahme ganz aus. Es begegnet uns hier eine ähnliche, aber etwas stärker ausgesprochene Launenhaftigkeit wie bei den Mercuribenzoat-injektionen, für welche wir auch hier keine Erklärung anführen können.

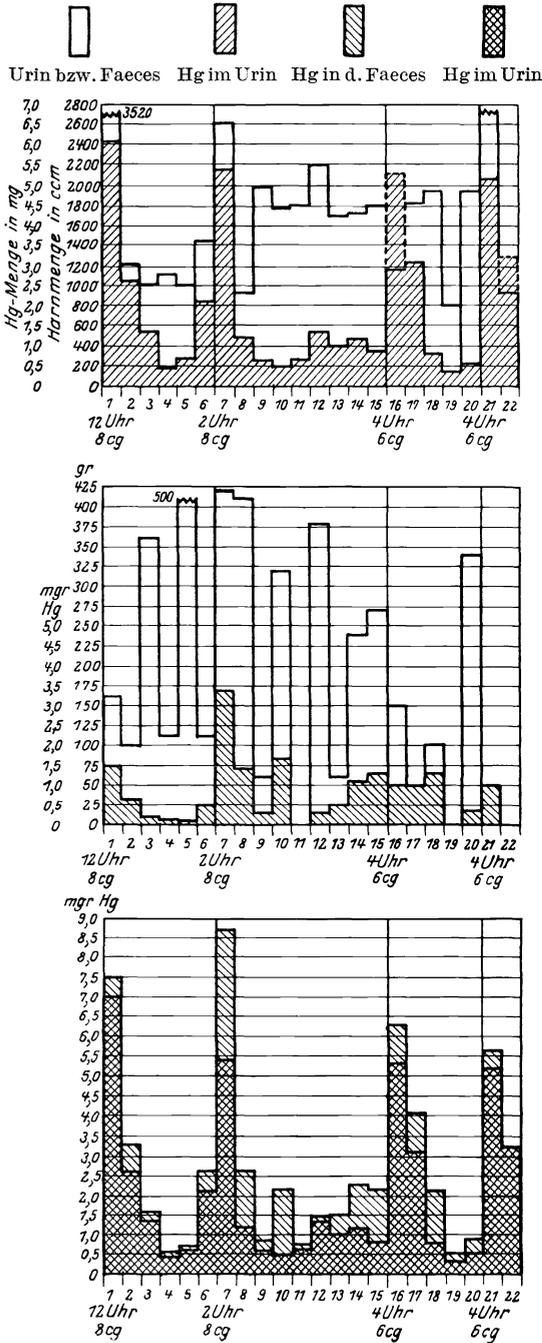


Abb. 6. Hg-Ausscheidung bei Injektion von Mercurisalizylsäure.

Nach der gewaltigen Ausscheidung in den ersten Tagen nimmt die Ausscheidung sehr schnell ab, sogar bedeutend schneller, als wir es beim Mercuribenzoat sahen. Bereits am 3. Tage haben wir in der Regel so kleine Werte wie 1—2 mg vor uns. Die Akkumulation ist somit im ganzen noch geringer als beim Mercuribenzoat, die Wellentäler der Kurve sind wie die Wellengipfel hier stärker markiert als dort.

Außer den gewöhnlichen Untersuchungen des Tagesharns hat BÜRGI auch die Größe der Ausscheidung, auf den ersten Tag verteilt, untersucht. Er fand bereits 2 Stunden nach der Injektion große Hg-Mengen, und sowohl die Konzentration als die absolute Menge war in den ersten Stunden nach der Injektion immer am größten.

Wenn man nach einer Erklärung dieses letzten eigentümlichen Phänomens sucht und sich dabei erinnert, daß diese gewaltige Ausscheidung oft ohne Erregung von Vergiftungszuständen stattfinden kann, so bleibt die natürliche Erklärung, daß dieses Präparat teilweise den Organismus und auch die Nieren, ohne zu zerfallen, muß passieren können, wie das für die oben besprochene, von MÜLLER, SCHRAUT und SCHOELLER unter-

suchte Verbindung Mercuridibenzoat-Natrium nachgewiesen ist, nur daß bei dieser letzten die ganze injizierte Menge ungespalten hindurchgeht. Die

Mercurisalicylsäure steht ja chemisch dieser Verbindung recht nahe, da, wie erwähnt, die eine Hg-Valenz an Kohlenstoff gebunden ist. Das stimmt auch besonders gut hiermit überein, daß die Mercurisalicylsäure von allen Klinikern als ein im Vergleich zu ihrem Hg-Gehalt relativ schwaches Präparat angesehen wird. MÜLLER, SCHRAUT und SCHOELLER wiesen ja gerade nach, daß das unspaltbare mercuribenzoesaure Natrium absolut keine Wirkung auf die Syphilis hat. Vermutlich gilt das gleiche für den Teil der Mercurisalicylsäure, die den Organismus ungespalten passiert. Betrachtet man die Ausscheidung in Harn und Stuhl, so zeigt sich, daß *die weit überwiegende Menge durch den Harn ausgeschieden wird*, nämlich 74,5—81,2% der Gesamtausscheidung. Die Ausscheidungskurve des Harns weist im großen ganzen dieselben Schwankungen auf wie die Kurve der Gesamtausscheidung. Die Ausscheidungskurve des Stuhls ist hier, wie überall, sehr unregelmäßig, und ihre Schwankungen gehen nicht mit jenen der Ausscheidungskurve des Harns parallel.

LOMHOLT untersuchte direkt die Absorptionsschnelligkeit, die Verteilung und gleichzeitig die Ausscheidung an einem Kaninchen. Es ergab sich, daß die Absorption sehr schnell, aber etwas unregelmäßig vor sich geht. Schon nach 3—4 Tagen ist fast alles Injizierte von der Injektionsstelle verschwunden. Auch die Ausscheidung geschieht sehr schnell. Im Verlauf von 9 Tagen sind trotz fortgesetzter Injektion schon etwa 30% des Injizierten ausgeschieden. Die Ausscheidungskurve zeigt einen nur wenig ausgesprochenen Anstieg.

Folgende Quecksilbermengen (mg) wurden noch am 10. Versuchstag in den Depots wiedergefunden: im Depot vom 1. Tag: 0,10 (4,40 absorbiert), 3. Tag: ? (4,40), 5. Tag: 1,12 (4,68), 7. Tag: 0,81 (4,99), 9. Tag: 5,41 (1,89), 10. Tag: 4,10 (1,70).

Insgesamt wurde von den injizierten 33,5 mg 11,54 mg in den Depots wiedergefunden. Von den restierenden 15,96 mg wurde in den Eingeweiden 3,10 mg Hg gefunden — über die Befunde der einzelnen Organe vgl. Tabelle 5 Kaninchen IV — im übrigen Körper 6,4 mg. Außerdem wurden 9,88 mg mit Urin und Faeces ausgeschieden (vgl. Tabelle 5). 2,6 mg, oder 8% vom Injizierten sind verloren gegangen.

Tabelle 20. Mercurisalizylsäure, Kaninchenversuch.

Versuchstage	Injiziert in mg Hg	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamte Hg-Ausscheidung mg
1.	4,4	—	—	—
2.	—	0,63	0,05	0,68
3.	4,4	0,41	0,31	0,72
4.	—	1,63	0,38	2,01
5.	5,8	1,44	0,13	1,57
6.	—	0,52	0,48	1,00
7.	5,8	0,42	0,29	0,71
8.	—	0,63	0,41	1,04
9.	7,3	0,67	0,33	1,00
10.	5,8	0,72	0,43	1,15
	Insgesamt	7,07	2,81	9,88

Es liegt nahe, zusammen mit der Mercurisalicylsäure eine verwandte Verbindung, das von SCHRAUTH und SCHOELLER dargestellte *Asuro*, zu besprechen, das das Doppelsalz des oxyquecksilbersalicylsauren Natriums mit der Aminoxybuttersäure ist und einen Quecksilbergehalt von 40,39% Hg hat. Es ist eine lösliche Verbindung, deren Ausscheidungsverhältnisse von BUCHTALA

(l. c. S. 281) an 2 Patienten untersucht sind, die jeden 3. Tag 2 ccm der Lösung mit einem Hg-Gehalt von 0,04 g injiziert bekamen. Die Ausscheidung im Urin betrug in dem einen Fall folgende Beträge in mg Hg, wobei die Zahlen der auf die Injektion folgenden Tage gewählt sind:

2,90—1,15—0,98—3,42—2,52—2,15—5,61—2,92—2,23—4,86—3,60.

Die Ausscheidung ähnelt sehr der Ausscheidung bei der Mercurisalicylsäure. Sie zeigt jedoch während der Behandlung eine recht deutliche Steigerung.

Es muß jedoch erwähnt werden, daß ROCK weit größere Ausscheidungswerte in den ersten 24 Stunden fand, woraus er den Schluß zog, daß praktisch alles vorhandene Hg im Verlauf der ersten 24 Stunden und ausschließlich durch die Nieren ausgeschieden wird. Bei einem Kaninchenversuch hat BUCHTALA jedoch nachgewiesen, daß ein Teil des Hg auch mit den Faeces erscheint. Er vermutet, daß bei ROCK ein Analysenfehler vorliegt. Auch WALLFISCH nahm Untersuchungen an Patienten über Asurol vor (l. c. S. 31 ff.), fand aber „unverständliche Schwankungen“, für die er eine Erklärung zu finden, aufgab. Er meint jedoch, daß sich die Ausscheidung ungefähr wie bei der Mercurisalicylsäure gestaltet.

c) Metallisches Quecksilber.

(Ol. cinereum, Ol. mercurioli, kolloidales Quecksilber.)

Ol. cinereum und Ol. mercurioli gehört auch zu den am meisten angewandten Injektionspräparaten, weil sie so wenig schmerzhaft sind und trotzdem große Hg-Mengen enthalten. Beide Öle enthalten fein verriebenes Hg; Ol. cinereum rein metallisches Hg, Ol. mercurioli: Magnesium-Aluminium-Amalgam. Obwohl sie so viel verwendet werden, liegen nur ganz wenige zusammenhängende Untersuchungen über ihre Ausscheidungsverhältnisse vor.

Ol. cinereum.

Dieses Präparat wurde zuerst von dem Wiener LANG im Jahre 1886 eingeführt und ist jetzt vielleicht das gebräuchlichste aller Hg-Präparate. Die Zusammensetzung wechselt sehr. In der Regel wird eine 40—50%ige Verreibung angewandt. Der Grad der Feinheit bei der Verreibung spielt für die zu erzielende Wirkung eine große Rolle. Eine allzu feine Verreibung macht Schmerzen, weshalb eine Größe der Hg-Kügelchen von der etwa eines roten Blutkörperchens für die passendste angesehen wird (EMERY u. CHATIN, S. 202). Im übrigen aber ist es aus rein technischen Gründen sehr schwierig, ein gleichmäßiges Präparat herzustellen, wie sich auch die Konsistenz im Lauf der Zeit leicht verändert, da die Hg-Kügelchen zusammenlaufen. Es versteht sich von selbst, daß dies einen entscheidenden Einfluß auf die Absorptionsgeschwindigkeit ausübt, wie das zum großen Teil die Schwierigkeiten in der Beurteilung der Präparate erklären kann. Es liegt nur eine einzige längere Untersuchungsserie über die tägliche Ausscheidung von LOMHOLT vor. Es wurden von einem 50%igen Öl 10 cg metallisches Hg an jedem 5. Tag verabfolgt, also eine Hg-Dosis, die ungefähr doppelt so groß ist, wie man sie sonst bei anderen Präparaten zu geben pflegt. Gleichwohl sah man in den ersten Tagen nur eine sehr schwache und sehr langsam steigende Ausscheidung im Urin, nur etwa 0,5 mg. Darauf folgt eine im Lauf von fünf Tagen gewaltige Steigerung bis zu 4,38 mg in 24 Stunden, und gleichzeitig tritt eine Stomatitis auf. Aber diese starke Ausscheidung verliert sich ungeachtet der Fortsetzung der Behandlung fast ebenso schnell wieder, und schon nach 28 Tagen ist die

Ausscheidung im 24-Stunden-Urin wieder bis unter 1 mg und hält sich hier die letzten fünf Tage, die der Versuch noch andauert.

Diese Resultate erweisen eine sehr langsame Absorption, die aber bis zu

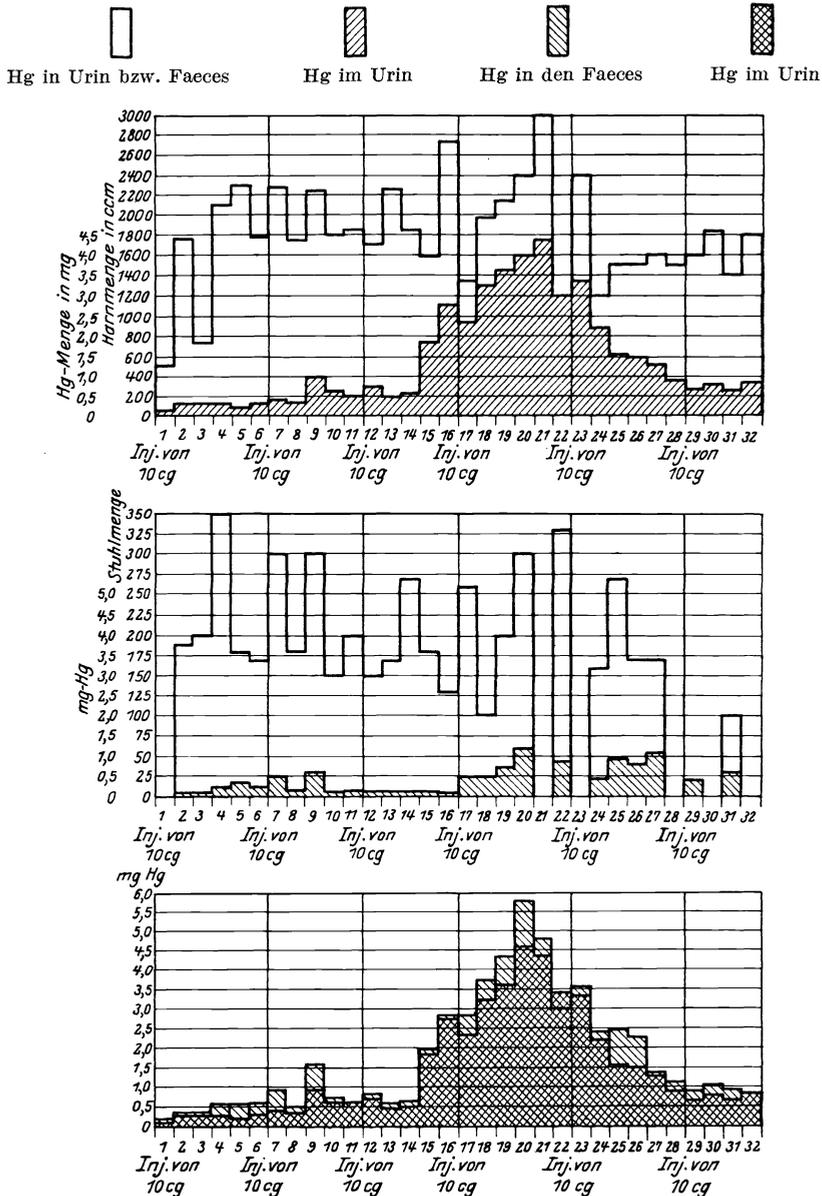


Abb. 7. Quecksilberausscheidung bei Injektion von Oleum cinereum.

einer sehr bedeutenden Stärke ganz unerwartet ansteigen kann, um dann ebenso unerwartet zu fallen.

Die Ausscheidung im Stuhlgang erwies sich als recht regelmäßig, insofern sie recht genau der Ausscheidungskurve im Urin folgte. Sie machte nur etwa $\frac{1}{4}$ von dieser aus.

Tabelle 21. Ausscheidung von Hg nach intramuskulären Injektionen von Ol. cinereum. (Nach S. LOMHOLT.)

Ver- suchs- tag	In- jiziert	Urin Hg- Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt in mg	Gesamte Hg-Aus- scheidung in mg	Ver- suchs- tag	In- jiziert	Urin Hg- Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt in mg	Gesamte Hg-Aus- scheidung in mg
1.	10 cg	0,10	—	0,10	17.	—	2,34	0,48	2,82
2.	—	0,30	0,05	0,35	18.	—	3,24	0,50	3,74
3.	—	0,30	0,05	0,35	19.	—	3,62	0,73	4,35
4.	—	0,30	0,25	0,55	20.	—	4,00	1,19	5,19
5.	—	0,20	0,34	0,54	21.	—	4,38	—	4,38
6.	10 cg	0,30	0,28	0,58	22.	10 cg	3,00	0,87	3,87
7.	—	0,40	0,52	0,92	23.	—	3,35	—	3,35
8.	—	0,35	0,13	0,48	24.	—	2,18	0,44	2,62
9.	—	0,94	0,62	1,56	25.	—	1,50	0,94	2,44
10.	—	0,61	0,09	0,70	26.	—	1,47	0,79	2,26
11.	10 cg	0,51	0,12	0,63	27.	10 cg	1,28	1,05	2,33
12.	—	0,72	0,10	0,82	28.	—	0,89	—	0,89
13.	—	0,46	0,11	0,57	29.	—	0,66	0,43	1,09
14.	—	0,53	0,10	0,63	30.	—	0,76	—	0,76
15.	—	1,83	0,12	1,95	31.	10 cg	0,63	0,56	1,19
16.	10 cg	2,76	0,06	2,82	32.	—	0,82	—	0,82
							44,73	10,92	55,65 9,6%

Mit demselben Präparat wurde ein Versuch an einem Kaninchen vorgenommen, das jeden 3. Tag 22 mg bekam. Auch hier fand sich eine recht langsame Absorption. Die Untersuchung der injizierten Depots ergab, daß höchstens $\frac{1}{3}$ (wahrscheinlich etwas weniger) noch 17 Tage später an der Injektionsstelle verschwunden war. Dementsprechend fand sich eine sehr langsame, aber hier zugleich sehr regelmäßig ansteigende Kurve von der Ausscheidung im Urin. Die Ausscheidung durch die Faeces machte auch hier nur etwa 25% der Ausscheidung im Urin aus und war im übrigen in ihrem Verlauf recht regelmäßig.

Folgende Quecksilbermengen (mg) wurden noch am 18. Versuchstage in den Depots wiedergefunden: im Depot von 1. Tag: 13,8 mg (8,2 absorbiert), 4. Tag: 14,8 (7,2), 7. Tag: 14,1 (7,9), 10. Tag: 16,3 (5,7), 13. Tag: 18,8 (3,2), 16. Tag: 18,7 (3,5), 17. Tag: 19,7 (2,3).

Insgesamt wurden von den injizierten 154,0 mg 116,2 mg in den Depots wiedergefunden. Von den restierenden 37,8 mg wurden in den Eingeweiden 1,55 mg gefunden — über die Befunde der einzelnen Organe vgl. Tabelle 5 Kaninchen VI — im übrigen Körper 11,9. Außerdem wurden 8,33 mg durch die Nieren und Darm ausgeschieden (vgl. Tabelle 22). 17,0 mg Hg oder etwa 11% sind verloren gegangen.

Diese wenigen Versuche zeigen deutlich, daß das Hg aus dem Ol. cinereum, wie zu erwarten war, sehr langsam absorbiert wird. Dadurch erklärt sich, daß man von diesem Präparat oft weit größere Hg-Mengen während eines bestimmten Zeitraumes ohne Vergiftungserscheinungen geben kann, aber sie harmonieren auch gut mit BRISSYS Beobachtungen an den Injektionsstellen (daß er keine deutlichere mikroskopisch nachweisbare Abnahme der injizierten Hg-Mengen im Lauf mehrere Monate sah)¹, wobei man annehmen muß, daß das Hg oft sehr lange an der Injektionsstelle liegen bleibt. Auch die klinische Erfahrung zeigt, daß man in einigen Fällen eine sehr langanhaltende Absorption der injizierten Depots bekommen kann (langdauernde Stomatitiden usw.). Auch der Befund der Unregelmäßigkeit wird durch klinische Erfahrungen bestätigt; in einigen

¹ So auch mit den röntgenologischen Befunden von COLE, LITTMANN und SOLLMANN (c) (s. S. 90).

Fällen versagt das Mittel (mangelnde Absorption), in anderen gibt es ganz unerwartet und manchmal lange nach Abbruch der Behandlung eine unerwartete gewaltige Absorption, die sich unter anderem durch starke und langwierige Vergiftungen äußert. Das war übrigens mit dem erwähnten Patienten der Fall. Er bekam ganz plötzlich, $\frac{1}{2}$ Jahr nach Beendigung der Kur, im Anschluß an eine etwas ungewöhnlich schwere körperliche Arbeit eine heftige Stomatitis.

Tabelle 22. Oleum cinereum, Kaninchenversuch.

Versuchstage	Injektion in mg Hg	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg- Gehalt mg	Gesamte Hg-Aus- scheidung mg
1.	22,0	—	—	—
2.	—	0,05	0,05	0,10
3.	—	0,05	0,05	0,10
4.	22,0	0,11	0,08	0,19
5.	—	0,17	0,12	0,29
6.	—	0,28	0,14	0,42
7.	22,0	0,21	0,13	0,34
8.	—	0,36	0,23	0,59
9.	—	0,42	0,21	0,63
10.	22,0	0,30	0,17	0,47
11.	—	0,33	0,14	0,47
12.	—	0,38	0,13	0,51
13.	22,0	0,51	—	0,51
14.	—	0,62	0,08	0,70
15.	—	0,58	0,05	0,63
16.	22,0	0,72	0,03	0,75
17.	22,0	0,67	0,03	0,70
18.	—	0,81	0,12	0,93
		6,57	1,76	8,33

Diese Erfahrung, daß große Metallmengen lange Zeit abgekapselt liegen bleiben können, ist z. T. durch zahlreiche Autopsien von Patienten bestätigt worden, bei denen die eingetretene Vergiftung einen tödlichen Verlauf nahm, und in deren Nates man große Hg-Mengen abgelagert fand.

Ol. Mercurioli.

Dieses schwedische Präparat ist von BLOMQUIST hergestellt. Es ist ein Magnesium-Aluminiumamalgam, das sehr fein in Öl verrieben wird (45% Hg), und von dem man eine ähnliche, aber etwas schnellere und regelmäßige Absorption als beim *Ol. cinereum* erwartete, da das Präparat durch Berührung mit der Körperflüssigkeit durch Hydrolyse Aluminiumhydroxyd, Magnesiumhydroxyd, sehr fein verteiltes, metallisches Hg und Wasserstoff bildet.

Die Ausscheidungsverhältnisse ähneln jedoch in sehr bedeutendem Grad denen des *Ol. cinereum*. Auch die klinische Wirkung ist der des *Ol. cinereum* sehr ähnlich.

Es liegen eine ganze Reihe Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin von MAGNUS MÖLLER (b) und BLOMQUIST nach der FARUP'schen Methode vor, im ganzen an 11 Patienten; aber die tägliche Ausscheidung ist nicht untersucht, nur die Ausscheidung in 5 tägigen Perioden. Leider waren mehrere Patienten schon vorher behandelt worden, und ihr Urin enthielt schon zu Beginn der Behandlung z. T. recht beträchtliche Hg-Mengen. Die Befunde waren sehr schwankend, aber im großen ganzen zeigt eine Betrachtung der Ausscheidungskurven mit Deutlichkeit, daß die Absorption langsam und recht unregelmäßig vor sich geht, da sich bei einigen Patienten, auch abgesehen von der

Remanenz aus früherer Behandlung, eine sehr starke Ausscheidung findet, während sie bei anderen bedeutend schwächer ist.

Von Untersuchungen der täglichen Ausscheidung finden sich eigentlich nur zwei: eine sehr kurze Serie von BÜRGI 12 Tage, bei einer kolossal starken Behandlung (siehe Tabelle) und eine von MAGNUS MÖLLER über 100 Tage, wo jedoch an den ersten 20 Tagen nur eine schätzungsmäßige Bestimmung vorgenommen worden war.

Tabelle 23. Quecksilberausscheidung nach intramuskulärer Injektion von Oleum mercurioli. (Nach BÜRGI.)

Versuchstage	Injiziert Hg in cg	Hg in mg
1.	—	0,0
2.	4,5	0,4
3.	—	1,9
4.	—	2,2
5.	—	2,2
6.	5,4	2,9
7.	—	3,4
8.	—	2,4
9.	5,4	3,7
10.	—	3,0
11.	—	2,8
12.	—	3,5
		30,3
		12,25%

Von MAGNUS MÖLLER wurden am 1., 6., 11. und 16. Versuchstag 45 mg Hg in Form von Mercuriolöl gegeben, aber erst nach dem 20. erreichte die Ausscheidung Werte, die sich durch Wägung bestimmen lassen.

Tabelle 24. Quecksilberausscheidung nach intramuskulärer Injektion von „Mercuriol“. (Nach M. MÖLLER.)

Versuchs- tag	Injiziert Hg in mg	Hg in mg	Versuchs- tag	Injiziert Hg in mg	Hg in mg
21.	4,5	1,6	32.	5,4	3,9
22.	—	1,7	33.	—	4,8
23.	—	2,0	34.	—	4,7
24.	—	3,8	35.	—	4,6
25.	—	2,5	36.	—	5,7
26.	—	2,3	37.	—	6,1
27.	4,5	2,2	38.	—	2,8
28.	—	3,3	39.	—	2,8
29.	—	3,2	40.	—	4,2
30.	—	2,4	41.	—	5,3
31.	—	3,6			

Kolloidales Hg.

Nach dem metallischen Hg, doch in einem besonderen Abschnitt für sich, wird es angebracht sein, das kolloidale Hg zu besprechen, das in vielen Punkten eine Sonderstellung einnimmt.

Es ist ja auch „metallisches Hg“, in molekularer Form, nur in ungeheuer kleinen Partikeln verteilt, so daß es sich in einer stabilen Lösung in Wasser darstellen läßt (Hg-Sol.)

Es ist in sehr breiter Ausdehnung angewendet worden, aber ein Vergleich und überhaupt eine Beurteilung ist schwer, weil die verschiedenen Präparate teils nicht ganz konstant, oft sogar durch fremde Beimischungen, z. B. Zinnsäure verunreinigt zu sein scheinen, namentlich aber, weil sie sehr stark untereinander

abweichen. Das dürfte die Erklärung dafür sein, daß einige sehr schlechte Resultate bekommen, so NEISSER (c. S. 250). „Vollständig versagte in unseren Versuchen das kolloidale Hg“. Ein Präparat der Fa. Heyden wurde in $\frac{1}{2}\%$ iger Lösung intravenös sehr gut vertragen, während subcutan (1%) leicht stärkere Infiltrate auftraten. Bei einem Präparat der Fa. E. Merck starben die Tiere fast alle unmittelbar nach den intravenösen Injektionen. Ähnliche Erfahrungen machte DÖHRING (l. c. S. 367). „Am wenigsten spirilloid wirkt von den untersuchten Präparaten Kontraluesin“. Dagegen fand HEDÉN (l. c. S. 142) „Das von mir verwendete kolloide Hg scheint die Wa.R. kräftiger als alle anderen Hg-Präparate umzustimmen“.

Von den meist angewandten kann genannt werden: das älteste *Hyrgol* (Lottermoser, Firma Heyden) ($\frac{1}{2}$ — 2% ige Lösung in Wasser mit Eiweißbestandteilen als Schutzkolloiden). *Elektr.-Hg* (Elektro-Mercurool, Laboratoires „Clin“, Paris) (1% ige Lösung in Wasser, ohne Schutzkolloide), *Kontraluesin* (EDW. RICHTER) (10% ige Lösung, mit $0,4\%$ Sublimat, $0,05\%$ Arsen und Phosphor und ferner Spuren von Chinin-Sozodol und Salicylsäure.) *Mercurkolloid in Öl* (Palme-Hedén, „Astra“ Stockholm) (Hg-Gel in Öl verrieben, 40 — 45% Hg).

Untersuchungen über die Absorptions- und Ausscheidungsverhältnisse liegen für das *Kontraluesin* von DÖHRING vor. Es wurde in Dosen von $0,15$ g, jeden 3 — 5 Tag, meistens im ganzen 5 mal gegeben und gut vertragen. Die röntgenologischen Untersuchungen der injizierten Depots ergaben, (l. c. S. 360), daß es reichlich so schnell wie das Kalomel, ja, fast so schnell wie das Hg. salicyl. verarbeitet wird“. Quantitative Analysen der Depots nach FARUP zeigten, daß es „auffallend schnell resorbiert wird, die Kurve kommt der des Hg. salicyl. recht nahe“ (s. S. 66 Tabelle 14 und Abb. 2).

Indem D. auf obenerwähnte Weise die Absorptionsverhältnisse für eine Reihe verschiedener Hg-Präparate untersuchte (Kalomel, Hg. salicyl. Mercinol) und daraus das Quantum Hg berechnete, das absorbiert werden mußte, bevor die Spirochäten aus den ursprünglich vorhandenen syphilitischen Läsionen verschwanden, zeigte es sich (l. c. S. 365), daß „von Kontraluesin, das vornehmlich kolloidales Hg enthält, drei- bis viermal soviel Hg resorbiert werden muß, um die Spirochaeta pallida abzutöten“. Was die Erklärung dieses eigentümlichen Verhaltens betrifft, so ist DÖHRING etwas unsicher, wirft aber die Hypothese auf, „daß das kolloidale Metall nicht in gleicher Weise wie z. B. Kalomel umgewandelt wird, und das Hg dementsprechend in anderer Form im Körper zirkuliert (als kolloidales Metall?), als dies bei anderen Hg-Präparaten der Fall ist“.

Eine andere, sehr umfassende Untersuchungsreihe stammt von HEDÉN, der ein schwedisches kolloidales Präparat untersuchte, bestehend aus kolloidalem Hg-Gel in konzentrierter Verreibung in Öl, also ein Präparat, das wesensverschieden von den früher erwähnten ist, die alle wässrige Hydrosole sind. Es wurde in Dosen von $0,07$ — $0,10$ g jeden 5 . Tag gegeben und in der Regel in Serien von 7 Injektionen.

Im Gegensatz zu DÖHRING meinte HEDÉN (l. c. S. 84), „daß die klinische Wirkung sich als besonders kräftig erwiesen hat“. „Die klinischen Symptome sind nach durchschnittlich kaum 3 Wochen verschwunden“. „Auf Wa.R. hat das Mittel eine außerordentlich kräftige Wirkung gezeigt“.

Die Ausscheidung im Urin wurde an im ganzen 7 Patienten und in der Regel in Perioden von 5 Tagen untersucht. Einige wurden jedoch auch täglich untersucht. Einer von ihnen gab folgendes Resultat:

Tabelle 25. Quecksilberausscheidung bei intramuskulärer Injektion von kolloidalem Quecksilber. (Nach HEDÉN.)

Versuchs- tag	Injektion von kolloid. Hg in mg	Hg in mg	Versuchs- tag	Injektion von kolloid. Hg in mg	Hg in mg
1.	70	weniger als	21.	70	0,7
6.	70	als 0,2 mg pro Tag	22.	—	0,8
9.	—	0,2	23.	—	1,4
10.	—	0,2	24.	—	1,4
11.	70	0,2	25.	—	1,1
12.	—	0,4	26.	70	1,2
13.	—	0,4	27.	—	2,0
14.	—	0,4	28.	—	1,4
15.	—	0,2	29.	—	1,4
16.	70	0,5	30.	—	1,3
17.	—	0,4	31.	70	1,4
18.	—	0,5	32.	—	1,4
19.	—	0,7	33.	—	1,1
20.	—	0,9	34.	—	1,3

Es wurden auch zahlreiche Untersuchungen über die Ausscheidung nach Beendigung der Kur vorgenommen, und es fanden sich sehr oft noch mehrere Monate später ansehnliche Mengen, 1—2 mg im Tagesurin, was auf eine sehr langsame Absorption deutet.

Aus einem Kaninchenversuch geht dasselbe hervor. Das Tier bekam im Lauf von 6 Wochen im ganzen 478,9 mg Hg injiziert, aber nur 2,4 mg wurden im Urin wiedergefunden. — [Es muß jedoch hinzugefügt werden, daß HEDÉN ähnliche niedrige Werte für *Ol. cinereum* (2,6 mg Hg) und für *Ol. mercurioli* (13,3 mg Hg) fand.]

HEDÉN gibt als Resultat seiner Untersuchungen und Erwägungen bezüglich des kolloidalen Hg an, daß man mit einer ganz anderen Zirkulationsart als der im Kapitel II besprochenen rechnen muß, derzufolge Hg ionisiert als Hg-Albuminat zirkuliert, nämlich, daß es „in kolloider, metallischer, wahrscheinlich vorwiegend ultramikroskopischer Form umhergeführt werden kann“ (l. c. S. 108).

Er führt jedoch nur rein theoretische Begründungen hierfür an, so namentlich die Schwierigkeit zu verstehen, wie Hg vom Organismus oxydiert und in Ionen gespalten werden kann. Im Gegensatz hierzu kann man denken, daß viele der vorhandenen Verhältnisse, z. B. das Vorhandensein von reichlichen Mengen von „Schutzkolloiden“ — Eiweißstoffen — die Bildung kolloidaler Zustandsformen für Hg erleichtert. HEDÉN wirft die Hypothese auf, daß die kleinen, kolloidalen Hg-Partikel vielleicht an Leukocyten adsorbiert werden könnten. Kurz nach intraperitonealer Injektion von kolloiden Hg in die Peritonealhaut von Meerschweinchen glaubt so HEDÉN Hg-Partikel in Leukocyten nachweisen zu können. Der Wert dieser Erwägungen verringert sich jedoch dadurch etwas, daß HEDÉN selbst anführt (l. c. S. 124): „Sowohl wenn Hg-Verbindungen, als auch wenn metallisches Hg zum Gebrauch gelangt, können Hg-Ionen gebildet werden“.

HEDÉN meint ferner, daß es ihm gelungen ist, kolloidale Hg-Partikel sowohl in Organen bei Menschen und Tieren, die mit kolloidalem Hg behandelt sind, als auch in deren Urin zu identifizieren, und namentlich hat er durch Zentrifugierung des Urins Hg-behandelter Tiere nachweisen können, daß, während das Zentrifugat durch Behandlung mit kolloidalem Hg prozentweise reicher an Hg als die klare Flüssigkeit ist, dies bei Behandlung mit z. B. Sublimat nicht der Fall ist.

Von allen diesen Beobachtungen ist man jedoch wohl berechtigt zu sagen, daß sie nicht absolut überzeugend wirken und daß eventuelle Fehlerquellen

vorhanden sein könnten. Eine lange Reihe seiner ersten Beobachtungen hat HEDÉN so selbst verwerfen müssen, nachdem er darauf aufmerksam geworden war, daß das zur Härtung benutzte Formalin Hg-Verbindungen reduziert.

Wie dem auch sei, die Frage nach dem Schicksal der kolloidalen Hg-Präparate im Organismus und ihrer Wirkungsweise Syphilis gegenüber enthält noch viele interessante und ungeklärte Probleme. Nur scheint die klinische Erfahrung als Ganzes darauf hinzudeuten, daß diese Präparate kaum besonders wirksam sind.

XI. Remanenzuntersuchungen.

Oben wurde schon erwähnt, daß das Hg sich während der Behandlung in allen Geweben und Organen, wenn auch in sehr verschiedener Konzentration ablagert (s. S. 26) und erst nach Aufhören der Kur langsam ausgeschieden wird. Dieser Umstand ist von sehr großer Bedeutung, da der Organismus dadurch noch lange nach Beendigung der Kur unter Hg-Wirkung gehalten wird. Um wie große Hg-Mengen es sich hier handeln kann, wird aus dem Folgenden hervorgehen.

Außer dieser eigentlichen Remanenz wird man bei der Injektionsbehandlung immer noch einer uneigentlichen Remanenz begegnen, d. h. von Hg, das in den injizierten Depots liegen bleibt. Diese Mengen sind bei Gebrauch der löslichen Salze, die schnell absorbiert werden, kaum sehr groß; sie sind bei langsam absorbiert werdenden unlöslichen Verbindungen bedeutend größer und können bei Gebrauch von metallischem Hg (Ol. cinereum, Ol. mercurioli) ganz kolossal werden. Die Absorption solcher Depots scheint in einigen Fällen langsam und ziemlich regelmäßig vor sich zu gehen, aber sie kann in einigen Fällen auch ganz zum Stillstand kommen, um vielleicht später auf ein Trauma oder ähnliches hin plötzlich wieder einzusetzen und dann sehr gefährliche Vergiftungen hervorzurufen.

Daß die Hg-Mengen, die von solchen Depots aus dem Organismus zugeführt werden, überaus groß sein können, geht mit aller Deutlichkeit aus vielen Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin hervor. Die Verhältnisse liegen so unregelmäßig und hängen von so vielen und so ganz verschiedenen Faktoren ab, daß es ganz unmöglich ist, irgendwelche Regeln darüber aufzustellen.

Über die eigentliche Remanenz kann man sich eher ein Urteil bilden, nämlich durch Untersuchung der Ausscheidung nach Aufhören einer Hg-Kur, bei der kein Hg im Organismus in abgegrenzten Depots zurückgelassen ist.

Von solchen Untersuchungsreihen liegt im wesentlichen eine von FARUP vor, der mittels Selbstversuch die Ausscheidung im Urin mehrere Monate hindurch, zuerst täglich, später nur in längeren Zwischenräumen untersuchte (vgl. S. 40), und eine von LOMHOLT, der die Ausscheidung sowohl im Urin als auch im Stuhlgang zuerst täglich, später in kurzen Zwischenräumen bei einem Patienten untersuchte, der gerade 30 Injektionen à 3 g durchgemacht hatte (h, S. 59 ff.).

Die zwei Untersuchungsreihen zeigen eine gute Übereinstimmung. Es zeigt sich, daß die Ausscheidung sehr langsam und nicht ganz regelmäßig fällt. Noch $1\frac{1}{2}$ Monate nach Aufhören der Kur finden sich ansehnliche Hg-Mengen in den Excreten, eine starke Begründung für das gebräuchliche intermittierende Behandlungssystem. Noch nach 5 Monaten finden sich schwache, aber deutliche Spuren von Hg im Urin.

Tabelle 26. Remanenzuntersuchungen.

FARUP (vgl. Tab. 8 S. 40). Hg-Ausscheidung im Tages-Urin bei einem Patienten nach Abbruch einer Kur mit Mercuriol-säckchen während 36 Tagen		LOMHOLT. Hg-Ausscheidung im Urin und Stuhlgang bei einem Patienten, der vor 8 Tagen eine Kur mit 30 Injektionen à 3 g Ung. hydrarg. beendet hatte.			
Versuchstage	Hg in mg Tagesurin (mg)	Versuchstage	Urin Hg-Gehalt mg	Faeces Hg-Gehalt mg	Gesamte Hg-Ausscheidung mg
1.	1,5	1.	1,56	0,29	1,85
2.	1,6	2.	0,98	—	0,98
3.	1,4	3.	0,37	0,84	1,21
4.	1,7	4.	0,49	0,62	1,11
5.	1,1	5.	0,59	0,73	1,32
6.	1,0	6.	0,54	—	0,54
7.	1,0	7.	1,51	0,23	1,74
8.	1,1	8.	1,24	—	1,24
9.	0,7	9.	0,82	0,11	0,93
10.	0,9	10.	0,87	0,18	1,05
11.	0,5	11.	—	—	—
12.	0,5	12.	0,76	0,23	0,99
13.	0,6	13.	—	—	—
Noch nach 5 Monaten finden sich deutliche Spuren von Hg im Urin		14.	0,42	0,19	0,61
		15.	—	—	—
		16.	0,34	0,34	0,68
		17.	—	—	—
		18.	0,13	0,56	0,69
		19.	—	—	—
		20.	0,31	0,13	0,44
		21.	—	—	—
		22.	—	—	—
		23.	—	—	—
		24.	0,14	0,21	0,35
		25.	—	0,19	0,19
				Insgesamt	11,07
		38.	0,55	0,11	0,66
		39.	0,40	0,11	0,51

Es liegen auch vereinzelte Versuche vor, die Größe der Remanenz direkt zu schätzen, und zwar an Kranken, die einer Hg Intoxikation erlagen. Solche Fälle geben natürlich zu große Werte. LOMHOLT verfügt über solch einen vereinzelten Fall (Tabelle 4 Nr. I, S. 27 ff.), aus dem man vermuten kann, daß die totale beim Tode im Körper enthaltene Menge von Hg an etwa 150 mg Hg heranreicht. Solchen Schätzungen darf natürlich nur mit allergrößter Reserve begegnet werden. Die therapeutische Remanenz, d. h. die Sättigung, die ohne irgendwelche Intoxikationssymptome erreicht werden kann, dürfte dann bis etwa 100 mg reichen.

XII. Röntgenuntersuchungen.

Röntgenaufnahmen sind auch zum Studium der Schnelligkeit benutzt worden, mit der verschiedene, subcutan oder intramuskulär in den Körper injizierte Hg-Präparate aufgenommen werden.

Hg ist ja ein sehr schweres Metall, und selbst recht geringe Mengen werden einen deutlichen Schatten auf der Röntgenplatte geben. Die Stärke des Schattens, den ein Präparat gibt, hängt teils von der Größe seines Gehalts an metallischem Hg, teils von der Konzentration des Präparates ab. So gibt Ol. cinereum einen sehr kompakten Schatten, und man wird auf röntgenographischem Wege Depots

nachweisen können, die vor vielen Monaten, ja sogar Jahren gegeben waren. Lösliche Salze geben dagegen nur schwache Schatten, die schnell wieder verschwinden. Will man gute Aufnahmen bekommen, muß man die Injektionen möglichst nahe der Körperoberfläche machen. Im übrigen versteht es sich von selbst, daß eine röntgenographische Untersuchung nur sehr ungefähre Aufklärungen über die Resorptionsgeschwindigkeit geben kann, da sie eine sehr grobe Untersuchung und dabei mit bedeutenden Fehlerquellen behaftet ist. Die größte Schwierigkeit besteht darin, daß die Intensität des Schattens durchaus nicht immer ein zuverlässiges Bild der unabsorbierten Hg-Menge gibt, die noch an der Injektionsstelle liegt. Viele unkontrollierbare Faktoren spielen hier mit und tragen dazu bei, das Bild zu schwächen, so daß man den Eindruck einer schnelleren Resorption bekommt, als sie in Wirklichkeit vor sich geht. Wie oben erwähnt (S. 57), ist die Art, wie sich die injizierte Flüssigkeitsmenge zwischen den Muskelfasern verteilt, oft ganz unregelmäßig. In einigen Fällen bleibt das Depot recht lange ziemlich zusammenhängend liegen und gibt folglich einen guten Schatten. In anderen Fällen verbreitet es sich sehr schnell längs der Muskelfasern, und es kann dann ganz von der zufälligen Projektionsrichtung der Röntgenaufnahme abhängen, ob man überhaupt einen sichtbaren Schatten bekommt oder nicht. Manchmal hat sich das Depot z. B. sehr weit zwischen die Fascienblätter ausgebreitet, so daß jede Schattenbildung ausgeschlossen ist, ohne daß man jedoch deshalb irgendwie zu der Annahme berechtigt wäre, daß das injizierte Metall absorbiert ist.

Man ist, mit anderen Worten, bei Röntgenuntersuchungen dem Irrtum ausgesetzt anzunehmen, daß die verschiedenen injizierten Depots schneller absorbiert werden, als es in Wirklichkeit geschieht.

Trotzdem haben diese Untersuchungen zweifellos einen bedeutenden Wert, unter andern weil sie leicht ausführbar und bei jedem Patienten leicht anwendbar sind. Besondere Bedeutung haben sie für die Feststellung gehabt, daß so große Reste injizierter Depots (z. B. von *Ol. cinereum*) jahrelang in der Muskulatur zurückbleiben können, indem sie fortdauernd sehr deutliche Schatten auf der Röntgenplatte machen.

Die ersten röntgenologischen Aufnahmen von Hg-Depots verdanken wir L. FREUND, der schon im Jahre 1907 solche intramuskuläre Injektionen von Hydrargyrum salicylicum (10%) in Paraffinum liquidum, und zwar in der Schenkelmuskulatur untersucht hat. Schon nach 24 Stunden erwies sich das Depot deutlich verkleinert, nach 4—5 Tagen größtenteils absorbiert und nach etwa 10 Tagen war gewöhnlich fast kein Schatten mehr auf den Platten zu sehen.

WELANDER war einer der nächsten, der mit FORSELLS Hilfe diese Untersuchungsmethode benutzte (o, S. 174). Er untersuchte das Verhalten bei subcutaner Injektion, da man hierbei leichter deutliche Bilder als bei intramuskulärer Injektion bekommt. Er fand, daß 0,05 g Mercurisalicylsäure in einer Aufschwemmung von 0,5 g Paraffin. liquid. schon nach 10 Tagen so weit absorbiert sind, daß man keinen deutlichen Schatten auf der Röntgenplatte sieht. 0,05 g Kalomel sieht man noch deutlich nach 23 Tagen. Das gleiche gilt vom Hg-Thymolacetat (0,05 g), 0,067 g Mercuriol sieht man nach dem gleichen Zeitraum besonders deutlich.

WELANDER fand also mit Röntgenuntersuchungen dieselbe Skala in der Resorptionsgeschwindigkeit der Hg-Verbindungen, die er früher mit seinen umfassenden Urin-Analysen gefunden hatte (m).

ULLMANN und HAUDEK (c) unternahmen ähnliche Untersuchungen sowohl mit subcutanen als auch intramuskulären Injektionen. Sie konnten nachweisen, daß subcutane Injektionen bedeutend langsamer als intramuskuläre

aufgesaugt werden, und ferner, ebenso wie WELANDER, daß Mercurisalicylsäure sehr schnell aufgesaugt wird, Kalomel langsamer und Ol. cinereum noch bedeutend langsamer.

Auch DÖHRING (l. c. S. 359) wandte Röntgenaufnahmen zur Bestimmung von Hg-Absorption bei Kaninchen nach Injektion von 1. Mercurisalicylsäure, 2. Kalomel, 3. Argulan, 4. Mercinol und 5. Kontraluesin an und kontrollierte sie später durch quantitative Analysen (s. S. 66). Er fand ausgezeichnete Übereinstimmungen. Nach den Röntgenshatten zu urteilen, ist die Resorption beim Hg. salicyl., besonders im Anfange, etwa $1\frac{1}{2}$ mal schneller als beim 10% igen Kalomel.

Beim 10 und 40% igen Kalomel bestehen bezüglich der Resorptionsgeschwindigkeit keine nachweisbaren Unterschiede. Die Verarbeitung des Mercinol erfolgt noch langsamer als die des Kalomel und fast nur halb so schnell wie beim Hg. salicyl.

Das Argulan wird nur sehr langsam resorbiert, etwa in dem Tempo wie das Mercinol.

Das Kontraluesin dagegen wird, nach dem Röntgenshatten zu urteilen, auffallenderweise reichlich so schnell wie das Kalomel, ja fast so schnell wie das Hg. salicyl. verarbeitet.

Ganz entsprechende Resultate hat eine umfassende Untersuchungsreihe von COLE, LITTMANN und SOLLMANN (c) gegeben. Lösliche Hg-Einspritzungen gaben keinen wahrnehmbaren Schatten auf der Röntgenplatte. 6—9 cg Mercurisalicylsäure in 10% Ölaufschwemmung gaben, intraglutäal injiziert, immer deutlicher einen Schatten, der gewöhnlich schon nach etwa 4 Tage verschwunden war, in vereinzelten Fällen jedoch erst nach 7 oder 10 Tagen. Das Schicksal der Kalomelinjektionen wurde an 25 Kranken studiert. 6—9 cg brauchten hier durchschnittlich etwa 15 Tage, um unsichtbar zu werden. In vereinzelten Fällen persistierte der Schatten noch nach 34—37 Tagen. Noch sehr viel langsamer war die Resorption eines 40% igen Ol. cinereum. Nur recht kleine Injektionen von 5—7 cg Hg wurden, und zwar bei 27 Kranken gegeben. Trotzdem war *in keinem einzelnen Fall der Schatten während der Beobachtungsperiode ganz verschwunden*, und fast alle Kranken wurden doch mehr als 25 Tage hindurch kontrolliert, viele mehr als 60 Tage. Ein Fall wurde sogar 125 Tage kontrolliert.

L i t e r a t u r.

ÄHMANN: (a) Über Behandlung von Syphilis mit Mercuriol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 48, S. 15. 1899. (b) Einige Bemerkungen zu JORDAN'S Aufsatz über die Syphilisbehandlung mit Mercuriol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 54, S. 285. 1900. ABELIN, J.: Untersuchung über die Wirkung von Quecksilberpräparaten auf Spirochätenkrankheiten. Zur Toxikologie und Pharmakologie einiger Quecksilberverbindungen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 38, S. 1822. 1912. — ALLAIRE: Traitement de la Syphilis par les injections d'une préparation indolore de calomel. Thèse de Paris. 1906. — ALLGEYER: Veränderungen im menschlichen Muskel nach Kalomelinjektionen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 55, S. 3. 1901. (Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1900. p. 680.) — ALMÉN, A.: Methode zum Nachweis von minimalen Mengen von Hg in organischer Substanz. (Schwedisch.) Hygiea. 1885. Nr. 8, S. 142. — ALMKVIST, JOHAN: (a) Experimentelle Studien über die Lokalisation des Quecksilbers bei Quecksilbervergiftung. Nord. med. Arch. 1903. Abt. 2, H. 2. (b) Über die Pathogenese der mercuriellen Colitis und Stomatitis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 13, S. 827. 1906. (c) Weitere Untersuchungen über die Pathogenese der mercuriellen Colitis und Stomatitis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 949. 1912. (d) Beiträge zur Kenntnis der Ausscheidung des Quecksilbers, besonders durch den Magendarmkanal. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 82, S. 221. 1917. (e) Über die Pathogenese des mercuriellen Speichelflusses und Durchfalles. Dermatol. Zeitschr. 1918. — ALT, K.: Eine vereinfachte Methode zum Nachweis von Quecksilber in Flüssigkeiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1886. S. 732. — ASSMY, H. und W. RAVÉ: Hageen, ein neues Quecksilberseifenpräparat zur Inunktionskur. Med. Klinik. 1908. Nr. 9. — ASTOLFONTI, G.: Untersuchungen über

das kolloidale Hg. Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Tom. 17, p. 445. Ref. Therapeut. Monatsh. 1908. S. 472. — AUFRECHT: Chemische Untersuchungsprotokolle. 14. 3. bis 17. 5. 1901. — AUSFIZ: Über die Resorption ungelöster Stoffe durch die Epidermis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1871. S. 361 ff. — AUTENRIETH und MONTIGNY: Über die Bestimmung des Quecksilbers im Harn. Münch. med. Wochenschr. Bd. 67, S. 928. 1920. — BALDONI: Affinità elettera del Hg. per i leucociti. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Vol. 4, p. 93. — BALZER, F.: (a) Des accidents locaux déterminés par les injections de calomel et d'oxyde jaune, suivant la methode de Scarenzio. Bull. méd. 1887. p. 249. (b) Recherches sur les lésions nécrosiques causées par les injections sous-cutanées de préparations mercurielles insolubles. Société de Biologie 7/VII et 3/XI. 1888. — BALZER et A. KLUMPKER: (c) De l'élimination du mercure par les urines pendant et après le traitement mercuriel. Rev. de méd. Tom. 8, p. 303. 1888. — BALZER et REBLAUB: (d) Recherches expérimentales sur les injections intra-musculaires d'huile grise et d'oxyde jaune. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 3. Nov. 1888. — (e) Les injections mercurielles. Rapport présenté au Congrès français de médecine. 7. session Paris. 1904. — BARDACH, B.: (a) Zum Nachweis von Quecksilber im Urin. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 40, S. 534. 1901. (b) Über STUKOWENKOWS Methode der quantitativen Quecksilberbestimmung im Urin. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 41, S. 232. 1902. (c) Über den Nachweis von Eiweiß und Quecksilber im Harn. Chemiker-Zeit. Bd. 33, S. 431. 1909. — BARDACH, KURT: Erfahrungen über intravenöse Luesbehandlung mit kolloidalem Kalomel und kolloidalem Wismut. Münch. med. Wochenschr. 1923. Jg. 70, S. 1433. — BÄRENSPRUNG: Über die Wirkungsweise der Quecksilberpräparate und ihre Anwendung bei Syphilitischen. Ann. d. Charitékrankenhaus. 1856. Jg. 7, S. 11 ff. — BARTHE: Sur la recherche du mercure en toxicologie. Ann. de méd. lég. 1923. p. 440—446. — BAUTON und ONSCHACK: The determination of mercury. Washington 1920. — BECKER, W.: (a) Zum Quecksilbernachweis im Harn. Pharmazeut. Zeit. Bd. 54, S. 987. 1909. (b) Über vergleichende Quecksilberbestimmungen nach FARUP und SCHUMACHER-JUNG im Harn. Arch. der Pharmazie. Bd. 251, S. 4. 1913. — BEEKMAN, F.: A case of mercury chlorid poisoning due to vaginal douches. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 72, p. 535. Chicago 1914. — BENDIG: Die KROMAYERSche Quecksilberinhalationskur bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 96, S. 131. 1909. — BERESTOWSKI: Ausscheidung des Quecksilbers bei Syphilitikern unter dem Einfluß von Schwefelbädern. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1889. S. 605. BERGEL, S.: Die natürlichen Abwehrmittel des Körpers gegen die syphilitische Infektion und ihre Beeinflussung besonders durch Quecksilber. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 5. — BERNART: Complications attending intravenous injections of mercury. Americ. Journ. of dermatol. 1907. p. 318. — BIEGANSKI: Die diuretische Wirkung der Quecksilberpräparate. Lekarske rozhledy. 1887. Nr. 18—21. (Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 19, S. 1154. 1887.) — BING, H. J.: Eine eigentümliche Form der Quecksilbervergiftung. Arch. f. Hyg. Bd. 46, H. 3. — BIRGER, S.: Über die Resorption der unlöslichen Quecksilberpräparate bei intramuskulärer Injektion. Nord. med. Arch. Abt. 2. Nr. 9. 1908. — BLASCHKO: Eine neue Methode der Quecksilbertherapie. Berlin. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 46. — BLOMQUIST, B.: (a) Mercuriol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 48, S. 1. 1899. (b) Oleum mercurioli (90% Hg). Ein neues Injektionspräparat aus metallischem Quecksilber. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 66, S. 98. 1903. (c) Untersuchungen über den Quecksilbergehalt in der Luft, im Staub usw. solcher Lokalitäten, in welchen mit metallischem Hg gearbeitet wird. Ber. d. Dtsch. pharmakol. Ges., Berlin Bd. 23, S. 29—46. — BLUMENTHAL, FERD.: (a) Über aromatische Quecksilberverbindungen. I. Biochemische Zeitschr. Bd. 32. — BLUMENTHAL, FERD. und KURT OPPENHEIM: (b) Über aromatische Quecksilberverbindungen. II. Biochem. Zeitschr. Bd. 39. (c) III. Biochem. Zeitschr. Bd. 57. (d) IV. Biochem. Zeitschr. Bd. 65. — BLUMENTHAL: (e) Einfluß von Jodkalium auf die Aufspeicherung von Quecksilber in der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. 36. — BLUMENTHAL, FRANZ: (f) Über die Behandlung der experimentellen Kaninchensyphilis mit aromatischen Mercuridicarbonensäuren. Med. Klinik. 1911. Nr. 39. — BOEDECKER und WUNSTORF: Über die Konstitution des Hydrargyrum salicylicum und verwandter Verbindungen. Arch. f. Pharmacie. Bd. 263, S. 430. 1925. — BOENING, C.: Über den Nachweis von Eiweiß und Quecksilber im Harn. Chemiker-Zeit. Bd. 33, S. 376 und 673. 1909. — BOGOLJUBOW: Beobachtungen über das Verhalten des auf verschiedener Weise eingeführten Hg im Organismus. St. Petersburger med. Wochenschr. 1895. — BOGROW: Quecksilberausscheidung bei Injektionen von Salicylarsinat hydrargyri. (Enesol). Dermatol. Zentralbl. 1906. p. 69. — BÖHM, L.: Quantitative Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Quecksilbers bei innerlicher Verabreichung von Hydrargyrum salicylicum. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 15. S. 1. — BONDZYNSKI, ST.: Aus dem Zinkpulver stammender Cadmiumspiegel bei der Untersuchung des Harns auf Hg. Polska gazeta lekarska. 1892. p. 116. Ref. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 37. S. 302. — BOOTH, HAROLD SIMMONS, NORA E. SCHREIBER und KARL G. ZWICK: The quantitative determination of mercury in the presence of organic matter. Journ. of the Americ. chem.

soc. Vol. 48, p. 1815. 1926. — BORELLI, V.: Bemerkungen über die elektrolytische Bestimmung von Quecksilber. Gazz. chim. ital. Vol. 37, H. 1, p. 425. Ref. Chem. Zentralbl. Bd. 2, S. 635. 1907. — BOROWSKI: (a) Über den Einfluß des Jodkaliums auf die Quecksilberausscheidung im Harn. Russkaja Medicina 1887. p. 43. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 20, S. 459. 1888. (b) Über die Ausscheidung des Quecksilbers durch den Harn. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1889. S. 605. — BORUTTEAU: Zur Quecksilberresorption bei der Schmierkur. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 1409. — BRASSE, L.: (a) Dosage du mercure dans l'urine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1887. p. 297. — BRASSE et WIRTH: (b) Altérations produites par le mercure dans les fonctions des organes qui servent à son élimination. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 17. 12. 1887. — BRISSY, G.: (a) Recherches expérimentales sur les injections intramusculaires d'huile grise. Thèse de Paris. 1907. (b) Des injections d'huile grise. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Série 5, Tom. 2, p. 321. 1911. — BROCK: Über das Resorptionsvermögen der normalen Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 48, S. 3. 1899. — BRUCH, C. und MARG. STERN: (a) Hg-Wirkung und Syphilisreaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Jg. 23. Nr. 15. — BRUCH, C. und BECKER: (b) Novasuroil. Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 901. — BRUGNATELLI, E.: (a) Metodo facile e molto sensibile per la ricensa del mercurio nei liquidi organici e nelle urine. Rif. med. 1889. p. 825. — BRUGNATELLI und BARFOED: (b) Zum Nachweis kleinster Mengen Quecksilber in tierischen Flüssigkeiten. Journ. f. prakt. Chemie. 1886. S. 245. — BRÜNAUER, STEFAN ROBERT: Spezifisch-unspezifische Hg-Therapie der Lues. Experimentelle und klinisch-experimentelle Untersuchungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 146, S. 135—146. 1923. — BRUNETTI, W.: Veränderung der Quecksilberverbindungen in Berührung mit organischen Stoffen. Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel. Bd. 21, S. 92. — BUCHTALA, HANS: Über das Verhalten des Quecksilbers gegen den menschlichen und auch tierischen Organismus bei den üblichen therapeutischen Applikationsarten. Neue Methode für den quantitativen Nachweis des Quecksilbers im Harne und in organischen Geweben. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 83, S. 249. 1913. — BÜRGI: (a) Über die Methoden der Quecksilberbestimmung im Urin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 54, S. 439. 1906. (b) Größe und Verlauf der Quecksilberausscheidung durch die Nieren bei den verschiedenen üblichen Kuren. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 79. 1906. — BÜRGI und MARIE KOHAN: (c) Über Hg-Vergiftungen bei gleichzeitiger Hirudinwirkung. — BURNS, JOSEPH, P.: Fumigation inhalation treatment of Syphilis. New York med. journ. a. med. record. Vol. 113, p. 183—186. 1921. — BUSCHKE und SKLARZ: Zur Kenntnis der unspezifischen Heilwirkung des Quecksilbers. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 1538. — BYASSON: (a) Note sur quelques instructions pratiques pour la recherche qualitative du mercure dans les liquides de l'économie. Journ. de l'anatomie et de la physiol. Tom. 8, p. 397. 1872. (b) Recherches sur l'élimination des sels mercuriels ingérés par l'homme. Journ. de l'anatomie et de la physiol. Tom. 8, p. 500. 1872. — CARLE et BOULUD: Quelques recherches sur l'élimination du mercure par les urines. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 5, p. 97. 1904. — CARPENTER, TH. and FR. G. BENEDICT: Mercurial poisoning of men in a respiration chamber. Americ. journ. of physiol. Vol. 24, p. 187. 1909. — CARRESCIA: Determinazione di piccole quantità di mercurio nelle ricerche tossicologiche. Boll. chim. farm. Milano. Vol. 58, p. 242. 1919. — CATHÉLINEAU: Recherches expérimentales sur le bichlorure de mercure. Journ. de pharmacie et de chim. Série 5, Tom. 25, p. 504. — CERVELLO, C. und C. VARVARO: Über das Oxydationsvermögen einiger Schwermetalle in Verbindung mit Eiweiß und einige physikalisch-chemische Eigenschaften derselben. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 369. — CHARLES: Destinée de quelques combinaisons mercurielles dans l'organisme. Journ. de méd. de Bordeaux. Tom. 47, p. 134. 1917. — CHÉMINADE: Recherches expérimentales sur l'absorption du mercure dans les injections hypodermiques de calomel. L'Union médicale. Série 3, Tom. 18, Nr. 98. 1889. — CHOTZEN: (a) Gewebsveränderungen bei subcutanen Kalomelinjektionen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 20, S. 103. 1888. (b) Gewebsveränderungen nach Injektionen unlöslicher Quecksilberverbindungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 61, S. 420. 1902. — CLAESSEN, A. und R. LUDWIG: Quantitative Analyse durch Elektrolyse. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 19, S. 323. — CLARKE, F. W.: On the electrolytic estimation of mercury. Americ. journ. of science. Série 3, Vol. 16, p. 200. 1878. — CLÉMENT, HUGUES: Contribution à l'étude de l'action du mercure sur le système nerveux central. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 85, Nr. 32, p. 855—856. 1921. — COBENEN, I. A. L.: Over de antifermentatieve werking van calomel in het darmkanaal, en het enwendig gebruik van cinnober als geneesmiddel. Inaug.-Dissert. Amsterdam. 1887. Ref. Jahresber. f. Tierchem. Bd. 17, S. 102. — COHNSTEIN: Über Einfluß von Quecksilber auf die Nierensekretion. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30. 1892. — COLE, LITTMANN and SOLLMANN: (a) A study of mercury injections by means of the Roentgen ray. Journ. of the Americ. med. assoc. Chicago. Vol. 75, p. 1559—1562. 1920. — COLE, GERICKE and SOLLMANN: (b) The clean inunction treatment of Syphilis with mercury Prelim. Report. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 77, Nr. 26, p. 2022. 1921. — (c) Treatment of Syphilis by

mercury inhalations. Arch. of dermatol. a. syphilol. 1922. p. 18. — COLE, HUTTON and SOLLMANN: (d) The clean inunction treatment of syphilis with mercury. Journ. of Americ. med. assoc. Vol. 82. p. 199. 1924. — COLE, HUTTON, RAUSCHKOLB and SOLLMANN: (e) Metallic mercury suspensions. Therapeutic results and deleterious effects of their intravenous and intramuscular injection. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, p. 593—600. 1924. — CONTE, A. et P. ZUCCOLA: Sulla fine localizzazione del mercurio nell' organis. Rif. med. Vol. 22, Nr. 9. Ref. Zentralbl. f. Bioch. Bd. 5, Nr. 1396. — CORINI: Lo sperimentale. Vol. 54, H. 5. — CRONQUIST: (a) Eine Hg-Schnupfungskur. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 86. 1907. (b) Weitere Ergebnisse der Hg-Schnupfungskur. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 91. 1908. — CUISINIER, L.: Rôle des leucocytes dans l'absorption et de transport du mercure. Thèse de Lyon 1904. — CUNNING, A. and J. MACLEOD: The estimation of mercury as metal by the dry method. Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 103, p. 513. 1913. DANCKWORTH, P. W. and P. LUY: Die giftige Wirkung der grauen Salbe. Pharmazeut. Zeit. Jg. 69, S. 361. 1924. — DANLOS: Pharmacologie de l'huile grise. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. pg. 205. — DAREMBERG: Injections souscutanées d'huile chez les cobayes et les lapins. Cpt. rend. des hebdom. de la soc. de biol. 27 Oct. 1888. — DAVIDESCU: Contribution à l'étude des voies d'élimination du mercure de l'organisme. Ann. des maladies vénér. 1907. p. 801. — DÉLEPINE: (a) Sur les préparations de benzoate mercurique solubilisé par le chlorure de sodium. Bull. de la soc. pharm. de Paris. Tom. 25, p. 329. 1918. (b) Sur les solutions dites de benzoate de mercure. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 81, p. 552. Paris 1909. — DELSORT, P.: Sur la solubilité de peptonate de mercure. Bull. des sciences pharmacol. Tom. 27, p. 525. Paris 1920. — DENNIE, CHARLES C. and WILLIAM L. MC. BRIDE: Treatment of arsphenamin dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, Nr. 26, p. 2082. 1924. DESESQUELLE: Quelques reflexions sur la question des injections mercurielles. Bull. de la soc. de thérap. 22. 10. 1902. — DESMOULIÈRES: Pharmacologie du benzoate de Mercure. Ann. des maladies vénér. 1907. p. 34. (b) Circulation et transformation du mercure. Journ. des praticiens. 1911. Nr. 47. — DIESSELHORST: Über Hg-Ausscheidung bei Syphilitikern. Berlin. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 39. — DIMROTH, O.: Über die Mercurierung aromatischer Verbindungen. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 35, S. 2870—2872. — DOHI, S.: (a) Über die lokalen Veränderungen nach Injektion unlöslicher Hg-Präparate, insbesondere des grauen Öls. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, H. 1. 1909. (b) Über Einfluß von Heilmitteln der Syphilis (Quecksilber, Jod und Arsen) auf die Immunsbstanzen des Organismus. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 6. 1909. — DÖHRING: (a) Über Wirkung und Resorption von Quecksilberpräparaten, insbesondere des Kontraluesins. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 12, S. 74—76. 1915. (b) Über die Wirkung und Resorption der verschiedenen Quecksilberpräparaten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 121, S. 330—367. 1915. — DONAT: Élimination du mercure par les voies lacrymales. Épiphora mercuriel. Bull. méd. 1902. p. 419. — DOURIS et BEYTOUT: Un nouveau médicament mercuriel antisyphilitique. Dérivé cyanomercurique, de l'hexaméthylène-tétramine. Bull. des sciences pharmacol. 1923. p. 76. — DRESER, H.: Zur Pharmakologie des Quecksilbers. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 32, S. 456. 1893. — DÜRING: (a) Die Einwirkung des regulinischen Quecksilbers auf tierische Gewebe. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 7, S. 1059. 1888. (b) Über Quecksilberwirkung. Münch. med. Wochenschr. Jg. 52, S. 489. 1905. — EHLERS, E.: Injection supermaximale du benzoate de mercure pour le traitement de la syphilis. Communication à 17 me congrès intern. 1913. — EMERY, E. et A. CHATIN: Therapeutique clinique de la Syphilis. Paris 1909. — ENGELBRETH, CHR.: (a) Arterielle Hg-Therapie durch Inhalation. (Dänisch.) Ugeskrift f. Laeger. Nr. 22. 1912. (b) Die Emikur. (Dänisch.) Ugeskrift f. Laeger. Nr. 24. 1914. (c) Hg-Inhalation durch einen neuen Inhalationsapparat. Eine Reform der Syphilistherapie. (Dänisch.) Ugeskrift f. Laeger. Nr. 41. 1923. — ENOCH, K.: Über den Nachweis und die Bestimmung von Hg im Harn. Zeitschr. f. öff. Chem. Bd. 13, S. 307. — ESAU: Die Überschwemmung des kleinen Kreislaufes mit metallischem Quecksilber. Zentralbl. f. Chirurg. 1923. S. 388. — ESCHBAUM: (a) Über eine neue klinische Methode zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn und die Ausscheidung bei mit löslichem metallischem Quecksilber behandelten Kranken. Dtsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 3. (b) Eine neue colorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. Pharmazeut. Zeit. Bd. 47, S. 200. — EUDLITZ, LAFAY et LÉVY-BING: Une nouvelle préparation de calomel injectable. Ann. des maladies vénér. 1907. p. 913. — FABRE, R. et J. JOSSET: Contribution à l'étude de la toxicologie du cyanure de Mercure. Journ. de pharmacie et de chim. Tom. 28, Nr. 3, p. 83—89. 1923. — FARUP: (a) Über eine einfache und genaue Methode der quantitativen Bestimmung von Quecksilber im Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 272. 1901. (b) Über die Ausscheidung des Quecksilbers bei Mercurioldbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 56, H. 3. 1901. — FEIT: Zur quantitativen Bestimmung des Thalliums und des Quecksilbers. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 28, S. 319. — FERRATI, P. et G. ASMUNDO: Sull' assorbimento del mercurio metallico per la pelle. Gazz. degli ospitali. 1886.

p. 81—82. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1887. S. 622. — FINGER, E.: (a) Über die neuesten Errungenschaften in der Pathologie und Therapie der Syphilis. Med. Klinik. 1911. (b) Gedanken über die Wirkung unserer Antisyphilitica. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 113. 1912. (c) Quecksilber und Salvarsan. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 26, Nr. 15. 1913. — FISCHER: (a) Über die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe und den Versuch seines histochemischen Nachweises. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 56, S. 387. 1903. (b) Über Sedimentierungsuntersuchungen bei therapeutischer Quecksilberapplikation. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 83, S. 373. 1907. — FISCHER: Über β -Mercuridipropionsäure. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 40, S. 388. 1907. — FLECKSEDER, R.: (a) Klinische und experimentelle Studien über Kalomeldiurese. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 41, S. 1421. (b) Die Kalomeldiurese. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 67, S. 409. 1912. — FLEISCHER: Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut. Erlangen 1877. — FLEISCHER, R.: Über die Veränderungen verschiedener Quecksilberverbindungen im tierischen Organismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1885. Nr. 36. — FLORANGE: Beitrag zur Frage: Tätowierung und Syphilis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, S. 783. 1909. — FRANÇOIS: Application de la méthode de dosage du mercure par le zinc en limaille aux composés organiques du mercure. Journ. de pharmacie et de chim. Serie 7, Tom. 21, p. 85. Paris 1920. — FREI, WILH.: Zur Pathologie und Therapie der Impfsyphilis und spontanen Spirochätose des Kaninchens. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 144, H. 3, S. 365—439. 1923. — FREUND, L.: Über die Schicksale des intramuskulär injizierten Hydrargyrum salicylicum. Wien. klin. Wochenschr. 1907. S. 254. — FREY: Der Mechanismus der Quecksilberdiurese. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 115, S. 223. 1906. — FÜRBRINGER, P.: (a) Quecksilbernachweis im Urin mittelst Messingwolle. Berlin. klin. Wochenschr. 1878. Nr. 23. (b) Zur lokalen und resorptiven Wirkungsweise einiger Mercurialien bei Syphilis, insbesondere des subcutan injizierten metallischen Quecksilbers. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 24, S. 129. 1879. (c) Experimentelle Untersuchungen über Resorption und Wirkung des regulinischen Quecksilbers der grauen Salbe. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 82, S. 491. 1880. (d) Zur lokalen Wirkung des Kalomels bei Syphilis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8, H. 6, Berlin 1884. — FÜRTH, ERNST: Beitrag zur Kenntnis der Resorption von Quecksilber mit besonderer Berücksichtigung des Mergals. Österreich. Ärztezeitg. 1908. Nr. 1. — GADAMER: Über die Mercurisalicylsäure. Arch. der Pharmazie. Bd. 256, S. 263—283. Berlin 1918. — GAGLIO: (a) Sull' assorbimento dei vapori di mercurio metallico nella cura delle frizioni mercuriali. Arch. di farmacol. e terap. 1893. p. 289. — GAGLIO, G.: (b) Azione del mercurio sui leucociti. Arch. ital. di scienze med. colon. Vol. 21, Nr. 13. — GAMBIER: Étude comparative de la dissociation des calomels légers (obtenus par précipitation en portant du sublimé) et du calomel à la vapeur. Ann. des maladies vénér. Tom. 15, p. 28—31. 1920. — GARNIER, L.: Une cause d'erreur dans la recherche toxicologique des dérivés mercuriels. Journ. de pharmacie et de chim. Série 7, Tom. 3, p. 11. 1911. — GARREINER: Die Hg-Inhalationsmethode nach Dr. SPUHL. Fortschr. d. Med. Jg. 43, Nr. 22, S. 346—353. 1925. — GASCARD, A. et E. BANCE: Intoxication par le sublimé etc. Journ. de pharmacie et de chim. Serie 6, Tom. 26, p. 5—8. 1908. — GASTOU: Les accidents de l'huile grise. Ann. des maladies vénér. 1907. p. 40. — GAUD, F.: De l'élimination du mercure par les urines. Thèse de Lyon. 1903. — GERBSMANN: Zur Frage von der Behandlung der Syphilis nach der Methode von WELANDER. Wratschebnaja Gaseta. 1902. Nr. 9. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 68, S. 260. 1903. — GIORGIEVIČ: Quecksilbertoleranz und Elimination bei der Luestherapie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 140, S. 240. 1922. — GLASER, F. und A. ISENBURG: Über den Nachweis von Hg im Harne. Chemiker-Zeit. Jg. 33, S. 1258. GOLA: Arch. de pharmaco-dyn. Tom. 7, p. 203. 1900. — GONIN: Contribution à l'étude de la valeur spirillicide de quelques médicaments (neosalvarsan, mercure, Muthanol). Ann. des maladies vénér. 1923. p. 257. — GUTMANN: (a) The effects of mercury inhalation upon the animal organism. A pathologie study. Americ. journ. of syphilis. 1923. p. 1—42. (b) The mercury inhalation therapy of Syphilis. An historical review. Americ. journ. of syphilis. 1923. p. 145—152. (c) Mercury inhalation therapy of Syphilis, shall it be condemned? Americ. journ. of syphilis. 1923. p. 326—346. (d) Mercury versus Arspenamine in the treatment of Syphilis. Americ. journ. of syphilis. 1923. p. 347—351. — GÜNTZ: (a) Chemischer Nachweis von der Ausscheidung des Quecksilbers durch den Harn Quecksilberkranker nach dem Gebrauche der Aachener Kaiserquelle. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. 1877. S. 314. (b) Über die Einwirkung der russischen Dampfbäder auf die Ausscheidung des Quecksilbers. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 12, S. 431. 1880. — HADJOPAULOS, BUREBANK and KYRIDES: A contribution to the mercurial therapeutics of Syphilis. New York med. journ. a. med. record. 1921. p. 592. — HALLOPEAU: Sur les douleurs provoquées par l'huile grise à haute dose. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. p. 397. — HARTTUNG: (a) Über die NEISSER schen Kalomel-Ölinjektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 16. (b) Die Verwendung des Oleum cinereum benzoat (NEISSER) zur Syphilisbehandlung. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u.

Syphilis. 1888. S. 369. — HASLUND, P.: (a) Über die Behandlung von Syphilis mit Mercuriöl-injektionen. (Dänisch.) Hospitalstidende. 1908. (b) Bemerkungen über die Erfolge der Behandlung von Syphilis mit Hg, insbesondere mit Injektionen. (Dänisch.) Nordisk Tidsskrift for Therapie. 1913. — HAUCK: (a) Über das Verhalten der Leukocyten im 2. Stadium der Syphilis vor und nach Einleitung der Quecksilbertherapie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 78, S. 45. 1906. — HAUCK, L.: (b) Über die gegenwärtig gebräuchlichen Quecksilberpräparate. Münch. med. Wochenschr. Bd. 68, S. 1051. 1921. — HEDÉN, KARL: Studien über das kolloidale Quecksilber und dessen Anwendung bei Syphilis. Nord. med. Arkiv. 1916. Abt. 2, Nr. 15. — HEINZELMANN, A.: Zur colorimetrischen Bestimmung des Hg im Harn. Chemiker-Zeit. Bd. 35, S. 721. 1911. — HELLER, J.: Ist das Hg ein symptomatisches Heilmittel oder beeinflusst es den Verlauf von Syphilis. Klin. Wochenschr. Jg. 1, S. 519—522. 1922. — HEPPE: Über Quecksilberäthylverbindungen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 9, S. 152. 1878. — HERMANN: Experimentelle Toxikologie 1874. S. 212. — HIRSCH: Über schmerzlose subcutane Quecksilbereinspritzungen. Med. Klinik. 1906. Nr. 9. — HOEHNEL: (a) Untersuchungen des kolloidalen Hg des Handels und des Hyrgols. Pharmazeut. Zeit. 1898. (b) Der Nachweis des Quecksilbers im Harn. Pharmazeut. Zeit. 1900. — HOFFMANN, A.: Recherches qualitatives et quantitatives du mercure après inspiration et absorption des vapeurs mercurielles. Lausanne 1897. — HOFFMANN: Zur Injektionstherapie der Lues. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 105, S. 475. 1910. — HOFSTADT: Über Quecksilberausscheidung im Harn. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145, S. 378. 1924. — HÖHNE: Zur Behandlung der Syphilis mit Mergal. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 87, S. 408. 1907. — HÜSGEN, H.: Über eine lipotrope Quecksilberverbindung. Biochem. Zeitschr. Bd. 112, S. 1—22. 1920. — ISCHEWSKI und RADSZWICKI: Über die Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber bei Gegenwart organischer Substanzen. Pharmakol. Zeitschr. f. Rußland. Jg. 34, S. 563. 1895. — IZAR, G.: Einfluß einiger Quecksilberverbindungen auf den Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. Bd. 22, S. 372. 1909. — JADASSOHN und ZEISING: Einspritzungen von salicylsaurem und thymolsaurem Quecksilber zur Syphilisbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 20, S. 781. 1888. — JAENECKE, E.: Über eine Methode zur quantitativen Bestimmung und zum Nachweis sehr geringer Quecksilbermengen im Harn unter Zuhilfenahme der Nernstwage. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 43, S. 547. 1904. — JAQUET, L. et DÉBAT: Essai sur l'action trophique du mercure et du Salvarsan chez les syphilitiques. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1912. p. 449. — JENKINS, C. E.: Some experiments on the volatilisation and absorption of mercury. Brit. Journ. of dermatol. Vol. 33, p. 135—138. London 1921. — JOACHIMOGLU, G.: Ein Vorlesungsversuch zur Demonstration der Abhängigkeit der antiseptischen Wirksamkeit der Hg-Wirksamkeit der Hg-Verbindungen vom Dissoziationsgrade der Hg-Ionen. Biochem. Zeitschr. Bd. 121, S. 259—261. Berlin 1921. (b) Eine Methode zur Verstärkung der antiseptischen Wirkung des Sublimats. Med. Klinik. Bd. 20, S. 14—17. 1924. — JOLLES: (a) Über eine einfache empfindliche Methode zum qualitativen und quantitativen Nachweis von Quecksilber im Harn. Monatsh. f. Chem. Bd. 16, S. 684. 1895. (b) Über eine schnelle und exakte Methode zum Nachweis von Quecksilber im Harn. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 39, S. 230. 1900. Monatsh. f. Chem. Bd. 21, S. 352. 1900. (c) Über eine schnelle und exakte Methode zum Nachweis von Quecksilber im Urin. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 42, S. 716. 1903. — JONES, E. R.: Superior ointment of ammoniated mercury by the wet process. Journ. of the Americ. pharm. assoc. Vol. 11, p. 278. 1922. — JUCKUFF: Über die Verbreitbarkeit subcutan beigebrachter, mit den Gewebssäften nicht mischbarer Flüssigkeiten im tierischen Organismus. Inaug.-Dissert. Marburg. 1893. — JULIUSBERG, F.: Experimentelle Untersuchungen über die Quecksilberresorption bei der Schmierkur. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 56, 1901. — JULLEN: (a) Les injections de calomel dans le traitement de la syphilis. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1896. p. 171. (b) A propos des injections mercurielles. Journ. des maladies cutanées et syphilitiques. 1902. — JUSTUS: Über die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 57, 1901. — KAHLER: Über den Nachweis von Quecksilber in der Milch der Frauen während der Inunktionskuren. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 7, S. 391. 1875. — KARPOW: Bedeutung der Hg-Harnanalyse für die Therapie der Syphilis. Modifikation des WITZschen Verfahrens. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 80, S. 292. 1906. KARWOWSKI: Zur Technik der intramuskulären Hg-Einspritzungen. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1907. S. 13. — KASSAI: Über die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 62, S. 357. 1902. — KEBLER: An interesting prescription (containing corrosive sublimate). Americ. Journ. of pharmacol. Philadelphia. Vol. 79, p. 251. 1917. — KIDD: A curious action of mercury and aluminium. Lancet II. 1917. p. 811 u. 956. — KIRSCHGÄSSER: Über die Wirkung der Quecksilberdämpfe, welche sich bei Inunktionen mit grauer Salbe entwickeln. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 32, S. 145ff. — KLAGES, A.: Zur Chemotherapie und Toxikologie der Quecksilberverbindungen. Internat. Congr. Med. 1913. Sekt. V. Therap. Pt. 2, S. 65.

London 1914. — KLAUSNER: Die Behandlung der Syphilis mit Kontraluesin, einem molekular zerstäubten Quecksilber. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 62. — KLIEN: Ein Fall von Intoxikation durch subcutane Injektion von Oleum cinereum. Dtsch. med. Wochenschr. 1893. S. 745. — KLIENEGER, C.: Quecksilberschmierkuren und ihre Einwirkung auf die Harnorgane. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58, S. 481. — KLINK: Untersuchungen über den Nachweis des Quecksilbers in der Frauenmilch während der Einreibungskur mit grauer Salbe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 8, S. 207. 1876. — KLOTZ: Quantitative Bestimmung des Quecksilbers im Harn. Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bd. 92. 1914. — KNUDSEN, MARTIN: Ann. d. Physik. Bd. 29, S. 179. 1909. — KOGUTOWA, ANNA: Idiosynkrasie gegen Quecksilber. Polska gazeta lekarska. Jg. 1. Nr. 1. 1922. — KOLLE, ROTHERMUND, DALE: (a) Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung verschiedener Hg-Präparate bei der Spirochätenkrankheit der Hühner. Med. Klinik. 1912. S. 65. — KOLLE, W., ROTHERMUND, M. und S. PESCHIC: b) Untersuchungen über die Wirkung von Quecksilberpräparaten auf Spirochätenkrankheiten. Chemotherapeutische Wirkungen der Quecksilberverbindungen und insbesondere eines neuen stark auf Spirochäten wirkenden Quecksilberpräparates von sehr geringer Giftigkeit. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 38, S. 1582. — KOLLE, W. und M. ROTHERMUND: (c) Weitere Untersuchungen über organische Quecksilberpräparate. Med. Klinik. 1913. Nr. 21. KOLLE, W.: (d) Experimentelle Studien zu EHRLICH'S Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 43, S. 177 u. Nr. 44, S. 1210. 1918. — KOLLE, W. und RITZ: (e) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf die Kaninchensyphilis mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 18, S. 481. KOLLE, W.: (f) Experimentelle Untersuchungen über die „Abortivheilung“ der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 48, Nr. 39, S. 1301—1302. 1922. (g) Über Abortivheilung der Syphilis auf Grund von experimentellen Ergebnissen an Kaninchensyphilis. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 28. 1924. (h) Über die Schutzwirkung der Antisyphilitica (Arsen derivative, Quecksilber und Wismut) gegenüber der experimentellen Syphilisinfektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 1074. (i) Weitere Studien über Heilung der experimentellen Kaninchensyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 37, S. 1235—1237. 1924. — KOLMER und MASTIN: Globules of metallic mercury in the tissues; findings in an aortic aneurism, with erosion of the vertebrae. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 70, p. 1290. 1918. — KOLMER, JOHN, A. and BALDWIN LUCKE: A study of the histological changes, produced experimentally in rabbits by mercurial compounds. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 3, Nr. 4, p. 531—570. 1921. — KRAKAUER, PAUL: Ist es wahrscheinlich, daß die Syphilispirochäte gegen Hg und Arsen fest werden kann? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 146, S. 1—7. 1923. — KREIBICH: Zur Wirkung des Quecksilbers. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 86, S. 265. 1907. — KROMAYER: Über eine neue Quecksilberinhalationskur bei Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 8. — KRONFELD: (a) Wann erscheint das Quecksilber des grauen Öls im Urin? Wien. med. Wochenschr. 1889. — KRONFELD und STEIN: (b) Die Ausscheidung des Quecksilbers bei cutaner, subcutaner und interner Verabreichung. Wien. med. Wochenschr. 1890. Nr. 24—28. — KRÜGER: Aufnahme, Wirkung und Schicksale des Quecksilbers im syphilitischen Organismus und Versuche über den histochemischen Nachweis des Quecksilbers im Gewebe. Dissert. Heidelberg. 1921. — KUNKEL: (a) Über die Verdampfung von Quecksilber aus der grauen Salbe. Sitzungsber. d. physik. med. Ges. z. Würzburg. 1892. Nr. 2, S. 19. — KUNKEL und FESSEL: (b) Nachweis und Bestimmung des Quecksilberdampfes in der Luft. Sitzungsber. d. physik. med. Ges. z. Würzburg. Bd. 33, S. 1. 1899. — KUSSMAUL: Untersuchungen über den konstitutionellen Mercurialismus. Würzburg 1861. — KUTNER: Eine neue Methode der Syphilisbehandlung durch Inhalation. Berlin. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 2, S. 34—35. — LABBÉ, M.: Rôle des leucocytes dans l'assimilation et la repartition des médicaments dans l'organisme. Presse méd. 17. 10. 1903. — LAFAY: (a) Pharmacologie de l'huile grise. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. p. 215. (b) Rapport de la Commission de l'huile grise *ibid.* 1907. p. 452. — LAJOUX: (a) Le salicylat de mercure „dissimulé“ et ses injections hypodermiques. Journ. de pharmacie et de chim. Serie 6, Tom. 17, p. 412. — LAJOUX, H.: (b) Salicylate et méthylsalicylate mercuriques basiques; Notes sur les méta-et paraoxy-benzoates mercuriques. Journ. de pharmacie et de chim. Serie 7, Tom. 12, p. 279—286. Paris 1915. — LANDSBERG: Über Ausscheidung des Quecksilbers aus dem Organismus mit besonderer Berücksichtigung des Kalomels. Inaug.-Dissert. Breslau 1881. — LANE, J. E.: Treatment of Syphilis by intravenous injections of mercury. Lancet. Vol. 2, p. 796. 1921. — LANG: Behandlung der Syphilis mit subcutanen Injektionen von grauem Öl. Wien. med. Wochenschr. 1889. Nr. 48—50. — LAQUEUR, A.: Über Hg-Bindungen im Urin. Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 40, Nr. 3, S. 51. 1903. — LAUNOY, L. et C. LEVADITI: Sur la thérapeutique mercurielle de la Syphilis expérimentale du lapin et de la spirilluse brésilienne. Cpt. rend. hebdom. de séances de l'acad. des sciences. Vol. 153, p. 304. 1911. (b) Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle de la

Syphilis expérimentale du lapin. *Ibid.* Tom. 153, p. 1520—1522. 1912. (c) Nouvelles recherches sur la thérapeutique mercurielle des Spirilloses. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1913. p. 18. — LAZAREW: Wird das zu therapeutischen Zwecken in den Organismus eingeführte Quecksilber in die Cerebrospinalflüssigkeit abgeschieden? *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* Bd. 45, H. 3. 1912. — LAZAREVIC: Über den Nachweis des Quecksilbers mittels Elektrolyse. *Inaug.-Dissert.* Berlin 1879. — LECCO, M.: (a) Über die Nachweisung des Quecksilbers und Sublimats bei toxikologischen Untersuchungen organischer Substanzen. *Ber. d. Dtsch. Chem. Ges.* Bd. 19, S. 1175—1176. (b) Über den Nachweis von Quecksilber und Quecksilberverbindungen in toxikologischen Fällen. *Zeitschr. f. analyt. Chem.* Bd. 45, S. 283. 1909. — LEE, ARSDALE and VAN RUSSELL: The pharmacology of mercury. A review of some literature. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 81, Nr. 21. p. 1748. 1923. — LÉGER: Sur la solution injectable de benzoate de mercure. *Journ. de pharmacie et de chim. Serie 7*, Tom. 20, p. 145—149. Paris 1919. — LEHMANN, V.: (a) Experimentelle Untersuchungen über die besten Methoden Blei, Silber und Quecksilber bei Vergiftungen im tierischen Organismus nachzuweisen. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 6, S. 1. (b) Quecksilbernachweis im Urin. *Ibid.* Bd. 7, S. 362. — LENOIR et CANNES: Intoxication mercurielle d'origine thérapeutique. *Mort. Autopsie. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* 12 Jan. 1906. — LEREDDE: (a) La question des injections mercurielles. *Bull. de la soc. de therap.* 12 Febr. 1902. (b) Progrès à réaliser dans le traitement mercuriel des accidents graves de la Syphilis. *Sémaine méd.* 1902. Nr. 17, p. 137. — LETULLE: Stomatite mercurielle par injections répétées d'huile grise. *Mort. Autopsie. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* 16 Nov. 1906. — LEWALD, G.: Untersuchung über den Übergang von Arzneimitteln in die Milch. *Habil.-Abhandl.* Breslau 1857. — LEVI: Über den Nachweis der Ausscheidung des Quecksilbers aus dem Organismus durch den Harn. (Mit besonderer Berücksichtigung der elektrolytischen Methode nach WOLFF.) *Inaug.-Dissert.* Bonn 1889. — LEVY: Beiträge zur hypodermatischen Anwendung unlöslicher Quecksilberpräparate. *Inaug.-Dissert.* Straßburg 1890. — LÉVY-BING: Les injections mercurielles intramusculaires dans la Syphilis. *Thèse de Paris* 1902. — LIEB and GOODWIN: The excretion of mercury by the gastric mucous membrane. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 64, p. 2041. Chicago 1915. — LIEBMANN, L.: Über den Nachweis von Quecksilber in Leichteilen und organischen Gemengen. *Köszgazdasági értesítő.* 1885. Nr. 16. (Ungarisch.) *Ref. MALYS Jahresber. f. Tierchemie.* Bd. 15, S. 121. — LINDÉN: (a) Untersuchungen über die Resorption und Elimination von Quecksilber. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Erg.-Bd.* 22. 1892. (b) Über die Behandlung der Syphilis mit Injektion von Kalomel und salicylsaurem Hg. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 27, S. 191. 1894. — VON LIPPMANN: Bemerkung zu J. SCHIFFS Abhandlung: Ein Beitrag zur Geschichte des Quecksilbers und der Quecksilberverbindungen. *Arch. f. d. Gesch. d. Naturw.* Bd. 7, S. 82—84. Leipzig 1916—1917. — LITTENSCHIED, FR.: Über eine gewichts- und maßanalytische Bestimmungsmethode des Quecksilbers. *Arch. der Pharmazie.* Bd. 241. S. 306. — LOMBARDO, C.: (a) A proposito della dimostrazione istochimica del mercurio. *Rif. med.* 1906. (b) Semplice e rapido metodo di ricerca microchimica del mercurio nell'urina. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* Vol. 48, p. 733. 1907. (c) La micro ed isto-chimica nella ricerca tossicologica del mercurio. *Arch. di farmacol. sperim. e scienze affini.* Vol. 7, p. 400. 1908. *Ref. Chem. Zentralbl.* Bd. 2, S. 1788. 1908. (d) Nuovo metodo istochimico per la dimostrazione del mercurio. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* 1908. (e) La micro ed isto-chimica nella ricerca tossicologica del mercurio. *Arch. di farmacol. sper. e scienze affini.* 1908. (f) Ricerche sperimentali sulle iniezioni intramuscolari dei preparati mercuriali. *Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena.* 1910. p. 608. (g) Sul riassorbimento dei prep. merc. ecc. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* 1911. (h) Ricerche isto-chimiche in un caso di avvelenamento da Sublimato. *Patologica.* 1911. (i) Sull' alterazione delle ghiandole sudoripore nell' avvelenamento da Sublimato. *Patologica.* 1912. (k) A proposito della dimostrazione istochimica del mercurio ecc. *Patologica.* 1913. (l) Dimostrazione isto-chimica del mercurio in organi di individuo già sottoposto ad una iniezione di calomelano. *Giorn. ital. d. malatt. ven. e d. pelle.* 1913. — LOMBARDO et TOGNOLI: (m) Sul Passaggio del mercurio dalla madre al feto. *Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena.* 1910. — LOMHOLT, SV. und J. A. CHRISTIANSEN: (a) Methode zur Bestimmung kleiner Mengen von Hg in organischer Substanz. (Dänisch.) *Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet.* Bd. 10, H. 3. 1913. — LOMHOLT, Sv. und J. A. CHRISTIANSEN: (b) Bestimmung kleiner Mengen von Quecksilber in organischer Substanz. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 55, S. 216. 1913. (c) Emikuren. *Et Forsøg paa Kritik.* *Ugeskrift f. laeger.* 1914. Nr. 34. (d) Negativer Spirochätenfund in einem syphilitischen Schanker, verursacht durch professionelle Quecksilberresorption. *Dermatologische Zeitschr.* Bd. 22, H. 10. 1915. (e) Die Zirkulation des Hg im Organismus. *Habilitationsschrift.* Kopenhagen 1916. — LOMHOLT, Sv. und CHRISTIANSEN: (f) Bestimmung kleiner Mengen von Quecksilber in organischer Substanz II. *Biochem. Zeitschrift* Bd. 81, S. 356. 1917. — LOMHOLT, S. und ARNE KISSMEYER: (g) Zur Wirkung

des Quecksilbers auf Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 40, S. 1292. — LOMHOLT, Sv.: (h) Die Zirkulation des Quecksilbers im Organismus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 126, S. 1. 1918. (i) Interne Kalomelbehandlung als Einleitung zu einer Inunktionskur. (Dänisch.) Ugeskrift f. Laeger. 1920. Nr. 46. (j) Absorption and elimination of mercury in the different methods used in the treatment of Syphilis. Brit. Journ. of dermatol. a. syphilol. Vol. 32, p. 353. 1920. (k) Investigations into the circulation of some heavy metals in the organism (Mercury, Bismuth and Lead). Biochem. Journ. Vol. 18, p. 693. 1924. — LOTTERMOSER, A.: Über kolloidales Hg. Journ. f. prakt. Chem. Bd. 57, H. 10—11. LUCKASIEWICZ: (a) Intoxikation durch subcutane Injektion von Ol. cinereum. Wien. klin. Wochenschr. 1889. S. 573. (b) Über den Wert der intramuskulären 5% igen Sublimatinjektionen in der Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 16. — LUCKE, BALDWIN und JOHN A. KOLMER: Histological changes produced experimentally in the central nervous system of monkeys by mercury. Arch. of neurol. a. psychiatry. Vol. 8, Nr. 2. 1922. — LUDWIG, E.: (a) Eine neue Methode zum Nachweis von Quecksilber in tierischen Substanzen. Wien. med. Jahrb. 1877. S. 143. (b) Über den Nachweis des Hg in tierischen Substanzen. Wien. med. Jahrb. 1880. (c) Bemerkungen zu dem Aufsatz des Herrn Dr. SCHUSTER über Hg etc. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1882. S. 63. (d) Erwiderung zu der Erwiderung SCHUSTERS. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1882. S. 313. — LUDWIG, E. und ZILLNER: (e) Über eine Methode der quantitativen Bestimmung von Quecksilber in tierischen Geweben. Wien. klin. Wochenschr. 1889—1890. — MALKES, J.: Zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. Chemiker-Zeit. Jg. 24, S. 816. 1900. — MANNHEIMER, E.: Zur Klärung der Frage wie lange das Quecksilber nach Schmiekuren im Körper verbleibt. Med. Klinik. 1919. Nr. 42. — MANTEUFEL: Weitere Untersuchungen über Recurrens. Arb. a. d. K. Gesundheitsamt. Bd. 29. 1908. — MARTINOTTI: Sui preparati mercuriali lipotropici. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Milano 1923. p. 246. — MAYENÇON et BERGERET: Moyen clinique de reconnaître du mercure dans les excrétiens, et spécialement dans l'urine et de l'élimination et de l'action physiologique du mercure. Journ. de l'anat. et de la physiol. 1873. p. 81. — MAYER, A.: Versuche über den Nachweis des Quecksilbers im Harn. Wien. med. Jahrb. 1877. S. 1. — MAYER: Über schmerzlose Injektion löslicher Quecksilbersalze. Dtsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 41. — MAZZA e LOMBARDO: (a) Sulla dimostrazione isto chimica del mercurio nei sifilodermi. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1904. (b) Sulla dimostrazione isto chimica del mercurio nei tessuti. Gazz. internaz. med.-chirurg. 1906. — MEDICUS: Bestimmung von Metallspuren in Nahrungs- und Genußmitteln durch Elektrolyse. Chem. Zentralbl. 1900. — MÉNÉTRIER et BOUCHAUD: Stomatite intense et récidivante produite par une injection mercurielle insoluble etc. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 26 Juin 1906. — MENSCHEL: Zur Chemie und Wirkungsweise der grauen Salbe. Biochem. Zeitschr. 1923. Bd. 137. S. 193. — MENTBERGER, V.: Über Argulan, ein neues organisches Quecksilberpräparat. Dermatol. Wochenschr. 1915. S. 931—936. — MERGET: (a) Recherche du mercure dans les sécrétions animales. Journ. de pharmacie et de chim. Serie 5, Tom. 19, p. 444. 1889. (b) Mercure. Paris 1894. — MERING: Über die Wirkungen des Quecksilbers. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1880. — MEYER, H. H. und GOTTLIEB: Die experimentelle Pharmakologie. 3. Aufl. Wien 1918. S. 525. — MICHALOWSKY: (a) Über die Ausscheidung des Quecksilbers durch den Harn beim Geben desselben in der Form von subcutanen Injektionen. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 19, S. 141. 1887. (b) Über die Aufnahme von Quecksilber aus der Luft, seitens der Kranken und Wärter in den zu Inunktionskuren dienenden Wohnräumen. Intern. Klinik. 1886. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 19, S. 622. 1887. — MIALHE: Mémoires de l'academie de Médecine. 1843. — DE MICHELE: Das Quecksilber in den Geweben. Rif. med. 1891. p. 169. — MILIAN: Le cyanure de mercure. Ann. des maladies vénér. Tom. 15, p. 65—90. 1920. — MIRONOVITSCH: Zur Frage von der Ausscheidung des Quecksilbers durch den Schweiß. St. Petersburger med. Wochenschr. 1895. Beil. S. 39. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 37, S. 464. 1896. — MÖLLER, M.: (a) Mercuriolöl. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 66, S. 89. — MÖLLER, M. und A. BLOMQUIST: (b) Über die Ausscheidung des Hg durch die Nieren bei intramuskulären Injektionen von Mercuriolöl. Hygiea. 1911. (Schwedisch.) (c) Über Indikationen und Dosierung des Mercuriolöls, und über Hg-Vergiftung und Angina, bzw. über Stomatitis ulcero-gangraenosa. (Schwedisch.) Hygiea. 1911. — MÖLLER, N. L.: (d) Oleum cinereum. Farm. Tidende. 1912. (Dänisch.) — MOORE, W. C.: On the qualitative detection of mercury by the method of Klein. Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 33, p. 1117. — MÜLLER, Fr.: Über die Aufnahme von Quecksilber durch Einatmung. Mitt. a. d. med. Klinik z. Würzburg. Bd. 2, S. 355. 1885. — MÜLLER, SCHRAUT und SCHOELLER: Zur Pharmakologie organischer Quecksilberverbindungen. Ein Beitrag zur Wirkung der Metallgifte. Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 381. — MULZER: Über eine neue Behandlungsweise der Syphilis mit Quecksilberschmelzstäbchen. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 428. — DE MYTTENAERE, F.: Deux pseudo-salicylarsinates de mercure. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belg. Serie 5, Tom. 1, p. 429—435. Bruxelles 1921. — NAGELSMIDT: Über Quecksilberbehandlung bei Syphilis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 15, H. 3. 1908. — NEGA, J.:

(a) Ein Beitrag zur Frage der Elimination des Merkurs mit besonderer Berücksichtigung des Glykolquecksilbers. Inaug.-Dissert. Straßburg 1882. (b) Zum Nachweis von Quecksilber im Harn. Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 21, S. 298 u. 439. 1884. (c) Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Dr. SCHRIDDE zum „Quecksilbernachweis im Harn.“ Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 21, S. 439. 1884. (d) Vergleichende Untersuchungen über die Resorption und Wirkung verschiedener zur cutanen Behandlung verwendeten Hg-Präparate. Straßburg 1884. — NEISSER, A.: (a) Versuche zum Übertragen der Syphilis auf Affen. Dtsch. med. Wochenschr. I. 1904. Nr. 38—39. II. 1905. Nr. 19. III. 1906. Nr. 1—3. IV. 1906. Nr. 13. (b) Asurol, ein neues Hg-Salz zur Syphilisbehandlung. Therap. Monatsh. Dez. 1909. (c) Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911. — NEISSER, A. und C. SIEBERT: Über die Verwendung der Kalomelöl-Salbe („Unguentum Heyden“) zu antisypilitischen Schmierkuren. Med. Klinik. 1905. Nr. 1. NEMSER, M. H.: Zum Chemicismus der Verdauung im tierischen Organismus. Über das Schicksal des per os gereichten Kalomels. Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. 48, S. 563. 1906. — NEUBECK: Quecksilbervergiftung mit tödlichem Ausgange nach Einspritzungen von Hydrargyrum salicylicum. Dermatol. Zeitschr. 1902. Bd. 9. — NEUBER, É.: (a) Beeinflußt die Quecksilberbehandlung die Schutzstoffe des Organismus? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 105, S. 99. 1909. (b) Die Beeinflussung der Phagocytose nach Darreichung einiger Antiluetica. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 107. 1910. — NEUBERG: Verhalten von an Eiweiß gebundenem Hg. Therap. Monatsh. 1908. H. 11. — NEUFELD, F. und AD. REINHARDT: Experimentelle Untersuchungen über die Desinfektion infizierter Wunden. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 47, Nr. 27, S. 768—770. 1921. — NEUMANN: Über die Aufnahme ungelöster Stoffe und des Sublimats durch die unverletzte Haut. Wien. med. Wochenschr. 1871. Nr. 50—52. — NICOLA et L'HEUREUX: Recherches sur l'élimination urinaire de mercure à la suite des injections intramusculaires de bijodure de mercure. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1908. — NIKOLSKY: Die Ausscheidung des Quecksilbers mit dem Menstrualblute bei der Quecksilberbehandlung. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 2067. — OBERLÄNDER: Versuche über die Hg-Ausscheidung durch den Harn nach Quecksilberkuren. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 7, S. 487. 1888. OELKER: Über das Vorkommen von Quecksilber in den Bandwürmern von mit Hg behandelten Syphilitischen. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 22, S. 3316. — OELZE: Cyarsal. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 9, S. 271. — OESTERLIN: Übergang des regulinischen Quecksilbers in die Blutmasse und in die Organe. Arch. f. physiol. Heilk. 1843. — OPPENHEIM, M.: (a) Das Auftreten von Quecksilber im Mundspeichel. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 56, S. 339. 1901. (b) Zum Nachweis des Quecksilbers im Harn. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 57, S. 431. 1903. (c) Über Quecksilberfestigkeit der Syphilisprochäten nebst Bemerkungen zur Therapie mit „Ehrlich-Hata 606“. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 37, S. 1307. (d) Syphilis-Verlauf und Jarisch-Herxheimer-Reaktion. Das Verhalten der Ausscheidung von Quecksilber und Salvarsan bei dieser. Wien. klin. Wochenschr. 1923. S. 7. — ÖVERBECK: (a) Dreizehn Fragen über Nachweis des Quecksilbers im Blute und in inneren Organen. Arch. der Pharmazie. Bd. 159, S. 6. (b) Mercur und Syphilis. Berlin 1861. — PALME, H.: Eine Methode zur elektrolytischen Bestimmung von Quecksilber im Harn. Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. 89, S. 345. 1914. — PASCHKIS: (a) Über Quecksilberräucherungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1878. S. 415. (b) Über den Nachweis von Quecksilber in tierischen Substanzen. Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. 6, S. 495. 1882. — PELLIER: (a) Étude des altérations déterminées par l'injection d'huile grise. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Série 5, Tom. 2, p. 247—297. 1909. (b) Reduction métallique spontanée dans les tissus du bijodure de mercure, injecté en solution aqueuse. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1911. S. 182. (c) Sur la résorption du calomel injecté dans le muscle de l'homme. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Série 5, Tom. 2, p. 303. 1911. — PESCI, L.: O-Mercuridibenzoesäure. Atti d. Reale Accad. dei Lincei, Vol. 10. I. p. 413. Ref. Chemiker-Zeit. Bd. 2, S. 108. 1901. — PEZZOLI: (a) Zur Kenntnis der lokalen Veränderungen nach intramuskulären Injektionen von Hydrarg. salicylic. Wien. klin. Wochenschr. 1902. S. 1360. — PEZZALI, GIULIO: (b) La eliminazione del mercurio. Sue modificazioni in seguito all' enterolusi duodenale. Giorn. di clin. med., Parma 1923. — PICCARDI: Sull' assorbimento del mercurio attraverso la pelle. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1898. p. 684. — PICON: Sur la préparation du méthylarsinate de mercure et sur une solution injectable de ce sel. Journ. de pharmacie et de chim. Série 7, Tom. 24, p. 379—387. 1921. — PINCZOWER: Quecksilberschmelzstäbchen zur intramuskulären Injektion unlöslicher Quecksilberverbindungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 185. PINKUS, F.: Über den Einfluß der Quecksilberkur auf das Körpergewicht. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 101. S. 77. 1909. — PINNER: Zur Frage von der Resorption des Quecksilbers im tierischen Organismus. Therap. Monatsh. Jg. 3, S. 320. 1889. — PRITTINGER: Mercurialized serum and bichloride of mercury. New York med. journ. a. med. record. 1917. p. 161. — POLLIO: Über die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 60, S. 119. 1902. — POMARET et

DIDRY: (a) Mercure et Bismuth. Étude expérimentale de leur activité spirillicide et de leur toxicité comparées. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923. p. 197. (b) Mercure ou bismuth, sels solubles ou insolubles? Progr. méd. 9 Juin 1923. — POUCHET: Absorption et distribution des composés mercuriels dans l'organisme. Bull. de la soc. de thérap. 1902. POULLSSON, E.: (a) Hg-Absorption durch die Lungen. (Norwegisch.) Norsk magaz. f. laegevidenskaben. 1901. Nr. 8. (b) Pharmakologie. Leipzig 1920. S. 487. — PRIEBATSCH: Über die Grundwirkung des Quecksilbers. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 201, S. 193. 1910. — QUINCKE: Zur Kenntnis der Hg-Wirkung (Vermehrung der Harnmenge durch Kalomelinjektion). Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 18, S. 401. 1890. — RAASCHOU, P. E.: Eine mikrochemische Quecksilberbestimmungsmethode. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 49, S. 172. 1910. — RAIMONDI, C.: Die Heilung der Quecksilbervergiftung und ihre Beziehung zur Ionentheorie. Boll. chim. farm. Vol. 46, p. 717. Ref. Chem. Zentralbl. Bd. 2, S. 1807. 1907. — RAISS: (a) Chemotherapeutic considerations of some of the newer organic mercurials. Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia. 1921—1922. p. 55—58. — RAISS and SEVERAC: (b) A new organic mercury compound with powerful germicidal properties. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 9, p. 71—80. 1923—1924. — RAKUSIN and NESMEZANOW: Über das Verhalten der wässrigen und alkoholischen Sublimatlösungen gegen verschiedene Absorptionsmittel. Münch. med. Wochenschr. S. 429. 1924. — RATNER, O.: Über Quecksilberbestimmung im Urin. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 91. 1908. — REBELLO: (a) Sels mercuriels „insolubles“ et proteins. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 1331. Paris 1923. (b) La diffusion périodique des sels mercuriels insolubles et la réaction du sulfure d'ammonium sur les milieux formolés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 1336. Paris 1923. — REINHARDT, AD.: Über experimentelle Wundinfektion und Wunddesinfektion nach Versuchen an Meerschweinchen und Mäusen mit Hühnercholera bacillen, Pneumokokken und Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 27—68. 1922. — REISS: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 3, S. 561. — RÉMOND: Notes pour servir à l'étude de l'action du mercure sur l'organisme. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 9, p. 158. 1888. — RICHARDS, J. W. and SINGER: Note on a method for determining small quantities of mercury. Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 26, p. 300. — RICKER, G. and HESSE, W.: Über den Einfluß des Quecksilbers, namentlich des eingeatmeten, auf die Lungen von Versuchstieren. Mit einem Abschnitt über die Lungengefäßnerven. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 217, S. 267—307. 1914. — RIEDERER: Über den Nachweis von Quecksilber im tierischen Organismus. Buchners neues Repert. f. Pharmakol. Bd. 17, S. 257. — RIESENFELD, E. H. and H. T. MÖLLER: Eine neue Mikrowage. Über Mikroelektroanalyse. Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 21, S. 131. 1915. — RILLE: Über Kalomeleinreibungen bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 44, S. 113. 1898. — RINDFLEISCH: Zur Frage von der Resorption des regulinischen Quecksilbers. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Jg. 2, S. 309. ROBINSON, H. K.: Report of a new mercury compound for intravenous use. South M. a. S. Charlotte. N. C. Vol. 83, p. 523—526. 1921. — ROCK: Die Therapie der Syphilis mit Asurol. Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 1197. — ROLSHOVEN: Zur Technik der Injektion unlöslicher Quecksilbersalze. Med. Klinik. 1907. Nr. 4. — ROTHERMUNDT, M., J. DALE und S. PESCHIC: Das Quecksilber in der Therapie der Spirochäteninfektion auf Grund experimenteller Studien an Tieren. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 16, H. 2. — ROTHMANN, STEPHAN: Über die intravenöse Hg-Behandlung der Syphilis mit Mischspritzen. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 185. 1924. — ROWE, L. W.: The elimination of mercurials with particular reference to mercurosal. Journ. of the Americ. pharm. assoc. Vol. 14, p. 317—325. 1925. — RUDOLPH, M. W.: Über Verdampfung von Quecksilber aus Unguentum hydrargyri cinerei. Inaug.-Dissert. Würzburg 1900. — RUPP: (a) Über eine titrimetrische Methode der Quecksilberbestimmung. Arch. der Pharmazie. Bd. 243, S. 300. — RUPP, E. und KROPAT, K.: (b) Über eine einfache Bestimmung des Gesamtquecksilbergehaltes in Hydrargyrum salicylicum. Apothek.-Zeitg. Jg. 27, S. 377. 1912. — RUPP, E. und H. GERSCH: (c) Über die Herstellung von Hydrargyrum salicylicum. D. A. B. Arch. der Pharmazie. Bd. 265, Jg. 37, S. 323—331. 1917. — SABBATANI, L.: (a) Dissociazione elettrolitica ed azione farmacologica dei sali doppi alogenati del mercurio. Arch. di fisiol. Vol. 3. 1903. (b) Cura dell' avvelenamento acuto da mercurio. Rif. med. Vol. 23. 1907. (c) L'acido solfiduco come antidoto generale del mercurio dal punto di vista fisico-chimico. Arch. intern. de farmac. et de thérap. Vol. 3. 1907. (d) Physikalisch-chemische Betrachtungen über die pharmakologische und toxische Wirkung des Quecksilbers. Biochem. Zeitschr. Bd. 11, S. 294. 1908. — SACKUR: Eine letal verlaufene akute Quecksilbervergiftung, entstanden durch Einreibung von grauer Salbe. Berlin. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 25. — SAENGER: Ist die Quecksilber-einreibungskur eigentlich eine Quecksilbereinatmungskur? Dermatol. Zentralbl. 1900. S. 290. — SAKURANE: Über das Schicksal subcutan injizierter Substanzen, insbesondere des Paraffins. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 80, S. 401. 1906. — SALANT, WILLIAM and NATHANAEL KLEITMANN: (a) Studies on the action of mercury. Proc. of the soc. f.

exp. biol. a. med. Vol. 18, Nr. 7, p. 249—250. 1921. — SALANT, W.: (b) The pharmacology of mercury. Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. p. 2071—2074. — SALANT, W. and N. KLETTMANN: (c) Further studies on the action of mercury. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 19, Nr. 4, p. 253. 1922. (d) Some observations on the action of mercury. Ibid. Vol. 19, p. 315—330. — SALKOWSKI: Über den Nachweis von Quecksilber im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 72, S. 387. u. Bd. 73, S. 401. 1911. — SCHADE, H.: (a) Eine neugewonnene experimentelle Grundlage für die Erklärung der Wirkung der Hg, Ag und Fe in der Therapie. Ref. Zeitschr. f. Elektrochem. 1904. S. 770. (b) Von der Katalyse in ihren Beziehungen zur Medizin. Med. Klinik. 1908. (c) Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig 1921. — SCHAMBERG, J. F., J. A. KOLMER and G. W. RAIZISS: A study of the comparative toxicity of the various preparations of mercury with a histological study of experimental mercurial nephritis. Journ. of cutan. diseases. incl. Syph. Vol. 33, p. 819—840. 1915. (b) The chemotherapy of mercurial compounds. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 1, p. 1—41. 1917. (c) A new and superior Mercurial Germicide. Preliminary report. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, p. 1458. 1917. (d) Experimental Studies of the mode of absorption of mercury, when applied by inunction. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 70, p. 142—145. 1918. — SCHARGORODSKY, D.: Über die diuretische Wirkung des Quecksilbers. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 9, S. 562—570. SCHIEMANN, O.: (a) Weitere Beiträge zur experimentellen Wundinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 69—76. 1922. — SCHIEMANN, O. und WRESCHNER: (b) Über die Wirkung verschiedener Antiseptica gegen Wundinfektion mit Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 424—441. 1922. — SCHILLING, CL., M. v. KROGH, W. SCHRAUTH, und W. SCHOELLER: Die Wirkung organischer Verbindungen bei Spirochäteninfektion. Zeitschr. f. Chemotherap. Bd. 1, S. 21—43. — SCHLESINGER, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung langer Zeit fortgegebener kleiner Dosen Quecksilber auf Tiere. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 13, S. 317. — SCHMIDT, O.: Ein Beitrag zur Frage der Elimination des Quecksilbers aus dem Körper mit besonderer Berücksichtigung des Speichels. Inaug.-Dissert. Dorpat 1879. — SCHMIDT: Über das Vorkommen von metallischem Quecksilber im menschlichen Körper. Dermatol. Wochenschr. 1906. Nr. 38. — SCHMIEDEBERG: Grundriß der Pharmakologie. 1913. — SCHNEIDER, FR.: Über das chemische und elektrolytische Verhalten des Quecksilbers bezüglich dessen Nachweisbarkeit im allgemeinen und in tierischen Substanzen insbesondere. Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wissensch. Bd. 40, S. 239. 1860. — SCHOELLER, W. und W. SCHRAUT: (a) Neuere Anschauungen über den Chemismus der Gift- und Heilwirkung organischer Quecksilberverbindungen. Med. Klinik. 1912. Nr. 29. — SCHOELLER: (b) Biochemische Untersuchungen organischer Quecksilberverbindungen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 46, S. 31—32. 1920. (c) Die biochemische Bedeutung der organischen Quecksilberverbindungen. Naturwissenschaften. Berlin 1922. S. 1071—1079. — SCHRAUTH, W.: (a) Über Quecksilberheilmittel. Chemiker-Zeit. Bd. 32, S. 577. 1908. SCHRAUTH, W. und W. SCHOELLER: (b) Zur Synthese des Asurols. Therap. Monatsh. Dez. 1909. (c) Über die Desinfektionskraft komplexer organischer Hg-Verbindungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 66, S. 497. 1910. (d) Biochemische Untersuchungen über aromatische Hg-Verbindungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 32, S. 509. 1911. SCHREIBER: (a) Über die Wirkungsweise des Salvarsans und Quecksilbers bei der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 522. (b) Zur Chemotherapie und Toxikologie der Quecksilberverbindungen. Intern. Cong. Med. Lond. 1913. Sect. V. Therap. Vol. 2, p. 67—71. 1914. — SCHRIDDE, P.: (a) Über die FÜRBRINGERsche Methode des Quecksilbernachweises im Harn. Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 18, Nr. 34. 1881. (b) Bemerkungen zum Quecksilbernachweis im Harn von Dr. NEGA. Ibid. Jg. 21, S. 359. 1884. — SCHROEDER: Zur Frage der Resorptionswege des Quecksilbers bei Inunktionen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 55, S. 131. 1901. — SCHUMACHER und JUNG: (a) Über eine einfache und zuverlässige Methode, quantitativ im Harn das Quecksilber zu bestimmen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 138. 1899. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 39, S. 12. 1900. (b) Eine klinische Methode zur Quecksilberbestimmung im Harn. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 41, S. 461. 1902. — SCHUMACHER, JOSEF: (a) Worauf beruht die spezifische Wirkung des Hg bei der Luetherapie? Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 65. 1922. S. auch Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 46 u. Bd. 75, S. 803. (b) Über oligodynamische Metallwirkung. Biochem. Zeitschr. Bd. 134, S. 398. 1923. — SCHUMM, O.: Über die Bestimmung des Quecksilbers in Organen. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 44, S. 73. 1905. — SCHUSTER: (a) Über die Ausscheidung des Quecksilbers während und nach Quecksilberkuren. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1882. S. 52. (b) Erwiderung auf LUDWIGS Bemerkungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1882. S. 307. (c) Über die Ausscheidung des Quecksilbers im Harn. Dtsch. med. Wochenschr. 1883. S. 13. (d) Neue Aufschlüsse über die Ausscheidung des Quecksilbers. Dtsch. med. Wochenschr. 1884. S. 18. (e) Bemerkungen zu den die Einreibungskur ersetzenden Hg-Säckchen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 48, S. 107. 1899. (f) Mercureinreibungen und Mercureinreibungen. Dermatol.

Zeitschr. 1899. S. 646. (g) Untersuchungen über die Resorption und Elimination des Quecksilbers bei Einreibungskuren und gleichzeitigen Schwefelthermalbädern. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 94. 1909. — SERGENT: Sept abcès consecutifs à sept injections de calomel chez la même malade. Ann. des maladies vénér. 1907. p. 44. — SHTTACHI: Verteilungszustand der Quecksilberpräparate im Organismus als Antisyphiliticum. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. 1907. S. 454. — SIBLAT: Contribution à l'étude du traitement de la syph. par la méthode de Scarenzio. Thèse de Paris 1888. — SIEBERT, C.: (a) Über die Natur der nach der JUSTUSSchen Methode in den Geweben erhaltenen Niederschläge. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 63, S. 146. (b) Über die Bestimmung des Hg in Harn und Faeces. Biochem. Zeitschr. Bd. 25, S. 328. 1910. — SIGALAS: Élimination du mercure par la glande mammaire. Congr. intern. Paris 1900. — SPILLMANN et DOURIS: Sur un nouveau dérivé mercuriel antisyphilitique. Bull. de l'acad. de méd. Paris. 1923. p. 463—465. SNODGRASS: A new mercurial for the intravenous treatment of Syphilis. Lancet. London 1924. Vol. 1, p. 1117. — SOMMA: Recherches expérimentelles sur l'élimination de mercure par le lait de femme. La Pédiatria 1899. p. 168. — STASSANO, H.: (a) L'absorption du mercure par les leucocytes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 127, p. 680. 1898. (b) Sur le rôle des leucocytes dans l'élimination du mercure. Ibid. Tom. 133, p. 111. 1901. (c) Sur l'intensité décroissante de l'élimination du mercure dans les différentes régions de l'intestin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 26. Juli 1902. — STASSANO, H. et F. BILLON: (d) Nouvelles contributions à la physiologie des leucocytes. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 135, p. 322. 1902. — STASSANO, H. et GOMPEL: (e) Du mode d'action différent de quelques sels de mercure. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1913. p. 42. (f) Des différences dans l'action de l'albumine sur la toxicité de quelques sels de mercure. Ibid. p. 461. (g) Du pouvoir coagulant différent de quelques sels de mercure envers l'albumine d'oeuf. Ibid. p. 633. — STEIN, H.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Ausscheidungsdauer des Quecksilbers. Wien. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 52. — STEISKAL: Spirochäten und Antilueticum. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 651. 1919. — STERN: (a) Über die Einwirkung einiger in der Luestherapie gebräuchlichen Mittel auf die Leukocyten und über die Bedeutung der Leukocytose für die Heilung von Lues. Dermatol. Zentralbl. Bd. 17, S. 386. 1910. (b) Theorie der Hg-Wirkung. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 46, S. 2172. — STRYZOWSKI: Übergang von Quecksilber in die Haarsubstanz. Chemiker-Zeit. 1912. — STÜHMER: Die Verwendung quecksilberhaltiger Farbstoffverbindungen in der Therapie der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145. S. 368—378. 1924. — SÜSSMANN, PH. O.: Studien über die Resorption von Blei und Quecksilber bzw. deren Salzen durch die unverletzte Haut des Warmblüters. Arch. f. Hyg. Bd. 90, S. 175—226. 1921. — SUTTON: Tumor formation after injection of mercuric salicylate in vegetable oil. Arch. of dermatol. a. syphilol. 1923. p. 223—225. — TEICHMANN: Die intravenöse Anwendung von kolloidalen Quecksilberpräparaten zur Therapie der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. 1923. S. 25. — THALMANN: Eine neue Methode der Quecksilberbehandlung. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1906. Nr. 3. — TOEGE, K.: Quecksilbereinreibungen. Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 1045. — TOMASZEWSKI: Untersuchungen über die Wirkung des Quecksilbers und des Jods bei der experimentellen Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 14. — UHLENHUTH und MANTEUFEL: (a) Chemotherapeutische Versuche mit einigen neuen Atoxyilverbindungen bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Bd. 1, S. 118. — UHLENHUTH und WEIDANZ: (b) Untersuchungen über die präventive Wirkung des Atoxyls im Vergleich mit Hg bei der experimentellen Kaninchensyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 26, S. 862. — ULLMANN: (a) Über die Zusammensetzung des Ol. ciner. Wien. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 24. (b) Über die Lokalisation des Quecksilbers in den Organen bei den verschiedenen Anwendungen der Hg-Präparate. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. (Erg.-H.) 1893. S. 221. — ULLMANN, K. und M. HAUBECK: (c) Röntgenologische Studien zur Resorption von Quecksilber- und Arsenobenzolinjektionen. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 24, S. 85. 1911. — UNNA, P. G.: Quecksilbergleitpulver. Pulvis fluens hydrargyri als Ersatz der grauen Quecksilbersalbe. Dermatol. Wochenschr. Bd. 60, N. 14. 1915. — VAJDA und PASCHKIS: Über den Einfluß des Quecksilbers auf den Syphilisprozeß. Wien 1880. — VARGES: Über Quecksilberausscheidung aus Harn und Faeces nach Mergalgaben. Fortschr. d. Med. 1907. S. 757. — WALLFISCH, H.: Beiträge zur Lösung der Frage nach der Resorption und Ausscheidung des zur Syphilisbehandlung verwendeten Quecksilbers. Inaug.-Dissert. Breslau 1912. — WEIDANZ: Dtsch. med. Wochenschrift. 1908. S. 862. — WEIDMANN: A method of demonstrating globules of metallic mercury in tissue. Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia. Vol. 22, p. 43. 1919—1920. — WEIDMANN, FRED.: (b) The danger of liquid petrolatum in parenteral injections. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80. p. 1761. 1923. — WEISE, F.: Beitrag zur intravenösen Quecksilberbehandlung. Bd. 33, S. 329—333. Berlin 1921. — WELANDER: (a) Untersuchungen über die Absorption und Elimination des Hg bei der auf verschiedene Weise ausgeführten

Einreibungskur. (Schwedisch.) Nord. med. Ark. Bd. 18. 1886. (b) Zur Frage der Behandlung der Syphilis mit Kalomelinjektionen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 19, S. 1039. 1887. (c) Über die Behandlung der Syphilis mit Thymol- und Salicylquecksilber. Ibid. Bd. 21. 1889. (d) Untersuchungen über die Absorption und Elimination des Quecksilbers bei der unter verschiedenen Verhältnissen ausgeführten Einreibungskur. Ibid. Bd. 25, S. 39. 1893. (e) Über die Behandlung von Syphilis mittels Überstreichens (nicht Einreibens) mit Mercurialsalbe. Ibid. Erg.-Bd. S. 115. 1893. (f) Hat die Behandlung von Syphilis mittels Überstreichens — nicht Einreibens — mit Mercurialsalbe einigen Wert? Dermatol. Zeitschr. Bd. 2, S. 223. 1895. (g) Über eine einfache, therapeutisch kräftige Methode der Anwendung von Unguentum hydrargyri. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 40, S. 257. 1897. (h) Einige Worte über die Form der Anwendung des Quecksilbers. Ibid. Bd. 46, S. 349. 1898. (i) Einige Worte über die Behandlung mit Quecksilbersäckchen. Ibid. Bd. 49, S. 107. 1899. (j) Zur Frage von der Behandlung mit Quecksilbersäckchen. Ibid. Bd. 54, S. 59. 1900. (k) Einige Worte über die Mercurialschürze. Beitr. z. Dermatol. u. Syphilis. 1900. S. 957. (l) Einige Worte über die Remanenz des Quecksilbers im menschlichen Körper. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 57, S. 363. 1901. (m) Zur Frage der Absonderung des Quecksilbers durch den Harn. Ibid. Bd. 82, S. 163. 1906. (n) Zur Frage der Behandlung der Syphilis mit Injektion von salicylsaurem Quecksilber und mit Mercuriol. Ibid. Bd. 87, S. 2 u. 335. 1907. (o) Noch einige Worte über die Elimination des Quecksilbers nach der Injektion schwerlöslicher Quecksilberpräparate. Ibid. Bd. 106, S. 163. 1908. — WERDER, J.: Zur quantitativen Bestimmung des Quecksilbers im Urin. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 39, S. 358. 1900. — WERLER, O.: (a) Über Anwendungsweise und Wirkungen des löslichen metallischen Hg (Hydrargyrum colloidale). Berlin. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 42. (b) Das lösliche metallische Hg als Heilmittel. Dermatol. Zeitschr. 1899. S. 303—332. (c) Über praktische Erfahrungen mit der Mercurkolloidbehandlung unter besonderer Berücksichtigung des chemischen Nachweises der Quecksilberausscheidungen. Therap. Monatsschr. Jg. 16, H. 3 u. 4. 1902. — WHITE, HILL, MOORE and YOUNG: Flumerin, a new mercurial for the intravenous treatment of syphilis. Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. p. 877—884. — WHITEMORE and FRANK CLIFFORD: Organic compounds of mercury New York 1921. The chemical Catalog. p. 397. — WIENECKE: Zur Resorption des Quecksilbers aus quecksilberdampfhaltiger Luft. Würzburg 1893. — VIGIER: (a) Sur les flanelles mercurielles. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1892. p. 1338. (b) Les flanelles mercurielles. Journ. des maladies. cutan. et de syphil. Tom. 5, p. 59. 1893. — VIGNON, L.: (a) Dosage du mercure dans les solutions étendues du sublimé. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 116, p. 584. 1893. (b) Dosage du cuivre et du mercure dans les raisins, les vins, les lies et les mares. Ibid. Tom. 128, p. 613. 1899. — WILE and ELLIOT: Mode of absorption of mercury in the inunction treatment of Syphilis; preliminary report. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, p. 1024—1028. Chicago 1917. (b) Further studies of the mode of absorption of mercury in the inunction treatment of Syphilis. Journ. of cut. disease incl. syphil. Vol. 25, p. 594—598. 1917. — WINGS: Über Abdampfungen von Quecksilber aus dem bei Inunktionskuren in Anwendung kommenden Unguentum cinereum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 3, S. 590. 1886. — WINTERITZ: (a) Quantitative Versuche zur Lehre über die Aufnahme und Ausscheidung des Quecksilbers. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 25, S. 225. 1889. (b) Über die Ausscheidungsprozesse des Quecksilbers bei den verschiedenen Arten seiner Anwendung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 21, S. 783. 1889. (c) Zur Lehre von der Hautresorption. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 405. 1891. — VITALI: Über die Ausmittlung des Quecksilbers in Vergiftungsfällen. Chemiker-Zeit. Jg. 20, S. 517. 1896. — VOGEL, K. M.: (a) Detection of mercury in the excreta. New York med. journ. a. med. record. 1914. p. 132. — VOGEL and LEE: (b) Detection of mercury in the excretions. Journ. of the Americ. med. assoc. 1914. p. 532. — VOIT: Physiologisch-chemische Untersuchungen. Augsburg 1857. H. 1. — WOLFF and NEGA: (a) Über die Resorption des Quecksilbers bei Verabreichung von Kalomel in laxierenden Dosen. Dtsch. med. Wochenschr. 1885. S. 49. (b) Untersuchungen über die zweckmäßigste Methode zum Nachweis minimaler Mengen von Quecksilber im Harn. Dtsch. med. Wochenschr. 1886. S. 256 u. 272. — WOLFF, C. H.: (c) Über den Nachweis von Quecksilber auf elektrolytischem Wege. Nachweis von Hg im Urin. Zeitschr. f. angew. Chem. 1888. H. 10, S. 294. VOLK: Die Injektionstherapie der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 15, S. 603. 1908. — WOLTERS, M.: (a) Über die lokalen Veränderungen nach intramuskulärer Injektion unlöslicher Hg-Präparate. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 32, S. 149. 1895. (b) Über die lokalen Veränderungen nach intramuskulärer Injektion von Hydrargyrum salicylicum. Ibid. Bd. 39, S. 163. 1897. — VULPIUS, G.: Über P. FÜRBRINGERS Methode zum Nachweis von Quecksilber im Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 214, S. 344. — WYSCHENSKI, N.: Eine sehr einfache Methode zur Quecksilberbestimmung im Harn. St. Petersburg med. Wochenschrift. 1898. S. 55. Ref. Jahresber. f. Tierchem. Bd. 28, S. 286. — ZENGHELIS, C.: Zum Nachweis und zur Bestimmung des Quecksilbers in ganz geringen Mengen. Zeitschr. f. analyt. Chem.

Bd. 43, S. 544. 1904. — ZENOWSKI: Zur Frage vom Quecksilbernachweis im Harn. 5. intern. Dermatol. Kongr. Berlin 1904. Bd. 2, Teil 3, p. 376. — ZIEGLER: Zum Nachweis von Hg auf elektrolytischem Wege. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1888. Nr. 12, S. 557. — ZIELER, K.: (a) Zur Technik der Anwendung hochkonzentrierter Hg-Mischungen in der Syphilisbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 47. (b) Novasuröl, ein neues Hg-Salz zur Syphilisbehandlung, mit Bemerkungen über die Grundsätze der Hg-Behandlung. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 39. S. 1257—1259. — ZWICK, CARL, G.: A microscopic study of mercury absorption from the skin. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, p. 1821—1824. 1924.

Nachtrag.

ALBRECHT, BRUNO und ELSA EVERS: Über die Wirkung von Bi- und Hg-Schmierkuren bei experimenteller Kaninchensyphilis. Med. Klinik. 1925. Jg. 21, Nr. 48, S. 1807—1808. — ASSMANN, GERHARD: Ist das nach den ersten Quecksilber- bzw. Salvarsangaben auftretende Fieber als rein spezifisch anzusehen? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1. Bd. 135, S. 20—30. 1921. 2. Bd. 140, H. 2, S. 235—239. 1922. — BRÜNAUER, STEFAN ROBERT: Der derzeitige Stand der Anschauungen über die Wirkung des Hg bei der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 433. 1923. — COLE, DRIVER and HUTTON: Mercurous in the treatment of Syphilis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 1821. 1922. — COLE, H. N., JOHN A. GAMMEL, J. E. RAUSCHKOLB, NOBA SCHREIBER and TORALD SOLLMANN: Excretion of mercury after intramuscular injection of mercuric bromide, inunction and rectal suppositories. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 14, p. 683—692. 1926. — ENGELHARDT, W.: Über die Wirkungen des kolloidalen Hg auf die Syphilis und dessen Ausscheidungen durch den Harn bei Schmierkuren. Med. Klinik 1926. Jg. 22, S. 1037—1038. — FINGER, E.: Über moderne Syphilistherapie. Med. Klinik. 1922. Nr. 12. JACKSON, D. E.: The pharmacological action of mercury in organic combination. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 27, Nr. 3, p. 244—245. 1926. — JADASSOHN: Syphilisbehandlung durch den praktischen Arzt. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 48, Nr. 1, S. 19—22. — LEE, D. C.: A contribution to the action of arsphenamine and mercury on the treponema pallidum. Americ. journ. of syphilis. Vol. 6, p. 546—550. 1922. — OELZE: Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, S. 212—214. 1922. — ROST: Zur Pharmakologie des Paraffinum liquidum. Med. Klinik. 1921. Jg. 17, Nr. 2, S. 35—36. — ROTHWELL, JOHN J. and EDWARD R. MALONEY: The intravenous use of metallic Mercury (mercode) in the treatment of Syphilis. Americ. journ. of syphilis. Vol. 9, p. 413. 1925. — SCHERESCHESKY: Ref.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 105. — SPRINGMANN, JULIUS: Erfahrungen mit der Hg-Inhalationsbehandlung der Syphilis nach SPUHL. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, S. 196 u. S. 233. 1927. — WACKERLIN, G. E. and A. S. LOEVENHART: The toxicity of mercuric salicylate for rabbits. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 27, p. 385—388. 1926.

Quecksilber.

Praxis der Behandlung.

Von

OSCAR ROSENTHAL-Berlin.

Mit 5 Abbildungen.

In der gesamten Medizin ist kein Heilmittel vorhanden, dessen Anwendung und Ausbau in so hervorragendem Maße auf klinischer Beobachtung am Menschen, d. h. auf Empirie beruht, und dessen Nutzen und Schäden durch die Jahrhunderte lange Anwendung so genau und so unendlich häufig festgelegt wurden, wie das Quecksilber. Trotzdem ist bis auf den heutigen Tag nach vielfachen, sich immer wiederholenden Schwankungen ein allgemein gültiges, abschließendes Urteil über seinen Wert in der ärztlichen Welt nicht vorhanden.

Seine Anwendung hat mit dem Alter der Syphilis nichts zu tun, denn zu den in der Medizin am längsten bekannten Medikamenten gehört das Quecksilber, dessen Gebrauch sich bis in die früheste chinesische Zeit und bis in die ältere indische Medizin verfolgen läßt, in der das Mittel bereits u. a. gegen Hautleiden Verwendung fand. Auch die Araber waren mit seinem Werte auf das innigste vertraut. Die Kenntnis hiervon wurde dem Abendland durch den in Monte Cassino lebenden Mönch CONSTANTINUS AFRICANUS (1087) vermittelt. Infolgedessen war die systematische Anwendung der grauen Salbe Anfang des 15. Jahrhunderts so verbreitet, daß kein gelehrter Arzt genauere Angaben über ihre Bereitung für nötig hielt (P. RICHTER).

Es ist daher natürlich und nicht als eine Intuition zu betrachten, daß das bereits eingebürgerte Medikament in seiner als wirksam bewährten Form gegen die mit Hauterscheinungen verlaufende Syphilis seit ihrem Ende des 15. Jahrhunderts erkannten Auftreten sofort in Gebrauch gezogen wurde.

Aber sehr bald traten infolge unzureichender Methoden, übermäßiger Dosierung und der dadurch hervorgerufenen schweren Schädigungen heftige Gegner auf, so daß sich bereits im 16. Jahrhundert die Ärzte in die beiden Lager der Merkurialisten und der Antimerkurialisten trennten.

Es kann nicht die Aufgabe dieser Zeilen sein, eine genaue Geschichte dieses Auf und Nieder in der ärztlichen Wertschätzung zu geben, aber für eine objektive Beurteilung, die besonders in unseren Tagen wieder not tut, ist eine wenn auch knappe Zusammenstellung der Hauptepochen der Quecksilberbehandlung von unbedingtem Wert.

War PARACELSUS (Bombastus Theophrastus von Hohenheim (1529) ein unbedingter Vorkämpfer hauptsächlich der inneren Anwendung des Mercurius vitae nicht nur bei Behandlung der Syphilis, sondern auch bei allen möglichen Gebrechen, so war vorher ULRICH VON HUTTEN (1518), der die durch das Quecksilber erzielte Besserung seines Leidens irrtümlicherweise dem Lignum Guajaci zuschrieb, ein ernster Gegner der Quecksilberbehandlung.

Die Folgen der zur damaligen Zeit üblichen Form der Schmierkur schildert er in folgender Weise: „Omnibus certe exulcerabantur fauces, lingua et palatum, intumebant gingivae, dentes vacillabant; sputum per ora sine intermissione profluebat“ usw. und kommt zu dem bemerkenswerten Schluß: „adeo durum erat hoc curiationis genus, ut perire morbo complures, quam sic levare mallent.“

Aber nur ungefähr 40 Jahre hindurch hielt sich diese für die Anwendung von Holztränken, des *Lignum Guajaci*, später in Verbindung mit *Rad. Sarsaparillae* und *Cort. Chinae nodos.* von HUTTEN angefachte Begeisterung. Seine Methode, die mit einer äußerst knappen Diät verbunden war, wurde als die *Via regia ad sanandum morbum gallicum* bezeichnet. Dann kehrte man wieder zum Quecksilber zurück. Schon 1538 schreibt ALFONSO FERRO in seinem Buch „de ligno sancto“: „Ad inunctiones mercuriales veniendum est, postquam ex medicina ligni sancti bis terve sumpta cognitum fuerit, aegrotos non convalescere.“

Von der zweiten Hälfte des 16. Jahrhunderts ab blieb das Quecksilber auf lange Zeit trotz immer wieder auftretender Gegner das hauptsächlich gegen Syphilis in Anwendung gezogene Medikament. Allerdings hatte anfangs des 18. Jahrhunderts als eine Reaktion gegen die übliche Überdosierung, die von dem Kanzler der Universität gleichen Namens CHARLES CHICOYNAU ausgehende *Montpelliertsche Extinktions- und Dämpfungskur*, die in der Anwendung von Quecksilber in kleinen Dosen einen Tag um den anderen verbunden mit täglichen Bädern bestand, weite Verbreitung gefunden.

Eine stärkere Gegenbewegung entstand aber ungefähr um das Jahr 1820 infolge der besonders unzumutbaren und übertriebenen Art der Verordnung der Schmier- und Salivationskur bei der von LOUVRIER (Wien) und RUST (Wien und Berlin, 1809) verbreiteten, von ersterem modifizierten Inunktionskur, der sog. „großen Kur“, die bis in die 60er Jahre des Jahrhunderts begeisterte Anhänger fand. Interessant ist hierbei, daß bereits im 13. Jahrhundert THEODORICH, der als *Bischof von Cervia* bei Ravenna starb, eine typische Schilderung dieser Kur gegeben hatte (P. RICHTER). Ihr Hauptbestandteil war eine Vorbereitungskur, die in Aderlaß, Purganzien und Bädern bestand. Dabei wurde eine sehr knappe Diät verabreicht: 4 mal täglich eine Semmel-, Reis- oder Grützesuppe und dazu eine Abkochung von Eibisch und Klettenwurzel mit Süßholz, 1—2 Liter in 24 Stunden. Nach dieser Vorbereitungskur kam noch eine zweite leichtere Purganz, und dann begann erst die eigentliche Schmierkur. Hiergegen setzte das von England (ROSE, GUTHRIE, THOMSON) ausgehende „*simple treatment*“ ein, das sehr bald Anhänger in Frankreich, Deutschland und auch in anderen Ländern fand. Die Methode beruhte auf der vermeintlichen Beobachtung von FERGUSSON, daß die syphilitischen Symptome auch ohne spezifische Mittel (*frigida remedia*) zum Schwinden gebracht werden könnten. Infolgedessen beschränkte man sich in der Hauptsache auf eine für zweckmäßig gehaltene Diät und die Anwendung von Abführmitteln und Blutentziehungen.

Allein nach ungefähr 15—20 Jahren überzeugte man sich, daß diese Anschauung absolut falsch sei. Die Gegenbewegung ging von den Begründern der Methode in England selbst aus. DENDY, der einer der wärmsten Fürsprecher der diätetischen Methode gewesen war, gesteht, daß er zu der Überzeugung gekommen sei, daß kein anderes Mittel die Zeichen der Syphilis so schnell und so sicher zum Verschwinden bringe, als das Quecksilber.

Besonders heftige Gegner erstanden dem Quecksilber wieder in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts in dem Primärarzt am Krankenhaus Wieden in Wien, JOSEF HERMANN, und v. BÄRENSPRUNG in Berlin. Im Jahre 1855 sprach ersterer seine Ansicht dahin aus, daß die für konstitutionelle und zunächst tertiäre Syphilis gehaltenen Formen eine chronische Hydrargyrose seien. Die von ihm herrührenden, zahlreichen gegnerischen Schriften („Über die Wirkung des Quecksilbers auf den menschlichen Organismus“, „Es gibt keine konstitutionelle Syphilis“ usw.) gipfelten in der zu seinem 50 jährigen Doktorjubiläum verfaßten Arbeit „Die Quecksilberkur ist ein Verbrechen an der gesamten Menschheit.“ HERMANN fand viele Anhänger und Nachbeter, in Kurpfuscher- und ärztlichen Kreisen, und seine sog. Lehre spukt noch heute in vielen Köpfen herum. In demselben Jahre, im Jahre 1855, erschien aber auch die erste von einer Reihe von Arbeiten, durch die CARL v. SIEGMUND die noch heute übliche Methodik der *Schmierkur* in das Leben rief.

Es bleibt noch übrig, in kurzen Worten die modernste Periode der Quecksilberbewertung zu skizzieren, die mit dem Auffinden und der Verbreitung der beiden neuen mächtigen Mittel gegen die Syphilis, des Salvarsans und des Wismuts, eingesetzt haben.

Als EHRlich auf Grund seiner vieljährigen systematischen Untersuchungen der wissenschaftlichen und der leidenden Menschheit das Salvarsan schenkte, gingen die Wellen der Begeisterung über die Wirkungen des neuen Mittels so hoch, daß mit Ausnahme weniger kritisch veranlagter Köpfe das Quecksilber in Grund

und Boden verurteilt wurde. Aber bald fing man an einzusehen, daß sich die Hoffnung EHRLICHS auf die *Therapia magna sterilisans* nicht verwirklichen ließe ohne zu Dosen zu greifen, die den Kranken selbst gefährdeten. Man überzeugte sich ferner davon, daß das Präparat an gefährlichen Nebenwirkungen, in erster Stelle auf das Gefäßsystem, reicher ist als das Quecksilber, daß die sog. *salvarsanresistenten* Fälle nicht selten sind, daß die *Neuroaffinität* des Präparates *besonders ausgesprochen* ist, und daß die verschiedensten Derivate des Salvarsans die Nebenwirkungen vielleicht herabsetzen, aber die Wirkung kaum erhöhen. Hierzu kommen noch manche andere Eigenschaften, auf die an dieser Stelle nicht eingegangen werden kann. Kurzum, man fing wieder an einzusehen, daß man ohne Quecksilber nicht auskommt. Die logische Folgerung war die Anwendung der beiden zum Teil sich ergänzenden Medikamente in Kombination. Nur noch recht wenige einseitige Enthusiasten — JULLIEN sagt mit Recht: *timeo medicos unius medicamenti* — glauben mit Salvarsan und seinen zahlreichen deutschen oder ausländischen Abarten allein auskommen zu können.

Und jetzt stehen wir seit wenigen Jahren wieder in einer ähnlichen überströmenden Bewegung, die zugunsten des Wismut gegen Salvarsan und vor allem gegen das Quecksilber eingesetzt hat. LEVADITI sagt: „Die mit Wismut erzielten Resultate sind denen mit den besten bisher bekannten Syphilismitteln vergleichbar, das Quecksilber sogar übertreffend“. Zahlreiche, man möchte sagen, die große Majorität der den verschiedenen Nationen angehörenden Autoren haben sich diesem Urteil angeschlossen und empfehlen, das Quecksilber in der Behandlung durch Wismut zu ersetzen, d. h. die Tage der Quecksilberanwendung bei der Behandlung der Syphilis sind wiederum gezählt.

Kurzum, man sieht ein Spiegelbild der kaum überstandenen Salvarsanära. Viele frühere Salvarsananhänger rühmen jetzt das neue Medikament. In therapeutischen Dingen erfährt man immer wieder, daß Kritiklosigkeit und Enthusiasmus Hand in Hand gehen.

Aber schon melden sich — und mit Recht — die Gegenstimmen. Man läßt sich nicht allein von der relativen Schmerzlosigkeit, d. h. der Annehmlichkeit der Anwendung für den Kranken und den Arzt in seinen Betrachtungen leiten. Die Nebenwirkungen auf die verschiedensten Organe und Systeme, Nieren, Leber, Darm, Nerven und das hämatopoetische System, sind inzwischen häufiger beobachtet worden. Die Zahl derjenigen Fälle ferner, in denen Wismut für sich oder Wismut und Salvarsan gemeinsam versagten, dagegen Quecksilber zum Erfolg führte, werden auch in der Literatur zahlreicher (NADEL, GALLIOT, KISLITCHENKO, LEVY und METZGER u. a.). Man darf auch nicht vergessen, daß die Zeit der Anwendung eine viel zu kurze ist, und daß viele Jahre dazu gehören, um einen einigermaßen zutreffenden Vergleich zwischen den verschiedenen in Betracht kommenden Medikamenten aufstellen zu können. Man soll froh sein, noch ein Mittel mehr in der Behandlung der Syphilis zu besitzen, denn man wird alle gebrauchen können. Schon während des Salvarsanenthusiasmus traten Fantasten auf, die die Syphilis ausgerottet und infolgedessen einen unmittelbaren Tiefstand der Moral der Völker sahen. Und auch jetzt liest man ähnliche Äußerungen (LACAPÈRE). Das sind leider zur Zeit Utopien!

Mutatis mutandis bestehen noch heute die Ausführungen VIRCHOWS aus dem Jahre 1859 in seiner Arbeit „Über die Natur der konstitutionellen syphilitischen Affektionen“ zu Recht: „Wie oft ist schon diese Oszillation zwischen Mercurialismus und Antimercurialismus durchgemacht worden? Wozu diese Pendelbewegung noch einmal wieder durchmachen? Wozu alte Erfahrungen der Vorzeit und der Gegenwart, alle Schätze der Literatur und der Tradition, wenn die Frage wieder einfach zwischen Mercurialismus und Antimercurialismus

entschieden werden soll? Handelt es sich nicht vielmehr darum, die Grenzen des Mercurialgebrauches zu finden, die Mittel gegen seine unleugbaren Gefahren aufzusuchen? Nachdem wir durch tausendjährige Erfahrungen wissen, daß die schwersten Zufälle der Syphilis sog. tertiäre Formen dadurch beseitigt werden können, sollen wir nun erst wieder anfangen zu beweisen, daß diese Erfahrung schon da ist? Immer wieder hat man in der Verzweiflung zum Merkur zurückgegriffen usw.“ — Kurzum, noch ist das Quecksilber leider weder durch Salvarsan noch durch Wismut, so wertvoll diese neuen Medikamente auch sind, aus dem Arzneischatz bei der Behandlung der Syphilis verdrängt worden. Und deshalb ist es nicht nur der Mühe wert, sondern auch notwendig, die vielhundertjährigen, an Millionen von Menschen gemachten Erfahrungen festzulegen und weiter auszubauen. Das Quecksilber hat bei der Behandlung der Syphilis seinen dauernden, hervorragenden Platz.

Abgesehen von den in den vorhergehenden Ausführungen in großen Zügen gezeichneten, immer wieder auftretenden reaktiven Bewegungen und dem Auffinden der beiden neuen mächtigen Mittel, des Salvarsans und des Wismuts, ist in unserer Zeit noch ein Moment hinzugekommen, das eine objektive Würdigung des Quecksilbers beeinträchtigte. Das *Tierexperiment*, dessen Bedeutung und Unersetzlichkeit für die gesamte Pathologie unanfechtbar ist, sprach gegen das Quecksilber und wurde trotz aller, am Menschen im Laufe der Jahrhunderte festgestellter klinischer Erfahrungen zugunsten des Salvarsans und des Wismuts verwertet. Die hierdurch hervorgerufene Verwirrung steigerte sich bis zu der Auslegung, daß alle in der Vorsalvarsanzzeit mit Quecksilber erzielten Heilungen der Syphilis als *Selbst- oder Scheinheilungen* zu deuten sind (FRITZ LESSER, BERGEL). Klinik, Statistik und die Tatsache, daß die Eigenschaften eines Mittels in der experimentellen Syphilis nicht einen entsprechenden Wert bei der menschlichen Syphilis besitzen, beweisen die Abwegigkeit dieser Ansicht (A. BLASCHKO, O. ROSENTHAL, J. HELLER).

Ein besonderer Vorteil der Quecksilberbehandlung beruht darauf, daß nicht nur eine *große Anzahl* von mehr oder minder brauchbaren *Präparaten* zur Verfügung stehen, sondern daß auch *die Wege*, auf denen das Medikament dem Organismus zugeführt werden kann, verschiedenartig sind. Die therapeutische Wirkung eines Mittels hängt zum Teil von der Art der Einverleibung ab. So dient das Quecksilber auch nach dieser pharmakologischen Seite hin als hervorragendes Beispiel. Wenngleich als die Methoden der Wahl zur Zeit die *Inunktionen* und die *Injektionen* (subcutanen resp. intramuskulären, weniger die intravenösen) anzuführen sind, mithin die Haut und die Gefäße indirekt oder direkt als zuführende Organe benutzt werden, so wurden und werden auch noch heute, wenngleich in viel geringerem Maße, die innerliche Darreichung (Magen und Darm), die Inhalationen (Kehlkopf und Lungen), die Zuführung in Form von Pflastern, Salben, Bädern, Suppositorien, Kugeln (Haut, Nase, Mastdarm, Scheide) und die intralumbale Einspritzung (Rückenmarkskanal) als gangbare Wege in Gebrauch gezogen.

Die Annahme und die klare Erkenntnis, daß eine möglichst frühzeitig begonnene Behandlung die Syphilis gleichsam im Keime zu zerstören vermag, hatte immer wieder Bestrebungen einer *Abortivbehandlung* mittels *Quecksilbers* veranlaßt. Auch FOURNIER und NEISSER forderten schon vor den Entdeckungen von SCHAUDINN und HOFFMANN, v. WASSERMANN und EHRLICH zu einer Frühbehandlung auf. Natürlich war allen zeitlich weiter zurückliegenden Bemühungen der streng wissenschaftliche Boden entzogen, da eine einwandfreie Diagnose im Initialstadium zu stellen unmöglich war. Neben gelegentlichen, in der Literatur verzeichneten Beobachtungen sind hierbei besonders zu erwähnen die Arbeiten von WEISFLOG (1877), der Hydrarg. oxydul. nitricum systematisch

regionär einspritzte, THALMANN (1907), der Sublimatlösung lokal injizierte und nebenbei eine Allgemeinbehandlung einleitete, TOMMASOLI (1902), der mit intravenösen Einspritzungen von Sublimatlösungen zum Ziele zu kommen glaubte, EHLERS und BORY, die große Dosen von Hydr. benzoic. anwendeten u. a. Der sicherste Nachweis, daß Quecksilber an sich imstande ist, eine abortive Wirkung zu erzielen, wurde durch die verdienstvollen Arbeiten von JULLIEN (le Calomel „abortif“) und DUHOT (Calomel et Oleum cinereum) einwandfrei geliefert. Auch die Arbeiten von SCHORLER bestätigen diese Tatsache einerseits durch genaue, bis auf 7 Jahre ausgedehnte klinische und andererseits durch serologische Untersuchungen. So überzeugend diese Beobachtungen sind, die alle gegenteiligen Ansichten (MRAČEK, FRITZ LESSER und viele andere) widerlegen, so wenig dürfen sie zu einer einseitigen Einstellung Veranlassung geben.

Wie an anderer Stelle dieses Werkes eingehend ausgeführt wird, kommen für die Abortivbehandlung bessere und weit sicherere Resultate zeitigende *kombinierte Kuren* in Betracht. Man muß hierbei u. a. berücksichtigen, daß, wie ich aus eigenen Beobachtungen zu bestätigen in der Lage bin, Primäraffekte unter Umständen gegen Salvarsan absolut refraktär bleiben können, während dagegen mitunter die Spirochäten in so überraschend schneller Weise auf Quecksilber schwinden, daß ihm entgegen den Tierexperimenten von verschiedenen Autoren eine direkte spirochäticide Eigenschaft beim Menschen zugeschrieben wird.

Nach den seit Jahrhunderten vorliegenden Erfahrungen hat sich kaum eine Maßregel bei der Quecksilberbehandlung als ein größerer Irrtum herausgestellt als die Benutzung eines bestimmten *Behandlungsschemas*, wie es immer wieder zu den verschiedensten Zeiten und von zahlreichen Autoren, auch in neuerer Zeit (GOMBEAU), nach ihren vermeintlichen Erfahrungen empfohlen wurde. Weder Alter, weder Geschlecht noch Gewicht sind als alleinige maßgebende Faktoren für die Behandlung anzusehen. Die Dosis von Quecksilber pro Kilogramm Körpergewicht bestimmen zu wollen, selbst wenn man hierbei noch die beiden anderen eben angeführten Momente berücksichtigt, führt nicht selten zum Schaden des Patienten zu fehlerhaften Anordnungen. Denn *nicht alle Menschen* reagieren in *gleicher* Weise auf die Einverleibung von Quecksilber. Man sieht z. B., daß ausnahmsweise Frauen die Kuren viel besser als Männer und magere, blassere Personen besser als fette und muskulöse Individuen und Kinder besser als Erwachsene, besonders in vorgerückteren Jahren vertragen. Von bestimmendem Werte ist allein die *Individualität* des betreffenden Kranken.

Die im Laufe der Jahrhunderte immer wieder verzeichneten Mißerfolge und die hierdurch bewirkten *irrigen* Einschätzungen der Quecksilberbehandlung beruhen einerseits auf strengem Schematismus, auf Mißgriff bei der Auswahl der Methode und des Präparates, auf fehlerhafter oder mangelhafter Ausführung (Dosierung, Technik, Lokalisation) und andererseits auf falscher klinischer Einstellung und Mißachtung der betreffenden Individualität in ihren besonderen Eigenheiten.

Um sich und seine Patienten nach dieser Richtung hin vor Fehlgriffen zu schützen, ist *vor der Einleitung* einer *Quecksilberkur* jeder Kranke klinisch genau zu untersuchen. Hierzu gehört die Aufnahme einer genauen Anamnese (Heredität, pathologische Antecedenzen, Stadium und Dauer der Krankheit, bisherige Art und Dauer der Behandlung), die Feststellung seiner Konstitution, seiner physiologischen Eigenheiten (vor allem des Nervensystems) und der Erfordernisse seines sozialen Lebens sowie die Erkundung, in welcher Weise der betreffende Organismus auf Quecksilber reagiert, und wie groß seine Widerstandskraft gegen Quecksilber ist. Hierzu kommen noch folgende Erfahrungssätze.

Die Kasuistik lehrt, daß das *weibliche* Geschlecht ganz im allgemeinen gegen Quecksilber weniger widerstandsfähig ist als das *männliche*. Zur Vorsicht mahnen ferner *höheres Alter* und *frühe Senilität*, *schwächliche Konstitution*, *Anämie*, soweit sie nicht durch die Syphilis selbst bedingt ist, *organische Erkrankungen*, wie Nephritis und Myodegeneratio cordis, Tuberkulose, Diabetes, Malaria, Alkoholismus — hierbei kann das Quecksilber unter Umständen eine deletäre Wirkung ausüben — und schlechte Beschaffenheit des Gebisses.

Aber selbst wenn man alle diese Momente in Erwägung zieht, ist das Geheimnis der *Individualität eines Menschen* noch nicht gelüftet und wird kaum je wissenschaftlich einwandfrei enträtselt werden.

Wenngleich sich aus früheren Zeiten ab und zu Hinweise finden, daß man bei der *Quecksilberbehandlung* auf die Berücksichtigung *dieses Momentes* achten müsse und sich diese wichtige Erkenntnis auf den anderen Gebieten der Medizin bereits voll eingebürgert hat, so faßt erst in der neueren Zeit diese Überzeugung bei der Behandlung der Syphilis langsam und allmählich festen Boden.

Die *individualisierende* (O. ROSENTHAL), *chronisch intermittierende Behandlung* der Syphilis sowohl mit Quecksilber als auch mit kombinierten Methoden nach FOURNIER-NEISSER hat in allen Ländern gegenüber der *symptomatischen*, der *exspektativen* und der *kontinuierlichen* Therapie (HASLUND, ALMKVIST, DIND) die meisten Anhänger gefunden.

Auf die geschichtliche Entwicklung und das Für und Wider, das gegen diese Methode angeführt worden ist, näher einzugehen, würde den Rahmen des zu behandelnden Themas an dieser Stelle bei weitem überschreiten. Nur soviel möge hier angeführt werden, daß in neuester Zeit der Versuch gemacht worden ist, die chronisch intermittierende Behandlung durch die *maximale Frühbehandlung* zu ersetzen (E. HOFFMANN u. EDM. HOFMANN). Hierunter wird die Verstärkung der Kuren und die Verkürzung der Zwischenräume zwischen den einzelnen Kuren verstanden.

Dieses Vorgehen entspricht den schon lange geltenden Bestrebungen, möglichst *hochprozentuierte Quecksilbersalze* und *möglichst starke Dosen* von Quecksilber, ebenso wie beim Salvarsan, anzuwenden. Abgesehen davon, daß die maximale Toleranz eines Menschen nicht zu bestimmen ist, und infolgedessen im Verlauf der Zeiten die Überdosierung bei beiden Medikamenten Schaden genug hervorgerufen hat, sprechen folgende klinische Tatsachen dagegen. Man sieht im gegebenen Falle nach *kleinen* Dosen eines richtig gewählten Quecksilberpräparates schnelle, zauberhafte Wirkungen in fast allen Stadien sowohl mit Bezug auf die örtlichen Erscheinungen als auch auf den Allgemeinzustand, während nicht selten die weitere Rückbildung mit der fortschreitenden Kur nicht Hand in Hand geht, d. h. die *stärkeren Dosen* wirken *nicht proportional* den im Anfang gegebenen schwächeren. Die maximale Therapie berücksichtigt nicht genügend Toleranz, Widerstandsfähigkeit und zeitliche Disposition, d. h. die Eigenheiten der Individualität!

Erstrebenswert erscheint vielmehr im gegebenen Falle trotz ausgiebiger, energischer Kuren im Sinne der chronisch-intermittierenden Behandlung eher eine *minimale* als eine maximale Therapie. Ähnliche Erwägungen dürften auch für das Salvarsan Geltung haben (FRAZER). Mit der Größe der Dosis muß zugleich für jedes Individuum je nach seiner Eigenart die Wahl des Präparates, der Modus der Einverleibung, die Dauer der einzelnen Kuren, die Zahl derselben, die inezuhaltenden Zwischenräume bei der Wiederholung und sogar die zeitliche Gesamtdauer der Behandlung erwogen und festgelegt werden. Daher ist es auch abwegig, sich auf das eine oder andere Quecksilberpräparat und eine bestimmte Art der Einverleibung in den Organismus zu versteifen. Je nach der speziellen Eigenart des Falles ist es sogar empfehlenswert, sowohl

einen Wechsel der Präparate als auch des Weges der Zuführung vorzunehmen. Also in einer Cumulierung der Dosis beim Ausbleiben der erwarteten oder gewünschten Wirkung liegt der Irrtum und die große Gefahr, denen die Syphilidologen nicht nur der vergangenen Zeiten und nicht nur bei der Quecksilberbehandlung unterlegen sind. Allerdings hängt die Wahl des Präparates und der Methode, wie es natürlich ist, auch oft von der persönlichen Einstellung und der größeren Erfahrung ab, die der behandelnde Arzt bei dem von ihm bevorzugten Vorgehen erworben hat.

Diejenigen Fälle, in denen auf die Quecksilberbehandlung die Symptome nicht vollständig zurückgehen, werden als *quecksilberfest*, *refraktär* und in weiterem Sinne bei Einbeziehung von Salvarsan und Wismut als *therapieresistent* bezeichnet. Mit diesen Ausdrücken ist im Laufe der Zeit ein großer Mißbrauch getrieben worden (O. ROSENTHAL). Diese Erscheinung trat besonders zutage, als die Großtat der Salvarsanentdeckung die medizinische Welt in Enthusiasmus versetzte und hat sich jetzt bei der Begeisterungswelle für das Wismut wiederholt. Plötzlich waren eine große Anzahl von quecksilberresistenten Fällen in Beobachtung. Wenngleich ein vergleichendes, abschließendes Urteil über den Wert der gegen Syphilis in Betracht kommenden Mittel zur Zeit nicht möglich erscheinen dürfte, so kommt man bei objektiver Einstellung doch zu dem Schluß, daß bei ausschließlicher, im Prinzip aber nicht zu billiger Behandlung mit *einem* der Mittel man mehr sog. salvarsan- und wismut- als quecksilber-resistente Fälle zu beobachten Gelegenheit hat. Für gewöhnlich liegt aber eine falsche Einstellung infolge fehlerhafter Individualisierung vor. Ein Wechsel des Präparates (z. B. graues Öl oder Kalomel an Stelle irgendeines gelösten Salzes) oder der Art der Einverleibung, eine rechtzeitige Wiederholung der Kur, eine einwandfreie Technik (z. B. bei der Schmierkur) oder anderweitige therapeutische Maßnahmen, die sich natürlich von Fall zu Fall ändern, liefern den Beweis, daß wirklich *quecksilber-* und noch vielmehr *therapie-resistente* Fälle *außerordentlich selten* sind.

Eine ähnliche Übertreibung hat man sich auch mit den Bezeichnungen *Überempfindlichkeit*, *Anaphylaxie* und *Idiosynkrasie*, bei der sich nach jeder Art der Einverleibung schwere Nebenwirkungen zeigen, zuschulden kommen lassen. Mitunter besteht zwar eine große Widerstandskraft gegen Quecksilber in großen Gaben, wie bekanntlich bei Opiumessern. Auch berichtet z. B. THIBIERGE von einem 58—60jährigen Mann, der in einem Monat 27 Injektionen von 1 ccm Oleum cinereum ohne nennenswerte stärkere Störungen vertragen hat. Aber die in der Literatur veröffentlichten *Todesfälle* nach kleinen Mengen von grauer Salbe, Sublimatpülungen, Einatmung von Quecksilberdämpfen, Injektionen von kleinen Dosen verschiedener löslicher und unlöslicher Quecksilberpräparate — die natürlich zahlreicheren nach Überdosierung kommen hier nicht in Betracht — beweisen, daß selbst kleinere Dosen von Quecksilber im gegebenen Falle auf den Organismus deletär einwirken können. Aber diese Fälle von *absoluter Idiosynkrasie* sind glücklicherweise selten. Dagegen häufiger sind schon die Beobachtungen von *relativer* oder *zeitlicher* oder *geweckter* Idiosynkrasie im Sinne JADASSOHNs.

Hier ist durch zweckentsprechende Maßnahmen nicht selten ein Erfolg zu erzielen. Mitunter gelingt es schon nach einfachem, zeitlichem Zuwarten, die neue Behandlung beginnen oder die unterbrochene wieder aufnehmen zu können. Während ferner die eine Art der Zuführung, z. B. die Schmierkur, Dermatitis oder Gingivitis hervorruft, umgeht man diese Nebenwirkungen mitunter bei Injektionen, aber auch umgekehrt zeigt sich oft die bessere Verträglichkeit gegenüber der Inunktionskur. Kurzum, am häufigsten wird man durch einen *Wechsel* in der *Art der Zuführung* des Quecksilbers dieser relativen Überempfindlichkeit Herr.

In anderen Fällen gelangt man zum gewünschten Ziel, wenn man einen *Wechsel* des *Präparates* vornimmt, und zwar scheinen eigentümlicherweise hier unlösliche Salze den zeitlichen Widerstand des Organismus besser zu bekämpfen als die löslichen. Mehrfache Beobachtungen einschlägiger Art haben mir diese Wahrscheinlichkeit bestätigt. Allerdings ist eine Vorsichtsmaßnahme dringend notwendig — und das kann nicht oft genug wiederholt werden. Um die Toleranz des betreffenden Individuums gegenüber Quecksilber festzustellen, soll man *ohne Ausnahme mit kleinen Dosen die Kur beginnen* und allmählich steigern. In den betreffenden Fällen von Idiosynkrasie muß man aber die Dosen noch kleiner als gewöhnlich wählen. So ist es mir in zwei Fällen, die mit Salvarsan resp. Wismut ohne Erfolg behandelt waren und auf jede Art von Einverleibung von Quecksilber mit Nebenwirkungen auf Haut- und Schleimhäuten in der unangenehmsten Weise reagierten, gelungen, durch mehrfache Einspritzungen eines Teilstriches der 15 teiligen ZIELERSchen Spritze von Oleum cinereum in größeren Zwischenräumen allmählich eine Toleranz zu erreichen und so eine ausreichende Quecksilberkur durchführen und später bei gleichem, tastendem Vorgehen wiederholen zu können.

Kurzum, eine absolute Idiosynkrasie gehört glücklicherweise zu den seltensten Ausnahmen. Dagegen ist eine gewisse *Überempfindlichkeit* gegen Quecksilber häufiger. Dieselbe äußert sich durch geringe oder stärkere Temperatursteigerung und Schüttelfröste, die z. B. nach jeder Einverleibung irgendeines Quecksilberpräparates auftreten, durch Appetitmangel, Übelkeit, leichtes Erbrechen und Neigung zu Durchfällen. Derartige Symptome — auch als *Quecksilbergrippe* bezeichnet — dürfen nicht übersehen werden. Am besten bewährt sich gegen diese Störungen, ohne daß in den meisten Fällen die Kur unterbrochen zu werden braucht, der Gebrauch von Adrenalin und von *Opium* in Form von Tinct. thebaic., eventuell in Verbindung mit Tinct. valerian. In welcher Weise diese Medikation am besten verabreicht wird, soll später an gegebener Stelle besprochen werden. Auch das Klima in den Tropen begünstigt bei erst kürzerem Aufenthalt eine Quecksilberintoxikation.

Von den sonstigen Nebenwirkungen, die von anderer Seite eine eingehende Besprechung finden, seien hier nur diejenigen kurz erwähnt, die eine Quecksilberkur häufiger zu stören vermögen: Hautausschläge, gastrointestinale Störungen, Entzündungen der Mundschleimhaut und Albuminurie, die selbst bei den unlöslichen Salzen — bei den löslichen eher noch häufiger — zu den größten Seltenheiten, höchstens $\frac{1}{2}$ —1% beträgt.

Der Vorsicht wegen muß *vor* dem Beginn einer jeden Quecksilberbehandlung der *Urin* genau *untersucht* werden. Ist *Eiweiß* vorhanden, so ist es natürlich von größter Wichtigkeit festzustellen, ob diese Ausscheidung syphilitischer Natur ist oder nicht. Aber im allgemeinen kann man sagen, daß die Ursache der Albuminurie gleichgültig ist, wichtig ist nur die Toleranz des betreffenden Kranken gegen Quecksilber. Dieser Zweifel wird aber dadurch schnell beseitigt, daß man dem Patienten kleine Dosen von Quecksilber am besten in Form von Injektionen verabreicht. Je nach der Abnahme resp. Zunahme der Eiweißabsonderung ist der einzuschlagende Weg vorgezeichnet.

In gleicher Weise ist aber auch *während* der Kur der Urin in regelmäßigen Zwischenräumen, mindestens jede Woche einmal, zu untersuchen. Zeigt sich Albumen, so ist die Kur zunächst zu unterbrechen.

Salzarme Kost, eine eventuell mit Modifikationen zu verordnende KARELLSche Milchkur, vorzugsweise vegetabilische Diät, Schwitzprozeduren (Lichtbäder) und auch absolute Bettruhe, je nach der quantitativen Eiweißausscheidung, führen bald wieder eine normale Beschaffenheit des Harns herbei und ermöglichen eine Fortsetzung resp. Beendigung der begonnenen Kur. Bei Wieder-

beginn mit kleinen Dosen und sehr vorsichtigem, allmählichem Ansteigen gelingt es bald, die Menge von Quecksilber zu finden, die ohne weitere Schädigung der Nieren vertragen wird.

Darmstörungen können in leichteren Durchfällen, Koliken und geringen Blutungen bestehen, können aber auch zu den schwersten Enteritiserscheinungen mit dysenterischen Symptomen und letalem Ausgang führen.

Im allgemeinen sind hier, wie schon erwähnt, Opiate, und zwar in hohen Dosen das souveräne Mittel. Sind die akuten Erscheinungen abgelaufen, so kann neben dem Opium ein Tanninpräparat verabreicht werden. (Tannalbin bis zu 2 g dreimal täglich, Tannigen, Tannismut, Optannin, in Frankreich ist besonders Bism. subsalicylicum sehr beliebt u. a.).

Um den Verlauf einer jeglichen Quecksilberkur nicht zu beeinträchtigen, sind gewisse allgemeine hygienische Maßnahmen zu empfehlen. Hierzu gehören gute Ernährung bei leicht verdaulicher Kost, Vermeidung von Alkohol — je nach der Individualität — und von übermäßigen geistigen oder körperlichen Anstrengungen und Sorge für genügenden Schlaf. Sehr wünschenswert sind ferner alle Maßregeln, die den Stoffwechsel und die Blutzirkulation anregen, wie hydropathische Prozeduren (warme, Thermal- oder Schwitzbäder) und körperliche Bewegung jeglicher Art, aber kein übertriebener Sport.

Um einer *Entzündung der Mund- und Rachenschleimhaut* sowie des *Zahnfleisches* vorzubeugen, ist *vor dem Beginn* jeder Kur eine genaue Besichtigung dieser Gegenden vorzunehmen und vor allem das Gebiß soweit möglich in Ordnung bringen zu lassen. Caries und Pyorrhoe sind zu behandeln und die hervorstehenden Spitzen und Kanten der Zähne abzufeilen. Sehr zu achten ist auf die Übergangsstelle zwischen Ober- und Unterkiefer hinter dem letzten unteren Backzahn, der nicht selten zum Teil noch mit einem Zahnfleischrest bedeckt ist. Hierdurch bildet sich eine Art Tasche, in der sich Speisereste festsetzen, deren Zersetzung zu Entzündungen Veranlassung gibt. Diese Nische ist mit Schere oder besser mittelst Kauterisation zu spalten oder durch vorsichtige Ätzung mit konzentrierter Chromsäure (25—50%) zur Schrumpfung zu bringen. Ferner sind Krypten und Lacunen der Tonsillen zweckentsprechend zu behandeln (ALMKVIST).

Während der Kur ist eine regelmäßige Pflege der Kauorgane anzuordnen, die in sorgsamer Zähnereinigung nach jeder Mahlzeit und dem Gebrauch eines desinfizierenden oder adstringierenden Mundwassers besteht. Besonders gefährdet sind Patienten mit schmalen Kiefern, bei denen die Zähne der Zunge besonders nahe resp. anliegen. Die Zahnbürste darf nicht zu hart sein, um nicht die Schleimhaut zu verletzen. Von Zahnpasten sind jetzt die verschiedensten in Gebrauch, die Wasserstoffsperoxyd, Calc. carbon. praecipit., Desinfizientien, Seife oder ähnlich wirkende Stoffe enthalten. Die Kalichloricum-Zahnpaste (Pebeo) (UNNA, KONEFFKE) wird aus Furcht vor toxischer Wirkung (KOBERT) jetzt weniger verwendet, dagegen Albin (in Traganth eingeschlossenes Wasserstoffsperoxyd), Chlorodont (ebenfalls Wasserstoffsperoxyd), Givasan, Saluferin (5% Isoform und 10% Sap. kal.), Solvolith (Karlsbader Salz zur Verhütung der Zahnsteinbildung), Kolynos, Wiesbadener Quellsalz-Zahnpaste [J. MÜLLER] u. a. m. Als Mundwasser werden Lösungen von Wasserstoffsperoxyd, Borsäure (2—3%), Liqueur alum. acetic., Kal. hypermanganic. u. a. benutzt. Sehr zu empfehlen ist auch der Zusatz von 5—10 Tropfen Tinctura Myrrhae und Tinctura Ratanhae zum Mundspülwasser. Noch besser ist es, mit der unverdünnten Mischung dieser beiden Tinkturen eventuell unter Hinzufügung von Tinctura Gallar. das Zahnfleisch vor und hinter den Zähnen täglich ein- bis zweimal einpinseln zu lassen. Nicht nur therapeutischen, sondern auch prophylaktischen Wert soll die von SCHREUS angegebene Methode der innerlichen

Darreichung von Jodnatriumlösung (10,0 : 200,0 dreimal täglich einen Eßlöffel voll) bei gleichzeitiger Mundspülung mit 1—2%iger H_2O_2 -Lösung (mit Essigsäure angesäuert) ausüben.

Um jeden unnötigen Reiz zu vermeiden, ist *Rauchen* und der Gebrauch von Kautabak zu verbieten. Man bedenke dabei, daß Tabak auch die sekundäre Periode und so die Übertragbarkeit der Syphilis zu verlängern vermag und ferner zu Rezidiven, Einrissen und zu späterer Leukoplakie Veranlassung geben kann.

Bei Befolgung dieser Vorsichtsmaßregeln wird am ehesten eine Unterbrechung der Kur vermieden. Aber selbst bei geringer Stomatitis ist es nicht immer notwendig, mit der weiteren Zufuhr des Quecksilbers aufzuhören. Man kann z. B. bei Schmierkuren mitunter durch Wechseln der Wäsche, häufigere Bäder, Lüftung des Zimmers und ferner durch lokale Behandlung die weitere Ausbreitung hintanhaltend. Bewährt haben sich Spülungen mit einem Mundwasser, das einen Teelöffel einer 10%igen Zinc. sulfur.-Lösung enthält (FLESZLER), Pinselungen mit Chromsäure (10—25%), Jodtinktur, 10% Argentum nitricum-Lösung oder nach BOECKS Vorschlag von 10% Chromsäure- und nachfolgender 10% Argentum nitricum-Lösung.

Die fortschreitende Stomatitis, die sich in Foetor, Ptyalismus, schmierigen Belägen an den verschiedensten Stellen der Mund- und Rachenschleimhaut, Decubitalgeschwüren an den Zungenrändern bis zu ausgiebigen Kiefernekrosen äußert, sowie die Behandlung derselben finden im besonderen Abschnitt über Nebenwirkungen des Quecksilbers eingehendere Besprechung.

Jede Quecksilberkur greift, allerdings mit nicht seltenen Ausnahmen, den Organismus an und ruft eine gewisse allgemeine Reaktion hervor, die in Mattigkeit, blasserer anämischer Gesichtsfarbe, Mißbehagen verschiedenster Art und einer gewissen Abmagerung besteht. Aber diese Erscheinungen gehen für gewöhnlich schnell vorüber, und das verlorene Körpergewicht wird nicht nur schnell ersetzt, sondern sogar überholt. Anders verhalten sich diejenigen Kranken, die durch die Lues selbst oder durch andere ungünstige Verhältnisse in ihrer Gesamtkonstitution gelitten haben. Diese Patienten erholen sich sichtlich unter der Einwirkung des Quecksilbers, bekommen ein gesünderes, frisches Aussehen und nehmen sichtlich zu. Bei Kachexien infolge von Syphilis wirkt das Quecksilber oft wie das stärkste Roborans.

Kurz erwähnt sei bei dieser Gelegenheit noch — eine eingehendere Würdigung geschieht an anderer Stelle —, daß das Quecksilber in seinen verschiedenen Präparaten und Einverleibungsmöglichkeiten Herdreaktionen, die *JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion*, und *Neuro-Rezidive* hervorrufen kann. Diese Eigenschaften teilt es mit den anderen Antisyphiliticis, vor allem mit dem Salvarsan, bei dem sie häufiger zur Beobachtung gelangen, aber auch mit aspezifischen Mitteln.

Weitere spezielle Einzelheiten finden sich in den nachfolgenden Abschnitten: *Einreibungen (Inunktionen), Einatmungen, Räucherungen, Bäder, Behandlung mittelst Pflaster resp. Zäpfchen.*

Die *Einreibungskur*, die dem kranken Organismus das Medikament vermittelt Einreibung mit quecksilberhaltigen Salben zuführt, ist die älteste, die klassische Methode der Syphilisbehandlung. Sie hat trotz der vielfachen Anfeindungen im Laufe der Jahrhunderte ihre hervorragende Stellung voll behauptet. Der beste Beweis dafür liegt darin, daß trotz Salvarsan und Wismut ältere, an Erfahrungen reichere und gereifere Syphilidologen immer wieder auf diese Methode als die wirksamste zurückgreifen.

Ohne auf den Chemismus der Quecksilberwirkung, über die eine Einigkeit der Ansichten bis heute noch nicht erzielt werden konnte, an dieser Stelle näher eingehen zu wollen, muß nur in Kürze zum besseren Verständnis der im Laufe

der Zeit versuchten Änderungen und Verbesserungen der Methode angeführt werden, daß die einen, gestützt auf die länger zurückliegenden Arbeiten von MANASSEIN und auf die neueren experimentellen Ergebnisse von JULIUSBERG, bei der Inunktionskur den entscheidenden Hauptwert auf die *Verdunstung* und *Einatmung* des Quecksilbers legen, während andere, sich auf die Untersuchungen von OVERBECK, KUSSMAUL, VAJDA und PASCHKIS berufend, die möglichst reichliche Aufnahme des Medikaments durch *Einpressen* in die Ausführungsgänge der Talg- und Schweißdrüsen und die Stomata der Lymphgefäße erzielen wollen. Die Wahrheit liegt, wie häufig, in der Mitte, wobei allerdings der Aufnahme des Quecksilbers durch die Atmungsorgane der größere Teil der Wirkung zukommen mag. (Genauere Angaben finden sich in dem vorhergehenden Abschnitt LOMHOLT, Theoretisches, Chemisches und Experimentelles.)

Wie zutreffend diese vermittelnde Meinung ist, wird auch durch die klinische Beobachtung erhärtet. Alle syphilitischen Hauterscheinungen, aber auch Erkrankungen anderer Systeme bilden sich unter dem *lokalen* Einfluß von Quecksilber in Form von Salbe, Pflaster oder Pulver schneller zurück als die Stellen, die auf eine allgemeine Wirkung des Medikamentes angewiesen sind. Und dem gegenüber beobachtet man nicht selten bei Individuen eine Stomatitis mercurialis, die nicht anders zu erklären ist als durch Einatmung von Quecksilberdämpfen, deren Quelle an Syphilis leidende Zimmergenossen sind, die mit grauer Salbe behandelt wurden.

Nach diesen Darlegungen ist es verständlich, daß der Erfolg der Behandlung auch bei dieser Methode sowohl von der in Anwendung gebrachten Salbe als auch in besonderem Maße von der Technik abhängig ist.

Man muß zuvörderst möglichst große Hautflächen in Angriff nehmen, um Resorption und Verdunstung zu begünstigen. Dieses Ziel wird durch eine gleichmäßige, lange Zeit hindurch fortgesetzte und kräftige Verteilung der Salbe, durch Tragen von warmen, am besten wollenen Unterkleidern und durch möglichst langen Aufenthalt im geschlossenen Raume erreicht. Es unterliegt daher keinem Zweifel, daß der beste Erfolg der Kur im Bett und bei möglichst geringer Ventilation erzielt wird, was natürlich im gegebenen Falle schwer durchführbar ist. Auf diese Weise werden auch die äußeren Schädlichkeiten des Wetters, des Berufes und des täglichen Lebens am besten ausgeschaltet.

Die schon vor den Salvarsan- und Wismutären erzielten Erfolge in schwereren Fällen von Tabes, die auf diese Weise behandelt wurden, dürften auf dieser Summe von Wirkungen beruhen (O. ROSENTHAL).

Der Modus, nach dem die Einreibungen vorgenommen wurden, und mit dem die Autoren ihr Ziel am besten zu erreichen suchten, änderte sich im Laufe der Jahrhunderte. Im allgemeinen wurde die gesamte Körperoberfläche in vier oder in fünf Abschnitte für einen Turnus von Einreibungen eingeteilt.

Ich selbst habe nach dem Beispiel anderer Autoren vorgezogen den Körper in 6 Teilen einreiben zu lassen. Diese stärkere Unterteilung hat den Vorzug, daß durch längere Pausen die einzelnen Flächen vor einer Dermatitis geschützt werden und nach dem Bade kein Ruhetag eingeschaltet zu werden braucht, was vielfach geschieht. Die Reihenfolge ist: am ersten Tage die *Innenfläche* des rechten Armes in seiner ganzen Ausdehnung, am zweiten Tage diejenige des linken Armes, am dritten Tage die rechte Brusthälfte unterhalb der Achselhöhle nach vorn bis zu einer Linie, die die Brustwarze von oben nach unten senkrecht schneidet; am vierten Tage die entsprechende linke Brusthälfte, am fünften Tage die Innen- und Hinterfläche des rechten Beines in seiner ganzen Ausdehnung und am sechsten Tage schließlich das linke Bein. Am siebenten Tage wird ein gründliches Reinigungsbad mit Seife genommen und die Kur sofort wieder von neuem begonnen. Man wählt für die Einreibungen am besten die

Beugeseiten, da die Streckseiten behaarter sind. Da manche Individuen aber am ganzen Körper ziemlich gleichmäßig mit Haaren bedeckt sind, so tut man gut, um Folliculitiden und Dermatitiden zu vermeiden, die behaarten Stellen möglichst zu schonen oder die zur Einreibung bestimmten Teile vorher rasieren zu lassen.

Teils um die Hautorgane durchgängiger zu machen, teils um eine stärkere Verdunstung des Quecksilbers unter dem Einfluß von Feuchtigkeit, was ohne Zweifel auch empirisch festgestellt ist, zu erhöhen, lassen verschiedene Autoren die einzureibenden Hautstellen jedesmal vor der Inunktion mit Alkohol und heißem Wasser abwaschen, andere lassen tägliche Seifenbäder nehmen. Natürlich ist bei täglichen Bädern, wie das in den Sool- und Schwefelbadeorten und auch unter zweckentsprechender Indikation bei künstlich bereiteten Mineralbädern geschieht, die Dosis des Medikamentes von 3 g bis auf 10 g — ZIEMSEN (Wiesbaden) u. a. empfohlen sogar Dosen bis zu 20 g täglich, was wahrlich nicht nachzuzahlen ist — zu erhöhen. Ich selbst habe mich darauf beschränkt, die einzureibenden Stellen täglich vorher mit warmem Wasser abwaschen zu lassen. Wenngleich die Haut bei täglichen Bädern unbedingt aufnahmefähiger wird, so ist dieses Moment nur ein scheinbarer Vorteil, da mit den Bädern die von den vorangegangenen Einreibungen noch vorhandenen Salbenreste entfernt und damit größere Mengen des Medikamentes in ihrer Wirkung wieder ausgeschaltet werden.

Über den Wert der Kombination mit Schwitzprozeduren wird später berichtet werden.

Andere Autoren dagegen, wie schon erwähnt, glauben, daß nur der Teil der Salbe resorbiert wird, der in die Follikel gelangt, während der Rest auf der Haut nur eine schädliche Wirkung ausübt, und empfehlen daher eine sog. *saubere Quecksilber-Schmierkur*. Sie lassen nach einer Einreibungsdauer von 30 Minuten die Haut sorgsam mit Watte und Benzol oder Aceton reinigen. Bei Kontrollversuchen sollen sich in den Ergebnissen keine Verschiedenheiten gezeigt haben (COLE, HUTTON und SOLLMANN).

Die Einreibungen werden entweder von dem *Kranken selbst* oder, was bei weitem vorzuziehen ist, von einem zuverlässigen und geübten *Heilgehilfen* ausgeführt. Dem Kranken selbst soll man die Behandlung nur überlassen, wenn er nicht nur über die nötigen körperlichen Kräfte, sondern auch über die entsprechende moralische Festigkeit verfügt. Denn es gehört ein ziemlich großer Grad von Energie dazu, jeden Tag, auch wenn man noch so ermüdet ist, einen Monat hindurch und länger die Einreibung in der notwendigen Zeitdauer und mit dem aufzubringenden Kräfteaufwand vorzunehmen.

In diesem Falle reibt der Patient abwechselnd die betreffenden Körperteile mit der rechten resp. linken Hohlhand ein und zieht für die Nacht über die jeweils gebrauchte Hand einen Handschuh, damit die dort zurückgebliebene Quecksilbermenge verdunsten resp. resorbiert werden kann.

Der *Heilgehilfe* kann zwar auch die Hohlhand benutzen, die er zum Schutze vorher mit Öl oder Seife einreibt oder mit einem geeigneten Handschuh bedeckt. Man benutzt aber gewöhnlich statt der Hand ein pilzähnlich geformtes Instrument, am besten aus Glas, den HEIDENHAINschen *Inunktor*, der wie die Hand in gleichmäßigen, langen und kräftigen Zügen über den einzureibenden Teil geführt wird.

Seit einer größeren Reihe von Jahren wird von anderen Autoren und von mir zu dem gleichen Zweck der *Massage-Vibrator* benutzt. Hierzu ist ein besonderes Ansatzstück notwendig, das mit einer beweglichen Rolle aus glattem oder porösem Porzellan, weniger vorteilhaft aus Hartgummi, versehen ist. Die je nach der Stärke des eingeschalteten Stromes bewirkten mehr oder minder

starken, teils gleitenden, teils schlagenden Bewegungen rufen damit eine doppelte Einwirkung auf die Haut hervor.

HERXHEIMER hatte nämlich, um eventuelle Schädlichkeiten durch die Reibung zu vermeiden und die Wirksamkeit zu erhöhen, statt der Einreibung das *Einklatschen* der Salbe mit der flachen Hand empfohlen. Die Aufnahme in die Haut soll auf diesem Wege schneller als bei der Inunktion vor sich gehen. Besonders für ausgedehnte, geschwürige Stellen an den Extremitäten schlug WELANDER, ein Anhänger der Inhalationsmethode, die *Überstreichung* mit Salbe, wobei mittels eines Spatels 6 g auf die ergriffenen Teile eingeschmiert werden, vor. Darüber wird ein Verband mit Leinwandlappen, die mit einer Binde befestigt werden, gelegt.

Die Einreibung ist am besten *am Abend* vorzunehmen, damit während der Nacht eine größere Menge Quecksilbers, dessen Verdunstung, wie schon erwähnt, durch die gleichmäßige Bettwärme begünstigt wird, zur Aufnahme gelangt. Aus demselben Grunde sollen auch die Unterkleider, die nicht zu häufig gewechselt werden dürfen — am besten gleichzeitig mit dem Bade — auch des Nachts getragen werden. Wie gesagt, ist hierbei Wolle vorzuziehen, aber je nach der Jahreszeit ist natürlich dünnere oder dickere Unterkleidung zu wählen.

Die Einreibung soll *während 15—20 Minuten* hintereinander fortgesetzt werden. Die Zeitdauer ist bei einigen, gleich zu besprechenden Präparaten allerdings verschieden. Der Zweck liegt in der Hauptsache darin, möglichst viel Quecksilber durch die Haut hindurchzupressen und eine möglichst feine Verteilung der Quecksilberpartikelchen zu erzielen. Im übrigen werden auch durch die Haut kleine Teile Quecksilbers in gasförmigem Zustand aufgenommen (MERGET). Die Dosis beträgt für den Erwachsenen 3—5 g. Man tut gut, in jedem Falle mit 3 g, bei Schwächlichen, Anämischen und auch sonst mit 2 g zu beginnen und erst allmählich zu steigen, wenn man sieht, daß der betreffende Kranke das Medikament verträgt. Für eine Kur rechnet man 30—40 Einreibungen, ihre Zahl kann aber in einzelnen Fällen noch erhöht werden.

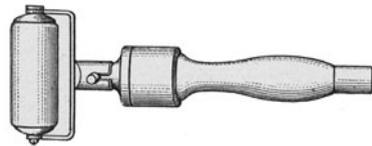


Abb. 1. Massage-Vibrator.

Um die Leibwäsche zu schonen und vor Beschmutzung zu bewahren, werden die eingeriebenen Stellen meistens mit Leinwand oder mit Binden umwickelt. Ich selbst habe seit Jahren Puder aufstreuen und auch über die Arme einen aus einer baumwollenen oder seidnen Unterjacke ausgeschnittenen Ärmel, der gut anschließt und mit zwei Bändern versehen ist, überziehen lassen, was der Kranke selbst ohne Hilfe tun kann. Die unteren Extremitäten werden in gleicher Weise durch die Hälfte einer gleichfalls zur Befestigung mit Bändern versehenen Unterhose geschützt. Zur Bedeckung der Brust habe ich eine halbe Weste aus gleichem, weißen Stoff ohne Ärmel anfertigen lassen. Alle diese Verbandstücke sind für beide Seiten — und das ist ein großer Vorteil — gleichmäßig verwendbar. Daß sie immer wieder gebraucht werden können, nachdem sie gereinigt wurden, ist selbstverständlich.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß diejenigen Kuren am besten und sichersten wirken, die ohne Unterbrechung — und daher soll man auch am Tage des Reinigungsbades nicht aussetzen lassen — durchgeführt und beendet werden. Unbehagen, Verstimmungen und leichte Temperatursteigerungen, die, wie schon gesagt, in den ersten Tagen bei jeder Art der Einverleibung des Quecksilbers vorkommen können, *und bei Frauen die Menstruation*, bilden keinen Hinderungsgrund gegen die Fortsetzung der Kur.

Ein ganz besonderer Wert ist auf die gesamte *Lebensweise* und die *Konstitution* des Patienten zu legen. Zuvörderst soll nach dieser Richtung die zweckentsprechende Diät verordnet werden. Die Kost sei reizlos, aber je nach der betreffenden Individualität sind die Mengen von Fleisch, Vegetabilien und Fettbildnern unter eventuellem Zusatz von Nährpräparaten zu bestimmen. Der Alkohol ist in mäßigem Maße, besonders für diejenigen Kranken, die daran gewöhnt sind, zu erlauben, aber jeglicher Exzeß und jede Überanstrengung, auch in dem jetzt mit Recht viel geübten körperlichen Sport, sind zu vermeiden. Ebenso ist der Tabak, wie schon erwähnt, ganz zu verbieten, eine Vorschrift, die leider am häufigsten nicht befolgt wird. Der Kranke gehe seiner gewöhnlichen Beschäftigung nach, nehme sich aber vor Erkältung bei naßkaltem Wetter in acht und bleibe abends zu Hause, um möglichst früh in das Bett zu gehen, was, wie auseinandergesetzt, die besten Bedingungen für den Erfolg einer Kur schafft.

Aber darüber darf man sich nicht im unklaren sein, daß, so empfehlenswert und bewährt die Methode ist, sie zu gleicher Zeit auch die *unwissenschaftlichste* ist. Zwar weiß man, daß bei Einreibung von 3 g Salbe 1 g Quecksilber zur Anwendung kommt, aber die Menge des aufgenommenen Medikamentes im gegebenen Falle ist nicht genau bekannt und hängt von der Summe der zahlreichen Faktoren ab, die sich aus der Individualität eines Menschen und den Lebensbedingungen seiner Umwelt ergeben.

Was gegen die Überschätzung der Inunktionskur in das Feld geführt werden kann, ist die Tatsache, daß ein *großer Teil* der sog. quecksilber-refraktären Fälle mit Einreibungen behandelt worden war.

Die Anwendung der Einreibungskur ist für *alle Stadien* und für *alle spezifischen Erkrankungen* der Sinnes- und der parenchymatösen Organe, sowie aller Systeme indiziert, wirksam und auch heute noch trotz oder besser mit Salvarsan und Wismut empfehlenswert. *Contraindiziert* ist die Methode nur bei Menschen, die an vesikulösen, pustulösen, bullösen und ulcerösen Dermatosen, vor allem an Ekzem und Pemphigus usw. leiden. Auch gibt es *empfindliche Individuen* beiderlei Geschlechts, die schon bei den kleinsten Mengen von grauer Salbe an irgendeiner Stelle des Körpers ein heftiges, akutes Ekzem bekommen. Dagegen geben eine *Dermatitis* oder *Folliculitiden*, die sich an einer *circumscribten* Stelle des Körpers zeigen, keine Veranlassung zur Unterbrechung der Kur. Diese Erscheinungen gehen bei Schonung des betreffenden Teiles unter Anwendung von Zinkpaste und Talcum vollständig zurück und treten auch bei späteren Einreibungen nicht wieder auf. Dagegen sind eine feste, *sehr trockene Haut*, sowie ein *starkes Fettpolster* für den Erfolg der Kur nicht günstig. Für derartige Patienten wählt man besser andere Methoden der Einverleibung.

Man ersieht hieraus, daß bei dieser Kur eine sorgsame Überwachung des Kranken, besonders im Anfang der Kur, notwendig ist und daß man, worauf schon bei der allgemeinen Besprechung besonderer Wert gelegt ist, auf das Auftreten einer Stomatitis, die bei dieser Methode häufiger ist, einer Enteritis oder einer Nephrose achten muß. Als besondere Nachteile, die mit Recht immer in das Feld geführt werden, gelten neben dem Geruch die Unsauberkeit und die Schwierigkeit oder Unmöglichkeit, den Gebrauch der Kur in der Häuslichkeit zu verbergen.

Fassen wir also die vorhergehenden Ausführungen noch einmal zusammen, so liegen die *Vorteile* der Methode, abgesehen von der für den menschlichen Organismus besonders geeigneten Form der Zuführung und der dadurch bedingten Aufnahme und Ausscheidung des Quecksilbers darin, daß auf Grund festgelegter Erfahrungen eine schnelle und kräftige Wirkung in der Mehrzahl der

Fälle zu erwarten ist, daß die Zufuhr des Quecksilbers im allgemeinen jederzeit unterbrochen werden kann, und daß die Methode in allen Stadien und bei allen Altersstufen anwendbar ist. Die *Nachteile* sind die Unsauberkeit, die schwere Verheimlichung vor der näheren Umgebung, die Zeitversäumnis und die Ansprüche an den Kranken, der das nötige Maß von Energie, Zuverlässigkeit und Ausdauer aufzubringen hat, sowie die nicht genaue Dosierungsmöglichkeit.

Die zur Einreibung zur Verwendung gelangende Salbe ist das *Unguentum (Hydrargyri s. mercuriale) cinereum*, s. *Unguentum neapolitanum* der deutschen und österreichischen Pharmakopoe, das trotz der vielfachen zu erwähnenden Änderungen und Vorschläge zur Verbesserung in ihrer ursprünglichen Zusammensetzung immer noch besonders wirksam und daher zu empfehlen ist. Es hat einen Gehalt von $33\frac{1}{3}\%$ Quecksilber — wird aber auch mit 50%igem Quecksilbergehalt als *Unguentum Hydrargyri fortius* gegenüber dem *Unguentum Hydrargyri mitius* hergestellt — und hat folgende Zusammensetzung: Hydrargyrum 100,0 Adeps suillus 130,0, Sebum ovile 70,0.

Ursprünglich wurden zur besseren Verreibung des Quecksilbers zu 6 Teilen Quecksilbers 1 Teil vorrätiger alter Salbe hinzugesetzt. Diese Maßregel ist später als unnötig erkannt worden. Bei der Zubereitung ist der Hauptwert darauf zu legen, daß das Quecksilber auf das feinste zerteilt d. h. abgetötet ist, und daß die Salbe möglichst frisch zur Verwendung gelangt, da sich sonst das die Haut reizende fettsaure Quecksilberoxydul resp. Quecksilberoxyd bildet.

LIEBREICH empfahl zur Begünstigung der Resorption durch die Haut einen Teil des Schweinefettes durch *Lanolin* zu ersetzen, so daß die Zusammensetzung folgende ist: Hydrarg. 100,0, Lanolin. anhydr. 15,0, Ol. olivar. 3,0, Adeps suill. 112,0, Sebum 70,0.

An Stelle von Lanolin wurde später auch ebenfalls von LIEBREICH empfohlene *Fetron* gesetzt zur Darstellung des *Unguent. cinereum c. Fetrono paratum* (SAALFELD). Das Fetron ist eine Mischung von 3% Stearinsäureanilid mit 97% Vaseline. flavum. Die Salbe wird niemals ranzig.

Da die Fette sich leicht zersetzen und einen unangenehmen Geruch verbreiten, so wurde bei der Zubereitung der Salbe mit Vorteil Adeps benzoicus (Acid. benzoic. 1,0 s. Resina benz. 2,0, Adeps suillus ad 100) verwendet und dementsprechend der Namen in *Unguentum cinereum benzoat.* umgeändert.

Diese Salben werden ad chartam ceratam oder in globulis verordnet. Die Dosis beträgt für Erwachsene, wie erwähnt, 2—5 g. Wird die Kur gut vertragen, so tut man gut, nach Beendigung einer Tour von 6 Einreibungen allmählich bis auf 5,0 g zu steigen. Bei Arbeitern und Leuten, die durch ihren Beruf den ganzen Tag im Freien verweilen, muß die Dosis dementsprechend erhöht werden.

Von Patienten, sowohl des Geruches als der Farbe und der viskösen Eigenschaften wegen, weniger unangenehm empfunden wird, das von LEDERMANN eingeführte *Unguentum cinereum c. Resorbino paratum*, das fabrikmäßig hergestellt wird. Das Resorbin ist eine feine Fettemulsion, die durch Verreibung von Mandelöl und Wachs mit Wasser unter Zusatz einer geringen Menge von Leimlösung und Wollfett entsteht. Die Vorzüge des gut brauchbaren und erprobten Präparates bestehen darin, daß es sich leichter einreiben läßt und schon nach 5—10 Minuten unter Zurücklassung eines mattgrauen Spiegels verschwunden ist. Die Salbe ist schwach aromatisch, gibt zu Hautreizungen seltener Veranlassung und ist reinlicher als die gewöhnliche graue Salbe. Sie hat wie die offizielle Salbe einen $33\frac{1}{3}\%$ igen Quecksilbergehalt, wird aber auch 50%ig dargestellt. Ihre Verordnung geschieht ad tubam graduatam, wobei jeder Teilstrich der 30 g enthaltenden und für Erwachsene berechneten Tube 1 g Salbe entspricht, während die für Kinder berechnete Tube nur 15 g enthält und jeder Teilstrich nur $\frac{1}{2}$ g Salbe bedeutet.

Um die graue Farbe der Salbe zu verdecken und so, wenn es die äußeren Umstände erfordern, den Patienten selbst oder die Umgebung zu täuschen, wird das *Unguentum Hydrargyri rubrum cum Resorbino paratum* hergestellt, das durch Zusatz von Zinnober rot gefärbt ist und natürlich die Haut sowie die Wäsche rot färbt.

Der Vorzug der Resorbinsalbe, sowie verschiedener anderer noch gleich zu besprechender durch Änderung der Basis zusammengesetzter Salben, sich in kürzerer Zeit verreiben zu lassen und weniger Rückstände auf der Haut zurückzulassen, ist auch als ein Nachteil aufzufassen. Wo weniger Quecksilber zurückbleibt, kann auch weniger verdunsten.

KROMAYER hat verschiedene Salbengrundlagen systematisch durchgeprüft und dabei gefunden, daß die officinelle Salbe die feinste Quecksilberverteilung ergibt und daher für die Schmierkur am geeignetsten ist. Die zurückbleibende, möglichst schwarze Verfärbung der Haut nach der Einreibung sei von Vorteil.

Von den drei Salbengrundlagen Lanolin, Vaseline und Resorbin ist noch zu sagen, daß beim Wollfett durch Lagern eine Reduktion der in der Salbe enthaltenen Medikamente und dadurch eine Verminderung der Wirksamkeit eintritt, die mineralischen Vaseline mehr der Typus einer deckenden als einer resorptionsfördernden Salbe sind und sich beim Resorbin aus der Emulsion beim längeren Aufbewahren Wasser ausscheidet und dadurch die Salbe klebriger wird und sich schwerer einreiben läßt.

Ebenfalls fabrikmäßig hergestellt und allen Wünschen in gleicher Weise entspricht das *Unquentum Hydrargyri cum Vasenolo paratum* (KÖPP), das zum Verreiben der üblichen Dosis gut 15 Minuten erfordert und eine sichtbare Schicht auf der Haut zurückläßt. Diese Salbe, wenn nicht die officinelle, verwende ich mit Vorliebe.

In gleicher Weise sind auch das mit Vasogenum purum spissum bereitete *Unquentum cinereum cum Vasegeno paratum* (PHILIPPSON) und das *Unquentum cinereum cum Mitino paratum, Mitinguecksilber* (JESSNER) einzuschätzen, sie sind reizlos, sollen die Resorption des Quecksilbers begünstigen und bedürfen nur einer kürzeren Zeit zur Einreibung.

Alle diese Präparate enthalten das Quecksilber in gleicher Konzentration wie die officinelle graue Salbe und werden in graduieren Glasröhren, in Kugeln, Päckchen oder Gelatine kapseln geliefert.

An Stelle von Vasogen ist auch das *Vasoval*, dessen Zusammensetzung nicht genau bekannt ist, zur Darstellung von *Quecksilber-Vasoval* (33 $\frac{1}{3}$ % Quecksilbergehalt) empfohlen worden. Das Präparat hat keine Verbreitung gefunden.

Zu erwähnen sind ferner noch das *Vasolimentum Hydrargyri*. *Vasolimentum liquidum* resp. *Vasolimentum spissum* ist eine Lösung resp. Emulsion von flüssigem resp. festem Paraffin in Ammoniaklösungsseife.

Ganz ähnlich ist auch das *Linogenum Hydrargyri* (Hydrargyt. 50,0, Lanolin. 20,0, Linogen. spiss. 50,0), dessen Constituens ein Vasoliment ist, bei dem das flüssige Paraffin durch Leinöl ersetzt ist.

Schließlich das *Unquentum cinereum cum Myronino paratum* (MÜLLER). Das von EGGERT hergestellte Myronin setzt sich aus Stearinsäure, vegetabilischem Wachs und Doeglingöl zusammen.

Vielfach, besonders in Amerika (MARSHALL, BERKELEY HILL, auch OBERLÄNDER) empfohlen wurde das mit ölsaurem Quecksilberoxyd hergestellte *Ung. Hydrarg. oleinic.*, das sich aber wegen seines Geruches nicht einzubürgern vermochte. Das *Hydrarguentum* ist eine mit Benutzung von ölsaurem Quecksilberoxyd hergestellte Salbengrundlage zur Abtötung des Quecksilbers bei der Bereitung von grauer Salbe.

Der Anwendung des *Unquentum Hyrgoli* (CRÉDÉ, WERLER, WAGNER, FRIEDMANN, SCHOLEM) liegt der Gedanke zugrunde, das Medikament dem Organismus in einem leichter aufzunehmenden Zustand einzuverleiben. Hierzu ist das lösliche *kolloidale* Quecksilber *Hyrgol* (Fa. Heyden) verwendet worden. Das Präparat soll wegen seiner Verunreinigung mit Zinn, Ammoniak und anderen Substanzen und wegen seiner leichten Zersetzbarkeit zum Gebrauch wenig geeignet sein (FALK).

Die *Kalomelolsalbe* oder *Unquentum Heyden* ist eine weißgraue Salbe von weicher Konsistenz mit 30% Quecksilbergehalt. Sie enthält 45% Kalomelol, ein *kolloidales* Kalomelpulver. Wegen der geringen Wirksamkeit wurden dann noch 20% sehr fein verteilten, freien Quecksilbers hinzugefügt. Die Salbe wird in einer Dosis von 6 g täglich eingegeben. Wegen ihrer genannten Eigenschaften kann die Salbe besonders in der Privatpraxis unter Umständen als ein wertvoller Behelf in Gebrauch gezogen werden (NEISSER, SIEBERT).

Ebenfalls einen 30% Hg-Gehalt hat das *Calomel Ebaga* (MATZENAUER), das reines Kalomelpulver enthält. Die Grundlage besteht aus Alkaliverbindungen mit Stearin und Palmitinsäure, denen desodorierte Mineralöle und geringe Fettmengen zugesetzt sind. Die Haut muß vorher durch Abseifen von allen Schweißresten gereinigt und vollständig trocken sein. In wenigen Minuten ist die Einreibung, ohne eine Spur zu hinterlassen, beendet. Rasieren der Flächen ist nicht notwendig. Das *Ebaga mercuriale* enthält nur 15% Hg und wird von MATZENAUER weniger empfohlen.

Farblos ist ferner folgende Salbe (FEDSCHENKO): *Hydrarg. anilinic.* 2,0—2,5, Ac. oleinic. puriss. 1,0, Resorbin 3,0, Ol. menth. pip. angl. 0,3—0,4 oder Ol. Gaultheriae 0,3. 6 g dieser Salbe entsprechen 4 g der grauen Salbe.

Auch das *Unquentum praecip. alb.* ist zu Schmierkuren empfohlen worden, ruft aber schwere Intoxikationen hervor.

Weniger störend bei äußerlicher Anwendung und daher für Körper und Wäsche im Gebrauch angenehmer, da sie auf der Haut geringere Residuen zurücklassen, sind die verschiedenen, recht zahlreichen *Quecksilberseifen*. Aber ihre Anwendung ist im allgemeinen weniger ratsam, da sie in der Wirkung unbedingt hinter der grauen Salbe zurückbleiben

und daher nur für leichtere Zwischen- oder Nachkuren in Anwendung gezogen werden sollten.

Den Übergang gleichsam zwischen beiden Modifikationen bilden die sogenannten *Quecksilbersalbenseifen*, bei denen neben einer Seifenbasis auch ein Fett enthalten ist.

Hierzu gehört außer dem schon erwähnten Vasolim. Hydrarg. das *Quecksilber-Velopural* (BEBERT), in dem mit Lanolin. anhydr. extinguiertem Quecksilber die als Velopural bezeichnete Seifengrundlage im Verhältnis von 1 : 2 zugesetzt ist.

Ferner sind hier anzuführen das *Hydrarg. Sapodermin* (EICHHOFF), eine überfettete Hg-Seife, das mit Ung. Mollini (CANZ), einer 17% überfetteten Kaliseife, im Verhältnis von 2 : 1 oder 1 : 1 hergestellte *Mollinum Hydrargyri* (KIRSTEN), das *Quecksilber-Neol*, das in handlichen Kapsulets, sog. Pyxidien, mit 3—5 g Inhalt verabfolgt wird und eine von SCHUSTER in Aachen angegebene *Mercurseifensalbe* von folgender Zusammensetzung: Hydrarg. depur. 33 $\frac{1}{3}$ %, Sapon. oleos. albiss. pulv. (Pharm. Holl.) 12 $\frac{2}{3}$ %, Sebi filtrat. 18%, Adip. filtr. 36%.

Reine Quecksilberseifen sind die von Fa. Beiersdorff hergestellte, viel gebrauchte Seife *Sapo Hydrarg. s. cinereus* (UNNA), das von ÖSTREICHER verbesserte *Sapotentium Hydrargyri* (GOERNER), in Gelatinekapseln dispensiert, das 33% *Hageen* (ASSMY und RAVE), das *Adjuvan* (Kripke) und das *Hygralon*, eine 33 $\frac{1}{3}$ % mit Cocosöl hergestellte Quecksilberkali-seife (SCHWENK).

Von älteren Präparaten sind noch anzuführen die in der CHARKOFFSchen Poliklinik in Paris in Gebrauch gewesene, in Brotform von 20 g Gewicht hergestellte Seife „*Savon napolitain*“ (VINCENT), OBERLÄNDERS weiche *Mercurseife* (33 $\frac{1}{3}$ %) mit Oleum Lavandulae und andere.

Eine Glycerinseifenlösung — neutrales stearinsäures Kali in Glycerin mit 33 $\frac{1}{3}$ % Hydrargyrum vivum — ist zur Herstellung des *Mercurio-Creme* (HAVAS) verwendet worden, der sich innerhalb weniger Minuten auf der Haut verreiben läßt. Da sich aber der Zusatz von Fett für alle diese Präparate als ein Vorteil erwies, so ließ VON CRIPPA diesem Creme eine Mischung von animalischem und vegetabilischem Fett — Ol. Jecoris Aselli und Ol. Gynocardiae (Chaulmoograöl) — und geringe Mengen von Ol. menth. pip. hinzusetzen und empfahl das neue Präparat unter dem Namen *Gynochrysa Hydrargyri*.

WATRASZEWSKI schließlich hat eine *Kalomelseife* angegeben (1 : 2—3 Olivenölseife).

Die Seifen, die — was nur ein scheinbarer Vorteil ist — zu ihrer fast vollständigen Verteilung auf der Haut im Durchschnitt nur fünf Minuten in Anspruch nehmen, werden in der Weise in Anwendung gezogen, daß die Verreibung, d. h. die Verseifung unter Zuhilfenahme von geringen Mengen warmen Wassers vorgenommen wird. Am besten erreicht man diesen Zweck durch Auftropfen mittels eines Schwammes. Feuchtet man statt dessen die einreibende Hand von Zeit zu Zeit an, so sieht man, daß sich auf dem Boden der zur Anfeuchtung benutzten, mit Wasser gefüllten Schüssel eine nicht geringe Menge Quecksilbers angesammelt hat, was beweist, daß bei diesen Präparaten ein Teil des Medikamentes verloren geht. Die Quecksilbersalbenseifen werden wegen ihres Fettgehaltes zuerst trocken und dann erst unter Zuhilfenahme von Wasser verrieben. Die nach der Anwendung von Quecksilberseifen selten zur Beobachtung gelangenden Nebenwirkungen, wie Salivationen und Stomatitis, erregen mit Recht den Verdacht, daß bei diesen Präparaten die Aufnahme von Quecksilber eine geringere ist.

Auf der Ansicht, daß der Verdunstung und Einatmung des Quecksilbers der *wesentlichste* Anteil an der Wirkung der Schmierkur zukomme, beruhen eine Anzahl anderer Methoden.

In erster Linie ist die „*Säckchenmethode*“ WELANDERS anzuführen. Säckchen aus Leinen, Baumwolle oder Wolle, die die Gestalt eines Kopfkissenüberzuges haben und deren Größe der Brustoberfläche des zu behandelnden Patienten entspricht, werden innen mit grauer Salbe eingeschmiert und abwechselnd auf Brust und Rücken ausgebreitet getragen. Zu diesem Zweck werden sie in der Weise festgebunden, daß an den oberen und unteren Ecken des Säckchens je zwei Bänder befestigt werden, von denen die oberen über die Achsel gezogen, auf dem Rücken gekreuzt und dann vorn unten auf der Brust, die unteren in entgegengesetzter Richtung auf dem oberen Teil des Säckchens zusammengebunden werden. Die hierzu verwendete Salbe beträgt 0,5—6 g, je nach dem Alter des Patienten. Nimmt man größere Mengen, so braucht die Salbe nicht täglich erneuert zu werden. Die Säckchen werden 12—24 Stunden lang abwechselnd auf Brust und Rücken und natürlich auch während der Nacht getragen. Die Methode hat den Vorzug der Bequemlichkeit

und ruft keine Hautreizungen und Verdauungsstörungen hervor, nur ab und an wird eine schnell vorübergehende Albuminurie beobachtet. Sie ist aber keine absolute Inhalationstherapie, da die mehr oder minder durchgängigen Stoffe Salbe, die auf andere Weise zur Resorption gelangt, bis auf die Haut durchdringen lassen. Besonders bequem, zweckmäßig und therapeutisch wirksam ist diese Methode eventuell in Kombination mit anderen Medikationen bei der *angeborenen* Syphilis (MARCUS, O. ROSENTHAL), wo 30–40 Tage hintereinander Dosen von 0,5–2,0 g zur Anwendung gelangen.

Um die auch bei dieser Methode, wenn auch in seltenen Fällen, vorkommenden Hautreizungen zu vermeiden, verwendete AHMANN das von BLOMQUIST dargestellte *Mercuriol* (*Mercuramalgam, Mergam*). Dasselbe ist eine pulverförmige Verreibung von 40% Quecksilber, Aluminium, Magnesium und Kreide (s. a. *Mercuriolöl*) und wird zuerst täglich und dann jeden zweiten Tag in Mengen von 5,0 g in dem Säckchen verteilt.

Von den gleichen Erwägungen ausgehend, hatte schon vorher MERGET seine „*Flanelles mercurielles*“ anfertigen lassen, die er in das Kopfkissen des Patienten legen oder auf der Haut tragen ließ, während STERN täglich frisch bestrichene Flanelappen und O. ROSENTHAL in gleicher Weise aus Shirting oder einem dünnen Wollstoff gefertigte halbe Westen ohne Ärmel tragen ließen.

Den gleichen Zweck verfolgt auch der auf der Brust ohne Unterbrechung zu tragende „*Mercolintschurz*“ (BLASCHKO, SCHUSTER).

Mercolint (Beiersdorff) ist ein mit Quecksilbersalbe imprägniertes Gewebe, das in drei Stärken, 10%, 25% und 50% hergestellt wird. Erst in ungefähr 4 bis 6 Wochen ist das Quecksilber vollständig verbraucht und der Stoff weiß geworden.

Alle diese Methoden eignen sich mit der Ausnahme, die schon bei der WELANDERSchen Säckchenmethode Erwähnung gefunden hat, nur für leichte Kuren und zur Unterstützung anderer therapeutischer Maßnahmen.

Im Orient, besonders in Persien, ist auch heute noch eine auf inhalatorischer Einwirkung beruhende Methode der Syphilisbehandlung in Gebrauch, bei der *Tabak mit Quecksilber* vermischt in Pfeifen geraucht wird.

Einen reinen Inhalationstypus stellt auch die *Mercalatomaske* (KROMAYER) dar. Sie besteht aus einem leichten Drahtgestell, das mit einer doppelten Lage Mull, der mit 5 g Quecksilber imprägniert ist, überzogen ist.

Sie wird fast ausschließlich nur Nachts getragen und wird jeden zehnten Tag durch eine neue ersetzt. Besonders in den ersten Nächten ist der Schlaf unruhig, und Kopfschmerzen und Schwindel stellen sich ein.

Auf denselben Voraussetzungen beruht ferner die von THALMANN als *Nasen-Quecksilberkur* angegebene Behandlungsform. Hierbei werden täglich im ganzen 2 g einer 50% grauen Salbe nach Zusatz von 5% Talcum mittelst eines Spatels in und um den Naseneingang in häufigeren kleinen Mengen eingestrichen. Die Kur beträgt 30 Tage.

CRONQUIST hat als Ersatz eine *Quecksilber-Schnupfkur* vorgeschlagen. Zu diesem Zweck benutzte er ein Pulver, das aus 3–4,5% Quecksilber und Talcum zusammengesetzt war. Das Medikament ruft mitunter schon stärkere örtliche Reizungen hervor.

Auch die direkte Quecksilberinhalation mittels eines *Apparates* oder künstlich herbeigeführter Verdunstung ist immer wieder versucht und empfohlen worden (ENGELBRETH, FRANKENSTEIN).

LEWNGOOD verwendete den Dampf und Rauch brennender Tabletten und BURNS das inzwischen *Spirozia* genannte Präparat, das die Form und das Aussehen von Zündschwamm hat und 23% metallisches Quecksilber in Emulsion mit Kalk und vegetabilischen Substanzen enthält.

In neuester Zeit hat hauptsächlich in Amerika ein lebhafter Meinungsaustrausch über den Nutzen der Methode stattgefunden. Während die einen (COLE, GERICKE und SOLLMANN) die Quecksilbereinatmung als unwirksam und höchst gefährlich bezeichneten, empfehlen sie andere Autoren (CALLICO, GUTMANN) als ganz besonders geeignet. GUTMANN beruft sich auf die Aufnahmefähigkeit und die große Fläche der Lungenalveolen und gibt einen besonderen *Inhalationsapparat* an, mittels dessen die Dosis genau zu regeln sein soll.

SPUHL hat einen ähnlichen Apparat angegeben, bei dem sich das Medikament — Tabletten aus Zinnober 0,4, Ferr. pulveris. 1,5 und Magn. nitric. 0,19 g. — in einem Schälchen befindet und durch eine regulierbare Heizvorrichtung zur Verdunstung gebracht wird. Die Dämpfe werden in einen Schornstein geleitet, der, damit sie sich nicht an den Wandungen niederschlagen, von einem zweiten Schornstein umgeben ist, in dem beständig heiße Luft aufsteigt. Der Patient inhaliert die Dämpfe in einem Abstand von 10—15 cm. Da in jeder Tablette 0,4 g metallisches Quecksilber enthalten ist und 24 Tabletten zu einer Kur notwendig sind, so soll die Dosis 6,0—10,0 g leicht zu errechnen sein (GRASREINER).

A. JOSEPH hält einen größeren Verbrauch von Hg (12—16 g) für notwendig, und SPRINGMANN will sogar die Kur auf 50 Tage ausdehnen (20 g). Die Wirksamkeit der Methode ist beschränkt und kommt vielleicht für Schwächliche, Schwangere und solche Kranke in Betracht, bei denen die Durchführung einer Injektions- oder Schmierkur unmöglich ist.

Wie auch immer bilden alle modernen Einatmungsmethoden nur einen schwachen Ersatz vollwertiger Kuren.

Aus Sparsamkeitsgründen empfahl UNNA als Ersatz für graue Salbe während des Krieges das aus Lycopodium mit Zusatz von Terpentinöl bereitete *Pulvis fluens Hydrargyri* (Quecksilbergleitpuder) mit 10—33 $\frac{1}{3}$ % Quecksilbergehalt. Ein anderer Quecksilberpuder, aus Talcum und metallischem Quecksilber sorgsamst bereitet (WOHLGEMUTH), wurde später unter dem Namen *Mercutin* (Schering) in den Handel gebracht. Das Pulver hat einen 50% Quecksilbergehalt, ist schwach grau und enthält das Quecksilber in maximalster Weise fein verteilt. Bei Männern kommen täglich 5—6 g, bei Frauen 4—5 g in Anwendung. Die Kurdauer beträgt 6 Wochen. Bäder brauchen in der Zwischenzeit nicht genommen zu werden. Der große Vorzug dieses Präparates beruht darauf, daß Haut und Wäsche des Patienten sauber bleiben und ein angenehmes, geschmeidiges Gefühl im Gegensatz zu der Empfindung von Klebrigkeit der Haut bei Anwendung der grauen Salbe hervorgerufen wird.

Zu diesem Zweck darf die Haut des Patienten aber nicht wie bei der Verwendung von Quecksilberseifen angefeuchtet werden, da sie sonst statt leicht grau eine schwärzliche Färbung annimmt. Die Kur wird am praktischsten in der Weise ausgeführt, daß an einem Tage die ganze vordere Körperoberfläche, vom Hals angefangen, und am zweiten Tage die Rückseite des Kranken während 20 Minuten eingewischt wird. Damit möglichst wenig Pulver verloren geht, muß der Patient eine horizontale Lage einnehmen und das Pulver in kleineren Mengen auf die verschiedenen Teile nacheinander aufschütten und dann verreiben. Wie die Schmierkur wirkt auch diese Kur am besten, wenn die Kranken dauernd im Bett liegen.

Nicht alle Formen der Syphilis reagieren auf die Behandlung mit Mercutin, besonders nässende Papeln und Angina spec. bilden sich sehr langsam zurück. Die Wa.R. wird meist nicht wesentlich beeinflusst.

Mithin ist diese Art der Anwendung des Quecksilbers nur als eine sehr milde Kur zu bezeichnen, die als gutes Unterstützungsmittel der sonstigen Behandlung verwertet werden kann (SKLARZ, DELBANCO).

Der Quecksilbergleitpuder kann auch durch Verreibung mit *Euzerin* in wenigen Minuten zu einer brauchbaren grauen Salbe umgewandelt werden.

Zu erwähnen ist noch ein *Hg-Anstrichmittel* (TAEGER), bei dem das Quecksilber mit Terpentinöl und Bolus abgetötet und das unter Zusatz von Bolus und Wasser hergestellt ist.

Ein Beweis, daß die Empirie der theoretischen Begründung oft lange vorausseilt, bietet wie die gesamte Quecksilberbehandlung im besonderen die als obsolet zu betrachtende Methode der *Quecksilberräucherungen* (Fumigationen), trotzdem sie von Zeit zu Zeit durch Empfehlungen (LEE, PARKER, GREENE, HORTELOUP, PASCHKIS, KUTNER) immer wieder in Erinnerung gebracht wird. Sie gehört im gesamten Orient besonders in China zu den ältesten Anwendungsformen des Quecksilbers und wurde auch im vorigen Jahrhundert, besonders auch als örtliches Mittel von CULLERIER, RICORD, COLLES, DAWKINS u. a. in Anwendung gezogen. Zur Vornahme der Kur wird der Patient entkleidet auf einen Stuhl mit hoher Lehne gesetzt, dessen Sitz durchbohrt ist. Darunter steht eine Spirituslampe, über deren Flamme sich in einem Wasserbade ein Schälchen mit dem Medikament befindet. Der Kranke wird mit einem vom Hals bis zum Fußboden reichenden impermeablen Stoff oder Gummimantel in der Weise umgeben, daß die Umhüllung durch Reifen krinolinenartig von ihm abgehalten wird. Als Medikament wählt man Hydrargyr. sulfur. rubr. (Zinnober), im Jahre 1504 von GIACOMO CATANEO angeblich zuerst gebraucht, ohne oder mit Kalomel $\bar{a}\bar{a}$ 2,5—5 g oder Kalomel 5—10 g. Der Patient bleibt bis zu völliger Verdunstung, was 15 Minuten bis zu einer Stunde in Anspruch nimmt, in dieser Weise auf seinem Sitz und kommt nachher in das Bett oder wird mit einer kühlen Dusche abgespritzt. Ist auf der einen Seite die Wirksamkeit besonders lokaler Räucherungen, wobei die Dämpfe durch Röhren geleitet werden, bei Ulcerationen auf der Haut, im Munde und in der Nase nicht von der Hand zu weisen, so können auf der anderen Seite durch allgemeine Räucherungen schwere Intoxikationen entstehen. Man darf hierbei nicht vergessen, daß der Abschluß des Kopfes nur ein scheinbarer ist, und reichliche Mengen konzentrierter Quecksilberdämpfe zur Einatmung gelangen.

Eine andere, milde Art der allgemeinen Behandlung, die in den seltensten Fällen noch Verwendung findet und nur noch bei Behandlung der infantilen Syphilis eventuell in Betracht gezogen werden dürfte, ist die mit *Quecksilberpflaster*. Zu diesem Zweck werden 3 cm breite Längsstreifen von *Emplastr. mercuriale* um eine Extremität herumgewickelt und mit einer Mullbinde befestigt (LANG). Der Verband bleibt 4—8 Tage liegen, wonach die übrigen Teile des Körpers in ähnlicher Weise der Reihe nach behandelt werden.

QUINQUAUD verwendete in gleicher Weise ein *Kalomelpflaster*, das nach folgender Vorschrift dargestellt wird: *Emplastr. diachyl.* 3000, *Calomel. vap. par.* 1000, *Ol. ricin.* 300. Diese Mischung wird auf Leinwand gestrichen, so daß jeder Quadratzentimeter 1,2 Kalomel enthält.

UNNA zog in ähnlicher Weise das *Quecksilberguttaplast* in Gebrauch. Ein besonderer Nachteil dieser Methode ist noch in dem Auftreten von Dermatitis resp. Ekzemen zu erblicken, wengleich LANG zur Vermeidung dieser Störung ein *Emplastrum Hydrarg. oleinic.* (*Olein. crud.* 180, *Plumb. oxydat.* 100, *Hydrargyri* 30—60) angegeben hatte.

Eine andere percutane Einverleibung des Quecksilbers wurde lange Zeit durch den Gebrauch von *Sublimatbädern* erstrebt. Diese Bäder — in Holz-, Kachel- oder Porzellanwannen zu verabreichen, da Metallwannen leiden — werden in der Weise hergestellt, daß für den Erwachsenen 10—30 g und für ein Kind je nach dem Alter 0,5—2 g Sublimat in Lösung oder in Form von Pastillen zugesetzt werden. Die Dauer des Bades beträgt 15 Minuten bis zu einer Stunde. Da die unversehrte Haut das Quecksilber in dieser Form kaum aufnimmt, bei zerstörtem Epithel, d. h. bei krustösen und ulcerösen Prozessen, aber jeder Maßstab für die tatsächlich resorbierte Menge fehlt, so ist diese Methode als allgemeine Behandlung beim Erwachsenen von geringem Wert, in der Kinderpraxis aber ein nicht zurückzuweisendes Unterstützungsmittel für die sonstige

Behandlung. Um die Wirkung auch bei unverletzter Oberdecke zu erhöhen, haben GÄRTNER und EHRMANN *elektrische* Sublimatbäder, die im GÄRTNERSchen Zweizellenbade verabreicht werden, in Anwendung gezogen. Einen Platz in der Therapie hat sich diese Form der Verstärkung nicht errungen. Dagegen sind Sublimatbäder (0,5—1 g) als Teilbäder (Hand-, Fuß-, Extremitäten- und Sitzbäder) bei Psoriasis palmar. und plantar., bei Onychie, bei gummösen Prozessen an den Extremitäten und Genitalien, wenngleich mit Vorsicht, gut zu verwenden.

Eine bequeme, Magen und Darm schonende und auch diskrete Art der Anwendung schien in der Einverleibung des *Unguentum cinereum* in Form von *Suppositorien* gefunden zu sein (LEBERT). Nachdem ZEISSEL, SIGMUND und später WELANDER nachgewiesen hatten, daß das Quecksilber von der Mastdarmschleimhaut unmittelbar, jedenfalls aber mit individuellen Unterschieden resorbiert wird, nahm FÜRBRINGER die Versuche wieder auf und verwendete zu diesem Zweck Suppositorien aus Hydr. olein. (15%) und Ol. Cacao aa 10,0 für 10 Suppositorien. Die Resultate waren aber so wenig zufriedenstellend, daß er die Methode für praktisch nicht verwertbar hielt. Zu ganz anderen Resultaten kam AUDRY, der Suppositorien aus 40% Ol. ciner. und Ol. Cacao mit einer Dosis von 0,015—0,03 für Kinder und Erwachsene in Anwendung zog und täglich ein Zäpfchen in einer Gesamtdosis von 30—100 Stück einführen ließ. HÖHNE aus der NEISSERSchen Klinik stieg ebenfalls bei Benutzung von 40% Ol. ciner. in der Dosis allmählich bis zu zweimal täglichem Gebrauch von 0,16 Quecksilber, erklärte aber die Methode, abgerechnet davon, daß man über die in den Kreislauf gelangende Menge vollständig im unklaren sei, für unzuverlässig und ungenügend, so daß sie nur ausnahmsweise für milde Zwischenkuren, bei denen aus äußeren Gründen eine andere Behandlungsart auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoße, in Betracht käme.

Die Verwendung der grauen Salbe in Form von *Globuli vaginales* findet bei der lokalen Behandlung Erwähnung.

Einspritzungen.

Die Methode, das Quecksilber mittels *Einspritzungen* dem Organismus einzuverleiben, ist im Verhältnis zu der Einreibungskur relativ jung.

In den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden, soweit bekannt, die ersten Tastversuche nach dieser Richtung hin vorgenommen (CHRISTIAN HUNTER, BERKELEY HILL, HEBBA).

SCARENZIO (1864) war der erste, der durch eine ausgiebigere Anwendung von Kalomel dieser Behandlungsart einen systematischen Untergrund gab.

Die *Vorteile* dieser Methode beruhen auf folgenden Momenten: Sie gestattet eine genauere Dosierung und ist daher wissenschaftlicher, sie ist absolut in die Hände des Arztes gelegt und daher zuverlässiger, sie ist sauber und daher unauffällig, sie ist bequem und für den Patienten weniger zeitraubend, und schließlich entfaltet sie in sehr vielen Fällen eine schnellere und intensivere Wirkung als andere Formen der Einverleibung des Quecksilbers.

Prinzipiell muß dabei zwischen den *löslichen* und *schwer löslichen* resp. *unlöslichen* Präparaten unterschieden werden.

Gelöste Quecksilbersalze.

Die löslichen Salze sind im allgemeinen viel weniger wirksam als die unlöslichen. Zwar gestatten sie anscheinend eine genauere Dosierung der Einverleibung, aber, da sie schneller ausgeschieden werden, und das ist ihr größter

Nachteil, der auch das Gebiet ihrer Verwendungsmöglichkeit absolut einschränkt, ist es unbekannt, welche größeren oder geringeren Mengen des eingespritzten Medikamentes wirklich in den Blutkreislauf gelangen (s. LOMHOLT, dieser Band). Neben der Eigenart des Präparates und seinen chemischen und chemisch-physikalischen Eigenschaften sind die individuellen Verhältnisse des Kranken für die größere oder geringere Aufnahme maßgebend. Dieses labile Verhältnis beeinträchtigt die Wirksamkeit der Kuren mit gelösten Salzen, was dadurch auszugleichen versucht wurde, daß man die Zahl der Injektionen erhöhte, oder möglichst hoch prozentuierte Verbindungen wählte.

Die *Schmerzhaftigkeit* bei der Einspritzung der löslichen Salze ist verschieden, im allgemeinen aber geringer als bei den unlöslichen Präparaten. Sie wird dadurch noch herabzusetzen versucht, daß man Morphium (Liégeois), später Cocain, Novocain oder ein anderes modernes Anästheticum in entsprechender Dosis zusetzte, was natürlich nur von zeitlich begrenzter Wirkung ist.

Im Laufe der Jahre sind von den Autoren die verschiedensten Stellen des Körpers als für die Einspritzung besonders geeignet angegeben worden. Mit Vorliebe wurde die Haut des Rückens zwischen den Schulterblättern und unterhalb derselben, sowie die der Innenfläche der Oberschenkel gewählt. Man darf mit Bestimmtheit behaupten, daß jetzt der *obere äußere Quadrant des Gefäßes*, wo die großen Gefäße und Nervenstämme am ehesten vermieden werden, sowohl bei uns als auch in anderen Ländern für die Einspritzung gelöster und ungelöster Salze bevorzugt werden. In der gleichen Weise ist man im allgemeinen davon abgekommen, die Injektionen, wie Jahrzehnte hindurch, subcutan auszuführen, eine Methode, die Nebenwirkungen (Infiltrate, Abscesse, größere Schmerzhaftigkeit usw.) in reicherm Maße mit sich bringt. Die *intramuskuläre* Einverleibung — in der Literatur zuerst von O. ROSENTHAL erwähnt — ist die heutige Methode der Wahl.

Zur Ausführung bedient man sich am besten — sie ist in der Handhabung viel bequemer als die gewöhnliche Pravazsche Spritze — einer 2 g haltenden Spritze, die ursprünglich von G. LEWIN für Sublimatinspritzungen empfohlen wurde und die jetzt in Deutschland als *Rekordspritze* im Gebrauch ist.

Für die Nadeln sind die verschiedenartigsten Metalle (Stahl, Platin-Iridium, Gold usw.) und Herstellungsarten empfohlen worden. In neuerer Zeit verwendet man mit Vorteil *rostfreien Stahl*. Die Länge variiert zwischen 3—7 cm und ist je nach der Stärke des zu durchstechenden Gewebes auszuwählen.

Die Einspritzung selbst muß, um Zwischenfälle zu vermeiden, unter Beachtung einer sorgsam Antiseptis vorgenommen werden. Jedoch genügt es, die Injektionsstelle mit Alkohol zu reinigen und die Spritze vor und nach jedesmaligem Gebrauch ebenfalls mit Alkohol auszuspritzen, dessen Reste bei den Präparaten, die durch Alkohol gefällt werden, durch Nachspritzen mit sterilem Wasser entfernt werden. Diese Methode ist einfacher und angenehmer wie jede andere, z. B. das jedesmalige Auskochen oder das Einlegen in Paraffin, und hat sich im Laufe der Jahre bewährt.

Die Spritze ist beim Einstich wie ein Schreibfederhalter zu fassen. Jedenfalls ist es streng zu vermeiden, sowohl beim Einstich als auch beim Herausziehen der Spritze den Zeigefinger oder den Daumen auf den Stempel der Spritze zu halten, weil durch den in dieser Weise entstehenden unwillkürlichen Druck Flüssigkeit in den Stichkanal gelangt und dadurch unbedingt leichter eine Reizung entsteht.

Der Patient steht bei Vornahme der Einspritzung vor dem Arzte und tritt, um eine Entspannung der in Betracht kommenden Muskulatur zu begünstigen, mit dem Bein, in das die Einspritzung gemacht werden soll, nur mit der Fußspitze auf. Besser aber noch ist es, daß der Patient, ganz besonders bei den ersten Einspritzungen, um auch den bei kräftigen Personen bei geringen Eingriffen mitunter entstehenden psychischen Shock zu vermeiden, eine horizontale Lage einnimmt. Auch mache man es sich, wie schon betont, zur Regel, welches Quecksilberpräparat auch immer man anwendet, um die Toleranz des Patienten gegenüber dem Medikament zu prüfen, die *erste Einspritzung* mit der *Hälfte* oder noch besser mit einem *Drittel* der gewöhnlichen Dosis zu beginnen und dann erst zu steigen. Wie sehr die Sorgsamkeit bei der Auswahl des Instrumentariums notwendig ist, lehren mehrfache Beobachtungen, bei denen durch gespaltene Kanülen Nekrosen hervorgerufen wurden (STEIN, CZILLAG). Um jegliche Schädlichkeit durch Ansammlung von Keimen

auszuschalten, ist als eine verbesserte Rekordspritze die *Exaktaspritze* angegeben worden, bei der die Lötstellen vermindert sind (FISCHER).

Zu berücksichtigen ist aber vor allen Dingen bei der Auswahl der Methode, daß nicht alle Kranke, in erster Linie sehr sensible Naturen, Frauen sowohl als Männer, für die Injektionsbehandlung geeignet sind.

Von den löslichen Salzen sind im Laufe der Jahre eine große Anzahl anorganischer und organischer Quecksilberverbindungen in Anwendung gezogen worden. Die letzteren, deren Zahl eine unbegrenzte ist, geben aber im allgemeinen noch weniger gute Resultate als die anorganischen Verbindungen. Das am meisten angewendete lösliche Präparat, das schon den Arabern bekannt war und dessen Wirksamkeit nur von wenigen anderen in dieselbe Kategorie gehörenden Verbindungen erreicht wird, ist das *Hydrargyrum bichloratum corrosivum* (*Mercurius sublimatus corrosivus*, *Hydrargyrum perchloratum*, *Sublimat*) mit 73,80% Quecksilbergehalt. Infolge der Arbeiten und sorgfältigen Beobachtungen von G. LEWIN wurde diesem Präparat in Deutschland und Österreich die weitestgehende Beachtung geschenkt, während in Italien SEMMOLA und DE AMICIS, in Frankreich MARTINEAU und JULLIEN und in Dänemark R. BERGH die Methode empfahlen. Aber infolge der nicht unbedeutenden örtlichen Nebenwirkungen (Infiltrate, Abscesse, Schmerzen) sowie des nicht seltenen Versagens der Wirkung und der fast regelmäßigen, wiederholt auftretenden Rezidive konnte sich das Präparat eine vorherrschende, dauernde Stellung nicht erhalten. Sorgfältig durchgeführte Schmierkuren, vor allem aber unlösliche Salze, entfalten an Intensität und Dauer eine ganz andere Wirkung.

Da Sublimat Eiweiß fällt, Quecksilber-Albuminate aber in Kochsalz löslich sind, so setzte man sehr bald das letztere der Lösung zu (MÜLLER, STERN, KRETSCHMAR). Im Überschuß bildet sich ein Doppelsalz (Quecksilberchlorid-Chlornatrium), das Eiweiß nicht mehr fällt. Die Vorschrift lautet:

Hydrarg. bichlor. corror. 1,0—2,0
 Natr. chlor. 2,0—5,0—10,0
 Aq. destill. ad 100,0.

Die Dosis beträgt 1 ccm = 0,01—0,02 Sublimat. Die Einspritzungen werden täglich oder einen Tag um den andern vorgenommen, im ganzen 20—30 Stück. Das Präparat ist in Amphiolen vorrätig.

Um die Wirkung zu erhöhen, wurden auch 2—5%ige Lösungen mit Kochsalz (LUKASIEWICZ, OESTREICHER) und 8%ige Lösungen (MÜLLER) in Anwendung gezogen. Hierbei werden die Einspritzungen, wie die der unlöslichen Salze, 1—2 mal wöchentlich vorgenommen. Die Zahl der Einspritzungen ist dem entsprechend auf ungefähr 15 Stück herabzusetzen. Die bei den Sublimat einspritzungen beobachteten örtlichen und allgemeinen Nebenwirkungen, vor allem Stomatitis und Darmkatarrh, sind, je höher die Konzentration ist, um so häufiger und stärker. Die höher prozentuierten Lösungen haben, abgesehen von den heftigeren Intoxikationserscheinungen, auch den erwarteten Vorteil nicht gebracht. Es ist daher begreiflich, daß man nach Modifikationen und neuen Präparaten suchte, teils um die Wirkung zu erhöhen, teils um die Schädlichkeiten auszuschalten.

Zur Verringerung der Schmerzhaftigkeit setzte man, ohne das Mischungsverhältnis zu ändern, der LEWIN schen Lösung 20,0—50,0—100,0 g *Glycerin* hinzu (SCHOPF), was sich aber bei den bekannten chemischen Eigenschaften des Glycerins nicht als Vorteil erwies.

Einen gleichen Zweck sollte auch der Zusatz von 0,5% Harnstoff zur 1%igen Sublimatlösung erzielen. Das *Hydrargyrum bichloratum carbamidatum solutum*

(*Quecksilberchloridharnstoff*) (SCHÜTZ) hat aber, ohne besondere Vorzüge zu bieten, den Nachteil, sich schnell zu zersetzen.

An Stelle des reinen Sublimates ist auch das von STRECKER und FRANKENSTEIN Anfang der 50 er Jahre des vorigen Jahrhunderts entdeckte *Äthylsublimat* (s. innerl. Behandlung) bei dem ein Atom Chlor durch ein Atom des Radikals Äthyl (C_2H_5) ersetzt ist, versucht worden (PRÜMERS), da es Eiweiß nicht fällt. Zur Verstärkung der Wirkung wurden noch außerdem Einreibungen von Äthylsublimat 0,4 Adip. suill. 20,5 gemacht, die an sich kaum eine Wirkung ausüben. *Hermesoline* (MIROWITSCH) ist eine 1% ige ölige Lösung von Sublimat.

Schon relativ frühzeitig wurden organische Verbindungen des Quecksilbers in Gebrauch gezogen. Das *Hydrargyrum cyanatum* (CULLINGWORTH u. v. a.) (auch *bicyanatum* genannt, *Cyanure de Mercure*, *Cyanquecksilber*, *Quecksilbercyanid*) (79% Hg) und das von O. BOER als weniger giftig erkannte *Hydrargyrum oxycyanatum* (Quecksilberoxycyanid) (82,5% Hg), das Eiweiß nicht koaguliert, sind mit Zusatz von Glycerin oder von 1% Cocain resp. Novocain in 1% Lösung ebenso wie das Sublimat viel angewendet worden. Als Ort der Einspritzung wurden das Gesäß oder die untere Rückenhaut besonders empfohlen (s. intravenöse Behandlung). Das *Hydrargyrum cyanatum* ist hygroskopisch und zersetzt sich daher an der Luft leicht. Infolgedessen muß es entweder frisch in Anwendung gezogen werden oder eventuell vor dem Gebrauch filtriert werden. Die Schmerzen sind gering, die Wirkung ist schwächer als die des Sublimats.

Die viel verwendete und auch jetzt noch in Gebrauch befindliche *Injectio* HIRSCH, auch kurze Zeit als *Injectio Bavaria* bekannt, ist eine 1% Lösung von *Hydrargyrum oxycyanatum*, das später durch Cyanquecksilber ersetzt wurde, mit einem Zusatz von 0,4% Acoïn (HIRSCH, LOEW). Das fabrikmäßig hergestellte Präparat (Heyden) verursacht größtenteils keine Beschwerden, die ihm zugeschriebene potenzierte Wirkung erfüllt es aber nicht.

DOURIS und ROGER empfahlen als dem einfachen Präparat überlegen eine *Quecksilbercyanverbindung* mit *Hexamethylentetramin* (Urotropin), die auch intravenös in Anwendung gezogen wurde.

Was zunächstliegend ist, die organischen Verbindungen, das *Hydrarg. albuminatum* und das *Hydrarg. peptonatum* anzuwenden, ist vielfach geschehen, aber immer wieder aufgegeben worden. BAMBERGER hatte sie in der Erwägung empfohlen, daß sich Sublimat erst mit dem Eiweiß verbinden müsse, um resorbiert zu werden. Die Zubereitung des Quecksilberalbuminates ist umständlich und das Präparat wenig haltbar. Infolgedessen ersetzte es BAMBERGER noch in demselben Jahre (1876) durch das Peptonat. Die Verordnung für das Albuminat lautete:

100 ccm Eiweiß,
60 ccm 50% Sublimat,
60 ccm 20% Chlornatrium,
80 ccm destill. Wasser.

Um die Peptonlösung zu erhalten, wird 1,0 Fleischpepton in 50,0 Wasser gelöst und 20,0 einer 5% Sublimatlösung hinzugesetzt. Der dadurch entstandene Niederschlag von Quecksilberpepton wird durch Zusatz einer 20% Kochsalzlösung vollständig gelöst und dieser Lösung bis zur Gesamtmenge von 100,0 g, die dann eine 1% Lösung von Quecksilberpeptonat ergibt, Wasser hinzugesetzt.

An Stelle des Fleischpeptons benutzte PETERSEN das *Pepsin* der deutschen Pharmakopoe, und MARTINEAU gebrauchte ein nach einer von DELPECH angegebenen Vorschrift bereitetes Quecksilberpepton: Trockenes Pepton von CATILLON gelöst in gleichen Teilen von Chlorammonium und Glycerin.

Diese Präparate haben ebenfalls die Eigenschaft, sich schnell zu zersetzen, rufen dieselben Nebenerscheinungen wie Sublimat hervor und üben, da sie schnell eliminiert werden, nur eine schwache Wirkung aus. Das *Hydrarg. glutinopeptonat. hydrochl.* (25% Sublimat) hat keine besonderen Vorzüge (PAAL, STRÜMPFEL).

Auf derselben Stufe steht das vielfach (ZEISSL, RONA, VOGELIUS, FINGER usw.) angewendete, aber mit Recht verlassene *Hydrargyrum formamidatum* (LIEBREICH), eine Lösung von Quecksilberoxyd in Formamid. Dasselbe wird in 1% Lösung angewendet, fällt kein Eiweiß, wird schnell resorbiert und ist nicht haltbar.

Andere Amidverbindungen mit gelbem Quecksilberoxyd sind das *Hydrargyrum glycolicum* (Glykokollquecksilberoxyd, eine Verbindung mit Amidoessigsäure), das *Hydrargyrum alaninatum* (Alaninquecksilberoxyd, amido-propionsaures Quecksilber, Mercuriamidpropionat, eine Verbindung mit Amidopropionsäure), und das *Hydrargyrum asparaginatium* (Asparaginquecksilberoxyd, eine Verbindung mit Amidobernsteinsäure). Die Vorschrift lautet:

Glycocol. s. Alanin. s. Asparag. 0,25
Solve in Aq. destill. 5,0
Adde Hydrarg. oxyd. via humida parat. 0,1
Aq. destill. 5,0.
Filtr.

Von diesen Präparaten, die in Frankreich vielfach angewendet wurden, empfahl A. WOLFF die Glykokollverbindung, die relativ die geringste Neigung zur Zersetzung hat, am meisten. Die Dosierung und die Anwendung sind dieselben wie beim Sublimat. Vorzüge besonders, was die Wirksamkeit anbetrifft, haben sie nicht.

Das *Hydrargyrum succinimidatum* (VOLLERT, JULLIEN) (50,5% Hg), das durch Einwirkung von gelbem Quecksilberoxyd auf Succinimid entsteht, gehört zu den schwächeren Mitteln, die noch ab und an im Gebrauch sind. Das Präparat in Amphiolen vorrätig, wurde auch mehrfach gegen Lungentuberkulose empfohlen. Die Vorschrift lautet:

Hydrargyr. succinim. 1,5—2,0—3,0
Cocain. 1,0
Aq. destill. 100,0.

Durch Auflösung von rotem Quecksilberoxyd in 10% Milchsäurelösung (GAUCHER) entsteht das *Hydrargyrum lacticum* (52,91% Hg), das besonders in Frankreich längere Zeit beliebt war.

Das *Blutserumquecksilber* (BOCKHART) sollte der Anforderung von UNNA genügen, daß ein zur Einspritzung geeignetes Mittel der chemischen Zusammensetzung des Blutserums nahestehen müsse, um die Zellen der Gefäßwänden so wenig als möglich anzugreifen. Die Dosis von 0,7 einer 1½% Lösung entspricht 0,01 an Eiweiß gebundenen Sublimats. Die Aufbewahrung muß in einer dunklen Flasche geschehen. Die Herstellung des Präparates gelingt nur geübten Händen, und das geeignete Serum ist schwer zu beschaffen. Das Präparat ist evtl. nur zu Nachkuren geeignet.

Mergandol ist eine Lösung von Quecksilbernatriumglycerat, bei der in 1 ccm Glycerin 0,0035 Quecksilber enthalten ist. Hiervon werden einen Tag um den anderen 2 ccm intramuskulär eingespritzt, im ganzen zwanzig Injektionen. Hiernach wird bei einer Kur 0,14 g Quecksilber verabreicht. Im Vergleich zum Sublimat würde diese Menge weniger als die Hälfte des bei gleicher Anzahl der Einspritzungen verabreichten Quecksilbers betragen (H. MAYER). Das Präparat wird im allgemeinen gut vertragen, gehört aber zu den schwach wirkenden löslichen Salzen.

Das *Hydrargyrum benzoicum* (Benzoate de Mercure, Quecksilberbenzoat), das sich in Wasser nur wenig, in schwacher Kochsalzlösung leicht löst, enthält 43,48—45,2% Quecksilber. Das Präparat ist vielfach angewendet worden (STOUKOWENKOW, JULLIEN, GAUCHER u. v. a.) und noch heute, besonders in Frankreich, im Gebrauch.

Die ursprüngliche Vorschrift lautet:

Hydrarg. benzoat. 0,3
Natr. chlorat. 0,1
Cocain. muriat. 0,15
Aq. destill. ad 40,0.

Da manche Sorten des käuflichen Quecksilberbenzoats aber nur eine geringe Löslichkeit in Chlornatriumlösung zeigen, so schlug DESÈSQUELLE folgende Vorschrift vor:

Hydrarg. benzoic. oxydat. 1,0
Ammon. benz. neutr. 5,0
Aq. destill. ad 100,0.

Im allgemeinen wird das Präparat jetzt in 1% Lösung verschrieben und hiervon täglich oder einen Tag um den anderen eine Dosis von 0,01—0,03 eingespritzt. Es macht infolge des Cocainzusatzes wenig Schmerzen und wird

im allgemeinen gut vertragen. Als EHLICH zur Durchführung der Therapia magna sterilisans die heroischen Dosen von Salvarsan empfahl, glaubte EHLERS das gleiche Ziel erreichen zu können, wenn er hauptsächlich zum Beginn der Behandlung große Dosen von Quecksilber verabreichte. Zu diesem Zwecke benutzte er auf Grund einer Arbeit von FLEIG, der den Vorzug isotonischer oder hypertotonischer Zuckerlösungen über Kochsalzlösungen in gewissen Fällen nachgewiesen hatte, folgende Vorschrift (DESMOULIÈRE und LAFAY):

Hydrarg. benzoat. 1,0
Natr. chlor. 1,0
Sacch. alb. 10,0
Aq. destill. ad 100,0.

Diese Lösung hält sich längere Zeit in dunkler Flasche.

In langsamer Steigerung kam EHLERS bei seinen Versuchen schließlich auf eine Initialdosis von 25 cg. Die Einspritzung selbst ist fast schmerzlos, ruft aber jedesmal eine Temperatursteigerung bis zu 39° und in den entsprechenden Fällen auch eine starke JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion hervor. Als Abortivmethode, deren Resultate er den Salvarsanerfolgen gleich stellt, wendete er nach einer Initialdosis von 25 cg noch weitere 4 Einspritzungen von je 10 cg in 8tägigen Zwischenräumen an, um dann die Behandlung mit einer Schmierkur fortzusetzen. Im allgemeinen empfiehlt er eine Dosis von 2 mg auf $\frac{1}{2}$ kg Körpergewicht, was im Durchschnitt für eine Frau eine Dosis von 15 cg, für einen Mann von 20 cg ausmachen würde.

Die Anwendung der großen Dosen von 0,05–0,12 zweimal wöchentlich ist noch fortgesetzt in Gebrauch (ROBIN, DUFOUR), und BORY verwendet konzentrierte, möglichst täglich frisch bereitete Lösungen von 2–3 cg per 1 g Wasser, die er intravenös oder intramuskulär anwendet. Die intensive Frühkur besteht in einer Serie von 25 Einspritzungen, die einer Dosis von 1 g Hydrargyrum benzoicum, d. h. 0,44 g Quecksilber gleichkommen. Der Primäraffekt soll unter dieser Behandlung eben so schnell wie unter Salvarsan heilen. Die späteren Kuren bestehen in Serien von 6 Einspritzungen, bei denen jeden vierten bis fünften Tag die Dosis um 0,07–0,08 g gesteigert wird. In Deutschland liegen über diese Methode keine Erfahrungen vor.

Unter dem Namen *Luessel* (BONDY, HANKE) wird eine isotonische Lösung von Hydrarg. benzoatum in Ampullen hergestellt, von denen jede 0,02 g des Präparates enthält. Die Einspritzungen, von denen 24–36 für eine Kur erforderlich sind, sollen schmerzlos sein und wenig Nebenwirkungen verursachen.

Levurargyre (STASSANO, JULLIEN) ist eine Verbindung von Sublimat mit Nucleinsäure (s. Mercuriol), die aus Bierhefe gewonnen wurde. Das Präparat ist außer Gebrauch.

Dasselbe Schicksal teilt das von ALMKVIST angewendete *quecksilber-nucleinsäure Natrium* mit einem Gehalt von 10,21% Quecksilber. Das Präparat rief schwere lokale und allgemeine Reaktionserscheinungen hervor.

Mercedan (JACOBY) ist ein paranucleinsaures Quecksilber-Natrium, das in Ampullen von 1 ccm Inhalt abgegeben wird. Auch in Tabletten (Knoll) wird dasselbe zum innerlichen Gebrauch verabreicht. Weitere Erfahrungen über das Präparat fehlen.

Die sogenannten Sublimatalkaloide, die durch Mischung von Sublimat mit Lösungen von chlorwasserstoffsäuren Alkalisalzen entstehen, sind mehr als therapeutische Spielerei aufzufassen und ohne Bedeutung. Hierzu gehören das *chlorwasserstoffsäure Morphin-Quecksilberchlorid* (HEBRA), das *chlorwasserstoffsäure Chinin-Quecksilberchlorid* (HAMILTON) und das *chlorwasserstoffsäure Nicotin-Quecksilberchlorid* (HEBRA).

Das *Hydrargyrum hermophenylicum* (Mercure phénol de sulfonale de sodium), das von LUMIÈRE zuerst dargestellt wurde, ist eine Auflösung von Quecksilberoxyd in Natrium carbolicum bisulfurosum und hat einen Quecksilbergehalt von 40%. Es ist in $\frac{1}{2}$ % Lösung in 3–4 tägigen Zwischenräumen hauptsächlich in Frankreich angewendet worden und noch heute in Gebrauch (REYNÈS, MARTINET, HALLOPEAU, TSCHLENOW, LEREDDE, JULLIEN, SOKOLOW, RILLE u. a.). Nach den Ergebnissen von SEEGALL, der in der O. ROSENTHALSchen

Klinik das Präparat in 2⁰/₁₀ Lösung bis zu 2 g pro dosi anwendete, gehört das Präparat zu den schwach wirkenden, löslichen Präparaten.

Von den Jodquecksilberverbindungen, die zu Einspritzungen Verwendung gefunden haben, ist das *Hydrargyrum bijodatum rubrum* (MARTIN, PANAS) zu erwähnen, das einen Gehalt von 44,05⁰/₁₀ Quecksilber hat. Das Salz kommt sowohl in unlöslicher als auch in löslicher Form zum Gebrauch. Zu letzterem Zweck wird es durch Hinzufügung von gleichen Teilen Jodkali (AIMÉ MARTIN) oder Jodnatron (BRICHETEAU) in Wasser gelöst, dem noch eine gleiche Menge Chlornatrium hinzugesetzt wird. Das entstehende Doppelsalz Quecksilberbijodid-Jodkalium oder Quecksilberbijodid-Jodnatrium wird in 1⁰/₁₀ Lösung eingespritzt. Eine Modifikation (TERRILLON) der Vorschrift lautet:

Hydrarg. jodat. flav.
Kal. jodat. ää 1,0
Natr. phosphor. tribas. 2,0
Aq. destill. 50,0.

Auch in neuerer Zeit ist das Präparat von LÉVY-BING und LUCCHETTI empfohlen worden. Selbst bei Zusatz von anästhetischen Mitteln ist die Einspritzung ziemlich schmerzhaft. Rezidive sind beim Gebrauch häufig. Besondere Vorzüge soll das Mittel bei Kombination von Syphilis mit glandulärer Tuberkulose besitzen (ROSSI, SORRENTINO). Die Vorschrift lautet:

Hydr. bijod. rubr. 0,1
Jodi puri 0,1
Kal. jodat. q. s.,
Guajacoli pur. cryst. 1,0
Glycerin 10,0.

Der Versuch lohnt.

Auch das *Hydrargyrum sozodolicum* (Dijodparaphenolsulfosaures Quecksilber) mit einem Gehalt von 31,2⁰/₁₀ Quecksilber bedarf des Jodkaliums, um in eine Lösung übergeführt zu werden. Die Vorschrift (SCHWIMMER) lautet:

Hydrarg. sozodol. 0,8
 commisce cum
Aq. destill. 5,0
 Adde
Kal. jodat. 1,6
Antipyrin. 2,0
Aq. destill. ad 10,0
 M. filtr.

Die Einspritzung von 1 ccm wird wöchentlich einmal vorgenommen. Das Präparat findet zu Allgemeinkuren kaum mehr Verwendung.

Das *Hydrargyrol*, das Quecksilbersalz der Paraphenolsulfosäure, löst sich in Wasser mit rubinroter Farbe und soll 75 mal weniger giftig sein als Sublimat. Seine Anwendung hat gar keine Verbreitung gefunden.

Das *Hydrargyrum-Kalium hyposulfurosum* (Quecksilber-Kaliumhyposulfit) wird in 2¹/₂⁰/₁₀ Lösung täglich $\frac{1}{2}$ –1 ccm eingespritzt (DRESER). Die Lösung trübt sich schnell, muß daher immer frisch bereitet werden und hat auch sonst keinerlei Vorzüge.

Hydrargyrum sulfuricum cum Methylendiamino, Sublamin ist in 1⁰/₁₀ Lösung in Anwendung gezogen worden (MENDEL, FÜRBRINGER), ist aber kaum mehr im Gebrauch.

Die schon von alters her bekannte Einwirkung von Arsenik bei der Behandlung der Syphilis, die durch die genialen Arbeiten von EHRlich wieder in den Vordergrund des Interesses trat, gab Veranlassung zur Schaffung einer Reihe von chemisch neuen Verbindungen von Arsenik und Quecksilber.

In erster Linie sind hier mehrere Präparate anzuführen, bei denen ein lösliches Quecksilbersalicylat, das als unlösliches Salz weite Verbreitung gefunden hat, mit Arsen verbunden wurde.

Das *Enesol* (Hydrargyrum methylarsenico-salicylicum) (COIGNET u. v. A.), das in Frankreich (Clin) hergestellt wird und angeblich einen Gehalt von 38,46% Quecksilber und 14,4% Arsen hat, wird in Ampullen von 2 ccm Inhalt einer 3% igen sterilisierten wässrigen Lösung verabreicht. Das Präparat, das viele Anhänger gefunden hat, wirkt wenig durchgreifend, ist nicht selten schmerzhaft und ruft besonders in der Volldosis häufig Intoxikationen hervor (Schwindel, Stomatitis, Enteritis). SCHMIDT will bei einer Nachprüfung gefunden haben, daß die angegebene chemische Verbindung nicht vorhanden sei und daß sich nicht einmal die Hälfte der erwähnten Quecksilbermenge in dem Präparat vorfinde.

Das *Modenol*, das 0,6% Arsen und 0,4% Quecksilber enthält, ist eine in Deutschland (MBK-Marke) hergestellte, gebrauchsfertige Arsenquecksilbersalicylatlösung, die der 3% Enesollösung entsprechen soll (FRÄNKEL, KAHN). Das Präparat wird in Amphiolen abgegeben, die einen Inhalt von 2 ccm, d. i. 0,06 Modenol haben. Man beginnt am besten, wie stets, mit einer halben Dosis. Im allgemeinen wird aber die Volldosis gut vertragen. Die Einspritzung ist schmerzlos, wird meist gut vertragen und gehört zu den mild wirkenden Antisyphiliticis. Aus diesem Grunde ist es unter gewissen Umständen zur Einleitung kombinierter Kuren, über die später eingehend gesprochen werden soll, besonders geeignet.

Ein ähnliches Präparat mit gleicher Wirkung ist das *Arsenohyrgol*, eine gebrauchsfertige, in Ampullen von 2 ccm Inhalt verabreichte Lösung von methylarsinsaurem Natrium und mercurisalicylsaurem Natrium mit einem Quecksilbergehalt von etwa 0,5% und einem gleichen Arsengehalt (Heyden). Zur Kur gehören, wie auch bei den vorigen Präparaten, 15–20 Einspritzungen einen Tag um den anderen (PLAUT, SKUTETZKY).

Das lösliche *Hydrarg. salicyl. neutrale* als solches, dessen Herstellung nicht einfach ist, hat kaum Anhänger gefunden (KAMANIN). Das *Cyarsal* (Cyanmercurisalicylsaures Kalium) mit 46% Hg ist als Ersatz des Sublimats nur für Mischspritzen (s. d.) im Gebrauch.

Das *Sarkhysol* ist eine Verbindung von Succinimidquecksilber und monomethylarsensaurem Natron. Die 2 ccm enthaltende Ampulle hat einen Gehalt von 0,023 Quecksilber und 0,007 Arsen. Das Präparat steht auf gleicher Stufe wie die beiden vorangehenden. Die gleiche Zusammensetzung hat das *Sarkysol* (BORNEMANN), während das *Salthysin* (HEISTER) dem Enesol nachgebildet ist.

Das *Corrosol* ist die Verbindung des bernsteinsauren Quecksilbers mit Methylarsensäure und einem Zusatz von Novokain. Das Präparat, das in Ampullen abgegeben wird, hat keine Verbreitung gefunden.

Zu erwähnen sind hier noch das *Merarsol* (KREN), das ebenfalls dem Enesol nachgebildet ist, und das *Intrasol*, eine Lösung einer 1% igen organischen Arsenverbindung (SZENTKIRALYI). Beide Präparate haben sich nicht eingebürgert.

Das *Quecksilbermethylarsinat* (PICON) dagegen ist eine lösliche Verbindung von Methylarsensäure, gelbem Quecksilberoxyd, Antipyrin und Soda. Die Toxizität ist dem Sublimat ähnlich. Weitere Erfahrungen fehlen.

Arsinargyre (BERLIOZ, JULLIEN) mit 48,30% Quecksilber ist eine Verbindung einer alkoholischen Sublimat- mit einer alkoholischen Kakodylsäurelösung. Das Präparat hat nur ein kurzfristiges Dasein geführt.

HERZFELD verwendete eine Aufschwemmung von salicylsaurem Quecksilber in 1% Arsensodalösung mit Zusatz von Glycerin und außerdem eine Lösung von Hydrarg. cyanatum in 1% Arsensodalösung.

Das *Hydrargyrum cacodylicum* mit 16% Quecksilbergehalt wurde in einer 1–5% Lösung pro dosi 1 ccm eingespritzt (GIUFFO). Die Lösung reagiert sauer und ist außerordentlich schmerzhaft (BROCCQ).

Eine Verbindung von Quecksilber, Arsenik und Jod stellt das *Cacodylatum hydrargyro-jodatatum* dar, das in der Weise hergestellt wird, daß in 100 g destillierten Wassers Natrium cacodylat. 3,0, Natrium jodatatum 0,4 und Hydrargyrum bijodatatum rubrum 0,4 gelöst werden. Von dieser Lösung werden 18–20 Einspritzungen, und zwar zuerst 1 ccm, später 2 ccm einen Tag um den anderen verabreicht (BROCCQ, CIVATTE, FRAISE, LÖWENBACH). Das Präparat ist bei anämischer Neurasthenie in Verbindung mit anderen Dermatosen, bei Syphilis maligna praecox und bei Gummata im Früh- und Spätstadium empfohlen worden. Trotz der theoretisch geistvollen Verbindung übt es eine schwache Wirkung aus und hat keinerlei Vorzug vor den anderen Arsenikverbindungen.

Dann ist noch das *Hydrargyrum atoxylicum*, das Quecksilbersalz der Paramidophenylarsinsäure, zu erwähnen, das auf Veranlassung von UHLENHUTH hergestellt wurde und einen Gehalt von 24,2% Arsen und 32,3% Hg hat. Das Präparat zeigte sich bei der Kaninchensyphilis allen anderen Atoxy- und Quecksilberpräparaten überlegen. Bei der menschlichen Syphilis in 10%iger öligem Emulsion angewendet, übt es eine schwache Wirkung aus und hat keine besonderen Vorzüge (MICKLEY).

Schließlich sei noch in dieser Reihe von Verbindungen das *Hectargyre*, eine Verbindung von Hectin mit Hydrargyrum cyanatum oder Hydrargyrum benzoicum, das auch bei der inneren Behandlung erwähnt wird, genannt. Das Präparat wird in Ampullen mit einem Inhalt von 0,1 resp. 0,2 Hectin und 0,05 resp. 0,1 Quecksilber geliefert (BALZER und MOUNEYRAT, WELANDER). Es ist von schwacher Wirkung.

Den Arsenikpräparaten in mäßigem Grade überlegen ist das *Embarin* (LOEB), eine sterile wässrige Lösung von $7\frac{1}{2}\%$ mercurisalicylsulfonsaurem Natrium, das also auch wieder zu den löslichen Quecksilbersalicylaten gehört. Das Präparat hat einen Quecksilbergehalt von 3% und wird für intramuskuläre Einspritzungen mit einem Zusatz von 0,5% Acoïn verabreicht. Das für Mischspritzen (LINSER) verabreichte Embarin enthält kein Acoïn. Die verhältnismäßig wenig Schmerzen verursachenden Injektionen werden im allgemeinen jeden zweiten Tag gemacht. Die Dosis beträgt 0,3–1 ccm (1 ccm = 0,03 Hg) die Gesamtzahl für eine Kur 15–20 Einspritzungen. Embarin ist hauptsächlich in Deutschland und Österreich im Gebrauch und ist besonders in den letzten Jahren zu Mischspritzen verwendet worden (HERBECK). Seine Wirkung ist in keiner Weise der anderer löslicher Salze überlegen. Die den sog. komplexen Quecksilberverbindungen nachgesagte geringere toxische Wirkung trifft in diesem Falle nicht zu, da beim Gebrauch ziemlich häufig Fieber und Zeichen von Darm- und Magenreizungen auftreten.

Diesem Präparat an die Seite zu stellen ist das *Salyrgan*, eine 10% sterile Lösung von Quecksilberacetat und salicylallylamid-O-essigsäurem Natrium, das in Ampullen von 1 ccm Inhalt geliefert wird. Das Präparat ist von schwacher Wirkung und auch zu Mischspritzen verwendet worden.

Das von NEISSER empfohlene *Asurol*, eine Doppelverbindung von Amido-oxyisobuttersäure und oxymercurisalicylsaurem Natrium mit einem 40% Quecksilbergehalt, wurde wegen seiner großen Schmerzhaftigkeit und seiner stark toxischen Wirkung — Erbrechen, Koliken, blutige Stühle — durch das *Novasurol*, eine Doppelverbindung von oxymercuri-chlorphenoxylessigsäurem Natrium und Diäthylmalonylharnstoff mit einem Quecksilbergehalt von 33,9% ersetzt (ZIELER). Die Einspritzungen werden in der Regel jeden zweiten Tag vorgenommen, und zwar 2 ccm der 10% Lösung = 0,068 Hg. 15–20 Einspritzungen im Verlauf einer 5–6 wöchigen Kur führen also dem Körper eine Menge von 1,2–1,3 Quecksilber zu. Die Schmerzen sind relativ gering,

von Intoxikationen sind hohes Fieber, Kopfschmerzen, Schwindelanfälle mit Erbrechen häufiger als Stomatitis und Enteritis. Trotz des außerordentlich hohen Quecksilbergehaltes gehört das Präparat zu den schwächer wirkenden Verbindungen und eignet sich mehr zu Mischspritzen oder ebenso, wie das Salyrgan, zu Kombinationskuren, von denen später noch ausführlich die Rede sein soll. Eine besondere, unter Umständen sehr verwertbare Eigenschaft hat das Novasurol, ebenso wie das Salyrgan und das Hydrargyrum cyanatum. Die Quecksilberpräparaten im allgemeinen anhaftende diuretische Wirkung zeigt sich bei diesen Salzen in ganz besonderem Maße. Mithin sind sie bei syphilitischen Erkrankungen des Herzens und der parenchymatösen Organe mit Ödemen und Hydrops besonders empfehlenswert (SCHLAYER).

Eine neuere Verbindung von Antimon und Quecksilber ist das *Neo-Antiluetin* (TSUZUKI), eine Kombination von Kalium-Ammonium-Antimonoxyd-Tartrat mit neutralem Sulfonsäure-Natrium-Salicylquecksilber. Das Präparat wird in 0,6% iger Kochsalzlösung unter Zusatz von 1% Novocain gelöst. Das *Antiluetin* enthielt kein Quecksilber.

(*Asterol*, ein parasulfophenylsaurer Quecksilberammoniumtartrat ist als Ersatz von Sublimat in 2% Lösung nur zu Blasenspülungen empfohlen worden.)

Mercurosal, das auch intramuskulär gebraucht wird, findet in dem Abschnitt über intravenöse Einspritzungen eingehendere Besprechung.

Quecksilber in kolloidalem Zustande ist besonders im letzten Jahrzehnt häufiger angewendet worden. Bei der jetzt stattfindenden fabrikmäßigen Herstellung auch der unlöslichen Salze muß man sich zur richtigen Einstellung, ohne daß an dieser Stelle die theoretische Seite näher erörtert werden kann, klar machen, daß Kolloid nur ein Name für sehr feinverteilte Substanzen ist und daß man bisher noch keine genügende Definition dafür hat geben können, wo der kolloidale Zustand aufhört und die Suspension beginnt.

Zu erwähnen ist hier das *Hydrargol*, ein in Wasser gelöstes kolloidales Quecksilber, das auch kolloidales Aluminium enthält (MARTINESCU). Das Präparat wird subcutan verabreicht und braucht nur einmal im Jahre — 4 Einspritzungen enthalten 0,77 Quecksilber — angewendet zu werden. Bei 65 Kranken soll nach MARTINESCU innerhalb von zwei Jahren kein Rezidiv aufgetreten sein.

Mercuriocolo (SERONO) ist ein Doppeloleat von Quecksilber und Cholesterin. Zur therapeutischen hypodermatischen Anwendung wird es in Mandelöl gelöst, so daß 1 ccm 0,01 metallisches Quecksilber enthält. Mit dieser Quecksilberverbindung sollte, da das Nervensystem reich an Cholesterin und ölsaurem Cholesterin ist, ein neurotropes Präparat hergestellt werden. In Italien fand dasselbe große Verbreitung (RÜHL).

In neuerer Zeit ist, wie es aus theoretischen Gründen naheliegt, das *Lipo-Hydrargyrum* hergestellt worden, das aus Jod, Quecksilber und einer kolloidalen, aus der Leber gewonnenen Substanz (MARTINOTTI) besteht. Das Präparat ist in Ampullen erhältlich. Weitere Erfahrungen fehlen.

In dieselbe Kategorie gehört auch das *Kontraluesin* (RICHTER). Dasselbe ist ein Kombinationspräparat, dessen wichtigster Bestandteil ein kolloidales Goldquecksilber in einem Medium von Chinin-Salicyl-Sozjodolsalzen ist, dem noch Jod und Spuren von Arsen und auch Phosphor — wenigstens zeitweise — hinzugefügt sind. 1 ccm Kontraluesin enthält 0,1 goldamalgamiertes Quecksilber, 0,01 Jod und 0,001 Arsen. In einer Ampulle befinden sich 1,2 ccm. Zu einer Kur gehören 5—6 Einspritzungen in Abständen von 5 Tagen. Das Präparat wurde allein oder in Kombination mit Salvarsan vielfach angewendet. Die Urteile über den Wert des Mittels sind widersprechend.

Ungelöste Quecksilbersalze.

Die systematische Anwendung von unlöslichen oder richtiger gesagt von schwer löslichen Quecksilbersalzen geht, wie schon erwähnt wurde, auf SCARENZIO zurück, der das *Kalomel* subcutan in Anwendung brachte.

Da die unlöslichen Salze einen relativ großen Gehalt an Quecksilber haben, so geben sie die Möglichkeit, mit relativ wenigen und in größeren Zwischenräumen verabreichten Einspritzungen eine ausreichende Kur durchzuführen. Ihr Hauptwert besteht darin, daß das durch die ungelösten Salze einverleibte Quecksilber nicht unmittelbar und schnell aus dem Organismus wieder ausgeschieden, sondern als ein Depot in den Geweben niedergelegt wird, aus dem beständig neue Mengen des Medikamentes resorbiert werden, in die Zirkulation gelangen und so eine gewisse Stetigkeit in der Wirkung entfalten.

Theoretisch sind die löslichen Salze vorzuziehen, da sie eine genaue Dosierung des einverleibten, aber nicht des aufgenommenen Quecksilbers gestatten. Die schnelle Ausscheidung macht das unmöglich, die auf der anderen Seite aber wiederum eine Überladung des Organismus mit Quecksilber vermeiden hilft.

Bei den ungelösten Salzen ergibt sich die ungenaue Dosierung aus dem Umstande, daß die Flüssigkeit vor dem Gebrauch zwar umgeschüttelt werden muß, aber das Medikament infolge seiner Schwere doch wieder in geringen Mengen zu Boden sinkt. Außerdem bleiben unbestimmte Reste an den Wandungen der Spritze und auf dem Boden des Gefäßes haften. Infolgedessen sind die letzten Spritzen, die aus einer 10–15 ccm haltenden Flasche gegeben werden, konzentrierter als die ersten und sind daher auch nach diesen Intoxikationen leichter möglich. Man muß daher jedesmal das Medikament auf das sorgsamste umschütteln. Am besten wäre es freilich, wenn, wie es in Frankreich vielfach üblich ist und es auch bei uns mit anderen zu injizierenden Medikamenten geschieht, jede Dosis für sich in einem kleinen Fläschchen — eine Ampulle ist hier nicht zweckmäßig — dispensiert wird.

In verschiedenen Ländern (Frankreich, Italien und auch Deutschland), werden in neuerer Zeit vielfach die ungelösten Quecksilberpräparate in Fläschchen oder Ampullen geliefert, die Glasperlen enthalten, damit beim Umschütteln eine gleichmäßige Verteilung des Inhalts erzielt wird.

Im allgemeinen rufen die ungelösten Salze, das Genauere wird noch bei den einzelnen Präparaten angegeben werden, eine stärkere örtliche Reaktion hervor, d. h. sie sind schmerzhafter und machen häufiger Infiltrate, aber dieser relative Nachteil wird dadurch aufgewogen, daß die löslichen Salze täglich oder einen Tag um den anderen angewendet werden müssen, während die unlöslichen, wie schon gesagt, nur in größeren Zwischenräumen, d. h. wöchentlich ein- bis zweimal eingespritzt zu werden brauchen — neben dem Vorzug einer wirksameren Kur eine besondere Bequemlichkeit für den Kranken.

Die Gefahr, daß man unkontrollierbare Quecksilberdepots in den Körper bringt, die sich unter Umständen abkapseln, um, nach längerer Zeit durch irgendwelche Umstände veranlaßt, zur Resorption zu gelangen und so eventuell zu schweren Vergiftungserscheinungen Veranlassung zu geben, ist zwar theoretisch zuzugeben, indessen die Erfahrung spricht dagegen. Mit Ausnahme von geringeren, aber auch mitunter stärkeren Munderscheinungen, die z. B. 4 bis 6 Wochen nach der Beendigung einer Kur auftraten und sich lange hielten, habe ich kaum je Späterscheinungen, d. h. solche, die erst geraume Zeit nach Abschluß der Kur in die Erscheinung traten, beobachtet. Man kann sich auch durch Kontrollversuche leicht davon überzeugen, daß bei Anwendung der schwer löslichen Salze eine relativ schnelle und regelmäßige Resorption von Quecksilber vor sich geht (siehe den vorhergehenden Abschnitt von LOMHOLT).

Auch dürfte, um eine Einkapselung zu verhüten, eine *mäßige Massage* nach der Einspritzung, wie ich sie im Gegensatz zu anderen Autoren, die sie für unzweckmäßig halten, stets übe, von Vorteil sein.

Jedenfalls muß man bei der Anwendung dieser Präparate mit der Indikationsstellung besonders vorsichtig sein und stets jede Kur, wie auch bei jeder anderen Methode, *mit einer um die Hälfte oder um ein Drittel der üblichen Dosis geringeren Menge* beginnen, um zuvörderst die individuelle Reaktion des betreffenden Kranken auf Quecksilber festzustellen.

Ferner soll man, sowie sich Intoxikationserscheinungen zeigen, die Kur sofort unterbrechen. Auch die Technik, auf die noch näher einzugehen ist, muß auf das sorgsamste geübt werden. Sicher ist — und hierüber dürften alle Syphilidologen, die in dieser Behandlungsmethode reichliche Erfahrung haben, übereinstimmen — daß ein nicht geringer Prozentsatz der in der Literatur verzeichneten, bei der Anwendung von ungelösten Salzen beobachteten Vergiftungserscheinungen und Todesfälle nicht zum Nachteil des betreffenden Präparates, wie das vielfach fälschlich geschehen ist, ausgelegt werden darf. Sind aber Erscheinungen eines Besorgnis erregenden akuten Merkurialismus vorhanden, so kann eine weitere Zufuhr von Quecksilber eventuell nur durch Ausräumung des oder der betreffenden Depots mittels chirurgischen Eingriffes verhütet werden.

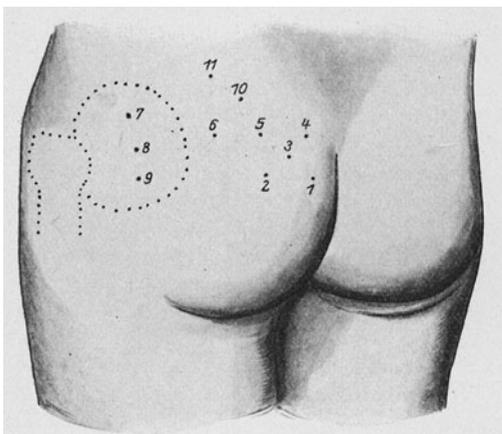


Abb. 2. Schema der Einstichstellen nach DUHOT.

nur noch intramuskulär, d. h. in das dicke Muskelfleisch vorgenommen, wo sie bedeutend besser vertragen werden.

Für die Einspritzung gilt als Prädilektionsstelle, wie ebenfalls erwähnt, der obere äußere Quadrant des Gesäßes, weil dort am besten das Foramen ischiadicum mit seinen großen Nervenstämmen und Blutgefäßen vermieden werden kann und weil dort eine eventuelle Knotenbildung beim starken Bücken, wie z. B. beim Anziehen der Strümpfe oder des Schuhwerkes oder beim Sitzen den Patienten weniger stört. Von manchen Autoren, wie MÖLLER, SMIRNOFF, GALLIOT, DUHOT, LÉVY-BING u. a. sind eine Anzahl bestimmter ausgewählter Punkte zur Einspritzung angegeben worden, aber das erscheint überflüssig, wenn man im allgemeinen eine Stelle wählt, die oberhalb der horizontalen Linie liegt, die man sich zwischen den beiden großen Trochanteren gezogen denkt und dabei möglichst nach außen geht. Zur Hauptsache muß man, ebenso wie man *jedesmal die Seite* wechselt, auch stets die früheren Einstichstellen, was man durch vorheriges Abtasten leicht herausfinden kann, vermeiden. Bilden sich ausgedehnte Infiltrate, so kann man sich nicht immer an ganz bestimmte Punkte oder Gegenden halten.

Für die unlöslichen Salze muß man Kanülen von etwas dickerem Kaliber wählen, da sonst leicht eine Verstopfung des Lumens eintreten kann. Über

ihre verschiedenartige Länge, die von der Dicke des zu durchstechenden Panniculus adiposus abhängt, ist bereits im Abschnitt über die löslichen Salze gesprochen worden.

Der unmittelbar unangenehmste Zwischenfall, der sich bei Anwendung der ungelösten Salze ereignen kann, ist das Eintreten einer *Lungenembolie* (E. LESSER, QUINCKE, WATRASZEWSKI u. a.) durch direktes Einspritzen des öligen Vehikels und des ungelösten Pulvers in eine Vene. Allerdings ist ein ungünstiger Ausgang, soweit bekannt, bisher nicht beobachtet worden, ganz zu vermeiden ist dieses höchst störende und fatale Ereignis nicht. Klinisch zeigt sich folgendes Bild: Unmittelbar nach der Injektion, viel seltener einige Stunden, sogar $1\frac{1}{2}$ –2 Tage später, tritt ein Hustenanfall mit zahlreichen, sich wiederholenden kurzen Stößen auf, der von einem Gefühl der Zusammenschnürung der Brust, schwerer Atemnot und Herzschwäche begleitet ist. Nach 1–2 Tagen tritt die von den Franzosen sogenannte „Grippe mercurielle“ auf, bei welcher FRANK in der NEISSERschen Klinik in Breslau multiple Hg-Embolien röntgenologisch nachgewiesen hat. Dieser zuerst sehr bedrohlich aussehende Zustand läßt sich am schnellsten beseitigen, wenn man dem Kranken Opium (Tinct. thebaic. 15–20 Tropfen eventuell mit 15–20 Tropfen Tinct. Valerian.) verabreicht und ihn für einige Zeit liegen läßt. Der Verlauf ist verschieden und hängt von dem Sitz und der Zahl der durch Embolie getroffenen capillaren Lungengefäße ab. Die bei der Untersuchung sich als unscheinbare zentrale oder periphere Pleuropneumonie herausstellende und verlaufende Affektion ist in vielen Fällen von ein- oder mehrtägigem Fieber bis 40° begleitet und zeigt in bezug auf Sputum und Auskultationserscheinungen die bei diesem Leiden hinreichend bekannten Symptome.

Die Behandlung besteht in Ruhe, feuchten Einwicklungen und Verabreichung von Opium in geeigneten Zwischenräumen.

Zur Verhütung dieses peinlichen Ereignisses muß man zuvörderst ein sehr sorgsam hergestelltes Präparat auswählen, worüber noch Näheres bei Besprechung der in Betracht kommenden Salze gesagt werden soll. Dann verabsäume man nicht, vor dem jedesmaligen Gebrauch, wie schon gesagt, die Flüssigkeit gut umzuschütteln, was besser zu erreichen ist, wenn sich im Gefäß einige gewöhnliche Stickereiperlen befinden.

In der Hauptsache aber — und hierdurch läßt sich die Zahl der Embolie auf ein Minimum reduzieren — dient hierzu die als LESSER-SCHÄFFERScher *Handgriff* bekannte Vorsichtsmaßregel. Nachdem man den Einstich gemacht hat, nimmt man die Spritze von der Kanüle ab und wartet einige Zeit, im allgemeinen 10–15 Sekunden. Tritt durch die Kanüle Blut aus oder wölbt sich der Flüssigkeitsspiegel in der Kanüle vor, so führt man die Einspritzung nicht aus und sucht sich eine andere passende Stelle aus. Man versäume aber auch hier nicht, mit der nötigen Geduld vorzugehen. Ich erinnere mich eines

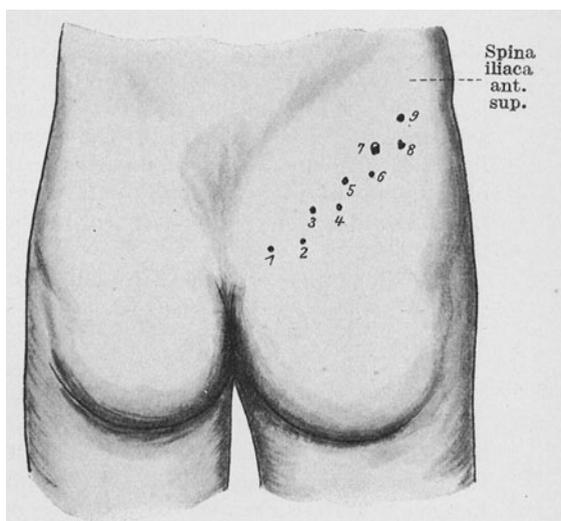


Abb. 3. Schema der Einstichstellen nach LÉVY-BING.

Falles, bei dem erst der 4. Einstich zur Einspritzung verwendet werden konnte. SCHÄFFER empfahl, zur größeren Vorsicht noch eine leichte Aspiration anzuschließen und hat zu diesem Zweck eine besondere Aspirationspritze angegeben, die für jeden, der eine 2 ccm-Spritze benutzt, überflüssig ist.

Und nun sei hier nochmals wiederholt, daß man sich zum Vorteil des Patienten angewöhne, mindestens die ersten, besser noch alle Einspritzungen in liegender Stellung des Kranken vorzunehmen. Die Injektion ist unendlich selten von *sofortigem* Schmerz begleitet. Wenn überhaupt, so schwillt erst einige oder viele Stunden später die betreffende Stelle allmählich an und wird spontan, bei Berührung oder bei bestimmten Bewegungen empfindlich. Die Patienten haben zuerst das Gefühl, als ob sie auf die betreffende Stelle mit einem stumpfen Gegenstand einen heftigen Schlag erhalten hätten, in schlimmeren Fällen aber tritt eine vollständige Steifigkeit mit ischiasähnlichen, längs des Beines ausstrahlenden Schmerzen auf. Von diesen Zwischenfällen sind aber auch die gelösten Salze nicht frei. Jedenfalls steht das eine Moment fest, daß auch hier die Empfindlichkeit oder sagen wir diese Reaktion absolut von der Individualität des betreffenden Kranken abhängt und nie vorher zu bestimmen ist. Zwar ist es ohne Zweifel, daß Frauen im allgemeinen die Injektionskuren schlechter vertragen, aber auf der anderen Seite habe ich bei scheinbar schwächlichen Frauen und Männern mehrfache Injektionskuren mit unlöslichen Salzen ohne irgendeinen Zwischenfall durchführen können, während z. B. gut genährte, muskulöse Landbewohner eine solche Sensibilität zeigten, daß die Kur aufgegeben werden mußte.

Zur Behandlung dieser Infiltrate läßt man nachts feuchte Einwicklungen mit essigsaurer Tonerde machen. Auch heiße Bäder oder das Anlegen großer BIEBSCHER Sauggläser tragen zur Linderung der Empfindlichkeit bei. Ist der Schmerz beseitigt, so bleibt der Knoten oft noch lange Zeit bestehen, bevor er zur vollständigen Resorption gelangt.

Als absolute Kontraindikation gegen die Anwendung unlöslicher Salze ist daher an erster Stelle die Empfindlichkeit anzuführen. Ferner eignen sich nicht für diese Methode ältere, schlecht genährte oder mit schweren Organerkrankungen behaftete Frauen und Männer. Als Vehikel ist Oleum olivarum, Paraffinum liquidum, Oleum amygdal. dulc., Oleum ricini, Vasenolum und Oleum sesami empfohlen und angewendet worden. Hierüber wird später bei Besprechung der einzelnen Salze Genaueres gesagt werden. In seltenen Fällen ist das Paraffinvehikel an den entstehenden Infiltraten schuld.

An Stelle der öligen Vehikel wurden von Anderen (EUDLITZ, LAFAY, LÉVY-BING) salbenartige Mischungen besonders beim Kalomel bevorzugt, die sich aber nicht bewährt haben.

Um der Gefahr der Überdosierung zu entgehen und eine bequeme und saubere Handhabung zu unterstützen, wurden die Medikamente festen Stäbchen aus Kakaobutter — *Stylonen* — einverleibt (PINCZOWER, PONTOPIDAN, MULZER). In dieser Weise wurden genau dosierte Stylone: 1. Hydrargyri metall., 2. Hydrarg. salicyl. c. Hydrarg. metallic. und 3. Hydrarg. chlorat. hergestellt (MBK-Marken). Man kann sie aber auch in folgender Weise verordnen: Calomel. vapore parat. 3,0, Ol. Cacao 6,0 m. f. bacill. No. LX. Obducantur capsula gelatinosa. Die Handhabung geschieht in der Weise, daß ein solches Stäbchen, das einen Durchmesser von wenigen Millimetern hat, in eine gewöhnliche Rekordspritze hineingebracht wird. Da die Kakaobutter schon bei 30° schmilzt, so braucht die mit dem Stempel wieder versehene Spritze nur einige Male vorsichtig durch eine Spiritusflamme gezogen zu werden, um das Medikament zu verflüssigen und die Einspritzung ausführen zu können.

Das Präparat, das die weiteste Verbreitung in der allgemeinen Praxis gefunden hat, ist das *Hydrargyrum salicylicum* mit einem Gehalt von 54⁰/₀ Quecksilber (SILVA ARAUJO, JADASSOHN, ZEISING, WELANDER u. a.). Die außerordentlich zahlreichen, allseitig bestätigten klinischen Beobachtungen führen wieder zu der Schlußfolgerung, daß nicht die große Menge des eingeführten Medikamentes für den Erfolg von grundlegender Bedeutung ist. Zwar tritt mit diesem Präparat eine schnelle Aufnahme von Quecksilber ein, aber ähnlich den löslichen Salzen ist die Remanenz desselben nur eine kurze (K. F. HOFFMANN, GUTMANN). Daher zählt das Hydrarg. salicyl. zu den schwächsten unlöslichen Salzen und ist eine nur mit ihm durchgeführte Kur als eine ausreichende Vollkur nicht zu betrachten. Dagegen besitzt das Mittel infolge seiner schnellen Resorption Vorzüge für eine Kombinationsbehandlung. Hierauf wird noch später einzugehen sein.

Das Präparat hat außerdem den Vorzug, keine oder nicht zu heftige Schmerzen zu verursachen. Mitunter aber treten infolge der schnellen Resorption heftige Intoxikationserscheinungen mit Fieber auf, sowie auch nicht allzu selten im sekundären Stadium eine deutliche HERXHEIMERsche Reaktion, die sich in stärkerem Hervortreten des Exanthems äußert.

Die jetzt allgemein zur Anwendung gelangende 10⁰/₀ Suspension in flüssigem Paraffin ist nach folgender Vorschrift zusammengesetzt:

Hydrarg. salicyl. 2,0
Paraffin. liquid. 18,0.

Großen Vorzug haben die mit Vasenol (Köpp) in Flaschen zu 15 g fabrikmäßig hergestellten Suspensionen, in denen das Hydr. salicyl. besonders fein verarbeitet wird, was von großem Belang ist.

In Italien ist ein Zusatz von 10⁰/₀ Campher vielfach in Gebrauch.

Hydrargyrum-Olnal (THEODOR SACHS) ist eine gebrauchsfertige Suspension von *Hydrargyrum salicylicum* in einer Mischung von Olivenöl und Lanolinum anhydricum.

Die Einspritzungen werden im allgemeinen jetzt zweimal wöchentlich je 1 ccm gemacht. Zu einer Kur gehören 12—15 Einspritzungen. Aber auch bei diesem Präparat ist streng darauf zu achten, nicht mit der Volldosis einzusetzen, sondern mit dem dritten Teil oder mit der Hälfte der Dosis zu beginnen. Auch bei der kongenitalen Syphilis hat das Hydr. salicyl. Verwendung gefunden (0,2 ccm pro dosi). GJORGJEVIC suchte durch forcierte Einspritzungen bessere Resultate zu erreichen, indem er 10 Tage hintereinander Volldosen von 1 ccm verabreichte. Zwar wurden diese großen Dosen von Quecksilber angeblich gut vertragen, von Frauen besser als von Männern, aber sie blieben ohne Einfluß auf den Ausfall der Wassermann-Reaktion — wiederum ein deutlicher Beweis, daß nicht die großen Mengen Quecksilbers an sich klinisch und serologisch von entscheidendem Wert sind. Auch von dem Hydrarg. salicyl. werden, wie später beim Kalomel und Oleum cinereum auseinandergesetzt wird, 40⁰/₀ Suspensionen in Amphiolen von 5—10 ccm Inhalt fabrikmäßig hergestellt. Zu ihrer Verabreichung sind, um Fehler in der Dosierung zu verhüten, besondere Spritzen notwendig. Eine genauere Beschreibung derselben folgt in dem Abschnitt über das *graue Öl*.

KALLMANN aus der EHRMANNschen Klinik empfahl unter dem Namen „*Depogen*“ ein 10⁰/₀ Hydrarg. salicylat., zu dem das feinste, nochmals raffinierte englische Paraffinöl benutzt und Cholesterinester hinzugesetzt wurde. Auf diese Weise entsteht eine Emulsion, die keine freien Quecksilber-Ionen enthält und infolge ihrer Feinheit und Beständigkeit besser vertragen werden soll.

Eine ziemlich gleiche, vielleicht um ein geringes stärkere Wirkung entfaltet das *Hydrarg. thymolo-aceticum* (Hydrarg. thymic.) mit einem Gehalt von 57% Quecksilber (vgl. JADASSOHN und ZEISING). Das Präparat wird in gleicher Weise wie das Hydrarg. salicyl. verabreicht. Der größeren Schmerzhaftigkeit wegen empfahl LÖWENTHAL folgende Zusammensetzung, die sich aber nicht eingeführt hat:

Hydrarg. thymol.-acetic. 1,0
Glycerin. 10,0
Cocain. muriatic. 0,1.

Durch einen Zusatz von 10% Guajacolum purissimum wird die Schmerzhaftigkeit verringert. Die Zahl der bei diesem Präparat beobachteten Embolien ist beträchtlich, was JADASSOHN nach seiner reichen Erfahrung mit diesem Präparate nicht bestätigen konnte.

Ein Doppelsalz von Salicylquecksilber und diäthylbarbitursäurem Natrium (Medinal) ist das *Ermiel* (SAKONOU) mit einem Gehalt von 38% Quecksilber. Das Präparat soll weniger toxisch als Sublimat sein und an der Injektionsstelle keine Reizerscheinungen hervorrufen.

Über die *lösliche* Form des Salicylquecksilbers ist bereits im vorigen Abschnitt berichtet worden.

Das vollwertigste, unbestritten wirksamste und allen anderen Quecksilberverbindungen überlegene Präparat ist das *Kalomel* (*Hydrarg. chloratum mite, Calomelas*), mit dem, wie schon erwähnt, SCARENZIO im Jahre 1864 auf Grund vielfacher, zusammen mit RICORDI u. a. mit verschiedenen löslichen und unlöslichen Salzen angestellter Versuche die systematische Anwendung der Injektionsbehandlung der Syphilis inauguriert hat. Nicht nur seine Schule in Italien, sondern die hervorragendsten Syphilidologen der verschiedensten Nationen haben sich an dem Ausbau der Methodik und der Indikationsstellung beteiligt (SMIRNOFF, SIEGMUND, LANG, NEISSER, LELOIR, JULLIEN, WATRASZEWSKI, JUAN DE AZUA, DUHOT). Seine überragende Stellung verdankt das Kalomel seinen besonderen Eigenschaften, der bald nach seiner Einverleibung beginnenden Resorption, der anhaltenden fortgesetzten Aufnahme in die Zirkulation und der damit verbundenen Wiederausscheidung. Wer den Siegeszug des Salvarsans über die ganze Welt mit einer gewissen Objektivität begleitet hat, der mußte, wie auch gegenüber den jetzigen übertriebenen Lobpreisungen des Wismut, über die Kritiklosigkeit, das kurze Gedächtnis, oder soll man sagen die Unwissenheit seinen Bedenken gegen die Nichtachtung und Unterschätzung der mit dem Quecksilber erzielten feststehenden Resultate Geltung zu verschaffen suchen. Hatte doch LELOIR mit Recht die „wahre Brutalität“ besonders hervorgehoben, mit der beim Gebrauch des Kalomels die Syphilide schon nach 24 Stunden schwinden, und hatte andererseits JULLIEN auf Grund seiner mehrfachen Beobachtungen, bei denen die mit dem Auftreten des harten Schankers sofort einsetzende Behandlung mit Kalomel die Entwicklung jeglicher weiterer spezifischer Symptome verhindert, die Behandlung mit Kalomel als „le traitement supprimeur de la Syphilis“ verkündet, so daß das Präparat im Hospital von St. Lazare nicht anders als „le Calomel abortif“ genannt wurde.

Das Kalomel verdient auch diese absolute Anerkennung, denn die schwersten und scheinbar unheilbaren Fälle — dasselbe gilt auch für das später zu besprechende graue Öl — bilden auch heute noch seinen Hauptwirkungskreis. Bei tertiären Erscheinungen, bei Gehirn-, Rückenmarks- und schweren Nervenleiden, bei Fällen, die sich jeder anderen spezifischen Behandlung gegenüber refraktär zeigen, ist das Kalomel indiziert.

Besonders geeignet für dieses Präparat ist auch die *Lues maligna*, wovon man sowohl die Fälle zu verstehen hat, die sich durch häufige schwere Rezidive, als auch solche, die sich durch tertiäre Symptome in der Sekundärperiode auszeichnen. Den großen Einfluß des Kalomels auf die *kongenitale Lues* hat schon SCARENZIO erkannt und später MONTI bestätigt. Hervorgehoben zu werden verdient auch sowohl der Vorteil der Zeitersparnis für den Patienten, da er sich nur ein- oder höchstens zweimal in der Woche dem Arzt vorzustellen braucht, als auch die besondere Ökonomie bei der Verwendung in der Armen- oder Hospitalpraxis und auch beim Militär.

Ganz besonders als differentialdiagnostisches Mittel bei vielen zweifelhaften Affektionen, z. B. bei Geschwülsten ist das Kalomel — von allen Quecksilberpräparaten an erster Stelle — von höchster Bedeutung. Die Mahnung, die nach dieser Richtung hin JULLIEN 1892 an den in Lyon tagenden Chirurgenkongreß richtete, hat auch noch heute Geltung. Eine Reihe teils in der Literatur niedergelegter, teils eigener im Laufe der Jahre gemachter Erfahrungen dienen hierfür als Bestätigung. Besonders erwähnenswert erscheinen mir zwei Fälle.

Der eine betraf einen Patienten, bei dem bei einer Probepancreotomie ein Pankreastumor für ein Carcinom gehalten und daher als nicht operabel angesehen wurde. Später wurde erst die Möglichkeit einer Lues in Betracht gezogen und durch Kalomeleinspritzungen bestätigt. Und der zweite Fall betraf einen retrobulbären Tumor, der sich bei einem von mir auf das sorgsamste behandelten Syphilitiker in den besten Jahren einstellte. Mehrere hinzugezogene erste Ophthalmologen sprachen sich trotz Fehlens jeglicher anderer Symptome für eine Gummigeschwulst aus. Nachdem 3 Kalomeleinspritzungen die weitere Entwicklung des Tumors nicht gehindert hatten, konnte ich auf Grund meiner Erfahrungen die spezifische Natur des Leidens verneinen. Der weitere Verlauf zeigte, daß ein Sarkom zugrunde lag.

Diesen gewaltigen Vorzügen steht aber der die ausgedehnte Anwendung verhindernde Nachteil gegenüber, daß die Einspritzungen, die von einer großen Anzahl von Kranken anstandslos vertragen werden, mitunter im Verlauf ganz besonders schmerzhaft sind. Ohne daß man es zu verhindern vermag, bilden sich nach 24—48 Stunden große Infiltrate, die mitunter mit starken, ausstrahlenden Schmerzen längs des Beines und auch bei Bewegungen verbunden sind, und sogar (hauptsächlich bei Frauen und Fettleibigen), glücklicherweise selten, zu *aseptischen* Abscessen Veranlassung geben können. Der Inhalt dieser erweichenden Anschwellungen hat eine schokoladenbraune Farbe und enthält keinen Eiter. Man tut daher auch gut, diese Abscesse nicht vorzeitig künstlich zu eröffnen, sondern mit dicken Kollodiumschichten zu bepinseln. Hierdurch erreicht man mitunter eine allmähliche Resorption.

Die Schmerzhaftigkeit zu verhindern, hat man durch Zusatz von Cocain, Guajacol, Orthoform (DURET) und Campher (ZAMBELOTTI): Kalomel 0,02 bis 0,05, Camphor. puriss. 0,02—0,05, Ol. olivar. desacidificato 1,0 zu erreichen gesucht. Aber die Wirkung des Anästheticum geht schnell vorüber, und die späteren, unangenehmen Zwischenfälle werden infolgedessen nicht verhindert.

Das Kalomel hat einen Gehalt von 84,6% Quecksilber. SCARENZIO wendete es zuerst in Glycerin, dann in Gummischleim, und später in Glycerin und Wasser suspendiert in ziemlich großen Dosen an (Hydrarg. chlor. 1,0, Aq. destill. 6,0, Glycerin 4,0), so daß er im allgemeinen nur 3—4 Einspritzungen für notwendig hielt.

NEISSER und BALZER verwendeten reines Olivenöl als Suspensionsmittel, dem LANG noch Lanolin hinzusetzte (Hydrarg. chlor., Lanolin. puriss. ää 3,0, Ol. oliv. optim. 4,0). Durch Zusatz von Kochsalz suchte man in ähnlicher Weise wie beim Sublimat auf die Resorption einzuwirken. (Kalomel 5,0, Natr. chlor. 1,25, Aq. destill. 50,0.)

Im allgemeinen werden die fettigen Suspensionsmittel bevorzugt, so von manchen Autoren Ol. amygdal. dulcium und vor allem Paraffin. liquid., und

zwar beide als 10% ige Suspension. Ein gutes und empfehlenswertes Präparat ist das 10% *Kalomelvasenol* (Köpp), bei dem als besonderer Vorteil — und das ist ein Vorzug aller fabrikmäßig hergestellten Präparate — die sorgsamste Verreibung des Salzes stattgefunden hat. In der Säuglingsbehandlung bevorzugt E. MÜLLER eine Suspension in Ol. sesami (vgl. Bd. XIX dieses Handbuchs, S. 306).

Die Verabreichung erfolgt wöchentlich einmal 1 ccm = 0,1 oder zweimal in 4—5 tägigem Zwischenraum $\frac{1}{2}$ ccm = 0,05 Kalomel. Zu einer ganzen Kur gehören 10—12 ganze Pravazsche Spritzen.

Aber man vergesse auch bei diesem differentesten aller Quecksilbersalze nicht, mit kleinen Dosen zu beginnen und erst allmählich zu steigen, alle Vorsichtsmaßregeln zu beobachten und bei den geringsten Störungen in Gestalt von Stomatitis, Nephrose und Enteritis die Kur zu unterbrechen.

Abgerechnet hiervon sind eine Anzahl von Individuen, Männer sowohl als Frauen, vorhanden, die diese Art von Behandlung überhaupt nicht vertragen. Hierzu gehören vor allem alte Leute und mit konstitutionellen, organischen oder pyogenen, infektiösen Leiden behaftete Kranke.

Während einer Injektionskur mit Kalomel ist der *innerliche Gebrauch von Jod nicht* indiziert, da sonst durch Bildung von Jodquecksilber stärkere Reizerscheinungen bis zu Absceß- (BUSCHKE) und Nekrosenbildungen in den verschiedensten Organen auftreten können.

Um die starken, schmerzhaften Infiltrate zu umgehen, haben NEISSER und ZIELER nach Analogie des Oleum cinereum eine hochkonzentrierte 40% ige Suspension, das *Oleum Calomelanos*, das Kalomelöl (Fa. Kade, Berlin), angegeben, das besser vertragen werden soll und in Flaschen von 5—10 ccm Inhalt abgegeben wird. Mit diesem Präparat ist ganz besondere Vorsicht bei der Anwendung notwendig und sind hierfür nur besonders graduierte Spritzen (BARTHÉLEMY, ZIELER), und zwar jedesmal nur 4—5 Teilstriche derselben zu verwenden. Des Genaueren wird über diese Spritzen noch in dem folgenden Abschnitt über das graue Öl gesprochen werden.

Keifun, d. h. leichtes Pulver, ist eine in Japan hergestellte Kalomelart. Nach DOHI ist es seit dem 10. Jahrhundert in der medizinischen Literatur Japans bekannt und wird fabrikmäßig in Izawa, Provinz Miyé, aus Quecksilber, Kochsalz und Bittersalz hergestellt. Intramuskulär angewendet soll es keine lokalen Nebenwirkungen verursachen.

Ein Präparat, das nach den verschiedensten Richtungen hin die größten Vorzüge einer durchgreifenden und nachhaltigen Quecksilberkur in sich vereinigt, ist das von LANG im Jahre 1885 in die Therapie eingeführte *Oleum cinereum* (Graues Öl). Da das Präparat von schweren Nebenerscheinungen begleitet sein kann und nach seiner Anwendung zusammen mit dem Oleum Mercurioli ungefähr 40 Todesfälle in der Literatur veröffentlicht wurden, so ist es begreiflich, daß es vielfachen Anfeindungen ausgesetzt war und sogar noch heute unversöhnliche Gegner hat. Aber wer sich mit diesem Salz in eingehender Weise beschäftigt hat und mit ihm in zweckentsprechender Weise umzugehen versteht, der wird nicht nur seine Gegnerschaft aufgeben, sondern ein überzeugter Anhänger desselben werden, da er bei objektiver Würdigung der verschiedenen, in Betracht kommenden Faktoren die Tatsache feststellen wird, daß das graue Öl in der modernen Syphilistherapie noch mit Erfolg verwendet werden kann, wo die anderen Mittel versagt haben. Um die Kenntnis und Verbreitung des Mittels haben sich neben LANG eine Reihe von Autoren verdient gemacht (ULLMANN, NEISSER, DUHOT, HARTTUNG, ZIELER, DOUTRELEPONT, BENDER, MASSINI, LEICHTENSTERN, LAFAY, SABOURAUD, BARTHÉLEMY, VIGIER, O. ROSENTHAL u. v. a.).

FÜRBRINGER hatte schon 1874 regulinisches Quecksilber in einer Suspension von Mucil. gummi arabic. und Glycerin und später in Ol. amygdal. dulcium, hauptsächlich zu experimentellen Zwecken, eingespritzt. In ähnlicher Weise war von LEBERT eine Suspension von Ung. ciner. verwendet worden. Auch LUTON in Grenoble hatte metallisches Quecksilber im Jahre 1885 als Injektion empfohlen.

Aber erst LANG hatte durch seine wiederholten, eingehenden, auf sorgsamsten Beobachtungen beruhenden Arbeiten und seine energischen Bemühungen dem Präparat in 30% und 50% iger Konzentration zu der Verbreitung verholfen, die es verdient. Man darf sagen, daß das graue Öl mit dem Kalomel an erster Stelle steht und kraft seiner Eigenschaften im Interesse der Kranken den Vorzug verdient. Die ursprüngliche Formel lautete:

Hydrarg. depurat. 5,0
Axung. porci recent.
Sebum ovill. recent. āā 2,5.

Nach sorgfältigem Verreiben sind 2 Teile dieser Salbe mit 3 g reinen Olivenöls innig zu vermischen. Hiervon sind 0,1–0,2 ccm 2–3 mal wöchentlich einzuspritzen. Um die Keime in den beim Schütteln entstehenden Luftblasen zu zerstören, wurde ein Zusatz von Carbolsäure gemacht.

Da das LANGSche Präparat schon nach kurzer Zeit ranzig wird, so ersetzte NEISSER das Fett durch Paraffinum liquidum und fügte nach einer von LEBEUF angegebenen Methode Benzoetinktur hinzu, um eine möglichst genaue Verreibung des Quecksilbers zu erreichen. Die genaue Herstellung dieses *Ung. ciner. benzoatum* ist von HARTUNG eingehend beschrieben worden. Der hauptsächlichste Wert dieses Präparates beruht in der Erkenntnis, daß, um das graue Öl für die Resorption, die gleichmäßige Wirkung und die Vermeidung von schweren Zwischenfällen verwendbar zu machen, eine möglichst Abtötung des Metalls durch sorgsamste Verteilung erfolgt sein und alle Bestandteile (Grundsubstanz und Fette) absolut rein und auf das sorgsamste sterilisiert sein müssen.

Aus diesem Grunde verdienen vor allen verschiedenen Vorschriften die fabrikmäßig angefertigten Präparate, die jetzt fast überall nach vielfachen Versuchen (LAFAY, SABOURAUD, BARTHÉLEMY, VIGIER u. a.) als die zweckentsprechendsten in 40% Konzentration hergestellt werden, den Vorzug. In Deutschland stehen zwei Fabrikate an der Spitze: das von der NEISSER-Schule bevorzugte „*Mercinol*“ (Engel-Apotheke, Breslau) und das *Oleum cinereum* (Köpp) cum Vasenolo paratum, das neben anderen Autoren der Schreiber dieser Zeilen seit langen Jahren in Gebrauch hat und empfehlen kann.

In Frankreich sind eine Reihe ebenfalls guter Präparate in Gebrauch: „*Huile grise stérilisée*“ (VIGIER) in einer von LAFAY besonders angegebenen Flasche, die einen im Innern völlig abgerundeten Boden und keine Kanten hat, das „*Mugrizol*“ (DUSMESNIL) u. a.

Fast alle diese Suspensionen haben die Konsistenz einer Salbe und müssen vor dem Gebrauch im Wasserbade leicht erwärmt und danach vor der Einspritzung auf das sorgsamste umgeschüttelt werden. Da aber der Grad der Erwärmung nur ein geringer zu sein braucht, so kann man die Verflüssigung in wenigen Sekunden auch über einer kleinen Spiritusflamme erreichen.

Wenn gleich durch die Arbeiten von KRONFELD und STEIN festgestellt ist, daß beim grauen Öl ebenso wie bei der Inunktionsmethode eine gleichmäßige Ausscheidung des Quecksilbers stattfindet, so ist auf der anderen Seite experimentell und klinisch nachgewiesen worden, daß sich die Remanenz im Organismus häufig auf Monate erstreckt, was gerade für den Kranken von besonderem Wert sein, aber auch leichter eine Kumulativwirkung hervorrufen

kann. Subcutane oder juxtaponeurotische Knoten (MILLIAN), die sich mitunter bilden, bedingen natürlich eine ungleichmäßigere Aufnahme des Quecksilbers in den Organismus.

Man muß ferner aussprechen, daß man, wie auch bei anderen Hg-Kuren, weder die Menge des zur Resorption gelangenden Quecksilbers noch die Zeit, innerhalb welcher das geschieht, genau bestimmen kann. Die klinischen Beobachtungen lassen nach diesen Richtungen eine individuelle Verschiedenheit erkennen. (Im übrigen vgl. über Ausscheidungsverhältnisse die Abhandlung von LOMHOLT in diesem Bande.)

Im allgemeinen beobachtet man aber eine zwar nicht in den ersten Tagen einsetzende, aber gleichmäßige, energische und lang nachhaltende Wirkung, ebenso wie eine bei Männern und Frauen bestehende Toleranz gegen das Mittel, das alle anderen unlöslichen Quecksilberpräparate auch darin übertrifft, daß es in den meisten Fällen weder Schmerzen noch Infiltrate hervorruft.

Eine *Behandlung mit grauem Öl soll nur unter Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln* eingeleitet und durchgeführt werden.

Hierbei ist an erster Stelle zu beachten, daß *nicht wahllos alle Fälle* mit diesem Präparat behandelt werden dürfen.

Haupterfordernisse sind ferner die Verwendung eines *einwandfreien*, auf das sorgsamste hergestellten Präparates, wie schon erwähnt wurde, und die *genaueste Beobachtung der Technik*.

Um zuvörderst eine genaue Dosierung sicher zu stellen, darf die gewöhnliche PRAVAZSche Spritze *nie* und unter *keinen* Umständen in Gebrauch genommen werden. Das erste, für das graue Öl angegebene, brauchbare Instrument stammt von BARTHÉLEMY. Die leicht sterilisierbare Spritze ist in 14 Teilstriche eingeteilt, von denen jeder einzelne einer Menge von 0,01 Hg einer 40%igen Suspension entspricht, und ist mit einer langen Platiniridiumkanüle versehen. DUHOT ließ eine Modifikation anfertigen, die das Instrument weniger zerbrechlich macht und vor allen Dingen das Abnehmen der Kanüle erleichtert. In Deutschland ist die von ZIELER angegebene mit Bajonettverschluß versehene Rekordspritze in Gebrauch, die in 15 Teilstriche eingeteilt ist, von denen jeder Teilstrich ebenfalls einer Menge von

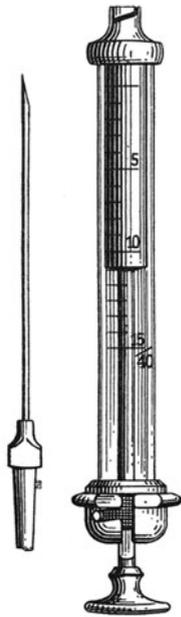


Abb. 4.
ZIELERSche Spritze.

0,01 Hg entspricht. Andere Spritzen sind nur in zehn Abschnitte eingeteilt. Über den zu wählenden Ort der Einspritzung ist schon eingangs dieses Kapitels Genaueres angegeben worden.

Daß sich der Kranke bei der Einspritzung am vorteilhaftesten in liegender Stellung befindet, ist ebenfalls schon erwähnt worden.

Die Einspritzungen sind stets intramuskulär vorzunehmen. Bei den außerordentlich zahlreichen mit diesem Präparat von mir ausgeführten Injektionen habe ich aber die Beobachtung gemacht, daß vereinzelt Patienten auch ohne starke Schmerzen in den Muskeln Infiltrate bekommen. Bei diesen Patienten habe ich dann versucht, diese Unannehmlichkeit zu umgehen, indem das Präparat in das lockere Unterhautzellgewebe zwischen Fettschicht und Muskel eingespritzt wurde. Das gelingt am besten, wenn man beim liegenden Patienten die ganze Fettschicht mit der linken Hand von der Unterlage abhebt und dann schnell die mit der rechten Hand schreibfederförmig gehaltene Spritze durch den gesamten Panniculus hindurchstößt. Ist die Kanüle in ganzer Länge eingeführt,

so sind zur Vermeidung von Embolien die bereits ausführlich angegebenen Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden. Nur muß nach vollführter Einspritzung verhütet werden, daß bei der geringen Menge des eingespritzten Medikamentes Reste in der Kanüle bleiben, die beim Herausziehen in den Stichkanal gelangen können. Zu diesem Zweck empfahl NEISSER steriles Öl oder Paraffinum liquidum, DUHOT ein steriles Serum oder Luft nachzuspritzen. Mir hat sich der letzte Modus als der beste und bequemste bewährt. Man nimmt zu diesem Zweck nach der Injektion die Spritze von der Kanüle ab, zieht schnell den Stempel hoch und entleert dann die wiederaufgesetzte Spritze von der in ihr befindlichen Luft. Die Entfernung aus dem Stichkanal erfolgt schließlich unter den schon angegebenen Kautelen.

Die Einspritzungen sind, wie gesagt, in der großen Mehrzahl der Fälle schmerzlos oder nur wenig schmerzregend. Als überzeugender Beweis dafür kann die Beobachtung dienen, daß bei kombinierten Kuren, bei denen der Übergang von gelösten oder anderen ungelösten Salzen zum grauen Öl ohne

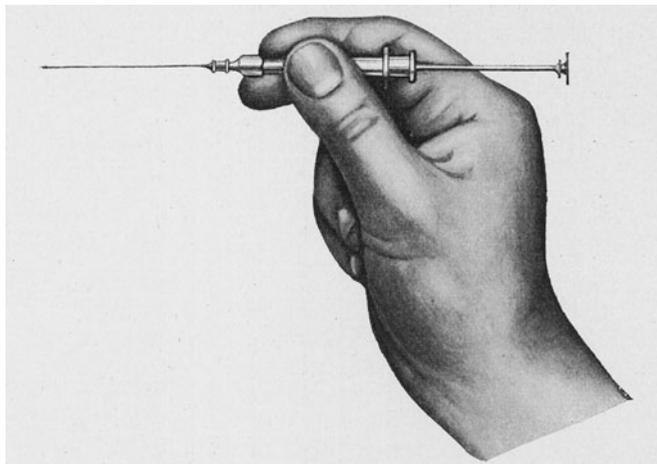


Abb. 5. Haltung der Spritze im Augenblick des Einstichs.

vorherige Mitteilung an den Patienten erfolgte, auf spätere Anfrage über den geringeren oder größeren Grad der Schmerzhaftigkeit fast stets eine zugunsten des grauen Öls lautende Antwort erfolgte. Infiltrate bilden sich, wie schon gesagt, in der Majorität der Fälle überhaupt nicht, weder bei Männern noch bei Frauen (älteren und jüngeren), wie ich mich durch lange Jahre in der poliklinischen und in der Privatpraxis zu überzeugen Gelegenheit hatte. In der letzteren ist mir der besonders hohe Wert des Präparates erst recht zur Erkenntnis gekommen. Das hat darin seinen Grund, daß ich in der Privatpraxis schon seit Jahren frische Fälle von Infektionen seltener zu sehen bekomme, dagegen ältere oder veraltete, schon vielfach vergeblich behandelte, mit schweren Störungen behaftete oder refraktäre Fälle das größere Kontingent bilden. Das ist die eigentliche Domäne des Oleum cinereum.

Allerdings kommen Knotenbildungen vor, die mitunter recht schmerzhaft sind. Ebenso gibt es Kranke, die diese Kur nicht vertragen. Ist die Empfindlichkeit des betreffenden Patienten oder sind die Störungen sehr groß oder bilden sich bei wiederholter Einspritzung Anschwellungen, so ist es ratsam, zu einem anderen Präparat oder einer anderen Art der Behandlung überzugehen. Im gegebenen Falle geschieht das mitunter leider auf Kosten der Wirksamkeit. Von vornherein ist man nicht in der Lage, entscheiden zu können, wie sich die

betreffende Individualität zu der Kur verhalten wird. Deshalb muß man bei diesem Präparat ganz besonders mit kleinen Dosen beginnen und langsam ansteigen. Lungenembolien sind beim grauen Öl häufiger beobachtet worden, hiergegen sind die angegebenen Vorsichtsmaßregeln bei der Einverleibung besonders zu beachten. Auch aseptische und gewöhnliche *Abscesse* kommen, wie beim Kalomel vor, aber DUHOT hat absolut recht, daß die letzteren bei Innehaltung aller Kautelen bei *allen* Hg-Präparaten vollständig zu *vermeiden* sind.

Ein weiterer unangenehmer Zwischenfall besteht in dem Auftreten einer *Stomatitis*, die mitunter erst einige Wochen nach Beendigung der Kur auftritt und sich dann lange Zeit hinziehen kann. Zur Vorbeugung dient eine sorgsame Hygiene vor dem Beginn der Behandlung und eine eingehende Pflege während ihrer Dauer und nachher.

Das Auftreten von Unbehagen und mehr oder minder starker *Fieberbewegungen*, die mitunter den einzelnen Injektionen folgen, kann man fast immer verhüten, wenn man im gegebenen Falle den Patienten 2—3 Stunden vor der Einspritzung 10—15 Tropfen Tinct. thebaic. und die gleiche Anzahl von Tropfen von Tinct. Valerian. nehmen läßt. Diese Medikation wird am Abend des Injektionstages und an dem folgenden Tage 1—3 mal in den nötigen Zwischenräumen wiederholt.

Nephrosen, *Durchfälle* und *gastrische Störungen* werden selten beobachtet.

Die *Kontraindikationen* gegen die Anwendung des Mittels haben sich im Laufe der Zeit eher vermindert. Absolut ungeeignet für eine solche Kur sind alte Leute, Kachektische, an schweren Organ- und Systemerkrankungen Leidende, Tuberkulöse, Alkoholiker und Schwangere mit Albuminurie. Erkrankungen des Gefäßsystems (Arteriosklerose, Aneurysma, Klappenfehler) und Gicht bilden aber nach meiner Erfahrung kein absolutes Hindernis.

Was die Dosierung anbetrifft, so entspricht, wie erwähnt, jeder Teilstrich der beschriebenen Spezialspritzen einer Dosis von 0,01 Hg, die Maximaldosis pro dosi würde also eine ganze Spritze, d. h. 0,14—0,15 Hg betragen. DUHOT empfahl im Beginn 2—3 volle Dosen bei Leuten von 70 Kilo Nettogewicht, bei solchen mit 65 Kilo nur 10—12 Teilstriche und bei solchen mit 60 Kilo nur 7 Teilstriche. Die ersten beiden Einspritzungen werden in 6tägigen Zwischenräumen, die späteren, die nur 10—12 Teilstriche (0,1—0,12 Hg) betragen, wöchentlich vorgenommen. Die erste Kur soll auf 15 Einspritzungen ausgedehnt werden. Hierauf läßt DUHOT während der ersten beiden Jahre solche von 10—12 wöchentlichen Einspritzungen in 2 resp. 2½ monatlichen Pausen mit kleineren Dosen folgen. ZIELER hat im allgemeinen die gleiche Dosierung beibehalten, verwendet aber in letzter Zeit kleinere Mengen.

Der von mir größtenteils befolgte Modus weicht in einigen Punkten von dem obigen Schema ab. Zuvörderst ist, wie schon früher ausgeführt wurde, ebenso wenig das Gewicht wie das Geschlecht ein ausschließlich bestimmender Faktor. Die Toleranz eines Kranken für ein Mittel hängt von seiner Individualität, d. h. seiner Gesamtkonstitution ab, bei der das Gewicht nur einen untergeordneteren Faktor abgibt. Ferner habe ich, abgesehen von den Fällen, bei denen es nicht zu vermeiden war, die Einspritzungen *zweimal wöchentlich* in entsprechender Dosis mit dem Resultat ausgeführt, daß die Kuren unbedingt besser vertragen wurden. Die erste Einspritzung wird mit 2—3 Teilstrichen und die nächsten bei anhaltender guter Toleranz mit 5—6 Teilstrichen gemacht. Zu einer Kur rechne ich 10 bis höchstens 12 Einspritzungen. Allerdings wurden diese Kuren in den letzten Jahren wenn angängig mit Salvarsan kombiniert. Hierüber wird noch später Genaueres zu sagen sein. Die nächste Kur richtet sich ganz nach dem Krankheitszustand bei dem Beginn der ersten und nach dem mit ihr erreichten Erfolg. Im allgemeinen genügt eine

Wiederholung der Behandlung nach 3 Monaten. Eine dritte und vierte Kur würde nach 6 Monaten folgen, eine fünfte und sechste, bei denen die Zahl der Einspritzungen verringert werden kann, eventuell nach je Jahresfrist. Allerdings erleidet dieses Schema nach dem Verlauf die verschiedenartigsten Modifikationen.

Besonders hervorgehoben zu werden verdient noch die Tatsache, daß DUHOT, der eingehende und maßgebende Arbeiten über das graue Öl veröffentlicht hat, in 208 Fällen mit diesem Präparat eine *Abortiv*behandlung durchgeführt hat. Die Beobachtung dieser Fälle erstreckte sich auf mindestens zwei Jahre, 97 Fälle hiervon waren 4—12 Jahre unter seiner Kontrolle.

Das Resultat ist bemerkenswert. Nur 5% Fehlschläge kamen zur Kenntnis. Die Untersuchung erstreckte sich sowohl auf die klinische als auf die serologische Diagnostik. In 20 Fällen war auch die damals erst eingeführte, aber noch nicht auf der Höhe stehende Untersuchung der Lumbalflüssigkeit vorgenommen worden. Hierbei wurden nur solche Fälle einbezogen, die auf Grund eigener und von QUEYRAT vorgenommener Feststellungen vor dem 12. Tage nach Auftreten des Primäraffektes in Behandlung genommen werden konnten. Auch legt DUHOT Wert auf die Excision des Schankers und eine lokale Behandlung der Drüsen am besten mit Unguentum cinereum.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das Oleum cinereum nicht für jeden Praktiker zur Verwendung geeignet ist, weil bei seinem Gebrauch die meisten und schwersten Zwischenfälle beobachtet worden sind, in der Hand des erfahrenen Spezialisten aber infolge seiner besonderen Eigenschaften Hervorragendes leistet und unentbehrlich ist.

Dem grauen Öl steht am nächsten das *Oleum Mercurioli* (*Mercuriolöl*), das von MAGNUS MÖLLER in die Therapie eingeführt wurde. Er bediente sich dazu des von BLOMQUIST dargestellten Pulvers Mercuriol, eines Mercuramalgams, von dem schon bei Gelegenheit der WELANDERSchen *Säckchenkur* die Rede war. Zur Einspritzung wurde eine 45%ige sorgsamst hergestellte Suspension in Lanolin und Mandelöl verwendet, die vor dem Gebrauch nur ordentlich umgeschüttelt, aber nicht erwärmt zu werden braucht. Bei diesem Präparat ist ebenfalls eine außerordentliche Sorgfalt und Vorsicht notwendig. Die normale Dosis entspricht 1—1½ Teilstrichen der früher in Gebrauch gewesenen LANGSchen Spritze, das heißt 0,06—0,1 Hg. Zu einer Kur gehören 7—10 Einspritzungen. Das Präparat macht fast gar keine örtlichen Unbehaglichkeiten und scheint nach dieser Richtung dem grauen Öl noch überlegen zu sein. Dagegen erfolgt die Resorption verhältnismäßig langsam, was natürlich als Nachteil aufzufassen ist, da unter diesen Umständen neben einer langsam einsetzenden Wirkung toxische Erscheinungen um so eher möglich sind. Das Präparat ist hauptsächlich in Schweden, im St. Göran Hospital in Stockholm (WELANDER, MARCUS) im Gebrauch, konnte sich aber nicht allgemein einführen, da mehrfach schwerste Vergiftungserscheinungen bekannt gegeben wurden (WELANDER, HASLUND, STRANDMANN, LÖHE u. a.). Die Ursachen dieser Todesfälle beruhen auch hier zu einem Teil auf Überdosierung und einer mangelhaften Auswahl der Fälle.

Außer den schon vorher genannten sind noch eine weitere Reihe von unlöslichen Verbindungen im Laufe der Jahre erprobt worden.

An erster Stelle verdient hier das *Hydrarg. oxydat. flavum via humida paratum* (92,6% Hg) genannt zu werden (v. WATRACZEWSKI, O. ROSENTHAL, SCHUSTER, MACLAND), das in schweren Fällen von Lues als sehr wirksam befunden wurde. Die Formel von WATRACZEWSKI lautet:

Hydrarg. oxyd. flav. 1,0
Gummi arabic. 0,25
Aq. destill. ad 30,0.

Hiervon wird $\frac{1}{2}$ —1 ccm zweimal wöchentlich eingespritzt (0,02—0,033 Hg). Mehr empfiehlt sich wie bei den übrigen Salzen eine 2—3%ige Suspension in flüssigem Paraffin.

TERRILLON gab folgende Vorschrift:

Hydrarg. oxyd. flav.
Kalii jodat. $\bar{a}\bar{a}$ 1,0
Natr. phosphor. tribas. 2,0
Aq. destill. ad 50,0.

Das Präparat verdient den Vorzug vor dem *Hydrargyr. oxydat. rubrum* (WATRACZEWSKI, SZADEK), da es leichter resorbiert wird und chemisch wirksamer ist (NENCKI und RAKOWSKI).

Trotzdem die Schmerzhaftigkeit keine sehr große ist, so ist ihm Alles in Allem das graue Öl vorzuziehen.

Die Oxyde des Quecksilbers, *Hydrargyrum oxydulatum nigrum* (*Mercurius solubilis Hahnemanni*) und *Mercurius oxydatus niger Moscati* sind von SCARENZIO und RICORDI im Vergleich zum Kalomel angewendet, aber wieder verlassen worden. LANG gab hierfür folgende Formel an:

Hydrarg. oxydul. nigr. 4,7
Vaselin. liquid. 0,2
Lanolin 3,1.

1 ccm von dieser Mischung enthält 0,39 Hg.

Von neueren Präparaten sind anzuführen das *Mercoid*, das eine Kombination des im Embarin enthaltenen, in Wasser löslichen mercurisalicylsulfonsauren Natriums mit dem unlöslichen Kalomel darstellt. Das Präparat wird als Suspension in flüssigem Paraffin hergestellt. Die Dosis beträgt 0,5—1,5 ccm einmal wöchentlich, wobei 1 ccm Mercoid 0,08 Hg enthält. Zu einer Kur gehören 6—8 Einspritzungen (VÖRNER).

Ferner verdient Erwähnung das von KOLLE, ROTHERMUND und PESCHIC angegebene, den aromatischen Verbindungen angehörende *Argulan* (*Hydrargyr. sulfamin-dimethylphenilpyrazolon*), das in einer Öl. ricini-Lanolin-Suspension abgegeben wurde. Das Präparat hat keine Verbreitung gefunden.

Schließlich das schon bei den Injektionen aufgeführte *Hydrargyrum anilanicum* (FEDSCHENKO):

Hydrarg. anilinic. 4,0
Öl. Vaselin pur. steril. 30,0
Cocain. nitric. 0,25.

Hiervon werden 2 Teilstriche = 0,024 Hg der Pravazschen Spritze einen Tag um den anderen oder 7 Teilstriche wöchentlich verabreicht.

Von älteren Verbindungen sind noch folgende zu erwähnen.

Das *Hydrargyrum (oxydatum) carbolicum*, mit einem Gehalt von 51,8% Quecksilber ist von GAMBERINI angewendet, aber später aufgegeben worden. ZADEK und LEXER empfahlen folgende Formel:

Hydrarg. carbol. oxyd. 2,0
Mucil. gummi arab. 4,0
Aq. destill. ad 100,0.

Die Dosis beträgt 0,01—0,02 Hg.

Für das *Hydrargyrum diphenylicum* hat LANG folgende Vorschrift angegeben:

Hydrarg. diphenyl. 7,0
Vaselin liquid. 4,0
Lanolin. 2,0.

1 ccm entspricht 0,357 Hg.

Die Präparate sind kaum noch im Gebrauch.

Hydrarg. bijodat. rubrum ist als *Huile de jodure mercurique* in Frankreich im Gebrauch. Die Formel lautet:

Hydrarg. bijodat. rubr. 0,2
Öl. olivar. steril. 46,0.

1 ccm dieser Mischung enthält 0,004 Hg jodid.

Daß durch Zusatz von Jodnatrium resp. Jodkali dieses Salz ebenso wie das Hydrarg. jodat. flavum in eine lösliche Form übergeführt werden kann, ist schon angeführt worden.

Auch das *Hydrarg. praecipitat. album* (H. amidato-bichlor.) ist zu Injektionen in folgender Weise benutzt worden:

Hydrarg. praecip. alb.
Paraffin. āā 5,0
Adip. Lan. c. aq. 2,0

Hiervon wurde nach vorheriger Erwärmung auf 25° zweimal wöchentlich 0,1 ccm eingespritzt. Die Anwendung fand keine Empfehlung.

Hydrargyrum phosphatum und *Hydrargyrum bisulfuricum* sind von SCARENZIO und RICORDI in wenigen Fällen mit gutem Resultat verwendet worden.

Intravenöse Einverleibung.

Von dem Gedanken ausgehend, eine schnelle und kräftige Aufnahme des Medikamentes zu erzielen, wurden 1893 zuerst von BACCELLI die schon im 17. Jahrhundert im Gebrauch gewesenen intravenösen Einspritzungen von *Sublimat* systematisch ausgeführt, eine Methode, die im Laufe der Jahre eine ausgedehnte Verbreitung fand und mit den verschiedensten gelösten und auch ungelösten Quecksilberverbindungen weiter ausgebildet wurde.

Was zuvörderst das Sublimat anbetrifft, so glaubte TOMMASOLI sogar auf diesem Wege bei frühzeitigem Beginn eine Abortivbehandlung der Syphilis durchführen zu können. Aber die Methode ist, wie besonders WELANDER und MARCUS dargelegt haben, von unvermeidlichen Störungen begleitet, ohne daß sie andererseits infolge der schnellen Wiederausscheidung des Quecksilbers für den Gesamtverlauf im Vergleich zu anderen wirksameren Einverleibungen einen Vorteil bietet. Die meist zur Verwendung kommende Lösung — THOMPSON benutzte zu diesem Zweck Blutserum — hat folgende Zusammenstellung:

Hydrarg. bichlor. corros. 1,0
Natr. chlorat. 3,0
Aq. destill. ad 100,0.

Nachdem sie erwärmt ist, wird täglich oder einen Tag um den andern je 1 ccm = 0,01 Sublimat eingespritzt. Im ganzen sind 30 Einspritzungen für eine Kur notwendig. Die Injektion wird in eine der subcutanen Armvenen, die durch nicht zu starke elastische Kompression zur Anschwellung gebracht ist, vorgenommen. Hierbei ist besonders darauf zu achten, daß, wie bei der gleichartigen Einverleibung aller Medikamente, bei dem Einstich die innere Venenwand so wenig wie möglich verletzt, d. h. aufgeschlitzt wird. Die Nadel muß im Lumen der Vene frei liegen, besonders ist aber darauf zu achten, daß, wenn man sie in ein Gefäß mit engerem Lumen einführt, man nicht die gegenüberliegende Wandung ansticht, ohne sie deshalb zu perforieren. So beobachtet man z. B. bei Salvarsaneinspritzungen, daß ein Patient nach einer von einer Reihe von Injektionen nach 24—48 Stunden eine mäßige Anschwellung der Venenwand zeigt, ohne daß bei der Einspritzung selbst Schmerzen oder irgendeine Infiltration vorhanden waren. Diese gelegentlichen nachträglichen Infiltrationen besonders bei Präparaten, die an sich nicht reizlos sind, sind nur durch die eben auseinandergesetzte Verletzung der inneren Wandung der Vene zu erklären. Bei dem Sublimat ist der Verlauf derartig, daß in der Regel auch nach technisch vollkommen einwandfreier Ausführung eine indolente Anschwellung der Venenwände (Phlebitis und Periphlebitis) gewöhnlich peripher von der Einspritzungsstelle auftritt, die nach vorliegenden Beobachtungen zu Thrombenbildungen mit ihren deletären Folgeerscheinungen und zu vollständiger Obliteration des Gefäßes führen kann. Man tut daher gut, um eine größere Anzahl von Einspritzungen machen zu können, die erste Injektion

möglichst peripher vorzunehmen, da man sonst bei ausgedehnten Infiltrationen keine passende Vene mehr findet, was bei fetten Individuen und bei Frauen an sich schon häufig vorkommt. Allerdings kann man sich im gegebenen Falle mitunter dadurch helfen, daß man sich eine geeignete Vene an einer anderen Stelle z. B. bei variköser Erweiterung an den unteren Extremitäten aufsucht. Infolge der eben auseinandergesetzten und anderen nicht unbedeutlichen Nebenwirkungen und der geringen Wirksamkeit der Methode, die auf der schnellen Ausscheidung des Quecksilbers beruht, wird das Sublimat als solches zur intravenösen Einverleibung kaum noch verwendet.

Dagegen sind noch eine große Reihe von anderen löslichen, zum großen Teil in dem Abschnitt über intramuskuläre Einspritzungen bereits erwähnten, zum Teil von neuen Präparaten intravenös einverleibt worden.

Manche von ihnen haben nur das Leben einer Eintagsfliege gefristet. Zu diesen gehört z. B. das *Enesol*, das in 3% Lösung, wie sie in Ampullen erhältlich ist, intravenös und zwar in einer Menge von 2 ccm allmählich steigend bis zu 10 ccm eingespritzt wurde (LUDWIG MEYER). Die Resultate bestätigten die Erfahrung, daß Quecksilber, selbst in großen Dosen, wenn es schnell wieder ausgeschieden wird, wenig wirkungsvoll ist und keine nachhaltigen Erfolge erzielt.

Von den neueren Präparaten ist weder Novasurol noch Neomerlusan für eine energische Kur geeignet. Nur das Hydrargyrum bicyanatum und das Hydrargyrum benzoicum, deren Anwendung durch Intoxikationen, besonders Enteritiden nicht selten gestört wird, finden noch vielfache Anwendung besonders in Frankreich und Südamerika. ABADIE empfahl den monate- bis jahrelangen Gebrauch von Hydrargyrum cyanatum hauptsächlich bei Augenaffektionen, während GRECO das Präparat bei Erkrankungen des Gefäßsystems und bei diffusen interstitiellen Prozessen für besonders geeignet fand. HOWARD verabreicht seit einer Reihe von Jahren in den Endstadien der *Paralyse* Serien von Einspritzungen von Hydr. cyanat. abwechselnd mit Jodkali. Diese Behandlung hält zwar den Verlauf der Krankheit nicht auf, bewirkt aber, daß in den Endstadien des Leidens Decubitus, Infektionen und Contracturen vermieden werden. MILLAN und WAHL berichten über einen Fall von nitritoiden Krisen nach Salvarsan, die nach Einschaltung von *intravenösen* Injektionen von *Quecksilbercyanid* nicht wieder auftraten. Da es sich hier um einen Fall von *seropositivem* Primäraffekt handelte, so wäre jeder Zwischenfall vermieden worden, wenn die Behandlung (s. kombinierte Kuren) mit Quecksilber begonnen worden wäre. — Kurz erwähnt sei hier noch das zu den aromatischen Verbindungen gehörende, von LÜDEKE dargestellte *Toxynon* (acetylaminomercuribenzoesaures Natrium) mit einem Gehalt von 48% Quecksilber, das zu innerlicher, intramuskulärer (FERDINAND BLUMENTHAL und OPPENHEIM) sowie zu intravenöser Darreichung in Kombination mit Salvarsan (GUTMANN) verwendet werden kann.

Da man bei den intravenösen Einspritzungen ähnlich wie bei den cutanen die Injektionsspritze ziemlich parallel der Hautoberfläche halten muß, so wurden zur leichteren und gefahrloseren Ausführung des Eingriffs, in erster Stelle natürlich für die intravenöse Verabreichung der Salvarsanpräparate, vielfache Modifikationen der zur Verwendung kommenden Instrumente angegeben. ENGWER ließ eine Flachspritze anfertigen, JOS. KATZENSTEIN benutzte ein Bajonettstück, ABELMANN gab eine besondere Apparatur an, und LOEB ließ den Konus zum Aufsetzen der Kanüle exzentrisch anbringen (vgl. P. LINSER in diesem Bande). Die Anwendung der schon früher erwähnten rostfreien Kanülen, die sich gegenüber den Reinnickelkanülen durch größere Härte auszeichnen, ist bei intravenösem Vorgehen besonders zu beachten.

In neuerer Zeit wurde in Amerika ein lösliches Salicylquecksilberpräparat das *Mercurosal* (Dinatriummercurisalicylacetat) mit 42—44% Hg-Gehalt in endovenöser Einverleibung angewendet, das, wie berichtet wird (BELDING und HOLMES) die Venenwände nicht angreift und von geringer Toxizität ist. Das Präparat, das auch intramuskulär benutzt werden kann, wird in einer Dosis von 0,05—0,2 ccm, d. h. 5,51 mg pro Kilogramm Körpergewicht zweimal wöchentlich oder einen Tag um den anderen eingespritzt.

Während VERDIER bei Kombination mit Neosalvarsan damit gute Erfolge erzielte, konnten COLE und HUTTON keinerlei Vorzüge vor den bisher gebräuchlichen Präparaten herausfinden.

Eine andere Reihe von löslichen Quecksilberpräparaten wurden von YOUNG und HILL angegeben: *Merkurophen*, *Merkurochrom 220* und *Flumerin*. Von diesen hat das letzte eine ausgiebigere Anwendung in Amerika gefunden. Das *Flumerin* ist ein Hydroxymercurifluorescinsalz mit einem Gehalt von 33 $\frac{1}{3}$ % Quecksilber von dunkelroter Farbe, das in 2% Lösung intravenös in einer Dosis von 3—4 mgr per Kilogramm Körpergewicht und mindestens zweimal wöchentlich eingespritzt wird. (MOORE, EARLE und HARRY WASSERMANN). Das Präparat muß jedesmal frisch bereitet werden. Zu einer Kur gehören 8—12 Injektionen. Reizungen der Venenwände oder Thrombosen wurden nicht beobachtet. Der Vorteil des Flumerin besteht darin, daß es ermöglicht, größere Mengen von Quecksilber als bei irgendeinem anderen löslichen oder unlöslichen Präparat einzuführen. Bei Früh- und Spätsymptomen hat es sich besonders bewährt, kommt aber, besonders in der Sekundärperiode, dem Salvarsan nicht gleich. Auf der andern Seite konnte es bei Kranken, die ein anderes Quecksilberpräparat (Stomatitis) und Salvarsan (Dermatitis, Ikterus) nicht vertrugen, ohne Zwischenfall angewendet werden. Dagegen mußte in 6,7% der Fälle die Behandlung wegen Erbrechen, blutiger Diarrhöen und Stomatitis unterbrochen werden. Andere Autoren sahen diese schweren Intoxikationen in 20,8% ihrer Fälle, aber halten das Präparat in Verbindung mit Arsenikalien besonders für die Früh-syphilis für indiziert (FOX, GILDERSLEEVE und PRESTON, SNODGRASS).

Die intravenöse Einverleibung des fein verteilten *metallischen* Quecksilbers wurde zuerst von FÜRBRINGER bei Tieren zu experimentellen Studien angewendet. Klinisch wurden diese Einspritzungen erst in den letzten Jahren mit einem Präparat aufgenommen, das zuerst unter dem Namen *Lueside* herausgebracht wurde, der dann aber in *Mercodel* umgeändert wurde. Das Präparat wird in Ampullen verabreicht, die 500 mg metallischen Quecksilbers in einem sehr fein verteilten oder kolloidalen Zustand und 2,43 g Glykose enthalten. Der Inhalt der Ampulle wird beim Gebrauch in 50 ccm sterilen destillierten Wassers gelöst. Vor der Einspritzung muß diese Suspension mehrere Sekunden geschüttelt und mittels Baumwolle direkt in die Spritze filtriert werden. Die Injektion muß sehr schnell ausgeführt werden, weil sonst eine größere Menge Quecksilbers an den Wänden der Spritze haften bleibt (GAUVAIN und PERSKY). Von der Mischung werden 5—10 ccm, was einer Menge von 50—100 mg Quecksilbers entspricht, zweimal wöchentlich eingespritzt. Da mindestens 7 Injektionen gemacht werden müssen, so kann man auf diese Weise dem Organismus in kurzer Zeit eine viel beträchtlichere Menge Quecksilbers zuführen als vermittelst löslicher Salze. Infolge der Empfehlungen dieses Präparates, das sich YOUNG auch bei Endarteriitis obliterans, die er als eine Kombination von Nerven- und Gefäßsyphilis betrachtet, bewährte, wurden COLE, HUTTON, RAUSCHKOLB und SOLLMANN von der amerikanischen Apotheker- und Chemikerkammer beauftragt, über das Präparat ein Gutachten zu erstatten. Sie kamen zu dem Resultat, daß das Präparat in den verschiedenen Stadien der Syphilis gute Resultate erzielt, daß aber die wiederholten Einspritzungen derartige entzündliche

Reaktionen der Venen hervorrufen und bei intramuskulären Injektionen die Schmerzen und die Gefahren der toxischen Wirkungen (deletäre Stomatitiden) so groß sind, daß der weitere therapeutische Gebrauch dieses Präparats vorderhand nicht zu rechtfertigen ist. Besonders interessant ist bei diesem Gutachten die folgende Tatsache. Unter den angestellten klinischen Versuchen befanden sich 8 Kranke mit einem frischen Primäraffekt. Die Spirochäten verschwanden in einigen dieser Fälle so schnell wie beim Salvarsan, so daß die Ansicht begünstigt wird, daß Quecksilber eine „direkte spirochaetocide Wirkung ausübt“.

In einer später erschienenen Arbeit rühmen ROTHWELL und MALONEY nach Beobachtung von 81 Fällen das Präparat als ein wertvolles, in allen Stadien wirksames und schmerzloses intravenös anzuwendendes Quecksilbermittel. Bei sorgsamer Anwendung haben sie weder Thrombosen noch Phlebitiden beobachtet und Stomatitiden, die einen ernsteren Charakter annahmen, nur bei Dosen, die 5 ccm überstiegen, gesehen.

Auch das *Hydrargyrum colloidal* (Jonoide d'Hydrargyre, Electro-mercuriol), das schon bei früheren Behandlungsmethoden mehrfach erwähnt wurde, ist in intravenöse Anwendung gezogen worden. Kolloide sind, wie erwähnt, bekanntlich an sich wasserunlösliche, nach besonderem Verfahren hergestellte, äußerst fein zerteilte chemische Stoffe. Die Ausscheidung aus dem Organismus ist aber, ähnlich den gelösten Salzen, eine sehr schnelle, die Nebenerscheinungen sind nicht geringfügig und auch die Verwendung in der Mischspritze bietet keinerlei Vorzüge (ROTHMAN).

Ein chemisch-physikalisch verwandtes, nach den Angaben von A. und E. SAGI hergestelltes Präparat ist das *Diphazol*, eine molekular-disperse Lösung mercurioxybenzoesulfosaurer Salze mit einem Gehalt von 5% Quecksilber (BRÜNAUER und OSTWALD, URBAN, LIEBNER, FENYÖ, LAMPRECHT). Das Diphazol, das neben einer spezifischen auch eine unspezifische Wirkung (Fieber, Vermehrung der Leukocyten) entfalten soll, wird zweimal wöchentlich, gewöhnlich intravenös eventuell aber auch intramuskulär, je 1 ccm in kombinierter Behandlung mit Neosalvarsan, das einmal wöchentlich gegeben wird oder auch im Mischspritzeverfahren angewendet. Zu einer Kur gehören 20 Diphazol-Injektionen. Das Präparat wird gut vertragen, macht wenig Nebenerscheinungen, gehört aber zu den schwächer wirkenden Salzen (LÖWENFELD und M. WOLFF).

Auch das *Kalomel-Diasporal* in verbesserter kolloidaler, hochdisperser Form wurde intravenös, stets mit Neosalvarsan kombiniert oder auch gemischt verabreicht (TEICHMANN, ZWEIG, PÜRCKHAUER). Das Präparat ist eine weiße, milchige, in durchscheinendem Licht rotgelbe Flüssigkeit, die in Ampullen mit einem Inhalt von 30 mg Kalomel hergestellt wird. Die Wirkung ist schwach und reicht an die der intramuskulär verabreichten unlöslichen Salze nicht heran (BARDACH, DYBOSKI, PLOSS). Auch wurden bei seinem Gebrauch mehrfach anaphylaktische Exantheme beobachtet (FRANZ ROSENTHAL, KLEEGERG).

Das *Kalomel* als solches in 1% iger Aufschwemmung in Wasser und Traubenzucker wurde in einer Menge von 3 ccm in 4–5 tägigen Zwischenräumen intravenös von PODESTA, PETRESCU und anderen in Gebrauch genommen. Im ganzen wurden für eine Kur 8–12 Injektionen gemacht. Neben gelegentlichen lokalen Reaktionen an den Venenwandungen, die sich in Verdickung und Phlebitis mit Temperatursteigerung äußerten, wurde das schnelle Auftreten von Rezidiven nach Beendigung der Kur beobachtet.

MATTO verwendete das auf *elektrolytischem* Wege von der Firma Zambelletti in Ampullen hergestellte *Kalomel*, fügte zur Verkleinerung der Dosis kleine Mengen destillierten Wassers hinzu und begann fast stets mit einer Dosis von

0,0025—0,005 g. In Kombination mit dem Arsenikpräparat 914 hält er diese Anwendung für geeignet, um das Hydrargyrum bicyanatatum mit seinen häufig beobachteten schweren Darmerscheinungen zu ersetzen.

Im allgemeinen läßt sich auf Grund der bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen über die intravenösen Injektionen nur soviel sagen, daß sie auf der einen Seite Nebenerscheinungen und Intoxikationen nicht verhüten und auf der anderen Seite nur eine relativ schwache Wirkung ausüben, mithin eine genügende Dauerwirkung vermissen lassen. Die schnelle Einverleibung großer Dosen, die ebenso rasch wieder ausgeschieden werden, übt auf den Verlauf der Syphilis nicht annähernd den Einfluß aus, der durch die Depotbehandlung der unlöslichen Quecksilbersalze erzielt wird.

Ähnliche Erwägungen sind auch am Platze bei der von LINSER eingeführten *Mischspritzenbehandlung*, die an einer anderen Stelle dieses Bandes eingehend erörtert wird. Nur ganz kurz soll hier angeführt werden, daß für diese Art der Behandlung von Quecksilberpräparaten Novasurol, Cyarsal, Embarin, Sublimat, Salvarsan, kolloidales Kalomel und andere Verwendung finden.

Das *Cyarsal* (OELZE), das Kaliumsalz einer kernmerkurierten Oxybenzoesäure, das sich weder bei intramuskulärer noch bei intravenöser Anwendung bewährt hat (NEGENDANK), fand nur noch in der Mischspritze Verwendung, ist aber inzwischen gänzlich aus dem Verkehr gezogen.

Statt des *intravenösen* benutzten PITOLESU, CARNIOL und TUMESCU den *intracarotidealen* Weg, indem sie lösliche Quecksilbersalze, größtenteils aber Neosalvarsanlösungen mit angeblich gutem Erfolg bei Taboparalyse und Hirnsyphilis anwendeten. Die Methode hat keine Anhänger gefunden.

Die *intraspinale* Behandlung mit Quecksilberpräparaten und *merkurialisiertem Serum* wird an einer anderen Stelle dieses Handbuches besprochen werden.

Kombinierte Kuren.

Unkenntnis über das Wesen und den Verlauf der Syphilis, über die Wirkungen und Nebenwirkungen des Quecksilbers und die dadurch bedingten Fehler in der Behandlung, sowie der Mangel jeglicher Individualisierung haben schon in den frühesten Zeiten neben dem Bestreben, das Quecksilber durch andere Mittel zu ersetzen, Veranlassung gegeben, teils um die schädlichen Einflüsse zu beseitigen, teils um die Wirkung zu verstärken, neben dem Quecksilber andere Mittel zu verabreichen.

Die älteste Art einer derartigen Behandlung bestand in der gleichzeitigen Verabreichung von vegetabilischen Mitteln, über die in einem besonderen Abschnitt dieses Handbuches eingehend berichtet wird. Von den in früheren Jahrhunderten besonders viel gebrauchten *Lignum Guajaci*, *Radix Bardanae*, *Decoctum Sarsaparillae compositum fortius* und *mitius* werden die letzteren und das aus ihnen unter Zusatz von Quecksilber bereitete *Decoctum Zittmanni* noch jetzt in Anwendung gezogen. Das letzte Präparat wird auch heute noch besonders von älteren Syphilidologen gern verabreicht und zwar in Fällen von torpiden ulcerösen Prozessen besonders bei anämischen und kachektischen Individuen und solchen, bei denen eine besondere Anregung des Stoffwechsels angebracht erscheint. In den letzten Jahren hat man die Wirkung dieser Abkochungen in moderner Auslegung als Reiztherapie oder Fernwirkung zu erklären versucht.

Aus gleichen Erwägungen wurden seit Jahrhunderten die mit den eben erwähnten vegetabilischen Mitteln oder auf andere Weise herbeigeführten Schwitzkuren sowie Schwefel-, Jod-, Brom- und kochsalzhaltige Quellen zu Badezwecken, seltener als Trinkkuren zusammen mit Inunktionen in Gebrauch

genommen. Nähere Einzelheiten sind in dem betreffenden Kapitel dieses Handbuchs zu finden.

Daß das Jodkalium seit seiner Einführung in die Therapie durch WALLACE in Dublin und später andere Jodverbindungen mit Einreibungs- und anderen Quecksilberkuren mit bestem Erfolge angewendet werden, ist eine bekannte Tatsache. Zu gleicher Zeit ist in den geeigneten Fällen auch die weitere Kombination mit Bäder- und Schwitzkuren von Wert.

Bei der seit RICORDI, WILLIAMS und SIMON feststehenden Tatsache der Wirkung auf tertiäre Prozesse ist das Jod mit der Schmierkur zugleich oder von vielen Syphilidologen nach jeder beendeten Quecksilberkur auch zur Beschleunigung der Ausscheidung des Merkurs in Gebrauch genommen worden.

Daß diese Kombination bei serpiginösen, knotigen und ulcerösen Spätsyphiliden und bei schweren gummösen Erkrankungen der Knochen, Muskeln, Gelenke und Sehnen von besonderem Vorteil ist, wird allseitig anerkannt.

Aber auch die löslichen Salze, ebenso wie das Salicyl- und Thymolquecksilber und das Mercutin sind zur gleichzeitigen Verwendung mit Jod geeignet.

Dagegen sind, wie schon erwähnt, Jodpräparate zu vermeiden, wenn Kalomel in irgend einer Form gegeben wird, da sich das stark ätzende Jodquecksilber bilden kann. Hierüber liegen genügende Beobachtungen besonders von seiten der Ophthalmologen vor. Ebenso bilden sich bei Kalomelinspritzungen und gleichzeitiger Joddarreichung leichter schmerzhaftes Infiltrate, die, wie angeführt, die Neigung zur Absceßbildung fördern können.

Auch die gleichzeitige lokale Anwendung von anderen Quecksilber- und Jodpräparaten, wenn nicht eine ätzende Wirkung beabsichtigt wird, ist aus dem gleichen Grunde kontraindiziert. Beim innerlichen Gebrauch von Hydrargyrum iodatum flavum, Hydrargyrum oxydulatum tannicum und Sublimat darf Jod ebenfalls nicht gleichzeitig verabreicht werden. Überhaupt ist bei dieser kombinierten Behandlung eine gewisse Vorsicht angebracht.

Besonders beliebt ist die gleichzeitige Verwendung der verschiedenen Wege, auf denen das Quecksilber dem Organismus zugeführt werden kann. Diesem Vorgehen können mannigfaltige allgemeine oder individuelle Erwägungen zugrunde liegen.

So sind Inunktionen und Injektionen in abwechselnder Folge aus therapeutischen oder zeitökonomischen Gründen oder weil die eine oder andere Art der Einverleibung nicht vertragen wird, gut miteinander zu verbinden. Methodisch begann EHLERS mit großen intravenösen Einspritzungen von Hydrargyrum benzoatum und setzte die Kur mit Einreibungen fort. In ähnlicher Weise ließen MARCUS und WELANDER Quecksilbersäckchen tragen und gaben nebenbei Einspritzungen von Merkuriolöl.

Die Verbindung von innerlicher Darreichung von Präparaten mit einer Injektions- oder Inunktionskur erfolgt größtenteils mehr aus äußeren Gründen, als daß ein bestimmter Heilungsplan verfolgt wird.

Dagegen verabreichte LOMHOLT zur Beschleunigung der Wirkung als Einleitung einer Schmierkur Kalomel (0,5) innerlich.

Bestimmter liegen die Indikationen bei einer systematischen Anwendung von gelösten mit ungelösten Salzen. Man geht hier von dem Gedanken aus, zuerst ein Präparat anzuwenden, das schneller resorbiert wird, um dann zu dem länger im Organismus verweilenden wirksameren Mittel überzugehen. Hier ist wie überhaupt bei den kombinierten Kuren dem persönlichen Ermessen und der Phantasie des Therapeuten natürlich ein weiter Spielraum gelassen. Von löslichen Salzen kommen hierbei hauptsächlich in Betracht Asurol respektiv Novasurol, Enesol, Cyanquecksilber, Salyrgan, Embarin und andere. Ich selbst habe in vielen Fällen das Modenol vorgezogen, weil es vollständig schmerzlos

ist. Sind die ersten Einspritzungen reaktionslos verlaufen, so ist die Kur leichter durchzuführen und ein eventueller Widerstand des Kranken eher zu überwinden, selbst wenn das unlösliche Salz, was man nicht vorher wissen kann, Beschwerden macht. Von unlöslichen Salzen kommen Hydrargyrum salicylicum, Kalomel und vor allem Oleum cinereum in Betracht.

Die Kombination geschieht dann in der Weise, daß man zur Einführung 2—4—6 Einspritzungen eines gelösten und für den Rest der Kur 6—8 Injektionen eines oder mehrerer ungelöster Präparate folgen läßt, z. B. 2 Einspritzungen Modenol, 4 von Hydrargyrum salicylicum und 6—8 von Oleum cinereum. Man kann aber auch mit Hydrargyrum salicylicum (6 Einspritzungen) beginnen und die Kur mit Kalomel oder besser mit Oleum cinereum fortsetzen. VÖRNER verwendete folgende Kombination: Kalomel 0,55, Embarin 1,25, Paraffin ad 12,0 (wöchentlich 0,52 ccm). Die gelösten Salze sind in den letzten Jahren vielfach durch Wismutpräparate ersetzt worden, von denen die ungelösten wie die entsprechenden Quecksilberpräparate die wirksameren sind. Aber möglicherweise werden nach der vorherigen Anwendung von ungelösten Wismutverbindungen ungelöste Quecksilberpräparate schmerzhafter empfunden. Meine dahingehenden Beobachtungen können indessen auf Zufälligkeiten beruhen. Bei kombinierter Anwendung von Wismuten und Hg sind häufig heftige Zahnschmerzen beobachtet worden. FOUQUET und MICHAUX behandelten in neuester Zeit hauptsächlich Fälle von Nervensyphilis mit einer Suspension von *basisch-kohlensaurem Wismut* und Kalomel in Olivenöl, mit der sie in 2—3 tägigen Zwischenräumen Serien von 12—15 Einspritzungen verabfolgten.

In welcher Weise die verschiedenen Kombinationen vorgenommen werden, soll man von den Symptomen, dem Verlauf, dem Zweck der Kur und nicht zuletzt von der Individualität des betreffenden Kranken abhängen lassen.

Nachdem man erkannt hatte, daß die Therapia magna sterilisans des Salvarsans leider ein *pium desiderium* geblieben war und die Beobachtung von salvarsanresistenten Fällen allseitig bestätigt wurde, wird mit Ausnahme von wenigen Fanatikern, die auf klinischen Erfahrungen und experimentellen Ergebnissen beruhende kombinierte Quecksilber-Salvarsankur fast allgemein geübt. Hierbei darf nicht unerwähnt bleiben, daß, wie bereits im allgemeinen Teil ausgeführt wurde, eine große Reihe von Autoren das Quecksilber in dieser Kombination durch Wismut ersetzen, in dem sie einen mehr als vollwertigen Ersatz erblicken (EVENING).

Ein definitives objektives Urteil auf Grund feststehender Tatsachen abzugeben, ist man zur Zeit nicht in der Lage. Aber subjektiv stehe ich auf Grund eigener Erfahrungen, so angenehm auch die Anwendung des Wismut für Patienten und Arzt ist, nicht auf diesem Standpunkt. Die durchgreifende Wirkung des Quecksilbers, natürlich in zweckentsprechender Anwendung, ist erprobt, die des Wismuts kann erst nach einer längeren Reihe von Jahren festgelegt werden.

Jedenfalls hat die kombinierte Quecksilber-Salvarsankur, bei der eventuell das Wismut auch miteinzuziehen ist, bei allen Nationen die überzeugtesten Anhänger und Fürsprecher gefunden. Sie erkennen alle den großen Vorteil an, die verschiedenen gegen die Syphilis erprobten Mittel gemeinschaftlich einwirken zu lassen.

Allerdings hat es auch nicht an Gegnern gefehlt, welche die bei dieser kombinierten Kur beobachteten Zwischenfälle auf das Quecksilber als das schädliche Agens zurückführten (WECHSELMANN, EICKE u. a.). Die Untersuchungen von MARSCHALKO, LUTHELEN und anderen haben aber bewiesen, daß nicht das Quecksilber, sondern Überdosierung und mangelnde Individualisierung als die Ursachen dieser Nebenwirkungen anzusehen sind.

Häufig wird bei den mit Salvarsan kombinierten Kuren die Schmierkur (ARNING, SCHOLTZ, KROMAYER und andere) bevorzugt, aber auch die verschiedenen gelösten und ungelösten Salze, sowie auch innerlich verabreichte Hg-Präparate wie Hydrargyrum oxydulatum tannicum, Mergal, Merjodin und Kalomel werden ebenfalls in Anwendung gezogen. HOFFMANN stellt hierbei die ungelösten Quecksilber- und Wismutsalze in eine Linie, was, wie eben gesagt, mir nicht gerechtfertigt erscheint.

Die gelösten Salze, und zwar besonders Sublimat, Novasurol, Cyarsal, Modenol, Embarin, Salyrgan, Enesol, Quecksilbercyanid, Hydrargyrum benzoatum und andere werden hierbei zweizeitig oder in Mischspritze verwendet. Von Salvarsanpräparaten werden Altsalvarsan, Neosalvarsan und Neosilber-salvarsan, in Frankreich Rhodarsan und eine Reihe analoger Präparate bevorzugt. SCHOLTZ beginnt mit Salvarsaneinspritzungen, leitet dann eine energische Inunktions- und Injektionsbehandlung ein, die er noch durch das Tragenlassen eines Merkolintschurzes unterstützt, um dann noch einmal die Salvarsanbehandlung zu wiederholen. Eine genaue Skizzierung der angegebenen Modifikationen hier zu geben, ist nicht möglich, nur so viel ist an dieser Stelle anzuführen, daß im allgemeinen eine Dosis von 3,0—6,0 Salvarsan für eine Kur verlangt wird, wobei HOFFMANN rät, die Anfangsdosis bei Männern von 0,45, bei Frauen von 0,3 zu wählen und dann jeden 4.—5. Tag oder zweimal wöchentlich eine Dosis von 0,6 respektiv 0,45 folgen zu lassen. Genauere Angaben finden sich in dem betreffenden Abschnitt dieses Handbuches.

In letzter Zeit habe ich folgende Methode in der ambulanten Praxis bevorzugt. Die Kur beginnt mit 4—6 Einspritzungen eines gelösten Quecksilber- oder eines ungelösten Wismutsalzes einen Tag um den anderen und wird dann mit zweimal wöchentlichen Einspritzungen (im ganzen 6—10) von grauem Öl fortgesetzt. Zwischendurch erhält der Patient in 6—7 tägigen Zwischenräumen Neosalvarsan, wobei ich nur bemerken möchte, daß die eben genannten großen Gesamtdosen nicht verabreicht wurden. Hervorheben will ich außerdem, daß ich mit Ausnahme bei der Abortivbehandlung nie mit Salvarsan und nie mit großen Dosen, sondern stets mit Quecksilber beginne. Bei diesem Vorgehen vermeidet man am ehesten schwere Zwischenfälle (O. ROSENTHAL).

GARAI und SPIEGEL empfehlen angelegentlichst die kombinierte Behandlung von Silber- resp. Neosilbersalvarsan, Mercurosal, beide intravenös verabreicht, und Jodkali in großen Dosen besonders bei metasyphilitischen Zuständen.

Eine Kombination von Schmierkuren mit *Northovan*, einem Vanadiumsalz, ist nicht zu empfehlen (GOLDSCHLAG).

Die kombinierten Kuren sind in allen Stadien der Syphilis von der Abortivbehandlung angefangen mit Erfolg zu verwenden und sind mit Ausnahme der progressiven Paralyse bei keiner spezifischen visceralen Erkrankung kontraindiziert. Im allgemeinen, das kann nur dringend wiederholt werden, ist mit Ausnahme bei der Abortivbehandlung die kombinierte Behandlung stets mit vorsichtigen Quecksilber- oder Wismutdosen zu beginnen. Welche Erfolge diese Art der Behandlung zeitigt, sieht man am besten bei den schweren Erkrankungen der parenchymatösen Organe und bei der Nervensyphilis.

Ganz besonders aber — und das ist erst in den letzten Jahren zur allgemeinen Kenntnis durchgedrungen —, während man früher bei den gleich zu erwähnenden Erkrankungen die Anwendung des Quecksilbers fürchtete und selbst erste innere Kliniker die spezifische Ätiologie dieser Leiden in Abrede stellten, sind die kombinierten Quecksilber-Salvarsankuren verbunden mit dem Gebrauch von Jod bei den nach der Ansicht einiger Autoren in der Zunahme begriffenen Erkrankungen der Gefäße (Aortitis) und des Herzens von ganz besonderem Wert. Je früher diese Kuren begonnen werden, und je häufiger sie in richtigen

Zwischenräumen wiederholt werden, desto bessere Resultate sind zu erzielen, wobei, wie schon früher erwähnt wurde, neben der spezifischen auch die diuretische Wirkung der Quecksilberpräparate in die Erscheinung tritt (GROEDEL und HUBERT, WODTKE). Der Vollständigkeit wegen soll noch hinzugefügt werden, daß DREUW eine Verbindung von Quecksilber, Arsen und Calcium empfohlen hat, indem er innerhalb einer Woche eine Einspritzung von Hydrargyrum salicylicum und zwei Injektionen von Arsen-Sanocalcin machte. Die Kur dauert ungefähr acht Wochen. Ferner vereinigten LOEPER, BERGERON und WAHRAM kolloidalen Schwefel mit Hydrargyrum bijodatum oder Hydrargyrum cyanat. in einer Ampulle zu einer Mischspritze. Sie erhielten gute Resultate bei Affektionen der Schleimhäute, der Cornea und der Gefäße.

VILL hat nach einer kombinierten Kur von Salvarsan, Quecksilber und Kollargol intravenös einen Todesfall beobachtet und warnt daher vor dieser Kombination.

Schließlich sei noch die modernste Kombination einer Quecksilber-Salvarsankur mit einer *unspezifischen Reiztherapie* angeführt. Diese Behandlungsart befindet sich noch in den Anfangsstadien. Hingewiesen sei hierbei auf die Arbeiten von ARZT, der hierzu das Transfusan, eine kolloidale Gummilösung, verwendet, während die von KYRLE empfohlenen fiebererregenden Milchinjektionen keine Zustimmung fanden (WEISS). WAGNER VON JAUREGG versuchte vor der Malariaimpfung bei Paralyse die Kombination von Hydrargyrum succinimidatum und Tuberkulin. (Näheres über unspezifische Reiztherapie in dem Kapitel von PERUTZ in diesem Bande.)

Zu erwähnen ist der Vorschlag von GILPIN und EARLY, um bei Zentralaffektionen den Druck im Cavum cerebrospinale zu erniedrigen und dadurch den Durchtritt der Medikamente durch die Capillaren in den Spinalkanal zu erleichtern, während der Behandlung wiederholte Lumbalpunktionen vorzunehmen. Dementsprechend hat PILSBURG die Schmierkur mit 14 tägigen Punktionen, bei denen 25—30 ccm Spinalflüssigkeit abgelassen wurden, verbunden. Von 10 Fällen von Tabes, Paralyse und Cerebrospinalsyphilis konnte nur in einem Falle eine Besserung bemerkt werden, die anderen Fälle blieben unverändert.

Innere Behandlung.

Die *unsicherste* und *unzuverlässigste* Methode der Behandlung ist die Darreichung des Quecksilbers per os. Die Gründe hierfür sind mannigfaltig. Abgerechnet davon, daß das Quecksilber in seinen verschiedenen Präparaten Reizzustände des Magens und des Darms hervorruft, ist die Dosis, die zur Resorption gelangt, fast stets gering und unberechenbar. Infolgedessen ist nur eine längere Zeit fortgesetzte Zufuhr — und das ist infolge der auftretenden Störungen nicht immer möglich — imstande, die größere Menge des auf anderem Wege einverleibten Quecksilbers zu ersetzen. Der Darmkatarrh als solcher bildet an sich auch wiederum eine Ursache, daß ein großer Teil des eingenommenen Medikamentes, ohne resorbiert zu werden, wieder ausgeschieden wird. Daher sollte man prinzipiell die innere Behandlung nur in *den* Fällen anwenden, in denen aus *äußeren, zwingenden* Gründen eine andere Art des therapeutischen Handelns absolut unmöglich ist. Höchstens könnte man sie auch als Notbehelf einer Zwischenkur betrachten. Der Hinweis in den verschiedensten Arbeiten und Lehrbüchern, daß man bei *leichteren* Fällen die interne Behandlung in Anwendung bringen könne, ist insofern anfechtbar, als man über den weiteren Verlauf des einzelnen Falles auch heute noch nicht irgendwelche bestimmten Anzeichen besitzt, und daß gerade die als leicht angenommenen und dementsprechend behandelten Fälle einen großen Prozentsatz

der späteren Erkrankungen von Hirn und Rückenmark liefern. Auch darf man nicht außer acht lassen, daß die Pillenform, in der die in Betracht kommenden Präparate öfter verabreicht werden, insofern nicht günstig ist, als sie eine sorgsame Verarbeitung voraussetzt, was nicht immer der Fall ist, und daß durch längeres Lagern das Medikament in dieser Form jede Wirksamkeit verliert, da es unverdaut durch den Darmkanal hindurchgeht. Um den Darmstörungen vorzubeugen, tut man gut, was vielfach empfohlen wurde, allen innerlich verabreichten Quecksilberverbindungen *Opiate* in der entsprechenden Dosis hinzuzusetzen, aber selbst dieser Zusatz erweitert nicht die engen Grenzen dieser Art der Einverleibung. Lange Zeit hindurch war die an sich sehr bequeme von BOERHAVE und VAN SWIETEN in Aufschwung gebrachte interne Darreichung unter dem mächtigen Einfluß von RICORD und FOURNIER in Frankreich, England und Amerika fast die einzige Form der Behandlung und auch heute noch ist ihr Gebrauch in diesen Ländern häufiger als in Deutschland.

Die seit alters her am meisten angewendeten Präparate sind das Sublimat und das Kalomel. Als Folge der modernen Anschauungen ergibt sich, daß eine Anzahl der nachfolgenden Verordnungen nur noch geschichtlichen Wert haben.

Der Liquor von VAN SWIETEN — als „*Liqueur de VAN SWIETEN*“ auch heute noch in Frankreich im Gebrauch — hat folgende Zusammenstellung:

Hydr. bichlor. corros. 0,1
Spir. vin. dilut. s. Spirit. frumenti ad 100,0
evtl. mit Zusatz von Natr. chlor. 2,5.

Hiervon werden 2—3 Kaffeelöffel, da der Geschmack widerlich ist, in Milch, Kaffee oder schleimigem Vehikel $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Mahlzeit genommen.

Eine spätere, modifizierte Vorschrift (MÜLLER, STERN) lautet:

Hydr. bichlor. corros. 0,02
Natr. chlorat. 2,0
Aq. destill. 175,0
Succ. Liquir. depur. 5,0

Von dieser Lösung wird dreistündlich ein Eßlöffel verabreicht.

Sehr verbreitet und beliebt, aber jetzt veraltet und kaum mehr in Gebrauch, war die DZONDISCHE Kur mit Sublimatpillen, die auch schon vorher von RICORD und DUPUYTREN angewendet worden waren. Die modifizierte Vorschrift lautet:

Hydrarg. bichlor. corros. 0,25—0,5
Extr. opii 0,25
Argill. s. Micar. pan. alb. q. s. ut f. c. aq. dest. pilul. Nr. 50.

(Das mit Extrakten verarbeitete Sublimat ist größtenteils zersetzt.) Hiervon wird dreimal täglich während der Mahlzeit eine Pille genommen, bis auf 5 Pillen gestiegen und gegen Ende der Kur wieder auf 3 Stück zurückgegangen.

DZONDI ließ Hydr. bichlor. corros. 0,72 zu 240 Pillen verarbeiten. Am 1. Tag ließ er hiervon 4 Stück nehmen und jeden 3. Tag um 2 Stück steigen. Am 27. Tage war auf diese Weise die Zahl von 30 Pillen (= 0,09 Sublimat) erreicht. Selbstverständlich waren mehr oder minder heftige Darmkatarrhe die regelmäßige Begleiterscheinung.

Der *Aether mercurialis* ist eine Lösung von Sublimat in Äther, der tropfenweise in schleimigem Vehikel verabreicht wird.

Das Kalomel hat sich besonders bei der Behandlung der *kongenitalen* Syphilis in einer Dosis von 0,01—0,03 in Pulverform bewährt und ist auch heute noch mit Recht im Gebrauch.

Für Erwachsene ist die Dosis eine dementsprechend höhere (0,05—0,1) (BOERHAVE). Eine früher viel gebrauchte Verordnung (SIMON) lautete:

Hydrarg. chlor. mit. 0,6
Pulv. rad. Althaeae
Extr. Conii āā 2,0
Opii puri 0,1
M. f. pilul. No. 60.

Hiervon wurden abends 4 Pillen mit allmählicher Steigerung genommen.

Die ursprüngliche Vorschrift von RICORD lautete:

Hydrarg. chlorat. mit. 1,0

Pulv. herb. Conii mac.

Sapon. medic. āā 2,0

Pill. 20. Täglich 1 Pille zu nehmen,
jeden 5. Tag um eine Pille bis auf 3 Stück pro Tag zu steigen.

In neuerer Zeit (1923) wurde das *Kalomel* wieder in *großen Dosen* von MILLAN empfohlen. Nach Analogie der in 8 tägigen Zwischenräumen eingespritzten unlöslichen Präparate wendete er Kalomel per os in großen intermittierenden Dosen an. Die Wirkung soll eine beträchtliche sein. Säuglinge und ganz junge Kinder vertragen Dosen bis zu 0,1, die jeden 6. Tag verabreicht werden. Nur 1—2 Tage anhaltende Darmstörungen sollen mitunter zur Beobachtung kommen. Erwachsene erhalten unter Umständen bis zu 1 g Kalomel mit Zusatz von 1 g Wismut und müssen an dem betreffenden Tage alle abführenden Speisen vermeiden. MILLAN empfiehlt diese Art der Darreichung besonders in Fällen von Ikterus nach Salvarsan.

Auch bei der einige Zeit in Deutschland im Gebrauch gewesenen WEINHOLDschen Kurmethode wurden abends 2 Dosen von 0,6—1,0 Kalomel in halb-stündigem Zwischenraum verabreicht.

Mit dem von SAXL im Jahre 1924 empfohlenen *Kalomel-Metem*, einer Kalomel-Suspension, die peroral verabreicht wird, sind auf der FINGERSchen Klinik Versuche gemacht worden, die aber kein besonderes Resultat ergeben haben.

Auch das metallische Quecksilber ist seit Jahrhunderten gegen Syphilis innerlich verabreicht worden.

Anfang des 16. Jahrhunderts waren die durch Franz I von Frankreich bekannt gewordenen *Pillen* des Seeräubers HAYREDDIN BARBAROSSA im Gebrauch, die Quecksilbermetall vermischt mit Terpentin enthielten. Lange Zeit war in Deutschland offizinell der *Mercurius gummosus Plenki*, der das mit Zucker, Gummi, Kreide und Magnesia verriebene Quecksilber (*Mercurius extinctus*) enthielt.

Die „*blue pills*“, *Pilulae coeruleae* wurden nach einer von ihm angegebenen Modifikation als HUTCHINSONSche Pillen besonders in England, auch heute noch, speziell in der Kinderpraxis, vielfach verwendet. Jede Pille soll enthalten:

Hydrarg. c. creta 0,12

Pulv. Doveri 0,06—0,12.

Im ganzen sollen dreimal täglich eine Pille genommen werden. In größeren Dosen wirkt es als gutes Laxans. Dieselbe Masse, zu Pulver verarbeitet, ist als „*grey powder*“ bekannt.

Die von CULLERIER und SÉDILLOT verordneten Pillen enthielten das *metallische Quecksilber* in Form der *grauen Salbe*. Die Formel lautet:

Ungt. Hydrargyr. 9,0

Sapon. medicat. 6,0

Amyl. q. s. ut f. pilul. No. 80.

Hievon ist dreimal täglich eine Pille zu nehmen.

LANG modifizierte die Vorschrift in folgender Weise:

Ungt. Hydrarg. lanolin. (50%) 6,0

Extr. opii 0,5—1,0

Sacch. lact. 14,0

M. f. pilul. No. 120.

S. 3—6—9 Stück in langsam steigender Dosis zu nehmen.

Die *Jodverbindungen* des Quecksilbers, denen RICORD die gleichzeitige Wirkung beider Medikamente zuschrieb, sind vor allem in *Frankreich*, aber auch in *Deutschland* und hier besonders bei der kongenitalen Lues in Gebrauch gewesen und auch jetzt noch (LECLERC) vielfach in Verwendung.

In erster Reihe steht hier das *Hydrargyrum jodat. flavum* s. *Protojoduretum Hydrargyri*. Die ursprüngliche RICORDSche Vorschrift lautete:

Hydrarg. jodat. flav.
Lactucar. āā 3,0
Extr. opii aquos. 1,0
Extr. Conii 0,6
M. f. pilul. No. 60.

Hiervon wurde abends $\frac{1}{4}$ Stunde nach dem Essen, später morgens und abends je eine Pille genommen. Nach dem *Code Français* erhielten die Pillen später folgende Zusammensetzung:

Hydrarg. jodat. flav. 5,0
Extr. opii 2,0
Conserv. rosar. 10,0
Pulv. rad. Liquir. q. s. ut f. pilul. No. 100.

Die Dosis ist dieselbe wie bei der RICORDSchen Vorschrift. Um die Überführung in das ätzende Quecksilberjodid zu vermeiden, ist der gleichzeitige Gebrauch von Jodkalium, Chlornatrium und Chlorammonium zu vermeiden.

In *England* hatte folgende Formel Geltung:

Hydrarg. jodat. flav.
Pulv. Zingiber. āā 4,0
Conserv. rosar. 8,0
M. f. pilul. No. 120.

Die in *Österreich* und *Deutschland* üblichen Vorschriften sind die folgenden:

Hydrarg. jod. flav.	und	Hydr. jodat. flav. 1,0—1,2
Extr. opii āā 0,5		Extr. Rhei
Pulv. et succ. Liquir. q s.		Extr. Cannab. indic. āā 0,1—0,12
ut f. pilul. No. 50.		Pulv. rad. Rhei q. s.
		ut f. pilul. No. 50.

Die letztere Verordnung habe ich in früheren Jahren mit zufriedenstellendem Erfolg verwendet.

In Pulverform (0,01) wird es dreimal täglich mit Pulv. gummos. in Milch verabreicht (ARNING).

Auch das *Hydrargyrum bijodat. rubrum* hat, von BIETT in die Therapie eingeführt, gewöhnlich mit Jodkali in Verbindung weite Verbreitung gefunden. BIETT ließ 1,0 g des Salzes in 50 g Spiritus lösen und hiervon 10—20 Tropfen in Wasser nehmen, besonders bei Kombination von Tuberculo-Scrophulose und Syphilis. Die RICORDSche Formel lautete:

Hydrarg. bijod. rubr. 0,1
Kalii jodat. 8,0
Solve in Decoct. Sarsaparill. 150,0
Sir. simpl. 30,0.

Hiervon wurde 2—3 mal täglich ein Eßlöffel voll genommen.

Der in Frankreich gebrauchte *Sirop de GIBERT* hat folgende Zusammensetzung:

Hydrarg. bijodat. rubr. 0,20
Kalii jodat. 10,0
Aq. destill. 10,0
Sirup. Aurant. 480,0.

v. GRAEFE verwendete besonders bei Iritis folgende Vorschrift:

Hydrarg. bijodat. rubr. 0,25
Kalii jodat. 3,0
Aq. destill. 10,0
Sir. sacch. 50,0.

Hiervon wurde zuerst ein Teelöffel voll gegeben und allmählich die Dosis erhöht.

DÉRETS Elixir (jodo-tanninsaures Quecksilber), Ende des vorigen Jahrhunderts in Frankreich im Gebrauch, enthält in einem Eßlöffel 0,01 Quecksilberbijodid und 0,05 Jodkali. Die Dosis beträgt 2 Eßlöffel täglich.

In neuerer Zeit ist besonders für tertiäre Lues die Kombination der beiden Medikamente, um die Schädlichkeiten für den Magen auszuschalten, in dünn-darmlöslichen Gelatinekapseln sogenannten Geloduratkapseln empfohlen worden und zwar als:

Gelokal 0,2 (Kal. jod. 0,2, Hydr. bijod. rubr. 0,02),
Gelokal 0,5 (Kal. jod. 0,5, Hydr. bijod. rubr. 0,005). (Firma Pohl.)

Hiervon sind 2—3 Kapseln täglich nach der Mahlzeit zu nehmen.

Auch das Doppelsalz *Hydrargyrum bijodatum rubrum cum Hydrargyr. chlorat.* (Quecksilberchlorjodür) fand zwar größtenteils äußerlich in Salbenform (*Hydrargyrum bijodatum rubrum* 1,0, Kalomel 3,0 Ungt. simpl. 50,0 bis 100,0), aber auch in Pillen, in Dosen wie das Sublimat, Anwendung.

In ähnlicher Weise wurden auch die meisten anderen, bei der subcutanen respektiv intramuskulären Darreichung erwähnten Quecksilberverbindungen innerlich verabreicht, doch hat diese Tatsache nur historische Bedeutung.

Zu erwähnen ist hier zuvörderst eines der ältesten Mittel, das *Hydrargyrum oxydatum flavum* (DE VIGO, MATTHIOLUS, BERG, BLASIUS) und das *rote Präcipitat* in Dosen von 0,03—0,06. Das letztere fand Verwendung bei der BERGSCHEN *Kur*, bei der es zusammen mit *Stibium sulfuratum nigrum* in steigenden Dosen verordnet wurde. Ferner muß angeführt werden: BÄRENSPRUNGS *Quecksilberalbuminatkur*, bei der eine Mischung von Sublimat, Ei, Wasser und Salmiak verwendet wurde, eine Modifikation des noch Kochsalz enthaltenden *Liqueur mercuriel normal* (MIALHE).

Auch *Hydrargyrum bichlor. aethylatum* (Quecksilberäthylchlorid) 0,005 pro dosi in wässriger Lösung (PRÜMERS) ist kaum mehr im Gebrauch.

Hydrargyrum bromatum und *Hydrargyrum bibromatum* (Quecksilberbromür und Quecksilberbromid) — in Wasser schwer, dagegen in Alkohol leicht löslich — waren in Frankreich lange Zeit beliebt.

Das *essigsäure* Quecksilberoxyd mit Manna bildete den Hauptbestandteil der KEYSERSCHEN *Pillen* und das *weinsäure* Quecksilberoxyd den des *Liqueur de Pressavin* (*Eau végétomércurielle*).

Hydrargyrum lacticum neutrale wurde an Stelle von Sublimat wegen geringerer Reizung des Magens und Darms in 1⁰/₁₀₀ iger Lösung oder in Pillen empfohlen (GAUCHER, MARFAN).

Hydrargyrum hermophenylicum wird in einer Dosis von 0,04—0,08 in Form von Pillen oder folgender Mixtur verabreicht:

Hydrarg. hermophenyl. 0,5
 Aq. destill. 10,0
 Sir. cort. aurant. 100,0
 Vini malac. q. s. ad 250,0.

Hiervon sind zweimal täglich ein Eßlöffel voll bei den Mahlzeiten zu nehmen.

Das *Sozodolquecksilber* ist mit Jodkali zusammen als Jodquecksilberpräparat in einer Dosis von 0,05 verabreicht worden (SCHWIMMER).

Unter dem Namen *Merjodin* ist ein Sozodolquecksilberpräparat in Tablettenform hergestellt worden, das im allgemeinen gut vertragen wird. Jede Tablette enthält 0,008 Sozodolquecksilber, was einem Gehalt von 0,0033 g metallischem Quecksilber und 0,0021 g Jod entspricht. Hiervon werden täglich 3—6 Stück nach der Mahlzeit verabreicht (M. v. ZEISSL). Von den auch sonst noch im Gebrauch befindlichen Verbindungen sind das *Hydrargyrum cyanatum* und das *Hydrargyrum benzoicum* — beide in Dosen von 0,005—0,01 — anzuführen. Das *Hydrargyrum phosphoricum oxydulatum* und das *Hydrargyrum oxydatum sulfuricum basicum* (*Turpethum minerale*) dagegen haben nur historischen Wert.

Auch das *Hydrargyrum colloidal* (Hyrgol), das schon bei der Einreibungskur erwähnt wurde, soll wenig Verdauungsstörungen machen und schnell resorbiert werden (SCHOLEM). Die Verordnung lautet:

Hydrarg. colloid. 0,3—1,0
Boli albae
Glycerin. āā q. s. ut f. pilul. No. 30.
Consp. Bolo alb.

Hiervon sind dreimal täglich 1—2 Pillen nach der Mahlzeit zu nehmen.

In Frankreich ist als *Hectargyre A* und *B* eine Kombination des dortigen Arsenobenzolpräparates Hectine (0,1 respektiv 0,2) mit Quecksilber (0,005 respektiv 0,01) hergestellt worden. Dasselbe wird in Lösung, dreimal täglich 20 Tropfen (= 0,5 Hectine und 0,005 Hg) verabreicht. Die Wirkung ist mäßig und leicht toxisch (s. Einspritzungen).

Das *Mercuriol* mit 10% Hg-Gehalt ist ein Präparat, das bei Einwirkung von Nukleinsäure, die aus Hefezellen gewonnen wurde, auf Quecksilberoxyd entsteht. Die Dosis beträgt 0,05—0,1 zweimal täglich (AYRES, DREESMANN). Das Präparat hat keine Verbreitung gefunden.

Ein ähnliches Präparat, das in Tabletten gegeben wurde, ist das *Lusal* (*Hydrargyrum cum nucleino compositum* (ODSTRČIL).

Als *Luesan* waren *Quecksilber-Glidine*-Tabletten empfohlen worden, die 0,005 g an Pflanzeneiweiß gebundenes Quecksilber enthalten. Die Dosis betrug dreimal täglich eine Tablette. Als Antiluetikum ist dieses Präparat nicht mehr im Gebrauch.

Von KOBERT wurde das *Haemolum hydrargyro-jodatum* hergestellt, das neben Eisen, das aus Tierblut gewonnen wird, 13% Quecksilber und 28% Jod enthält. Das Präparat wurde besonders bei anämischen Kranken im sekundären und tertiären Stadium verwendet (RILLE), darf aber nur bei intaktem Magen- und Darmtraktus in Anwendung gezogen werden (JORDAN).

Die Verordnung lautet:

Haemol. hydrargyro-jodat. 5,0—8,0
Opii puri 0,5—0,8
Extr. et pulv. Quassiae q. s. ut f. pilul. No. 50.

Hiervon sind täglich 4—8 Pillen zu nehmen.

Von moderneren Präparaten ist besonders das *Hydrargyrum oxydulatum tannicum* auch als *Hydrargotin* bekannt, zu erwähnen (LUSTGARTEN), das einen Quecksilbergehalt von 40—50% hat und am besten mit Zusatz von Opium in Oblaten oder Pillenform verabreicht wird. Das Mittel wird viel verwendet und ist unbedingt empfehlenswert. Die Verordnung lautet:

Hydrarg. oxydul. tannic. 5,0
Opii puri 0,5
Pulv. et succ. Liquir. q. s. ut f. pilul. No. 50.

Hiervon ist dreimal täglich eine Pille, am besten, wie alle innerlichen Quecksilberverbindungen, nach der Mahlzeit zu verabfolgen.

Auf gleicher Höhe steht das viel empfohlene *Mergal* (*Hydrargyrum cholicum*), das bei einem Gehalt von 19,5% Quecksilber aus einem Gemisch von einem Teil cholsaurem Quecksilberoxyd mit 2 Teilen Tannalbin besteht und in weichen, keratinierten Kapseln verabreicht wird (BOSS, SAALFELD, EHREMAN, HÖHNE u. a.). Jede Kapsel enthält 0,05 Quecksilber und 0,1 Albumen tannicum. Da nach OVERBECK und GORUP-BESANEZ die Leber dasjenige Organ ist, in dem das Quecksilber am längsten nachzuweisen ist, so ging BOSS von dem Gedanken aus, ein Präparat darzustellen, das zu diesem Organ eine große Affinität hat. Die Kapseln werden bei vollem Magen zunächst dreimal täglich eine und in allmählicher Steigerung bis zu 9—10 Stück pro Tag genommen. Für eine Kur

sind 200—350 Kapseln notwendig. Das Präparat wird im allgemeinen gut vertragen.

Merlusan ist eine Tyrosinquecksilberverbindung mit 52,8% Quecksilbergehalt, die in Tablettenform hergestellt wird. Die Dosis beträgt dreimal täglich eine Tablette. Das Präparat hat keine nennenswerte Verbreitung gefunden (BUCHTALA, MATZENAUER, SCHROEDER).

Lokale Anwendung.

Die lokale Anwendung des Quecksilbers ist schon in den frühesten Zeiten geübt worden und erfüllt auch heute noch die verschiedensten Indikationen. Im allgemeinen kann man sagen, daß sie ein recht hoch einzuschätzendes Unterstützungsmittel der allgemeinen Kur bildet. Im besonderen ist sie mit Erfolg für folgende Zwecke zu empfehlen:

Ulceröse Prozesse zum Stillstand zu bringen, zu reinigen und deren Überhäutung zu beschleunigen, die Resorption von Infiltraten und hartnäckigen Symptomen zu unterstützen, und schließlich den Patienten selbst und seine Umgebung vor der Gefahr der Übertragung zu bewahren.

Zu diesem Behufe sind die verschiedensten älteren und neueren Präparate des Quecksilbers und zwar als Pulver, Lösung, Salben, Pflaster, Stäbchen und Zäpfchen herangezogen worden.

Das am meisten verwendete Präparat ist das schon von MATTHIOLUS im Jahre 1535 empfohlene *Emplastrum mercuriale* oder *Emplastrum Hydrargyri*, das einen Ersatz des alten, nicht mehr hergestellten *Emplastrum de VIGO*, nach dem Leibarzt des Papstes Julius II so benannt, bildet. Das in Frankreich noch jetzt gebräuchliche *Sparadrap de VIGO* ist ein Emplastrum adhaevissum mit einem Gehalt von 20% Quecksilber. Den gleichen Gehalt hat das in Deutschland und Österreich hergestellte graue Pflaster, während es in anderen Ländern bis zu 35% Hg enthält. Die Zusammensetzung nach der deutschen Pharmakopoe ist jetzt die folgende: 2 Teile Quecksilber, 1 Teil Wolf fett, 1 Teil gelbes Wachs, 6 Teile Bleipflaster. Man verschreibt es am besten als *Emplastrum mercuriale extensum* oder der besseren Klebkraft wegen als *Emplastrum mercuriale molle* nach folgender Vorschrift:

Empl. mercur.	oder	Empl. mercur.
Empl. sapon. āā 15,0		Empl. Lithargyr. moll. āā 50,0
M. f. empl.		M. f. empl.

Sehr brauchbar ist auch das von UNNA angegebene und von Beiersdorff hergestellte graue Pflaster Quecksilberguttaplast.

Das auf festerem, hautfarbenen Baumwollstoff gestrichene *Hydrargyrum-paraplast* (Beiersdorff) eignet sich besonders, an sichtbaren Stellen getragen zu werden. In ähnlicher Weise werden auch andere Verbindungen, wie Sublimat, gelbes Quecksilberoxyd und andere in Form fertiger Pflastermulle hergestellt.

Den allgemeinen angegebenen Indikationen entsprechend ist der Gebrauch des grauen Pflasters speziell bei der Sklerose, lokalisierter Drüsenschwellung, Spätsyphiliden der Haut und der Nägel und besonders bei Psoriasis palmaris und plantaris (Clavi) von Vorteil.

Das *Collempastrum mercurii colloidalis* mit 10% Quecksilbergehalt ebenso wie das *Unguentum mercurii colloidalis* bieten keinerlei Vorzüge.

Viel verwendet wird auch bei nässenden und oberflächlich ulcerierenden papulösen Prozessen das *Unguentum Hydrargyri praecipitatum album* oder *Unguentum Hydrargyri amidato-bichloratum*. In fast allen Staaten hat es einen gleichmäßigen 10% Quecksilbergehalt. Die Vorschrift lautet: *Hydrargyri praecipitati albi 1,0, Unguentum Paraffini 9,0*. Man kann natürlich

je nach Bedarf eine andersprozentige Salbe herstellen lassen oder durch Zusatz von Bismuthum subnitricum in gleichem Prozentsatz mildern oder auch durch Zusatz von Sublimat verschärfen. Bei Erscheinungen im Gesicht empfiehlt sich die von SIGMUND angegebene Vorschrift:

Hydrarg. praec. alb. 0,3
Carmini 0,03
Ung. lenient. 6,0.

Das *Sublimat* (Hydrargyrum bichloratum corrosivum) hat eine sehr ausgiebige Verwendung in den verschiedensten Formen gefunden.

In wässriger Lösung (1,0:10 000) zum Pinseln bei ulcerösen Prozessen der Mundhöhle und der Nase, zu Spülungen in der Scheide oder eventuell für diese Teile als Spray in folgender Zusammensetzung: Sublimat 0,05—0,5, Äther sulf., Alcohol $\bar{a}\bar{a}$ 25,0. Jedoch ist bei jeglicher Anwendung des Sublimats auf allen Schleimhäuten die *größte* Vorsicht wegen leicht erfolgender schwerer Intoxikationen zu beachten.

Historisch erwähnt zu werden verdient die *Solutio Plenckii*, die eine meist spirituöse Lösung von Sublimat mit Zusatz von Essigsäure darstellte und zur Zerstörung von Wucherungen auf syphilitischen Geschwüren gebraucht wurde, Mit ihr auf gleicher Stufe stand der *Liquor corrosivus camphoratus* oder *Solutio Freibergii*, der folgendermaßen zusammengesetzt war: Hydrargyr. bichlorat. corrosiv. 3,0 Camphor. trit. 1,5, Spiritus 50,0. Hiervon wurde eine wässrige Lösung von 1:50—1:100 angefertigt.

In neuerer Zeit wurde bei ulcerösen Prozessen die 1% Sublimatbenzoetinktur in der Weise verwendet, daß mit ihr angefeuchtete Gaze mit Billrotbatist bedeckt und mit Leukoplast befestigt wurde.

Bei spezifischen Affektionen der Nägel und des Nagelbettes sind vor der Entwicklung mit grauem Pflaster Sublimathandbäder (1:1000) von Vorteil.

Für die syphilitische Alopecie, die sehr häufig mit Seborrhoea furfuracea vergesellschaftet ist, sind Waschungen mit $\frac{1}{2}$ —1% überfetteten *Sublimatseifen* oder der Gebrauch folgenden Haarwassers von Vorteil (GAUCHER):

Hydrarg. bichlor. corros. 0,2
Chlor. hydr. cryst. 4,0
Resorcin. 2,0
Ol. ricin. 1,0
Alcohol. (90%) 150,0
Tinct. Chin. 50,0.

Alkoholische und ätherische verschiedenprozentige Lösungen, wie schon angeführt, sowie auch solche (1%—10%) mit Glycerin und Collodium elasticum wurden vielfach zu oberflächlichen oder tieferen Touchierungen in Anwendung gezogen.

Für Clavi syphilitici ist, während Nachts graues Pflaster oder graue Salbe gebraucht wird, für den Tag folgende Lösung von Vorteil:

Hydrarg. bichlor. corros.
Ol. lin. recent. $\bar{a}\bar{a}$ 1,0—2,0
Coll. elastic. ad 20,0.

In Salbenform wurde das Sublimat in 1/100—1%iger Mischung bei den verschiedensten spezifischen Erscheinungen und auch als Prophylacticum (0,3%) benutzt.

In Frankreich sind bei Nasen- und Rachengeschwüren *Sublimatziparren* häufig verwendet worden. Ihre Bereitung geschieht in der Weise, daß Tabakblätter mit Sublimatlösung getränkt und zur Bildung von Quecksilberoxyd, das später reduziert wird, mit Kalilauge bestrichen werden.

Die früher viel gebrauchte *Aqua phagedaenica* (yellow mercurial lotion) war eine Lösung von 1 Teil Sublimat in 300 Teilen Aq. calcariae, wodurch ein orangegelbes Präcipitat von Quecksilberoxyd entsteht, das zum Verband von torpiden, syphilitischen Geschwüren verwendet wurde.

Das *Kalomel* wird am meisten in Pulverform rein oder vermischt bei den verschiedensten ulcerativen spezifischen Prozessen verwendet, wobei sich durch die Berührung mit Eiweißstoffen Sublimat bildet. Dieser Vorgang wurde durch die LABARRAQUESche Methode bezweckt, indem die Papeln vor dem Aufstreuen von Kalomel, das gewöhnlich mit gleichen Teilen Amylum vermengt war, mit aq. chlori oder einer Kochsalzlösung angefeuchtet wurden. Bei ulcerierten Sklerosen mischt man das Kalomel am besten mit gleichen Teilen Dermatol, zu Einblasungen in den Pharynx oder in den Kehlkopf nimmt man 1 Teil Kalomel mit 10 Teilen Milchzucker und bei Affektionen im Naseninnern als Schnupfpulver in gleichem Verhältnis oder mit Zusatz von Hydrargyrum oxydatum rubrum oder Hydrargyrum oxydatum flavum. Als Salbe (1:9 Ung. Paraff.) ist es nur in der Augenheilkunde und in stärkerer Konzentration ($33\frac{1}{3}\%$) noch zu prophylaktischen Zwecken in Verwendung (METSCHNIKOFF). Bei Sklerosen der Harnröhre sind Stäbchen nach folgender Vorschrift von Vorteil:

Calomel. 1,0
 Cocain. muriat. 0,05
 Ol. cacao q. s. ut f. bacill. urethr. longitudine 2 cm.

An deren Stelle kann man auch Harnröhrenstäbchen aus Emplastrum mercuriale herstellen. In ähnlicher Weise sind auch Globuli vaginales zu verschreiben:

Calomel. 0,2
 Ol. cacao 1,0
 M. f. glob. vagin.

Als lokales Mittel ist auch das *Kalomelol* in Salbenform und als Streupulver bei nässenden Papeln in folgender Vorschrift empfohlen worden:

Calomelol 5,0
 Zinc. oxyd. alb.
 Amyl. āā 2,5.

Das *Unguentum cinereum* unterstützt mit Vorteil bei lokaler Anwendung z. B. bei hartnäckiger Skleradinitis, bei Psoriasis palmaris und plantaris, bei Sarcocoele syph. usw. die allgemeine Behandlung. Bei Geschwüren im Rectum wird es als Suppositorium verordnet:

Ung. Hydr. ciner. fort. (50%) 0,5
 Ol. cacao
 Cer. alb. āā 1,0
 Extr. Bellad. 0,03.

Auch in Form von Vaginalkugeln fand das *Unguentum cinereum* zur Unterstützung der allgemeinen Kur bei Gravidität Verwendung (RIEHL).

Das *Oleum cinereum* wurde von LANG zur schnelleren Rückbildung von gummosen Infiltraten der verschiedensten Gewebe benutzt, indem er wenige Tropfen (0,02—0,03 ccm) der 50%igen Mischung in die Nachbarschaft einspritzte.

Von älteren Quecksilberverbindungen sind die Oxyde in Salbenform seit langer Zeit bei den verschiedensten ulcerativen Formen mit Vorteil in Verwendung: das *Unguentum Hydrargyri (oxydati) rubrum*, das aus 1 Teil rotem Quecksilberoxyd und 9 Teilen weißer Vaseline besteht und das *Unguentum Hydrargyri oxydati flavi* (via humida parati), das bekanntlich in der Augenheilkunde, z. B. bei Keratitis, viel gebraucht wird.

Das *Unguentum Hydrargyri iodati* RICORDS (1:30 Adip. suill.) hat nur noch historischen Wert.

Von den neueren Präparaten sind die meisten bei der Injektionstherapie bereits aufgeführten Salze auch zur lokalen Behandlung empfohlen worden und auch noch im Gebrauch, so vor allem *Hydrargyrum sozodolicum*, in 10%iger Lösung oder in Salbenform, *Mergandol* in Lösung und *Mercutin* als Streupulver.

Das *Dublosan*, ein Chininquecksilberbisulfat, ist in Salbenform als Prophylaktikum angegeben worden.

Literatur.

Das Inhaltsverzeichnis erhebt auf Vollständigkeit keinen Anspruch. Alle einschlägigen wichtigeren Arbeiten seit 1916 (besonders die der letzten Jahre) sind berücksichtigt worden. Die Arbeiten über Chemie und Pharmakologie, sowie über Nebenwirkungen des Quecksilbers sind, da sie in anderen Abschnitten dieses Handbuches besprochen werden, nicht aufgeführt.

Allgemeines.

ALMKVIST, J.: Die Prophylaxe der Quecksilberstomatitiden und die Möglichkeit prolongierter Quecksilberkuren. *Almänna svenska Läkaretidningen*. Jg. 15, H. 9. — VAN ARSDALE LEE, R.: Pharmakologie des Quecksilbers. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 81, Nr. 21, p. 1743—1752. 1923. — BÄRENSPRUNG: *Ann. d. Charité-Krankenh.* in Berlin. Bd. 9, H. 1. 1860. — BARRIO DE MEDINA: Behandlung der Lues durch Quecksilberzusammensetzungen. *Rev. med. Gallego, Santiago*. Oktober 1921. — BERGEL, S.: Die natürlichen Abwehrmittel des Körpers gegen die syphilitische Infektion und ihre Beeinflussung besonders durch Quecksilber. *Klin. Wochenschr.* 1922, Nr. 5, S. 204. — BLASCHKO, Naturheilung und medikamentöse Heilung bei Syphilis. *Berl. klin. Wochenschr.* 1921. Nr. 41. — BOUVEYRAN: Erhöhung der Verträglichkeit und der Wirksamkeit der Quecksilberbehandlung bei Syphilis. *Gaz. des hôpitaux*. 1914. Nr. 50. — DIETERICH, G. LUDWIG: „Die Mercurialkrankheit.“ Leipzig 1837. — DIND: Einige Bemerkungen über die Behandlung der Syphilis. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1923. Nr. 42. — DREUW: (a) Die Gegner der Quecksilberbehandlung. *Fortschr. d. Med.* 1922. Nr. 8, 9, 11. — (b) Salvarsanlose Behandlung der Syphilis. *Fortschr. d. Med.* 1922. H. 9. — DUCAMP, CARRIEU, GUEIT et BOULET: Cirrhosen des Typus „Laennec“ und Quecksilberbehandlung. *Journ. des praticiens*. Jg. 37. Nr. 7, p. 97. — DUHOT: (a) Die intensive, sofortige und abortive Behandlung der Syphilis. *Ann. de la Policlin. centr. de Bruxelles*. Sept. 1904. b) Ergänzungsberichte betreffend die Abortivbehandlung der Syphilis. *Ann. de la Policlin. centr. de Bruxelles*. 1904. c) Kupierung der Syphilis durch intensive Behandlung. *Rapport au XV congr. intern. de médecine*. Lissabon 19.—26. April 1906. — FELKE, H.: Refraktäre Syphilis und Antiluetika. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*. Bd. 140, H. 3, S. 372—387. 1922. — FINGER, JADASSOHN, EHRMANN, *Handbuch der Geschlechtskrankheiten*. 1916. — FLESZLER: Zur Frage der Behandlung der Stomatitis und Gingivitis mercurialis bei Syphiliskranken. *Polska gazeta lekarska*. 1923. Nr. 13. — FORSMANN, J.: Über die Prophylaxe der Quecksilberstomatitiden und die Möglichkeit prolongierter Quecksilberkuren. *Almänna svenska Läkaretidningen*. Jg. 15. H. 9. — FOURNIER: Chronisch intermittierende Behandlung. *Gaz. hebdomadaire*. 1872. — Fox, W. S.: Syphilis und ihre Behandlung. Verlag H. K. Lewit, London 1920. — FRAZER: Täuschungen bei der modernen Auffassung der Syphilisbehandlung. *Urol. a. cut. review*. Vol. 28, Nr. 2, p. 71—73. 1924. — GAUTREAU: Syphilis und Wirkungen der Mercurialisierung in zweifelhaften Fällen. *New Orleans med. a. surg. journ.* Vol. 78, p. 350—352. 1925. — GOUBEAU: Allgemeine Behandlung der Syphilis. *Ann. des maladies vénér.* Tom. 18, Nr. 11. 1923. — GRECO, NICOLAS, V.: Wert der Einführungswege der Medikamente bei der Behandlung der Syphilis. *La Semana Medica*. Buenos Aires. 6. Sept. 1923, Nr. 36, p. 437. — GUTMANN, JACOB: Quecksilber verglichen mit Salvarsan bei der Behandlung der Syphilis. *Americ. journ. of syphilis*. Vol. 7, Nr. 2, 1923. — HACHEZ, E.: Prinzipielles zur Syphilistherapie der Gegenwart. *Therapie d. Gegenw.* 1924. Jg. 65, H. 3, S. 120. — HALL, GILES A.: Sodium thiosulphate in the treatment of mercurial Stomatitis. *China med. journ.* Vol. 39, Nr. 9, p. 785—787. 1925. — HARRISON, L. W.: (a) Moderne Diagnostik von Syphilis, Canceroid und Gonorrhöe. *Modern medical monographs*. Vol. 1. Constable & Co., ltd. London. 1924. (b) Einige Grundregeln, die die Behandlung der Syphilis beherrschen. *Urol. a. cut. review*. Vol. 30, Nr. 5, p. 295—302. 1926. — HAUCK: Über die gegenwärtig gebräuchlichen Quecksilberpräparate. *Münc. med. Wochenschr.* 1921, Nr. 33, S. 1051. — HAUCK, LEO: Die Behandlung der Geschlechtskrankheiten. Leitfaden für den praktischen Arzt. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1922. — HELLER, J.: Ist das Quecksilber ein symptomatisches Heilmittel oder beeinflusst es den Verlauf der Syphilis? *Klin. Wochenschrift* 1922. H. 11. — HOFFMANN, ERICH: Die Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten mit kurzer Diagnostik. A. Marcus' und E. Webers Verlag, Bonn. 1923. — HOFFMANN, E. und E. HOFMANN: Maximale Frühbehandlung der erworbenen und angeborenen Syphilis zwecks voller Ausnutzung der Frühheilungschance. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 39, H. 3. Aug. 1923. — HORGAN, M. J.: Moderne Ansichten über die Syphilis. Frowde, Hodder and Stoughton, London. 1924. — VON HUTTEN, ULRICH: „De guajaci medicina et morbo gallico liber unus“ 1519. — JADASSOHN, J.: (a) Bemerkungen zur Wismutbehandlung der Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1923. Nr. 50, S. 1519. (b) Die venerischen Krankheiten. *Handb. d. prakt. Med.* Herausg. v. Ebstein-Schwalbe. Bd. 3, 1. Teil. — KONEFFKE: Mundhygiene auf biologischer Grundlage. *Dtsch. zahnärztl.*

Wochenschr. 1924. Nr. 11. — LACAPÈRE: Behandlung der Syphilis. 4. Aufl. Masson et Cie. 1925. — LANGER, E.: Über therapieresistente Lues. Med. Klinik. 1924. H. 34. — LASSERRE: Die Nachteile der Quecksilbereinspritzungen. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1908. p. 215. — LEDERMANN, R.: Therapie der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Schwarzeck-Verlag 1927. — LENZMANN, RICHARD: Die Geschlechtskrankheiten in der Allgemeinpraxis. 14 Vorträge. Verlag Fischer, Jena. 1924. — LESSER, EDMUND: Die Syphilisbehandlung im Lichte der neuen Forschungsergebnisse. Dtsch. med. Wochenschrift 1907. Nr. 27. — LESSER, FRITZ: (a) Die Selbstheilung der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 21 u. 35. (b) Die Selbstheilung der Syphilis. Med. Klinik. 1922. Nr. 26, S. 824—828. — LINDENHEIM: Über eine Fieberreaktion im Anschluß an die erste Quecksilberapplikation im Frühstadium der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 11. — LOUVRIER, JOSEPH: Nosographisch-therapeutische Darstellung syphilitischer Krankheitsformen. Wien 1809 u. 1819. — MEIROWSKY, E.: Geschlechtskrankheiten. Leipzig. 1919. — MICHEL, LEO L. und HERMANN GOODMAN: Die Behandlung der Syphilitiker. New York state journ. of med. Vol. 114, Nr. 2. 1921. — MIELCARZEWICZ, LEO: Die prophylaktische Behandlung bei Quecksilberkuren. Dissert. Würzburg. 1921. — MONTIGNY: Mund- und Zahnhygiene des Syphilitikers. Semaine dent. Jg. 3, Nr. 41, p. 660—662. — MORROW, HOWARD: Die Behandlungsmittel der Syphilis. California a. Western med. Vol. 25. H. 1, p. 555—558. 1926. — MULZER, P.: (a) Die syphilitischen Erkrankungen in der Allgemeinpraxis. Verlag J. F. Lehmann, München. 1924. (b) Kompendium der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Stuttgart: Ferd. Enke. 1923. — NEISSER: (a) Chronisch intermittierende Behandlung. Ärztl. Vereinsbl. 1881. (b) Dtsch. med. Wochenschrift. 1884. — OPPENHEIM, MORIZ: Praktikum der Haut- und Geschlechtskrankheiten für Studierende und Ärzte. 3. verb. Aufl. Franz Deuticke, Wien. 1922. — PASCUAL und ARRESE: Über das Quecksilber. Siglo med. Bd. 73, S. 3661—3662. 1924. — POMARET, M. und DIDRY, J.: Quecksilber oder Wismut? Lösliche oder unlösliche Salze? Progr. méd. 1923. Nr. 23, p. 278—279. — PROKSCH, J. K.: (a) Der Antimercurialismus in der Syphilis-therapie. Erlangen. 1874. — (b) Paracelsus über die venerischen Krankheiten und die Hydrargyrose. Med.-chirurg. Zentralbl. Wien. 1882. — PULVERMACHER: Grundzüge zur Behandlung von Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg. 1920. — ROSENTHAL, O.: (a) Individuelle Behandlung. Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. 1893. S. 94. (b) Sitzungsber. d. Berl. dermatol. Ges. Dermatol. Zeitschr. Bd. 28, H. 4, 1918. (c) Die Selbstheilung der Syphilis und das Quecksilber. Klin. Berl. Wochenschr. 1921. Nr. 50. (d) Therapie der Syphilis und der venerischen Krankheiten. Hölder. 1904. — RUST, JOHANN NEPOMUK: Über die Heilkraft der methodischen Quecksilberereinreibung in syphilitische und nichtsyphilitische Krankheiten. Magaz. f. d. ges. Heilk. 1816. — SAZERAC et LEVADITI: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 30. Mai 1921. — SCHÄFFER, J.: Therapie der Haut- und venerischen Krankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg. 1919. 4. Aufl. — SCHERBER: Weitere Mitteilung über den Verlauf der mit Quecksilber frühbehandelten Syphilisfälle. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 50. — SCHREUS: Ein Weg zur Verhütung und Behandlung der Stomatitis mercurialis. Dermatol. Wochenschr. 1921. Nr. 49, S. 1270. — SPIEGEL, L.: Quecksilber in der Behandlung der Syphilis. New York med. journ. a. med. record. Vol. 123, Nr. 8, p. 510—512. 1926. — THALMANN: Die Frühbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 13. — THEODORICH: „Chirurgia.“ De malo mortuo (lib. III. Cap. 49.) 13. Jahrh. — TIÈCHE: Über 3 Quecksilber- und salvarsanresistente Syphilisfälle. Kongr. d. schweiz. Ges. f. Dermatol. u. Vener. i. Lugano 1923. Ref. i. Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 34, S. 777. — TOURAINE: Das Quecksilber in der Behandlung der Syphilis. Journ. méd. franç. Tome 12, Nr. 3, p. 121—125. 1923. — WATRASZEWSKI: Über den Wert der vorbeugenden Methoden bei der Behandlung der Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 11, S. 268. 1890. — WEISFLOG: Zur Abortivbehandlung der Syphilis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 69, S. 143. 1877.

Einreibungen (Inunktionen), Einatmungen, Räucherungen, Bäder, Behandlung mittels Pflaster resp. Zäpfchen.

ÄHMAN, G.: Über die Behandlung der Syphilis mit Mercuriol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 48. 1899. — ASSMY und RAVE: Ein neues Quecksilberseifenpräparat zur Inunktionskur. Med. Klinik. 1908. Nr. 9. — AUDRY: Vorläufige Mitteilung über die Zuführung von Quecksilber auf rectalem Wege. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tome 7. 1906. — BANCKWORT, P. W. und P. LUY: Die giftige Wirkung der grauen Salbe. Chem. Inst. Tierärztl. Hochschule Hannover. Pharmaz. Zeitg. 1924. Nr. 31, S. 361. — BARNES, JOSEPH P.: Behandlung der Syphilis mit Räucherung und Inhalation. New York med. journ. a. med. record. Vol. 113, Nr. 5. 1921. — BEBERT: Quecksilber-Velopural, ein neues Inunktionspräparat. Fortschr. d. Med. 1907. H. 4. — BLASCHKO: Eine neue Methode der Quecksilbertherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 46. — CALLICO, JOSÉ: Quecksilber-

einatmungen in der Syphilisbehandlung. Rev. española de med. y chirug. 1922. Jg. 5, Nr. 45, S. 126—134. — COLE, GERICKE und SOLLMANN: (a) Die saubere Einreibungsbehandlung der Syphilis mit Quecksilber. Journ. of the Americ. med. assoc. 1921. Nr. 26, S. 2022. — (b) Die Behandlung der Syphilis mit Hg-Inhalationen. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 5. 1922. — COLE, HUTTON und SOLLMANN: Die saubere Einreibungsbehandlung der Syphilis mit Quecksilber. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, p. 199—203. 1924. — COLE und LITTMANN: Eine klinische Studie über den Gebrauch von Kalomeleinreibungen. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 73, p. 1409. 1919. — V. CRIPPA: Über Gynochrisma Hydrargyri. Wien. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 31. — CRONQUIST: Eine Quecksilberschnupfungskur. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 86, S. 181. 1907. — DELBANCO: Über Mercutin, einen Quecksilberpuder und Quecksilbergleitpuder. Dermatol. Wochenschr. 1924. Nr. 40 u. 41. — EHRMANN: Bemerkungen über die Behandlung der Syphilis mit Sublimatbädern. Zentralbl. f. Therapie. 1889. S. 257. — ENGELBRETH: (a) Die „Emi-Kur“. Die Resultate der Syphilisbehandlung mit Quecksilberinhalation. Ugeskrift f. laeger. 1914. Nr. 24. (b) Quecksilberinhalation durch einen neuen Inhalationsapparat. Eine Reform der Syphilistherapie. Ugeskrift f. laeger. 1923. Jg. 85, Nr. 41, S. 717. — ENGELHARDT, W.: Über die Wirkung des kolloidalen Quecksilbers auf die Syphilis und dessen Ausscheidung durch den Harn bei Schmierkuren. Med. Klin. 1926. Nr. 27, S. 1037—1038. — FRANKENSTEIN: Eine neue Methode der Quecksilberinkorporation zur Behandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 20. — FÜRBRINGER: Zur lokalen und resorptiven Wirkungsweise einiger Mercurialien bei Syphilis usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 24. — GÄRTNER und EHRMANN: Das elektrische Sublimatbad. Semaine méd. 1889. p. 438. — GRASREINER: Die Hg-Inhalation nach Dr. Spuhl. Fortschr. d. Med. 1925. Jg. 43, S. 346—353. — GUTMAN, JACOB: (a) Soll die Quecksilberinhalationsbehandlung der Syphilis verworfen werden? Americ. Journ. of syphilis. Vol. 7, Nr. 2, p. 326—346. 1923. (b) Die Quecksilberinhalations-therapie der Syphilis. Historische Übersicht. Americ. Journ. of syphilis. Nr. 1. Januar 1923. (c) Quecksilber gegen Salvarsan in der Behandlung der Syphilis. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 7, Nr. 2, p. 347—351. 1923. (d) Die Wirkungen von Quecksilbereinatmungen auf den tierischen Organismus. Americ. Journ. of syphilis. Nr. 1. Januar 1923. — HEUBNER: Über graue Salbe. Münch. med. Wochenschr. 1923. Jg. 70, Nr. 6, S. 190. — HIRSCHBERG, JULIUS: Zur Quecksilberbehandlung syphilitischer Augenleiden. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 50. — HÖHNE: Über die geringe Brauchbarkeit der Syphilisbehandlung mit Hg-suppositorien. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 44. 1907. — JOSEPH, A.: Einige Gesichtspunkte zur Luestherapie mit besonderer Berücksichtigung der Quecksilber-Inhalationsbehandlung. Med. Klin. 1926. Nr. 34, S. 1294—1295. — JULIUSBERG: Experiment und Untersuchungen über die Quecksilberresorption beim Schmier. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 48. 1899. — KROMAYER: (a) Betrachtungen eines alten Praktikers über Salvarsan und Quecksilber. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 21. (b) Über eine neue Quecksilberinhalationskur bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 8. (c) Schmierkur und Schmieralbe. Dermatol. Zentralbl. 1907. Jg. 10, Nr. 1. — KRÜCKMANN: Über die Verwendbarkeit der Kataphorese zur Lokalbehandlungluetischer Augenerkrankungen. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 11, H. 1. — KUTNER: Eine neue Methode der Syphilisbehandlung durch Inhalation. Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 2. — LEVI, JULIUS: Über die Behandlung mit Quecksilber-Gleitpuder. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 37. — LEWENGOOD, J.: Die Behandlung der Syphilis mit einer neuen Quecksilberzubereitung. New York med. Journ. a. med. record. 1920. Nr. 8. — LIEBREICH, O.: Über Fetronsalbe. Berlin. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 12. — MARCUS, KARL: Klinische Beobachtungen über die Prognose der kongenitalen Syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. 1912. — MATZENAUER, R.: Die unsichtbare Salbenbehandlung mit den Ebaga-Präparaten. Wien. med. Wochenschr. 1912. Nr. 44 u. 45. — NEISSER: Die Einreibungskur. Samml. klin. Vorträge. Nr. 199. — NEISSER und SIEBERT: Über die Verwendung der Kalomelol-Salbe (Unguentum „Heyden“) zu antisiphilitischen Schmierkuren. Med. Klinik. 1905. Nr. 1. — NEUMANN, ISIDOR: Strickers Med. Jahrb. 1877 (Zeißl. 1876). — RICHTER, PAUL: Über die Entstehung und Entwicklung der Quecksilberschmierkur bei der Syphilis. Med. Klinik. 1908. Nr. 9 u. 10. — ROSENTHAL, O.: (a) Säckchenkur. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 47. (b) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 107. 1911 (Welander Festschrift). — SAALFELD, E.: Über Fetron-Salbe. Therap. Monatsh. April 1904. — SCHWENK: Die farblose Schmierkur. Zeitschrift f. ärztl. Fortbild. 1912. Nr. 22. — SIGMUND, CARL: Die Einreibungskur mit grauer Salbe bei Syphilisformen. Wien. 1878. — SIMON, F. A.: Geschichte der Inunktionskur. 1860. — SKLARZ, E.: Quecksilberpulver zu Einreibungskuren gegen Lues. Therapie d. Gegenw. 1923. Jg. 64, H. 6, S. 253—254. — SMILEY: Journ. of the Americ. med. assoc. 18. 11. 1922. — SPRINGMANN, JULIUS: Erfahrungen mit der Quecksilber-Inhalationsbehandlung der Syphilis nach SPUHL. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, Nr. 6, S. 196—201. Nr. 7, S. 233—239. 1927. — STÜMPKE: Erfahrungen mit dem FRANKENSTEINschen Quecksilberinhalationsverfahren. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 21. — TAEGER, KARL: Quecksilbereinreibungen. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 36. — THALMANN: Nasen-

Quecksilberkur. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1906. Nr. 3. — UNNA: Kriegsaphorismen eines Dermatologen. Berlin. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 24. 2. Aufl. 1916. — WATRASZEWSKI: (a) Kalomelseife. Allg. med. Zentral-Zeit. 1893. (b) Über den therapeutischen Wert der Quecksilberinunctionen gegen Syphilis. *Medicyna*. 1912. Nr. 32, 33. — WELANDER: (a) Über die Behandlung von Syphilis mittels Überstreichung usw. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 36. 1893. (b) Über eine einfache, therapeutisch kräftige Methode der Anwendung des Ung. Hydrarg. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 40. 1897. (c) Über die Pflege kleiner hereditär-syphilitischer Kinder. Stockholm. 1907.

Einspritzungen.

Gelöste Quecksilbersalze.

ALMKVIST: (a) Über die Anwendung von quecksilbernucleinsaurem Natrium bei Syphilis. Verhandl. d. 2. Kongr. d. nord. Derm. Ver. 1913. Stockholm: P. A. Nörstedt u. Söner. 1914. (b) Über quecksilbernucleinsaures Natrium bei sekundärer Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1913. Nr. 37. — BALZER: Hectargyrl. la Presse méd. 1910. Nr. 31. — v. BAMBERGER: Über hypodermatische Anwendung von löslichem Quecksilberalbuminat. Wien. med. Wochenschr. 1876. Nr. 11, 14. — BELDING und HOLMES: Mercurosal. Arch. of dermatol. a. syphilol. 1924. Nr. 27. — BERKELEY, HILL: Subcutane Mercurialinjektionen bei konstitutioneller Syphilis. *Lancet* I. 1866. Nr. 14, S. 498. — BERTRAND: Über die hypodermatische Behandlung der Syphilis. Dissert. Bonn. 1878. — BLUMENTHAL, W.: Unerwünschte Nebenwirkungen von Embarin-Heyden. Med. Klinik. 1920. Nr. 22, S. 576. — BOCKHARDT, Blutersum-Quecksilber, ein neues Präparat zur Injektionsbehandlung der Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 4, H. 5. 1885. — BONDY: Die Behandlung der Syphilis mit Luesol. Zentralbl. f. d. ges. Therapie. 1917. H. 11. — BORNEMANN: Über das Sarkysol. Med. Klinik. 1917. Nr. 45. — BORY und JACQUOT: Über die Herstellung beständiger, konzentrierter Lösungen von benzoesaurem Quecksilber. Ann. des maladies vénér. März 1917. — BOETHKE: Atoxyl und atoxylsures Quecksilber in der Behandlung der Syphilis. Dissert. Königsberg. 1910. — BRÜNAUER: (a) Klinische Erfahrungen mit Diphasol. Klin. Wochenschr. 1923. Jg. 2, Nr. 35, S. 1637—1640. (b) Spezifisch-unspezifische Quecksilberbehandlung der Lues. Experimentelle und klinisch experimentelle Untersuchungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 146, H. 1. 1923. (c) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145. Kongreßbericht. 1924. (d) Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 9. — BRÜNAUER und OSTWALD: Spezifisch-unspezifische Behandlung der Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 28. — BRÜNECKE: Über eine Nebenwirkung bei Quecksilberbehandlung. Therap. Monatsh. 1919. Nr. 7, S. 262. — BUTLER, S. J.: Bericht über Mercurosal. Ther. Gaz. Bd. 46, S. 92. 1922. — CIAVETTE und FRAISE: Hydrarg: jodo-kakodylic. Ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 39, S. 112. 1904. — COIGNET: Bericht über ein neues lösliches Quecksilbersalz (Enesol). Cpt. rend. des séances de la soc. nation. de méd. de Lyon. 5. Juni 1904. — COLE, DRIVER and HUTTON: Mercurosal in der Syphilisbehandlung. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, Nr. 22, p. 1821—1824. 1922. — CULLINGWORTH: (a) Subcutane Quecksilbereinspritzungen. *Lancet*. 9. Mai 1874. (b) Quecksilberalbumin. *Lancet* 9. Mai 1874. Virchows Jahresber. Bd. 6, S. 716. Nr. 4. 1875. — CZILLAG, J.: Bemerkungen zu L. STEINS Nekrose nach Sublimatinjektion. Gyogyaszat. 1922. Nr. 53. — DOMINGO, FELIX: Über die Nutzbarmachung eines neuen Quecksilberbenzoatpräparates zur Luesbehandlung. Rev. espanola de urol. y de dermatol. Jg. 25, Nr. 294, S. 311. — DORRUCCI, LUIS: Novasurol bei Lues. *Semana med.* Jg. 30, Nr. 49, S. 1250. — DOURIS und ROGER: Ein neues antisymphilitisches Quecksilberpräparat, eine Quecksilbercyanverbindung des Hexamethylentetramins. Bull. des sciences pharmacol. Tome 30, Nr. 2, p. 76—80. 1923. — DREUW: Die Gegner der Quecksilberbehandlung. Fortschr. d. Med. 1922. S. 11. — DREYFUSS, G. L.: Über den Verwendungsbereich des „Ampullenwassers.“ Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 17, S. 632. — EHLERS: Übermaximale Einspritzung von Hydrarg. benzoat. für die Behandlung der Syphilis. *Communic. faite à la section de dermat. au XVII congrès intern. de Londres.* 1913. — EISLER: Salhyrsin. *Ceska Dermatologie.* 1920. Nr. 1—6. — EISERT: Über Novasurol, ein neues Quecksilbersalz zur Syphilisbehandlung. Therapie d. Gegenw. Mai 1918. — EITEL: Die Behandlung der Syphilis mit Novasurol. Dermatol. Wochenschr. Bd. 66. 1918. — ENGWER: Erfahrungen mit Novasurol. Therap. Halbmonatsschr. 1920. Nr. 22. — FISCHER: Eine verbesserte Rekordspritze. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 18. — FLEIG: Isotonische oder paraisotonische Zuckerlösungen als chlorfreie künstliche Sera gebraucht. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 20 juillet 1907. p. 190. — FREUND, HANS: Über Enesol. Dissert. Leipzig 1920. — FREY: Über Modenol. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 49. — FRIEDLÄNDER, M.: Das Sublamin in der Syphilis-therapie. Dtsch. Ärzte-Zeitung. 1902. H. 4. — FÜRTH: Kontraluesin. Dermatol. Wochenschr. 1913. Nr. 43. — FÜRTH, JULIUS: Über Embarin und Merlusan. Dermatol. Wochenschr. 1914. Nr. 12 (enthält Literatur). — GAMBERINI, PIETRO: Il Fenato di mercurio, nuovo medicamento per la cura delle sifilide. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* 1886. —

GAPPISCH, ANTON: Über Behandlung der Syphilis mit Embarin. Med. Klinik. 1913. Nr. 34, S. 1377. — GÉRONNE: Über Novasurol. Therapie d. Gegenw. 1922. Jg. 63, H. 2, S. 77—78. — GIUFFO: Hydrarg. kakodylic. Ref.: Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 39, S. 41. 1904. — GLONK: Therapeutische Erfahrungen mit einigen neueren löslichen Quecksilbersalzen. (Hydr. benzoat., Asurol., Asquirol, Embarin). Casopis lékařův českých. 1914. Nr. 34. — HADJOPOULOS, BURBANK and KYRIDES: Ein Beitrag zur Quecksilbertherapie der Syphilis. New York med. journ. a. med. record. Vol. 114, Nr. 9 a. 10. — HANKE: Luesol beiluetischen Augenaffektionen. Zentralbl. f. d. ges. Therapie. 1917. H. 11. — HASLUND: Bemerkungen über die Resultate der Behandlung mit Quecksilber, speziell mit Injektionen. Verhandl. d. 2. Kongr. d. nord. Dermatol.-Ver. Stockholm 1914. — HAUCK, L.: Über die gegenwärtig gebräuchlichen Quecksilberpräparate. Veröffentlichung der Arzneimittelkommission der deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 33, S. 1051. — HAYEK, HERMANN: Untersuchungen über die Nebenerscheinungen nach therapeutischer Embarininjektion. Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Innsbruck. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 130, S. 284. 1921. — HEBRA: Allg. med. Zeitg. 1861. Nr. 20 (Sublimatinspritzung.) — HEDEN, KARL: Studien über das kolloidale Quecksilber und dessen Anwendung bei Syphilis. Nord. Med. Arkiv. 1916. Abt. 2, H. 4—5. — HELLER, O.: Zur Nebenwirkung des Novasurols. Therapie d. Gegenw. Bd. 64, S. 332—333. 1923. — HERRENSCHNEIDER-GUMPRICK, GRETE: Erfahrungen mit Embarin bei syphilitischen und parasymphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 54, H. 5. 1916. — HERZFELD: Beitrag zur modernen Luesbehandlung. New York med. journ. a. med. record. Januar 1914. — HIRSCH, G.: (a) Embarin bei sympathischer Ophthalmie. Med. Klinik. 1916. Nr. 5, S. 123. b) Über schmerzlose, subcutane Quecksilbereinspritzungen. Med. Klinik. 1906. Nr. 9. — HUNTER, CHRISTIAN: Quecksilbereinspritzung. Brit. med. journ. 1855. Med. Times and Gazette 1855. Brit. med. journ. 1865. — JACOBY: Über Mercedan. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 32. — JULLEN: Quecksilberinjektionen. Journ. des malad. cutanées et syphil. Dezember 1904. — JULLEN, L.: Diskussion über die Behandlung der Syphilis. Bull. de la soc. de thérapeut. 1897. — KAMANIN: Hydrarg. salic. neutrale. Russki Westnik Dermatologii. Vol. 2, Nr. 12. 1924. — KEANE and SLANGENHAUPT: Bericht über den Gebrauch von Mercurosal bei der Behandlung von 150 Fällen von Syphilis. Journ. of urol. Vol. 8, Nr. 3, p. 197—205. 1922. — KLAUSNER: (a) Kontraluesin (Richter) in der Abortivbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 13. b) Kontraluesin. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 2. — KLÖPPER: Zur Syphilisbehandlung mit Novasurol. Acta dermato-venereol. Bd. 4, H. 2, S. 339. — KOLLE and ROTHERMUND: Weitere Untersuchungen über organische Quecksilberpräparate. Med. Klinik. 1913. Nr. 21. — KRATSCHEMER: Über Sublimatpräparate für subcutane Injektionen. Wien. med. Wochenschr. 1876. Nr. 47 u. 48. — KREN, OTTO: Merarsol, ein Ersatzpräparat für Enesol. Klin. therapeut. Wochenschr. 1916. Nr. 39—40. — LAMPRECHT: Über Luesbehandlung mit Diphazol. Wien. med. Wochenschr. 1925. Nr. 37. — LANNOIS: Enesol. Cpt. rend. du Congr. de méd. de Paris. 1904. — LEKISCH, EDMUND: Über Modenol. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 39. — LEREDDE: Die Reform der Quecksilberbehandlung bei Syphilis. 5. intern. Dermatol.-Kongr. i. Berlin 1904. — LÉVY-BING, ALFRED: Die intramuskulären Quecksilbereinspritzungen bei Syphilis. Paris: C. Naud, éditeur. 1903. — LEVY-LENZ: Erfahrungen mit Novasurol. Therapeut. Halbmonatsh. 1920. Nr. 14. — LEWIN, G.: (a) Die Behandlung der Syphilis mit subcutaner Sublimat-injektion. Berlin: A. Hirschwald. 1869. (b) Einige Bemerkungen über die Behandlung der Syphilis mittels hypodermatischer Sublimatinjektion. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 13, Nr. 45. 1876. (c) Über hypodermatische Injektionen bei Syphilis. Charité Annalen. Tome 14. 1868. — LIEBER and FENYÖ: Über Diphazol. Bőrgyógyászati urológ. és venerol. Bd. 3. S. 126. Mai 1925. — LION: Zur Syphilistherapie mit Asurol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 113, S. 713. 1912. — LOEB, HEINRICH: Embarin, ein neues Antisyphilitikum. Aus der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten des städtischen Krankenhauses in Mannheim. Med. Klinik. 1911, Nr. 48, S. 1853. — LÖWENFELD, W. und M. WOLFF: Über Luesbehandlung mit Diphazol. Ges. d. Ärzte. 21. 12. 1923. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 3. — LUCCHETTI: Kalium-Jodquecksilber. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, H. 2. 1922. — MARCHAND, JOHN L.: Mercurosal. New Orleans med. a. surg. journ. Vol. 73, Nr. 1, p. 476—481. 1922. — MARLINGER, BERNHARD: Todesfall nach einmaliger Novasurolinjektion. Med. Klinik. 1922. Nr. 4, S. 113. — MARTIN: Hydr. bijod. rubr. in Lösung. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1868. Nr. 107 et 27. — MARTINEAU: Subcutane Einspritzungen von ammon. Hydrarg. pepton. bei der Behandlung der Syphilis. L'Union méd. 1881. Nr. 99. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1881. Nr. 121. — MARTINESCU: Das Hydrargol. Ein neues antisymphilitisches Präparat. Spitalul. 1922. Jg. 42, Nr. 9, p. 258—259. — MARTINOTTI: (a) Einspritzungen mit Lipo-Hydrargyryn. Brazil-med. Bd. 1, Nr. 23, S. 316. 1922. (b) Über lipotrope Quecksilberpräparate. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, H. 2, p. 246. 1922. — MATTHES: Kochsalz-Sublimat-injektion bei Syphilis. Memorabilien 24. 1878. H. 6, S. 262. — MAYER: Über schmerzlose,

intramuskuläre Quecksilberinjektionen, mit besonderer Berücksichtigung eines Quecksilber-natriumglycerates. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 46, Nr. 108, S. 577. 1909. — MENTBERGER: Argulan, ein neues Quecksilberpräparat. Dermatol. Wochenschr. 1915. S. 931. — MICKLEY: Atoxyquecksilber. Dtsch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 41. — MIROVITCH: Behandlung der Syphilis mit intramuskulären Injektionen von Hermesoline. Ann. de dermatol. et de syphiligr. März 1912. — MONTI: Beobachtungen über die Behandlung der Syphilis congen. et acquis. mittels subcutaner Sublimatinjektion. Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1869. H. 4. — MÜLLER, F. X. und M. FITZNER: Intravenöse Novasurolinjektionen bei Lues. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 12. — MYTTENAERE: Zwei Pseudoverbindungen von Salicylquecksilber und Arsen. Scalpel. Jg. 74, Nr. 53, p. 1288—1289. — PETERSEN, O.: Über die Behandlung der Syphilis mit subcutanen Injektionen einer Pepsin-sublimatlösung. St. Petersburg. Med. Wochenschr. Bd. 4, Nr. 24. 1897. — PICON: Die Herstellung des Quecksilbermethylarsinats und einer zur Injektion verwendbaren Lösung dieses Salzes. Journ. de pharmacie et de chim. Tome 24, Nr. 10, p. 379—387. — PLAUT: Arsenohyrgol. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 48, S. 1321. — VON DER PORTEN, PAUL: Über Quecksilber-Spritzkuren in der ambulanten Behandlung. Dermatol. Zentralbl. 1919. — PRÜMERS: Über das Quecksilberäthylchlorid (Äthylsublimat). Dissert. Berlin. 1870. — REYNÈS: Hydr. hermophenyl. Marseille-méd. 1. Okt. 1901. — RICHTER: (a) Kontraluesin. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 39. (b) Kontraluesin im Felde. Dermatol. Wochenschr. 1918. Nr. 36. (c) Kontraluesin und Quecksilber in physiologischer und klinischer Hinsicht. Dermatol. Wochenschr. 1914. Nr. 15. (d) Kontraluesin zur Therapie der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1913. Nr. 49. (e) Über Kontraluesin. 12. Kongr. d. dtsh. Dermatol. Ges. Hamburg 1921. — RICHTER, PAUL: Über subcutane Sublimatinjektionen. Dissert. Berlin 1867. — RODRIGUEZ, TERENCIO: Über Injektionen von benzoesaurem Quecksilber. Med. iberica. Jg. 6, Nr. 222, S. 106, 107. — ROSENTHAL, O.: Intramuskuläre Injektion. Dtsch. Medizinalz. 1884. S. 270. — ROSENTHAL, K. O.: Zur Kenntnis der toxischen Nebenwirkungen des Novasurols. Therapie d. Gegenw. 1922. H. 7, S. 276—277. — ROUZOU, FRANÇOIS: Beitrag zur Behandlung der Syphilis von in Entwicklung begriffenen Personen durch intramuskuläre Einspritzung von leichtem und unlöslichem Hg-Chlorür. Lyon méd. Tome 132, Nr. 22. Journ. des praticiens. Jg. 37, Nr. 43, p. 696. 1923. — RÜHL, K.: Über Versuche, das Quecksilber in einer neutrogenen Form zu verabreichen. Dermatol. Wochenschr. 1914. Nr. 18. (Enthält Literatur über Cholesterin-Quecksilber-Oleat). — SAKOUL: Über die Wirkung des Ermiels, eines neuen anti-luetischen Quecksilberpräparates. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 19. H. 1. 1919. — SCHERBER, G., Mitteilung über die Therapie der Syphilis und die Anwendung des Quecksilberpräparates Novasurol. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 11. — SCHLAYER: Stauungsniere, essentielle Nierenschädigung und Novasurolanwendung. Med. Klinik. 1922. Nr. 45, S. 1425. — SCHOFF: Über hypodermatisch-mercurielle Behandlung der Syphilis an der Klinik der II. syphilitischen Abteilung des Prof. ZEISSL. Allg. Wien. med. Zeitg. 1872. Nr. 13 u. 14. — SCHOUP: Die Behandlung der Syphilis mittels Kontraluesin. Dermatol. Zentralbl. Bd. 16, Nr. 3. Dez. 1912. — SCHÜTZ: Über Quecksilberchlorid-Harnstoff, ein neues Antisyphilitikum. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 11, H. 14, S. 215. 1885. — SEEGALL: Hydrarg. hermophenyl. Berlin. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 42. — SIMONS, IRVING und R. L. JONES: Die Wirkung von Hydrarg. oxycyanat. auf die Wassermannsche Reaktion. Bd. 24, Nr. 6. 1920. — SKUTETZKY: Über den Enesolersatz Arsenohyrgol. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 42. — SOWADE, H.: Klinische Erfahrungen mit Embarin. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20, S. 932. — SPILLMANN und DOURIS: Ein neues Quecksilberpräparat zur Syphilistherapie. Bull. de l'acad. de méd. Tome 89, Nr. 17, p. 463 bis 465. 1923. — STANZIALE: Ein neues Quecksilberpräparat für die Syphilisbehandlung. Argulan. Rif. med. 1913. Nr. 30. — STAUB: Behandlung der Syphilis mit Hydr. albumin. Paris 1872. — STERN: Kochsalz-Quecksilberlösung. Schles. Ges. f. vaterl. Kultur. 8. Juni 1877. — STERNBERG, M.: Altes und Neues über Quecksilberdiurese. Med. Klinik. 1923. Nr. 13. — SWENY: Vorzüge des Hydrarg. benzoat. The urol. a. cutan. Rev. März 1913. — SZENTKIRALYI, S.: Heilversuche mit „Intrasol“ (Quecksilber-Arsen-Präparat). Orvosi Hetilap. 1922. Nr. 15. — TSUZUKI-HIMEJI, M.: Über Neo-Antiluëtin (Antimon Hydrargyr.). Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 45, S. 1511—1512. — UHLENHUTH und MANTUEFFEL: Über die Wirkung von atoxylsaurem Quecksilber bei Spirochätenkrankheiten, insbesondere bei der experimentellen Syphilis. Med. Klinik 1908. Nr. 43. — URBAN: Über Diphosal. Bőrgyógyászati urol. és venerol. 1924. H. 8. — VOLLERT: Über Succinimid-Quecksilber. Therapeut. Monatsh. Sept. 1888. — WEISE: (a) Luesbehandlung mit intravenösen Quecksilberinjektionen. Korresp.-Blätter d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen. 1923. Jg. 50, Nr. 3/4, S. 95—96. (b) Dermatol. Zeitschr. Bd. 33, H. 5/6, S. 329—333. 1923. — WILLIAMS, H.: Mercurosal. Canadian Med. Ass. Journ. Vol. 12, p. 401. 1922. — WOLFF, A.: Über die subcutane Anwendung des Glycocoll-, Asparagin- und Alaninquecksilbers und deren Wirkung auf den syphilitischen Prozeß. Straßburg 1883. — WOLFGANG-OSTWALD: Spezifisch-unspezifische Behandlung der Lues. Wien. med. Wochenschr. 1923. Nr. 27,

S. 1233. — ZIELER: Novasurol, ein neues Quecksilbersalz zur Syphilisbehandlung mit Bemerkungen über die Grundsätze der Quecksilberbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 39, S. 1257.

Ungelöste Quecksilbersalze.

(S. auch intravenöse Einspritzungen.)

ABERASTURY, M.: Indice de Dermat. y Sifil. 1923. Tratado de la sifilis. — AZUA, JUAN DE: Kalomel, Hydr. sal. und Hydr. oxyd. fl. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1908. H. 2. — BACKER: Kalomelinjektionen. Hospitalstidende. Jg. 64, Nr. 51, S. 814—816. — BALTZER: Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. Nr. 5, p. 163. — BENGELSDORFF: Über das Dispensieren von Oleum cinereum in Ampullen. Dermatol. Zentralbl. Bd. 16, Nr. 3. Dez. 1912. — BLOMQUIST: (a) Mercuriol. Ein neues Quecksilberpräparat aus metallischem, nach einer neuen Methode fein verteiltem Quecksilber. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 48. 1899. (b) Oleum mercurioli (90%) Ein neues Injektionspräparat aus metallischem Quecksilber. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 66. 1903. — BRÜCK, CARL: (a) Behandlung der Syphilis für den praktischen Arzt: Artikel in E. Müllers „Die Therapie des praktischen Arztes.“ Berlin: Julius Springer 1913. b) Moderne Syphilisbehandlung. Eulenburgs Encyclopädie. Bd. 18, Jg. 9. — BUSCHKE: Lungenembolie mit Absceßbildung nach Kalomelinjektion. Verhandl. der Berl. dermatol. Ges. 1917—1920. S. 119. — ČEĤAK: Thymolquecksilberinjektionen. Allg. Wien. med. Zeitg. 1890. Nr. 7, 8, 10. — DEUTSCH, E.: (a) Der derzeitige Stand der Quecksilbertherapie. Wien. med. Presse. Nr. 26 u. Folge. 1900. (b) Zur Injektionstherapie der Syphilis. Wien. med. Presse. 1903. Nr. 44. — DOHL: (a) Über Kaifun, eine in Japan seit alters her produzierte Kalomelart. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. Bd. 20, H. 3. 1920. (b) Über die lokalen Veränderungen nach Injektionen unlöslicher Quecksilberpräparate, insbesondere des grauen Öls. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, H. 4. 1908. (c) Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, H. 1. 1908. — DROUIN, H.: La syphilis et la pratitien. 1923. p. 438. — DUHOT: (a) Die intensive und Abortiv-Behandlung der Syphilis durch Einspritzungen von grauem Öl. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. Nr. 5, p. 143. (b) Die Abortivbehandlung der Syphilis durch intensive und frühzeitige Behandlung. 15. intern. Kongr. in Lissabon 1906. 16. intern. Kongr. in Budapest. 29. August bis 4. Sept. 1909. (c) Zwei Fälle von Tabes-Heilung. Policlin. centr. 1903. (d) Technik der Injektionen mit grauem Öl. Ann. de la policlin. centrale de Bruxelles. 1906. — DUMESNIL, E.: Über die injizierbaren Quecksilberöle. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1908. H. 1. — DYBOSKI, T.: Über intravenöse Einspritzungen von Kalomel- und Bismut-Diasporal. Dermatol. Zeitschr. Bd. 41, H. 1/2. 1924. — EHRMANN, S.: Zentralbl. f. d. ges. Therapie. Bd. 2. 1890. — EPSTEIN: Injektionen ungelöster Hg-Präparate. Allg. med. Zentral-Zeit. 1897. Nr. 49 u. 50. — ETIENNE: Bericht über die Einspritzung mit grauem Öl. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. Nr. 5. p. 163. — EUDLITZ, LAFAY und LÉVY-BING: Neues injizierbares Kalomel. Ann. des maladies vénér. 1907. p. 1913. — FEDSCHENKO: Hydr. anilin. Russki Wratch. 1904. Ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 39, S. 361. — FOURNIER: Die sekundäre tardive Syphilis. Paris. 1906. — FÜRBRINGER: Zur lokalen und resorptiven Wirkungsweise einiger Mercurialien, insbesondere des subcutan injizierten metallischen Quecksilbers. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 24, S. 2. — GJORGIEVIC, GEORG: Quecksilbertoleranz und -elimination bei der Lues-therapie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 140, H. 2, S. 240—246. 1922. — GLÜCK, L.: Die Behandlung der Syphilis mit Mercuriolölinjektionen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 79. 1906. — GUTMANN: Die Wirkung von Salicylquecksilber auf die Wassermannsche Reaktion. Arch. of dermatol. a. syphilol. August 1920. — HAEGLER: Beitrag zur Syphilis-therapie mit Oleum cinereum. Inaug.-Dissert. Basel. 1892. — HALLOPEAU und BUREAU: Behandlung der Syphilis durch Injektion mit Hydrarg. salicylat. Séance du 10 déc. 1896 de la soc. franç. de dermatol. et syphilol. Journ. des maladies cut. 1897. Nr. 4. — HARTTUNG: (a) Über die NEISSERSchen Kalomelöl-Injektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1887. (b) Die Verwendung des Oleum cinereum benzoatum (NEISSER) zur Syphilistherapie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 20. 1888. — HOFFMANN, K. F.: Zur Injektionstherapie der Lues. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 105, H. 3. 1911. — JACQUET: Formeln für völlig schmerzlose Kalomelinjektionen. Ann. des maladies vénér. Jan. 1917. — JADASSOHN und ZEISING: Einspritzungen von Salicyl- und Thymolquecksilber zur Syphilisbehandlung. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. 1888. S. 791. — JESONEK: (a) Handb. d. Therapie. Bd. 5, 4. Aufl. S. 230. (b) Handb. d. Therapie von Penzold und Stinzing. Bd. 5, 4. Aufl. — JESSNER: Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1913. S. 153. — JOSEPH: Die Therapie d. Gegenw. 1913. H. 10, S. 456. — JULLIEN: (a) Einige Worte über die Einspritzungen mit Kalomel bei der Behandlung der Syphilis. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1884. p. 77 (m. Lit.-Ang.). (b) Über Quecksilbereinspritzungen. Journ. des maladies cutanées et syphil. April 1902. (c) Zwei Worte über das graue Öl. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. Nr. 5, p. 159. — KAUFMANN, WOLF MARIE: Quecksilberintoxikation nach Injektion von Merzinol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 123, H. 3 m. Literaturang. — KLINGMÜLLER:

Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 41. — KOLLMANN: Über ein neues Quecksilbersalicylat „Depogen.“ Med. Klinik. Jg. 18, Nr. 23, S. 725—727. 1922. — KOPP und CHOTZEN: (a) Über die subcutane Anwendung des Kalomels bei der Syphilisbehandlung. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. 1886. H. 4. (b) Kalomel. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. 1886. S. 747. — KROEFF, MARIO: Basisches Hydrargyr. salicyl. und seine Verwendung in den Ambulatorien. Brazil-med. Bd. 2, Nr. 34, p. 117—119. 1922. — LATORIE: Über die Behandlung der Syphilis mit Einspritzungen von Mercuriolöl. Ref. in Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 38, Nr. 8, 1904. — LAFAY: Die Pharmakologie des grauen Öls. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. Nr. 5, p. 189. — LANG: (a) Behandlung der Syphilis mit subcutaner Injektion von grauem Öl. Wien. med. Wochenschr. Nr. 50. 1889. (b) Aphoristische Bemerkungen zur Syphilistherapie. Zentralbl. f. d. ges. Therapie. 1894. H. 1. (c) Formeln über die Zusammensetzung mit grauem Öl. Wien. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 31. (d) Die spezifischen Indikationen der verschiedenen Applikationsweisen des Quecksilbers bei der Syphilisbehandlung. Zentralbl. f. d. ges. Therapie. 1891. (e) Prof. Kaposi's Mitteilungen über einen letal verlaufenden Fall nach Oleum cinereum-Injektionen. Wien. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 43. (f) Über die Verwendung des grauen Öls in der Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 9. (g) Med. Blätter. 1888. Nr. 21. (h) Med. Wochenschr. 1886. Nr. 34. — LEDERMANN: Über einen Fall von schwerer Intoxikation nach Injektion von grauem Öl. Berlin. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 45. — LÉLOIR: Kalomel. Journ. des malad. cut. et syphil. Aug.—Sept. 1889. — LESSER, EDM.: Über Nebenwirkungen bei Injektionen unlöslicher Präparate. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. 1888. S. 909 u. Verhandl. d. dtsh. Dermatol.-Ges. 1889. S. 314. — LÉVY BING: (a) Die intramuskulären Quecksilbereinspritzungen bei Syphilis. Paris 1903. (Literaturangaben). (b) Soc. de dermatol. et de syphil. 11. Januar 1905. — LEXER: Verschiedene Hg-Präparate. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 21, S. 732. 1889. — LOMBARDO: Verbesserung der Technik. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena. Vol. 12. 1909—1910. — LOMHOLT: Soll man intramuskuläre Kalomelinjektionen nicht anwenden? Hospitaltidende. Jg. 64, Nr. 49, S. 781—784. — LÖHE: Ein Fall von tödlich verlaufener Quecksilberinjektion nach Injektion von Mercuriolöl. Charité-Annalen. Jg. 37. — LÖWENTHAL: (a) Intramuskuläre Einspritzungen von Hydrarg. thymolo-acetic. bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 25. (b) Über Einspritzungen von Kalomelöl und Oleum cinereum. Berlin. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 32. — MENTBERGER: Argulan. Dermatol. Wochenschr. Bd. 61, Nr. 48. 1915 (Lit.). — MIBELLI: Behandlung der Syphilis mit Hektin und Argulan. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 55, H. 2. 1914. — MILLAN: (a) Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. Nr. 5, p. 181. (b) Quecksilber-Mundentzündung und Knotenbildung nach grauem Öl. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphil. 1926. Nr. 18. Sitzung vom 18. November 1926. — MÖLLER, M.: (a) Mercuriolöl, ein neues Quecksilber-Injektionsmittel. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 66. 1903. (b) Über Quecksilbervergiftung und Angina bzw. Stomatitis ulcero-gangraenosa sowie über Indikationen und Dosierung des Mercuriolöls. Dermatol. Zeitschr. Bd. 18, H. 2 u. 3. 1911. — MONTI: Über ältere und neuere Methoden der Behandlung der angeborenen Lues. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 6, H. 1, S. 1884—1885. — MÜLLER, ERICH: Das Kalomelöl in der Behandlung der angeborenen Syphilis. Med. Klinik. 1922. Nr. 22. — MULZER, PAUL: Über eine neue Behandlungsweise der Syphilis mit Quecksilber-Schmelzstäbchen (Stylone cum hydrarg. MBK). Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 14, S. 428. — NEISSER: (a) Über Kalomelinjektion und Syphilisbehandlung. Bresl. ärztl. Zeitschr. 1886. Nr. 4. (b) Über-Kalomelinjektion. Sektionsber. d. 58. Versammlg. dtsh. Naturf. u. Ärzte i. Straßburg. 1885. S. 13. (c) Über die neuesten Fortschritte in der Syphilistherapie. Bresl. ärztl. Zeitschr. Nr. 2. d) 40% Öl Hydrarg. salic. und 40% Öl Kalomel. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 35. (e) Über die verschiedenen mercuriellen Methoden der Syphilistherapie. Klin. Jahrb. Bd. 1, S. 244. 1889. (f) Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Dermatologie, der Syphilidologie und des Urogenitalapparates. Bd. 1. (g) Syphilisbehandlung mit Merzinol (Ol. ciner.) im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 12. (h) Zur Syphilisbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1884. H. 1 u. 2. (i) Über Therapie der Syphilis. Verhandl. d. 5. Kongr. d. inn. Med. (k) Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 35. (l) Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 41. (m) Therapeut. Monatsh. 1909, Dezember. (n) Verhandl. d. dtsh. Dermatol.-Kongr. 1889. S. 335. — PINZOWER, A.: Quecksilber-Schmelzstäbchen zur intramuskulären Injektion unlöslicher Quecksilberverbindungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 6, S. 185. — PLOOS: Tagung mitteldeutscher Dermatologen zu Chemnitz. Dermatol. Wochenschr. 1924. Nr. 42 b. — PONTOPPIDAN, B.: Eine neue Technik für intramuskuläre Quecksilberinjektionen. Dermatol. Wochenschr. 1922. Nr. 15, S. 348. — PÜRCKHAUER: (a) Kolloidales Kalomelpräparat. Ver. Dresd. Dermatol. u. Urol. Sitzg. 7. 3. 1923. (b) Über Kalomel-Diasporal. Münch. med. Wochenschrift. 1923. Nr. 43. — QUEYRAT: Soc. de Dermatol. de Paris. 1905. — QUINCKE: Berlin. klin. Wochenschr. 1890. S. 401. — RENAULT: Betrachtungen über die Anwendung des grauen Öls. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1907. Nr. 5, p. 167. — ROSEN-

THAL, O.: (a) Allgemeine Gesichtspunkte bei der Behandlung der Syphilis mittels Quecksilbereinspritzungen. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. 1887. (b) Die Behandlung der Syphilis mittels Einspritzung von Hydrarg. oxyd. flav. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. 1887. — ROSENTHAL, FRANZ und KLEBERG: Verhandl. d. Berlin. Dermatol. Ges. v. 12. 2. 1924. Dermatol. Wochenschr. 1924. Nr. 19. — RÜHL: Zur Technik der Anwendung der ZIELERSCHEN 40%igen Kalomelemulsion in der Luesbehandlung. Dermatol. Wochenschr. 1914. Nr. 25. — SACHS, THEODOR: Über eine gleichmäßige stets gebrauchsfertige Salicyl-Quecksilberemulsion (Hg-Olinal). Berlin. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 51. — Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Dermatologie, Syphilidologie und den Krankheiten des Urogenitalapparates. Bd. 1, H. 2. — SCARENZIO: Annali universali di medicina. Agosto e Settembre 1864. — SCARENZIO und RICORDI: Il methodo ipodermico. Ann. di med. Ann. univ. CCXV., p. 19, 241. 1871. — SCHUSTER: Die Syphilis, deren Wesen und Behandlung. Berlin. 1887. — STANZIALE: Argulan. Rif. med. 1913. Nr. 30. — SZADEK: Die Behandlung der Syphilis mittels tiefer Injektionen des gelben Quecksilberoxyds. Wien. med. Presse. 1886. Nr. 28. — TARNOWSKI: Sitzung vom 10. Dez. 1886 der Soc. franç. de dermatol. et syphil. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1897. Nr. 4. — TEICHMANN: Die intravenöse Anwendung von kolloidalen Quecksilberpräparaten zur Therapie der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. 1923. H. 1/2. — TROST: Wien. med. Wochenschr. 1888. Nr. 18. — ULLMANN: (a) Erfahrungen über den Gebrauch des Oleum cinereum. Wien. med. Blätter 1889. Nr. 38—46 (mit Literaturang.). (b) Über die Vehikel für die schwerlöslichen Präparate. Wien. med. Blätter. 1889. S. 596. — VÖRNER: H., Mercoïd. Wien. med. Wochenschr. 1914. Nr. 16. — WATRASZEWSKI: (a) Zur Behandlung der Syphilis mittels Kalomel und Hg-Oxydverbindungen. Gaz. lekarska. 1886. Nr. 21. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1886. Nr. 2. (b) Komplikationen bei unlöslichen Hg-Präparaten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1889. S. 835. — WATRIN: Syph. palmar. Dermatol. Wochenschr. 1924. Nr. 42b. — WELANDER, E.: Zur Frage der Behandlung der Syphilis mit Injektion von Salicylquecksilber und mit Mercuriolöl. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 87, S. 3 u. 335. 1907. — ZEISING: Toxische Dosen verschiedener Quecksilberpräparate. Verhandl. d. dtsh. Dermatol. Ges. Prag. 1889. — ZIELER: (a) Über die Anwendung des grauen Öls (Oleum cinereum) zur Syphilisbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 88, H. 1. 1907. (b) Zur Technik der Anwendung hochkonzentrierter Quecksilbermischungen in der Syphilisbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 47. (c) Über die Verwendung hochprozentiger Quecksilbermischungen (graues Öl, Kalomel) zur Syphilisbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 46. — ZWEIG: Die Behandlung der Syphilis mit kolloid. Quecksilberpräparaten. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 26.

Intravenöse Einverleibung.

(S. auch Einspritzungen.)

ABADIL: Über die Wirkungen der ununterbrochenen und prolongierten mercuriellen Einspritzungen bei gewissen Manifestationen der Syphilis. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphil. Februar 1920. — ABELMANN: Intravenöse Nadel mit Vakuumvorrichtung. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 80, Nr. 6, p. 399. 1923. — ALMORE, GAUVAIN und PERSKY: 27 Fälle von Syphilis mit intravenösen Einspritzungen von metallischem Quecksilber behandelt. New York med. journ. a. med. record. Vol. 121. Nr. 5, p. 282—284. 1925. — BACCELLI: Intravenöse Sublimateinspritzungen. Gazz. med. di Roma. Vol. 19, p. 289. 1893. — BARDACH, K.: Erfahrungen über intravenöse Luesbehandlung mit kolloidalem Kalomel und kolloidalem Wismut. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 48, S. 1433. — BIZARD, L. und KLEIN, K.: Versuch der Syphilisbehandlung mit intravenösen Injektionen von benzoesaurem Quecksilber. Ann. des maladies vénér. Nov. 1915. — BLUMENTHAL, FERD. und OPPENHEIMER, K.: Aromatische Hg-Verbindung. Biochem. Zeitschr. Bd. 57, H. 3 u. 4. 1913. — CHAUFFARD, BRODIN und DEBRAY: Die Wirksamkeit des cyansauren Quecksilbers im Verlaufe von Lebercirrhosen, auf voraussichtlichluetische Basis. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1922. Jg. 38, Nr. 26, p. 1311—1314. — CHEVALIER, PAUL: Die intravenösen Kalomel-Einspritzungen als bevorzugte Behandlung der Syphilis. Communic. de la soc. de pathol. comparat. April 1918. — COLE, GERICKE und SOILMANN: Die Behandlung der Syphilis durch Quecksilberinhalationen. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 5, Nr. 1, p. 18 bis 33. 1922. — COLE, HUTTON: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 8, Nr. 83, p. 593. 1924. — COLE, HUTTON, RAUSCHKOLB und SOLLMANN: Metallische Quecksilbersuspensionen, therapeutische Resultate und schädliche Wirkungen bei ihrer intravenösen und intramuskulären Einspritzung. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, Nr. 8, p. 593—600. 1924. — CONRAD, A. H. und MC CANN, C. H.: Behandlungsergebnisse bei Wassermannfesten Syphilisfällen mit intravenösen Sublimateinspritzungen. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 6, H. 1, p. 50—54. Juli 1922. — FISCHEL, RICHARD: Über die Wirkung hochdosierter intravenöser Sublimat- und Hydrargyrum oxycyanatum Injektionen aufluetische Prozesse. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 117. H. 7. Jan. 1914. — FOUQUET

und MACHTON: Intoleranzerscheinungen im Verlaufe intravenöser Behandlung mit Quecksilbercyanür. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphil.* 1925. Sitzung vom 14. Juni.

— FOX, GILDERSLEEVE and PRESTON: Der Wert des Flumerin bei Behandlung der Syphilis. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 11, Nr. 6, p. 768. 1925.

— GARAI, FRANK: Behandlung von metasyphilitischen Erkrankungen mit Silbersalvarsan und intravenösem Quecksilber. *Americ. journ. of syphilis.* Vol. 9, Nr. 4, p. 723—737. 1925.

— GAUVAIN, E. ALMORE und ARTHUR M. PERSKY: 27 Fälle von Syphilis mit intravenösen Einspritzungen metallischen Quecksilbers behandelt. *New York med. journ. a. med. record.* Vol. 121, Nr. 5, p. 282—284. 1925.

— GUGGENHEIM, RICHARD: Über intravenöse Injektionen mit Quecksilbersalzen. *Dissert. Heidelberg* 1921.

— GUTMANN, C.: Über intravenöse Injektion mit Toxynon, einem neuen Quecksilberpräparat bei Syphilitischen und Nichtsyphilitischen. *Berl. klin. Wochenschr.* 1913. Nr. 34 u. 35.

— HEIDINGSFELD: Intravenöse Injektionen von Sublimat, Hyrgol, Quecksilberoxycyanat und Sublamin bei Rückfällen nach Salvarsanbehandlung. *Americ. journ. of urol., vener. a. sexual dis.* Aug. 1912.

— HILL and YOUNG: Versuche mit Quecksilberpräparaten bei experimenteller Syphilis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 80, p. 365. 12. Mai 1923.

— HOWARD, A.: Hg-Cyanid. *Colorado Medical Journal.* Vol. 19, p. 184. 1922.

— JAFFÉ: Zwei technische Neuerungen auf dem Gebiete der Injektion von Arzneimitteln (Dr. ENGWERS Flachspritze und Escokanülen). *Med. Klinik.* Jg. 19, Nr. 43, S. 1431—1432. 1923.

— IRELAND: R. A., *New York med. journ. a. med. record.* Vol. 18, p. 330. 5. Sept. 1923.

— KÖRNER, PAULA: Intravenöse Quecksilbereinverleibung. *Dissert. Jena* 1920.

— LANE, J. ERNEST: Behandlung der Syphilis durch intravenöse Quecksilberinjektionen. *Lancet.* Vol. 201, Nr. 16, p. 796.

— MARCUS, CARL und WELANDER, EDVARD: Zur Frage der Behandlung der Syphilis. Mit besonderer Berücksichtigung intravenöser Sublimatinjektionen. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 79, H. 2 u. 3. 1906.

— MARIOTTI: Quecksilbercyanat. *Kongreß d. Ital. Ges. f. Dermatol. und Venerol.* Padua. 20—23. Dezember 1924.

— MATTO, CARLOS M.: (a) Kalomel auf intravenösem Wege bei der Behandlung der Syphilis. (*Revista de la Asociacion Medica Argentina.*) *Rev. española de urol. y de dermatol.* Jg. 26, Nr. 309, p. 480—487. 1924. (b) Intravenöse Kalomelbehandlung in der Luesbehandlung. *Semana med.* Jg. 30, Nr. 51, p. 1372. 1924.

— MATZENAUER, R.: Über intravenöse und intramuskuläre Quecksilberinjektionen mit Neomerlusan. *Wien. med. Wochenschr.* 1923. Nr. 1, S. 58.

— MENDEL, F.: Zur endovenösen Applikation der Medikamente. *Therapeut. Monatsh.* April 1903.

— MILIAN und LELONG: (a) Quecksilbercyanür bei Nephritis syph. *Rev. española de med. y cirurg.* Jg. 5, Nr. 53, S. 627—633. 1922. (b) Das Quecksilberoxycyanat bei venösen Cirrhosen und syphilitischen Nierenerkrankungen. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Jg. 38, Nr. 26, p. 1163—1167. 1922.

— MILIAN und WAHL: Nitritoide Krise durch Quecksilbercyanür geheilt. *Bull. de la soc. franç. de Dermatol. et de Syphil.* 1926. Nr. 9. Sitzung vom 9. Dezember.

— MOORE, J. E. and WASSERMANN: Die klinischen Resultate mit Flumerin bei Syphilis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 81, p. 1840. 1. Dez. 1923.

— NEGENDANK, JOHANNA: Beobachtungen über Cyarsal. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 73, Nr. 51, S. 1307—1309. 1921.

— OELZE: Bemerkungen zu der Arbeit von Dr. NEGENDANK: Beobachtungen über Cyarsal. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 73, Nr. 52. 1921.

— PETRESCU, EUGEN T., und KOMORNICKI, AL.: Die intravenöse Behandlung der Syphilis mit unlöslichen Quecksilbersalzen. *Spitalul.* Jg. 41, Nr. 11, p. 354—357. 1923.

— PETRI, HOWARD: Der intravenöse Gebrauch von Quecksilbercyanid in den Endstadien der Paralyse. *Arch. of neurol. a. psychiatry.* Vol. 17, Nr. 6, p. 804—806. 1927.

— PITOLESCU, CĂRNIOI und TUMESCU: Die Behandlung der Gehirnkrankheiten auf intracarotidealem Wege. *Revista stiintelor medicale.* 1914. Nr. 11 u. 12.

— PODESTA, G. B.: Die Behandlung der Syphilis mit endovenösen Injektionen von Kalomel. *Rif. med.* 1923.

— POYET und TARNEAUD: Syphilitische Perforation des Gaumensegels und hartnäckige Halsdrüsenanschwellung erfolgreich mit Enesol behandelt. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* 1904. Nr. 59.

— ROTHMAN, STEPHAN: Über die intravenöse Einspritzung von kolloidalem Quecksilber bei Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 70, Nr. 41, S. 1297. 1923.

— ROTHWELL, JOHN und EDWARD MALONEY: Der intravenöse Gebrauch von metallischem Quecksilber (Mercodel) in der Behandlung der Syphilis. *Americ. journ. of syphilis.* Vol. 9, Nr. 3, p. 413. Juli 1925.

— SICILIA: Mit Arsenohyrgol und Cyarsal behandelte Luesfälle. *Actas dermo-sifiliogr.* Jg. 15, Nr. 1, S. 360.

— SNODGRASS, W. R.: Ein neues Quecksilberpräparat für die intravenöse Behandlung der Syphilis. *Lancet.* 1924. 19. Jan. Nr. 216, p. 117.

— TEICHMANN, W.: Die intravenöse Anwendung von kolloidalen Quecksilberpräparaten zur Therapie der Syphilis. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 39, H. 1/2. 1923.

— THAD-SHAW, M.: Die intravenöse Einverleibung des Quecksilbers bei der Syphilis. *Record.* 6. Mai 1916.

— THOMPSON, L.: Die intravenöse Injektion von quecksilberhaltigem Serum bei Syphilis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* 1915. Nr. 18.

— THOREL: Behandlung der Syphilis mit intravenösen Injektionen von Enesol. *Rev. prat. des malad. des org. génit. urin.* Nov. 1912.

— TOMMASOLI: Über intravenöse Sublimatinjektion. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.* Dez. 1902.

— WERTHER: Erfahrungen mit Cyarsal. *Dtsch. med.*

Wochenschr. Jg. 49, Nr. 26, S. 851. — WHITE, HILL, MOORE and YOUNG: Flumerin, ein neues Quecksilberpräparat für die Syphilisbehandlung. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, Nr. 11, p. 877—884. 1922.

Kombinierte Kuren.

ARNING: Über Abortivkuren der Syphilis durch kombinierte Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 39. — ARZT, L.: Zur Frage der Syphilisbehandlung. Wien. med. Wochenschr. 1923. Nr. 12/13, S. 563. — BROcq, L.: Betrachtungen eines Praktikers über die Behandlung der Syphilis. Presse méd. 1922. Nr. 39. — BRUCK, W.: Abortivbehandlung bei Lues I und Wassermann-Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 47. — EFRON und ROSENTHAL: Ein Beitrag zur Methode der abortiven Behandlung der Syphilis. Wratschebnaja Gaseta. 1923. Nr. 21—22, S. 454. — EICKE: Über Nieren-sperre im Verlauf der kombinierten Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 15. — FABRY, JOH.: Zur Syphilisbehandlung. Med. Klinik. 1922. Nr. 43, S. 1369. — FAVRE ET LONGIN: Presse méd. 8. Mai 1916. — FOUQUET und MICHAUX: Versuch mit einem neuen Wismut-Quecksilberpräparat in der Behandlung der Syphilis. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 1927, Nr. 2, Sitzung vom 10. Februar. — GOLDSCHLAG: Northovan (Vanadiumsalz), evtl. kombiniert mit Schmierkur. Dermatol. Wochenschr. 1926. Nr. 4, S. 116 (enthält Literatur). — GOUBEAU: (a) Allgemeine Behandlung der Syphilis. Die Behandlung, die heilt. Ann. des maladies vénér. Tome 18, Nr. 10. 1923. (b) Ann. des maladies vénér. Nov. 1916. — GROEDEL und HUBERT: Leitsätze für die antiseptische Behandlung bei visceraler Syphilis speziell bei Erkrankungen des Kreislaufapparates. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 12, S. 368—371. — HARRISON, L. W.: Die Behandlung der Syphilis mit besonderer Bezugnahme auf ihre späteren Manifestationen. Lancet. Nr. 5184, p. 4. — HOFMANN, E. und O. MERGELSBERG: Über die mißlungenen Abortivheilungen nach seronegativer Primärsyphilis. Dtsch. med. Wochenschrift. 1923. Nr. 50, S. 1516—1518. — JORDAN, ARTH.: Eindrücke über das erste Jahrzehnt der kombinierten Syphilisbehandlung. Dermatol. Wochenschr. 1923. Nr. 21. — KILDUFFE, R. A.: Über Diagnose und Behandlung der Syphilis. Americ. journ. of syphilis. Vol. 8, Nr. 1. January 1924. — KYRLE: (a) Die Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilistherapie. Dermatol. Zeitschr. Bd 35, H. 6. 1922. (b) Fieber, ein wesentlicher Heilfaktor in der Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 23. — LÉVY-FRANCKEL, A.: (a) Behandlung eines albuminurischen Syphilitikers. Journ. de méd. de Paris. 1924. Nr. 14. S. 290. (b) Der gegenwärtige Stand der Syphilisbehandlung. Journ. de méd. de Paris. 1922. Nr. 47. — LOMHOLT: Über anfängliches Eingeben von Kalomel bei Schmierkuren. Hospitalstidende. Jg. 64. Nr. 7. — LOUSTE: Behandlung nierenkranker Syphilitiker. Journ. méd. franç. 1923. Nr. 11/12. — MALOSZ y HALKIN: Conducta a seguir en el tratamiento de la sífilis en el periodo pre-humoral. Actas dermo-sifiliogr. 1923. Nr. 5, p. 191. — MEINER, P. A.: Über einen Fall von syphilitischer Diabetes mellitus. Policlinico. 1923. Nr. 10. — MOCK, FRANZ: Therapie derluetischen Aortenerkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 36, S. 1309. — MOLL, LEOPELD: Über die Quecksilber- und Salvarsan-Dosierung bei der Therapie der Lues hereditaria. Wien. med. Wochenschr. 1923. Nr. 12/13, S. 623. — MOORE: Behandlung der Syphilis. New York med. a. surg. journ. Vol. 116, Nr. 9. 1922. — NEISSER: (a) Asurol, ein neues Quecksilbersalz zur Syphilisbehandlung. Therap. Monatsh. Dez. 1909. (b) Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 41. — PITTSBURG: Quecksilberbehandlung verbunden mit Lumbalpunktion. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, Nr. 4. 1917. — RAVAUT: Arch. de méd. et de pharm. milit. Nov. 1916. — ROLLAND, R.: Die Abortivheilung der Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 7. — ROSENBERG, A.: Der augenblickliche Standpunkt der Syphilistherapie. New York med. journ. a. med. record. Januar 1915. — ROSENTHAL, O.: Kombinationsbehandlung. Berlin. klin. Wochenschrift. 1914. Nr. 3. — SALOMON, OSKAR: Bemerkungen zur Syphilisbehandlung. Zeitschr. für ärztl. Fortbild. 1923. Nr. 3. S. 68—74. — SCHERBEN: Die Blut- und Liquordiagnostik der Syphilis sowie die spezifische und unspezifische Therapie dieser Erkrankung. Med. Klinik. 1923. Nr. 42 u. 43. — SCHOLTZ und RIEBES: Über die Heilung der Syphilis durch die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 30. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 33. — SCHOTTMÜLLER: Noch einmal zur Behandlung der Aortitis luca. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 6. S. 175—176. — SPENGLER, G.: Zur Klinik und Therapie der Mesaortitis luca. Med. Klinik. 1924. Nr. 33. — STÜHMER: Die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Bd. I von KOLLE und ZIELER, Handbuch der Salvarsantherapie. 1925. Wien: Urban & Schwarzenberg. — SUTHERLAND, F. G. und J. H. MITCHELL: Wirkungen der Behandlung bei Knochenaffekt der kongenitalen Syphilis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 81, Nr. 21, p. 1752—1754. 1923. — THIBERGE: Die Syphilis und das Heer. Collect. Horizon 1916. — TRYB und BEUTL: Trépol in der Syphilistherapie. Dermatol. Wochenschr. 1923. Nr. 27. — VÖRNER: Eine neue Art Quecksilber zu injizieren. Wien. med. Wochenschr. 1914. Nr. 16. — WEISS, ARTHUR: Fieber, ein wesentlicher Heilfaktor in der Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1917.

Nr. 34. — WODTKE, G.: Zur Behandlung der Aortitis luica. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 144, H. 6. 1924. — ZIELER: Novasurol. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 39. — v. ZUMBUSCH, L.: Behandlung der frischen Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 51.

Innerliche Behandlung.

Boss: Die Behandlung der Syphilis mit Mergal. Med. Klinik 1906. H. 30. — BUCHTALA und MATZENAUER: Merlusan (Tyrosin-Quecksilber) in der Syphilis- und Blennorrhöetherapie. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 38—39. — EHRMANN: Die Behandlung der Syphilis mit Mergal nebst quantitativen Untersuchungen über die dabei eintretende Hg-Ausscheidung durch die Nieren. Dermatol. Zentralbl. 1907. H. 1. — FRANÇOIS, M.: Die Dosierung des Quecksilbers in den Quecksilberpillen des Codex. Journ. de pharmacie et de chim. Tome 24, Nr. 10, p. 369—379. — GREN: Mergal (cholsaures Hg-Oxyd. Tannalbuminat). Pharmacia. 1906. H. 18. — HAYN: Zu dem SCHRÖDERSchen Artikel „Merlusan“ in der Syphilis- und Gonorrhöetherapie. Zeitschr. f. Urol. Bd. 16, H. 2, S. 495—496. 1922. — HORN: Über die innerliche Darreichung von Quecksilber bei Syphilis mit besonderer Berücksichtigung des Merjodins und des Quecksilber-Glidine. Dissert. Würzburg. 1913. — KLINGELHÖFFER: Mergal in der Augenpraxis. Riedel-Archiv. 1920. H. 1. — LECLERC, H.: Die Ricordschen Pillen. Presse méd. 1923. Nr. 12. — LEWIN, HANS: Die interne Behandlung der Syphilis. Dissert. Berlin. 1919. — MILLAN, G.: Das Kalomel „per os“ in massiver Dosis bei der Behandlung der Syphilis. Paris méd. Jg. 13, Nr. 48, p. 463. — ODSTRČIL: Lusal, internes Antisyphiliticum. Dermatol. Wochenschr. 1918. Nr. 31. — PETERS: Die Bedeutung des Mergals für die moderne Syphilitherapie. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 43. — RILLE: Über Behandlung der Syphilis mit Jodquecksilberhaemol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 34, S. 255. 1896. — ROBERTS, C. S. L.: Die Beziehungen der Syphilis zur Geburtshilfe. Brit. med. journ. 1923. Nr. 3282, p. 971. — ROTH: Merlusan, ein neues inneres Antisyphiliticum. Budapest Orv. Ujsag. 1913. Nr. 48. — SAALFELD: Zur inneren Therapie der Syphilis. Therap. Monatsh. 1907. H. 1. — SAXL, P.: Über perorale antiluetische Therapie mit Kalomelsuspension (Kalomel-Metem). Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 6. — SCHRÖDER: Merlusan in der Syphilis- und Gonorrhöetherapie. Zeitschr. f. Urol. Bd. 16, H. 6. 1922.

Quecksilberschädigungen¹.

Von

JOHAN ALMKVIST - Stockholm.

Mit 6 Abbildungen.

I. Historisches.

Da der Gebrauch des Quecksilbers sehr alt ist, müssen schon in sehr alten Zeiten Quecksilberschädigungen vorgekommen sein. Von diesen wissen wir aber sehr wenig. *Die alten Ägypter* haben das Quecksilber gekannt. Es ist bei Kurna in Gräbern der 18.—19. Dynastie (16.—15. Jahrhundert v. Chr.) gefunden worden. Mir scheint es wahrscheinlich, daß die Ägypter es *nicht zu medikamentösen, sondern nur zu technischen Zwecken* angewandt haben. Dagegen haben *die alten Inder* das Quecksilber als *Heilmittel* nicht nur verwandt, sondern *sehr hoch geschätzt*. Da aber die Inder von jeher in ihren Schriften keine Zeitbestimmungen angeben, kann man nicht wissen, wie alt diese medikamentöse Anwendung ist. Wahrscheinlich war jedoch das Quecksilber unmittelbar nach der Geburt Christi im Gebrauch. Wie WISE aus alten indischen Schriften mitteilt, haben die Inder beobachtet, daß als Folge des Gebrauches von Quecksilber *das Zahnfleisch sich von den Zähnen löste und putrid zerfiel, die Zähne lose wurden und Speichelfluß auftrat*. Aus welcher Zeit diese interessanten Beobachtungen herrühren, läßt sich leider nicht feststellen.

In *China* soll das Quecksilber 1075 n. Chr. ein berühmtes Heilmittel gewesen sein. Übrigens ist uns über die Anwendung des Quecksilbers in China sehr wenig bekannt. *Die alten Perser* haben das Quecksilber *als Heilmittel gekannt*, aber keine näheren Angaben darüber hinterlassen. Weder bei den *Babyloniern, Assyriern, Phöniziern, Medern* noch bei den *Israeliten* sind Mitteilungen über Quecksilber gefunden worden.

Die alten Griechen kannten das Quecksilber sicherlich 400 Jahre v. Chr.; sie haben es wahrscheinlich durch Berührung mit den Ägyptern kennen gelernt und fast ausschließlich in der Industrie und Kunst angewandt. Als Heilmittel wird es nur von ARISTOTELES (384—322 v. Chr.) empfohlen, welcher es mit Speichel vermischt zur Heilung einiger Hautkrankheiten benutzte. Sonst wurde es für ein gefährliches Gift gehalten, nach der Ansicht des DIOSKORIDES († 54 n. Chr.) infolge seiner Schwere. GALENUS hält das Quecksilber teils für unnütz, teils für sehr schädlich und teils für etwas, worüber ihm jede Erfahrung fehle. Das Letzte ist natürlich das Richtigeste, denn wie konnten die Griechen eine medizinische Erfahrung haben, da sie es nicht geprüft hatten.

Später finden wir allerdings einige griechische Autoren, die das Quecksilber als Heilmittel benutzten. ALEXANDER VON TRALLES (525—605) hatte ein

¹ Eine ausführlichere Arbeit des Verfassers über dieses Thema wird unter dem Titel: „Die Quecksilberschädigung, eine Monographie“ bald erscheinen.

vielfach zusammengesetztes „Zinnober-Mittel“, welches gegen verschiedene Krankheiten sehr berühmt gewesen sein soll, und PAULUS VON AEGINA (in der Mitte des 7. Jahrhunderts) empfiehlt das Quecksilber in verschiedener Form gegen einige Darmleiden, besonders als regulinisches Quecksilber gegen Ileus.

Die *alten Römer* lernten das Quecksilber von den Griechen kennen, nahmen die Anschauungen dieser an, und bei vielen von ihnen findet man, daß sie die griechischen Autoren kopiert haben. Deshalb lohnt es nicht, auf die römischen Arbeiten näher einzugehen.

Bei den *Arabern* dagegen sind für uns sehr interessante Angaben vorhanden. Da sie noch im 6. Jahrhundert n. Chr. ein unzivilisiertes Nomadenvolk waren, haben sie sicher selbst keine Kenntnisse vom Quecksilber gehabt. Nun kann man aber verfolgen, wie die Araber ihre Kenntnisse vom Quecksilber teils von den Griechen, teils von den Indern, und zwar bei den letzteren durch Vermittlung der Perser, bekommen haben. In meiner Monographie über die Quecksilberschädigungen ist eine nähere Beschreibung über diesen griechischen und indischen Einfluß zu finden. Dieser muß auch eine doppelte Einwirkung auf die junge arabische Medizin gehabt haben. Die Inder schätzten das Quecksilber als ein wundervolles Heilmittel. Die Griechen dagegen hielten es für zu giftig zu medizinischem Gebrauch. Nur das Zinnober-Mittel des ALEXANDER VON TRALLES, dessen Schriften — neben einer großen Zahl anderer griechischer Werke — ins Arabische übertragen wurden, kann den Arabern die Möglichkeit einer medizinischen Anwendung des Quecksilbers angedeutet haben.

Kurz, als Resultat dieses doppelten indo-persischen und griechischen Einflusses und der eigenen arabischen Beobachtungen ist eine bestimmte Form der Quecksilberbehandlung mit bestimmten Indikationen bei den Arabern hervorgetreten. Die Beschreibung dieser Behandlung ist zuerst bei MESUE DEM ÄLTEREN († 857) gegeben worden. Er benutzt eine Salbe, zusammengesetzt aus Bleiweiß, Bleiglätte, Aloe, Safran, Galmei, Quecksilber, Oleanderöl und Essig (siehe Näheres in meiner Monographie). Diese reinigte nach seiner Ansicht die Haut und heilte trockene Krätze, die Rauheit der Haut, Räude und dicken Schleim.

Andere arabische Autoren, die über Quecksilber geschrieben haben, sind: ABUGERIG (im 9. Jahrhundert, wahrscheinlich etwas später als MESUE), SERAPION (im letzten Teil des 9. Jahrhunderts), RASES (850—932), AVICENNA (980 bis 1037) und ALBUCASIS. Sie alle haben Quecksilbersalben mit ähnlicher oder nicht viel abweichender Zusammensetzung wie MESUE benutzt, und zwar gegen folgende Krankheiten: *Läuse, Krätze, Jucken, Impetigo, Pusteln, Hautgeschwüre verschiedener Art und Lepra.*

Schädigungen durch eine solche medikamentöse Behandlung wurden von den arabischen Autoren beobachtet; ebenso entdeckten sie, daß diese auf Quecksilberdämpfe zurückzuführen waren. (Siehe Monographie.) Über Schädigungen durch Anwendung des Quecksilbers in der Technik habe ich nichts gefunden. Da diese arabischen Schriften uns erst durch eine alte Übersetzung ins Lateinische allmählich bekannt geworden sind, die teilweise in schlechtem, schwerverständlichen Latein abgefaßt ist, und da dieses Latein dann ins Deutsche übertragen worden ist, können leicht einige Übersetzungsfehler vorhanden sein. Deshalb habe ich bei den wichtigsten Stellen den arabischen Grundtext gesucht und mehrmals in den Bibliotheken teils in Paris, teils in Wien auch gefunden. Dank der lebenswürdigen Hilfe des Dozenten Dr. TH. SEIF, Abteilungsleiter an der Nationalbibliothek in Wien, besitze ich Übersetzungen von diesen Stellen direkt aus den arabischen Grundtexten ins Deutsche und bin daher vor unrichtigen Übersetzungen einigermaßen sicher.

Eine kurze Zusammenstellung der Angaben der arabischen Autoren über *Quecksilberschädigungen* ergibt folgendes:

1. *Erscheinungen in der Mundhöhle* sind erwähnt worden von ABUGERIG, ALBUCASIS, AVICENNA und CONSTANTINUS AFRICANUS als *übler Mundgeruch, Mundentzündung und fetide zerfressene Geschwüre mit Zerstörung*. Dagegen sagen die Autoren nichts über den Speichelfluß. AVICENNA schreibt wohl im 3. Buch, 6. Fann (= Disziplin, so heißen die Unterabteilungen des Buches), 1. Tractat, 25. Kapitel, p. 371 über „große Menge von Speichel und Sputum und dessen Fließen im Schlafe“, jedoch ohne Erwähnung des Quecksilbers und ohne die Eigenschaften des Speichels anzugeben; er spricht nur von großen Speichelmengen infolge von „Hitze“ und „Feuchtigkeit“ des Temperaments und infolge von Hunger. Speichelfluß als Symptom einer Quecksilberschädigung scheint ihm also nicht bekannt gewesen zu sein.

2. *Erscheinungen im Rachen* sind nur von ALBUCASIS geschildert worden als *Entzündungen, möglicherweise mit Ulceration und Zerstörung*. Es mag sich wohl um eine *Angina mercurialis* gehandelt haben.

3. *Magen-Darmerscheinungen* sind bloß als Folge innerlich, d. h. per os verabreichter Quecksilberpräparate beschrieben: von SERAPION, RASES, ALBUCASIS, AVICENNA und CONSTANTINUS AFRICANUS, wobei RASES, auch durch Affenexperiment, die Ungefährlichkeit des metallischen Quecksilbers im Vergleich zu den Quecksilbersalzen hervorhebt. Von Magen- und Darmerscheinungen werden erwähnt: *Schmerzen, Bauchgrimmen, starke Schmerzen, blutige und dysenterieähnliche Entleerungen, Auflösung des Blutes und Tod* infolge der schneidenden, brennenden und zerfressenden Wirkung der Quecksilberpräparate.

4. *Erscheinungen im Nervensystem* haben ABUGERIG, AVICENNA und CONSTANTINUS AFRICANUS angeführt: in Form von *Lähmungen, Zittern, Zuckungen, Krampf der Glieder, Konvulsionen, Gehör- und Sehstörungen, Schweißausbruch, Bewußtlosigkeit* und „*Trockenheit des Gehirns*“.

5. *Erscheinungen durch Eingießen von Quecksilber in die Ohren* sind von RASES und ALBUCASIS in ganz übereinstimmender Weise beschrieben: als *Schmerz, sogar starker Schmerz, Verwirrung des Verstandes, Gefühl von Schwere, Nervenzuckungen, Krampf, Epilepsie und Apoplexie*; beide Autoren geben indes zu, daß manchmal gar keine Folgen durch Eingießen des Quecksilbers auftraten.

6. *Erscheinungen am Knochensystem* hat nur CONSTANTINUS AFRICANUS als Erweichung erwähnt.

Die arabischen Ärzte haben also, im Gegensatz zu den Ärzten früherer Kulturvölker, eine ganze Anzahl von Erscheinungen der Quecksilberschädigung beschrieben. Wenn unsere historischen Kenntnisse über das Quecksilber richtig sind, so können wir zusammenfassend sagen, daß wir *den Ursprung der Quecksilberbehandlung in der indischen Kultur* finden, daß aber die Araber, nachdem sie das Quecksilber kennen gelernt hatten, *den Grund zum wissenschaftlichen Studium des Quecksilbers gelegt haben. Mit der arabischen Kultur beginnt also das wissenschaftliche Studium der Quecksilberfrage*. Wir werden nun ihre merkwürdige Entwicklung weiter verfolgen.

Die europäische mittelalterliche Medizin hat in der vom Altertum übernommenen Wissenschaft die griechisch-römische Ansicht über das Quecksilber erhalten und konnte infolge der hemmenden und vernichtenden Einwirkung der Kirche diese nicht weiter ausbauen. Die Araber dagegen pflegten und förderten, was sie von anderen Kulturen empfangen hatten, und schufen eine gute Grundlage für Studium und Fortschritt der Naturwissenschaft. Bei der vielfachen Berührung, in welche das Abendland mit dem Orient kam (durch die maurischen Kriege in Spanien und die Kreuzzüge sowie durch die zahlreichen Übersetzungen arabischer Werke ins Lateinische, besonders von CONSTANTINUS

AFRICANUS) drang nach dem 11. Jahrhundert der immer mächtiger werdende arabische Einfluß in der europäischen Medizin allmählich durch. Selbst in der *Schule von Salerno* in Italien, welche die *Hippokratische* Medizin beizubehalten suchte, sehen wir bald diesen Einfluß der arabischen Medizin, indem man anfängt, arabische Quecksilbersalben zu verordnen. Der bedeutendste Chirurg der Schule, ROGER, empfahl in seinen 1180 geschriebenen „*Practica chirurgiae*“ Mercurialsalben verschiedener Zusammensetzungen gegen das *Malum mortuum*, *Hautungeziefer*, chronische *Exantheme*, *Morpiones* und *Scabies*.

Hierdurch verbreitete sich die Quecksilberbehandlung in verschiedenen Ländern während des 13. Jahrhunderts. Doch nahmen die europäischen Ärzte diese arabische Quecksilberbehandlung nicht ganz passiv auf, sondern machten gewisse Veränderungen und Zusätze. So wurden geregelte Vorschriften für die Einreibungen der Salbe gegeben. NIKOLAUS MYREPSUS ließ seine an einem Feuer erwärmte Blei- und Quecksilbersalbe auf die Handflächen und Fußsohlen eine angemessene Zeit hindurch einreiben und THEODORICH VON CERVIA (1205—1298) gab für Cancer, Gicht, Podagra, *Malum mortuum* und Lepra ganz bestimmte Einreibungsregeln. Er führte eine 6 Tage dauernde Vorbereitungskur mit Purgantien und Bädern ein, worauf dann die Einreibungen am Feuer zweimal am Tage vorzunehmen waren, bis sich Speichelfluß einstellte. Er gab wohl 4 Modifikationen an, hat aber doch *die Einreibungen zu einer bestimmten Schmierkur fixiert*.

Über *die Quecksilberschädigungen* haben die europäischen Ärzte neue Beobachtungen gemacht. *Der Zusammenhang des Speichelflusses mit dem Quecksilber* wurde festgestellt, besonders durch THEODORICH VON CERVIA und GUY CHAULLIAC. Beide betrachteten die Salivation als etwas Wünschenswertes, aber auch als etwas Gefährliches, weshalb sie rieten, gegen dieselbe Honig oder Rosenhonig zu geben und die Quecksilbereinreibungen nicht länger fortzusetzen. Bei einigen Krankheiten dagegen, nämlich Phlegma salum, Gicht und Podagra, welche man auf eine zu große Menge salzigen Schleims zurückführte, wollte man gern die Salivation andauern lassen, da man sah, wie das Quecksilber reichlich Flüssigkeit durch die Speicheldrüsen ausfließen ließ. Dies scheint *die erste Anwendung der Salivationskuren gewesen zu sein, die also nicht als Mittel gegen die Syphilis erfunden worden sind*.

Die europäische Medizin der Neuzeit erfuhr schon zu Beginn dieser Epoche eine große Zunahme der während des Mittelalters relativ spärlichen Quecksilberbehandlungen, und zwar dadurch, daß diese Behandlung gegen die sich schrecklich verbreitende Syphilis besonders von gewissen Ärzten sehr fleißig verwandt wurde. Gegenüber den Ansichten einiger Ärzte, wie JACOPO BERENGARIO CARPI, JOHANNES DE VIGO, ANGELUS BOLOGNINUS und NICOLA MASSA, über guten Erfolg der Quecksilberbehandlung traten aber bald Andere gegen die Anwendung des Quecksilbers auf, und die Ärzte teilten sich in *Mercurialisten* und *Antimercurialisten*, welche einen ungeheuer heftigen Streit führten.

Zum Studium der *Quecksilberschädigung* hatte man nun natürlich reichlich Gelegenheit, und besonders wurde der ulcerösen Stomatitis und dem Speichelfluß Aufmerksamkeit geschenkt. Über dieses Thema haben mehrere Autoren geschrieben, so ALESSANDRO BENEDETTI (1460—1525), der das Ausfallen der Zähne erwähnt, wie auch das manchmal gleichzeitige Auftreten von Zittern oder Lähmungen der Glieder, TORELLA, PINCTOR (1423—1503), MARINUS BROCARDUS (um 1500) und JOHANNES ALMENAR, der die Schädlichkeit der Stomatitis und die Notwendigkeit ihrer Bekämpfung kräftig hervorhob. Auch nichtärztliche Schriftsteller haben hierzu ihre Beiträge gegeben. Unter diesen ist besonders Ritter ULRICH VON HUTTEN (1488—1523) zu erwähnen. Seine

Schilderungen geben das beste Bild dieser Zeit. Man versteht, daß die Angst vor den Schrecken der Quecksilberschädigungen bei der Schmierkur zum Antimercuralismus geführt hat, und erhält eine gute Vorstellung von den durch diese hervorgerufenen Veränderungen, wenn man in solchen Schriften blättert. HUTTEN schildert 1519 seine eigenen Erfahrungen bei 11 im Laufe von neun Jahren durchgemachten Schmierkuren und die Vortrefflichkeit der nachfolgenden Guajac-Kuren, die er als lebensrettend betrachtete. Sein bald danach eingetretener Tod zeigt aber, wie leicht man sich über die Heilung der Syphilis irren kann. Die meisten Ärzte wollten diese „häßliche und stinkende“ Krankheit nicht behandeln, sondern nur beobachten und beschreiben, und überließen die Behandlung den Wundärzten (Chirurgen) und den Kurfuschern. Die Beschreibung HUTTENS über die Wirkungen der Schmierkur ist bei DIETERICH (S. 31—33) wörtlich — in lateinischer Sprache — zitiert. Eine Übersetzung bringt PROKSCH (vgl. Literaturverzeichnis S. 52—53.) Dieser entnehmen wir folgendes: „Die Kranken wurden in eine Schwitzstube eingesperrt, welche stets und sehr stark geheizt war. Einige schmierten sie 20—30 Tage, ja wohl noch länger Bei allen wurden der Schlund, die Zunge und der Gaumen durch Geschwüre angefressen; das Zahnfleisch schwellte, die Zähne wackelten, der Speichel floß ohne Aufhören mit grausamen Gestank. Daher wurden auch die auf solche Art angesteckten Lefzen mit Geschwüren besetzt und die Backen inwendig beschädigt. Die ganze Wohnung roch davon gar übel, und diese Kur war so hart, daß die meisten lieber an der Krankheit sterben, als auf solche Weise kuriert sein wollten, obschon der Hundertste kaum Linderung davon spürte, die Kranken gemeinlich wieder befallen wurden und die Hilfe nur wenige Tage gedauert hatte Endlich kam es so weit, daß sie die Zähne nicht mehr gebrauchen konnten, weil sie wackelten, und da auch der ganze Mund mit Geschwüren besetzt war, verlor sich der Appetit, weil der Magen durch den Gestank verdorben war. Obschon auch der Durst unerträglich war, fand sich dennoch kein Getränk, welches dem Magen wohl bekommen wäre. Vielen ward das Gehirn so angegriffen, daß der Schwindel darauf erfolgte, andere hingegen wurden tobsüchtig. Daher zitterten nicht allein die Hände, sondern auch die Füße, ja der ganze Leib; die Zunge stammelte so stark, daß es (das Zittern) kaum geheilt wurde; viele starben während der Kur. Ich kenne einen, der sich dieser Art zu kurieren unterfing, und in einem Tage drei Bauern ums Leben brachte, die er in einer gar stark geheizten Stube eingeschlossen hatte. Andere habe ich sterben sehen, weil ihnen der Rachen zugeschwollen war. Einige mußten daran sterben, weil sie ihr Wasser nicht lassen konnten¹. So oft ich geschmiert wurde, nahm ich ein Stück Alaun, welches ich im Munde auflösen ließ, um die sonst darin vorkommenden Zufälle zu verhüten. Zu den Geschwüren bediente ich mich der Salbe aus Alaun, Grünspan², sehr reinen Honig und Essig, von jedem gleichviel“.

Die Ärzte dieser Zeit konnten die Gefahren der Quecksilberbehandlung auch kaum verringern, weil sie keine Kenntnisse über die Giftigkeit, über die toxischen Wirkungen des Quecksilbers und ihre Pathogenese hatten. Deshalb ist es gar kein Wunder, wenn zahlreiche Ärzte nach dem damaligen Standpunkt der Wissenschaft keinen Ausweg sahen, der die Anwendung des Quecksilbers ermöglicht hätte, sondern es lieber ganz verwarfen. Der Antimercuralismus ist eine ganz erklärliche und natürliche Bewegung, zeigt aber in sehr interessanter Weise, wie die Unkenntnis der Toxizität eines *guten* Heilmittels zum vollständigen Aufgeben desselben führen kann, und demonstriert *die*

¹ Wohl Anurie, Anm. d. Verf.

² Ein Kupferkarbonat, das durch Oxydierung von Kupfer in feuchter Luft entsteht.

Notwendigkeit einer genauen Erforschung der Toxikologie jedes Heilmittels vor seiner Einführung in die Praxis.

Einige Ärzte, wie JUAN ALMENAR, MAGNUS HUNDT u. a. versuchten trotzdem, durch geringere Quecksilberdosen und gute Mundmittel die Quecksilberschädigung zu vermindern oder zu verhindern, und trotz des Antimercurialismus entwickelte sich noch immer die Quecksilberbehandlung und nahm sogar neue Formen an. Schon seit Anfang des 16. Jahrhunderts hatte man 5 verschiedene Formen: 1. *Die Schmierkur*, bei welcher die Vorbereitungskur des 13. Jahrhunderts (Purgantia und Bäder) nicht nur beibehalten, sondern auch mit Aderlaß und Diät (hauptsächlich Hungerdiät) kombiniert wurde, 2. *die Mercurial-Pflasterkur*, 3. *die Zinnoberräucherung*, 4. *Waschungen mit Sublimatlösung* und 5. *die innerliche Anwendung des Quecksilbers*, welche zuerst von DE VIGO mit rotem Präzipitat in Pillenform angewandt, die Hauptbehandlungsmethode des großen PARACELSUS wurde, am liebsten in Form seines eigenen Präparates, Turpethum minerale.

Die *Quecksilberschädigung* wurde auch weiterhin studiert. *Magen- und Darmveränderungen* werden nicht nur als Folgen innerlicher Anwendung, sondern auch nach der Schmierkur als *Durchfall*, *Appetitverlust* und *Durst* erwähnt. Bei den *Nieren* hat man *Anurie* beobachtet. In bezug auf das *Nervensystem* werden — etwa wie bei den Arabern — eine große Zahl von Erscheinungen beschrieben, wie *Zittern* in Händen, Füßen, Zunge und dem ganzen Leib, manchmal in sehr hohem Grade, *Lähmung*, *Schwindel*, *Ohnmachten*, *Aphonie*, *Stottern*, *Zuckungen*, *Fallsucht*, *Schlaflosigkeit*, *Blindheit*, *Taubheit*, *Geistesstörungen* und „*Schlagflüsse*“. *Hautveränderungen* werden aber nicht erwähnt, ebenso nicht *Knochenveränderungen* oder *Veränderungen anderer Art*. Die genannten Erscheinungen sollen gar nicht selten einen tödlichen Ausgang herbeigeführt haben, was vor dieser Zeit nie erwähnt worden ist.

Die *Pathogenese der Quecksilberschädigung* ist bis zu dieser Zeit — wenn man von der griechischen Ansicht, daß das Quecksilber durch seine Schwere toxisch wirke, absieht — kaum erwähnt worden. Jetzt begegnen wir dem ersten Versuch, sowohl die toxische wie die therapeutische Wirkung durch theoretische Spekulationen zu erklären. Diesen Schritt hat PARACELSUS (1493 bis 1549) gemacht. Die Wirkung des Quecksilbers müsse auf den Menschen, sagt er, die gleiche sein wie in der Natur, im Universum, weil der Mensch doch ein Mikrokosmos sei. Und da das Quecksilber mit dem *Mond* und der *Kälte* korrespondiere, der Mensch aber eine *warme Natur* sei, so müsse die Quecksilberwirkung im menschlichen Körper eine Kältewirkung sein, was auch deutlich das *Zittern* und *Zähneklappern* zeigten. Die Kälte *zerstöre aber nicht* die Körperwärme, sondern treibe sie ins Innere des Körpers hinein und der Tod erfolge dadurch, daß diese ins Innere getriebene Wärme „das Herz anzündet“, wobei „das Herz erstickt“. Alle inneren Organe könnten verbrennen. Das Zittern sei gerade ein Zeichen, daß die Wärme sich in das Körperinnere zurückgezogen habe. Diese Veränderungen der inneren Organe seien von dreierlei Art; eine purgierende, eine fäulnis- und eine erkältungshervorrufende. Das Quecksilber verursache also eine schwere Krankheit. Und diese schwere Krankheit könne sehr lange dauern. PARACELSUS nennt sie einen „ewigen Mond“, „einen bleibenden Winter“. Diese neue Auffassung des PARACELSUS, daß das Quecksilber eine *chronische, konstitutionelle Erkrankung hervorrufe*, wobei *sämtliche Organe des Körpers erkranken könnten*, und daß diese Krankheit vermöge, *sich mit der Syphilis zu kombinieren*, bildet einen Vorläufer der traurigen Lehre von JOHN HUNTER und MATHIAS, die so viel Unheil gestiftet hat.

In seiner Ansicht über die therapeutische Wirkung glaubt PARACELSUS, daß der Resorptionsweg große Bedeutung habe. *Bei äußerlichem Quecksilber-*

gebrauch würde die Syphilis von der Haut nach den inneren edlen Teilen und Organen vertrieben, die dadurch in gefährlicher Weise affiziert werden könnten, *bei innerlichem Gebrauch* dagegen in entgegengesetzter Richtung, weshalb bei Anwendung des Quecksilbers nur die innerliche Therapie anzuwenden wäre. Er spricht auch deutlich von einer Resorption der Quecksilberdämpfe. Die eigentliche Quecksilberwirkung auf die Syphilis sucht PARACELSDS sehr vernünftigerweise weder in dem Speichelfluß noch in dem Purgieren, sondern in direkter Einwirkung auf die Krankheitsursache, „ein Art ist in Mercurio wider das Gift der Frantzosen“.

Nach PARACELSDS wurden die theoretischen Spekulationen über die Quecksilberwirkung fortgesetzt. JEAN FERNEL (1497?—1558) und JULIUS PALMARIUS (1520—1588), Hauptrepräsentanten des Antimercurialismus, schrieben von den galenischen Grundeigenschaften der Arzneikörper dem Quecksilber die Kälte und die Feuchtigkeit zu, glaubten aber — im Gegensatz zu PARACELSDS — daß das Quecksilber die Körperwärme vernichte und dadurch das Blut in den Venen und Arterien gerinnen lassen könnte. In gewisser Übereinstimmung mit PARACELSDS nehmen sie doch an, daß das Quecksilber die Säfte des Körpers in Fäulnis mit unerträglichem Gestank versetzen könnte. Sonst beschrieben sie die schon erwähnten Veränderungen von Nervensystem, Mundhöhle usw., nahmen „geheime“ Kräfte des Quecksilbers an, welche Schleim und Speichel von der Galle, nach oben und unten purgierend, abführen, ferner Fleisch, Sehnen, Häute, Nerven, selbst Knochen und Zähne auflösen könnten.

Auch DANIEL SENNERT (1572—1637) beschäftigt sich mit Spekulationen, ob das Quecksilber ein warmes oder kaltes Mittel sei, bringt aber gute Beobachtungen vor, besonders über die Resorptionswege des Quecksilbers, von welchen er drei unterscheidet: 1. den Magen-Darmkanal, 2. die Luftwege in Form von Dampf und 3. durch die Haut bei den Einreibungen in Form von regulinischem Quecksilber.

Der verderbenbringende Einfluß aller dieser verschiedenen Spekulationen zeigte sich darin, daß die auf die galenische Lehre sich gründende Ansicht von der heilenden Wirkung des Speichelflusses von der Mehrzahl der Ärzte mit der Sicherheit eines Dogmas verkündet wurde. So behauptete der berühmte THOMAS SYDENHAM (1624—1689), daß Quecksilber nur durch Salivation heile; könnte man im Tier- oder Pflanzenreiche ein Mittel finden, welches ebenso starken Speichelfluß zu erregen vermöge, so würde dieses die Lues ebensogut wie der Mercur heilen. Bei der Salvationskur forderte er von den Patienten täglich vier Pfund Speichel.

Eine große Zahl theoretischer Anschauungen über die toxische Wirkung des Quecksilbers übergehe ich und erwähne nur noch die eigentümliche Ansicht des weltberühmten HERMANN BOERHAVE, daß das syphilitische Gift im Fettgewebe lokalisiert sei und durch Entfettungskuren zerstört werden könnte.

Eine große Rolle hat der gelehrte JEAN ASTRUC in Montpellier (1684—1766) gespielt. Er sah die Ursache der Quecksilbervergiftung in einer bösen Schärfe des Blutes und schlechten Stoffen im Körper. Um eine Quecksilberschädigung zu verhüten, müsse man deshalb die Stoffe evakuieren und die Schärfe korrigieren, was man durch eine Vorbereitungskur erreiche, also durch Aderlaß, Lavement, Purgantia, Bad und Diät (eigentlich Hunger), oft mehrmals wiederholt. Als Ziel der Behandlung stellte er einen kontinuierlichen Strom eines zähen, klebrigen und schleimigen Speichels auf, bis 5 oder 6 Pfund täglich, 15—25 Tage hindurch, wobei die Ausbreitung des Geschwürs im Munde und die Menge des Speichels als Richtschnur und Kompaß dienten, um die Salivation in richtige Bahnen zu lenken. Diese Veränderungen, die er in drei Stadien ganz schematisch einteilt, betrachtet er als Behandlung, nicht als Schädigung. Die Quecksilber-

schädigungen, die manchmal auftreten können, beschreibt er auf nicht weniger als 66 Seiten. Sie seien verschieden in den drei verschiedenen Behandlungsstadien, und zwar im ersten Stadium: *schmerzhafte Anschwellung der Speicheldrüsen, Vergrößerung der Zunge, Anschwellung des Gesichts, Schlafsucht, Fieber*, (was ASTRUC als erster erwähnt) *Durchfall*, der sich zu *blutiger Ruhr* steigern kann. Im zweiten Stadium, d. h. während des Speichelflusses, können an weniger widerstandsfähigen Stellen Veränderungen auftreten, wie *Bluthusten* bei Schwindsüchtigen, *epileptiforme Anfälle* bei Fallsüchtigen, *schwere Schmerzen* bei denen, die an Rheumatismus oder Gicht leiden, *Menstruationsstörungen* bei hierfür prädisponierten Frauen, wie auch *Abortus, Anfälle von Trübsinn* bei Hypochondern, *schwere phagedänische oder gangränöse Mundgeschwüre* bei den zu Skorbut prädisponierten Individuen, welche ein von Natur weiches und fungusartiges Zahnfleisch hätten und deren Gingivalschleimhaut mit einer ammoniakalischen Salzlösung überfüllt sei. Im dritten Stadium kann entweder *die Heilung der Mundgeschwüre ausbleiben, oder es können schwere Blutungen* aus den Geschwüren oder *Verwachsungen im Munde* auftreten, wodurch der Unterkiefer fast unbeweglich so gegen den Oberkiefer gepreßt wird, daß der Mund sich kaum öffnen läßt. Gegen diese Quecksilberschädigung empfiehlt nun ASTRUC eine wahre Polypharmacie, die ganz unrationell ist.

Seitdem ASTRUC nach Paris übersiedelt war, entstand in Montpellier eine Richtung, welche durch mildere, sog. Dämpfungs- oder Extinktionskuren und auch in anderer Weise der Quecksilberschädigung zu entgehen versuchte. Auch VAN SWIETEN in Wien und mehrere andere scharfdenkende Ärzte nahmen an diesem beginnenden Kampfe gegen die Herrschaft der Salivationskuren und die Quecksilberschädigung teil.

Dieser Kampf, an und für sich sehr berechtigt und mit Freude zu begrüßen, führte aber infolge besonderer theoretischer Spekulationen zu einer solchen Verwirrung in der ganzen Syphilislehre, daß man während dieser Zeit von dem tiefsten Verfall der Syphilidologie sprechen kann. Die Einleitung zu dieser Periode ging eigentümlicherweise von den neuen Ideen des genialen JOHN HUNTER (1728—1793) aus. Neben vernünftigen Ansichten, wie der, daß das Quecksilber gegen Syphilis *ein wahres Specificum sei*, hatte er auch — wie so viele Ärzte der damaligen Zeit — phantastische Ideen, und an diese glaubten seine bewundernden Schüler gerade so fest wie an jene. Seine an die PARACELSUSSCHE Lehre erinnernde Annahme, daß die toxische Wirkung des Quecksilbers sehr lange im Körper bestehen bleiben und sich mit der zerstörenden Wirkung der Syphilis kombinieren könnte, wurde von den Schülern HUNTERS als Dogma betrachtet und weiter entwickelt und gab zur Konstruierung einer besonderen „konstitutionellen Mercurialkrankheit“ Anlaß. Andere Autoren wie JOHN HOWARDS und SCHWEDIAUER (1748—1824) haben ähnliche Ansichten ausgesprochen und JOHN PEARSON (1758—1826) in London hat unter dem Namen *Erethismus mercurialis* die konstitutionelle Quecksilberschädigung dargestellt.

Zu einem ganz bestimmten Bild hat dann ANDREW MATHIAS alle diese Anschauungen in einem Buch unter dem Namen „The mercurial disease“ 1810 zusammengestellt. Er leitet mit Bestimmtheit diese Krankheit „from a mercurial irritation“ ab. Sie entstehe aber leichter, wenn die Reizung durch Syphilis (wie auch durch Scrophulose) noch dazu trete, und kombiniere sich deshalb oft mit Syphilis. Diese Mercurialkrankheit gleiche in verschiedener Hinsicht der Syphilis, sei vielgestaltig wie diese und teils lokal, teils konstitutionell, ganz wie Syphilis. Sie werde deshalb auch leicht mit ihr verwechselt.

Ähnliche Ansichten wie MATHIAS hat ein anderer englischer Arzt, ABERNETHY (1764—1831) in einem Buche „On diseases resembling Syphilis“ 1804 ausgesprochen. Die Syphilisähnlichkeit besonders betonend, nennt Verfasser

diese Krankheit „Pseudosyphilis.“ Wir können also diesen Namen als eine Parallelbezeichnung der „Mercurialkrankheit“ betrachten.

Durch sein Buch wurde der bis dahin wenig bekannte MATHIAS sehr berühmt. Das Buch wurde in mehrere Sprachen übersetzt. Zahlreiche Autoren beeilten sich, die neue Krankheit zu adoptieren, und viele versuchten, die Entdeckung noch weiter auszubauen. Sie glaubten, die Wissenschaft gefördert zu haben, wenn sie einige Syphilissymptome, von denen MATHIAS geschwiegen hatte, nachträglich auch noch der Mercurialkrankheit beilegen. Besonders wurden mercurielle Knochenzerstörungen betont.

In *Frankreich* behauptete FRANÇOIS BROUSSAIS (1772—1838), daß Syphilis nur eine Irritation in den äußeren Körperteilen sei ohne spezifisches Virus und mit einfachen antiphlogistischen Mitteln leicht zu heilen wäre. Die meisten als syphilitisch betrachteten Veränderungen würden durch Quecksilber hervorgerufen. Er und seine Schüler wurden als *Avirulisten* und die übrigen als *Virulisten* bezeichnet. Von seinen Schülern hat JEAN CARON (1745—1824) in seiner Schrift „*Sur la non-existence de la maladie vénérienne*“ behauptet, daß die Ursache der sogenannten syphilitischen Irritation die Unzucht wäre, nicht ein spezifisches Gift; ALEXANDRE DUBLED (1800—1840) hat in seinem „*Mémoire*“ vom Jahre 1823 die Nichtexistenz eines venerischen Giftes zu erweisen versucht; ANTONIE JOURDAN (1788—1848) hat die bis dahin für syphilitisch gehaltenen Erscheinungen als Folgen von Abusus des geschlechtlichen Verkehrs erklärt und sie dementsprechend auch bei gewissen Tieren nachweisen zu können geglaubt, und LOUIS FRANÇOIS RICHOND DES BRUS hat seinen Landsleuten gewaltig imponiert durch sein drei umfangreiche Bände umfassendes Werk „*De la non-existence du virus vénérien* (Paris 1826).

In *England* glaubte P. J. MURPHY durch sein Buch „*Practical Observations, showing that Mercury is the sole cause of what are termed secondary symptoms*“ (London 1839) bewiesen zu haben, daß die meisten Erscheinungen, die früher als syphilitisch erklärt worden waren, nur Quecksilberveränderungen seien.

In *Deutschland* hat der gelehrte Professor G. L. DIETERICH in München eine wissenschaftliche Monographie „*Die Mercurialkrankheit in allen ihren Formen*“ (Leipzig 1837) geschrieben. Hier polemisierte er gegen HUNTER, MATHIAS und andere, betrachtet die Mercurialkrankheit als eine mit der Gicht und dem Rheumatismus vergleichbare *Dyskrasie*, von welcher er nicht weniger als 38 verschiedene klinische Erscheinungen, darunter viele sehr syphilisähnliche, beschreibt.

Als späteste Äußerung betreffs der Mercurialkrankheit wäre die Arbeit JOSEF HERMANNs aus Wien zu erwähnen, in der er sich 1857 folgendermaßen äußerte: „*Es ist Tatsache, durch die Wissenschaft und Erfahrung begründet und somit unleugbar, daß das Quecksilber im menschlichen Organismus alle jene Krankheiten hervorbringen könne, welche wir bisher als sekundäre Syphilis diagnostizierten.*“ Im folgenden Jahre machte er eine Studienreise nach den Minen in Idria und glaubt hier diese These bestätigt zu finden (Wien. med. Wochenschr. Nr. 40—42. 1858).

Diese Arbeit HERMANNs mit ihrer unwissenschaftlichen Mercuriophobie wurde im selben Jahre von MICHAELIS im Wochenbl. d. Zeitschr. d. Wien. Ärzte angegriffen und gegeißelt, wonach sich ein heftiger und langer Kampf mit vielen Teilnehmern entwickelte. Infolge der Beteiligung berühmter Autoren, wie WALLER und VIRCHOW (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 15, S. 225. 1859) erweckte der Streit großes Aufsehen, und der ganze Symptomenkomplex der chronischen Mercurialkrankheit trat als eine der wissenschaftlichen Tagesfragen in den Vordergrund, wobei sich die Diskussion hauptsächlich um das Problem konzentrierte: ob, resp. welche Differenzen zwischen den Symptomen der sekundären Syphilis und denen der chronischen Hydrargyrose beständen.

Auf dem bis dahin benutzten Wege, nämlich dem der einfachen klinischen und pathologischen Beobachtung, war ja immer noch — wie wertvolle Aufschlüsse auch gewonnen werden konnten — Raum genug für Zweifel. Jetzt versuchte man deshalb, neben dem alten auch einen neuen Weg zu beschreiten, den man früher nur sehr wenig versucht hatte, nämlich den des *Tierexperiments*.

Der Stand der Forschung über die Frage der Quecksilberschädigung ist in der Neuzeit also ganz anders wie im Mittelalter. Mit der enorm gesteigerten Frequenz der Quecksilberbehandlung hatte man mehr Gelegenheit gehabt, die Schädigungen durch dieses Metall zu studieren. Man hat das Vorkommen dysenterieähnlicher blutiger Darmentleerungen auch bei äußerem Quecksilbergebrauch festgestellt, ebenso das Vorkommen der Anurie. Man hatte die schrecklichsten Veränderungen bei Stomatitis gesehen, mit Ausfallen der Zähne, stark vergrößerter, heraushängender Zunge und stinkenden Geschwüren über die ganze Mundhöhle und den Rachen. Man hatte auch den Zusammenhang des Quecksilbers mit dem Speichelfluß, einen Zusammenhang, der allerdings teilweise schon im Mittelalter bekannt war, so deutlich eingesehen, das man sich des Quecksilbers bediente, um Speichelfluß hervorzurufen. Man hatte ferner die Veränderung der Eigenschaften des Speichels wie auch die Anschwellung der Speicheldrüsen beim Speichelfluß festgestellt. Von Erscheinungen seitens des Nervensystems wird ungefähr dasselbe Bild aufgerollt wie früher, und betreffs der Haut waren seit 1792 eine Anzahl von Erscheinungen als Quecksilberwirkung konstatiert worden, auf die wir jedoch erst im III. Abschnitt eingehen wollen. Endlich haben viele Ärzte dem Quecksilber eine Unmenge von Veränderungen zugeschrieben, die den syphilitischen ganz ähnlich sein sollten. So wurde die Quecksilberwirkung als *eine konstitutionelle Krankheit* dargestellt, welche den Namen Mercurialkrankheit erhielt. Die Quecksilberkrankheit sollte eine Dyskrasie sein, fast alle Teile des Körpers angreifen, sich auch mit Syphilis kombinieren und sehr lange, ja das ganze Leben bestehen können. Diese Lehre, deren erste Anfänge bei PARACELSUS in der Mitte des 16. Jahrhunderts zu merken sind, wurde am Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts von HUNTER, MATHIAS und DIETERICH aufgebaut und entwickelt. Mehrere von den Nachfolgern HUNTERS und MATHIAS' haben der Mercurialkrankheit sogar eine Menge syphilitischer Symptome zugeschrieben; ja man ging so weit, daß man fast alles, was früher Syphilis geheißen hatte, als Quecksilberveränderung zu erklären versuchte, und Syphilis nur als eine unschuldige Reizung betrachtete, die erst durch Quecksilber gefährlich würde. Einige wollten sogar den Krankheitsbegriff Syphilis ganz abschaffen und in ihren Schriften ihre Nichtexistenz beweisen.

Auch Theorien sehr verschiedener Art über die Pathogenese der Quecksilberwirkung sind aufgestellt worden. Die alte Ansicht von der Schwere des Quecksilbers als Ursache seiner zerstörenden Einwirkung wurde ziemlich früh verworfen. Dann begann man allmählich anzunehmen, daß das Quecksilber ein Übermaß gewisser Sekrete (besonders des Speichels) und Exkrete hervorrufe. Ein eingehender Erklärungsversuch ging dahin, daß das Quecksilber Schädigung oder Veränderungen der Blutmasse erzeuge, wodurch sich eine Schwäche und eine Art von Kachexie oder eine gewisse, teilweise an Skorbut erinnernde Fäulnis der Körperflüssigkeiten ausbilden sollte; die Salivation wurde eine Art Krisis, in der die syphilitischen Stoffe den Körper verließen, eine Ansicht, die man bei ASTRUC u. a. findet. Die eigentümlichen Theorien von der Kältewirkung des Quecksilbers, welche PARACELSUS und FERNEL aufstellten, sind schon besprochen worden. Die therapeutische Quecksilberwirkung erhielt manchmal eine besondere Erklärung. Als solche wäre die Annahme der Heilung durch Salivation und der resorbierenden Wirkung des Quecksilbers auf die Produkte

der syphilitischen Geschwüre zu nennen wie auch andererseits die rationellen Ansichten von PARACELSUS und SCHWEDIAUER über eine direkte Einwirkung des Quecksilbers auf das syphilitische Virus.

Das Zustandekommen dieser Lehren von der Mercurialkrankheit bietet sicherlich großes Interesse. Obleich die Ärzte des 18. und 19. Jahrhunderts mehr über die Quecksilberschädigung wußten als die arabischen und europäischen Ärzte des Mittelalters, haben sie doch die Auffassung dieser Quecksilberwirkungen in dem Grade verwirrt, daß sie das Vergiftungsbild des Heilmittels mit dem Krankheitsbilde verwechselten, welches sie behandeln sollten. Es ist wohl eine einzig dastehende Form der Entwicklung, die zu einem so eklatanten Irrtum geführt hat. Man ist auf einen irreführenden Weg geraten und ist auf diesem ohne Kritik weitergegangen, bis man zum Abschaffen der Syphilis und ihrem Ersatz durch den Begriff der Mercurialkrankheit kam. *Für uns ist diese Entwicklung jedenfalls sehr lehrreich und kann uns als warnendes Beispiel dafür dienen, daß wir uns vor ähnlichen Mißgriffen hüten müssen, und zwar teils durch eine strenge Kritik der Erfahrung, teils dadurch, daß wir niemals ein Heilmittel verwenden, dessen toxikologisches Bild nicht vorher experimentell untersucht und festgestellt worden ist.*

Der neue Forschungsweg, die experimentelle Quecksilberschädigung von Tieren, zusammen mit kritischen klinischen Beobachtungen, besonders über die Ausscheidung des Quecksilbers, brachte in ziemlich kurzer Zeit Licht in die dunkle, verwickelte Quecksilberfrage, und nach 1860 befand sie sich schon in richtiger wissenschaftlicher Entwicklung.

Nach einigen mehr vorbereitenden Arbeiten wie denen von OESTERLEN 1850, BUCHHEIM 1853, v. BÄRENSPRUNG 1856 und VOIT 1857 erschien im Jahre 1861 eine wichtige Arbeit, „Mercur und Syphilis“ von ROBERT OVERBECK. Durch die hier beschriebenen Tierexperimente erhält man eine Übersicht über die verschiedenen Organveränderungen bei Quecksilberbehandlung. Besonders betont OVERBECK seinen Schlußsatz: Es gibt keine mercuriellen Knochenkrankheiten bei Tieren. Betreffs der Quecksilbererscheinungen bei Menschen ist er zu folgendem Resultat gekommen: 1. gelegentliches Vorkommen von *Mercurialfieber* scheint außer Zweifel zu stehen; 2. *mercurielle Hautaffektionen* sind infolge der verschiedenartigen Bildung des tierischen Hautorgans bei Tieren und Menschen nicht von derselben Art, und Verfasser glaubt, daß sie „durch die Tendenz des Quecksilbers zur Ausscheidung durch die Haut“ hervorgerufen werden, und er „steht daher nicht an, dieselben als mercuriell zu bezeichnen“, wenn dadurch auch nicht „die ganze Ätiologie dieser Hautleiden . . . für völlig aufgeklärt zu halten“ ist; 3. *mercurielle Geschwüre in der Mundhöhle*, „ganz den Charakter der Nekrose, des Zerfalls, an sich tragend, ohne Spur . . . eines Exsudates“, während es schwieriger sei, über die seltener beobachteten Hautgeschwüre „ins Reine zu kommen“; 4. *Mercurialsalivation*, „eine der bekanntesten Erscheinungen der menschlichen Hydrargyrose, die beim Menschen viel leichter und profuser sich ausbildet als bei Tieren“, beruht auf einer Allgemeinwirkung, wenn auch lokaler Einfluß der Quecksilberpräparate in der Mundhöhle nicht ganz ohne Bedeutung sei, und kann „die Entstehung von Affektionen der Kieferknochen zur Folge“ haben; 5. *Mercurial-Lienterie* (*Gastroenteropathia et Lienteria mercurialis*) „als Symptome einer durch den Eliminationsprozeß des Quecksilbers veranlaßten Magen-Darmentzündung, die sich bald in diesem, bald in jenem Teile des Nahrungskanals vorwiegend manifestiert, bald als einfacher Katarrh, bald als weitgreifender Verschwärungsprozeß erscheint“, während er die Annahme einer „Lienterie als Leiden des Pankreas“ als haltlos zurückweisen zu müssen glaubt; 6. *mercurielle Leiden der Respirationsorgane*; gegen diese angeblichen Entzündungsformen glaubt OVERBECK

Einsprache erheben zu müssen. Nur jene katarrhalischen Prozesse will er anerkennen, „die als Symptome akuter Hydrargyrose in den Handbüchern Erwähnung finden“, und er erklärt sie damit, daß das Quecksilber auf der menschlichen Respirationsschleimhaut ausgeschieden wird; 7. *mercurielle Anämie*, über deren Existenz nicht der mindeste Zweifel bestehe, die jedoch besser „Mercurialchlorose“ genannt werden könnte; sie sei eine Folge der Appetitlosigkeit und der Beschlagnahme von Körpereweiß durch das Quecksilber bei seiner Bindung im Körper; 8. *mercurielle Nervenleiden* sind von verschiedener Art, während bei Tieren nur Lähmungen und Aphonie konstatiert werden konnten. Diese nervösen Affektionen beim Menschen können vielleicht wenigstens teilweise als Folgen von Anämie betrachtet werden; die Möglichkeit einer gewissen Parallele zwischen Blei- und Mercurwirkungen muß aber zugegeben werden. So könne das Quecksilber direkte Nervenschädigungen hervorrufen, von welchen Verfasser unterscheidet: a) Arthralgien, b) Leiden der Sinnesorgane, c) Mercurialhypochondrie, d) mercurielle Geisteskrankheiten (Manie und Blödsinn), e) Mercurialepilepsie, f) Mercurialzittern, g) mercurielle Lähmungen, 9. *Mercurialerethismus* (bei den Tieren fehlt ein entsprechendes Krankheitsbild); die Existenz des Symptomkomplexes kann nicht bezweifelt werden, er scheint „ein akutes Ödem der Zentralorgane des Nervensystems“ oder eine „akute Anämie“ als Ursache zu haben, ist aber „noch weiterer Beobachtungen bedürftig“, um aufgeklärt zu werden; 10. *mercurielle Knochenleiden*; der Frage ihres Vorkommens widmet Verfasser eine sehr eingehende Untersuchung und kommt dabei zu der wichtigen Schlußfolgerung: „*Es gibt keine mercuriellen Knochenkrankheiten. Es gibt keine Knochenkrankheiten als Ausdruck von Metall-dyskrasien überhaupt*“; 11. *mercurielle Muskelleiden*; wenn man von neuro- und myopathischen Lähmungen und etwaigen Atrophien absieht, könne man sagen: „*Es gibt keine mercuriellen Muskelkrankheiten*“.

OVERBECK verwirft nicht die Annahme einer Mercurial-Kachexie, sie bestehe aber im wesentlichen in einer Anämie, bei welcher das Blut einen verminderten Gehalt an Eiweiß und Blutkörperchen habe, aber eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit; der Wassergehalt dagegen sei schwankend, meist vermehrt, mitunter jedoch — vielleicht je nach der Wasserzufuhr — auch vermindert.

Im Jahre 1861 ist ferner ein sehr berühmtes und grundlegendes Werk von ADOLF KUSSMAUL über den konstitutionellen Mercurialismus und sein Verhältnis zur konstitutionellen Syphilis erschienen. Verfasser stützt sich hier auf eine sorgfältige Zusammenstellung der ganzen früheren Literatur und auf eigene Beobachtungen an den Quecksilberarbeitern in Fürth und in Erlangen. Obwohl dieser gewerbliche Mercurialismus in verschiedener Hinsicht von der medikamentösen Quecksilberschädigung abweicht, hat er jedoch so viel Ähnlichkeit mit dem medikamentösen, daß man ihn gut verwerten kann, um die Natur der Quecksilberschädigung zu erforschen. Er gibt auch eine gute Stütze für die Ansichten, zu denen OVERBECK gekommen ist.

Im letzten Teil des 19. Jahrhunderts ist eine sehr große Zahl von Arbeiten über die Quecksilberfrage erschienen, und viele verschiedene Ansichten traten in diesen Arbeiten hervor, welche in den folgenden Teilen mehr oder weniger berührt werden, gleichzeitig mit meiner Darstellung der verschiedenen Quecksilberveränderungen. Diese Darstellung besteht hauptsächlich aus Auszügen aus meinen eigenen Studien über die Quecksilberschädigungen, aus den Jahren 1903—1922, die ich in 14 verschiedenen Arbeiten niedergelegt habe. Durch diese Studien bin ich zu einer Auffassung gekommen, die in verschiedener Beziehung neu und der früher geltenden entgegengesetzt ist. Ich finde es am zweckmäßigsten, das Resultat meiner Untersuchungen zu dieser Frage systematisch auseinander zu setzen und bei jedem Abschnitt eine Erörterung

und Besprechung der Ansichten anderer Autoren nach 1860 anzuschließen. Zu meinen Ansichten bin ich durch folgende Arbeitsmethoden gelangt: 1. tierexperimentelle Untersuchungen, 2. klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen an Menschen und 3. literarische Studien teils über medikamentöse Quecksilberbehandlung an Menschen, teils über medikamentöse Quecksilberbehandlung an Haustieren (tierärztliche Literatur), teils über Quecksilberschädigung in den Gewerben und teils experimentelle Arbeiten.

Nach Besprechung der Quecksilberschädigung im allgemeinen werde ich zu den verschiedenen Arten der Quecksilberschädigung übergehen.

II. Allgemeines über Quecksilberschädigung.

Zuerst möchte ich betonen, daß *pathologische Veränderungen durch Einwirkung des Quecksilbers bei verschiedenen Tierarten* an viel mehr Körperstellen, als man gewöhnlich annimmt, auftreten können. Die nebenstehende Tabelle I gibt eine Übersicht darüber, wie vielfältig und verschiedenartig das Bild der Quecksilberschädigung ist.

Ich verweise ferner auf eine in meiner Monographie enthaltene Zusammenstellung über die Quecksilbererscheinungen bei den Menschen und den gewöhnlichen Tierarten im Anfang des Abschnittes II und teile hier nur die Schlußsätze über das Wesen der Quecksilberschädigung mit. Diese Schlußsätze sind:

1. *Das Bild der Quecksilbervergiftung ist sehr umfangreich, d. h. Symptome können an einer sehr großen Menge von Organen auftreten.* Wenn wir alle diejenigen Körperteile aufzählen, von welchen überhaupt Symptome bei irgendwelcher Tierart beschrieben sind, so sind dies folgende: Zentralnervensystem, peripherisches Nervensystem, Haut, Zahnfleisch, Tonsillen, Zunge, Lippen, Gaumen und andere Teile der Mundhöhle, Pharynx, Magen, Jejunum, Ileum, Coecum, Kolon, Rectum, Nasenhöhle, Larynx, Bronchien, Lungen, Speicheldrüsen, Leber, Nieren, Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen, Milchdrüsen, Gebärmutter, Herzmuskel, Skelettmuskel und außerdem Blutungen in verschiedenen Bindegeweben, wie dem Unterhautbindegewebe u. a. Ferner treten Symptome auf, die nicht in einem gewissen Körperteil lokalisiert werden können, z. B. Glykosurie und Veränderungen der Körpertemperatur.

Es ist eigentlich leichter, diejenigen Körperteile zu nennen, von welchen bei Quecksilbervergiftung keine Symptome beschrieben sind. Periost und Knochen sollen wohl nach allen Beschreibungen durch Quecksilber *nicht* verändert werden können; alle neueren Untersuchungen stimmen darin überein, daß solche Veränderungen niemals vorkommen. Von der Schleimhaut der Harnwege hat nur OVERBECK Katarrh und DUBOIS Blutung in der Blase, von den Geschlechtsdrüsen und der Schleimhaut der Geschlechtswege ist nur Abortus bei weiblichen Individuen erwähnt. Von der Glandula thyreoidea und anderen Organen, welche die innere Sekretion besorgen, sind Veränderungen nicht bekannt, und ebenso haben die alten Ansichten über Anomalien des Stoffwechsels durch Quecksilber keine Stütze in neueren Untersuchungen gewonnen. Von den Meningen sind sehr selten Blutungen erwähnt. Alle die serösen Häute verschiedener Art werden gewöhnlich vom Quecksilber nicht angegriffen. Nur das Perikard ist nicht selten verändert, und einigemal sind Transsudatbildungen in Pleura- und Peritonealhöhlen erwähnt.

2. *Bei Quecksilbervergiftung treten klinische Symptome niemals an sämtlichen Stellen auf, von welchen Veränderungen bekannt sind, sondern nur an einem Teil derselben.* Dieser Teil kann groß oder klein sein. Wir sehen in Übereinstimmung hiermit teils sehr symptomreiche Bilder mit Veränderungen in

Tabelle I.

Lokalisation der Quecksilberveränderungen	Verschiedene Tierarten						
	Menschen	Rinder	Schafe u. Ziegen	Pferde	Schweine	Katzen u. Hunde	Kaninchen
1. Hautveränderungen	nicht selten	häufig und stark	häufig	selten	unbekannt	bei Hunden nicht selten	unbekannt
2. Nekrotische Mundveränderung	sehr häufig	häufig	häufig	unbekannt	keine Gingivitis, nur Tonsillitis selten bekannt	ziemlich häufig	unbekannt
3. Magenveränderungen	ziemlich häufig	häufig und stark	häufig	ziemlich selten	häufig und stark	fast konstant	fast konstant
4. Dünndarmveränderungen	ziemlich häufig	häufig und stark	häufig	selten	häufig und stark	und stark	fast konstant
5. Nekrotische Dickdarmveränderung	nicht selten	häufig	sehr häufig und ausgeprägt	selten	häufig	ziemlich selten	im Blinddarm konstant
6. Speicheldrüsenveränderungen	häufig	häufig	häufig	nicht zu selten	unbekannt	ziemlich häufig	unbekannt
7. Leberveränderungen	kommen vor, wie häufig ist nicht bekannt	kommen vor, wie häufig ist nicht bekannt	kommen vor, wie häufig ist nicht bekannt	nicht bekannt	häufig	häufig	häufig
8. Pankreasveränderungen	nicht erwähnt	nicht erwähnt	nicht erwähnt	nicht erwähnt	nicht erwähnt	häufig feststellt	Glykosurie zieml. häufig feststellt
9. Veränderungen der Luftwege	unbekannt	häufig und stark	unbekannt	sehr selten	selten	sehr selten	unbekannt
10. Lungenveränderungen	unbekannt	häufig	unbekannt	sehr selten	unbekannt	sehr selten	unbekannt
11. Veränderungen der Harnwege	selten	selten	nicht erwähnt	nicht erwähnt	selten	beobachtet, wie häufig nicht bekannt	nicht beobachtet
12. Nierenveränderungen	häufig	häufig	häufig	selten	häufig	häufig	sehr häufig
13. Veränderungen der Genitalsphäre	selten	selten	nicht erwähnt	nicht erwähnt	selten	sehr selten	nicht beobachtet
14. Nervenveränderungen	ziemlich selten	häufig	nicht erwähnt	selten	häufig	nicht selten	häufig b. starker Vergiftung
15. Zirkulationsveränderungen	nicht, selten, aber unbedeutend	häufig und in Form von Blutungen	häufig in Form von Blutungen	selten	häufig	häufig	nicht zu selten
16. Blutveränderungen	nicht festgestellt	nicht erwähnt	nicht erwähnt	nicht erwähnt	nicht erwähnt	beobachtet, wie häufig nicht bekannt	nicht beobachtet
17. Temperaturveränderungen	Temperaturerhöhung ziemlich häufig	Temperaturerhöhung ziemlich häufig	Temperaturerhöhung nicht selten	selten	Temperaturerhöhung	Temperaturerhöhung	Temperaturerhöhung
18. Störungen des Allgemeinzustandes	nicht selten, aber in versch. Graden	häufig und bedeutend	häufig und bedeutend	selten	häufig	nicht besonders hervortretend	nicht besonders hervortretend

einer Mehrzahl von Organen, teils Bilder mit weniger zahlreichen Symptomen, welche sich schließlich auf Veränderungen an einigen Stellen beschränken können.

3. Von den Organen, welche keine klinischen Symptome aufweisen, zeigen aber einige bei mikroskopischer Untersuchung beginnende pathologische Veränderungen, so daß *das mikroskopische Bild der Quecksilbervergiftung immer umfangreicher ist als das makroskopische*. Wenn ein quecksilbervergiftetes Tier also klinische Symptome z. B. nur vom Verdauungskanal und den Nieren zeigt, so kann man bei mikroskopischer Untersuchung sämtlicher Organe auch in anderen als den klinisch affizierten Krankheitserscheinungen entdecken, z. B. in der Leber, den Lungen usw.

4. *Bei diesem Wechsel der Quecksilbervergiftungssymptome gibt es einige Stellen, welche sehr oft erkrankt sind, andere, an denen mehr oder weniger selten Symptome auftreten*. Beispiele für die letztere Gruppe von Organen sind Körpermuskulatur, Lymphdrüsen, Milchdrüsen, für die erstere Nieren, Leber und besonders der Magendarmkanal, wenn nur die Vergiftung einen gewissen Grad erreicht.

5. *Organe, welche bei Quecksilbervergiftung vollkommen konstant Veränderungen darbieten, scheint es jedoch kaum zu geben, wenn nicht im Blinddarmsack des Kaninchens*.

So häufig Magendarmsymptome bei Quecksilbervergiftungen auch zu sehen sind, so bietet die Literatur doch Beispiele, wo diese nicht erwähnt sind, während Symptome an der Haut oder anderen Teilen hervortraten.

6. *Diesen Wechsel der Quecksilbersymptome findet man nicht nur für die verschiedenen Organe, sondern auch betreffs größerer Organe für deren verschiedene Teile*. So sitzen die Hautveränderungen an ziemlich wechselnden Stellen der Haut, und die Veränderungen des Magendarmkanals desgleichen. Am öftesten sind Coecum, Kolon und der untere Teil des Ileums der hauptsächliche Sitz der Veränderungen. Hiervon gibt es jedoch Ausnahmen. VON MEHRING erwähnt z. B. einige Experimente, bei denen Erbrechen das erste und stärkste Symptom war.

7. *Dieser Wechsel der Quecksilbervergiftungssymptome ist individuell sehr verschieden, weshalb das Bild der Quecksilbervergiftung für eine gewisse Tierart nur wenig bestimmt ist. Zwischen mehreren Tierarten gibt es jedoch ziemlich charakteristische Unterschiede*.

Sehr lehrreich ist ein Vergleich zwischen der Quecksilberschädigung des Menschen und derjenigen des Rindes. Einige Organe, wie der Magendarmkanal, die Nieren, die Speicheldrüsen, die Leber zeigen gleichartige Symptome sowohl bei Menschen wie bei Rindern, andere Organe, wie die Haut und das Nervensystem, erkranken bei Menschen seltener oder mit weniger ausgesprochenen, bei Rindern dagegen sehr oft und mit schweren Symptomen. Endlich haben wir eine dritte Klasse von Quecksilbersymptomen, welche bei Menschen nicht, bei Rindern dagegen oft und in schwerer Form vorkommen können, nämlich die Symptome in den Luftwegen (Bronchitis, Bronchopneumonie, Nasenausfluß, Nasenblutung usw.) und die zahlreichen Blutungen verschiedener Organe. Ganz und gar unbekannt sind jedoch solche Veränderungen bei Menschen nicht. KOBERT erwähnt in seinem Lehrbuch (S. 229 und 331) einige sehr seltene Beispiele solcher Veränderungen. Der Unterschied ist deshalb hier nur scheinbar qualitativ, in Wirklichkeit aber nur quantitativ.

Dieser Satz, daß der Unterschied der Quecksilberschädigung bei den verschiedensten Tierarten eigentlich nur quantitativ ist, tritt am deutlichsten bei den mikroskopischen Untersuchungen hervor, wie folgendes Beispiel zeigt: Bei der Sektion einer quecksilbervergifteten Katze finden wir Veränderungen

des Verdauungskanals und der Nieren, aber nichts anderes, bei einer quecksilbervergifteten Kuh dagegen Veränderungen im Verdauungskanal, in Nieren, Bronchien und Lunge; man könnte also die Ansicht berechtigt finden, daß ein prinzipieller und qualitativer Unterschied zwischen den Quecksilbervergiftungsbildern von Katzen und Kühen besteht, indem die ersteren resistente, die letzteren dagegen für die Giftwirkung empfängliche Lungen haben. Bei mikroskopischer Untersuchung findet man aber auch bei der Katze wohl wenig ausgeprägte, aber deutliche beginnende Veränderungen in den Lungen und Bronchien. Also auch hier nur ein quantitativer Unterschied.

Sehr wahrscheinlich verhält es sich deshalb so, daß *die Quecksilberwirkung im großen Ganzen überall gleichartig ist*, nur daß zwischen den verschiedenen Tierarten ein quantitativer Unterschied in der Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Organe besteht.

Von dieser Regel gibt es aber *eine ganz bestimmte Ausnahme*, nämlich für diejenigen Quecksilberveränderungen, die ich *nekrotische* nenne. Diese sind von ganz besonderer Art. Während die gewöhnlichen Quecksilberveränderungen *als eine Hyperämie* beginnen, zeigt diese andere Art schon im Anfang *nekrotische Gewebsveränderungen*¹. Dieser Unterschied ist von so prinzipieller Bedeutung, daß ich ihn als Einteilungsprinzip genommen habe und zwei Hauptarten von Quecksilberschädigung unterscheidet, nämlich 1. *hyperämische Quecksilberveränderungen* und 2. *nekrotische Quecksilberveränderungen*. Diese nekrotischen Veränderungen entstehen nur durch rein lokale Bedingungen, welche, wie wir unten näher sehen werden, darin bestehen, daß auf der Oberfläche, wo die nekrotischen Veränderungen auftreten, *Eiweißzersetzungsprozesse vorhanden sind*, und zwar in der Weise, daß *die Zersetzung bis zur Bildung von Schwefelwasserstoff (H₂S) geht*. Die nekrotischen Quecksilberveränderungen sind deshalb *die Folge einer Einwirkung nicht nur des Quecksilbers, sondern auch der lokalen Eiweißzersetzung, haben also eine doppelte Ätiologie*, nämlich 1. die Quecksilberwirkung und 2. die lokale Eiweißzersetzung. Da nun die Eiweißzersetzung durch gewisse Bakterien hervorgerufen wird, sind also die nekrotischen Quecksilberveränderungen *teils durch das Quecksilber und teils durch Bakterien bedingt*.

Wenn wir das Vorkommen der nekrotischen Quecksilberveränderungen näher untersuchen, so werden wir sehen, daß diese Veränderungen gerade an solchen Stellen, wo Eiweißzersetzung stattfindet, und niemals an anderen sich ausbilden. *Beim Menschen*, der ja gewöhnlich mit seiner Nahrung viel Eiweiß zu sich nimmt, kommt Eiweißzersetzung an zurückbleibenden Nahrungsresten in der Mundhöhle vor und außerdem im Inhalte des Dickdarms, vielleicht auch in einigen Fällen im angrenzenden Blinddarm und Enddarm, und gerade an diesen Stellen ist es, wo man die nekrotisch-ulcerösen Veränderungen antrifft. Im Gegensatz zum Menschen gelangt bei *allen Grasfressern* wie Pferden, Rindern, Schafen, Kaninchen, Meerschweinchen usw. mit dem Essen kaum etwas Eiweiß in die Mundhöhle, sondern hauptsächlich Kohlenhydrate und Cellulose. Nach meiner oben aufgestellten These sollten sie deshalb auch keine ulceröse Stomatitis bekommen. Tatsächlich verhält es sich auch so, jedoch mit einer großen Ausnahme, indem diejenigen Grasfresser, welche Wiederkäuer sind, Stomatitis bekommen. Wir treffen hier also auf einen Widerspruch, der jedoch nur scheinbar ist. Wenn die Wiederkäuer nämlich auch von einem nur Kohlenhydrate und Cellulose enthaltenden Futter leben, so wird dieses doch im Wanst nud Netzmagen mit eiweißhaltigem Sekret gemischt, so daß der zum Wiederkäuen aufgestoßene Brei eiweißhaltig ist. Dagegen wird das Futter durch Beimischung

¹ Vgl. die Untersuchungen von OVERBECK S. 188 letzter Absatz unter Ziffer 3, wo der Charakter der Nekrose erwähnt ist.

des Speichels in der Mundhöhle nicht eigentlich eiweißhaltig, denn der Speichel ist das eiweißärmste Sekret des Körpers. Den nicht wiederkäuenden Grasfressern können selbst so große Dosen Quecksilber gegeben werden, daß die Vergiftung letal endet, sie bekommen doch niemals eine nekrotisch-ulceröse Stomatitis, selbst Pferde nicht, auch wenn sie infolge eines Zahnleidens zu gewissen Mundveränderungen prädisponiert scheinen.

Wenn diese Grasfresser aber an irgendwelchen Stellen im Verdauungskanal eine Eiweißzersetzung bekommen, so können auch hier nekrotische Quecksilberveränderungen auftreten. In dem großen Blindsack des Kaninchens, wo das Futter durch Zumischung eiweißhaltigen Sekrets von dem höher gelegenen Verdauungskanal eiweißhaltig geworden ist, und wo man meistens H_2S mit Bleizuckerpapier nachweisen kann, gehören nekrotische Veränderungen zu den konstantesten Quecksilberveränderungen, die man überhaupt kennt.

Die fleischfressenden Tiere, Hunde, Katzen usw., die natürlich Eiweißzersetzung in der Mundhöhle haben, bekommen oft, aber nicht immer, ulceröse stomatitische Veränderungen, also ganz wie die Menschen. Die Ursache dafür, daß diese ulcerösen Prozesse im Munde bei ihnen nicht immer auftreten, will ich unten im Zusammenhang mit der näheren Beschreibung der Stomatitis auseinandersetzen. Die nekrotischen Veränderungen im Dickdarm bei Hunden und Katzen vermißt man ab und zu, und wenn vorhanden, sind sie schwächer ausgebildet als bei den Menschen, was ganz natürlich ist, da sich in dem kurzen Dickdarm der Hunde und Katzen, welchen das Futter ziemlich rasch passiert, viel schwerer Zersetzungsprozesse entwickeln können als in dem langen Dickdarm der Menschen, wo der Darminhalt viel längere Zeit verweilt.

Je mehr man sich in diese Untersuchung vertieft, desto sicherer kann man feststellen, daß die *nekrotischen Quecksilberveränderungen nur an solchen Schleimhautstellen auftreten können, wo sich eine Eiweißzersetzung zu entwickeln vermag*. Auf diese Frage der Abhängigkeit der nekrotischen Quecksilberveränderungen von der Eiweißzersetzung mit H_2S -Entwicklung auf der Oberfläche der Schleimhaut will ich unten noch zurückkommen.

Bevor ich zur näheren Betrachtung der verschiedenen Quecksilberveränderungen übergehe, will ich meinen Standpunkt gegenüber der gewöhnlichen Ansicht präzisieren, daß *die Gewebsveränderungen bei Quecksilberschädigung durch die Elimination des Quecksilbers bedingt seien*. Nach dieser Ansicht sollten z. B. die Veränderungen an der Darmmucosa infolge der Eliminierung des Quecksilbers durch diese Schleimhaut entstehen usw. Ich habe im Gegensatz hierzu *nur an einer einzigen Stelle eine Schädigung finden können, die durch Elimination direkt bedingt ist, nämlich die Schädigung des sekretorischen Nierenepithels*. *Sonst haben meine Untersuchungen mir ganz andere Ursachen für die Gewebsschädigung gezeigt als die Quecksilberelimination, welche im Gegenteil in mehreren Organen als eine Folge der Gewebsschädigung und nicht als ihre Ursache sich herausstellt, was ich unten näher besprechen werde* (S. 215, Ziffer 8).

III. Hyperämische Quecksilberschädigungen.

A. Die Quecksilberschädigung der Haut. Dermatitis mercurialis, Exanthema mercuriale.

Wenn wir von gewissen früheren Andeutungen (BONET in Genf 1684 und JUSSIEU in Paris 1719) absehen, hat BENJAMIN BELL in Edinburg als erster im Jahre 1793 Hautausschläge bei innerlicher wie bei äußerlicher Anwendung verschiedenartiger Quecksilberpräparate beschrieben, und zwar lokal oder verbreitet, in Form von masernähnlichen Flecken, Urticaria, Erythem und Bläschen. Ein

geschichtlicher Überblick ist in meiner Monographie zu finden. Hier teile ich nur das Wichtigste mit. Schon 1804 ist von GEORG ALLEY in Dublin die erste Monographie über dieses Hautleiden geschrieben worden, in welcher er den Namen „Hydrargyria“ vorgeschlagen hat. Eine neue Auflage 1810 enthält (S. 44) eine Tabelle mit 43 Fällen von Hydrargyria, unter welchen ALLEY 14 Fälle als eine besonders schwere Form, *Hydrargyria maligna*, unterscheidet. Von diesen 14 Fällen mit *Hydrargyria maligna* endeten nicht weniger als 8 tödlich. Von einer großen Reihe Autoren (J. GREGORY, MORIATRY, JOHN PEARSON, JOSEF, FRANK, BATEMAN, SCHMALZ, DEVERGIE, L. V. LAGNEAU, CRAWFORD) wurden verschiedene andere Namen für dieses neue Hautleiden vorgeschlagen, wie *Erythema mercuriale*, *Lepra mercurialis*, *Eczema mercuriale*, *Exanthema mercuriale*, *Spilosis mercurialis*, *Erysipelas mercurialis* und *Eczema rubrum*.

Schon ziemlich früh hatte man also nicht weniger als 8 Namen für diese mercuriellen Hautveränderungen, was auf ein variierendes Aussehen schließen läßt. Keiner der genannten Autoren scheint daran gezweifelt zu haben, daß diese Hautveränderungen durch die Wirkung des Quecksilbers hervorgerufen würden, wenngleich einige, besonders CRAWFORD, außerdem noch andere Ursachen für ihr Auftreten als möglich annahmen. Daß die Schüler von MATHIAS und die sogenannten *Avirulisten* diese Hautveränderungen nicht als syphilitische betrachteten, sondern sie gern als Folge der Quecksilberwirkung ansahen, ist ganz natürlich. In derselben Weise hat auch DIETERICH in seiner 1837 erschienenen Monographie: „Die Mercurialkrankheit in allen ihren Formen“ diese Hautausschläge dargestellt, und C. PH. FALCK beschreibt 1855 in VIRCHOWS Handbuch eingehend die Hydrargyria oder das Eczema mercuriale.

Die mercurielle Natur dieses Leidens ist aber von anderen Autoren bestritten worden, wie von CULLERIER und RATIER, welche sagen: „Qu'on a souvent attribué au mercure des syphilides développées pendant le traitement“ und von CAZENAVE, der 1839 behauptet: „L'hydrargyrie est donc une maladie imaginaire“. Ferner spricht SIMON sehr deutlich von einer „confusion perpétuelle“ zwischen mercuriellen und syphilitischen Symptomen, und viele andere drücken sich mehr oder weniger in ähnlicher Weise aus.

OVERBECK erkennt dagegen 1861 gewisse Hautausschläge als mercurielle, und KUSSMAUL widmet in seinem Werk die Seiten 303—325 diesem Hautleiden, für welches er eine neue Benennung „*Dermatitis mercurialis*“ einführt. Ferner haben AUER, BAZIN und FERRAND diese Hautveränderungen als mercurielle beschrieben, und FOURNIER ist auch in seiner „*Traitement de la syphilis*“ derselben Meinung und behält die alte Benennung „Hydrargyrie“ bei.

Späterhin findet man keinen Zweifel mehr darüber, daß das Quecksilber Hautveränderungen hervorrufen könne, und die Mitteilungen über dieses Thema werden zahlreicher. Während des Dezenniums 1870—79 kenne ich 11 solcher Arbeiten, im Dezennium 1880—89 nicht weniger als 27 und zwischen 1890 und 1899 sogar 66. Danach werden aber die Veröffentlichungen zu dieser Frage etwas spärlicher: 1900—1909 sind es 34 und 1910—1921 nur 15.

Die klinischen Formen der mercuriellen Hautschädigungen sind infolge aller dieser Arbeiten gut bekannt. Literatur findet man in den Arbeiten von ROSENTHAL, BOSSARD und TOMASCZEWSKI und im Literaturverzeichnis meiner Monographie.

Übereinstimmend heben alle Autoren hervor, daß das klinische Bild der mercuriellen Hautveränderungen *außerordentlich polymorph* ist, weshalb den durch das Quecksilber hervorgerufenen Veränderungen keine spezifischen Merkmale zukommen. Diese Variationen betreffen: 1. die Art der Quecksilber-einwirkung, 2. die Art der Hautveränderungen, 3. die Lokalisation, 4. die Art

und Schnelligkeit der Ausbreitung der Hautveränderungen und 5. das gleichzeitige Vorkommen anderer Veränderungen mercurieller Natur.

Diese fünf Punkte lassen sich folgendermaßen besprechen:

1. Das Quecksilber kann Hautschädigungen hervorrufen, auf welchem der bekannten Resorptionswege es auch aufgenommen sein mag, eingenommen per os, eingeatmet als Quecksilberdampf, resorbiert durch Haut- oder Schleimhautläsionen oder von eingespritzten Quecksilberdepots.

Wenn aber auch der Einführungsweg gleichgültig ist, sodaß das Quecksilber, von welcher Stelle es auch resorbiert sein mag, dieselben Hautveränderungen hervorruft, so scheinen doch für das einzelne Individuum die verschiedenen Resorptionswege nicht ganz gleichwertig zu sein. Es sind mehrere Fälle bekannt, in denen Personen nur durch einen bestimmten oder mehrere bestimmte Resorptionswege und durch keinen anderen Weg mercurielle Hautveränderungen bekommen haben. Viele Beispiele in meiner Monographie zeigen ganz deutlich, daß es eine individuelle Verschiedenheit gibt betreffs der Bedeutung der Resorptionswege für das Entstehen der mercuriellen Hautveränderungen.

Die Resorption der verschiedenen Quecksilberpräparate zeigt ein ähnliches Verhalten. Wenigstens so viel ich weiß, sind von all den unzähligen verschiedenen Quecksilberpräparaten Fälle bekannt, in denen sie Hautveränderungen hervorrufen, wenn auch einige öfter, andere seltener. Individuell ist aber ein ähnlicher Unterschied wie bei den Resorptionswegen festgestellt. Ein Patient bekommt z. B. Ausschlag von Protojoduretpillen, verträgt aber Sublimatpillen; ein anderer bekommt Hautausschlag nach Injektionen von Hydrargyrum salicylicum, verträgt aber Kalomelinjektionen usw.

Ferner können bei einer und derselben Person verschiedene Behandlungsmethoden (ob der Resorptionsweg oder das Mittel hier Schuld tragen, ist schwer zu wissen) verschiedene Arten von Hautveränderungen hervorrufen. Ein Fall von ASCHERSON bekam nach Kalomel per os ein universelles scharlachähnliches Erythem, nach metallischem Quecksilber in den Hosen gegen Pediculi pubis eine Urticaria.

Die resorbierte Quecksilbermenge, die nötig ist, um Hautveränderungen hervorzurufen, ist außerordentlich verschieden, braucht aber bei besonderen Individuen nur äußerst klein zu sein, in welchen Fällen man von Überempfindlichkeit spricht. Selbst die minimalsten Quecksilberspuren können bei gewissen Personen Hautveränderungen zur Folge haben. Man spricht da von Quecksilber-Idiosynkrasie, die man gar nicht selten findet.

Die wirkliche Ursache der mercuriellen Hautveränderungen liegt deshalb eigentlich nicht in der Größe der Quecksilberdosis, sondern in einer individuellen Überempfindlichkeit oder Idiosynkrasie. Jedoch spielt bei nicht sehr empfindlichen Personen die eingeführte Quecksilbermenge die Rolle, daß die Patienten eine gewisse Dosis tolerata haben und um so schwerere Hautveränderungen bekommen, je mehr die Quecksilberdosis diese Grenze überschreitet.

Die individuelle Prädisposition ist nicht überall dieselbe, sondern kann an gewissen Körperteilen oder Organen größer sein, an anderen geringer, weshalb man von einer besonderen Organprädisposition, Organempfindlichkeit oder Organidiosynkrasie sprechen kann. Gewöhnlich bleibt die Quecksilberempfindlichkeit während des ganzen Lebens unverändert. Schwankungen kommen jedoch nicht allzu selten vor, teils als Folge besonderer körperlicher Veränderungen, wie solchen in der Konstitution, in der Quecksilberausscheidung, infolge gewisser Krankheiten, teils als Folge eines Klimawechsels, teils ohne daß ein Grund gefunden werden kann.

In einigen Fällen scheint eine Gewöhnung an Quecksilber einzutreten, so daß größere Dosen vertragen werden können, in anderen Fällen dagegen eine

Steigerung der Sensibilität gegen Quecksilber. Man spricht sogar von einer *Anaphylaxie* gegen Quecksilber. Ab und zu sieht es aus, als ob eine Quecksilberidiosynkrasie vererbt werden könnte (Beispiele zu all diesen Fragen in meiner Monographie).

2. *Die Art der Hautveränderungen bei Quecksilberschädigung ist sehr verschieden, und zwar sind beschrieben:* erythematöse Flecken, teilweise follikulär angeordnet, oder follikuläre Papeln, oft nach NEISSER, mit einer eigentümlichen violettroten Farbe; diffuses Erythem; Urticariaquaddeln oder verschiedene urticarielle Erscheinungen oder circumscribede Ödembildungen; Blasen, und zwar teils kleine, miliariaähnliche, teils größere pemphigusartige; Blutungen, teils punktförmige, teils größere, purpuraähnliche; ferner Pusteln von verschiedener Größe und nach Eintrocknen derselben Borken und Krusten; nässende und krustöse Hautpartien, das Bild eines echten nässenden Ekzems zeigend; entzündliche Hautinfiltrationen; Pigmentierung; schließlich am Ende der Krankheit, besonders nach ausgebreiteten erythematös-urticariellen Erscheinungen Schuppung, welche mitunter die größten Dimensionen annehmen kann.

Eine besondere Stellung unter allen Hauterscheinungen nach Quecksilbergebrauch nimmt die sogenannten *Folliculitis* oder *Acne mercurialis* ein. Sie wird bekanntlich durch die Wirkung der in die Haarbälge eingedrungenen grauen Salbe besonders bei stark behaarten Personen hervorgerufen und breitet sich nie außerhalb des eingeübten Hautbezirkes aus. Ferner werden „*flüchtige Dermatitiden*“ an den Gelenkbeugen (namentlich den Achselhöhlen und Inguinalbeugen) nicht so selten erwähnt. Meist von ephemeren Dasein, kommen sie ausschließlich nach äußerer Applikation vor. In Anbetracht ihrer besonderen Stellung unter den mercuriellen Affektionen und ihrer ohne Zweifel andersartigen Pathogenese sollen *Acne mercurialis* und Gelenkbeugeneritheme hier nicht weiter besprochen werden.

3. *Die Lokalisation der mercuriellen Hautveränderungen zeigt starke Variationen.* Bei äußerer Applikation von Quecksilbermitteln gehen die Veränderungen fast immer von den Applikationsstellen des Quecksilbermittels aus. Bei innerer Anwendung kann der Ausschlag von allen möglichen Körperteilen seinen Ausgang nehmen. Eine Prädilektionsstelle aus der Literatur herauszufinden, ist mir nicht gelungen. Meine eigenen Zusammenstellungen in dieser Hinsicht werden unten (S. 199 Absatz 5) besprochen. Als eine Eigentümlichkeit können „*die fixen Quecksilberexantheme*“ (HÜBSCHMANN, LANGER, HOFERT) erwähnt werden, die nach jeder Einverleibung von Quecksilber, und zwar nach einer bestimmten Zeit und an einer bestimmten Hautstelle immer wieder rezidivieren und eine längere oder kürzere aber immer dieselbe Zeit bestehen bleiben.

4. *Die Art und Schnelligkeit der Ausbreitung wechseln wohl sehr, aber die verschiedenen Autoren stimmen doch in bezug auf diese Angaben ziemlich gut überein.* Die mercuriellen Hautveränderungen bleiben selten auf ihrer Ausgangsstelle lokalisiert, sondern haben eine starke Tendenz, sich auszubreiten, was manchmal sehr langsam geht, manchmal so schnell, daß binnen 24 Stunden der Ausschlag ganz universell ist. Dieses Fortschreiten findet in zweierlei Art statt: 1. kontinuierlich längs der Hautoberfläche und 2. auf mehr oder weniger entfernte Stellen überspringend.

5. *Das gleichzeitige Vorkommen anderer Veränderungen mercurieller Natur ist nicht gewöhnlich.* Im Gegenteil scheinen die Hautveränderungen in der Regel allein aufzutreten. FOURNIER, ROSENTHAL und G. LEWIN sprechen sich in dieser Hinsicht ganz positiv aus. Auch meine eigene Erfahrung stimmt ziemlich gut mit dieser Anschauung überein, wenn ich mich auch nicht ganz so bestimmt äußern möchte wie ROSENTHAL, sondern mehrere Ausnahmen kenne. Solche

sind auch in der Literatur zu finden. BOSSARD hat unter 34 Fällen von mercuriellen Hautveränderungen nicht weniger als 7 Fälle, welche neben Hautveränderungen andere Lokalisationen von Quecksilberschädigungen aufweisen. Im großen und ganzen tritt jedoch das mercurielle Hautleiden allein auf. Dies ist ein sehr deutliches Beispiel dafür, daß die Empfindlichkeit für Quecksilber nicht im ganzen Körper, sondern nur in gewissen Organen liegt. Dies hat schon JADASSOHN 1898 (Handbuch der Inneren Medizin von EBSTEIN-SCHWALBE, 1. Aufl. Bd. 3, I. Teil) und nach ihm TOMASCZEWSKI 1904 nachgewiesen.

Eine gewöhnliche Begleiterscheinung der mercuriellen Hautveränderungen ist das *Fieber*, das jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit *nicht die Folge der Hautveränderungen ist, sondern unabhängig von diesen entsteht*. Sie können vielleicht beide durch eine gemeinsame Quecksilberschädigung im Innern des Körpers (dem Nervensystem?) hervorgerufen werden und deshalb oft zusammen auftreten (siehe Näheres in meiner Monographie).

Infolge aller dieser verschiedenen Variationen können die mercuriellen Hautaffektionen manchmal anderen Hautkrankheiten ähnlich scheinen, wie *Morbilli, Scarlatina, Erysipelas, Pemphigus vulgaris, Erythema exsudativum multiforme, Purpura, Rubiola* und noch anderen (siehe meine Monographie).

Eine Folge dieses wechselnden Aussehens ist ferner, daß man, um eine treffende Benennung zu haben, ein sehr umfassendes Wort wählen muß. Deshalb finde ich den Ausdruck *Dermatitis mercurialis* angebracht, weil er nur mercurielle Hautveränderung bedeutet, und ferner aus dem gleichen Grunde *Exanthema mercuriale*. Wenn die Veränderungen auf Schleimhäute übergehen, brauche ich die Bezeichnung *Enanthema mercuriale*.

Trotz der sehr wechselnden Erscheinungsformen der mercuriellen Dermatosen will ich doch zwei verschiedene Gruppen unterscheiden, nämlich 1. *Dermatitis mercurialis simplex (Exanthema mercuriale simplex)* und 2. *Dermatitis mercurialis complicata seu infecta (Exanthema mercuriale complicatum seu infectum)*. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen liegt aber nicht so sehr in den wechselnden klinischen Formen, wie vielmehr in Verlauf, Pathogenese und histologischen Veränderungen.

1. **Exanthema mercuriale simplex** ist charakterisiert durch einen regelmäßigen und ziemlich kurzen oder sogar beschleunigten Verlauf. Die Symptome können wohl in manchen Fällen sehr heftig und ausgebreitet sein (hohes Fieber, starke Hautrötung, heftiges Jucken, universeller Ausschlag), aber nachdem sie ihren Höhepunkt erreicht haben, gehen sie regelmäßig ohne neue Exacerbationen zurück, wenn nur das Quecksilber aus dem Körper ausgeschieden ist. Die Hautveränderungen, die man hier findet, sind Hautrötung, Urticariabildung, diffuse ödematöse Hautdurchtränkung, circumscriptes Ödem und oberflächliche Hautbläschen. Seltener sind Blutungen und eine gewisse Hautinfiltration, die sich jedoch in mäßigen Grenzen hält. Den Abschluß der Hautveränderungen bildet eine Schuppung, deren Stärke hauptsächlich der Stärke des Ödems proportional ist; und da nicht immer eine Ödembildung auftritt, kann auch die Schuppung fehlen. Dagegen sieht man in diesen Fällen im Gegensatz zu der anderen Gruppe keine ausgebildete Hautentzündung mit inflammatorischem Infiltrat und Exsudatbildung.

Die Dauer dieser Krankheitsformen ist sehr verschieden, geht aber gewöhnlich der Schwere der Veränderungen parallel. Leichte Erkrankungen haben also einen entsprechend kurzen Verlauf. So sind in einem meiner Fälle die Veränderungen binnen 24 Stunden verschwunden, ebenso wie in den Fällen von CLAËSSON und BRUCK, und in anderen Fällen haben sie nur 2 Tage gedauert. Bei schweren Veränderungen dagegen nimmt die Rückbildung längere Zeit in Anspruch, z. B. 2 bis 3 Wochen oder noch mehr. Meine histologischen und

experimentellen Studien haben mich dahin geführt, diese Hautveränderungen als reine Quecksilberwirkungen anzusehen.

2. **Exanthema mercuriale complicatum seu infectum** ist charakterisiert durch einen unregelmäßigen, sehr langen, manchmal über mehrere Monate sich erstreckenden Verlauf, oft mit abwechselnden Besserungen und Exacerbationen. Die Hautveränderungen zeigen ein *sehr* wechselndes Bild, gewöhnlich ist jedoch die Haut in größeren oder kleineren Gebieten mehr oder weniger entzündet, mit inflammatorischem Infiltrat und Exsudat, nässend oder eitrig, hier und da mit Krusten oder Borken belegt. Vesiculäre oder sogar bullöse Abhebungen kommen nicht selten vor. Die Flüssigkeit ist sowohl in den Blasen wie auf der nässenden Hautoberfläche stark eiweißhaltig, in einigen Fällen eitrig oder übelriechend, ausnahmsweise sogar stinkend und brandähnlich. Die Haut hat manchmal eine schmutzige Farbe angenommen, und Blutungen kommen reichlicher vor als bei der vorigen Form. Die Schuppung ist gewöhnlich sehr stark und großblättrig; die Temperatur wechselnd, zeitweise hochfebril, zeitweise niedriger oder sogar normal. Nicht selten sind schwere Allgemeinerscheinungen und Symptome an den inneren Organen vorhanden, und in diesen Fällen ist die Prognose quoad vitam zweifelhaft oder sogar schlecht.

Da die Hautveränderungen dieser beiden Gruppen große Mannigfaltigkeit zeigen und nicht immer schwere Symptome darbieten, und andererseits die Fälle der ersten Gruppe gleichfalls Hautentzündungen aufweisen können, so kann es manchmal ziemlich schwer sein, im Einzelfalle zu bestimmen, welcher Gruppe der Fall angehört. Der Unterschied liegt ja eigentlich nicht in den klinischen Veränderungen, sondern in der Pathogenese. Die Fälle der ersten Gruppe beruhen auf reiner Quecksilberwirkung; bei denen der zweiten Gruppe ist dagegen zu der Quecksilberwirkung noch ein zweites Moment dazugekommen; deshalb die Bezeichnung „complicatum“. Der weitere Verlauf und die histologischen Untersuchungen zeigen deshalb deutlich die Natur des Krankheitsprozesses.

Es hat auch früher nicht an Versuchen gefehlt, die mercuriellen Dermatosen in verschiedene Gruppen einzuteilen (siehe meine Monographie).

Ich verweise ferner auf eine kleine Kasuistik von 28 Fällen Exanthema mercuriale simplex und 10 Fällen Exanthema mercuriale complicatum in meiner Arbeit „Über mercurielle Dermatosen“, Arch. f. Dermatol. und Syphilis Bd. 141, S. 359, 1922.

Diese 38 Fälle sind meistens (31 Fälle) aufgetreten infolge von Injektionen von Hydrargyrum salicylicum, nach sehr verschiedenen Intervallen (1—39 Tage) nach Beginn der Behandlung und nach Anwendung sehr verschiedener Quecksilberdosen. Die Fälle haben sehr verschiedene Anfangsformen gehabt, nämlich erythematöse Flecken; rote, folliculäre Papeln; Urticariaquaddeln; circumscribtes Ödem und Blutungen. Die Lokalisation der Anfangsefflorescenzen war in 34 Fällen (also in 90%) an den Extremitäten, und zwar in 20 Fällen (= 53%) an deren peripheren Teilen. Deshalb ist anzunehmen, daß *diese Gegenden als Prädilektionsstellen des auftretenden Quecksilberexanthems* anzusehen sind. Nach meinen Beobachtungen über andere Anfangsstellen der mercuriellen Ausschläge scheint es mir, als wenn immer *kalte und cyanotische Hautstellen mehr prädisponiert wären als wärmere Hautstellen mit normaler Blutverteilung*. So wird die Lokalisation der mercuriellen Exantheme derjenigen *der syphilitischen Exantheme ziemlich entgegengesetzt*. Eine tabellarische Zusammenstellung meiner 38 kasuistischen Fälle ist in der Monographie zu finden.

Das histologische Studium der mercuriellen Dermatosen ist viel jüngeren Datums als das klinische. Als erster — soviel ich gefunden habe — hat BECK 1895 histologische Untersuchungen bei 3 Fällen und dann 1897 FISICHELLA

bei einem letal verlaufenden Fall angestellt. Genauere histologische Studien über die mercuriellen Dermatosen haben 1902 EHRMANN, sowie E. HOFFMANN und 1911 JULIUSBERG veröffentlicht. Keine von diesen histologischen Untersuchungen hat ein spezifisches Merkmal für die Veränderungen bei den mercuriellen Hautleiden zutage gebracht. E. HOFFMANN betont das Vorhandensein zahlreicher eosinophiler Leukocyten, was aber nichts Charakteristisches darstellt. Diese Zellen kommen bei einer großen Zahl von Haut- und Schleimhautveränderungen vor, auch bei anderen Entzündungen. Aber trotz dieses Mangels der Entdeckung spezifischer Veränderungen haben doch die histologischen Untersuchungen mir gute Aufklärung über das Wesen und die Pathogenese der mercuriellen Hautveränderungen gegeben. Die mikroskopischen mercuriellen Hautveränderungen werden in meiner Arbeit „Über mercurielle Dermatosen“, Arch. f. Dermatol. und Syphilis Bd. 141, S. 342–407, 1922 durch die Abb. 1–13, Taf. I–VIII illustriert.

Durch histologische Untersuchung der Umgebung der mercuriellen Effloreszenzen habe ich *früher als irgendwelche anderen Gewebsveränderungen* eine *Dilatation der kleinen Blutgefäße* feststellen können und gleichzeitig hiermit — nicht immer, aber sehr oft — eine *Transsudation aus den Blutgefäßen*, jedoch der Gefäßdilatation nicht proportional, sondern bald verhältnismäßig stark, bald verhältnismäßig schwach. Die Gefäßdilatation findet man im Gefäßnetz des Corpus papillare, um die Talg- und Schweißdrüsen herum und besonders in den Gefäßschlingen der Papillen, wo die Dilatation oft die stärkste ist. Nach diesen Anfangserscheinungen — in einem *zweiten Stadium*, wenn man so will — nimmt das Ödem zu, dringt ins Rete Malpighii und dann in die Hornschicht ein, wo kernhaltige Zellen auftreten. Ferner setzt eine Zellenvermehrung ein, teils in der Cutis, wo sich eine Perithelienvermehrung entwickelt und zu perivascularären Zellinfiltraten führt, teils im Rete Malpighii, wo Mitosen erscheinen.

Einige Fälle zeigen nur diese Veränderungen mehr oder weniger stark, und zwar solche Fälle, die wir als Exanthema mercuriale simplex bezeichnet haben. Nur findet man in der Epidermis am Ende der Krankheit einen parakeratotischen Prozeß.

In anderen Fällen sieht man neue Veränderungen auftreten und kann von einem *dritten Stadium* sprechen. Zu diesen neuen Veränderungen, die in Massen von polynucleären Leukocyten, Rundzellen von unbestimmter Form und Infiltrationszellen besteht, kommt gleichzeitig *eine Bakterienentwicklung an der Oberfläche* hinzu. Unter diesen Zellen befinden sich zahlreiche eosinophile Zellen, und zwar in den Blutgefäßen und im Gewebe, wo sie teils runde, teils mehr langgestreckte und eckige Formen aufweisen. Endlich findet man langgestreckte eosinophile Zellen mit langem, stäbchenförmigen oder ovalen Kern in der kernhaltigen Hornschicht. Die ersten Leukocytenansammlungen trifft man gewöhnlich unmittelbar *unter der basalen Hornschicht* oberhalb des Rete Malpighii in dem durch die Abhebung der Hornschicht gebildeten Raum. Die Anzahl dieser kleinen Abscesse wechselt sehr beträchtlich. Bei fortschreitender Entwicklung des Prozesses sieht man Leukocyten vereinzelt oder in Haufen von den erwähnten Abscessen nach abwärts ins Rete Malpighii hinabdringen. Sie werden um so spärlicher, je tiefer man ins Rete hinabkommt, und in der Cutis finden sie sich gar nicht oder nur sehr spärlich vor. Dies alles zeigt uns also, daß wir es hier mit einer *Eiterbildung von der Oberfläche her* zu tun haben, die allmählich tiefer dringt. Das setzt notwendig eine oberflächliche Infektion voraus, und man sieht auch in diesem Stadium die ganze Hornschicht von vegetierenden Bakterienmengen, und zwar Kokkenhaufen, in verschiedenen Richtungen durchsetzt.

Ferner entsteht in diesem Stadium ein mehr diffuses Zellinfiltrat im Bindegewebe mit Mastzellen und Plasmazellen und mit ungleichmäßig zerstreuten Blutkörperchen.

Wenn Entzündung und Eiterbildung, wie in einigen Fällen, stark zunehmen, kann man von einem *vierten Stadium* sprechen.

Bei experimentell vergifteten Tieren findet man diese Veränderungen in der Epidermis nicht, aber die Gefäßdilatationen im Corpus papillare sind auch hier sehr stark entwickelt.

Die histologischen Untersuchungen der mercuriellen Dermatosen zeigen also sehr deutlich, worin der prinzipielle Unterschied zwischen den beiden von mir aufgestellten Formen, simplex und complicata, besteht. Bei Dermatitis simplex haben wir Veränderungen, die nur eine Quecksilberwirkung sind, bei Dermatitis complicata haben wir Entzündungen, Eiterbildungen und Bakterienentwicklung von der Oberfläche her, also eine von der Oberfläche kommende Infektion, weshalb ich diese Form auch *infecta* genannt habe. Daß die Infektion sich entwickelt, scheint mir die Folge der Hyperämie und Transsudation zu sein. Wenn die Epidermis mit stark eiweißhaltigem Transsudat durchdrungen wird, so bekommen wohl die Bakterien in der Hornschicht bessere Bedingungen für ihre Entwicklung, und es entsteht eine Infektion, gefolgt von Entzündung und Eiterbildung. Das Resultat der Infektion hängt nun davon ab, welche Bakterien auf der Hautoberfläche vegetieren und durch die Quecksilberwirkung (hauptsächlich die Transsudatbildung) zur Entwicklung kommen. Gewöhnliche, nicht sehr virulente Eiterkokken rufen nur eine ganz einfache Hautentzündung hervor, hochvirulente, erysipelähnliche Kokken dagegen eine heftige, erysipeloide Entzündung (Erysipelas mercuriale). Das variierende Aussehen der mercuriellen Dermatosen hängt deshalb teilweise von der Art der Hautflora ab. Wahrscheinlich ist das mercurielle Transsudat sehr reich an Eiweiß (s. S. 205 und 206), reicher als andere Transsudate, und kann deshalb das durchdrungene Gewebe in einen für die Bakterien sehr guten Nährboden umwandeln.

In meiner Monographie bin ich auf diese interessante Frage näher eingegangen und behandle dort auch die Frage, wie das Quecksilber die Gefäßerweiterung und Transsudatbildung verursacht. Ich bin hierbei zu dem Resultat gekommen, daß *die toxische Wirkung des Quecksilbers durch Sympathicuslähmung eine Gefäßdilatation mit Transsudatbildung hervorruft*. Wir haben ferner oben bereits gesehen, daß die mercuriellen Veränderungen von einer gewissen Prädisposition abhängen, und zwar von einer Prädisposition der verschiedenen Organe, weshalb wir von einer besonderen Organempfindlichkeit gesprochen haben. *Die mercurielle Organempfindlichkeit* scheint mir deshalb *ihren Sitz in denjenigen sympathischen Ganglienzellen zu haben, die zu einem gewissen Organ gehören, entweder zentral oder peripher oder an beiden Stellen*. TOMASCZEWSKI hat allerdings eine ganz andere Meinung und sucht die Quecksilberempfindlichkeit in den Organzellen selbst und nicht in den zugehörigen sympathischen Ganglienzellen.

Aus diesen meinen Studien habe ich versucht, eine **rationelle Therapie** gegen die mercuriellen Dermatosen zu deduzieren. Eine solche Therapie muß sich natürlich teils *gegen das Vorhandensein des Quecksilbers* überhaupt, teils *gegen die Gefäßerweiterungen* und teils *gegen die Bakterienentwicklung* richten. Deshalb versuche ich:

1. die Ausscheidung des Quecksilbers zu befördern,
2. den Gefäßerweiterungen in der Haut entgegenzuwirken,
3. die Bakterienentwicklung in der Haut zu verhindern.

Die Ausscheidung des Quecksilbers kann man nur in geringem Umfange durch Mittel befördern, welche die Herz- und Nierentätigkeit steigern.

Den Gefäßerweiterungen entgegenzuwirken, habe ich zuerst mit Adrenalin und ähnlichen sympathicusreizenden Mitteln versucht. Diese Methode hat sich aber für die Praxis nicht bewährt. Die Gefäßverengung durch Adrenalin dauert zu kurze Zeit an und kann von einer Gefäßparese gefolgt werden. Deshalb kann ich *die Adrenalinbehandlung höchstens im allerersten Anfangsstadium des Quecksilbererythems zum Versuch empfehlen*.

Dagegen habe ich nunmehr eine andere Behandlungsmethode gegen die Gefäßerweiterung, nämlich die mit sauerstoffabgebenden Mitteln, deren Wirkung wahrscheinlich mit der Hautatmung zusammenhängt. Diese verhält sich nämlich ganz analog wie die Lungenatmung. Wenn man die Hautatmungen durch Applikation von reduzierenden Mitteln auf der Hautoberfläche behindert, so bekommt man eine Gefäßerweiterung. Wenn man aber mit oxydierenden Mitteln auf der Hautoberfläche eine Sauerstoffentwicklung hervorruft, so atmet diese Stelle der Haut leichter, und die Gefäße verengern sich. Als sauerstoffabgebende Mittel habe ich zwei angewandt: erstens eine Salbe mit Wasserstoff-superoxyd:

Solut. hydrogenii superoxydat. 30% g 30
Eucerini anhydrici g 100

und zweitens eine 2% ige Lösung von übermangansaurem Kali zum Waschen, bis eine braune Schicht von Mangansuperoxyd zurückbleibt. Beide Mittel werden mehrmals am Tage appliziert. Die Waschungen mit übermangansaurem Kali finde ich besonders gut, und wenn früh in dem erythematösen Stadium damit behandelt wird, gelingt es oft, das Erythem in 1—2 Tagen zu heilen. Hierin sehe ich wieder einen Beweis dafür, daß die Pathogenese der beginnenden Quecksilberdermatose eine Gefäßerweiterung ist, die durch die gefäßverengernde Wirkung der oxydierenden Mittel zurückgehen kann.

Die Bakterienentwicklung zu verhindern, gelingt natürlich durch hautdesinfizierende, wenig reizende Mittel. Solche gibt es eine ganze Anzahl. Sehr gute Wirkungen erziele ich oft durch Einpinselung der Haut mit *Ichthyol* oder *Steinkohlenteer*.

Wenn das dritte Stadium sich bereits entwickelt hat, muß man die Haut so wie bei Ekzemen behandeln.

B. Die Quecksilberschädigung des Magens und des Darmes. Gastroenteritis mercurialis, Enanthema mercuriale.

Wie man erst in der Neuzeit anfängt, den Zusammenhang zwischen Quecksilber und Darmleiden zu verstehen, habe ich im historischen Teil auseinandergesetzt. Nach PARACELSUS, der die purgierende Kraft des Mercuris so kräftig betonte, waren wohl die Magen-Darmsymptome der Quecksilberschädigung allgemein bekannt und sind von sehr vielen beschrieben worden.

Dagegen hat, soviel ich weiß, bis jetzt niemand ausdrücklich hervorgehoben, daß wir im Darm zwei prinzipiell ganz verschiedene Prozesse haben. Wohl hat man die Hyperämie im Dünndarm und die Darmdiphtheritis im Kolon beschrieben; daß sie aber *pathogenetisch* ganz verschiedene Prozesse darstellen, hat niemand vor meinen Untersuchungen behauptet. Wie ich unten nachweisen werde, ist dem aber so.

Wir werden hier nur die hyperämischen mercuriellen Darmveränderungen besprechen und die nekrotischen erst später. Ebenso werden wir die verschiedenen Erklärungsversuche der mercuriellen Darmleiden erst weiter unten erwähnen, weil diese wohl zum größten Teil die mehr hervortretenden nekrotischen Veränderungen berücksichtigen.

Hyperämische Quecksilberveränderungen findet man im ganzen Magendarmkanal, von der Cardia bis zum Anus. Sie sind den oben beschriebenen hyperämischen Quecksilbererscheinungen der Haut ganz analog. Ganz wie bei diesen können die Veränderungen auch hier fleckenförmig auftreten und dann entweder mehr oder weniger fleckenförmig bestehen bleiben oder zu einer diffusen Schleimhautveränderung zusammenfließen. Ganz wie bei der Haut ist auch im Verdauungskanal entweder nur ein gewisser, und zwar in verschiedenen Fällen verschieden großer Teil der ganzen Magen-Darmschleimhaut angegriffen, oder es hat sich die ganze Schleimhaut des Verdauungskanals verändert; die Affektion ist also universell geworden, wie es auch die mercuriellen Hautveränderungen werden können. Ferner können die Magen-Darmveränderungen entweder für sich allein oder zusammen mit Hautveränderungen auftreten und dabei entweder sich primär entwickeln oder sekundär hinzutreten, nachdem schon eine gewisse Zeit lang Hautveränderungen bestanden haben. Wie ein mercurielles *Exanthem*, das z. B. auf dem Unterarm beginnt, plötzlich den Rücken oder die Glutäalregionen oder den Bauch oder andere Stellen befallen kann, so kann es auch auf den Verdauungskanal übergreifen und hier ein *Enanthem* bilden, oder wenn es primär als *Enanthem* aufgetreten ist, kann es, auf irgendwelche Hautregion überspringend, hier ein *Exanthem* bilden.

Ich betrachte deshalb *Exanthem* und *Enanthem* als den gleichen pathologischen Prozeß, mit gleichartigen Variationen, wie ich sie betreffs des Exanthems oben beschrieben habe. Man muß aber zugeben, daß sowohl die makro- als die mikroskopischen Veränderungen des Enanthems ein anderes Aussehen haben als die des Exanthems. Das beruht auf den anatomischen Unterschieden zwischen Haut- und Schleimhaut. Besonders ist ja die Epithelbekleidung sehr verschieden. Die Haut hat über den im Bindegewebe liegenden Gefäßen zuerst das mächtige Rete Malpighii und dann eine harte, nur für Gase durchdringliche Hornschicht, die Darmschleimhaut dagegen nur ein einschichtiges Cylinderepithel, das dem Austreten des Transsudates natürlich nur sehr wenig Widerstand entgegenzusetzen vermag, so daß sich dieses leicht auf der Oberfläche sammeln kann. Ferner hat die Schleimhaut massenhaft Drüsen, die Haut aber, wenigstens in so oberflächlicher Lage, nicht.

Die makroskopischen Veränderungen bestehen zuerst, entsprechend dem Erythem der Haut, in einer Rötung der Schleimhaut und, entsprechend der Ödem- und Urticariabildung der Haut, in einer Flüssigkeitsansammlung auf der Schleimhautoberfläche, weil das Transsudat die Oberfläche der Darmschleimhaut sehr leicht erreichen kann. Oben haben wir bei Besprechung der Hautveränderungen gesehen, daß Erythem (d. h. Gefäßdilatation) und Transsudatbildung sich nicht immer proportional ausbilden, sondern daß man starke Transsudation zusammen mit schwacher Gefäßdilatation, aber auch das Umgekehrte finden kann. Ganz analog verhält es sich im Darm. Die Flüssigkeitsansammlung im Darmlumen kann klein oder groß sein, ganz unabhängig von dem Grade der Rötung der Schleimhaut, ob diese stark oder schwach ist. Außer diesen beiden primären Veränderungen findet man die Schleimhaut mehr oder weniger verdickt und angeschwollen, mit Erosionen oder sehr oberflächlichen, unregelmäßigen Ulcerationen und ab und zu mit Blutungen, die jedoch keine bedeutende Größe erreichen.

Um die mercuriellen, hyperämischen Magen-Darmveränderungen zu studieren, habe ich 14 Katzen mit Sublimat vergiftet. Ich habe Katzen gewählt, weil sie nur selten nekrotische Darmveränderungen haben — wohl eine Folge ihres verhältnismäßig kurzen Darmes; tatsächlich hat von diesen 14 Katzen keine ausgebildete nekrotische Veränderungen gehabt, aber alle 14 mehr oder weniger ausgeprägte hyperämische Erscheinungen.

Aus den Protokollen, die in meiner Arbeit „Über die Pathogenese des mercuriellen Speichelflusses und Durchfalles usw.“ Dermatol. Zeitschr. Bd. 26, S. 253. 1918 auf S. 280—285 mitgeteilt sind, möchte ich folgendes herausnehmen: Die 4—8 letzten Tage während der Experimente haben die Tiere nichts gefressen, und bei einigen ist das Rectum reingespült worden. Trotzdem ist Abgang von dünnflüssigen, teilweise mehr oder weniger schleimigen Stühlen aufgetreten, bei einigen von etwas blutiger, sogar kirschroter Farbe. Die Tiere wurden mit Chloroform getötet. Die Sektion, manchmal schon während der Chloroformnarkose angefangen, zeigte konstant im Magen, Dünndarm und Dickdarm eine in verschiedenen Fällen verschieden große Flüssigkeitsmenge, hier und da etwas oder sogar sehr blutig und kleine Fibrinfetzen enthaltend, eine Rötung und Schwellung der Schleimhaut, doch in den verschiedenen Fällen mit sehr verschiedener Lokalisation und Ausbreitung. Niemals Geschwüre oder nekrotische Beläge, nur Beläge von Schleim, ab und zu fest anhaftend und manchmal rot, blaurot oder kirschrot gefärbt. Die Leber oft vergrößert, brüchig oder mürbe, hyperämisch. Die Speicheldrüsen oft geschwollen, in einigen Fällen etwas hyperämisch. Einige Fälle zeigten nekrotische Geschwüre der Mundschleimhaut.

Kontrolltiere, die während derselben Zeit gehungert und im übrigen dieselbe Nahrung und Behandlung erhalten hatten, zeigten immer einen ganz leeren Magen-Darmkanal und normale Schleimhäute. Die Flüssigkeitsmenge im Magen-Darmkanal der mit Quecksilber behandelten Tiere wurde in drei Fällen von Apotheker I. W. HAMNER auf ihren Gehalt an organischen Substanzen und Asche chemisch untersucht. Wie Tabelle 2 zeigt, beträgt die Asche, d. h. die anorganischen Stoffe, in allen untersuchten Flüssigkeiten im Durchschnitt 1% (0,6 bis 1,2%), während die organischen Stoffe bis auf einen sehr hohen Gehalt, sogar bis 14,24% steigen, nur dreimal unter 7% und niemals unter 5,5% gehen. Sehr interessant sind diese Zahlen, wenn man sie mit denen vergleicht, welche HANS MEYER und GOTTLEB auf S. 188 ihrer „Experimentellen Pharmakologie“ mitteilen, und welche ich aus dieser Arbeit nebenstehend wiedergebe.

Es enthalten nämlich in Prozenten:

	Menschliches Blutserum	Akutes Transsudat	Chronisches peritonitisches Exsudat	Pleuraexsudat	Normaler Darmsaft		Diarrhoische Entleerung	Cholera- entleerung (C. Schmidt)	
					Moreau	Smith		I	II
Feste Stoffe	9,2	8,1	3,0	3,4	1,3	1,1	1,6	1,2	1,5
Organische Stoffe	7,6	7,2	2,2	2,6	0,4	0,5	0,8	0,3	0,7
Anorganische Stoffe . . .	1,6	0,9	0,8	0,8	0,9	0,6	0,8	0,9	0,8

Wie diese Zahlen zeigen, haben alle hier erwähnten Flüssigkeiten ungefähr den gleichen Gehalt an anorganischen Salzen wie die meiner Tabelle 2, nur variiert er etwas mehr, nämlich von 0,6 bis 1,6. Der Gehalt an organischen Stoffen wechselt aber bedeutend mehr als der Gehalt an anorganischen. So sehen wir, daß normaler Darmsaft nur 0,4—0,5%, diarrhoische Entleerung 0,8%, und Choleraentleerung 0,3—0,7% organischer Stoffe enthalten. Hieraus schließe ich, daß die Flüssigkeit, welche ich im Magen-Darmkanale bei quecksilbervergifteten Katzen gefunden habe, weder normaler Darmsaft noch eine Art diarrhoischer Entleerung sein kann, da alle diese einen viel zu kleinen

Tabelle 2.

	Katze Nr. 7					Katze Nr. 9					Katze Nr. 10				
	Aufgammelte Flüssigkeitsmenge in g	Trockensubstanz in %	Asche in %	Organische Stoffe in %	Das Aussehen der Schleimhaut	Aufgammelte Flüssigkeitsmenge in g	Trockensubstanz in %	Asche in %	Organische Stoffe in %	Das Aussehen der Schleimhaut	Aufgammelte Flüssigkeitsmenge in g	Trockensubstanz in %	Asche in %	Organische Stoffe in %	Das Aussehen der Schleimhaut
Im Magen	8,4	6,	0,66	5,44	Schleimhaut etwas gerötet, sonst normal	15,5 ¹	7,25	1,02	6,23	Schleimhaut ein wenig gerötet, sonst normal	—	—	—	—	—
Im Dünndarm	29,9	7,62	0,85	6,77	Schleimhaut nach oben schwach, nach unten stark hyperämisch	19,5	9,49	1,06	8,43	Schleimhaut stark gerötet, besonders nach unten	9,5	15,3	1,15	14,15	Schleimhaut blutrot bis blutrot mit schleimig-blutigem Belag
Im Colon + Rectum	7,8	12,5	0,85	11,65	Schleimhaut stark hyperämisch und geschwollen	5,7	11,04	0,93	10,11	Schleimhaut überall stark gerötet und geschwollen	—	—	—	—	Schleimhaut mit einer dicken blaurötlichen Masse belegt
In Faeces	24,6	12,2	1,14	11,06	—	6,9	15,31	1,07	14,24	—	4,1	9,62	1,2	8,42	—

¹ Ein kleiner Teil ist bei der Aufsammlung verloren gegangen.

Gehalt an organischen Stoffen besitzen. Die einzigen Flüssigkeiten, deren Gehalt an organischen Stoffen sich mit den Werten meiner Tabelle II vergleichen läßt, sind Blutserum und akutes Transsudat, weshalb meine Analysen zu ergeben scheinen, daß es sich hier um eine von diesen Flüssigkeiten handeln muß. Zwar wechselt die Menge organischer Substanz in meinen Fällen nicht wenig. Diese Variationen sind aber nicht schwer zu erklären. Die histologischen Untersuchungen haben gezeigt, daß in dem besprochenen Transsudat mehr oder weniger große Mengen von weißen und roten Blutkörperchen, in dem weiter fortgeschrittenen Stadium des Gewebszerfalles sogar bedeutende Massen von mehr oder weniger zerfallendem Gewebe zu finden sind. Daß diese Blutzellen und Gewebsteile den Gehalt an organischen Stoffen erhöhen müssen, ist klar, so daß hierdurch ganz natürlich erklärt wird, daß die Flüssigkeit des Darmlumens bei Quecksilbervergiftung einen Gehalt an organischen Stoffen haben kann, welcher denjenigen des Blutserums mehr oder weniger überschreitet. Der hohe Prozentsatz organischer Stoffe tritt in Übereinstimmung hiermit gerade an den Stellen auf, wo der pathologische Prozeß weit fortgeschritten ist, oft an solchen Stellen, wo die Flüssigkeit blutig ist. Die Zahlen dagegen, welche unter den Gehaltzahlen des Blutserums bleiben, erklären sich entweder dadurch, daß sie an solchen Stellen gefunden sind, wo der pathologische Prozeß sich nur im Anfangsstadium befindet, mit noch nicht ganz entwickelter Transsudation, oder auf andere Weise, welche ich unten näher besprechen werde.

Hiermit ist also erwiesen:

1. daß sich bei hungernden quecksilbervergifteten Tieren im Gegensatz zu hungernden normalen Tieren, bei welchen letzteren Magen und Darm ganz leer und zusammengeklebt sind, beträchtliche Flüssigkeitsmengen im Magen-Darmkanale vorfinden;

2. daß diese Flüssigkeit einen Gehalt an organischer und unorganischer Substanz hat, welcher am meisten mit dem des Blutserums und des akuten Transsudates übereinstimmt.

Ferner haben die Sektionen meiner 14 quecksilberbehandelten Katzen die Verschiedenheit der Lokalisation des hyperämischen Prozesses — ganz analog dem sehr verschieden verbreiteten Hauterythem — deutlich gezeigt. *Im Magen-Darmkanal, sowie auch in der Haut kann sich also der Krankheitsprozeß an verschiedenen Stellen und in verschiedenen Stadien befinden.*

Die mikroskopischen Veränderungen, die ich an Leichen quecksilbervergifteter Menschen, sowie an quecksilberbehandelten Hunden, Kaninchen und Katzen studiert habe, zeigen analoge Verhältnisse zu den mikroskopischen Veränderungen der mercuriellen Dermatosen. Die Verschiedenheit hängt nur von der verschiedenen Anatomie der Haut und der Darmschleimhaut ab. Diese Veränderungen werden durch die Abbildungen 1—16 in meiner Arbeit „Über die Pathogenese des mercuriellen Speichelflusses und Durchfalles usw.“, Derm. Zeitschr. 1918, Bd. 26, Taf. III—VIII, S. 352, illustriert.

Wir haben also hier auch ein erstes Stadium mit Gefäßerweiterung und Transsudation. Die ödematöse Durchtränkung der Schleimhaut ist aber sehr verschieden. Daneben haben wir, nicht immer, aber manchmal, eine Drüsenveränderung, ohne etwas Entsprechendes in den Hautdrüsen. Die Drüsenzellen werden nämlich vergrößert und färben sich mit Thionin und Pyronin in ähnlicher Weise wie die Zellen der Schleimspeicheldrüsen, weshalb es so aussieht, als ob sie eine „schleimähnliche Umwandlung“ durchgemacht hätten.

Wie in der Haut zeichnet sich auch hier ein zweites Stadium dadurch aus, daß ein Zellinfiltrat auftritt, das aus lymphocytenähnlichen Zellen, langen Bindegewebszellen, besonders aber aus Plasmazellen besteht. Auch im zweiten Stadium findet man nun aber eine Abweichung von den Dermatosen infolge

der verschiedenen Epithelbekleidung der Haut und der Schleimhaut. Wenn in der Haut das Ödem aus dem Corpus papillare die Epidermis zu durchdringen anfängt, stößt es auf das mächtige Rete Malpighii mit der darüberliegenden starken Hornschicht. Deshalb gibt die Epidermis dem Druck des Ödems nicht nach, sondern wird nur durchfeuchtet. Im Magen-Darmkanal dagegen und besonders in den Villi liegen ja die Gefäße unmittelbar unter dem Epithel, welches nur aus einer Cyliinderepithelschicht besteht. Dieses leistet natürlich dem aus den Gefäßen heraustretenden Transsudat viel weniger Widerstand als die Epidermis. Deshalb ist es auch gar nicht merkwürdig, daß man in diesem Stadium die Magen-Darmschleimhaut mehr oder weniger und besonders die Villi epithelberaubt sieht, so daß die Transsudatflüssigkeit frei ins Darmlumen gelangen kann. Also ruft die Quecksilberschädigung eine Transsudation aus den Capillaren des Magen-Darmkanals in dessen Lumen hervor.

Ferner sehen wir im zweiten Stadium einen Fortschritt der schon im ersten bemerkbaren Drüsenveränderungen, welche ebenfalls kein Gegenstück in der Haut haben. Jetzt sehen wir hier regressive Veränderungen, nämlich Blasenbildung und Protoplasmazerfall; dieser kann zum Zerfallen ganzer Zellen und zur Verkleinerung der Drüsen führen.

Von einem dritten Stadium kann man auch an der Darmschleimhaut sprechen, aber dieses ist dem dritten Stadium der Hautveränderungen nicht entsprechend. Eine solche Bakterieninfektion mit Entzündung und Eiterbildung, wie ich sie in der Haut beschrieben habe, konnte ich niemals im Magen-Darmkanal finden. Im Gegenteil — hier ist für das dritte Stadium charakteristisch, daß der Gewebszerfall zunimmt und von den Drüsen auf das übrige Gewebe übergeht. Dieser Gewebszerfall beginnt im Darm gewöhnlich auf der Höhe der Villi. Ausnahmsweise geht der Gewebszerfall so weit, daß diese zum größten Teil zerstört werden und nur hier und da einige weniger zerstörte zurückbleiben. Niemals entstehen aber hier tiefe Geschwüre, sondern stets nur ganz oberflächliche. Gleichzeitig treten auch größere Transsudatmassen auf, in welchen Fibrinfäden gefärbt werden können, ein guter Beweis dafür, daß wir es mit transsudiertem Blutplasma zu tun haben. In den Transsudatmassen sieht man auch Gewebsreste, verschiedene Zellen, einige polynucleäre Leukocyten und ab und zu Bakterien vom Typus *Bacterium coli commune*, doch nicht in Mengen.

Nach diesem oberflächlichen Gewebszerfall fängt ein Heilungsprozeß an, den wir als ein viertes Stadium betrachten können, welches indes gar nicht dem vierten Stadium der mercuriellen Hautveränderungen entspricht.

Die Ursache der mercuriellen Magen-Darmveränderungen mag wohl, wie in der Haut, eine Sympathicuslähmung sein, durch welche Gefäßerweiterung und Transsudatbildung erfolgen.

Durch den oben erwähnten Nachweis von dem Austritt eines Bluttranssudats ins Darmlumen ist ein bis jetzt noch nicht berücksichtigter Weg für Quecksilberausscheidung erwiesen. Da das Bluttranssudat viel Quecksilber enthält und die Darmschleimhautoberfläche sehr groß ist, so kann in dieser Weise eine große Menge Quecksilber ins Darmlumen gelangen und dann mit den Faeces ausgeschieden werden, vorausgesetzt allerdings, daß das mercurielle Enanthem des Magen-Darmkanals ausgebildet ist. Auf der Ausbildung oder Nicht-Ausbildung des mercuriellen Enanthems im Magen-Darmkanal beruht es deshalb, ob viel, weniger oder fast gar kein Quecksilber mit den Faeces abgeht. Hierdurch erhalten wir auch eine gute und naheliegende Erklärung für die bekannte Tatsache, daß die Menge des mit den Faeces ausgeschiedenen Quecksilbers außerordentlich stark wechselt. Weiter siehe S. 215 Absatz 5 und S. 216 oben.

C. Quecksilberschädigungen anderer Schleimhäute des Körpers: Conjunctivitis mercurialis, Stomatitis non ulcerosa mercurialis, Pharyngitis mercurialis, Rhinitis mercurialis, Laryngitis mercurialis, Bronchitis mercurialis, Urethritis mercurialis, Endometritis et Vaginitis mercurialis-Enanthema mercuriale.

Ganz so wie die Quecksilberschädigung an verschiedenen Stellen der Haut und der gastrointestinalen Schleimhaut Veränderungen hervorzurufen vermag, kann derselbe Krankheitsprozeß auch die anderen Schleimhäute des Körpers befallen, und zwar ganz in derselben Weise, wie sie oben für die Ausbreitung des mercuriellen Exanthems und Enanthems beschrieben worden ist. So kann der mercurielle, hyperämische Prozeß entweder auf der Haut oder im Verdauungskanal beginnen und später auf angrenzende Schleimhäute übergreifen oder andere nicht benachbarte affizieren, oder dieser Prozeß kann sich primär auf irgendeiner der verschiedenen Schleimhäute entwickeln, auch weiterhin mit oder ohne Beteiligung der Haut oder anderer Schleimhäute. Am häufigsten ist ein gleichzeitiges Auftreten auf zwei oder mehreren Stellen, z. B. auf der Haut, der Schleimhaut des Mundes, des Rachens, der Nase, auf der Conjunctiva usw. Wenngleich die Veränderungen der Schleimhäute des Kopfes nicht besonders selten sind, so gehören diese Schleimhautaffektionen im allgemeinen doch zu den ungewöhnlicheren Formen der Quecksilberschädigung. Ich werde mich deshalb sehr kurz fassen und auch nicht jede Lokalisation für sich behandeln, da sie gewöhnlich an mehreren Stellen gleichzeitig sich entwickeln.

Hinsichtlich der älteren Literatur dieses Gebietes verweise ich auf meine Monographie und will über diese weniger wichtigen Veränderungen nur was heute darüber bekannt ist, kurz erwähnen.

Im Jahre 1879 hat ENGELMANN in Kreuznach einen Fall beschrieben, der nach einem Kalomel-Laxans von dreimal 0,15 g ein universelles Mercurial-exanthem bekam, besonders akut im Gesicht, mit stark injizierter Conjunctiva, Trockenheit von Lippen, Nasen- und Mund-Schleimhaut, geröteter, dunkel-purroter Zungenspitze, dick belegtem Zungenrücken und gerötetem Pharynx.

Im selben Jahre beobachtete SOMMERBRODT in Breslau eine Pharynxaffektion, über die er jedoch erst 1886 Mitteilung machte, nachdem er von SCHUMACHERS' Vortrag auf dem Kongreß für innere Medizin 1886 Kenntnis bekommen hatte. SCHUMACHER in Aachen hatte dort nämlich einige Fälle von „Pharynxhydrargyrose“ ohne ulceröse Stomatitis geschildert, mit einer besonders auf den Höhen der Schleimhautfalten ausgeprägten Trübung, Verminderung des Glanzes und herdweise gruppierten, schneeweißen bis später graugelben Auflagerungen von $\frac{1}{2}$ —1 mm Dicke. Der Fall von SOMMERBRODT zeigte das Frenulum epiglottidis, den Rand der Epiglottis und die Plica glossoepiglottica stark geschwollen und gerötet, mit kleinen rundlichen, flachen, weißen, spärlichen Auflagerungen, die übrige Schleimhaut rötter als normal, und zahlreiche, weiße, den Aphthen der Wangenschleimhaut ähnliche Auflagerungen im tiefsten Abschnitt der hinteren Pharynxwand, ohne Spur von Stomatitis ulcerosa.

Im Jahre 1888 hat DU MESNIL in Würzburg einen Fall beschrieben von einem papulösen, ausgebreiteten mercuriellen Exanthem, Blasen an den Ohren, auf beiden Wangen, an der Zunge, an der Innenfläche und Außenseite der Unterlippe. Nach dem Aussetzen des Quecksilbers rasche Besserung. Nach Wiederaufnahme der Quecksilberbehandlung rezidivierende Haut- und Schleimhautveränderungen. Quecksilber zum zweitenmal ausgesetzt; Zurückgehen des Exanthems und Enanthems. Quecksilberbehandlung dann zum drittenmal aufgenommen: Nun trat das Exanthem noch stärker auf als früher, mit Schluckbeschwerden, geröteten und höckerig angeschwollenen Tonsillen, ohne jedes Zeichen einer ulcerösen Stomatitis.

In einem Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 16. Januar 1895 über mercurielle Exantheme betont ROSENTHAL als besonders erwähnenswert, „daß die sichtbaren Schleimhäute, und besonders diejenigen des Mundes, in ähnlicher Weise wie die äußere Haut ergriffen werden können“ . . . „es kann sich sogar — was bisher noch nicht hervorgehoben wurde — mitunter im Munde ein Exanthem zeigen, *ohne daß Erscheinungen auf der äußeren Haut vorhanden sind*“ (kurs. von A.). Als Beispiele führt er einen Fall an von universellem Mercurialexanthem, Himbeerzunge und Rötung der Mundschleimhaut, aber ohne Stomatitis ulcerosa, sowie einen sehr schweren Fall von ausgebreitetem mercuriellen Exanthem, der Blasenbildungen wie bei Pemphigus oder Dermatitis herpetiformis und „im Munde, an den Gaumenbögen und den Tonsillen, mehrfache, verschieden große Epithelablösungen“ zeigte. Auch hat er einen Fall mit Blutungen am harten Gaumen gesehen.

Aus dem Jahre 1902 haben wir zwei Publikationen, die eine von FANELLI DE LOIANA und die andere von E. HOFFMANN. Der erstere behandelte eine sehr heftige, universelle, mercurielle Dermatitis mit starker Beteiligung der Schleimhäute, starker Rötung und seropurulenter Sekretion von der Conjunctiva, der ganzen Mundhöhle und der Urethralmündung. HOFFMANN beschreibt einen Fall mit ausgebreitetem mercuriellen Exanthem, wobei die weitere Untersuchung des Patienten ergab, „daß auch *die Schleimhaut des Mundes und Rachens, sowie die Schleimhaut der Genitalien von der Erkrankung betroffen waren*. Die Lippen erschienen ziemlich stark geschwollen, mit Borken bedeckt und zeigten mehrere tiefe, schmerzhaft Rhagaden. Die ganze Schleimhaut des Mundes und Rachens war dunkelblaurot gefärbt und leicht geschwollen, ohne indes Erosionen oder Ulcerationen aufzuweisen. Auch die Zungenschleimhaut zeigte eine dunkle Rötung und eine ganz auffallende *Schwellung der Papillae fungiformes*, so daß diese als gut hirsekorngroße, pilzförmige Gebilde im Bereich des ganzen Zungenrückens über das Niveau ihrer Umgebung hervorragten. An einzelnen Stellen der Gaumenschleimhaut fanden sich kleine submucöse Hämorrhagien. Endlich ließ auch die Genitalschleimhaut der nicht graviden Patientin eine ganz ähnliche leichte diffuse Schwellung und dunkelblaurote Färbung, die sich bis auf die Portio ausdehnte, erkennen“. Später zeigte sich noch „eine mäßige Schwellung und Rötung der Conjunctiva“.

Veränderungen in der Luftröhre und den Lungen scheinen bei Menschen nicht sicher festgestellt zu sein. Hierüber habe ich nur gefunden, was KOBERT in seinem Lehrbuch der Intoxikationen, Stuttgart 1906, S. 329, ganz allmählich sagt: „In manchen Fällen wurde heftige Bronchitis mit blutigen Sputis und Ikterus beobachtet“. Ferner ist es interessant, daß die Beschreibungen der Bronchitis mercurialis bei Rindern ein wechselndes Bild geben, das gut mit dem wechselnden Bild der mercuriellen Gastroenteritis übereinstimmt (siehe Allgemeines über Quecksilbervergiftung S. 192, Absatz 7). Es zeigt sich deutlich, daß wir es mit demselben Prozeß an verschiedenen Stellen zu tun haben.

Interessant und sehr selten ist ferner die mercurielle Schädigung des *Urogenitalapparates*. FANELLI DU LOIANA hat einen Fall von Urethritis mit Rötung und Sekretion beim Manne und E. HOFFMANN einen Fall von Vaginitis beschrieben. Bei Rindern erwähnt BARBE Blutung und Ausfluß aus der Vagina. Vom mercuriellen Abort bei Frauen ist mir nichts bekannt, bei Rindern ist er aber beschrieben worden (FREYTAG und NOACK), und ich selbst habe unter meinen quecksilbervergifteten Katzen einmal einen Abortus beobachtet, der wohl sehr wahrscheinlich Folge einer Quecksilberschädigung war. Was die Harnwege betrifft, finden wir von OVERBECK Katarrh im Nierenbecken bei Hunden und Katzen erwähnt.

Ich selbst habe von klinischen Fällen dieser mehr ungewöhnlichen mercuriellen Schleimhautschädigungen nur zweimal *Stomatitis non ulcerosa* beobachtet,

die sich teils durch eine ausgebreitete Rötung und seröse Durchtränkung der Schleimhaut von Mund und Rachen — in einem der beiden Fälle mit zerstreuten, kleinen Epithelabstoßungen, Erosionen und einer schwachen Sekretion — zeigte, teils durch Anschwellung der Lippen wie der Zunge, die in dem einen Falle deutliche Zahnimpressionen aufwies. Conjunctivitische Rötung habe ich außerdem bei mercurieller Dermatose im Gesicht einige Male beobachtet.

Mit größter Wahrscheinlichkeit sind diese Veränderungen den Schleimhautveränderungen des Verdauungskanals und den Hautveränderungen ganz analog. Sie mögen daher wohl echte *hyperämische Quecksilberveränderungen darstellen*, die wahrscheinlich durch Einwirkung auf das sympathische Nervensystem entstehen. Daß sie nur relativ selten auftreten, muß von individuellen Eigenschaften des sympathischen Nervensystems abhängen.

D. Quecksilberschädigungen drüsiger Organe.

1. *Speicheldrüsen*: Schon im 13. Jahrhundert sind mercurielle Veränderungen dieser Organe von einigen Ärzten wie THEODORIC VON CERVIA und später von GUY DE CHAULIAC in Form von Speichelfluß beschrieben worden. Der Speichelfluß hat dann bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts eine sehr große Rolle als Heilmittel gegen die Syphilis gespielt. Hierbei hat man die beste Gelegenheit zum Studium gehabt, und zwei Beobachtungen sind denn auch gemacht worden: erstens daß der Speichel bei der Salivation seine Konsistenz verändert und schleimig, zähe, klebrig, glasartig und fadenziehend wird (was ASTRUC und DIETERICH festgestellt haben), zweitens daß die Speicheldrüsen anschwellen und manchmal schmerzhaft, ja sogar heiß werden. (ASTRUC, BENJAMIN BELL, DIETERICH, KUSSMAUL). An Tieren wurde das gleiche beobachtet (OVERBECK, RYSZ). Nach HARDY soll der Speichel bei der mercuriellen Hypersekretion auch tiefgreifende Veränderungen in seiner chemischen Zusammensetzung erfahren. Zu den drei Speicheldrüsen-symptomen: 1. *Hypersekretion (Salivation)*, 2. *Konsistenzveränderung des Speichels* und 3. *Speicheldrüsenanschwellung* kommt noch als 4. Symptom *Zungenanschwellung*, deren Zusammenhang mit der mercuriellen Speicheldrüsen-schädigung schon DIETERICH (siehe seine „Mercurialkrankheit“ S. 119) festgestellt hat. In zwei meiner Arbeiten („Über die primären Ursprungsstellen usw.“, Dermatol. Zeitschr. Bd. 23, S. 42. 1916 und „Über die Pathogenese des mercuriellen Speichelflusses usw.“, Dermatol. Zeitschr. Bd. 26, S. 256. 1918) habe auch ich einen solchen Parallelismus zwischen Speichelfluß und Zungenanschwellung gefunden, so daß man auf einen ätiologischen Zusammenhang schließen könnte. Zu diesem klinischen Bild möchte ich noch hinzufügen, daß nicht alle 4 Symptome vorhanden sein müssen; eins oder mehrere können fehlen. *Die Symptome folgen oft, aber nicht immer, einer Stomatitis; können aber auch unabhängig von einer solchen auftreten.*

Zur Erklärung dieses klinischen Bildes habe ich histologische Untersuchungen gemacht an meinen oben erwähnten 14 Katzen und an 7 Kaninchen mit experimentell hervorgerufener Stomatitis. Von den 14 Katzen haben 4 Stomatitis und Salivation, 1 nur Salivation und 9 keine Speicheldrüsenveränderungen gehabt. Von den 7 Kaninchen hatten 3 fortschreitende Stomatitis und Salivation, 1 Mundnekrose mit Salivation und 3 nur Mundnekrose. Je nach der Tierart und dem verschiedenen Stadium sind die histologischen Veränderungen sehr verschieden. Sie zeigen aber denselben Typus wie in der Haut und im Darme, sind jedoch geringer ausgeprägt. Eine genaue Beschreibung enthält meine Monographie. Hier will ich nur das Resultat meiner Untersuchungen kurz erwähnen.

Ganz wie im Darm finden wir *konstant Gefäßerweiterung*, und zwar deutlich als erste Veränderung. Deshalb gehören die mercuriellen Speicheldrüsen-

veränderungen den *hyperämischen Quecksilberveränderungen* an. Die Gefäßerweiterungen sind aber sehr verschieden entwickelt. Bei den Tieren *ohne* Salivation findet man diese Gefäßerweiterung *nur um die Ausführungsgänge herum* (siehe Abb. 17, Taf. IX in meiner Arbeit „Über die Pathogenese des mercuriellen Speichelflusses“, Dermatol. Zeitschr. Bd. 26). Bei allen Tieren *mit* Salivation sind außerdem die *Arterien und Venen der Drüsengänge und Schaltstücke erweitert* und zwar wie an anderen Stellen hochgradig, so daß sie strotzend mit Blut gefüllt sind. Gleichzeitig findet man ein Zellinfiltrat, ähnlich wie in der Magen-Darmschleimhaut, aber hauptsächlich um die dilatierten Gefäße herum (s. Abb. 18, Taf. IX der erwähnten Arbeit). In den Drüsenacini selbst sind die Drüsenzellen wie in den Darmdrüsen geschwollen. Um die Acini herum sind aber keine Gefäßerweiterungen, wahrscheinlich als Folge der erwähnten Anschwellung aller Drüsenzellen, da hierdurch die umspinnenden Capillaren zusammengedrückt werden. Außerdem nehmen die Drüsenzellen so wie im Darm gewisse Farbstoffe stark und mehr oder weniger metachromatisch auf (s. die erwähnte Arbeit Abb. 18), und das Protoplasma wird durch die Fixierung etwas schichtartig angeordnet (dies tritt in einigen Zellen in Abb. 18 hervor), ganz wie Schleim. Ganz sicher haben wir hier *dieselbe „schleimähnliche Umwandlung der Drüsenzellen“*, wie wir sie im Darm gefunden haben, nur in etwas ausgeprägterer Form. Eine ganz ähnliche Substanz wie die Masse der geschichteten Drüsenzellen, nur bedeutend stärker geschichtet, findet man in den Schaltstücken und Drüsengängen, welche oft nicht nur davon angefüllt, sondern sogar sichtbar ausgedehnt sind. *Die schleimähnliche Umwandlung der Drüsenzellen muß also im Zusammenhang mit einer Hypersekretion dieser Zellen stehen* (Abb. 18).

Diese „schleimähnliche Umwandlung“ tritt selbstverständlich in den serösen Speicheldrüsen, die gar kein Mucin enthalten, beträchtlich deutlicher hervor als in den mukösen. Nun sieht man in den serösen Speicheldrüsen, daß die „schleimähnliche Umwandlung“ sich nicht diffus über das ganze Drüsenparenchym, sondern *herdförmig ausbreitet*. Neben dem umgewandelten, stark gefärbten Drüsenparenchym liegt, wie Abb. 18 deutlich zeigt, ein seröses, unverändertes, schwach gefärbtes Parenchym, scharf abgegrenzt von dem veränderten. Dieses sehr eigentümliche Verhalten werden wir unten näher besprechen (S. 214 unten, Ziffer 4).

Die regressiven Veränderungen sind nur sehr unbedeutend entwickelt, und von Ödembildung durch eine Transsudatflüssigkeit findet man kaum etwas — was ganz natürlich scheint, da die Transsudatflüssigkeit von den sekretorischen Drüsenzellen leicht ausgeschieden werden kann.

Die histologischen Untersuchungen zeigen also eine gute Übereinstimmung mit den klinischen Erscheinungen. Wir haben gesehen, wie die Drüsenzellen so viel Sekret abgeben, daß die Drüsengänge oft erweitert werden (Hypersekretion), wie ferner die schleimähnliche Umwandlung der Drüsenzellen die oben erwähnte Konsistenzveränderung des Speichels verursacht; die Anschwellung der Drüsen findet natürlich durch Hyperämie und Hypersekretion statt. Deutlich haben wir hier eine „mercurielle Hyperämie“ in etwas veränderter Gestalt. In Übereinstimmung hiermit möchten wir also als Ursache eine Sympathicuslähmung annehmen. Aber diese Sympathicuslähmung erklärt weder, wie die Hypersekretion, der Speichel und die „schleimähnliche Umwandlung“, noch wie die oft gleichzeitig auftretende Zungenanschwellung entstehen. Die Hypersekretion wollen einige als Reflexwirkung von der Mundhöhle, andere als direkte Nervenreizung erklären. Mit Erwähnung der von HEIDENHAIN in seiner Arbeit über pseudomotorische Nervenwirkungen betonten Tatsache, daß eine plötzliche Zunahme der Gewebsflüssigkeit in der Zunge u. a. auch durch Chordareizung bewirkt werden kann, und daß gerade Chordareizung bekanntlich Gefäßdilatation

mit Speichervermehrung hervorruft, verweise ich auf die Auseinandersetzung in meiner Monographie.

Bei den Speicheldrüsen haben wir also eine mercurielle Hyperämie von einer besonderen Modifikation gefunden, dadurch ausgezeichnet, daß die Transsudatflüssigkeit sich nicht im Bindegewebe ansammelt, sondern von den Drüsenzellen, in deren Nachbarschaft sie aus den Blutgefäßen austritt, in Form eines vermehrten Sekrets ausgeschieden wird. Wir wollen jetzt sehen, ob wir bei den anderen Drüsen Veränderungen der gleichen Art finden.

2. *Leber*: Ältere Beobachtungen über Quecksilberveränderungen der Leber sind unsicher. OVERBECK schildert in seinem Buch „Syphilis und Mercur“ 1861 die Leber als „sehr voluminös, blutreich“ und die Gallenblase als gespannt. Beim Durchgehen der tierärztlichen Literatur über Quecksilberschädigung habe

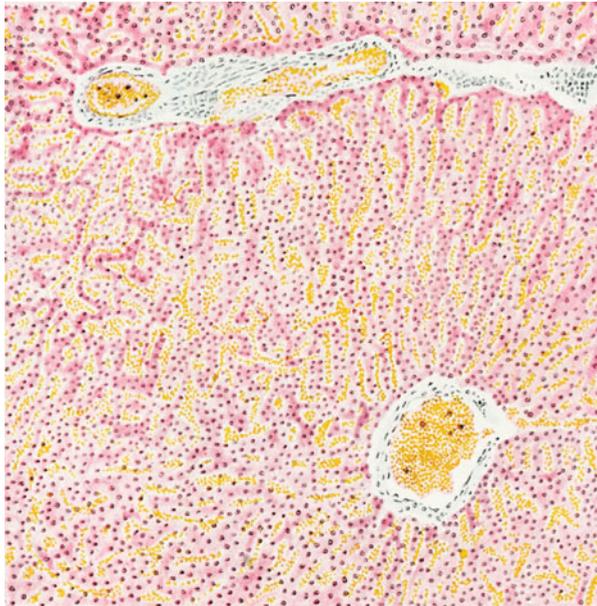


Abb. 1. Leberveränderungen bei quecksilberbehandelter Katze. Hämatoxylin-Eosin. (Vergr. Leitz-Obj. 3, Oc. 4.)

ich oft Beobachtungen gefunden, die ganz mit meinen eigenen Erfahrungen über die zahlreichen Quecksilbervergiftungen an Tieren übereinstimmen, daß nämlich die Leber oft mehr oder weniger vergrößert, blutreich, dunkelbraun, von mürber Konsistenz und fettig degeneriert erscheint.

Die histologischen Veränderungen, die ich an der Leber bei meinen 14 Katzen festgestellt habe, waren denjenigen an den Speicheldrüsen ganz analog. Abb. 1 zeigt die strotzend mit Blut gefüllten, erweiterten Gefäße und regressive Veränderungen in den Leberzellen, blasse verschmälerte Leberzellenbalken und einen fein- oder grobkörnigen Zerfall der Leberzellen.

3. *Nieren*: Nierenveränderungen sind wohl seit dem 16. Jahrhundert bekannt, aber nähere Untersuchungen sind erst in der letzten Zeit ausgeführt worden.

Das klinische Bild ist sehr bekannt: zuerst Polyurie, die sehr bedeutend werden kann. Ihr folgt oft sehr bald eine Cylindrurie mit langen hyalinen Cylindern. Erst später treten Eiweiß und körnige Cylinder auf. Die Polyurie beginnt nun abzunehmen, und wenn die Nierenschädigung fortschreitet, wird die Urinmenge geringer als normal, bis endlich Anurie entsteht.

Jeder, der viele experimentell quecksilberbehandelte Tiere untersucht hat, kann bestätigen, wie oft die Nieren verändert sind, und zwar vergrößert, bis aufs Doppelte oder noch mehr, blutreich, von weicher Konsistenz und die Schnittfläche mit Zeichen parenchymatöser Degeneration.

Die mikroskopischen Untersuchungen zeigen nun Veränderungen, die mit dem Krankheitsprozeß der mercuriellen Hyperämie übereinstimmen, und zwar ähneln sie teils dem Typus der Magen-Darmschleimhaut, teils der Modifikation der Speicheldrüsen. Die Gefäßerweiterungen sind auch hier das Primäre, und sie rufen die Polyurie hervor. Die hyalinen Cylinder mögen wohl in irgendeiner Weise von der ausgeschiedenen Transsudatflüssigkeit abhängen. Später tritt im interstitiellen Bindegewebe die gewöhnliche Zellinfiltration auf, und dann regressive Veränderungen in den Nierendrüsenzellen. Am frühzeitigsten treten degenerative Veränderungen im sekretorischen Nierenepithel auf, augenscheinlich, weil das Quecksilber bei der Ausscheidung durch diese Zellen geht und sie dabei schädigt (siehe meine Monographie). Infolge der Nierenepitheldegeneration wird die Sekretion verschlechtert, und wenn das sekretorische Epithel schwer geschädigt ist, entsteht Anurie (siehe ebenfalls meine Monographie).

SAIKOWSKY und andere haben in den Nieren bei Quecksilberschädigung Salzablagerung (gew. Kalkablagerung) nachgewiesen.

4. *Pankreas*: Die älteren Beschreibungen sind unklar und unsicher. Das bei Tieren nunmehr nachgewiesene Auftreten von Zucker im Urin — bei Hunden, Katzen und Kaninchen — spricht für eine Affektion des Pankreas. Gleichzeitige Polyurie berechtigt uns zu dem Ausdruck: Diabetes mercurialis. Näheres siehe die Monographie.

5. *Lungen*: Bei Rindern tritt häufig und in sehr schweren Formen eine mercurielle Veränderung des Lungenparenchyms auf, und zwar in Form von Bronchopneumonien. Beim Menschen aber ist dies nicht mit Sicherheit erwiesen.

6. Die *Milz* zeigt in einigen Fällen gesteigerte Blutüberfüllung.

7. Die *Lymphdrüsen* schwellen bei den empfindlichsten Tieren, den Rindern, an. Sonstige Veränderungen sind nicht bekannt.

8. *Geschlechtsdrüsen*: Keine Veränderungen bekannt.

9. *Innersekretorische Drüsen*: Keine Veränderungen bekannt.

E. Quecksilberschädigungen des Nervensystems.

Schon in der arabischen Kultur erwähnt und dann während aller folgenden Zeiten von den verschiedensten Autoren beobachtet, ist die Quecksilberschädigung des Nervensystems als sicher festgestellt zu betrachten, wenn man auch von gewissen praktizierenden Ärzten hören kann, das Quecksilber sei kein Nervengift und greife niemals das Nervensystem an, was wohl darauf beruht, daß sie nur aus ihrer eigenen Praxis Erfahrungen haben.

Hierzu kommt die an Tieren teils bei experimentellen Versuchen, teils bei therapeutischer Verwendung des Quecksilbers gesammelte Erfahrung, die keinen Zweifel erlaubt. Die für Quecksilber so empfindlichen Rinder zeigen besonders oft sehr schwere Nervensymptome durch Quecksilberschädigung. Sehr interessant ist es, dabei feststellen zu können, daß ungefähr dieselben Symptome, welche Tierärzte bei den Rindern beschreiben, von den Arabern früher bei Menschen und fernerhin oft während der alten Schmierkuren und Salivationskuren beobachtet worden sind. Bei *Rindern* sind von einer großen Anzahl von Tierärzten erwähnt: Zittern, Schwindel, Unruhe, Tobsuchtsanfälle, Schreckhaftigkeit, Benommenheit, Lähmung einzelner Muskeln, Krampfanfälle, Amaurose, Taubheit und Anästhesie. Bei *Schweinen* beschreibt REICHE als mercurielle Nervensymptome: Muskelzittern (*Tremor mercurialis*), Schreckhaftigkeit (*Erethismus*

mercurialis), Zähneknirschen, Beißlust. Bei *Hunden* heben BEYER und v. MERING Zittern und psychische Reizbarkeit hervor.

Ich selbst habe bei meinen zahlreichen experimentellen Quecksilberschädigungen an verschiedenen Tieren sehr oft, bei stärkeren Schädigungen fast regelmäßig, Nervensymptome beobachtet, wie Zittern, Erweiterung der Pupillen, einige Zeit vor dem Tode Lähmungen (die Tiere können sich nicht aufrechterhalten oder ziehen beim Gehen die Hinterbeine paretisch nach sich), psychische Unruhe, manchmal sehr stark, oder auch im Gegensatz dazu vollkommenes Stumpfwerden.

Beim Menschen sind in letzter Zeit besonders Polyneuritiden beschrieben, und zwar in 12 Fällen von LEYDEN, FORESTIER, PATOIR, FAWORSKY, SPILLMANN und ETIENNE, BRAUER, GILLBERT, HELLER, SPITZER, ENGEL, ALESSI und PIERI. Nach KOBERT (S. 329) „ist bei Menschen subakutes Entstehen von Polyneuritiden und Pseudotabes, von HALLOWAY sogar auch Zuckungen und Opistotonus beobachtet worden“.

Jedenfalls sind doch die Nervensymptome bei unserer modernen Quecksilberbehandlung sehr gering und stehen in einem deutlichen Gegensatz zu denen bei den älteren Methoden. Die alten Salivationskuren waren beträchtlich stärker als unsere jetzige Behandlung und mögen deshalb schwerere Nervensymptome hervorgerufen haben. Die Behandlung der Araber dagegen scheint, wenigstens nach den Angaben der Literatur, nicht besonders stark gewesen zu sein, so daß hier die Ursache unklar ist.

Bei gewerblichen Quecksilberschädigungen hat ferner KUSSMAUL auch schwere Nervensymptome beim Menschen beschrieben, wie *Tremor mercurialis*, ein sehr schweres Leiden, *Erethismus mercurialis*, ebenfalls ein sehr schweres Leiden, *Trübsinn, Lähmungen, Zuckungen, Krampf, Seh- und Gehörstörungen*. Ich verweise auf sein Buch.

An histologischen Untersuchungen bei Quecksilberschädigungen des Nervensystems liegt sehr wenig vor, und ich selbst habe mich nicht damit befaßt. Ich nehme auch hier eine mercurielle Hyperämie an, die aber wahrscheinlich in einer anderen Modifikation wie in den übrigen Organen auftritt. Die einzigen histologischen Untersuchungen, die ich kenne, stammen von BRAUER, der bei seinen Kaninchen mit Ataxie und Paresen *degenerative Veränderungen an den motorischen Vorderhornzellen* des Rückenmarks gefunden hat, und von ALESSI und PIERI, die sowohl bei Kaninchen als in einem Falle von Sublimatvergiftung beim Menschen *an den Ganglienzellen der Hirnrinde tiefgreifende Alterationen* beobachteten.

Zusammenfassung des Abschnittes über die mercurielle Hyperämie.

Um ein klares Bild über die *hyperämischen Quecksilberveränderungen* zu geben, will ich das Gesagte in folgende Punkte zusammenfassen:

1. Die hyperämischen Quecksilberveränderungen können in sehr vielen, ja in den meisten Organen des Körpers vorhanden sein.

2. Ob sie in einem gewissen Organ auftreten oder nicht, *das beruht hauptsächlich auf der Prädisposition des betreffenden Organs für Quecksilberschäden (Idiosynkrasie gegen Hg)*, es spielt jedoch *auch die Größe der Quecksilberdosis eine gewisse Rolle*.

3. Ihre Lokalisation ist wechselnd, einige Organe aber, nämlich die Haut, die Schleimhaut des Verdauungskanales, die Speicheldrüsen und die Nieren, zeigen häufiger, andere Organe seltener Veränderungen.

4. In den betroffenen Organen treten sie nicht diffus, sondern *herdförmig und multipel* auf, häufig, besonders in der Haut, in massenhaften, kleinen multiplen Herden, welche später zusammenfließen können. In Speicheldrüsen siehe S. 211, Absatz 2.

5. Von dem ersten Herd oder von den ersten Herden aus verbreiten sich die hyperämischen Veränderungen teils in lokal *kontinuierlichem Weiterschreiten*, teils derart, daß sie *auf andere Stellen überspringen*, z. B. von einer Hautstelle auf eine andere, entfernte Hautstelle, auf Magen oder Darm, auf die Nieren oder andere Organe.

6. Die Primärveränderung der mercuriellen Hyperämie besteht in einer *Gefäßdilatation*, besonders der Capillaren, und in einer *Transsudation von quecksilberhaltigem Blutplasma* aus diesen.

7. Diese Transsudatflüssigkeit verhält sich dann in verschiedener Weise:

- a) in Haut- und Schleimhäuten sammelt sie sich ödemartig im Gewebe oder auf der Oberfläche,
- b) in den Drüsen erfolgt die Transsudation infolge der Capillaranordnung nur um die Drüsenacini herum, worauf die Flüssigkeit von den Sekretionszellen der Drüse als Sekretionsmaterial aufgenommen und dann ausgeschieden wird.

8. Die Quecksilberschädigung ist nicht die Folge des Ausscheidungsprozesses von Quecksilber, wie manche Autoren angenommen haben, *umgekehrt steht die Quecksilberausscheidung unter dem Einfluß jener Form von Quecksilberschädigung, die wir mercurielle Hyperämie nennen*, und zwar durch das Austreten der erwähnten Transsudatflüssigkeit durch die Capillarwände.

In den Drüsen bringt gerade die Transsudatflüssigkeit der mercuriellen Hyperämie ein quecksilberhaltiges Material an die Sekretionszellen, welche deshalb ein quecksilberhaltiges Sekret liefern. Wenn keine mercurielle Hyperämie auftritt, so bleibt die Transsudation quecksilberhaltiger Flüssigkeit viel geringer, und die Sekretionszellen haben beträchtlich weniger Quecksilber auszuscheiden. Und je kräftiger die mercurielle Hyperämie in der Drüse ausgebildet ist, desto größer muß die ausgeschiedene Quecksilbermenge sein. Da nun die mercurielle Hyperämie in einer Drüse entweder ganz fehlt oder nur schwach oder verschieden stark ausgebildet sein kann, so wird hierdurch in ganz natürlicher Weise erklärt, warum von verschiedenen Seiten bei Untersuchung des Drüsensekrets so verschiedene Mengen Quecksilber in einem bestimmten Sekret gefunden wurden. Eine Ausnahme von dieser verschiedenen und launenhaften Quecksilberausscheidung mit den Drüsensekreten macht wahrscheinlich das sekretorische Epithel der Nieren, indem durch dieses Epithel ein mehr direkter Weg für die Quecksilberausscheidung vorliegt. In diesen Zellen kommt auch das Quecksilber so reichlich vor, daß es mit meiner histochemischen Methode (siehe meine erste Arbeit „Experimentelle Studien über die Lokalisation des Quecksilbers usw.“, S. 6—14) nachgewiesen werden kann (l. c. S. 30—33.)

An Haut und Schleimhäuten kann die im Gewebe ödemähnlich angesammelte Transsudatflüssigkeit austreten, sobald das Epithel geschädigt wird. Wenn also eine mercurielle Dermatose in ein nässendes Stadium kommt, so wird mit der abgegebenen quecksilberhaltigen Flüssigkeit eine gewisse Menge Quecksilber entfernt, was natürlich *eine Quecksilberelimination ohne Drüsensekretion, direkt mit der austretenden Masse*, darstellt. Im Verdauungskanal spielen diese Verhältnisse eine beträchtlich größere Rolle als in der Haut, weil wir hier nur ein dünnes Cylinderepithel auf der Oberfläche haben. Dieses Epithel geht bei den hyperämischen Quecksilberveränderungen sehr leicht verloren, und die Transsudatflüssigkeit bekommt hierdurch freien Ausfluß in den Verdauungskanal. Besonders aus den Villi, deren Blutgefäße bei den normalen Verhältnissen unmittelbar unter dem Epithel verlaufen und dann bei den hyperämischen Quecksilberveränderungen ganz frei liegen und dilatiert sind, kann die Transsudatflüssigkeit unbehindert in das Darmlumen übergehen. *Diese quecksilberhaltige Transsudatflüssigkeit im Darmlumen wird um so reichlicher, je kräftiger die*

mercurielle Hyperämie ausgebildet ist, und man kann deshalb verstehen, daß die Quecksilbermenge der Faeces sehr wechselnd sein kann, was auch in den Befunden verschiedener Autoren zum Ausdruck kommt. Wahrscheinlich nimmt wohl außerdem eine gewisse Menge quecksilberhaltiger Transsudatflüssigkeit ihren Weg indirekt durch die Drüsen des Verdauungskanals, wie durch andere Drüsen mit hyperämischen Quecksilberveränderungen, wenigstens so lange sie nicht degeneriert sind. Auch diese Eliminierung des Quecksilbers variiert, wie oben dargelegt ist, mit den Schwankungen der mercuriellen Hyperämie.

9. Infolge dieser beiden verschiedenen Entwicklungsformen der Transsudatflüssigkeit kann man zwei verschiedene Arten der mercuriellen Hyperämie unterscheiden, nämlich

- a) *die mercurielle Hyperämie im Bindegewebe,*
- b) *die mercurielle Hyperämie des Drüsenparenchyms.*

Wahrscheinlich findet sich auch eine dritte Art im Nervensystem.

10. Die weitere Entwicklung der *Bindegewebshyperämie* und der *Drüsenhyperämie* ist dann etwas verschieden.

Die erste verursacht eine Stauung der Transsudatflüssigkeit und eine Zellansammlung im Bindegewebe, später degenerative Veränderungen. Die Bakterienflora auf der Oberfläche kann in dem transsudatdurchtränkten Gewebe einen guten Nährboden finden, sich entwickeln und Entzündungen hervorrufen.

Die zweite gibt durch die ausgetretene Transsudatflüssigkeit ein vermehrtes Material für die Drüsensekretion, welche dabei reichlich und quecksilberhaltig wird, dagegen sehr geringe Zellansammlung und Zelldegeneration.

11. *Die Prognose der mercuriellen Hyperämie* ist verschieden. Im allgemeinen ist sie jedoch gut, und die Veränderungen gehen zurück, wenn nur das Quecksilber, welches den Prozeß unterhält, verschwunden ist. Es können aber zwei gefährliche Momente hinzutreten.

Das eine ist *eine Infektion*, die bei der erwähnten Bakterienentwicklung an der Oberfläche leicht eintritt, entweder schwere, oberflächliche Veränderungen, oder in den Körper eindringend, Allgemeininfektion und selbst den Tod verursacht. Besonders die Haut ist dieser Gefahr ausgesetzt (Exanthema mercuriale infectum, siehe S. 199), weniger die Darmschleimhaut und die übrigen Schleimhäute.

Das andere gefährliche Moment ist die *Degeneration und Zerstörung der Drüsenzellen*. Diese Gefahr ist am größten in den Nieren, deren sekretorisches Epithel nicht zerstört werden kann, ohne daß der Tod eintritt, und es degeneriert leichter als in den übrigen Drüsen, wahrscheinlich wegen der großen Menge Quecksilber, welche diese Zellen direkt passiert (siehe S. 213 und 215) und sie schädigt. Im Pankreas kann diese Zelldegeneration Glykosurie hervorrufen und in der Leber vielleicht Ikterus oder andere Leberleiden. Wenn aber die Drüsenzellen in den Speicheldrüsen oder Schleimhautdrüsen degenerieren, so werden dadurch gefährliche Veränderungen nicht hervorgerufen.

IV. Nekrotische Quecksilberveränderungen.

Die nekrotischen Quecksilberveränderungen entstehen nur *an gewissen Schleimhäuten, hier aber nicht immer bei Quecksilberschädigung, sondern ihr Entstehen ist notwendig bedingt durch Eiweißzersetzungsprozesse auf der Oberfläche derjenigen Schleimhaut, in welcher die Nekrosen bei Quecksilbereinwirkung entstehen, und zwar muß die Zersetzung des Eiweißes so weit gehen, daß Schwefelwasserstoff (H₂S) gebildet wird.* In meiner Monographie habe ich auseinandergesetzt, an welchen Schleimhäuten wir diese Bedingungen bei verschiedenen Tieren treffen können, und will nun die einzelnen Lokalisation besprechen.

1. Stomatitis ulcerosa seu necrotica mercurialis.

Dieses schon von den alten Indern und den alten Arabern beschriebene Leiden hat man besonders während der Zeit der Salivationskurven (mehr als 300 Jahre, von Anfang des 16. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts) gut studieren und sein klinisches Bild feststellen können. Trotzdem ist aber in der Literatur dieses Leiden in so verschiedener Weise dargestellt worden, daß man daraus keine klare Auffassung bekommen kann. Eine solche zu geben will ich jetzt, so schwierig es auch sein mag, versuchen.

Wo und wie fängt der ulceröse stomatitische Prozeß an? Viele Autoren nehmen an, daß er von irgendeiner seiner Lokalisationsstellen her entstehen kann. Ich dagegen suche die *Ursprungsstelle der mercuriellen ulcerösen Stomatitis im Zahnfleisch*. Dies stimmt auch mit der Ansicht vieler hervorragender Autoren überein. So beginnt der große RICORD seine Beschreibung nach der Übersetzung in FRIEDR. BEHREND'S Syphilidologie I, 1839, S. 81 („Über Mercurialsalivation“¹, oder Stomatitis mercurialis. Aus RICORD'S Klinik (Gazette des Hôpitaux, October 1836. Nr. 123) folgendermaßen: „Zuerst fängt das Zahnfleisch an, anzuschwellen, die Zähne werden stumpf, der Kranke hat beim Schließen des Mundes das Gefühl, als wären sie lang geworden und als säßen Speisereste dazwischen, welche letzte Empfindung von der Anschwellung der Zahnfleischränder herrührt... Später werden die Ränder des Zahnfleisches weiß und bedecken sich mit Geschwüren... Nachher schwillt auch die innere Seite der Wangen an... Die Mandeln, der weiche Gaumen und der Pharynx... können dann auch in Mitleidenschaft gezogen werden; doch niemals beginnt die Salivation¹ an ihnen, sondern immer am Zahnfleisch (kurs. vom A.)“.

Wie RICORD hebt auch v. SIGMUND hervor, daß die Wirkung des Quecksilbers sich *zuerst* am Zahnfleisch äußert („Über Bedeutung und Verhütung des Mercurialspeichelflusses“, Wien. med. Wochenschr. 1870. Nr. 49, Spalte 1169). In derselben Richtung spricht sich schon BENJAMIN BELL 1793 (S. 187) aus: „The gums become red, full and somewhat tender“, und auch FOURNIER („Traitement de la Syphilis“, S. 121): „C'est qu'en effet la stomatite mercurielle n'est que rarement générale d'emblée. Presque toujours elle s'annonce et prélude par des gingivites partielles à foyers d'élection qu'il faut connaître pour les dévouvrir sûrement.“ Sowohl RICORD wie KUSSMAUL betonen ferner, daß Kinder und Greise ohne Zähne niemals Stomatitis bekommen, weshalb das Auftreten der Stomatitis augenscheinlich an das Vorhandensein der Zähne und deshalb auch des Zahnfleisches gebunden ist. Wenn man im Anfang des stomatitischen Prozesses auf das anschwellende Zahnfleisch drückt, so kommt aus einer engen Tasche zwischen Zahn- und Innenfläche des Zahnfleisches, der sog. Gingivaltasche, oft eine schmierige, stinkende, schmutzig gelbgrünliche Masse hervor. Die obenstehende Abbildung 2 erklärt deutlich die anatomischen

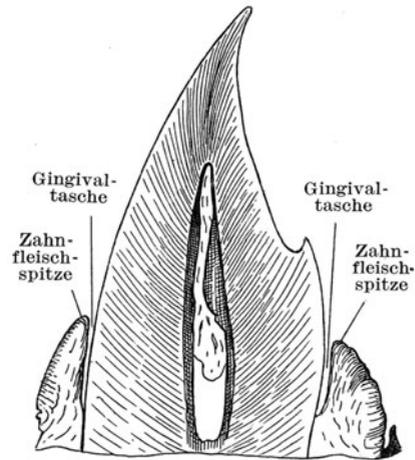


Abb. 2. Längsschnitt durch einen Bicuspid eines Menschen. Zeigt Gingivaltaschen. (Vergr. 8:1.)

¹ Salivation, Mercurialsalivation und Stomatitis mercurialis sind in der älteren Literatur als Synonyme wechselweise verwandt worden.

Verhältnisse. Diese Gingivaltasche ist bei einem ganz normalen Zahnfleisch nicht vorhanden, sie entwickelt sich infolge einer schlechten Mundhygiene und kann manchmal, wie bei Zahnsteinbildung, sehr groß werden. Dann ist das Zahnfleisch sehr lose und kann sogar heruntergeklappt werden. Man kann nun feststellen, daß je größer die Gingivaltasche entwickelt ist, desto leichter entstehen am Zahnfleisch diese nekrotischen Quecksilberveränderungen. Wenn man in die Gingivaltasche hineinschauen kann, so findet man immer *an der Innenseite des Zahnfleisches eine oberflächliche nekrotische Schicht*, welche den ersten Anfang des nekrotischen Zahnfleischprozesses darstellt. Wenn diese Schicht bis oben an die Zahnfleischspitze reicht, ist sie bei gewöhnlicher Inspektion der Mundhöhle als ein kleiner Saum sichtbar. Diesen nekrotischen Saum am Zahnfleischrande haben auch viele Autoren als etwas Charakteristisches beschrieben. Besonders betont LANZ (S. 110—111) daß „die Mercurialgeschwüre an denjenigen Stellen, wo die Schleimhaut den Zähnen unmittelbar anliegt“, sich entwickeln, daß die dem Zahn zugekehrte Fläche des Zahnfleisches sich in ein mit nekrotischen Zerfallsprodukten bedecktes

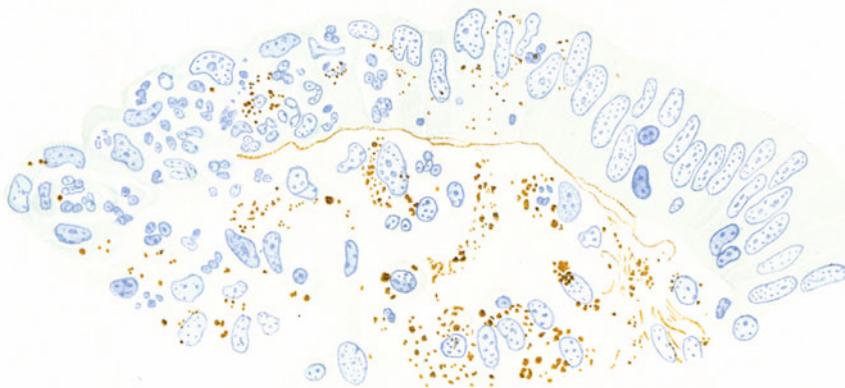


Abb. 3. Schnitt (5 μ) aus dem Coecum eines quecksilberbehandelten Kaninchens, Hämatoxylin. (Zeiß. Ap. Imm. 2 mm Comp. Oc. 4). Zeigt HgS-Niederschläge verschiedener Formen.

Geschwür umwandelt und daß die übelriechende Masse, welche sich zwischen Zahnfleisch und Zahn anhäuft, bei Druck von außen auf das Zahnfleisch am freien Rande desselben erscheint.

Um die Pathogenese dieser nekrotischen Beläge und Geschwüre der Innenseite des Zahnfleisches zu erforschen, habe ich exstirpierte Stückchen histologisch untersucht und dabei eine natürliche Erklärung gefunden. Für ein näheres Studium verweise ich auf meine Monographie und möchte hier nur kurz die Resultate erwähnen.

Wenn Eiweißzersetzung an der Oberfläche einer Schleimhaut stattfindet, so wird das Epithel mehr oder weniger aufgelockert oder bei stärkerer oder längerer Einwirkung sogar erodiert, und wenn die Eiweißzersetzung bis zur Bildung von H_2S geht, so wird dieser gasförmige H_2S durch das geschädigte Epithel leicht resorbiert. Nachdem die H_2S -Gase das Rete Malpighii durchsetzt haben, werden sie hauptsächlich von den Gefäßschlingen der Papillen und den Blutgefäßen des Corpus papillare aufgesogen. Es ist nämlich festgestellt, daß in der Gewebsflüssigkeit gelöste Stoffe weniger mit dem Lymphstrom und mehr mit dem Blutstrom weggeführt werden, Partikelchen dagegen hauptsächlich mit dem Lymphstrom. Also müssen wir unter den

gegebenen Voraussetzungen als Folge der H_2S -Resorption durch die Capillarendothelien einen Strom von H_2S -Gas, von den Geweben nach innen, in den Blutstrom hinein, haben.

Wenn nun ein Individuum mit einer solchen H_2S -Resorption auf irgendeinem Resorptionsweg Quecksilber aufnimmt, so wissen wir, daß dieses ins Blut gelangt und mit dem Blut den Körper durchströmt. Das im Blute gelöste Quecksilber beginnt aber sehr bald durch die Capillarwände mit der Transsudatflüssigkeit in die Gewebssäfte überzugehen. Es entsteht deshalb durch die Capillarendothelien ein Strom von gelöstem Quecksilber in entgegengesetzter Richtung wie der H_2S -Strom, d. h. von innen nach außen, und das gelöste Quecksilber geht allmählich in die Gewebssäfte über.

Das resorbierte H_2S -Gas und das gelöste Quecksilber müssen sich deshalb an drei Stellen treffen, nämlich 1. im Blute der Capillaren, 2. im Innern der Capillarendothelien und 3. in den Gewebssäften. Daß die Quecksilberverbindung im Blute durch H_2S fällbar ist, habe ich durch intravitale Experimente an Quecksilber behandelten Kaninchen gezeigt (siehe die Monographie und meine Arbeit „Weitere Untersuchungen über die Pathogenese usw.“, Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 949, 1912 wie ihre Abb. 3, 4 und 5). Deshalb müssen wir an allen drei erwähnten Stellen einen Niederschlag von Schwefelquecksilber (HgS) bekommen, natürlich in Form von sehr feinen Körnchen. Die im Blute der Capillaren niedergeschlagenen HgS -Körnchen werden natürlich vom Blutstrom weggeführt. Ich habe nachgewiesen (l. c. 989), daß im Blute aufgeschwemmte HgS -Körnchen durch die Nieren ausgeschieden werden. Wir werden also diese HgS -Körnchen niemals sehen können. Die in den Gewebssäften niedergeschlagenen HgS -Körnchen werden durch den Lymphstrom weggeführt. Dies geschieht indes beträchtlich langsamer als mit dem Blutstrom, und die HgS -Körnchen können deshalb eine Zeitlang in den Gewebssäften verbleiben oder an gewissen Zellen haften. Ein Bild von außerhalb der Gefäße niedergeschlagenen HgS -Körnchen gibt Abb. 3 aus einer Darmschleimhaut mit H_2S -Resorption. Man sieht hier die HgS -Körnchen teils im Gewebssaft, teils von Leukocyten und anderen Zellen aufgenommen und teils als eine schöne Perlbandkette längs der basalen Enden der Cylinderepithelzellen oder als Linien von HgS -Körnchen, die in den



Abb. 4. Eine Papille der Mundschleimhaut eines Menschen bei beginnender mercurieller Stomatitis. Zeigt nur HgS -Niederschläge hauptsächlich in der Spitze des Kapillarbogens. Hämatoxylin-Eosin. (Vergr. wie bei Abb. 3.)

Gewebsspalten des Bindegewebes liegen. Gewöhnlich findet man jedoch sehr wenig von in den Geweben außerhalb der Gefäße liegenden HgS-Körnchen.

In dem Innern der Capillarwände haben wir einen nach innen gerichteten Strom von H_2S -Gas und einen nach außen gerichteten Strom von gelöstem Quecksilber. Infolge des Zusammentreffens dieser Ströme werden Körnchen von HgS niedergeschlagen. Diese werden aber infolge ihrer intravenösen Lage nicht weggeführt, sondern sammeln sich allmählich in dem Innern der Capillar-Endothelien an, und zwar um so mehr, je länger der Prozeß dauert und je mehr die Capillaren das H_2S -Gas aufsaugen können. Deshalb enthalten immer die Capillarbogen der Papillen — infolge ihrer oberflächlichen Lage — am meisten HgS-Körnchen (siehe die Abb. 4 u. 5).

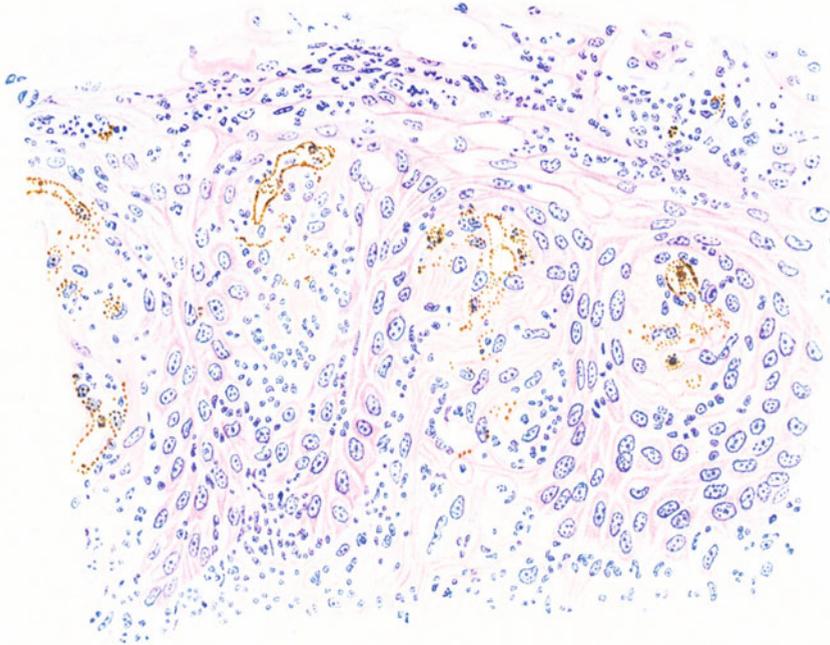


Abb. 5. Aus der Spitze eines menschlichen Zahnfleischzapfens bei beginnender mercurieller Stomatitis. In allen Cutispapillen regelmäßig HgS-impregnierte Gefäße. Epithelauflockerung. Hämatoxylin-Eosin. (Zeiß. Ap. Imm. 4 mm Comp. Oc. 4.)

Daß dieses Vollstopfen der Capillarendothelien mit HgS-Körnchen schädlich für ihre Lebensäußerungen ist, scheint durchaus möglich. Schon die mechanische Imprägnation einer lebenden Zelle mit Körnchen kann natürlich ihre Funktion stören; aber hier ist die Frage, ob das HgS nicht darüber hinaus eine toxische Wirkung auf das Protoplasma der Capillarendothelien ausübt. Um diese Frage zu lösen, habe ich Emulsionen von HgS-Körnchen, von anderen Schwefelmetallkörnchen und von Holzkohlekörnchen auf Kaninchen injiziert und gesehen, daß HgS-Körnchen im Gegensatz zu den anderen Körnchen eine giftige Reizwirkung auf die Gewebe ausüben (siehe Abb. 6, 7, 10 u. 11 in meiner Arbeit „Weitere Untersuchungen über die Pathogenese usw.“, Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 949. 1912).

Durch die Einwirkung der im Inneren der Capillarendothelien liegenden HgS-Körnchen werden deshalb diese Endothelzellen geschädigt, manchmal akut, manchmal langsam, manchmal unbedeutend, manchmal hochgradig —

sogar bis zum Absterben. Durch diese Schädigung können die lebenden Capillärwände ihre physiologische Rolle nicht mehr erfüllen, und die Ernährung des herumliegenden Gewebes leidet. Ist die Ernährung des Gewebes in höherem Grade gestört, *so entstehen dadurch Gewebsnekrosen*, und zwar immer zuerst in der oberhalb der HgS-imprägnierten Gefäße liegenden Epidermis.

Mit dem Auftreten dieser Epidermisnekrosen auf der Gingivaltaschenoberfläche des Zahnfleisches ist *die erste Phase* dieses Krankheitsprozesses vollendet. *Sie besteht also in Nekrosenbildung ohne jede Bakterienentwicklung.* Mit dem Ende der ersten Phase ist auch die Rolle des Quecksilbers bei dem geschwürbildenden mercuriellen Prozeß ausgespielt. *Diese Rolle des Quecksilbers bei dem mercuriellen ulcerösen Stomatitis besteht also darin, daß es oberflächliche Gewebsnekrosen hervorrufft, wenn gleichzeitig eine genügende lokale Resorption von dem durch Eiweißzersetzung auf der Schleimhautoberfläche entstehenden H_2S vorhanden ist.*

Die zweite Phase hat einen ganz anderen Charakter. Diejenigen Bakterien, die auf der Mundschleimhaut des Menschen die Eiweißzersetzung bis zur Bildung von H_2S verursachen, sind hauptsächlich Bacillus fusiformis und einige Spirochätenarten, besonders Spirochaete dentium. Als starke Eiweißzersetzer greifen sie das Eiweiß der Nahrungsreste an, da wo solche sich ansammeln können, z. B. in den Gingivaltaschen oder anderen Schlupfwinkeln, und zersetzen es bis zum Freiwerden von H_2S . Das Eiweiß in den Nahrungsresten ist *toten* Eiweiß, und solches kann von diesen eiweißzersetzenden Bakterien angegriffen werden, was bei dem *lebenden* Eiweiß des Zahnfleisches nicht der Fall ist. Sobald aber eine nekrotische Schicht aufgetreten ist, haben diese Bakterien einen Nährboden in dem toten Eiweiß, in dem sie gut gedeihen. *Bakterienentwicklung aus der oberflächlichen Bakterienflora ist deshalb eine unmittelbare Folge der Epidermisnekrose.* Von der Oberfläche her wachsen die verschiedenen Bakterien in dem nekrotischen Epithel nach unten, wobei sie eine Menge von Leukocyten anlocken, die sich allmählich in einer tieferen Schicht als die Bakterien ansammeln. Beginnende Nekrosen sind immer frei von Bakterien, ein Beweis dafür, daß die Nekrose der Bakterienentwicklung vorausgeht und nicht ihre Folge ist, sondern ihre Bedingung. Je älter die Nekrosen sind, desto mehr schreitet die Bakterienentwicklung in die Tiefe fort, und desto mächtiger sammeln sich die Leukocyten an, bis 3 Schichten gebildet sind: eine oberflächliche mit reichlichen Bakterienmassen, eine mittlere, nur aus nekrotischem Gewebe bestehend, und eine tiefe, die durch einen Leukocytenwall charakterisiert ist (siehe Abb. 4 meiner Arbeit „Über die primären Ursprungszellen usw.“ Dermat. Zeitschr. 1916, Bd. 23, S. 1—60).

Diese wachsende Bakterienflora wechselt ziemlich stark. Wie die Abbildungen 1—5 in meiner Arbeit „Welche Rolle spielen Quecksilber und Bakterien usw.“ (Arch. f. Dermat. u. Syph. 1920, Bd. 127, S. 222) zeigen, können teils, und zwar am häufigsten, sowohl Bac. fusiformis wie Spirochaete dentium vorhanden sein, teils fast nur Spirochaete dentium oder andere Spirochätenarten, teils nur Bac. fusiformis, teils endlich nur Kokkenarten. Im letzten Falle ist aber der Krankheitsprozeß schwächer, die Kokken scheinen nicht so kräftige Eiweißzersetzer zu sein. Es ist also hier keine spezifische Infektion vorhanden, die Krankheit beruht nur auf Bakterien, die Eiweiß kräftig genug zersetzen können.

Hand in Hand mit der Entwicklung dieser eiweißzersetzenden Bakterienflora kommt es dann zu *einer neuen Veränderung, nämlich dem Gewebszerfall.* Dies ist einfach die Folge des eiweißzersetzenden Vermögens der Bakterien und geht in etwas verschiedener Weise vor sich, je nach den Eigenschaften der sich entwickelnden Bakterienarten. Als Resultat bildet sich oberflächlich

auf der nekrotischen Schicht eine Detritusmasse, in welcher sich sekundär oft eine gewöhnliche Kokkenflora entwickeln kann, so daß man die Detritusmasse erst wegnehmen muß, um die eiweißzersetzenden Bakterien zu finden.

Von der Epidermis geht nun der Prozeß tiefer nach unten. Die eiweißzersetzenden Bakterien scheinen sich in den tieferen Schichten der Nekrosen anaerobisch entwickelt zu haben und dadurch vielleicht kräftiger geworden zu sein oder bessere Lebensbedingungen in der Tiefe zu haben. Kurz, unter fortschreitender Nekrosenbildung und nachherigem Gewebszerfall wachsen sie nach unten weiter. Auch das Corpus papillare wird zerstört. Besonders tief gehen aber die Geschwüre nicht, sie breiten sich mehr oberflächlich aus.

Die zweite Phase des mercuriellen ulcerösen Prozesses der Mundhöhle besteht also in einem Zerfall des nekrotischen Gewebes und Übergreifen auf nicht nekrotisches Gewebe, welche Vorgänge auf der Wirkung verschiedener eiweißzersetzender und nicht spezifischer Bakterien beruhen, nicht aber auf der Quecksilberwirkung.

Diese meine Untersuchungen scheinen mir Klarheit über die Pathogenese des mercuriellen ulcerösen Prozesses in der Mundhöhle gegeben zu haben. Um aber jeden Zweifel auszuschließen, habe ich einen ganz ähnlichen nekrotisch-ulcerösen Prozeß in experimenteller Weise hervorgerufen (siehe meine Monographie, oder vollständiger, meine Arbeit: „Die experimentelle Quecksilberstomatitis des Kaninchens“, Derm. Zeitschrift Bd. 34, S. 1—20. 1917).

Das Kaninchen bekommt niemals Quecksilberstomatitis, auch wenn es an Quecksilberschädigung stirbt. Dies ist sicher festgestellt von einer Anzahl verschiedener Autoren. Es ist auch ganz natürlich, da das Kaninchen hauptsächlich Kohlenhydrate und Cellulose frißt und deshalb keine eiweißzersetzenden Bakterien in seiner Mundhöhle nähren kann. Es fehlt also die Eiweißzeretzung mit Entwicklung von H_2S auf der Mundschleimhautoberfläche.

Trotzdem ist es mir gelungen, eine nekrotisch-ulceröse Stomatitis in der Kaninchenmundhöhle hervorzurufen, und zwar durch Nachahmen der Verhältnisse beim Menschen. Zu diesem Zweck habe ich 1. das Kaninchen mit Quecksilber behandelt, 2. Erosionen in der Mundhöhle hervorgerufen und 3. H_2S -Wasser auf diese erodierte Oberfläche einwirken lassen. Unter diesen Umständen sind *Nekrosen aufgetreten*. Diese sind aber nicht zerfallen, sondern es ist im Gegenteil ein Heilungsprozeß aufgetreten. Einige solcher Nekrosen habe ich aber unmittelbar nach dem Entstehen mit eiweißzersetzenden Bakterien aus der menschlichen Mundhöhle infiziert. Danach hat sich ganz wie beim Menschen eine fortschreitende Stomatitis entwickelt, wodurch erwiesen ist, daß die zweite Phase eine reine Bakterienwirkung ist. Die Abbildungen 1—10 der letzt-erwähnten Arbeit illustrieren diesen experimentellen Prozeß.

So deutlich wie möglich bestätigt diese experimentelle Quecksilberstomatitis die Pathogenese der mercuriellen ulcerösen Stomatitis mit ihrer verschiedenen Ätiologie der beiden Phasen, dem Wachsen der Nekrosen und dem Gewebszerfall nach der Infektion durch eiweißzersetzende Bakterien.

Wir kommen dann zu der Frage: Wie verbreitet sich diese ulcerös-nekrotische Stomatitis? Das geschieht in zweierlei Weise: 1. *durch lokales Wachstum*, 2. *durch Übergreifen auf andere Schleimhäute bei Kontakt*.

Das lokale Wachstum bewirkt eine Zerstörung des Zahnfleisches, beginnend am Zahnfleischrand, sowohl an den Spitzen der Zahnfleischpyramiden, wie zwischen diesen und fortschreitend nach unten. Hierdurch werden die Zahnhälse mehr und mehr freigelegt. Vom Boden der Gingivaltasche aus können die Veränderungen ferner auf das Zahnperiost übergehen, wodurch die Zähne herausgehoben, „verlängert“, schmerzhaft und gelockert werden können. Wenn der Prozeß weitergeht, so können die Zähne wackeln und endlich ausfallen.

Zweitens kann der Prozeß auf alle die Schleimhäute übergehen, die in Kontakt mit den nekrotischen Stellen liegen; vom Zahnfleisch der unteren Vorderzähne also auf die Innenseite der Unterlippe oder die Unterseite der Zungenspitze, von demjenigen der oberen Vorderzähne auf die Innenseite der Oberlippe, vom Zahnfleisch der Molaren teils auf die Zungenseiten, teils auf die Backen usw.

Bei diesem Übergreifen spielt die Zungenanschwellung eine wichtige Rolle, denn ihr zufolge drückt sich die Oberfläche des Zungenrandes viel kräftiger als gewöhnlich gegen alle Zähne des Unterkiefers, so daß Zahnimpressionen entstehen. Die Ursache der Zungenanschwellung liegt aber nicht in dem nekrotischen Veränderungen der Quecksilberstomatitis, sondern — wie ich oben (S. 210, Ziffer 1 und 211, letzte Zeilen) besprochen — in Gefäßerweiterungen und Transsudatbildungen; diese sind also hyperämische Quecksilberveränderungen, welche gewöhnlich mit der mercuriellen Hyperämie der Speicheldrüsen zusammenhängen.

Bei dem Entstehen dieser Zahnimpressionen des Zungenrandes sind es natürlich die zwischen den Vertiefungen liegenden Vorsprünge, welche infolge ihres Hineinragens in die Zahninterstitien am innigsten in Berührung mit den schmierigen Massen des nekrotischen Zahnfleisches kommen, während die Vertiefungen selbst nur in Kontakt mit dem sich hereinpressenden Zahne befinden. Da wir nun sehen, daß die schmierigen nekrotischen Massen des Zahnfleisches gerade auf die Vorsprünge und nicht auf die Vertiefungen übergehen (siehe Abbildungen 6—8 meiner Arbeit „Über die primären Ursprungsstellen usw.“ Dermat. Zeitschr. 1916. Bd. 23, S. 1—60), so können wir verstehen, daß es gerade eine Kontaktwirkung ist, welche den Übergang vermittelt. Wohl können später die schmierigen Beläge von den Vorsprüngen in die Vertiefungen übergehen, aber schmierige Beläge *nur* in den Vertiefungen findet man nie. Die Tochterbeläge stellen immer einen Abklatsch der Mutterbeläge dar. Man kann ferner durch genaues Studium feststellen, daß *es nur der Kontakt* mit einem nekrotischen gingivitischen Prozeß ist, der schmierige Beläge auf anderen Teilen der Mundschleimhaut ergibt.

In ähnlicher Weise, wie die mercurielle nekrotische Gingivitis oft an den Vorsprüngen zwischen den Zahnimpressionen am Zungenrande beginnt, so beginnen die gleichartigen Veränderungen der Wangenschleimhaut oft auf der BOCKHARTSchen Leiste oder noch häufiger auf den querverlaufenden Leisten, welche den Zahninterstitien der Molaren entsprechen. Nach BOCKHART soll diese Leiste eine besondere Disposition zur Entwicklung mercurieller Geschwüre haben.

Meine histologischen Untersuchungen zeigen nun, daß bei diesem Übergreifen zuerst ein fibrinöses Exsudat auf der Tochterseite sich entwickelt, was wohl auf der Reizung durch die anliegende Detritusmasse beruht. Dieses Exsudat wächst mehr und mehr und geht von der Oberfläche in die Schleimhaut hinein. In dieses fibrinöse Exsudat, eine Schicht von totem Eiweiß, dringen nun die eiweißzeretzenden Bakterien aus der Mutterseite leicht ein und entwickeln sich hier entsprechend (siehe Abbildungen 10, 11 und 12 meiner Arbeit „Über die primären Ursprungsstellen usw.“ Dermat. Zeitschr. 1916, Bd. 23, S. 1—60).

Nekrotische Quecksilberveränderungen brauchen jedoch nicht notwendig aus der *Gingival*-Tasche hervorzugehen. Für ihr Entstehen ist jeder Schlupfwinkel, wo die Eiweißzeretzung sich ungestört entwickeln kann, hinreichend; auch andere Schlupfwinkel als die Gingivaltasche können also dieselben Veränderungen bedingen; solcher kennen wir in der Mundhöhle noch zwei.

Nach Durchbruch des Weisheitszahns bildet sich hinter demselben, besonders im Unterkiefer, ein enger Raum, wohl eine Art von Gingivaltasche, aber eine ganz besondere. Sie ist nicht als die Folge schlechter Mundhygiene, sondern in

physiologischer Weise entstanden, ist eine Tasche, die immer in einem gewissen Alter auftritt. Hier kann sich gelegentlich eine besondere und schwere Form einer nekrotischen Gingivitis entwickeln, welche von ihrem Boden auf den Kieferknochen leicht übergreift, eine Form, die RICORD, FOURNIER und BOCKHART näher beschrieben haben.

Der dritte Schlupfwinkel, aus welchem nekrotische Quecksilberveränderungen hervorgehen können, ist der sogenannte Angulus pterygo-gingivalis, über welchen die beistehende Abb. 6 der Mundhöhle uns Klarheit gibt.

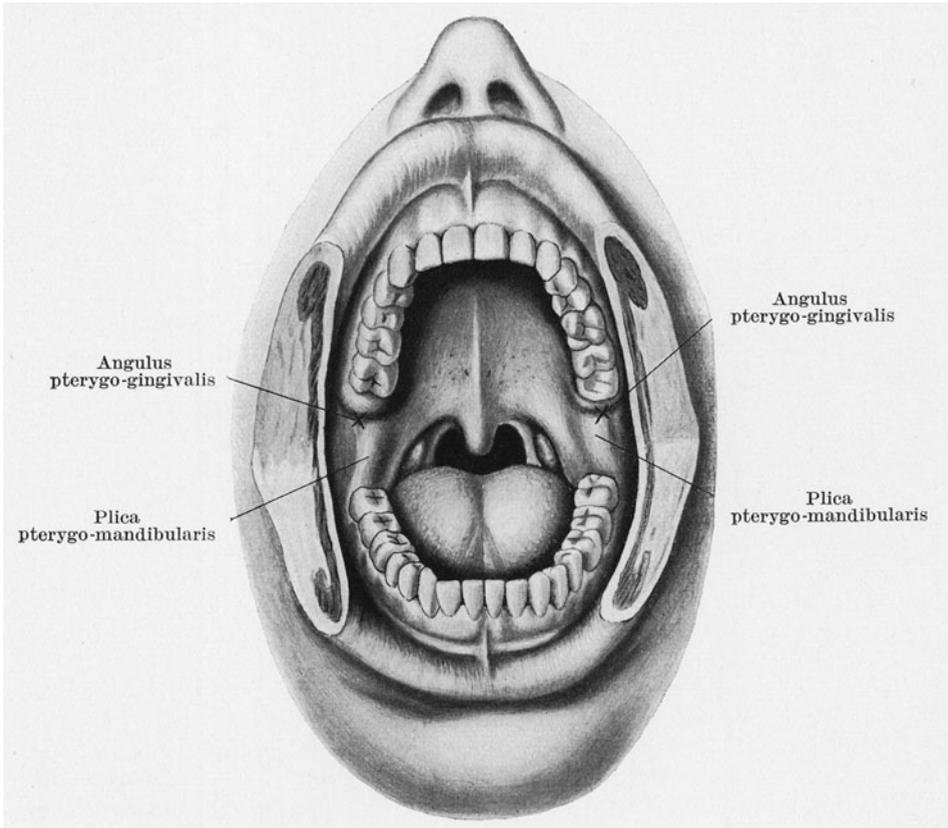


Abb. 6. Mund-Rachen-Höhle. (Nach RAUBER-KOPSCH.)

Als einen sehr seltenen Fall habe ich einmal gesehen, wie nekrotische Quecksilberveränderungen sich aus dem Winkel zwischen Zungenbasis und Epiglottis entwickelt haben, indem sich hier Geschwüre verbreiteten.

Also jeder Schlupfwinkel, wo Eiweißzersetzung und H_2S -Bildung stattfindet, kann unter Umständen bei Quecksilberbehandlung des Individuums die Ursprungsstelle eines mercuriellen nekrotischen und ulcerösen Prozesses werden.

Um die Fällbarkeit des Quecksilbers und anderer Metalle durch H_2S im Blute zu studieren, habe ich eine besondere Arbeit geschrieben: „Weitere Untersuchungen über die Pathogenese der mercuriellen Kolitis und Stomatitis“ (Derm. Zeitschr. Bd. 19, S. 949—1008. 1912). Auf diese und auf meine Monographie möchte ich hinweisen und hier nur das Resultat erwähnen, nämlich daß *die Blutverbindungen des Quecksilbers und Wismuts durch H_2S fällbar sind, und daß es*

nicht die Quecksilbermenge im Körper ist, welche die nekrotischen Veränderungen hervorruft, sondern gerade die Fällbarkeit des Quecksilbers für H_2S und die Niederschläge von HgS in den Capillarwänden.

Dagegen sind Kupfer- und Bleiverbindungen im Blute nicht in gleicher Weise oder in gleichem Umfange fällbar.

Wie wir gesehen haben, ist die zweite Phase, d. h. der Gewebszerfall, die Gewebszerstörung, eine Bakterienwirkung, und das Quecksilber bereitet nur durch die Epithelnekrose den Boden für diese Bakterienentwicklung. Ähnliche günstige Umstände können aber auch in anderer Weise entstehen. Wie ich näher in meiner Monographie auseinandergesetzt habe, können, nicht so akut wie bei einer plötzlich einsetzenden Quecksilberbehandlung, aber allmählich, durch zunehmende unhygienische Verhältnisse die eiweißzersetzenden Bakterien in den sich dicker und dicker anhäufenden Nahrungsresten ein anaerobisches Wachstum und dadurch verstärkte Vitalität gewinnen. Durch die allmählich zunehmende schlechte Mundhygiene kann deshalb eine sich nach und nach entwickelnde Schleimhautzerstörung ohne Hilfe des Quecksilbers auftreten. Diese kann ebenso große Zerstörungen hervorrufen wie das Quecksilber. Eine solche Zerstörung nennt man eine *Stomatitis non mercurialis*.

Die bis jetzt übliche Behandlung der mercuriellen Stomatitis mit verschiedenen Mundwässern scheint im Licht dieser meiner Untersuchungen gar nicht hinreichend. Die Schlupfwinkel, aus welchen die Mundveränderungen stammen, können durch einfache Mundspülungen nicht beeinflußt werden. Seitdem ich die folgende, gegen die Schlupfwinkel gerichtete Therapie in meiner Klinik und Praxis eingeführt habe, ist auch das Behandlungsergebnis viel besser geworden. MILLER-Nadeln, mit Watte umwickelt, werden in eine Desinfektionslösung getaucht und dann in die erkrankte Gingivaltasche eingeführt. Das wird mehrmals wiederholt (siehe die Monographie) und die Prozedur ein- bis zweimal am Tage vorgenommen. Als Desinfektionslösung läßt sich jedes Desinfektionsmittel verwenden. Ich empfehle folgende: Jodspiritus, Sublimatspiritus, 50%ige Höllensteinlösung, starke Wasserstoffsperoxydlösung, besonders aber eine Mischung von gleichen Teilen Äther und konzentrierter (98%iger) Schwefelsäure. Wenn nicht viel Zahnstein oder andere die Desinfektion der Zahntasche hindernde Verhältnisse vorhanden sind, gelingt es oft, in einigen Tagen die Gingivaltasche zu desinfizieren und dadurch die Stomatitis zu heilen. Die Veränderungen der offenen Schleimhäute gehen durch Pinselung mit 50%iger Höllensteinlösung und durch gewöhnliche Mundspülung leicht zurück. Wenn aber in der Gingivaltasche viel Zahnstein ist, muß dieser durch zahnärztliches Eingreifen entfernt werden.

In dieser Weise, durch Abtöten der eiweißzersetzenden Bakterien in ihrem Versteck, gelingt es manchmal, *die mercurielle Stomatitis zu heilen und zwar trotz immer fortschreitender mercurieller Behandlung*, ein guter Beweis für die oben beschriebene doppelte Ätiologie der mercuriellen Stomatitis. Quecksilber allein, ohne Bakterien, verursacht kein Leiden, und wenn man die notwendigen Bakterien beseitigt, heilen die Veränderungen auch bei Zurückbleiben des an sich machtlosen Quecksilbers.

Die eben besprochene Desinfektion der Gingivaltaschen bildet natürlich — eventuell mit Wegnahme des Zahnsteines — richtig ausgeführt eine *zuverlässige Prophylaxe gegen die ulcerös-nekrotische mercurielle Stomatitis*.

2. Angina ulcerosa seu necrotica mercurialis.

In bezug auf die interessante Geschichte dieses Leidens verweise ich auf meine Monographie. In der alten Literatur wurde es eigentlich als *eine*

Lokalisation der mercuriellen nekrotischen Stomatitis betrachtet. In der neueren Literatur wird es merkwürdig wenig beachtet.

Die Pathogenese dieser Veränderungen ist vollkommen analog derjenigen der mercuriellen nekrotischen Stomatitis. Die Krypten und Lacunen der Tonsillen entsprechen in ätiologischer und pathogenetischer Hinsicht genau den Gingivaltaschen. Hier lebt eine reichliche Bakterienflora, und hier kommen Konkreme und Steinbildung vor. Die Flora besteht auch hier aus eiweißzersetzenden Bakterien, hauptsächlich aus *Bacillus fusiformis* und Spirochätenarten. Wir haben deshalb dieselbe Erodierung der Schleimhaut und dieselbe H_2S -Resorption durch die Schleimhaut. Deshalb entwickeln sich auch hier bei gelegentlichem Quecksilbergehalt des Blutes die HgS-Imprägnierung der Capillarwände und die Epithelnekrosen der Krypten und Lacunen. Die nekrotischen Veränderungen verbreiten sich dann auf der Oberfläche der Tonsille und bilden einen nekrotischen Belag, sehr ähnlich den Belägen bei Diphtheritis, aber mit weniger lokaler Entzündung und geringerer Allgemeinreaktion. Die Abbildung meiner Arbeit „Études sur l'angine mercurielle“ (Acta dermat.-ven. 1921, Vol. 2, p. 328) zeigt ein Bild von dem klinischen Aussehen. Die alte Ansicht war also ganz richtig. Die Behandlung wird wie bei Gingivitis durchgeführt.

3. Colitis ulcerosa seu necrotica mercurialis.

Die älteren Ansichten über die mercuriellen Darmveränderungen sind in meiner Monographie erwähnt. Die neueren Ansichten über das Quecksilber als Ursache von Darmveränderungen sind verschiedenartig. Danach kommen die Darmveränderungen infolge von Quecksilber auf folgende Weise zustande:

1. Durch *eine direkte Reizung der Schleimhaut durch das im Darmlumen vorhandene Quecksilber*, welches bei nicht innerlichem Gebrauch mit dem Speichel, der Galle und den Drüsensekreten in den Verdauungskanal kommt. Dies scheint eine veraltete Ansicht zu sein.

2. Durch *eine Reizung bei der Ausscheidung durch die Drüsen*, eine verbreitete Ansicht, die SCHMIEDEBERG in seiner Arzneimittellehre (S. 327) vertritt. Er äußert sich da über die Wirkungen des Quecksilbers in folgender Weise: „... sie betreffen in erster Linie den Verdauungskanal und sind mit der Ausscheidung des Metalls in diesen Organen in Zusammenhang zu bringen. Die Gewebe, insbesondere die Schleimhaut, in denen sich das Quecksilber bei der Ausscheidung anhäuft, werden vergiftet und erleiden schließlich eine Nekrose“. Vergebens habe ich irgendwelche Stützen in Form histologischer oder anderer Untersuchungen für diese eine solche Stütze fordernde Theorie gesucht. Trotzdem scheinen auch FRÄNKEL, FALKENBERG, MARCHAND und KRAUS ähnlicher Ansicht zu sein.

3. Als „Symptom der gestörten Ausscheidung“ — nach der Ansicht von MEYER und STEINFELD. Diese nehmen an, daß das Quecksilber *nicht* zur Ausscheidung gelange, weil es statt dessen, genau wie das Wismut, gefällt werde.

4. Durch *„heftige, krampfartige Kontraktionen der Muscularis bei extremer Hyperämie der Schleimhaut“*, eine Ansicht, der GRAWITZ huldigt. Die Kontraktionen sollen abhängen „von der Reizung, welche das Quecksilber beim Durchströmen des Blutes durch den Darm auf die Muscularis ausübt“.

5. Durch *Blutdrucksenkung*, wenigstens als unterstützendes Moment, wie KUNKEL, GRAWITZ, ECKMANN annehmen.

6. Durch *Blutgerinnung in den Capillaren*, der eine lokale Ernährungsstörung folgt; dies die Ansicht von KAUFMANN und KUNKEL.

7. Durch *Verengerung der kleinsten Darmarterien*, angenommen von ELBE.

Gegen alle diese Erklärungsversuche, die ich in meiner Monographie näher kritisiert habe, bin ich nun mit meiner Auffassung hervorgetreten,

die ganz neue und den alten Anschauungen fremde Gesichtspunkte aufstellt, nämlich:

1. daß im Verdauungskanal zwei Arten prinzipiell vollkommen verschiedener pathologischer Prozesse sich entwickeln können, 2. daß keiner von diesen Prozessen eine Folge der Ausscheidung des Quecksilbers ist, weshalb ich die kategorische Behauptung SCHMIEDEBERGS und der Übrigen betreffs der Anhäufung des Quecksilbers bei der Ausscheidung als ganz hypothetisch bezeichnen möchte, und 3. daß im Gegenteil der pathologische Prozeß die Ursache einer Quecksilberausscheidung im Darm sein kann dadurch, daß stark quecksilberhaltiges Bluttranssudat direkt ins Darmlumen übergeht (siehe oben S. 206 u. 207).

Die eine Art dieser pathologischen Magen-Darmprozesse ist schon oben unter den hyperämischen Quecksilberveränderungen beschrieben. Die andere Art ist nekrotischer Natur und deshalb den nekrotischen Mund- und Tonsillenveränderungen analog. So wie bei diesen ist für ihr Entstehen Eiweißzersetzung bis zur H_2S -Bildung auf der Oberfläche notwendig. Während der Inhalt des Magens und Dünndarms ziemlich steril ist, sind beträchtliche Zersetzungsprozesse im Dickdarm häufig, und wir wissen, daß auch H_2S -Gas hier gebildet werden kann. Die eiweißzersetzenden Bakterien sind aber nicht dieselben wie im Mund und Rachen, sondern hier haben wir *Bacterium coli commune*. Dessen Wirkung unterscheidet sich von der der eiweißzersetzenden Bakterien der Mundhöhle dadurch, daß es reines Eiweiß nicht angreifen kann. Nur Abbauprodukte des Eiweißes, wie Albumosen, Peptone u. a. kann *Bacterium coli* weiter und zwar bis zur H_2S -Bildung zersetzen. Das Eiweiß der Nahrung wird nun während seiner Passage durch den Magen und Dünndarm mehr oder weniger abgebaut, so daß Albumosen, Peptone u. a. Abbauprodukte, welche in den Dickdarm gelangen, vom *Bacterium coli* bis zur H_2S -Bildung zersetzt werden können. Auf der Dickdarm-Schleimhaut haben wir deshalb wenigstens gelegentlich, wie in der Gingivaltasche, eine erodierte Oberfläche und H_2S -Gas, welches — in oben beschriebener Weise — durch die Schleimhaut resorbiert, bei gleichzeitigem Vorhandensein von Quecksilber im Blute eine HgS-Imprägnierung der Capillarwände und dann eine Epithelnekrose hervorruft. Diese erste Phase der nekrotischen Quecksilberveränderungen ist ganz dieselbe wie in der Mundhöhle. Die zweite Phase ist aber hier im Dickdarm eine ganz andere. Sie ist ja eine reine Bakterienwirkung, und da wir hier eine andere Bakterienflora, nämlich *Bacterium coli commune* statt *Bacillus fusiformis* und Spirochäten, haben, so ist es ganz natürlich, daß diese Phase sich anders verhält. Da *Bacterium coli* nur Abbauprodukte des Eiweißes weiter zersetzen kann, so kann es das nekrotische Gewebe, das aus totem Eiweiß besteht, nicht angreifen. Das nekrotische Gewebe zerfällt deshalb nicht wie in der Mundhöhle, sondern bleibt bestehen. Statt der schmierigen Geschwüre der Mundhöhle sehen wir deshalb im Dickdarm dicke, nekrotische Membranen, die man seit langer Zeit als charakteristisch für die mercurielle Colitis bezeichnet und als diphtheritische Beläge oder Membrane beschrieben hat.

Im Dickdarm können indessen gleichzeitig mit den nekrotischen mercuriellen Veränderungen auch hyperämische mercurielle Veränderungen vorhanden sein. Deshalb ist auch die Dickdarmschleimhaut tief dunkelcyanotisch, und wenn der nekrotische Prozeß dilatierte Blutgefäße lädiert hat, so entstehen ziemlich starke Blutungen. Schwarze Blutmassen haften deshalb neben den diphtheritischen Belägen oft auf der Schleimhaut. Diese bilden auch ein seit langem bekanntes Charakteristikum für die mercurielle Colitis.

Das rationelle Behandlungsprinzip der nekrotischen Quecksilberveränderungen im Darne ist natürlich wie in den Gingivaltaschen Desinfektion, und diese wird gut mit unlöslichen Wismutsalzen ausgeführt.

Zusammenfassung der Darstellung über die nekrotischen Veränderungen.

Die wiederholte genaue Beschreibung des nekrotisierenden Prozesses macht eine nochmalige Zusammenfassung überflüssig, und ich will daher nur der Übersichtlichkeit halber folgende Sätze aufstellen:

1. Die bei der mercuriellen ulcerösen Stomatitis und Colitis tätigen Bakterien sind nicht von spezifischer Natur, sondern Eiweißersetzer verschiedener Arten.

2. Diese eiweißersetzenden Bakterien wirken in zweierlei Weise: einmal dadurch, daß sie H_2S bilden, wodurch eine lokale H_2S -Resorption entsteht, befördert durch die infolge der erodierenden Wirkung der Eiweißersetzungsprodukte aufgetretenen lokalen Schleimhauterosionen. Das resorbierte H_2S -Gas erzeugt zusammen mit dem Quecksilber im Gewebe lokale Gewebsnekrosen. Andererseits wirken sie dadurch, daß einige von diesen Bakterien die entstandenen Gewebsnekrosen in faulige, fortschreitende Geschwüre umwandeln.

3. Das Quecksilber übt seine Wirkung dadurch aus, daß es zusammen mit dem lokal resorbierten H_2S -Gas in den Endothelzellen der Capillaren intracelluläre HgS -Niederschläge bildet, welche durch Schädigung dieser Zellen die Gewebssaftbildung hemmen und dadurch lokale Gewebsnekrosen hervorrufen. Diese Gewebsnekrosen geben den eiweißersetzenden Bakterien einen guten Nährboden, so daß diese sich massenhaft vermehren und lebendes Gewebe angreifen können. Das Endresultat der Quecksilberwirkung ist mit anderen Worten eine Entwicklungsförderung der eiweißersetzenden Bakterien.

Am Ende dieses Teils über die nekrotisierende Quecksilberwirkung möchte ich darauf aufmerksam machen, daß auch *Wismut* ähnliche nekrotische Veränderungen verursacht, wie schon die Untersuchungen von MEYER und STEINFELD vermuten lassen. Indem ich auf meine Monographie verweise, will ich hier nur folgendes mitteilen: *Klinisch* sind diese Wismutveränderungen ganz von derselben Art, aber weniger ausgeprägt. Die Ulcerationen und Nekrosen der Mundhöhle und des Dickdarms erreichen niemals so hochgradige Formen wie bei Quecksilberschädigung. Dagegen sind die schwarzen Niederschläge viel größer und voluminöser, ja, sie bilden gar nicht selten solche Massen, daß sie makroskopisch sichtbar sind und am Zahnfleischrande als ein schwarzblauer Saum hervortreten. Trotzdem finden wir nur geringere Nekrosen und Ulcerationen.

Mikroskopisch sieht man auch, daß die Capillarwände mit viel größeren Schwefelwismutmengen imprägniert sind als mit HgS bei entsprechender Quecksilberschädigung. Trotzdem sind die Nekrosen unbedeutender. Augenscheinlich ist also das Schwefelwismut weniger schädlich für die Capillarendothelien als das HgS . Das stimmt auch vollkommen überein mit meinen oben erwähnten Untersuchungen 1912 mit Injektionen von verschiedenen Schwefelmetallen: HgS gab eine toxische Reizung auf das Gewebe, die anderen Schwefelmetalle, ganz wie Holzkohlenkörnchen, gar keine Reizung (siehe S. 220 unten). Die Imprägnierung der Capillarwände mit *Schwefelwismut* gibt deshalb eine — wenigstens hauptsächlich — mechanische Schädigung der Capillarendothelien, während die Imprägnierung der Capillarwände mit HgS außerdem oder hauptsächlich eine toxische Schädigung verursacht. Ganz wie bei der Quecksilberschädigung zeigt auch die Wismutschädigung, daß nicht die Metallmenge im Blute, sondern deren *Fällbarkeit für H_2S* und die *Niederschläge von Schwefelwismut* in den Capillarwänden die nekrotischen Veränderungen hervorrufen. (Näheres siehe in diesem Bande den Abschnitt über Wismutschädigungen.)

V. Allgemeine Quecksilberschädigungen.

Es gibt indessen einige Quecksilberschädigungen, die man weder als hyperämische noch als nekrotische bezeichnen kann. Diese sind auch nicht an bestimmte Organe gebunden, sondern haben einen allgemeineren Charakter. Von solchen Quecksilberveränderungen sind 4 Arten bekannt:

1. *Blutveränderungen.* Diese sind in klinischer Hinsicht nicht wichtig. Unter Übergehung älterer Autoren erwähne ich nur JOLLES (1886), der eine die weißen Blutkörperchen zerstörende Wirkung des Quecksilbers annimmt, wodurch Fermente frei werden sollen, welche Ansicht von HEINECKE, KAUFMANN, SILBERMANN entwickelt, von FALKENBERG aber widerlegt worden ist.

Gute Beobachtungen sind 1908 von DUBOIS an Hunden gemacht worden, wobei er Veränderungen in Form und Farbe, wie auch Kernhaltigkeit der roten Blutkörperchen und Zunahme der weißen Blutkörperchen gefunden hat. Die Zahl der eosinophilen Leukocyten soll sehr geschwankt haben. In einigen Fällen verschwanden sie; dann trat immer der Tod ein.

2. *Senkung des Blutdruckes* ist durch viele Autoren sicher konstatiert, zuerst und sehr genau durch v. MERING. Als Ursache nimmt er wohl teilweise eine Herzlähmung an, hauptsächlich aber eine Gefäßlähmung. Seine physiologischen Untersuchungen stimmen also mit meinen histologischen gut überein. Ich bin ja zur Annahme einer infolge von Sympathicuslähmung auftretenden Gefäßdilatation gekommen, die natürlich eine Blutdrucksenkung hervorrufen muß.

3. *Veränderungen der Körpertemperatur:* Sowohl Verminderung, als auch Steigerung sind beobachtet worden. REICHE hat an Schweinen bei schwerer Intoxikation immer ein Sinken der Körpertemperatur (von der gewöhnlichen [ungefähr 40°] bis 35° C) gesehen. Bei Hunden und Katzen hat das auch KAUFMANN feststellen können, ebenso wie bei Kaninchen. Bei klinischer Behandlung dagegen sind Temperatursteigerungen gar nicht selten, am häufigsten zusammen mit anderen Quecksilbererscheinungen, z. B. — wie oben erwähnt — mit mercuriellen Hautveränderungen, aber auch ohne jede andere Veränderung. Solche Fälle sind von EICH und v. PETERSEN mitgeteilt worden. Siehe ferner meine Monographie.

4. *Veränderungen des Stoffwechsels und Ernährungszustandes.* Experimentell ist an Hunden, Katzen und Kaninchen Zucker von vielen Autoren (DUBOIS, TOLMATSCHOFF, v. MERING, SAIKOWSKY, ROSENBACH u. a.) festgestellt worden, manchmal zusammen mit Polyurie, weshalb SAIKOWSKY von *Diabetes mellitus mercurialis* spricht. Er hat auch dasselbe an Kaninchen in zwei Drittel seiner Fälle gesehen, ebenso wie ROSENBACH, HEILBORN und GRAF. Dieser *Diabetes mercurialis* kann durch Annahme einer *mercuriellen Hyperämie des Pankreas* hypothetisch erklärt werden (siehe S. 213). Mercurielle Glykosurie beim Menschen ist nur von FAUCONNET aus der Berner Klinik und von KORVONE beschrieben worden. Ferner ist eine Stickstoff-Verminderung im Urin und eine Stickstoffvermehrung im Blute beobachtet worden, und zwar von DOLÉRIIS und BUTTE, R. LÉPINE, JACQUIN, JABLONOWSKY und HERMANN SCHROEDER.

Abnahme des Körpergewichtes bei Quecksilberbehandlung ist von FELIX PINKUS, ALFRED RALL und JOHAN ALMKVIST näher untersucht worden.

Schlußbemerkungen.

Wie wir gesehen haben, kann das Quecksilber viele, ja die meisten Organe des Körpers schädigen, aber von einer *Mercurialkrankheit* können wir trotzdem nicht sprechen, wie die Autoren vor 100 Jahren es taten. Denn die Veränderungen bilden keine selbständige Krankheit, die sich aus sich selbst weiter

entwickeln kann. Wohl können einige Quecksilberveränderungen, nachdem das Quecksilber aus dem Körper verschwunden ist, sich weiter fortsetzen, nämlich die hyperämischen *Exantheme* und *Enantheme*, sowie die nekrotische *Stomatitis* und *Colitis*. Aber das geschieht durch das Hinzukommen von etwas Neuem, nämlich einer Infektion, die sich weiter entwickelt. Im übrigen stehen die Veränderungen in direktem kausalen Verhältnis zum Quecksilber. Ich hoffe, daß meine Untersuchungen dazu beigetragen haben, die Vorstellung einer selbständigen, für sich existierenden Mercurialkrankheit für immer aus der Welt geschafft zu haben.

Ich habe versucht, meinen Ergebnissen durch klinische Beobachtungen, Tierexperimente, histologische und chemische Untersuchungen ein sicheres Fundament zu geben, und ich hoffe, daß sie infolge der Übereinstimmung aller dieser verschiedenen Untersuchungsmethoden eine gute Stütze für die Entwicklung unserer Kenntnisse in Zukunft sein werden.

L i t e r a t u r.

(Ein ziemlich vollständiges Verzeichnis über die Literatur der Quecksilberschädigungen [über 1500 Nummern] findet sich in meiner Monographie.)

ALMKVIST, JOHAN: (a) Experimentelle Studien über die Lokalisation des Quecksilbers bei Quecksilbervergiftung. Nord. med. Arch. 1903. Abt. II, H. 2. (b) Über die Pathogenese der mercuriellen Kolitis und Stomatitis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 13, S. 827. 1906. (c) Weitere Untersuchungen über die Pathogenese der mercuriellen Kolitis und Stomatitis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 949. 1912. (d) Über die Behandlung der mercuriellen Stomatitis mit Salvarsan. Nord. med. Arch. 1914. Abt. II, Nr. 27. (e) Über die primären Ursprungsstellen und die sekundäre Ausbreitung der mercuriellen, ulcerösen Stomatitis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 23, S. 1. 1916. (f) Die experimentelle Quecksilberstomatitis des Kaninchens. Dermatol. Zeitschr. Bd. 24, S. 1. 1917. (g) Beiträge zur Kenntnis der Ausscheidung des Quecksilbers, besonders durch den Magen-Darmkanal. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 82, S. 221. 1917. (h) Om kvicksilverstomatitens profylax och möjligheten av prolongerade kvicksilververkurer. Allm. Svenska Läkart. 1918. Nr. 2. (i) Über die Pathogenese des mercuriellen Speichelflusses und Durchfalles usw. Dermatol. Zeitschr. Bd. 26, S. 253. 1918. (k) Welche Rolle spielen Quecksilber und Bakterien in der Pathogenese der mercuriellen ulcerösen Stomatitis und Colitis? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 127. 1920. Übersetzt ins Englische: Acta dermato-venereol. Vol. 1, p. 312. 1920. (l) Comparaison entre l'action du mercure et celle du salvarsan sur le poids du corps. Acta dermatol.-vener. Tome 2, p. 91—113. 1921. (m) Études sur l'angine mercurielle. Acta dermato-venereol. Tome 2, p. 328. 1921. (n) Über mercurielle Dermatosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 141, S. 342. Les dermatoses mercurielles. Acta dermato-venereol. Tome 3, p. 106. 1922. — ASCHERSON: Idiosynkrasie gegen Quecksilber. Wochenschr. f. d. ges. Heilk. Nr. 51. Berlin 1837. Schmidts Jahrbücher. Bd. 19, S. 41. (b) Über Quecksilberexantheme. Charité-Ann. Jg. 20, S. 587—594. 1895. — AUER: Bayer. ärztl. Intelligenzbl. 1860. Nr. 43. Analyse: KUSSMAUL S. 308, BOSSARD S. 75. — BARBE: Un cas d'empoisonnement chez la Vache par la pomade mercurielle. Rec. de méd. vétér. 1897. — BÄRENSPRUNG, v.: Chemisch-physiologische Untersuchungen über die Quecksilbermittel. Mitt. a. d. Abt. u. Klin. f. syphilit. Kranke i. d. Ann. d. Charitékrankenhaus. S. 122. Berlin 1856. — BAZIN: Leçons théoriques et cliniques sur les affections cutanées artificielles. p. 110 et 197. Paris 1862. — BECK, M.: Drei Fälle von schweren Exanthenen nach Quecksilbereinreibungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 7, S. 153. — BOSSARD, G.: Über seltene Formen der Quecksilbervergiftung mit besonderer Berücksichtigung der Exantheme nach innerlicher Anwendung. Inaug.-Diss. Zürich 1896 und Dermatol. Zeitschr. Bd. 4, S. 50—96. 1897. — BRAUER: Der Einfluß des Quecksilbers auf das Nervensystem. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 12, S. 1. 1897. — BRUCK: Annales de la Policlinique de Bordeaux. Tome 1, Nr. 1, p. 48. — DIETERICH, G. LUDWIG: Die Mercurialkrankheit in allen ihren Formen, geschichtlich, pathologisch, diagnostisch und therapeutisch dargestellt. S. 422. Leipzig 1837. — DOLÉRIS et BUTTE: Recherches expérimentales sur l'intoxication par le sublimé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1886. p. 562—567 et Arch. d'obst. et de gynec. 1886. p. 739—756. — DUBOIS: De l'intoxication mercurielle expérimentale chez le chien. Bull. de la soc. centrale de méd. vétér. 1908. p. 412—419. — ECKMANN, LOUIS: Mikroskopische Beiträge zur Kenntnis der Quecksilbervergiftung. Inaug.-Diss. Jurjew (Dorpat) 1894. Arb. d. pharmakol. Inst. zu Dorpat. Bd. 13, S. 127—154. Stuttgart 1896 und 2 Taf. —

EHRMANN, S.: Toxische und infektiöse Erytheme chemischen und mikrobiotischen Ursprungs. MRACEKs Handbuch der Hautkrankheiten. 4. Abt. S. 648. Wien 1902. — EICH: Die Behandlung der Syphilis mittels intramuskulärer Injektionen von Quecksilbersalicylat. Therap. Monatsh. 1891. S. 425. August. — ELBE: Die Nieren- und Darmveränderungen bei der Sublimatvergiftung des Kaninchens in ihrer Abhängigkeit vom Gefäßnervensystem. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 182, S. 445. 1905. — ENGEL, R. v.: Über Polyneuritis mercurialis. Prag. med. Wochenschr. Jg. 19, S. 65 u. 79. 1894. — ENGELMANN, FRIEDRICH: Fall von Erythema universale nach Gebrauch von Kalomel. Berlin. klin. Wochenschr. 1879. Nr. 43, S. 647. — FAUCONNET, CH. T.: Ein Fall von Glykosurie nach medikamentöser Quecksilberverabreichung. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 20. — FAWORSKY, A. W.: Zur Lehre von der akuten mercuriellen Polyneuritis. Wiss. Ver. f. Nervenklin. d. kais. Univ. Kasan. Sitzung v. 16. Jan. 1899. Neurol. Zentralbl. Bd. 19, S. 377. 1900. Ref. TOMASCEWSKI. S. 459. — FERRAND: Union méd. 1868. Nr. 32, p. 401. — FISICHELLA: Dermatitis mercuriale maligna at esito letale. Riforma med. 1897. Tome 12, p. 461. 1897. Terapia clin. Vol. 4, p. 389. 1907. (b) Hydrargyrie maligne terminée par la mort. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898. p. 395. — FORRESTIER, H.: Polyneurite motrice des membres, d'origine mercurielle. Méd. mod. Tome 1, p. 429—428. 1889—90. Ref. bei SPITZER. S. 101. — FOURNIER, ALFRED: Traitement de la syphilis. Accidents cutanés. Hydrargyrie. p. 137/146. Paris: Rueff et Cie. 1893. — FRAENKEL, EUGEN: Über toxische Enteritis im Gefolge der Sublimatwundbehandlung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 99, S. 276. 1885. — FREYTAG: Quecksilbervergiftung zweier Kühe. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1893. 38. Jg. S. 134. — GILBERT, W. H.: Pseudotabes mercurialis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 20, S. 842. 1894. GRAF, E.: Glykosurie bei Quecksilbervergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1895. — GRAWITZ: Über die Dickdarmentzündungen bei akuter Quecksilbervergiftung. Dtsch. med. Wochenschr. 1888, Nr. 3, S. 41. — HARDY: Variation de composition de la salive dans les stomatites mercurielles. Méd. mod. p. 310. — HEILBORN: Experimentelle Beiträge zur Wirkung subcutaner Sublimatinjektionen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 361. 1878. — HEINEKE: Die Fermentintoxikation und deren Beziehung zu Sublimat- und Leuchtgasvergiftung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 42, S. 147. 1887. — HERMANN, JOSEPH: (a) Entgegnung auf Dr. M. SINGERS Artikel: „Die Frage von der Existenz der sekundären Syphilis“. Wochenbl. d. Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Ärzte in Wien. 1857. Nr. 17. (b) Studien über Krankheitsformen in Idria. Wien. med. Wochenschr. Jg. 8, Nr. 40—43. 1858. — HOFFMANN, E.: Über Quecksilberdermatitis und die ihr zugrunde liegenden histologischen Veränderungen nebst Bemerkungen über die dabei beobachtete lokale und Bluteosinophilie. Berlin. klin. Wochenschr. 1902. S. 908 u. 939. — HÜBSCHMANN, KARL: Au sujet de la production d'exanthème fixe par l'administration de mercure. (Über fixe Exantheme nach Quecksilber.) Clin. dermatol. Prof. SAMBERGER, Prag. Acta dermato-venereol. Tome 4, H. 2, p. 299—315. 1923. — JABLONOWSKY, G.: Über die Einwirkung des Quecksilbers auf den tierischen Organismus. 8^o. Berlin 1885. — JADASSOHN, J.: (a) Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen. Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges. v. Kongr. in Graz 1895. S. 103—129. Disk. S. 140—151. (b) Die Toxidermien. Dtsch. Klinik. Bd. 10, 2. Abt. S. 117—153. 1905. — JOLLES: Untersuchungen über die Sublimatvergiftung und deren Beziehungen zur Fermentintoxikation. Inaug.-Diss. Erlangen 1886. Sep.-Abdr. a. d. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 44 u. 45. — JULIUSBERG, FRITZ: Ein Fall von schwerer Quecksilbervergiftung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 110, S. 409. 1911. — KATSUVA: Über den Einfluß der Quecksilbervergiftung auf die Darmbakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 28, S. 359. 1900. — KAUFMANN, E.: (a) Die Sublimatintoxikation; Beiträge zur Geschichte, Klinik und pathologischen Anatomie derselben, nebst experimentellen Untersuchungen zur Theorie ihres Wesens. 8^o. S. 120. Breslau 1888. (b) Neuer Beitrag zur Sublimatintoxikation nebst Bemerkungen über die Sublimatnere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 117, S. 227. 1899. (c) Über einen Fall von Sublimatvergiftung. Jahresber. d. schles. Ges. f. vaterländ. Kultur 1889. Bd. 67, S. 23. Breslau 1890. — KOBERT, R.: Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1906. S. 324 bis 340. — KORVONE: Glykosurie bei Sublimatvergiftung. Zeitschr. f. Dermatol. 1898. — KUNKEL: Über die akute Quecksilbervergiftung. Sitzungsber. d. physikal.-med. Ges. zu Würzburg 1889. S. 77, 81. Münch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 36, S. 401. — KUSSMAUL: (a) Untersuchungen über den konstitutionellen Mercurialismus. Würzburg 1861. (b) Untersuchungen über den konstitutionellen Mercurialismus und sein Verhältnis zur konstitutionellen Syphilis. 8^o. Bd. 14, S. 433. Würzburg 1861. — LANZ, A.: (a) Klinische und experimentelle Beiträge zur Pathogenese der mercuriellen Stomatitis und Salivation. Berlin: Oscar Coblentz 1897. (b) Zur Symptomatologie und Therapie der Quecksilberangina. Klin. Journ. Dez. 1900. Ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 33, S. 195. 1901. — LEWIN, G.: Demonstration eines Falles von Erythema mercuriale in der Berliner dermatologischen Vereinigung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 24, S. 904. 1892. (b) Quecksilberexanthem. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 15, S. 23. 1892. — LEWIN, L.: Die Nebenwirkungen der Arznei-

mittel. Pharmakol.-klin. Handb. S. 266—328. (Quecksilberverbindungen.) Berlin: August Hirschwald 1899. — LEYDEN, E.: Über Polyneuritis mercurialis. Dtsch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 31, S. 733—735. — MATHIAS, ANDREW: The mercurial disease. An inquiry into the history and nature of the disease produced in the human constitution by the use of mercury, with observations on its connection with the lues venerea. 8^o. p. 257. London 1810. Philadelphia 1811. 8^o. p. 250. Second edition. London 1811. 8^o. Vol. 14, p. 15—257. Third edition. London 1816. 8^o. Vol. 8, 14, p. 15, 257. — MERING, v.: Über die Wirkung des Quecksilbers auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 13, S. 86—112. 1880. — DU MESNIL: Zur Kasuistik der Quecksilberexantheme. Münch. med. Wochenschr. 1888. Nr. 28, S. 465. — MICHAELIS, A.: Zur Frage über die Existenz der sekundären Syphilis. Wochenbl. d. Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Ärzte in Wien. 1857. Nr. 18. — NOACK: Quecksilbervergiftung bei einem Kalbe. Bericht über das Veterinärwesen im Königr. Sachsen für das Jahr 1890. Jg. 35, S. 92. — OVERBECK, ROBERT: (a) Zur Lehre von der Hydrargyrose. Wien. med. Wochenschr. Jg. 10, Nr. 13. 1860; vgl. auch Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 22, S. 422. Berlin 1861. (b) Mercur und Syphilis. Berlin 1861. — PATOIR, J.: (a) Trois cas d'intoxication mercurielle. Echo méd. du Nord. Tome 2, p. 3—6. Lille 1898. (b) Intoxication mercurielle aiguë. Paralyse hystéro-mercurielle. Gaz. hobb. de méd. et de chirurg. 1900. p. 937. (c) Intoxication mercurielle aiguë. Paralyse hystéro-mercurielle. Gaz. hobb. de méd. et de chirurg. p. 937. 4. Okt. 1900. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1901. p. 823. — PETERSEN, v.: Über Temperatursteigerungen nach Injektionen von Hydrargyrum salicylicum bei Syphilis. Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges. 3. Kongr. zu Leipzig 1891. S. 382—401. Wien und Leipzig: W. Braunmüller 1892. — PINKUS, FELIX: Über den Einfluß der Quecksilberkur auf das Körpergewicht. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 101, S. 77. 1910. — PROKSCH, J. K.: (a) Der Antimercurialismus. Erlangen 1874. (b) Die Geschichte der venerischen Krankheiten. Bonn 1895. (c) Paracelsus als medizinischer Schriftsteller. Wien und Leipzig 1911. (d) Zur Paracelsus-Forschung. Wien und Leipzig 1912. — RALL, ALFRED: Über das Verhalten des Körpergewichtes bei Quecksilberbehandlung. Inaug.-Diss. Erlangen 1911. — REICHE, A.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über den Mercurialismus bei Schweinen. Inaug.-Diss. Dresden 1905. Ref. Jahresber. über d. Leist. a. d. Geb. d. Veterinärmed. 1905. S. 242. — RICORD: Über Mercurialisivation oder Stomatitis mercurialis. Aus dessen Klinik. Gaz. des hôp. civ. et milit. Nr. 123. Paris 1836. Behrends Syphilidologie. Teil 1, S. 80—85. Leipzig 1839. — ROSENBAACH: Über einige pathologische Veränderungen nach subcutaner Injektion von Quecksilberchlorid bei Kaninchen. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 33, 3. Reihe, S. 36. 1868. — ROSENTHAL, O.: Über mercurielle Exantheme. Berlin. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 23 u. 24, S. 500 u. 524. Dtsch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 26, S. 594. Wien. med. Wochenschr. 1897. Nr. 42 u. 43. — SAIKOWSKY: Über einige Veränderungen, welche das Quecksilber im tierischen Organismus hervorruft. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 37, S. 346. 1866. — SCHRÖDER: Der Stoffwechsel der Kaninchen bei akuter Quecksilbervergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1893. — SCHUMACHER: (a) Über die Verhältnisse zwischen chronischer medikamentöser Hydrargyrose und Frühsyphilis. Mitt. d. Ver. d. Ärzte in Niederösterreich. Bd. 12, S. 343. 1886. (b) Über lokalisierte Hydrargyrose und ihre laryngoskopische Diagnose. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 8^o. S. 405—413. Wiesbaden 1886. — SILBERMANN, O.: (a) Über intravitale Blutgerinnungen, hervorgerufen durch toxische Gaben gewisser Arzneikörper. Dtsch. med. Wochenschr. 1888. Nr. 25, S. 504. (b) Über das Auftreten multipler intravitale Blutgerinnungen usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 117. 1889. SOMMERBRODT, JULIUS: Über im Pharynx lokalisierte Hydrargyrose. Berlin. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 47, S. 811. — SPILLMANN, P. et ETIENNE: Polyneuritis dans l'intoxication hydrargyrique aigue et subaigue. Rev. de méd. Tome 15, p. 1009—1024. 1895. Ref. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1895. p. 991. — SPITZER, L.: Ein Beitrag zur Kenntnis der mercuriellen Polyneuritis acuta. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 19, S. 215. 1901. — TOLMATSCHEFF: Tübinger med.-chem. Untersuchungen. H. 2, S. 279. Ref. v. MERING (12), S. 88 u. 93. — TOMASCZEWSKI, E.: Über Quecksilberexantheme und Quecksilberidiosynkrasie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51, S. 443—474. 1904. — VOIT, R.: Über die Aufnahme des Quecksilbers und seiner Verbindungen im Körper. Habilitationsschrift München-Augsburg 1857.

Wismut.

Theoretisches, Chemisches und Experimentelles.

Von

SVEND LOMHOLT-Kopenhagen¹.

Mit 6 Abbildungen.

Einleitung. Wismut war lange Zeit ein geschätztes Mittel zur lokalen Behandlung zahlreicher Krankheiten, sowohl für die äußere Haut — als auch für die interne Behandlung des Körpers, und hier namentlich bei Erkrankungen des Magendarmkanals. Aber ein ganz neues Feld seiner Anwendung eröffnete sich, als im Jahre 1916 SAUTON und ROBERT ihre Untersuchungen über den Einfluß des Wismuts auf verschiedene Infektionskrankheiten bei Tieren veröffentlichten. Sie konstatierten nicht nur die heilende Wirkung des Bi auf die Spirochaetosis gallinae bei Hühnern und verschiedene Trypanosomenleiden beim Meerschweinchen, sondern begannen auch eine Reihe von Untersuchungen über die Wirkung auf Febris recurrens und auf die Syphilis. SAUTONS früher Tod verhinderte leider ihre Weiterführung.

Diese Arbeiten wurden jedoch später (29. Januar 1921) von SAZERAC und LEVADITI mit Versuchen über Kaninchensyphilis, Spirochaetosis cuniculi und über Nagana an Meerschweinchen wieder aufgenommen. Diese wandten ebenso wie SAUTON und ROBERT nach COWLEYS Methode dargestelltes Kalium-Natrium-Wismuttartrat (s. S. 291) bei Kaninchen an, die mit „Virus TRUFFI“ geimpft waren. Das Resultat dieser Versuche war so eklatant, daß man sehr bald danach mit Versuchen an 5 Patienten mit Syphilis (März 1921) anfang (SAZERAC und LEVADITI, c u. e). Wegen der Schmerzhaftigkeit mußte man nun jedoch statt einer wäßrigen Lösung eine Aufschwemmung in Öl gebrauchen, die recht gut vertragen wurde.

Auch diese Versuche fielen sehr vielversprechend aus und wurden sogleich in breitem Umfang von SAZERAC und LEVADITI in Zusammenarbeit mit L. FOURNIER und GUÉNOT (a, b u. c) fortgesetzt, die schon Januar 1922 das Resultat der Behandlung von 110 Syphilitikern mit K.-N.-W.-T. mitteilen konnten. Das fernere Arbeiten mit Verwendung des Bi in der Syphilisbehandlung ging mit rasender Schnelligkeit weiter. Bi hat sich in ganz wenigen Jahren einen sehr vorgeschobenen Platz in der Syphilisbehandlung erworben und steht überall in der Welt in der praktischen Syphilisbehandlung jetzt auf gleichem Fuß mit Salvarsan und Hg, ja hat sogar schon an den meisten Stellen das Hg verdrängt, weil seine therapeutische Wirkung von dem Kliniker

¹ Ins Deutsche übertragen von Dr. PETER MISCH, Berlin-Charlottenburg.

tatsächlich höher geschätzt wird. So gibt MILLAN die folgenden Proportionen für das therapeutische Vermögen der drei Antisymphilitica in den gut verträglichen Dosen: Salvarsan: 10, Bi: 7, Hg: 4, GOUGEROT allerdings 10—8—6. Wenn man solchen Zahlenangaben auch nur einen beschränkten Wert beimessen wird, auch weil eben in Frankreich die von vielen früher benutzte Hg-Behandlung eine recht schwache war, so geben sie doch einen instruktiven Eindruck von der Auffassung zweier erfahrener Kliniker, denen übrigens später viele andere ihre volle Zustimmung gegeben haben. Diese Tatsachen machen es notwendig, daß man sich eingehend mit der Wirkungsart des Bi auf den Organismus und besonders auf einen syphilitisch infizierten Organismus beschäftigt.

Als das Bi in die Syphilistherapie eingeführt wurde, herrschte anfangs etwas Unsicherheit darüber, wo man diesen neuen Stoff unterbringen sollte. Sollte er mit Salvarsan oder mit Hg gleichgestellt werden? Es zeigte sich sehr bald, daß letzteres das Natürliche war [LEVADITI (f) S. 104], ja, daß die Ähnlichkeit zwischen Bi und Hg überhaupt außerordentlich groß war. Diese Ähnlichkeit gilt sowohl für das toxikologische als auch das therapeutische Gebiet, und das kann ja nicht wundernehmen, da beide Stoffe Schwermetalle sind. Bi ruft, eingespritzt, ein Vergiftungsbild hervor, das dem durch Hg ganz ähnelt: Es macht Stomatitiden, Nephritis, Kolitis, Dermatitis, Hepatitis usw., ganz wie dieser Stoff und in einer Weise, die den Hg-Vergiftungen hochgradig ähnelt. Ebenso große Ähnlichkeit besteht auf therapeutischem Gebiet.

Dagegen unterscheidet sich Bi in vielen und entscheidenden Punkten in seiner Wirkungsart vom Salvarsan: es eignet sich nicht sonderlich gut zur intravenösen Anwendung (s. S. 312). Es wird in dieser Form nur in relativ kleinen Dosen auf einmal vertragen, und muß darum in sehr kleinen Pausen, am besten täglich gegeben werden, um eine kräftige therapeutische Wirkung zu erzielen, im Gegensatz zum Salvarsan, das am besten in großen, in längeren Zwischenräumen gegebenen Einzeldosen wirkt. Während es bei der Salvarsanbehandlung in hohem Grad auf die Größe der einzelnen Dosis ankommt, scheint es bei der Bi-Behandlung, ebenso wie bei der Hg-Behandlung, ausschließlich auf die Größe des Gesamtquantums anzukommen, das im Lauf einer gewissen Zeit gegeben wird. Der „Ictus therapeuticus“, der in der Salvarsanbehandlung eine so große Rolle spielt, findet sich in der Wirkungsweise der beiden Metalle gar nicht wieder. Ihre Wirkung ist in ausgesprochenem Grad eine „chronische“. Zu ihrer Entfaltung ist eine genügend lange Zeit — mehrere Wochen — erforderlich, um eine Wirkung auf den kranken Organismus auszuüben. Man beobachtet denn auch niemals nach einer Bi-Injektion ein Verschwinden der Spirochäten an den frischen, offenen syphilitischen Ulzerationen in fast augenblicklicher Weise, im Laufe weniger Stunden, wie nach einer starken Salvarsan-Injektion. Selbst nach einer kräftigen Bi-Behandlung vergehen immer einige Tage, bis das geschieht. So fanden SAZERAC und LEVADITI (c), daß die Spirochäten bei ihren oben erwähnten 5 Patienten erst in 3—5 Tagen verschwanden. Bei Kaninchen, bei denen eine wäßrige Lösung und nicht Ölaufschwemmung verwandt wurde, schwanden die Spirochäten jedoch in gewissen Fällen schon nach 24 Stunden (a).

Man hat beim Bi ganz wie beim Hg den Eindruck, daß das, worauf es ankommt, eine schnelle Sättigung des Organismus mit so großen Metallmengen ist, wie er sie, ohne geschädigt zu werden, vertragen kann, und daß diese Sättigung während eines gewissen recht langen Zeitraums, mindestens einige Wochen hindurch, aufrecht zu halten ist. Eine solche gleichmäßig beibehaltene starke Konzentration von Bi im Organismus scheint die Voraussetzung für die beste und stärkste Wirkung auf die Infektion zu sein. Die Konzentration darf jedoch

auch nicht zu stark werden, denn dann entwickeln sich Vergiftungssymptome, und die Vergiftung schwächt, abgesehen von der starken Metallkonzentration, die Widerstandskraft des Körpers gegenüber der Infektion. Zur Erreichung dieses Zieles gleichmäßig kräftiger Sättigung des Organismus mit Bi haben sich intramuskuläre Injektionen als besonders geeignet erwiesen. Von diesen ausgeht eine mehrere Wochen hindurch aufrechterhaltene, allmähliche, gleichmäßige Absorption von Bi vor sich. Die verschiedenen Bi-Verbindungen werden mit sehr variierender Schnelligkeit absorbiert, was ihnen eine recht verschiedene Wirkungsart verleiht. Von welcher Bedeutung das für die praktische Anwendung wird, soll später, bei Besprechung der einzelnen Bi-Verbindungen (S. 284 ff.) genauer erörtert werden. Aber ein wichtiger Umstand gilt für sie alle: Das Entscheidende für die Stärke, womit sie wirken, ist die Menge Bi-Metall, die sie enthalten, und die Schnelligkeit, womit sie vom Depot aufgenommen werden und in den Organismus übergehen. Schon vom ersten Moment an hat LEVADITI mit großem Nachdruck betont, daß es der Metallgehalt bei der angewandten Bi-Verbindung und nur im geringen Grad ihre übrige Konstitution ist, worauf es ankommt, ausgenommen insofern sie einen Einfluß auf die Absorptionsgeschwindigkeit und Freimachung des Metalls (oder besser vielleicht der Bismutylionen) im Organismus ausübt (f, S, 107). Auch in diesem Punkt ähnelt das Bi ganz dem Hg, während es sich vom Arsen unterscheidet, wo gerade nur ganz bestimmte Verbindungen starke antisypilitische Wirkungen haben, während andere nur schwach wirken.

Dieser Grundgesichtspunkt ist von anderer Seite bestritten worden. Man hat geglaubt, daß gewisse Bi-Verbindungen in höherem Grad parasitotrop (therapeutisch) und weniger organotrop (toxisch) als andere wirken könnten. Von vielen Forschern wurde eine umfassende wissenschaftliche Arbeit daran gesetzt, um solche besonders wirksamen Bi-Verbindungen mit einem besonders hohen chemotherapeutischen Index herzustellen. Eins der klassischen Beispiele hierfür ist GIEMSA'S Bi_5 („Pallizid“ s. S. 298). Es muß jedoch im großen ganzen zugegeben werden, daß man bisher auf diesem Wege keine entscheidenden Resultate erzielt hat. In großen Zügen kann man sagen, daß bei den Bi-Präparaten in den therapeutischen Werten untereinander keine Abweichungen konstatiert sind, die sich in der Hauptsache nicht durch Verschiedenheiten in der Leichtigkeit erklären lassen, womit sie im Organismus gespalten und aufgenommen werden.

Die Folge dieser weitgehenden Ähnlichkeit mit Hg ist, daß Bi imstande zu sein scheint, das Hg in der Syphilistherapie ganz zu ersetzen, während es das Salvarsan nur teilweise ersetzen kann. Dagegen eignet es sich vortrefflich zur Kombinierung mit diesem Präparat zu einer kombinierten Bi-Salvarsanbehandlung derselben Art, wie die klassischen kombinierten Hg-Salvarsanbehandlungen, und die denn auch sehr bald die gewöhnliche Form der Syphilisbehandlung wurde, ja, die an den meisten Stellen die Hg-Salvarsanbehandlung schon verdrängt hat.

Es existiert schon eine sehr umfassende Literatur über die antisypilitische Wirkung des Bi. Sie ist meist in Form von Zeitschriftenartikeln erschienen. Hervorzuheben ist jedoch LEVADITI'S umfassende Monographie: „Le Bismuth dans le traitement de la Syphilis“, Paris 1924. Sie berichtet ausführlich über alle grundlegenden Untersuchungen und bezieht überhaupt praktisch alles von Bedeutung ein, was bis zum Zeitpunkt ihres Erscheinens publiziert war.

I. Die Zustandsform des Wismuts im Organismus und die Art seiner Wirkung gegenüber dem syphilitisch infizierten Organismus.

Schon von alters her kennt man das Bild der universellen Bi-Vergiftung, die übrigens anderen Vergiftungen mit Schwermetallen ähnelt, u. a. auch in hohem Grad der Hg-Vergiftung mit den wohlbekannten Symptomen: Gingivitis, Stomatitis, Nephritis, Kolitis usw. (s. ferner diesen Band JULIUSBERG: Die Nebenwirkungen der Wismutbehandlung). Recht neuen Datums ist dagegen die Kenntnis der antisymphilitischen Wirkung des Bi (LEVADITI 1921). Diese beiden Wirkungen auf den Organismus haben als notwendige Voraussetzung, daß das Bi vom Körper absorbiert und in eine lösliche Form überführt wird, so daß es in den verschiedenen Organen und Geweben des Körpers frei zirkulieren kann. Von den einzelnen Verhältnissen, unter denen Bi vom Körper absorbiert werden kann, und von der Art, wie es sich im Körper verteilt, wird später ausführlicher die Rede sein (S. 259 ff.). Es soll daher hier nur ganz kurz diskutiert werden, in welcher Form man sich Bi im Körper zirkulierend denken muß. Etwas Bestimmtes wissen wir hierüber nicht, insofern man keine bestimmte chemische Verbindung in den Körperflüssigkeiten und Geweben nachweisen und isolieren konnte, die man für die Form halten könnte, in der das Metall seine starke, antisymphilitische Wirkung ausübt. Man darf jedoch annehmen, daß für das Bi ähnliche Verhältnisse wie z. B. für Hg gelten, daß es zwar in ionisierter Form zirkuliert, aber in verschiedenen lockeren und festeren Verbindungen an den Eiweißstoffreichtum des Organismus gebunden. — Die hier in Betracht kommenden Ionen sind doch wahrscheinlich nicht einfache

Bi-Ionen (Bi^{+++}) sondern eher Bismutylionen (Bi^+). Unser Hauptwissen auf diesem Gebiet verdanken wir LEVADITI und NICOLAUS. LEVADITI (f, S. 107) äußert sich dahin, daß es für die therapeutische Wirkung von untergeordneter Bedeutung ist, welche Wismutverbindung zur Anwendung kommt. Alle Bi-Verbindungen müssen eine Spaltung eingehen, so daß das Bi in einer assimilierbaren Form frei wird. Es bilden sich dabei (S. 280) „komplexe kolloide Wismut-Eiweißverbindungen.“ Es handelt sich hier kaum um eine wohldefinierte chemische Verbindung, sondern um das Resultat „interkolloidaler Reaktionen“. Diesen Stoffen gab LEVADITI den Namen *Bismoxyl*. LEVADITI und NICOLAUS unterzogen sie umfassenden Untersuchungen in bezug auf ihre chemische Zusammensetzung, ihre antibakteriellen Eigenschaften usw., in ähnlicher Weise wie LEVADITI früher das Atoxyl untersucht hat. Hierzu benutzten sie hauptsächlich Kulturen von Hühnerspirillose, aber teilweise auch Trypanosomenkulturen (Nagana und Surra). LEVADITI und NICOLAUS Versuche wurden z. T. später an *Spirochaeta pallida* u. a. von GIEMSA (a) nachgeprüft. —

Zuerst wurde eine Reihe von Versuchen über die Verhältnisse in vitro angestellt nach ähnlichen Prinzipien, wie sie LEVADITI früher gegenüber der Eiweißverbindung „Trypanotoxyl“ in Anwendung gebracht hatte (Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 65, p. 23; Tom. 66 p. 33 und Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 23, p. 604). Zu den Versuchen in vitro, die zunächst besprochen werden sollen, wurden kleine Reagensgläschen benutzt, die 0,5 ccm enthalten. Zuerst wurde nachgewiesen, daß die parasitentötende Eigenschaft nicht in das Blut überführt wird oder sich nicht im Blut findet. Das Blut eines Kaninchens, das eine curative intravenöse Dosis von K.-N.-W.-T. bekommen hat, hat keine abtötende Wirkung auf die Parasiten in vitro. Auch eine reine Auflösung eines Wismutsalzes besitzt keine ausgesprochen abtötende Fähigkeiten,

jedenfalls nicht in Konzentrationen von 1–2%. Mischt man eine solche Lösung dagegen mit gleichen Teilen frischen Kaninchenleberextrakts und stellt sie 3 bis 4 Stunden bei 37° C hin, so wird die Mischung für Trypanosomen und Spirillen stark tödend. An Stelle eines Auszugs kann fein verteiltes Lebergewebe angewandt werden, und an Stelle der Leber können viele andere Organe angewandt werden: Lungen, Gehirn, Nieren, Milz u. v. a. Ihre parasitocide Fähigkeit variiert jedoch etwas. Leberextrakt wirkt trypanosomolytisch in Dosen von 0,05 ccm, pr. 0,5 ccm. Gehirnextrakt bei 0,005. Muskelextrakt nur partiell, selbst in unverdünntem Zustand.

Die Bi-Eiweißverbindung, die sich unter diesen Verhältnissen bildet, nennen LEVADITI und NICOLAU *Bismoxyl*. Blut, sowohl Serum als auch Blutkörperchen, sind außerstande, Bismoxyl zu bilden, und das gleiche gilt von Hühnereiweiß. Nur Gewebsextrakte sind hierzu imstande. Es hat sich gleichfalls gezeigt, daß die Wahl der Tierart nur eine untergeordnete Rolle spielt. Etwas Ähnliches gilt von der Wahl der Bi-Verbindung. Andere lösliche Verbindungen, wie z. B. Bi-Citrat und Bi-Lactat, wirken ganz wie das Tartrat, und dasselbe gilt auch von in Wasser unlöslichen Verbindungen, wie z. B. vom Hydroxyd, ja, selbst vom metallischen Wismut in fein verteilter Form.

Die Erklärung hierfür ist u. a. die, daß Metall-Eiweißverbindungen in einem Eiweißüberschuß etwas löslich sind.

Danach versuchten LEVADITI und NICOLAU die Art des „Prinzips“ in den betreffenden Geweben zu bestimmen, das die Grundlage für die Bismoxylbildung ist. Der Bequemlichkeit halber wird dies mit dem Namen „*Bismogen*“ bezeichnet. Aus einer Anzahl von Versuchen glauben sie schließen zu dürfen, daß es sich um eine kolloidale Verbindung handelt, die ein doppeltes Chamberlandsfilter I und ein einfaches III passiert, dagegen nicht einen Kollodiumsack, und schließlich, daß es teilweise thermostabil ist. Es kann eine Erwärmung bis zu 100° 10 Min. lang ertragen, schwächt sich aber dadurch bedeutend ab. Die bismoxylbildende Fähigkeit findet sich sowohl im Bodensatz des koagulierten Eiweiß, das sich beim Kochen bildet, als auch in der Flüssigkeit, die oben darübersteht. LEVADITI und NICOLAU stellen die Hypothese auf, daß reduzierende Eigenschaften des Eiweiß die Voraussetzung für die Bismoxylbildung sein dürften, u. a. weil fein verteiltes metallisches Bi sich besonders zur Bildung von Bismoxyl eignet. Diesbezüglich siehe jedoch unten S. 259.

In bezug auf die verschiedenen Eigenschaften des *Bismoxyls* fanden LEVADITI und NICOLAU folgendes heraus: Mischt man gleiche Teile frischen Leberextrakts mit einer 1%igen Lösung von K.-N.-W.-T. und läßt die Mischung einige Stunden bei 37° stehen, so bildet sich ein Bodensatz, an den alle parasitociden Eigenschaften gebunden sind. Wird er in Salzwasser aufgelöst, so bewahrt er seine Eigenschaften ungeschwächt, er verträgt die Eintrocknung, Aufbewahrung während mehr als 100 Tage, Auswaschung, und bei Filtrierung durch ein doppeltes Chamberlandsfilter zeigt das Filtrat sich immer inaktiv. — Erwärmung bis zu 80° schwächt das Bismoxyl, und macht es bis zu 100° im Laufe von 10 Minuten völlig inaktiv. Ist ein Überschuß von Bi vorhanden, gilt dies jedoch nicht absolut. Der Stoff bewahrt dann einen Teil seiner parasitociden Eigenschaften.

Ist die Konzentration von K.-N.-W.-T. in Bismoxyl unter 0,025%, bleibt das Bismoxyl inaktiv. Die spirilliciden Eigenschaften steigen allmählich bis zur einer Konzentration von 0,05%, aber bleiben dann konstant, selbst wenn die Konzentration bis auf 4–8% erhöht wird. — Variiert man auf ähnliche Weise den Organextrakt-Zusatz (*Bismogen*) zu einer 1% Auflösung von K.-N.-W.-T., werden ähnliche Verhältnisse beobachtet. Die Spirillicidität wächst bis zu einer bestimmten Grenze und bleibt dann stehen. Erst wenn man auch den

K.-N.-W.-T.-Zusatz gleichzeitig erhöht, beginnt die Spirillocidität wieder zu steigen. LEVADITI und NICOLAU charakterisieren den Prozeß durch Vergleich mit einer Färbung, wobei Stärke der Farbflüssigkeit und die Absorptionsfähigkeit des zu färbenden Stoffes in gleichem Grade eine Rolle spielen.

Darauf wurde das Bismoxyl mit verschiedenem Gehalt an K.-N.-W.-T. (z. B. 0,25% und 4%) mittels Dialyse durch eine Kollodiummembran gegenüber einer physiologischen Kochsalzlösung untersucht. Die Kochsalzlösung wurde häufig erneuert und colorimetrisch auf Bi untersucht. Es zeigte sich, daß anfangs schnell, später langsam Bi aus dem Inhalt des Kollodiumssäckchens in die Kochsalzlösung übergang, ohne daß diese jedoch zu irgendeinem Zeitpunkt spirillocid wurde. Die Bi-Dialyse steht bei der schwachen Mischung nach etwa 4, bei der starken Mischung nach etwa 8 Tagen still. Bei Untersuchung des Inhalts des Kollodiumssäckchens sieht man, daß der Bi-Gehalt bei Abschluß der Dialyse in beiden Fällen der gleiche ist, 0,05%. Das erweist, daß nur eine bestimmte geringe Bi-Menge vom Eiweiß gebunden werden kann, während der Rest in Salzform gelöst bleibt. — In bezug auf die quantitative Bi-Verteilung in einer Mischung von Organextrakt und K.-N.-W.-T. sind eine Reihe von Bestimmungen von dem Ehepaar TRÉFOUËL vorgenommen. Als Beispiel kann folgendes angeführt werden: Zu einem Kaninchenleberextrakt werden 2% K.-N.-W.-T. zugesetzt. Bi verteilt sich folgendermaßen (nach Zentrifugierung) [LEVADITI (f) S. 278]:

Klare Flüssigkeit	1,11 % Bi
Bodensatz	0,89 „ „
Waschwasser	0,198 „ „

Knapp die Hälfte Bi bindet sich also unter diesen Verhältnissen an Eiweiß und wird ausgenutzt.

Ferner hat das Ehepaar TRÉFOUËL die Bi-Konzentration in verschiedenen Bismoxynen von Leberextrakt in K.-N.-W.-T. berechnet untersucht, das mit einem Anfangsgehalt von 4% K.-N.-W.-T. hergestellt war, und fand folgende Zahlen:

Kälberbismoxyl	0,88% K.-N.-W.-T.
Schaffbismoxyl	1,25 „ „
Pferdebismoxyl	0,7 „ „
Kaninchenbismoxyl	0,37 „ „

Wurde im letzten Fall, zur Darstellung der Kaninchen-Bismoxylaufschwemmung, eine K.-N.-W.-T.-Lösung benutzt, die nur 0,25% statt 4% enthielt, so wurde der K.-N.-W.-T.-Gehalt im Bismoxyl nur 0,18%.

Auch bei Dialyseversuchen scheint die ursprüngliche Bi-Konzentration eine Rolle zu spielen. War die Anfangskonzentration 0,25%, so verminderte sich die Konzentration unter der Dialyse auf 0,21%, war sie dagegen 4%, verminderte sie sich nur auf 0,35%. Diese wechselseitigen Abweichungen erklären LEVADITI und NICOLAU mit dem Hinweis, daß es sich um „interkolloidale Reaktionen“ handelt.

LEVADITI und NICOLAU meinen, daß die Rolle des Metalls in der Hauptsache eine gegenüber den kolloiden Eiweißstoffen in den Organextrakten „reaktivierende“ ist, und es werden nur verschwindend kleine Mengen benötigt. Eine Bi-Konzentration von 7:10000 (Pferdebismoxyl) gibt totale Spirillolyse. LEVADITI und NICOLAU meinen deshalb (f, S. 281), daß es sich um Prozesse handelt, die sich nur mit der diastatischen Wirkung eines Ferments vergleichen lassen. Das gebildete Wismuttoxalbumin wird von den Parasiten absorbiert und tötet sie. Im Mikroskop sieht man die Spirillen, die zunächst lebhaft beweglich sind, an dem ausgefällten Bodensatz von Toxalbumin hängen bleiben, dann weniger beweglich und schließlich völlig unbeweglich und destruiert werden

Die Parasiten besitzen also eine Fähigkeit, die toxische Funktion des Bismoxyl freizumachen, was sonst unmöglich ist durch Dialyse usw.

KOLLE (a—c) meint, daß die Bi-Wirkung auf die Spirochäten in den syphilitisch infizierten Organismen hauptsächlich eine indirekte ist: „protoplasmaaktivierend und katalytisch“, und zwar am ehesten „entwicklungshemmend“. Daß die Wirkung namentlich „entwicklungshemmend“ sein dürfte, nimmt KOLLE an, weil die gewöhnlich angewandten intramuskulären Bi-Injektionen so außerordentlich langsam resorbiert werden, und stützt sich im übrigen auf folgende Beobachtungen (b, S. 1077): „... bei Wismutpräparaten, die als Depot liegen bleiben, konnte KOLLE bei 26 Tieren, die in Zwischenräumen von 2—15 Wochen nach der intramuskulären Einverleibung des Wismuts mit Syphilisspirochäten an den Testikeln infiziert wurden, niemals eine Entwicklung von Schankern als Folge der Infektion beobachten. Es waren das sämtlich Präparate, die, wie die Röntgenuntersuchung ergab, monatelang als Depots in den Muskeln liegen bleiben, darunter das völlig wasserunlösliche Wismutcarbonat“. „Bei 68 Kontrolltieren ging die Infektion in 94% mit Entwicklung syphilitischer Primäraffekte an“. Wasserlösliche Verbindungen geben keinen Schutz, nur „Wismutdepots, namentlich die in Plombenform im Gewebe liegenden, verhüten mit Sicherheit bis zu 4 Monaten das Haften einer Syphilisinfektion bei Kaninchen“, und weiter (c, S. 500). „Setzt man einem Tier ein Wismutdepot und infiziert dasselbe später mit Syphilis, so zeigen sich keinerlei Erscheinungen. Anscheinend ist das Tier gar nicht mit Spirochäten infiziert. Es kommt weder zur Entwicklung von Schankern, noch zu Drüenschwellungen oder Papeln, Keratitis usw. Entfernt man die Depots aber nach einigen Monaten, z. B. indem man die in die Ohren gesetzten Depots durch Abschneiden der Ohren oder das in den Schenkeln gesetzte Depot durch Exstirpation herausnimmt, und läßt dann die Tiere sitzen, so entwickeln sich nach weiteren 2—3 Monaten typische Schanker. Die Spirochäten hatten also an der Injektionsstelle ohne allgemeine Symptome auszulösen, bei den wismutdepothaltigen Tieren gelegen. Sobald aber das Wismut entfernt wurde, die entwicklungshemmende Wirkung des Wismuts auf die Spirochäten im Körper durch Wegnahme der Depots entfernt war, kam es zur Entwicklung von syphilitischen Primäraffekten. Denn jetzt konnten sich die Spirochäten, die nicht abgetötet, sondern nur in ihrer Entwicklung gehemmt waren, vermehren und zur Entwicklung von Schankern wie bei gesunden Tieren führen.“

Ähnliche Beobachtungen über die prophylaktische Wirkung des Bi (Salluen) sind von WORMS gemacht durch intravenöse Injektion von 1—1,5 ccm per kg bei 2 Syphiliskaninchen 8 Tage vor der Verimpfung von *Spirochaeta pallida* (NICHOLS-Stamm).

Die von LEVADITI betonte Auffassung der Wirkungsart des Bi ist auch von anderen Forschern akzeptiert worden, so von GIEMSA (d, S. 1569). GIEMSA meint, ebenso wie LEVADITI, daß man für Bi eine ganz andere Wirkungsart annehmen muß, als wie sie EHRLICH in seiner Seitenkettentheorie zur Erklärung der chemotherapeutischen Wirkung, z. B. des Salvarsans gegeben hat. Vielen Bi-Verbindungen fehlen ganz die nach EHRLICHs Angaben notwendigen haptophoren Gruppen (z. B. Amino- und Hydroxylgruppen), aber sie töten dessenungeachtet die Trypanosomen und Spirochäten im lebenden Organismus. GIEMSA meint, daß diese Wirkung auf die von LEVADITI oben beschriebenen Eiweißverbindungen bezogen werden muß. Er hebt weiter die Tatsache hervor, daß gerade dieselben Organe, die zur Bildung von Bismoxyl die bestgeeignetsten zu sein scheinen (Leber und Niere), auch die sind, die vorzugsweise Bi aufnehmen — ebenso wie Arsen und Antimon — wenn Bi dem Organismus zugeführt wird. „Selbst das so schwer angreifbare Triphenylwismut wird von

den Organzellen — wenigstens zum Teil — abgebaut unter Bildung wismuthaltiger Proteine, die das Metall in weit loserer Bindung enthalten als das ursprüngliche Produkt, und es ist anzunehmen, daß letzteres gleichfalls erst nach Umwandlung in ein sogenanntes Bismoxyl seine kurativen Eigenschaften entfaltet.“ „Es handelt sich somit beim Zustandekommen der inneren Desinfektionswirkung offenbar um hochkomplizierte Vorgänge, die tief in die Physiologie der Zelle eingreifen und zu deren Erklärung unsere bisherigen relativ primitiven Vorstellungen bei weitem nicht ausreichen.“

Einer besonderen Untersuchung wurde von GIEMSA (e) die Frage unterzogen, ob die Syphilisspirochäten durch eine Wismutbehandlung von Syphiliskaninchen mit Bi_5 (vgl. S. 298) eine Wismutfestigkeit erwerben können. Es ergab sich, daß eine „absolute Wismutfestigkeit“ jedenfalls nicht erzielt werden konnte, die Möglichkeit einer „begrenzten Wismutgewöhnung“ ließ sich dagegen nicht ablehnen.

KADISCH hat gegen die Schlüsse, die LEVADITI aus seinen Versuchen über die Bismoxylbildung zieht, Kritik geübt. Er nahm Versuche vor mit Trépol und „ Bi_5 “ „Pallizid“ an Trypanosoma Brucei, Spirochaeta pallida und Sp. dentium unter Zusatz von Leberextrakt und Leberbrei. „Es zeigte sich, daß der Leberbrei, mit Wismutsalz gemischt, sofort eine ganz bedeutende Schutzwirkung ausübt. Die Spirochäten blieben bis zu 24 Stunden beweglich, während sie im Wismutsalz entsprechender Konzentration oft schon nach Sekunden unbeweglich und deformiert resp. unkenntlich geworden waren. Je länger jedoch das Leber-Wismut im Brutschrank war, um so geringer wurde diese Schutzwirkung. Nach 24 Stunden war eine toxische Wirkung vorhanden, welche die der Wismutkontrolle übertraf“. „Wismutfreie Leberautolysate erlangen mit der Zeit eine beträchtliche Wirksamkeit. Die Wirkung ist nicht auf die Bildung einer neuen Verbindung, sondern auf beschleunigte eventuell auch qualitativ veränderte Zersetzung im Organ resp. im Organextrakte zurückzuführen.“ „Alles spricht dagegen, daß sich durch das Hinzufügen von Leberbrei oder Leberextrakt zu Wismutverbindungen eine erhöhte Desinfektionskraft bildet. Es spricht dagegen, daß sich die bedeutend wirksamere Verbindung das Bismoxyl bildet.“

KADISCH scheint zu glauben, daß sich die meisten eigentümlichen Bismoxylwirkungen ganz einfach als eine Giftwirkung organischer Verwesungsprodukte erklären lassen. Das steht ja im scharfen Widerspruch mit LEVADITIS und NICOLAUS vielen und sehr sorgfältig ausgeführten Untersuchungen. Da KADISCHS Versuche nur recht spärlich und summarisch mitgeteilt und vor allem bisher von anderen Untersuchern nicht bestätigt sind, darf man sich sicherlich bis auf weiteres abwartend verhalten.

Ein besonderes Interesse knüpft sich hier an die Frage der *Bindungsverhältnisse des Bi im Blut*. Die Mengen, in denen sich Bi bei lebenden Tieren vorfinden kann, sind sehr gering, wie das aus der Darstellung S. 267 hervorgehen wird. Es hat daher große Schwierigkeiten gemacht, direkte Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse des Bi im Blut wismutbehandelter Tiere und Patienten vorzunehmen, und man weiß bisher nur relativ wenig. LEVADITI u. Mitarb. (Ann. de l'Inst. Pasteur Bd. 60, p. 566) glaubten jedoch konstatieren zu können, daß sich weit mehr Bi im Serum als in den Blutkörperchen findet. Sie fanden bei Untersuchungen der Blutproben von zwei Bi-behandelten Kaninchen im einen Fall nach einer intramuskulären Injektion von 0,1 g K.-N.-W.-T. per Kilogramm zwei Tage vorher, in 51 ccm defibrierten Bluts in den Blutkörperchen 1,5 μg , im Serum 9 μg , in dem anderen nach 0,2 g K.-N.-W.-T. per Kilogramm auch nach zwei Tagen in 58 ccm Blut in den Blutkörperchen 0,5 μg , im Serum 18 μg .

SEI (a) ging dagegen auf andere Weise vor: Zu 120 ccm frischen Rinderserums setzte er 30 ccm einer 5⁰/₀igen Lösung verschiedener in Wasser löslicher Wismuttartrate, Monobismutyltartrat („Natrol“), Dibismutyltartrat (Bi₇) und Tribismutyltartrat (Bi₅) (bezüglich ihrer Zusammensetzung s. ferner S. 249). Er nahm darauf Ultrafiltrationsversuche durch eine 6⁰/₀ Kolloidmembran unter Anwendung der von GIEMSA angegebenen Technik vor (Biochem. Zeitschr. Bd. 132, S. 488. 1922). Diese Membran hält erfahrungsgemäß Serumprotein vollkommen zurück. Es zeigte sich nun, daß die genannten Bismutyltartrate ein recht differentes Bindungsvermögen gegenüber den Serumproteinen besitzen, und daß dieses in auffallender Weise mit dem Bi-Gehalt der betreffenden Verbindungen steigt. Von „Natrol“ waren nach 3 Stunden 40⁰/₀ des Bi-Gehaltes und nach 21 Stunden 82⁰/₀ von der ursprünglichen molekulären in die kolloidale Form unter Bildung neuer Eiweißverbindungen übergegangen, für Bi₇ waren die entsprechenden Zahlen 94⁰/₀ bzw. 96⁰/₀, für Bi₅ 96⁰/₀ bzw. 99⁰/₀. Es zeigte sich also, daß alle untersuchten Bi-Verbindungen in vitro recht schnell und vollständig an Eiweiß gebunden werden, aber besonders die Verbindungen, die am reichsten an Bi sind (Bi₇ und Bi₅). SEI erklärt ferner: Die Giftwirkung ist in erster Linie abhängig vom molekular gelösten Wismut. Der Kolloidzustand scheint dagegen recht ungiftig zu sein.

Später haben BAUER und STRAUSS die Sache noch auf einem anderen Wege untersucht, weil die Bi-Mengen, die sich während einer Bi-Behandlung im Blut finden, zu klein sind, um eine direkte Bestimmung zu erlauben. Sie wünschten zu finden, wie sich Bi gegenüber den drei Hauptgruppen von Eiweiß im Blutserum verhält: Euglobulin, das bei Zusatz von 28–30⁰/₀ Ammoniumsulfat ausgefällt wird, Pseudoglobulin, das ausgefällt wird, wenn die Konzentration bis zu 36–46⁰/₀ erhöht wird, und schließlich der Rest, das Albumin.

Benutzt wurden 1. monobismutylweinsaures Natrium, 2. monobismutylweinsaures Ammonium, 3. GIEMSA Bi₅ (Tribismutyltartrat), 4. Glycerin-Wismutlösung, 5. Mannosewismut (MASCHMANN). Zur Abscheidung der Einzelaktionen der Serumproteine wurden folgende 3 Methoden benutzt: 1. Dialyse, 2. Fällung von Globulin durch Verdünnung mit Wasser und Einleiten von Kohlensäure, 3. Fraktionierung mit Ammoniumsulfat. Die hauptsächlichsten Schlüsse der Verfasser sind folgende: wasserlösliche komplexe Wismutsalze, die im Blutserum gelöst werden, bleiben zu einem Teil als Salze gelöst, zum anderen Teil treten sie in Verbindung mit der Euglobulinfraktion auf. Das Wismut haftet stets fest am Euglobulin und läßt sich nicht auswaschen. Das Wismuteuglobulin ist auf Salzzusatz glatt löslich und löst sich unzersetzt bei Hinzufügung einiger Tropfen verdünnter Essigsäure. Der nicht an Euglobulin sich bindende Anteil bleibt diffusibel und wird rasch ausgeschieden. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Anteil nicht für die therapeutische, dagegen wohl für die toxische Wirkung verantwortlich gemacht werden muß. Niemals wurde das Wismut an Pseudoglobulin oder Albumin gebunden. Die Verteilung der komplexen Wismutverbindungen zwischen dem Alkali und dem Euglobulin wird durch ein Gleichgewicht bestimmt, das sich bei alkalischer Reaktion nach der Seite der Alkalisalze, bei saurer Reaktion nach der Seite der Euglobulinfraktion verschiebt. Im Blut findet sich also das zirkulierende Wismut wahrscheinlich an die Euglobulinfraktion des Serums gebunden.

Verhältnisse, die recht stark vom Obigen abweichen, fand LOMHOLT bei direkten Blutuntersuchungen von im ganzen 14 Tieren (Ratten und Meer-schweinchen), die mit Bi-Injektionen behandelt waren. Um eine starke Konzentration im Blut zu erzielen, wurden intraperitoneale Injektionen angewandt. Es wurde jedem Tier 1 cg Bi, in HNO³ aufgelöst und mit Natron abgestumpft, gegeben. Nur schwache Ätzungen des Peritoneums wurden beobachtet. Die

Untersuchungen wurden mit der S. 255 erwähnten radiochemischen Methode vorgenommen. Die Tiere wurden 5 Minuten nach der Injektion entweder durch Aufschneiden des Cor oder durch Herzpunktur getötet. Die im Blut gefundene totale Menge schwankte recht nahe um $0,3\%$ des Injizierten: $0,03$ mg Bi. Da besonders die prozentuale Verteilung des Bi unter den Blutbestandteilen interessiert, werden die verschiedenen Werte unten alle in $\%$ angegeben. Hierdurch erleichtert sich die Übersicht.

Zuerst wurde in einigen Fällen die *Bi-Verteilung unter den Blutkörperchen und Serum* untersucht, wobei sich in 3 Fällen nach sanfter Zentrifugierung (die Menge von Cruor und Serum etwa gleich groß) folgende Werte ergaben:

	Cruor	Serum
Ratte 2	21,5%	78,5%
3	21,2%	78,8%
Meerschweinchen I	26,0%	74,0%

Hieraus geht mit Sicherheit hervor, daß die Hauptmenge des Bi im Blut sich in der Blutflüssigkeit findet, ein Befund, der ganz mit dem von LEVADITI angeführten übereinstimmt (S. 240). Ja man ist wohl schon aus diesen Befunden zu dem Schluß berechtigt, daß höchstens ganz minimale Bi-Mengen an den roten Blutkörperchen gebunden sein können. Bei einer mäßigen Zentrifugierung von selbstkoagulierendem Blute muß man ja immer damit rechnen, daß außer dem Fibrin noch ganz beträchtliche Mengen von Plasma zwischen den Blutkörperchen zurückbleiben.

Man versuchte aber auch *direkt* festzustellen, ob das Bi im Cruor sich in den *Blutkörperchen* oder im Fibrin und dem trotz Zentrifugierung zurückgebliebenen Plasma findet. Zu dieser Untersuchung wurde Oxalatblut benutzt; aber es erwies sich als schwierig, die Fibrinfällungen vollständig zu vermeiden; trotz mehrfach wiederholter Auswaschung fand sich gewöhnlich etwas Bi in den Blutkörperchen, wenn auch in sehr viel geringeren Mengen als oben angeführt. In 2 Fällen wurde das Resultat für die roten Blutkörperchen jedoch glatt negativ, und die Annahme liegt daher nahe, daß Bi, wenn es nicht direkt ins Blut gespritzt wird, sich nur in sehr geringem Umfang an die roten Blutkörperchen bindet. Es muß jedoch zugegeben werden, daß diese Methode der Auswaschung der Blutkörperchen durch physiologische Kochsalzlösung nicht einwandfrei ist, weil man ja mit der Möglichkeit rechnen muß, daß etwa schon an den Blutkörperchen gebundenes Bi eben hierdurch wieder ausgewaschen werden könnte.

In bezug auf *die weißen Blutkörperchen* machte eine direkte Untersuchung große Schwierigkeiten; in 3 Fällen wurde eine Zweiteilung der Blutkörperchenmassen vorgenommen — so in den 2 oben genannten Fällen, — so daß man die obere und die untere Hälfte des Zentrifugats für sich untersuchte; es zeigte sich dabei, daß die obere Hälfte schwach Bi-haltig sein konnte, während die untere (in den 2 Fällen) Bi-frei war oder doch (im dritten Falle) merklich weniger als die obere Hälfte enthielt. Da die weißen Blutkörperchen bei langdauernder Zentrifugierung defibrinierten Bluts sich ganz überwiegend im oberen Abschnitt des Bodensatzes sammeln, deutet das darauf, daß eine geringe Bi-Menge sich an den weißen Blutkörperchen gebunden findet. Einwandfrei ist diese Untersuchung natürlich nicht. Die obigen Befunde deuten aber mit entschiedener Bestimmtheit gegen die von verschiedenen Seiten aufgestellte Hypothese, daß Bi vorzugsweise in die weißen Blutkörperchen aufgenommen und auf dieser Weise im Blut umher transportiert wird (SAZERAC und VAURS).

Ferner wurde *die Bi-Verteilung in der Blutflüssigkeit* untersucht; hierzu wurde auch Oxalatplasma angewandt; da jedoch, wie oben gesagt, in den meisten Fällen eine teilweise, meistens doch nur geringfügige, Koagulation stattfand,

muß bei den unten erwähnten Versuchen gegenüber der Vorbehalt gemacht werden, daß eine kleinere Fibrinmenge der Untersuchung entgangen ist.

Zur Unterscheidung wurde Fraktionierung mit Ammoniumsulfat angewandt, und diese gab in 3 Fällen folgendes Resultat:

Prozentuelle Verteilung des Bi im Plasmaeiweiß:		I.	II.	III.	Durchschn.
Fraktion A (37% Ammoniumsulfat)	29,3	42,5	27,3	33%
„ B (50% „ „)	39,7	35,8	36,4	37%
„ C Rest-Eiweiß	32,0	21,7	36,3	30%

Wie man hieraus ersieht, ergibt sich für I und III eine recht genaue Übereinstimmung, während II etwas herausfällt. Sicher ist jedenfalls, daß alle 3 Fraktionen beträchtliche Bi-Mengen enthalten, und, grob gerechnet, jede gleich viel.

In Fall II wurde voraus eine Fällung mit einer Sättigung auf 20% vorgenommen; der dabei aufgetretene Bodensatz enthielt 20% der Gesamt-Bi-Menge im Plasma.

In Fall III wurde zum Schluß die gesamte Serumalbumin-Menge durch Kochen in schwach saurer Flüssigkeit ausgefällt. Das Filtrat enthielt nur schwache Spuren von Bi. Um auf eine direktere Art die Richtigkeit letzteren Befundes zu kontrollieren, wurde in 2 weiteren Fällen Ultrafiltration des Serums vorgenommen; es zeigte sich in beiden Fällen, daß das *Ultrafiltrat vollkommen Bi-frei war*, während das Filter bedeutende Bi-Mengen enthielt; im letzteren Fall war die Radioaktivität so stark, daß schon ein Bi-Gehalt von $\frac{1}{200}$ der Totalmenge im Filtrat mit Sicherheit hätte nachgewiesen werden können. In Fall II wurde mit $\frac{1}{4}$ Volumen Essigsäure (25%) gekocht; hierbei spalteten sich 70% Bi vom Eiweiß ab und blieben in Lösung.

In der Diskussion über die Bi-Verbindungen und ihre Löslichkeitsverhältnisse wurde häufig die Vermutung aufgestellt, daß die *Lipoidlöslichkeit* eine wesentliche Rolle für die Bi-Aufnahme im Organismus spielen dürfte. Es wurden deshalb zwei Versuche vorgenommen, um zu untersuchen, ob man durch Ausfällung der Lipoide des Blutes Bi an diese gebunden finden könnte; es wurden die Lipoide aus 5 ccm Serum (0°) durch einen Zusatz von 15 ccm absoluten Alkohols (-:- 15° Celsius) bei 12 stündiger Einwirkung (-:- 15% Celsius) ausgefällt. Es wurde 4 mal Auswaschung des Filters mit absolutem Alkohol und 4 mal mit absolutem Äther vorgenommen, alles bei -:- 15° Celsius. *Im Ausgefällten (Lecithine) konnte Bi nicht nachgewiesen werden*, wohl aber bedeutende Mengen im Rest des Serums.

Unter *Zusammenfassung* des Obigen kann man also sagen, daß die Bi-Verteilung im Blut nach Absorption *durch das Gewebe* in den Hauptzügen folgende ist: Die ganz überwiegende Menge findet sich gebunden an die Eiweißstoffe des Plasmas und in recht gleichmäßigen Quanten bei den 3 Fraktionen, die gefällt werden I. bei Zusatz von 37% Ammoniumsulfat, II. von 50% Natriumsulfat bzw. III. beim Kochen. Eine geringe Menge dürfte an die weißen Blutkörperchen gebunden sein; die roten Blutkörperchen enthalten keine oder nur sehr kleine Bi-Mengen. Das Ultrafiltrat des Plasmas enthält nicht Bi in nachweisbaren Mengen, und dasselbe gilt von den Lecithinen des Plasmas, wenn diese mit absolutem Alkohol bei \div 15° Celsius gefällt werden.

Einige andere Wirkungen des Wismuts auf den Organismus.

Außer seiner Wirkung auf die Syphilisinfektion übt Bi ja vielfach anderer Art eine Wirkung auf den Organismus aus, so vor allem die toxische Wirkung, die jedoch an anderer Stelle besprochen werden wird (s. JULIUSBERG: Nebenwirkungen).

Es treten aber außer der eigentlichen toxischen Wirkung noch einige andere Wirkungen auf den Organismus auf, die zwar weniger hervortreten als diese, die aber doch einige Aufmerksamkeit auf sich gelenkt haben, und die mit ein paar Worten hier kurz berührt werden sollen.

a) *Wismut als Diureticum*. Es ist eine bekannte Tatsache, daß Hg unter den meisten Umständen leicht diuretisch wirkt, jedenfalls, wenn es in größeren Dosen verabfolgt wird, und solange die Nieren nicht beschädigt sind. Man hat diese Verhältnisse auch für Bi untersucht und hat dabei die Beobachtung gemacht, daß bei gewissen hydropischen Zuständen, die ihre Ursache in Herz- und Nierenleiden haben, auch Bi zuweilen eine ausgesprochen diuretische Wirkung hat, so u. a. MOLNÁR beim Gebrauch von Dikalium-Wismuttartrat (Bismoluol). Bei der üblichen antisyphilitischen Behandlung ist die diuretische Wirkung wenig ausgesprochen. Man findet sie nicht regelmäßig, doch noch am ehesten, wenn eine besonders kräftige Behandlung verabfolgt wird. Ab und zu kann man jedoch auch eine mäßige Oligurie beobachten. Es wird hier von der albuminurischen Oligurie abgesehen.

Nach BLUMS Untersuchungen ist der Urin bei Bi-Diurese besonders reich an Natriumchlorid, aber nicht an Harnstoff. Er meint, daß eine direkte Wirkung auf die Nierenzellen die Hauptsache ist.

b) *Der Einfluß des Bi auf das Blutbild* ist Gegenstand umfassender Untersuchungen gewesen, ohne daß man jedoch in dieser Hinsicht irgendwelche eingreifende Wirkung konstatiert hat.

Die ersten Beobachtungen stammen von HUGO MÜLLER (b), der bei mehreren Patienten, die Trépol bekommen hatten, oft, aber nicht konstant eine beträchtliche Eosinophilie kurze Zeit nach den Injektionen fand. Gewöhnlich fand sich auch eine leichte Anämie und Lymphocytose.

PASINI beobachtete eine deutliche Hypoglobulie der roten Blutkörperchen in den ersten 48 Stunden nach einer Bi-Injektion, und gleichzeitig Vermehrung der weißen. Ähnliche Verhältnisse findet DUCREY. RADAELI findet dagegen keine wesentlichen Schwankungen in der Zahl der roten Blutkörperchen, nur eine mäßige Lymphocytose, und dasselbe gilt von GOURFEIN. ROSNER konstatierte, daß sich das Blutbild sehr häufig unter der Behandlung mit Trépol stark änderte. Die Zahl der roten Blutkörperchen konnte sich bis auf 3 500 000 vermindern, und gleichzeitig konnte man Anisocytose und Poikilocytose beobachten. Recht konstant waren eine mäßige Eosinophilie und Leukocytose. MARTINO findet bei den roten Blutkörperchen anfangs eine Abnahme, später eine Rückkehr zur Norm. An den Leukocyten und Lymphocyten wird sofort eine Zunahme ihrer Zahl beobachtet. Auch MARCOZZI (a) findet eine Abnahme der roten Blutkörperchen mit leichter Anisocytose und teilweis recht starke Leukocytose bei Beginn der Bi-Behandlung. Diese Veränderungen schwinden jedoch später.

NEUBER findet ganz die gleichen Veränderungen, Abnahme der Erythrocyten, Leukocytose und Eosinophilie. ORO findet oft Herabsetzung der Hämoglobinmenge, aber nicht der Anzahl der Erythrocyten, und oft Leukopenie.

BETZ fand unter einer Bi-Kur eine durchschnittliche Verminderung der Hämoglobinmenge auf 12—15%. Die Leukocyten nahmen anfangs zu, später wieder ab. Es wurde eine Eosinophilie bis zu 12% beobachtet.

LEVY und SELTER beobachteten während der Bi-Behandlung keine hervorstechenden Veränderungen im Blutbild; außer einer mäßigen Herabsetzung der Anzahl der weißen Blutkörperchen mit einer gleichzeitigen relativen Vermehrung der polynukleären Zellen. Die Blutveränderung war am ausgesprochensten bei Patienten, bei denen die Kur eine besonders günstige

Wirkung hatte; sie kann vielleicht als ein günstiges Prognosticum angesehen werden.

c) *Der Einfluß des Bi auf den Harnstoffwechsel und auf den Reststickstoff* ist auch genau untersucht worden (RAIZISS, BROWN, SALEEBY, SCHAMBERG u. a.). Es hat sich jedoch gezeigt, daß nur, wo tiefgehende Veränderungen in den Nieren hervorgerufen sind, größere Verschiebungen stattfanden, wenn auch z. B. SARATEANU und ARICESCU eine gewöhnlich mäßige Steigerung finden, bis die Kur ihr Maximum erreicht.

II. Tierexperimentelle Untersuchungen über den therapeutischen Wert und die Toxizität des Wismuts.

SAUTONS und ROBERTS klassische Tierexperimente über die Wirkung des K.-N.-W.-T. auf Hühnerspirillose und Trypanosomen bilden den ersten Ausgangspunkt für die später so umfassende wissenschaftliche Arbeit zur Feststellung der besten Anwendung des Bi in der Syphilistherapie, eine Arbeit, die in erster Linie LEVADITI verdankt wird. — Ein großer Teil dieser wissenschaftlichen Arbeit bestand in einer Weiterführung der von SAUTON und ROBERTS begonnenen Tierexperimente. Diese Tierexperimente zerfallen hauptsächlich in 3 Gruppen: 1. Untersuchungen, die zur Bestimmung des therapeutischen Werts des Bi, Syphilis und verwandten Krankheiten gegenüber dienen, 2. Untersuchungen, die die Giftigkeit des Stoffes bestimmen, 3. Untersuchungen über die Zirkulationsverhältnisse des Stoffes.

Das Tierexperiment hat den klinischen Untersuchungen gegenüber viele einleuchtende Vorzüge. Es gestattet eine Gleichmäßigkeit, Variation, Systematik und Vollständigkeit, die jenen fehlt. Aber es kann natürlich die klinischen Untersuchungen nicht ganz ersetzen, dazu bestehen zu große Verschiedenheiten beim Menschen und seinen Krankheiten auf der einen Seite und beim Versuchstier und seinen Krankheiten andererseits.

Von den hier genannten 3 Gruppen zeigt sich die Unzulänglichkeit namentlich bei der *ersten*, wo es sich um eine therapeutische Würdigung handelt. Hier machen sich die großen Verschiedenheiten, die im Krankheitsverlauf bei Mensch und Tier bestehen, geltend und bewirken, daß man nur mit Vorbehalt vom einen auf das andere schließen darf. Gleichwohl hat es sich als möglich erwiesen, auch auf diesem Wege wertvolle Erfahrungen und Aufschlüsse zu sammeln.

Was die *zweite* Gruppe, die toxikologischen Experimente, betrifft, so sind die Verhältnisse gleichartiger, und man kann sehr wertvolle Aufschlüsse erzielen, besonders da es sich weniger um die Feststellung der absoluten Größe der toxischen Dosis handelt — hier bestehen ja sehr bedeutende Unterschiede in bezug auf die Toleranz, sowohl zwischen Mensch und Tier als auch zwischen den einzelnen Tierarten untereinander — sondern im Gegenteil in erster Linie darum, das Verhältnis zwischen der Giftigkeit der verschiedenen Anwendungsarten und Wismutpräparate zu finden.

Was schließlich die *dritte* Gruppe betrifft, die „Untersuchungen über die Zirkulationsverhältnisse des Bi“, so decken sich die Resultate mit den Verhältnissen beim Menschen recht genau, so daß man im großen und ganzen berechtigt ist, aus Erfahrungen beim Tier auf die Verhältnisse beim Menschen zu schließen. — Einen kleinen Vorbehalt muß man jedoch machen, wo die anatomischen und physiologischen Verhältnisse stark voneinander abweichen, so bei der Beurteilung des Schicksals der intramuskulären Injektionen in der Muskulatur, der Bedeutung des Darms für die Ausscheidung usw.

A. Experimentelle Untersuchungen über den therapeutischen Wert des Wismuts.

Diese zerfallen der Hauptsache nach in 2 Gruppen, teils in Untersuchungen über die Bi-Wirkung auf verschiedene Spirillen- und Trypanosomen-Erkrankungen bei verschiedenen Tierarten, Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Hühnern usw., und teils in Untersuchungen über Infektionen mit *Spirochaeta pallida*, was praktisch wieder Kaninchensyphilis bedeutet.

1. Wirkung des Wismuts auf Spirillosen und Trypanosomen-Erkrankungen.

Die ersten Untersuchungen verdanken wir, wie mehrfach erwähnt, SAUTON und ROBERT (1916), die mit Verimpfung von *Spirillose* (*Spirochaeta gallinarum*) mittels *Argus persicus* auf Hühner arbeiteten, die sie mit K.-N.-W.-T. teils vor, teils kurz nach der Impfung behandelten. Die präventive Behandlung ergab intravenös keine sichere Wirkung, wohingegen sie intramuskulär eine deutliche, wenn auch variable Wirkung zeigte. Die kurative Behandlung äußerte sich bedeutend stärker, wenn die Resultate auch durchaus keinen Vergleich mit denen des Salvarsans vertragen. Auch bei *Trypanosomen*-Infektionen bei Meerschweinchen berichten SAUTON und ROBERT von positiven Resultaten mit verschiedenen Bi-Präparaten, ohne sie jedoch genauer zu dokumentieren.

Diese letzteren Versuche wurden von SAZERAC und LEVADITI 1921 (a) gleichfalls mit Einspritzung von K.-N.-W.-T. an Meerschweinchen wieder aufgenommen, die mit *Naganatrypanosomen* geimpft waren. Man erzielte das Schwinden der Trypanosomen aus dem Blut nach 24—48 Stunden, aber es kam immer ein Rezidiv, wenn es auch gelang, das zu verzögern. Während die durchschnittliche Lebensdauer der Kontrolltiere nur etwa 25 Tage war, war sie für die mit Bi behandelten 80 Tage.

Weitere Versuche mit *Trypanosomen*krankheiten sind von einer Reihe von Untersuchern vorgenommen, aber die Erfolge waren meistens negativ. ADLER erreichte so nur ein vorübergehendes Verschwinden von *Trypanosoma rhodesiense* beim Meerschweinchen, niemals Heilung. VLADESCO und IRIMONIN bekamen beim Meerschweinchen gleichfalls nur ein zeitweiliges Verschwinden von Dourine, Surra und Nagana-Trypanosomen. GIEMSA (a) konnte bei Nagana und Recurrens der Maus „selbst bei Anwendung größter Dosen von K.-N.-W.-T. irgendeine Beeinflussung der Parasiten nicht beobachten“.

Später haben jedoch GIEMSA und SEI (g) mit Bi₅ und Bi₇ etwas bessere Resultate bei Versuchen mit Nagana, Mal de caderas und Dourine erzielt. Sie versuchten subcutane Injektionen von Mono-, Di- bzw. Tribismutyltartrat (Natrol, Bi₇, Bi₅) auf Mäuse, die mit „Nagana“, „Dourine“ oder „Mal de Caderas“-Trypanosomen infiziert waren. *Nagana-Trypanosomen* wurden durch „Natrol“ gar nicht, durch Bi₇ mäßig stark, durch Bi₅ am stärksten beeinflusst. Von 6 Tieren wurde eins augenscheinlich ganz geheilt. *Dourine-Trypanosomen* wurden von Natrol gar nicht, von Bi₅ sehr wenig beeinflusst, Mal de caderas-Trypanosomen durch Natrol wenig, durch Bi₇ und Bi₅ stärker, und zwar etwa gleich stark.

Bei „Recurrens-Mäusen“ war die Wirkung immer sehr schwach.

R. VAN SACEGHEM (a—c) erhielt bei Benutzung zahlreicher, verschiedener Bi-Präparate, darunter Bismoxyl, keine Wirkung auf *Trypanosoma vivax*, *congolense* und *cazalboui*, dagegen recht ausgesprochene Wirkung auf *Trypanosoma Brucei*.

KOLLE (a) fand keine deutliche Wirkung auf Trypanosomenkrankheiten, auch nicht mit Bi₅ (Pallizid) und ähnliche negative Resultate überwiegen

bei allen Versuchen mit Trypanosomen. Eine Ausnahme machen jedoch NICOLAU, DOSKOCIL und GALLOWAYS Versuche mit Mäusenagana und basischem Wismut-Acetyl-Oxyaminophenyl-Arsinat. Bei diesen wurde eine unverkennbare prophylaktische wie auch curative Wirkung konstatiert; es muß jedoch hervorgehoben werden, daß es unmöglich zu entscheiden ist, ob diese Wirkung auf der Wismut- oder der Arsenkomponente im Präparat beruht.

Man sieht, daß die Versuche mit Wismutbehandlung der *Trypanosomen*-infektionen bei Tieren nur wenig befriedigende Erfolge gegeben haben. POMARET (e) hat wohl in der Hauptsache recht mit seinen Einwänden gegen die Anwendung von Trypanosomen überhaupt bei Wismutuntersuchungen, so auch gegen die in England und Amerika als Standard autorisierte und in weiter Ausdehnung unter andern von DALE, SCHAMBERG, KOLMER, RAIZISS, VOEGTLIN, MC COLLUM usw. angewandte *Trypanosoma-equiperdum*-Infektion bei Mäusen. Er selbst zog *Spirochaeta gallinarum* vor, ein Parasit, das rein biologisch der *Spirochaeta pallida* bedeutend mehr ähnelt, und das ja auch SAUTON und ROBERT bei ihren grundlegenden Versuchen angewandt hatten. Hühnerspirillose ist eine schnell verlaufende, in 70% der Fälle tödliche Infektion. Diese gelang es POMARET zum Stillstand zu bringen und in der Regel im Verlauf von 24 Stunden zu heilen durch Gebrauch teils von Luatol (in Wasser gelöstes K.-N.-W.-T.) und teils von Galismuth (Äthylen-Diamino-Bismuthylgallat). Beide Mittel werden am besten intramuskulär verabfolgt, wo sie nur $\frac{1}{10}$ so giftig, aber doppelt so wirksam wie bei intravenöser Injektion sind.

Der therapeutische Index wurde für die erste Verbindung auf $\frac{1}{8,5}$, für die zweite auf $\frac{1}{12}$ bestimmt. Unlösliche Salze waren wenig geeignet, da sie in anbetracht des schnellen Verlaufs der Krankheit ihre Wirksamkeit zu langsam entfalteteten. Sie mußten jedenfalls in 9—12 mal so großen Dosen angewandt werden. Bei Verabfolgung per os wurde nur eine sehr schwache Wirkung beobachtet. IONESCO konnte bei Verwendung von K.-N.-W.-T. intramuskulär in Öl (Trépol) durch eine einzelne Injektion von 0,5 g per Kilogramm bei Vögeln, die spontan mit Hühnerspirillose infiziert waren, bei sämtlichen befallenen Tieren: Gänse, Enten, Hühner usw. in weniger als 24 Stunden völlige Heilung erzielen.

2. Die Wirkung des Wismuts auf Kaninchensyphilis.

Aus obiger kurzer Übersicht geht hervor, daß die verschiedenen Spirillosen und Trypanosomenkrankheiten sich zur Verwendung bei therapeutischen Wismutversuchen nur mäßig eignen.

Hier ist die Kaninchensyphilis weit vorzuziehen. Aber auch für diese müssen beträchtliche Vorbehalte gemacht werden. Die Syphilis ist bei Kaninchen eine weit milder verlaufende Krankheit als beim Menschen. Oft macht sie fast keine Symptome, oder diese verschwinden schon nach ganz schwacher Behandlung, oder gar spontan, so daß man mit den in therapeutischer Beziehung zu ziehenden Schlüssen sehr vorsichtig sein muß. Mittel, die gegen Kaninchensyphilis wirken, sind nicht immer bei menschlicher Syphilis wirksam. Eine andere Schwierigkeit ist, daß auch die verschiedenen Spirochätenstämme, die zur Verwendung kommen, in bezug auf ihre Resistenz gegenüber der Behandlung bedeutende Verschiedenheiten zeigen. LEVADITI experimentierte daher sowohl mit einem dermatropen als auch einem neurotrophen Virus, indem jedoch spätere Untersuchungen von KLARENBEEK (Ann. de l'Institut Pasteur, Bd. 37, p. 886. 1923) zu zeigen scheinen, daß das letztere mit *Spirchaeta cuniculi*

identisch ist. Diese Verschiedenheit in der Virulenz und Beeinflußbarkeit der experimentellen Infektionen macht es schwer, die Resultate der verschiedenen Forscher zu vergleichen, wenn sie nicht mit denselben Stämmen gearbeitet haben. — In den verschiedenen Ländern wird ja oft mit verschiedenen Stämmen gearbeitet, so in Frankreich und Italien vorzugsweise mit Truffi-Stämmen, in Amerika mit Nichols-Stämmen, in Deutschland außer mit den beiden genannten Stämmen auch mit Mulzer-Stämmen usw.

Die Aufgabe, die man sich bei Versuchen mit verschiedenen Wismutpräparaten gegen Kaninchensyphilis vorzugsweise gestellt hat, ist die Feststellung der *Dosis curativa*. Aber hier begegnet einem noch eine bedeutende Schwierigkeit außer den schon genannten (der verschiedene Verlauf der Krankheit und ihre Neigung zur Spontanheilung usw.), nämlich daß die Kriterien, die zur Erreichung der „cura“, der Heilung, aufgestellt werden, so sehr verschieden sind. Die meisten und namentlich die ersten Untersucher, so SAZERAC, LEVADITI, HUGO MÜLLER, GIEMSA, SEI, KLAUDER, HOPKINS, PLAUT und MULZER und viele andere untersuchen nur, ob die Symptome schwinden, und namentlich, ob die vorhandenen sichtbaren Ulcerationen und Infiltrate heilen und absorbiert werden, und wie schnell. Dies ist jedoch ein wenig exakter Maßstab. Oft wird nach einer anscheinenden Heilung recht schnell ein Rezidiv auftreten können.

Andere haben daher, so namentlich KOLLE, die Forderung aufgestellt, daß eine Reinfektion anschlagen soll, bevor man annehmen darf, daß die Syphilis geheilt ist. FREI sowie CHESNEY und KEMP haben jedoch nachgewiesen, daß auch das keine einwandfreie Probe ist. Teils kann zweifellos für einen gewissen Zeitraum eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen eine Zweitinfektion hinterbleiben, teils kann man auch sehen, daß bei Reinfektionsversuchen an behandelten Kaninchen die ganze willkürlich herausgenommene Portion anschlägt, und daß doch bei Tieren im zurückgebliebenen Teil spätere Rezidive beobachtet werden.

Man ist daher in der jüngsten Zeit dazu übergegangen, die ursprünglich von NEISSER und später besonders von PEARCE und BROWN angegebene Methode zur Nachprüfung zu benutzen: Man nimmt unter sorgfältiger Aseptik eine Lymphdrüse heraus, in der Regel eine Poplitealdrüse, zerteilt sie fein in einem Mörser, schwemmt in physiologischer Kochsalzlösung auf und injiziert die Aufschwemmung in die Testes gesunder Kaninchen. Schlägt nichts an, so kann man mit fast absoluter Sicherheit damit rechnen, daß die Heilung eingetreten ist. Diese Methode wurde von RAIZISS und SEVERAC, GRUHZITT usw. akzeptiert. WORMS (b) und MANTEUFEL machten den Vorbehalt, daß die Verteilung der Spirochäten im Lymphdrüsenystem nicht immer gleichmäßig, der einzelne negative Erfolg der Implantation daher nicht beweisend ist.

Ganz neue Untersuchungen, u. a. von KOLLE und PRIGGE, haben jedoch ergeben, daß auch die Implantationsmethode keine zuverlässige ist. Nach einigen Monaten wird ein ursprünglich negativer Implantationserfolg recht oft positiv werden.

Es sollen nun einige der ersten und wichtigsten Behandlungsversuche der experimentellen Kaninchensyphilis mit Wismut referiert werden, indem auch auf die tabellarische Darstellung Seite 251 hingewiesen wird.

Die ersten verdanken wir, wie erwähnt SAZERAC und LEVADITI (a, b, c). Diese wandten bei ihren ersten Untersuchungen im wesentlichen K.-N.-W.-T. an und bekamen durch intramuskuläre Anwendung von 0,1 g per kg sowohl in wäßriger Lösung als auch in Ölaufschwemmung Heilung in ganz wenigen Tagen. Ähnliche Resultate wurden mit 0,15 g ammoniakalischem Wismutcitrat und übrigens auch mit mehreren anderen Bi-Präparaten, so namentlich auch mit metallischem Bi erzielt. Hier erwiesen sich so niedrige Dosen wie 0,01 g per kg im Lauf von 3—5 Tagen als curativ.

HUGO MUELLER (b) fand, daß die intramuskuläre Injektion von 0,05 g K.-N.-W.-T. (= etwa 0,025 g Bi) in wäßriger Lösung per kg zwei mit Syphilis (MULZER) infizierte Kaninchen heilte, während bei intravenöser Injektion 0,002 g (= 0,001 g Bi) genügten.

GIEMSA wandte zuerst (a) gewöhnliches K.-N.-W.-T. (Horta-Ganns) an und fand bei subcutaner Injektion einer wäßrigen Lösung an Kaninchen, die mit Truffi-Stämmen infiziert waren, daß alles in weniger als 18 Tagen bei Dosen über 0,00233 g Bi per kg schwand, während 0,0007 Rezidive gab. Bei intravenöser Injektion wurde ein Kaninchen in 14 Tagen nach 0,0007 g Bi geheilt. Er setzt den chemotherapeutischen Index auf $\frac{1}{3}$, vielleicht $\frac{1}{6}$ an. Später untersuchte er zum Vergleich auch andere Bi-Verbindungen, nämlich außer Natriummonobismutyltartrat (Natrol, s. oben), das $12,5\frac{0}{0}$ Bi enthält, auch Natriumdibismutyltartrat ($63,5\frac{0}{0}$ Bi) (Bi_7) — (dieses „Präparat scheint nach neueren Untersuchungen jedoch nicht einheitlicher Natur zu sein“) und namentlich Natriumtribismutyltartrat ($71\frac{0}{0}$ Bi). Die Formel für diese letzte Verbindung lautet: $COONa-CHOBiO-CHOBiO-COOBiO-2H_2O$. Er schenkt dieser letzten Verbindung, die er Bi_5 (Pallicid) nennt, eine ganz besondere Aufmerksamkeit. GIEMSA und WEISE (a) fanden zuerst, daß der chemotherapeutische Index (an mit Truffi-Stämmen infizierten Kaninchen bestimmt) für Natrol 1:4 war, für Bi_7 1:10 und für Bi_5 sogar 1:35—1:45. Dieser Index sollte recht unverändert sowohl bei intramuskulärer als auch bei intravenöser Behandlung gelten, wo die absolute Dosis 10 mal kleiner ist. Spätere Versuche zeigten jedoch (b, S. 1593 und SEI, a und b), daß der sehr günstige Index für Bi_5 etwas hoch angesetzt war. Manchmal war er nur 1:20, ja in gewissen Fällen nur 1:5 oder 1:2,5. KOLLE (a, S. 1099) fand für den genannten Stoff keinen sicheren chemotherapeutischen Index.

FELKE (b) fand bei Verwendung von Milanol (trichlor-butylmalonsaures Wismut), daß die Dosis curativa 0,05 g per kg war.

KOLLE (a, S. 1101) verdanken wir eine umfassende Reihe von Untersuchungen an syphilisinfizierten Kaninchen über die Dosis curativa bei einer langen Reihe von Bi-Verbindungen, intramuskulär angewandt, von denen jedoch nur wenige praktische Anwendung gefunden haben (vgl. S. 252).

RAIZISS und SEVERAC nahmen eine Reihe sehr sorgfältiger Untersuchungen über die curative Wirkung von Dikalium-Wismuttartrat in wäßriger Lösung vor, da sie der Meinung sind, daß nur solche zur quantitativen Bestimmung der curativen Dosis angewandt werden können. Sie waren die ersten, die systematische Verimpfung von Lymphdrüsen des behandelten Tieres auf gesunde ausführten, um sich zu vergewissern, daß die Heilung definitiv war (s. oben). Bei intravenöser Injektion waren 4 Injektionen à 2 mg Bi-Tartrat pro Kilogramm erforderlich; diese Dosis konnte jedoch auch ab und zu den Tod herbeiführen. Bei intramuskulärer Dosis scheinen 5 mg pro Kilogramm hinreichend zu sein.

NAVARRO (d) fand D. c. m. bei Kaninchen für K.-N.-W.-T. in wäßriger Lösung zu 6 mg pro Kilogramm (etwa 3 mg Bi) und den chemotherapeutischen Index 1:5.

KLAUDER (S. 735 ff.) bestimmte die Dosis minima curativa einer intramuskulären Injektion von K.-N.-W.-T. teils in wäßriger Lösung, teils in Aufschwemmung. Bei intravenöser Injektion von K.-N.-W.-T. oder von Di-K.-W.-T. starb die Mehrzahl der Kaninchen, wenn die Dosis 0,005 g pro Kilogramm überstieg. Er benutzte als Maßstab die Wirkung, die bei intravenöser Injektion von 0,012 g Salvarsan pro Kilogramm erreicht wird, und bestimmte sie auf mindestens 0,05 g K.-N.-W.-T. pro Kilogramm, was die Spirochäten eines Schankers in 24—48 Stunden zum Schwinden brachte und dann sehr schnell seine Heilung herbeiführte.

HOPKINS (a) nahm entsprechende Versuche mit K.-N.-W.-T. an Kaninchen vor, die mit Spirochäten vom Stamm Nichols infiziert waren. Er meint, daß D. m. c. bei intramuskulärer Injektion um 0,002 Bi pro Kilogramm liegt, was Heilung des Schankers bewirkte, aber hält es im übrigen für unmöglich, bei den großen individuellen Variationen bestimmte Zahlen festzusetzen.

MILIAN fand für eine lösliche Wismutweinsäure B.-S.-M., daß die Dosis curativa für Kaninchen, die mit Virus Truffi infiziert waren, bei intramuskulärer Injektion 0,01 g (= 0,0026 g Bi) war.

PLAUT und MULZER untersuchten eine Anzahl verschiedener Präparate der Firmen Merck, Böhringer und Knoll, aber da die chemische Zusammensetzung der betreffenden Präparate nicht mitgeteilt wird, muß auf eine Beurteilung der Resultate verzichtet werden.

Über GRUZZITS Untersuchungen betreffend Bisubsalicylat und Bithioglykollat vgl. unten S. 252.

B. Experimentelle Untersuchungen über die Toxicität des Wismuts.

Die Bestimmung der ertragbaren, toxischen und letalen Dosis für ein bestimmtes Wismutpräparat hat natürlich die allergrößte theoretische und praktische Bedeutung. Während die tolerierte und toxische Dosis sehr wohl klinisch untersucht werden kann, kann die letale Dosis selbstverständlich nur durch Tierexperimente untersucht werden, wenn diese natürlich auch nur relativen Wert haben. Die Toleranz der verschiedenen Tierarten Bi gegenüber variiert sehr. Hühner scheinen Bi gut zu vertragen [POMARET und DIDRY (b)], Meerschweinchen sind sehr empfindlich, Kaninchen weniger [PAUTRIER (b)]. POMARET und SEZARY (a) fanden, daß ältere Kaninchen bedeutend widerstandsfähiger sind als junge, pigmentierte mehr als Albinos. Gleichwohl können Tierversuche gute Aufschlüsse über die Giftigkeit der verschiedenen Bi-Präparate geben. Von entscheidender Bedeutung ist hier besonders die Resorptionsgeschwindigkeit der einzelnen Präparate. Wenn ein Stoff nur hinreichend langsam resorbiert wird, wird er in kolossalen Dosen vertragen werden können.

Es liegen eine Menge Untersuchungen über diese Verhältnisse vor. Sie stimmen nicht ganz überein. Dies kann zum Teil daraus erklärt werden, daß die Definition der verschiedenen Begriffe bei den verschiedenen Autoren nicht dieselbe ist. Als *Dosis letalis* wird von einigen die kleinste Dosis angesprochen, die ein Tier umbringt, während andere mit der Dosis rechnen, die nur eine *Minderzahl* von Tieren in einer bestimmten Versuchsreihe überleben kann. Als *Dosis toxica* stellen einige die niedrigste Dosis auf, bei der *überhaupt* pathologische Veränderungen beobachtet werden, während andere die Dosis wählen, die solche *gewöhnlich* hervorruft. Unter *Dosis tolerata* verstehen einige die *Dosis bene tolerata*, andere die *Dosis maxima tolerata*, also die größte Dosis, die überhaupt vertragen wird.

Da es zu weit führen würde, bei all diesen Untersuchungen in Einzelheiten einzugehen, sollen hier nur einige der ersten und wichtigeren Untersuchungsreihen angeführt werden, und dazu eine tabellarische Aufstellung einiger Befunde verschiedener Untersuchungen über die toxische und therapeutische Wirkung der besonders im Beginn der Bi-Ära so viel angewandten Alkali-Wismuttartrate (s. nebenstehende Tabelle 1).

Da unser Wissen — und deshalb auch die Angaben in der betreffenden Literatur — über die genaue Zusammensetzung der in den einzelnen Untersuchungsreihen angewandten Präparate recht unvollständig ist, und da übrigens die hier in Frage kommenden Verschiedenheiten kaum von einer maßgebenden toxischen oder therapeutischen Bedeutung zu sein scheinen,

Tabelle 1. Die toxische und therapeutische Wirkung einiger Alkali-Wismuttartrate bei Kaninchensyphilis, berechnet in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht. (Über die Art der untersuchten Alkali-Wismuttartrate vgl. das Original.)

Nr.	Verfasser	Bi %	Suspension	Injektions- modus	Dosis minima letalis	Dosis maxima tolerata	Dosis toxica	Dosis bene tolerata	Dosis minima curativa
1	SAZERAC und LEVADITI (e, S. 2)	50	Wasser	subcutan u. i. m.	0,2	—	0,1	0,05—0,06	—
2	HUGO MÜLLER, BLASS und KRATZEISEN	64	Wasser	i. v.	0,005	—	—	—	—
		50	Öl	i. m.	—	—	—	0,3—0,4	0,1
3	KOLLE (a)	50	Wasser	subcutan	0,012	—	0,0034	0,002	0,002
		50,0—50,9	Öl	i. v.	—	—	—	0,4—0,5	0,05
		40,0	Öl	i. m.	—	—	—	0,2—0,3	0,005—0,006
		50,9	Wasser	i. v.	—	—	—	0,009	> 0,01
		52	Wasser	i. v.	0,005	—	0,009	0,008	0,005
4	KLAUDER	52	Wasser	i. v.	0,005	—	—	—	—
		52	Wasser	i. m.	0,15	0,125	—	—	0,05
5	HOPKINS (a)	62	Öl	i. m.	0,25	0,20	—	—	0,05
		62	Öl	i. m.	0,30	0,25	—	—	0,05
6	LEONARD und O'BRIEN	41	Öl	i. m.	< 0,20	< 0,10	—	—	—
		50	Wasser	i. m.	> 0,10	0,10	0,1	—	—
7	LEONARD und O'BRIEN	50	Öl	i. m.	0,18	0,15	—	—	—
		65	Wasser	i. v.	0,005	—	—	—	—
8	RAIZISS und BROWN	50	Wasser	i. v.	0,01	—	—	—	—
		65	Öl	i. m.	—	—	0,04	—	—
9	RAIZISS und SEVERAC	65	Öl	i. m.	0,10	—	—	0,05	—
		65	Wasser	i. v.	—	0,004	—	—	0,002—0,003
10	MILIAN	26	Wasser	i. m.	—	0,05	—	—	0,005
		44,5	Öl	i. m.	0,01	0,14	—	—	0,04
11	MASSON (b)	26	Wasser	i. v.	0,01	—	—	—	—
		44,5	Wasser	i. m.	0,05—0,09	—	—	—	0,01
12	GEMSA und WEISE (Monobismutyltartrat, Natrol)	12,5	Wasser	i. v.	0,11	—	0,08	0,056	—
		63,5	Wasser	subcutan	0,14	—	0,0075	0,0056	—
12	GEMSA und WEISE (Natriumbismutyltartrat, Bi ₇)	71,0	Wasser	i. v.	0,13	—	0,09	0,06	—
		50,0	Öl	subcutan	0,003	—	0,0015	0,0010	—
12	GEMSA und WEISE (Natriumtribismutyltartrat, Bi ₃ , Pallizid) (Trepol)	71,0	Wasser	subcutan	0,20	—	0,105	0,09	—
		50,0	Öl	i. v.	0,010	—	0,0052	0,0044	—
12	GEMSA und WEISE (Trepol)	71,0	Wasser	subcutan	0,20	—	0,10	0,055	—
		50,0	Öl	i. v.	0,005	—	—	—	—

finden sich in der Tabelle die betreffenden Präparate nur ganz summarisch untereinander eingetragen. Allein die Bikonzentration findet sich möglichst angegeben. Weil die Angaben in den Mitteilungen leider oft recht lückenhaft und unbestimmt erscheinen, darf die Aufstellung nur mit Vorbehalt benutzt werden, und besonders für Einzelheiten muß immer auf die Originale hingewiesen werden.

Von anderen Untersuchungen über Alkali-Wismuttartrate sind folgende zu erwähnen:

DIDRY (Thèse S. 29) fand bei Hunden, daß bei intravenöser Einspritzung von wässriger K.-N.-W.-T.-Lösung die Dosis minima letalis 4 mg Bi per kg, die Dosis maxima tolerata 3 mg Bi war. Bei subcutaner Einspritzung betragen die Dosen [POMARET und DIDRY (a)] das Zehnfache.

PAUTRIER fand bei intravenöser Einspritzung von „Sigmuth“ (Schwefelhaltige Lösung von K.-N.-W.-T., 2,5% Bi) die Dosis minima letalis bei Kaninchen bei 0,11 g per kg. DE GRAEVE bei intravenöser Einspritzung von einer isotonischen glykosehaltigen Lösung von K.-N.-W.-T. die Dosis maxima tolerata bei Kaninchen bei 0,015–0,018 g per kg, PACELLA fand für Kaninchen: Dosis toxica bei subcutaner Einspritzung von K.-N.-W.-T. (33% Bi) bei 0,15–0,17 g pro kg, bei intravenöser Einspritzung bei 0,06–0,08 g pro kg.

Die meisten übrigen in der Therapie angewandten Bi-Präparate sind wasserunlöslich, was eine exakte Bestimmung der Dosis letalis, toxica und curativa beträchtlich erschwert, weil eben unkontrollierbare Schwankungen in der Absorptionsgeschwindigkeit die Befunde in verhängnisvoller Weise beeinträchtigen. Eine ausführliche Untersuchungsreihe verdanken wir KOLLE (a). Er bestimmte bei Syphiliskaninchen pro kg die Dosis toxica, tolerata und curativa in Ölsuspension bei intramuskulärer Injektion, u. a. für folgende Verbindungen: *Bicarbonat* (83,2% Bi) 0,5–0,4–0,3 g. *Bi-Hydroxyd* (80,31% Bi) 0,5–0,4–0,04 g. *Bi-Subsalicylat* (54,4% Bi) 0,3–0,2–0,003 g. *Bi-Subnitrat* (72,2% Bi) 0,2–0,1–0,003 g. *Kolloidales Bi-Oxyd* (89,6% Bi) „–“,–0,03 g. *Bi-benzoat* (50% Bi) 0,4–0,3–0,01 g. *Bi-Triphenyl* (48,5% Bi) 0,2–0,1–0,008 g usw.

GRUHZITT (a) bestimmte für das so viel verwandte *Bi-Subsalicylat* (58,5% Bi) Dosis minima letalis bei Kaninchen (intramuskulär) pro kg auf 2 g, Dosis bene tolerata auf 1 g und Dosis minima curative auf 0,5 mg per kg.

GRUHZITT, LYONS und PERKINS bestimmten für Natrium-Wismutthioglykollat, intravenös Kaninchen injiziert, Dosis minima letalis auf 8–10 mg, Dosis maxima tolerata auf 6–8 mg; intramuskulär injiziert waren die Werte 10–12 mg. Dosis curativa war intramuskulär etwa 2 mg.

DROUIN (l. c. S. 21) bestimmte bei intravenöser Einspritzung für das Benzo-Bismut (Natriumsalz einer Trioxybismutobenzosäure 4,5% Bi) Dosis bene tolerata zu 0,01 g pro kg, Dosis minima letalis zu 0,02 g. Über *colloidales Bi* („Ionoide de Bi“, FOUARD) gibt es eine Untersuchung von LACAPÈRE et GALLIOT. Intravenös war bei Kaninchen Dosis maxima tolerata 0,002 g, Dosis bene tolerata 0,001 g; über *colloidales Bi-Sulfid* von MACHADO, ASTROGILDO und LEITE: Dosis toxica war intramuskulär bei Kaninchen pro kg 0, 1 g, Dosis tolerata 0,05 g.

C. Tierversuche über Zirkulation des Wismuts im Organismus.

Was schließlich die dritte Gruppe von Tieruntersuchungen betrifft, nämlich die, die die Zirkulationsverhältnisse des Bi, seine Absorption, seine Verteilung im Organismus, seine Ausscheidung usw. klarzustellen bezwecken, so ist schon bemerkt worden, daß die Verhältnisse beim Tier sich fast ganz mit den

Verhältnissen beim Menschen decken, so daß keine Veranlassung besteht, sie voneinander zu trennen, sondern sie sind gemeinsam in den Abschnitten zu behandeln, die die betreffenden Fragen besprechen (s. S. 291 ff.).

III. Methoden des Nachweises und der Bestimmung von Wismut in organischer Substanz.

Die Anwendung des Bi in der Syphilisbehandlung beabsichtigt eine so starke Sättigung des Organismus wie möglich, ohne die Vergiftungsgrenze zu überschreiten. Es ist daher sehr wichtig, über die Zirkulationsverhältnisse des Bi genau Bescheid zu wissen, besonders, wie schnell es unter den verschiedenen Verhältnissen aufgenommen wird, wie es sich im Körper verteilt, und wie schnell es von diesem wieder ausgeschieden wird.

Zum Studium dieser Verhältnisse ist der Besitz einer genauen und empfindlichen analytischen Untersuchungsmethode erforderlich.

Die Bi-Mengen, die sich während der Syphilisbehandlung in den verschiedenen Organen und Exkreten finden, sind in der Regel sehr gering, oft nur Bruchteile eines Milligramm. Diese sollen oft in großen Mengen organischen Gewebes und organischer Stoffe nachgewiesen und bestimmt werden. Das erfordert eine sehr empfindliche und genaue quantitative analytische Methode. Leider ist Bi ein Stoff, dessen genaue quantitative Bestimmung schwierig ist, u. a. weil er so leicht komplexe Verbindungen bildet, ebenso wie es schwer ist, ihn von mehreren anderen Schwermetallen zu trennen, die sich häufig im organischen Gewebe finden, besonders Eisen, Kupfer und Hg. Wie immer bei Stoffen, wo die analytischen Schwierigkeiten groß sind, findet sich eine große Menge analytischer Methoden in der Literatur angegeben, ohne daß man eine von ihnen als ideal bezeichnen kann: leicht und genau zugleich.

Die wichtigsten Methoden werden unten kurz referiert werden.

Ältere Untersuchungsmethoden.

1. BERGERET und MAYENÇON haben eine der ersten brauchbaren, einigermaßen empfindlichen Methoden für Bi-Nachweis angegeben. Sie beruht auf einer elektrischen Ausfällung, ist aber nur qualitativ. In die zu untersuchende salzsaure Masse wird ein zusammengeschweißter Platin- und Zinkdraht getan. Hierdurch bildet sich ein galvanisches Element und eventuell vorhandenes Bi wird dabei zum Teil auf dem Platindraht ausgefällt. Es wird angegeben, daß sie bei einer Bi-Konzentration von nur 1:240 000 noch empfindlich ist.

2. P. DALCHÉ und ED. VILLEJAN gaben folgende elektrolytische Methode an:

Das organische Gewebe wird durch Kochen mit konz. Salpetersäure und Kaliumbisulfat destruiert, indem zuletzt etwas konzentrierte Schwefelsäure hinzugesetzt wird. Hierdurch erhält man eine reine weiße Asche, die sich in Wasser löst. Bi wird mit Schwefelwasserstoff ausgefällt. Das Sulfid wird wieder mit Salzsäure gelöst und durch Elektrolyse ausgefällt.

Angaben über Empfindlichkeit und Genauigkeit der Methode existieren nicht. Die Methode wurde namentlich von den Verff. selbst zur Untersuchung der Bi-Verteilung im Organismus benutzt.

3. LÉGERS Methode ist eine colorimetrische Methode. Als Reagens wird folgende Lösung benutzt:

1 g Cinchonin wird in 100 g Wasser unter Zusatz einer geringen Menge Salpetersäure und 2 g KJ aufgelöst. Wird dieses Reagens einer Lösung zugesetzt, die Bi enthält, werden selbst kleine Mengen dieses Metalls einen stark orangefarbenen Bodensatz bewirken. Die Reaktion tritt schon bei einer Konzentration von 1:500,000 ein. Das Reagens muß im Überschuß angewandt werden, und es dürfen nur ganz geringe Mengen Salpetersäure und gar keine Salzsäure oder Schwefelsäure vorhanden sein. Der Bodensatz ist in Alkohol löslich und wird von Alkalien zersetzt.

Die wichtigste Fehlerquelle ist, daß andere Metalle nämlich Hg, Cd, Ag, Cu und Pb ähnliche Farbreaktionen geben. Zu quantitativen Bestimmungen eignet sich die Methode in ihrer hier beschriebenen Originalform kaum.

4. MUNEJI AKAMATSUS Methode:

Die organische Substanz wird nach FRESENIUS-BABO mit Kaliumchlorat und Salzsäure destruiert. Nach Entfernung des freien Chlors wird mehrere Stunden mit Schwefelwasserstoff gefällt, filtriert, mit Schwefelwasserstoffwasser ausgewaschen und dann in 10 ccm verdünnter Salpetersäure aufgelöst, eingedampft, mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak gefällt. Hierdurch wird Wismuthydroxyd ausgefällt, das auf einem asche-freien Filter filtriert und in einem Porzellantiegel verbrannt wird. Es werden einige Tropfen Salpetersäure hinzugefügt und schwach geblüht bis zur Bildung von Bi_2O_3 , das gewogen wird.

Neuere Untersuchungsmethoden.

Nach Einführung des Bi in die Syphilisbehandlung ist das Interesse für das Schicksal des Bi im Organismus sehr beträchtlich gestiegen und damit auch die Arbeit in der Ausbildung guter Bestimmungsmethoden. Von den wichtigsten soll hier in chronologischer Reihenfolge berichtet werden.

1. PIERRE AUBRYS Methode ist eine Modifikation von LÉGERS Methode (s. oben). Anstatt Cinchonin wird Chinin verwendet; das benutzte Reagens wird folgendermaßen hergestellt:

1 g Chininsulfat wird in 10 ccm Wasser unter Zusatz von 3—4 Tropfen Schwefelsäure gelöst. Gleichzeitig werden 2 g Jodkalium in 10 ccm Wasser gelöst, die beiden Portionen gemischt und auf im ganzen 100 ccm verdünnt. Das zu untersuchende Material wird unter Zusatz von Salpetersäure verascht. Zum Schluß bildet sich Bi_2O_3 , das gegen Wärme sehr widerstandsfähig ist. Die Asche wird in einer geringen Menge Wasser gelöst, das schwach salpetersauer ist. $\frac{1}{2}$ ccm der klaren Lösung wird zu 2 ccm des Reagens gesetzt. Bei Vorhandensein von Bi tritt eine gelbliche Farbe resp. ein orangefarbener Bodensatz ein.

Die wichtigste Fehlerquelle ist die Gegenwart von Eisen, das auch einen gelben Bodensatz hervorruft. Zur Unterstützung der Beurteilung dient, daß die Eisenreaktion mehr gelb ist, während die Bi-Reaktion rotorange ist. Ferner hält sich die Farbe des Bi-Bodensatzes unverändert, während die der Eisenreaktion allmählich von gelb zu ziegelsteinrot wechselt. Man muß stets Reagenzien benutzen, die völlig eisenfrei sind. Die Empfindlichkeit geht bis auf 1 : 600 000 herunter. Diese Methode ist in sehr großer Ausdehnung angewendet worden, teils in ihrer Originalform, teils mit verschiedenen kleinen Modifikationen.

2. S. DEZANI hat eine einfache qualitative, recht empfindliche Methode für Bi-Nachweis im Urin angegeben. Bi wird durch Ammoniak gefällt und mittels JK in salzsaurer Lösung colorimetrisch nachgewiesen (Gelbfärbung).

3. CAILLE und VIEL:

100 ccm Urin werden im Wasserbad auf einem Quarztiegel eingedampft und unter Zusatz einiger Tropfen rauchender Salpetersäure verascht. Die Asche wird in 1—2 ccm HCl aufgelöst. Zu 0,5 ccm der Lösung werden 1,5 ccm des folgenden Reagens hinzugesetzt: Antipyrin 1,0, Jodkal. 2,0, Aq. dest. ad 30,0. Die Anwesenheit von Bi bewirkt einen ziegelsteinroten Bodensatz. Befürchtet man die Anwesenheit von Eisen, kann Bi als Bi_2S_3 identifiziert werden, das in salzsaurer Flüssigkeit schwarz ausfällt. FeS fällt nicht aus, und Sb_2S_3 ist gelbbraun.

4. GANNASINI (a—d) benutzt für Urinuntersuchung wie DEZANI eine ammoniakalische Ausfällung. Der Bi-Nachweis geschieht mittels Natriumstannit (Graufärbung).

5. S. SEI (c):

500 ccm Urin werden zu dickem Sirup eingedampft, darauf vorsichtig bis zur Verkohlung erwärmt und durch Kochen mit 100 ccm Wasser ausgezogen. Der Rest wird bis zur Veraschung erwärmt. Die Asche wird mit 50 ccm verdünnter Salpetersäure gekocht und auf einem gehärteten Filter filtriert. Das Filtrat wird im Wasserbad bis zur Trockne eingedampft. Darauf wird es in 20 ccm folgender Mischung (20 ccm 10%ige Weinsäurelösung + 20 ccm 10%ige Natronlauge + Wasser bis im ganzen 200 ccm) gelöst;

die Lösung wird durch ein Filter in einen 100-cm-Meßzylinder gegossen. In einen anderen Cylinder werden 20 ccm einer bekannten Bi-Lösung (z. B. 0,2 mg Bi per ccm) gegossen. Beide werden auf 90 ccm Flüssigkeit verdünnt. Darauf werden zu beiden 5 ccm einer 20%igen Natriumsulfidlösung hinzugesetzt und Wasser bis zu 100 ccm und kräftig geschüttelt. Die eintretende Schwarzfärbung wird zur colorimetrischen Bestimmung mit Hilfe von HEHNER'Schen Cylindern benutzt. Bei einem vereinzelt Kontrollversuch wurden von 0,4 mg: 0,378 mg wiedergefunden.

6. C. E. LAPORTE:

Bi wird als Jodwismutat von Chinin gefällt. Der Bodensatz wird in Aceton gelöst und der Bi-Gehalt durch Colorimetrie bestimmt. Es wird LÉGERS Reagens in der AUBRY'Schen Modifikation (s. oben S. 254) verwendet, dem 4 Teile Aceton zugesetzt sind. Mit der Methode kann 0,1 mg Bi mit 2—3% Genauigkeit bestimmt werden.

7. CUNY und POIROT'S Modifikation der AUBRY'Schen Methode:

Zu der Bi-Lösung, die colorimetrisch bestimmt werden soll, werden hinzugesetzt: 1. 3 ccm einer 10%igen Lösung von Gummiarabicum, 2. 1 ccm einer 1%igen Lösung von Chininhydrat in 1%iger HNO_3 , 3. 1 ccm einer 5%igen Jodkali-Lösung. Die besten Resultate bekommt man durch Konzentrationen, die 0,25 mg Bi in 5 ccm entsprechen, was die Flüssigkeitsmenge ist, mit der man am bequemsten arbeitet.

Als wichtige Fehlerquellen werden vorhandenes Ag, Hg, Pb, St, Stb, Cu und auch Fe angegeben. Namentlich letzteres ist wichtig, da es Jod freimachen und dadurch Chinin in Form von Chininperjodid ausfallen kann.

8. CHRISTIANSEN, HEVESY und LOMHOLTS (c, d) radiochemische Methode. Diese Methode beruht auf dem von HEVESY und PANETH (Zeitschr. f. anorg. Chem. Bd. 82, S. 323) vorgeschlagenen radiochemischen Prinzip: Durch elektroskopische Messungen bestimmt man die β -Strahlung von anwesendem radioaktivem Wismut und berechnet hieraus die Gesamtmenge von inaktivem Bi. Zu dem inaktiven Bi-Quantum, das man zur Darstellung des zu untersuchenden Bi-Präparates anzuwenden beabsichtigt, wird eine kleine Menge eines aktiven Wismutisotop gesetzt, am besten „Radium E.“ Wenn aktives und inaktives Bi erst einmal gemischt sind, können sie nicht wieder voneinander getrennt werden, und das Mischungsverhältnis bleibt unter allen Umständen konstant und von allen physischen und chemischen Einwirkungen unbeeinflusst. Vor dem Gebrauch wird eine bekannte kleine Menge des fertigen Stoffs zum Gebrauch bei den späteren vergleichenden Messungen der Aktivität entnommen. Mit dieser Probe kann man jederzeit die Stärke der Strahlung der Gewebsmenge oder der Flüssigkeitsmenge vergleichen, deren Bi-Gehalt bestimmt werden soll. Hierdurch kann man eine sehr genaue Bestimmung erzielen. Vor der Strahlungsmessung muß das betreffende Gewebe oder die Flüssigkeit verascht werden, es sei denn, daß die betreffenden Mengen ganz klein sind, so daß man von der Absorption im organischen Gewebe absehen kann. Diese Veraschung geschieht für den Urin am besten durch halbstündiges Kochen mit 100 ccm konzentrierter Schwefelsäure und 30 g KMO_4 (pro Liter) und nachfolgende Reduktion des Mangansuperoxydbodensatzes durch allmählichen Zusatz von Oxalsäure in Substanz. Für die Organe durch Stehenlassen mit rauchender Salpetersäure und nachfolgende Eindampfung, wenn nötig mehrmals, nach Zusatz von kleinen Mengen von Säure. Danach wird verdünnt und, wenn nötig, mit Ammoniak abgestumpft. Eventuelle kompakte Fettkuchen dürfen einfach abfiltriert werden. Es werden 2 cg Bi hinzugesetzt, mit H_2S gefällt und filtriert. Das feuchte Filter wird in eine flache Glasschale getan und zum Trocknen gestellt. Die Schale wird unter ein geeichtes Meßelektroskop gebracht, indem die α -Strahlung mit einem dünnen Aluminiumblättchen wegfiltriert wird. Die Schnelligkeit, mit der das geladene Elektroskop zusammen fällt, wird mit dem Abfall verglichen, den die ursprünglich entnommene Bi-Probe bewirkt, indem man auch das natürliche Absinken des Elektroskops berücksichtigt. Hieraus können mit großer Genauigkeit vorhandene Bi-Mengen berechnet werden. Die Fehlerquellen

der Methode stammen fast ausschließlich von der Destruktion, da man nach Belieben sein Präparat ungefähr so stark radioaktiv machen kann, wie man wünscht, ohne die Metallmenge zu vermehren.

Radium E bekommt man am besten durch einfache Ausfällung auf einer Nickelstange aus einer sauren Lösung von Radium D (radioaktives Blei), das wieder am leichtesten durch Auskochen alter Emanationsröhren mit Säure gewonnen wird. Da die Halbwertszeit von Radium E nur etwa 5 Tage ist, lassen sich die Untersuchungen schwer über Perioden von mehr als 20–25 Tage ausdehnen.

Die Empfindlichkeit der Methode hängt einfach von der zur Verfügung stehenden Menge von Radium E ab. Unter Umständen lassen Mengen von 0,0001 mg Bi sich quantitativ bestimmen.

Da die radiochemische Methode sich nur zu experimentellen Zwecken, z. B. nicht zu toxikologischen Untersuchungen anwenden läßt, hat LOMHOLT (MUNCK) zu diesem Zweck eine gewichtsanalytische Modifikation vorgeschlagen, die darin besteht, daß man HgCl_2 für die Konzentrationsfällung benutzt, der Schwefelwasserstoffbodensatz auf einem aschefreien Filter filtriert wird, der dann in einen Quarztiegel gebracht und geglüht wird, wobei Hg und organisches Gewebe fortgeht. Bi_2O_3 kann dann durch einfache Wägung bestimmt werden.

9. KUERTHY und MÜLLER haben zwei Methoden angegeben, eine colorimetrische und eine elektrolytische. Die Destruktion wird in beiden Fällen ungefähr ebenso, wie von LOMHOLT angegeben, vorgenommen:

Die colorimetrische Bestimmung wird im wesentlichen auf dieselbe Art vorgenommen, wie von SIEGFRIED und Pozzi (Biochem. Zeitschr. Bd. 61, S. 149. 1916) angegeben.

Die schwach salpetersaure Wismutlösung wird so verdünnt, daß sie etwa 0,5–2,0 mg Bi pr. 10 ccm enthält. Sie wird mit 10 ccm einer 1%igen Lösung von Gummi arabikum gemischt und 5 ccm mit Schwefelwasserstoff gesättigtes Wasser dazugesetzt. Die Stärke der auftretenden Braunfärbung wird auf übliche Art durch Vergleich mit einer Standardlösung bestimmt. Kontrollanalysen zeigten für die Colorimetrie eine Genauigkeit von 0,03 mg. Selbst beträchtliche Mengen von HNO_3 scheinen die Genauigkeit nicht herabzusetzen; das macht jedoch Salzsäure.

Elektrolytische Ausfällung wird bei sehr kleinen Bi-Mengen benutzt.

Als Anode wird eine Platinschale von 50 ccm benutzt, als Kathode ein Stück Platinblech mit einer Oberfläche von 2,5 qcm und nun wird eine schnell rotierende Bewegung eingeleitet. Die Flüssigkeit hält man bei einer Temperatur von 80–90°. Als Stromquelle wird eine Akkumulatorzelle mit einem eingeschobenen kleinen Widerstand benutzt. Die Hauptmenge von Bi fällt dann in wenigen Minuten aus, und nach $\frac{1}{2}$ Stunde ist die Elektrolyse beendet.

Solange die Gesamt-Bi-Menge 10 mg nicht überschreitet, ist die Gefahr der Superoxydbildung gering, und man braucht keine minutiösen Anstalten zu treffen, um eine ganz bestimmte Spannung, Stromstärke, Temperatur usw. aufrecht zu halten.

10. AUTENRIETH und MAYER verwenden eine colorimetrische Methode, ähnlich den zahlreichen anderen von denselben Autoren für andere Schwermetalle angegebenen Methoden:

100 ccm Urin werden mit 10 g konzentrierter Salzsäure versetzt und zum Sieden erhitzt. Man trägt allmählich unter stetem Umrühren 5–10 g KClO_3 ein und dampft fast zur Trockne ein, bis zur Entfärbung. Verdünnung mit 20 ccm Wasser, Fällung mit HS_2 Abfiltrierung auf Asbestfilter. Auflösung des Bodensalzes mit Salzsäure und Kaliumchlorat, Eindampfung, Auflösung im Wasser mit 10 Tropfen verdünnter Salzsäure und Versetzung desselben in einen 20–50 ccm Meßzylinder mit 10–20 Tropfen einer 25%igen Jodkaliumlösung. Verdünnung zu günstigem Ablesebereich. Man schüttelt nach mit Chloroform (etwa 5 ccm), um anwesendes freies Jod zu beseitigen, filtriert und kann nun die colorimetrische Eichung unternehmen. Organe werden möglichst fein zerkleinert und mit HCl-KClO_3 behandelt. Fettsäure und Fett werden abfiltriert, danach ganz wie Urin behandelt.

11. WILLY ENGELHARDTS Methode folgt in der Hauptsache der von AUTENRIETH angegebenen Methode zur Bestimmung von Hg im Urin, doch wird u. a. durch Zusatz von Zinkchlorid eine Konzentrationsfällung von Bi_2S_3 benutzt.

12. F. MALENGREAU und G. DELRUE: Für Urinuntersuchungen: Zu 3—500 ccm Urin wird salpetrige Säure zugesetzt und auf dem Wasserbad eingedampft. Der eingetrocknete Rest wird in 20—30 ccm salpetriger Säure (1,39) aufgelöst, in einen Kjeldahlkolben überführt, 10—15 ccm konzentrierte H_2SO_4 hinzugefügt und wieder bis zur Veraschung erhitzt. Die krystallinische Asche wird in 20—30 ccm Wasser aufgelöst und filtriert. Einige Kubikzentimeter einer gesättigten Lösung von NH_4Cl werden hinzugefügt und mit konzentrierter NH_3 neutralisiert. Wismutoxychlorüre, Ammonium-Magnesiumphosphat und Ferrohhydrat werden hierbei gefällt. Dann wird dekantiert, filtriert. in verdünnter HCl aufgelöst, bis 10—20 ccm verdünnt, und 1 ccm von einer 1% igen Gelatinelösung hinzugefügt. Schließlich wird mit H_2S gefällt. Die Färbung ist deutlich sichtbar schon bei 0,002 mg pro Kubikzentimeter, nimmt aber an Stärke noch 5 bis 10 Minuten zu. Danach wird sie mit einer standardisierten Farbenskala verglichen. Fäces werden in HNO_3 (1,10) womöglich aufgelöst und das Volumen gemessen. Nach einigen Stunden wird filtriert und das Filtrat ganz wie der Urin behandelt (siehe oben). Die Beleganalysen geben sehr exakte Resultate. Bei Mengen von 0,2—0,8 mg Bi war der größte Fehler in 11 Analysen 0,03 mg.

13. LENE GRUMACH empfiehlt folgende elektrolytische Methode, die von Prof. EISENLOHR ausgearbeitet ist:

Die wismuthaltige Substanz wird in ihrer Gesamtheit sorgfältig ausgelöst und auf feuchtem Wege mit Kalilauge in mehrstündigem Wasserbade verascht. Die alkalische Lösung wird dann mit konzentrierter Salpetersäure bis zur sauren Reaktion versetzt, die unzerstörten Knochen über Glaswolle abfiltriert und Kolben und Filter mehrmals mit heißer konzentrierter Salpetersäure nachgespült. Enthaltene Fett wird, wenn nötig, mit Äther ausgezogen und die so vorbereitete klare Lösung kann dann in einer Platinschale mit Rührelektrode bei 0,5—1 Ampère Stromstärke 20—25 Minuten elektrolysiert und der Niederschlag gewogen werden.

14. A. GIRARD und E. FOURNEAU:

Tetracetylammoniumhydroxyd bildet ein sehr stark gefärbtes Jodobismutat ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}$) $_4\text{NO} \cdot \text{BiJ}_3$, das in Benzol leicht löslich ist. Wenn man zu einer wäßrigen Lösung die auch nur die geringste Spur von Bi enthält und zu der vorher kleine Mengen von KJ zugesetzt sind, ein kleines Quantum von der eben besprochenen Benzollösung beimischt und energisch schüttelt, bildet sich sofort die besprochene rote Jodverbindung. Sie löst sich in Benzol nach einer Minute vollständig auf, wird sehr deutlich sichtbar und kann mit großer Genauigkeit colorimetrisch bestimmt werden. Organische Substanz muß vorher mit Schwefelsäure und Salpetersäure zerstört und verascht werden. Die Asche wird infolgender Mischung aufgelöst: 200 g Natriumformamid, 30 g Kaliumjodid, 5 g Natriumsulfit und 5 g Ameisensäure per Liter. Diese Lösung hindert die Freimachung von Jod durch die fast immer anwesenden Eisensalze, wahrscheinlich durch ihre reduzierende Wirkung. Die Methode zeichnet sich durch eine sehr große Empfindlichkeit aus. Sie ist u. a. von LEVADITI angewandt worden.

15. MARCOZZI gibt folgende elektrolytische Methode an:

Mit Ausfällung in salpetersaurer Flüssigkeit auf einer rotierenden (um die Bildung von Wismutperoxyd zu vermeiden) Kathode, die aus einem Platindrahtnetz besteht, eine Spannung von 4 Volt und einen Vorwiderstand von 950 Ohm hat. Das gibt einen optimalen Anfangsstrom von 0,13 Ampère. Vor Entfernung der Kathode muß das Elektrolysegefäß mit destilliertem Wasser durchgespült werden. Die Kathode wird vor und nach der Elektrolyse auf einer Mikrowage gewogen.

16. C. LOMBARDO (a und b) gibt 2 Methoden zur Bi-Bestimmung an, die beide nur qualitativ sind, aber sehr einfach und bequem. Die erste ist eine Modifikation von VANINO und GANASSINIS Methode.

17. L. LAFAY und F. FERRAND wenden die von R. FABRE und CHERAMY angegebene spektrographische Methode an, mit der man noch 0,002 mg von Wismut im Tagesurin feststellen kann.

Der Urin wird verascht, in Salzsäure gelöst, eine kleine Menge von Kupfersulfatlösung wird zugefügt, die beiden Metalle werden durch Schwefelwasserstoff gefällt, der Bodensatz wird durch Zentrifugierung isoliert und danach spektrographisch auf Wismut untersucht.

Die charakteristischen Spektrallinien sind 2898 und 3067.

18. CH. HILL:

3 verschiedene Portionen von Urin (5,20 und 50 ccm) werden in einem Becherglas von Quarz bis zu 5 ccm eingeengt, mit 5 ccm HNO_3 (1,4) versetzt, vorsichtig bis zur Trockenheit ohne Verkohlung eingedampft; dies wird wiederholt, bis weiße Asche zurückbleibt. Dann werden 2 Tropfen von HNO_3 und 25 ccm Wasser hinzugefügt, einige Minuten gekocht, in ein Neßler-Cylinder überführt und das Spülwasser hinzugefügt, bis zu im ganzen 50 ccm. Wenn die Veraschung korrekt ausgeführt ist, bleibt die Lösung wasserhell. 0,3 g Harnstoff werden hinzugefügt und sorgfältig gemischt, dann weiter 0,5 g Phenazon, das auch durch energisches Schütteln ausgelöst wird. Während des Schüttelns wird ein kleines Krystall von KJ (etwa 0,05 g) hinzugefügt und weitere, bis schwache Rotfärbung eintritt, dann noch ein letztes Krystall. Zur Colorimetrie benutzt man eine Lösung von 0,62 g Wismutcarbonat in 10 ccm HNO_3 (spez. Gew. 1,4), mit Wasser verdünnt bis 1 Liter.

19. GRUHZIT, TENDICK und SULTZBERGER schlagen folgende Vereinfachung der AUTENRIETHSchen Methode vor.

Organische Substanz wird mit konzentrierter HNO_3 über dem Sandbad verkohlt, ausgeglüht, mit konzentrierter HCl gekocht, eingedampft und mit Wasser und 5—7 Tropfen konzentrierter HCl ausgezogen. Es wird Kaliumjodid und Natriumbisulfat hinzugesetzt. Die eintretende Färbung wird colorimetrisch bestimmt. Bei Vorhandensein großer Salzmengen (Blut und Knochen) wird eine Fällung mit H_2S eingeschoben.

20. P. W. DANCKWORTT und E. PFAU:

Destruktion: Die Organe werden mit konzentrierter Salpetersäure (1,44) kalt hingestellt, dann auf dem Wasserbade erwärmt. Filtrieren, abdampfen und Veraschung. Die Asche wird in verdünnter Salpetersäure aufgelöst und etwas Cadmiumsulfatlösung zugesetzt. Hierdurch wird mit H_2S eine Konzentrationsfällung erreicht. Der Bodensatz wird gewaschen, in Salpetersäure wieder gelöst und nach AUBRY auf Wismut geprüft: 1 g Chininsulfat wird in 50 ccm Wasser und 3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure aufgelöst. Ebenso werden 2 g Kaliumjodid in 50 ccm Wasser aufgelöst. Gleich vor der Untersuchung werden gleiche Volumina der beiden Reagentien gemischt. 0,00001 g Bi per Kubikzentimeter gibt einen orangefarbenen Niederschlag, 0,000005 g Bi eine Trübung. Die Gegenwart von Eisen und Kupfer bereitet einige Schwierigkeiten, aber durch mikroskopische Untersuchung der Niederschläge, besonders durch Kobaltglas, wird eine Differenzierung ermöglicht.

21. CLIFFORD LEONHARD: Die organische Substanz wird durch Kochen mit 5 ccm konz. Schwefelsäure und 50—100 ccm konz. Salpetersäure destruiert. Während des Kochens werden kleine Mengen von Salpetersäure hinzugefügt und schließlich die ganze Salpetersäure verdampft. Die Flüssigkeit wird in einen Kjeldahlkolben überführt, bis zu 25 ccm Wasser und etwas frisch dargestelltem Schwefeldioxyd verdünnt und schließlich mit 5 ccm einer Lösung von 17 g KJ per Liter versetzt. Die Gelbfärbung durch Bildung von Kaliumwismutjodid wird colorimetrisch gemessen unter Zuhilfenahme von DUBOSQs Colorimeter. Das Optimum für eine genaue Bestimmung liegt zwischen 0,00001 und 0,0005 g Bi per Kubikzentimeter. Bei größerer Verdünnung (bis 0,000005 g per Kubikzentimeter) muß ein Neßler-Tubus verwendet werden. Konzentrierte Lösungen werden einfach verdünnt. Eine wichtige Fehlerquelle ist die Anwesenheit von Eisen, welches ebenfalls mit Jod eine Gelbfärbung gibt. Diesem kann man durch Zusatz von 5 ccm einer 10%igen Citronensäure vorbeugen. (Gewöhnlich brauchen Urinalysen keinen Zusatz von Citronensäure.) Andere Fehlerquellen sind Chloride, aus denen während der Destruktion Chlorwasserstoff gebildet wird, und andere Schwermetalle, Blei, Kupfer, Arsen. Wenn nötig, müssen die letzteren auf gewöhnliche Weise beseitigt werden; 16 Beleganalysen zeigten eine sehr große Genauigkeit. Die größten Fehler waren + 0,021 und - 0,019 mg. Bei Faeces und Organen müssen 20 ccm Schwefelsäure statt 5 ccm benutzt werden, sonst kommt es zur Ausfällung von schwerlöslichen anorganischen Salzen.

Die Methode ist später von BAGGESGAARD RASMUSSEN und S. A. SCHOU nachgeprüft worden. Sie fanden sie durchaus befriedigend und schlagen nur geringfügige Modifikationen vor, z. B. Zusatz von Citronensäure auch bei Urinalysen.

22. GLASSMANN schlägt eine colorimetrische, recht umständliche Methode vor: Die schließliche Wismutjodidjodkaliumlösung wird mit einer Standardlösung aus Kaliumbichromat verglichen.

23. STREBINGER und ZINZ. Für diese Methode siehe Original.

IV. Die Absorption des Wismuts im Organismus.

Wismut kann auf viele verschiedene Wege im Organismus aufgenommen werden: von Wundflächen, durch die Haut, vom Verdauungskanal und von injizierten Depots in der Subcutis und in der Muskulatur.

Wenn die Absorption eine genügende Intensität erreicht, entsteht ein typisches Vergiftungsbild mit Gingivitis, Stomatitis, Nephritis, Kolitis usw. (s. d. Abschnitt über „Die Nebenwirkungen der Wismutbehandlung von Prof. JULIUSBERG). Dieses Vergiftungsbild ähnelt sehr dem von alters her so gut bekannten Bild der Vergiftung durch Hg, dem anderen Schwermetall, das in der Syphilisbehandlung benutzt wird. Dieses Vergiftungsbild ist immer das gleiche, welche Bi-Verbindungen es auch hervorrufen, so daß man annehmen muß, daß die Form, in der Bi im Organismus zirkuliert, immer dieselbe ist, unabhängig von der Zusammensetzung der Verbindung, in der es dem Organismus zugeführt wird. Der Organismus ist imstande, Bi von fast allen Bi-haltigen chemischen Verbindungen aufzunehmen: von metallischem Bi und von allen Bi-Verbindungen, die in Lösung freie + + + Bi-Ionen (oder + Bi-O-Ionen) bilden, oder die der Organismus zu spalten vermag, so daß sich solche freie Ionen bilden. Nur gewisse komplexe Verbindungen vermag der Organismus nicht zu spalten. Diese vermögen denn auch keine Vergiftung hervorzurufen oder irgendeine therapeutische Wirkung auf die Syphilis zu entfalten.

Man muß daher annehmen, daß der Organismus, das heißt seine Zellen, Körperflüssigkeiten, Enzyme usw., imstande sind, metallisches Bi zu oxydieren und es von einer molekulären in eine ionogene Form überzuführen. Sonst wäre es nicht imstande, die Eiweißverbindungen einzugehen, in denen Bi im Organismus zirkuliert (s. S. 236 ff.) und denen LEVADITI den Namen „Bismoxyl“ gegeben hat. Hiermit stimmt auch gut überein, daß metallisches Bi recht langsam absorbiert wird, selbst wenn es in einer äußerst fein verteilten Form (Néotrépol) verabfolgt wird [CLIFFORD LEONARD (d)], und zwar bedeutend langsamer als solche Verbindungen, in denen Bi als ein leicht abspaltbares Ion eingeht. Es wird hier von den vielen anderen Umständen abgesehen, die auf die Absorptionsschnelligkeit Einfluß haben (s. S. 284 ff.).

LEVADITI hat allerdings seinerzeit die Meinung ausgesprochen, daß der Absorptionsprozeß den entgegengesetzten Weg geht — also eine Reduktion wäre — und daß der Endpunkt für die „tiefgehenden Spaltungen“ immer ist, daß Bi, „als Metall freigemacht wird und in einer solchen Form, daß es aufgenommen werden kann“ (f, S. 107). Auf welchen Beobachtungen LEVADITI diese Auffassung basiert, daß alle Bi-Verbindungen reduziert werden und Bi in molekuläre „metallische“ Form umgebildet werden sollte, ist nicht klar ersichtlich. In einer von LEVADITIS letzten Arbeiten (Ann. de l'Institut Pasteur Bd. 60, S. 569—570) wird diese Hypothese nicht besprochen, sondern nur, daß die verschiedenen Bi-Verbindungen in eine lösliche Form überführt werden, die dann eine enge Verbindung mit den Eiweißstoffen eingeht. In dieser Form zirkuliert Bi, „dissimulé“. Je schneller Bi in diese lösliche Form überführt wird,

desto schneller wird es absorbiert. Es ist schwer einzusehen, wie man sich denken soll, daß Bi in eine lösliche Form übergeht, ohne daß es in eine ionogene Form ($\text{Bi} \leq$ oder eher $\text{Bi} \leq \text{O}$) umgebildet ist. Eben Beobachtungen von LEVADITI selbst (f, S. 268) scheinen klar darauf hinzuweisen, daß diese Fähigkeit, Bi in eine ionogene Form überzuführen, sich auch bei frischen Organen außerhalb des Organismus findet, ja, in einem frischen Extrakt von ihnen. Das auf diese Weise umgebildete Bi geht darnach Verbindungen mit den tierischen Eiweißstoffen ein, indem sich Albuminate bilden, und diese sind in einem Überschuß von Eiweiß löslich. Wenn Bi vom Körper absorbiert wird, geschieht das entweder durch eine solche Auflösung oder durch eine „celluläre“ Verdauung. Damit sei nicht gesagt, daß organische Substanz unter gewissen Umständen auf Bi nicht reduzierend wirken kann. Das sieht man oft in vitro und auch ab und zu im Organismus, aber allerdings nur an solchen Stellen, wo die Zellen ihre Vitalität verloren haben und das Gewebe schon in beginnender Dekomposition ist, z. B. in Abscessen, die sich an der Stelle einer intramuskulären Bi-Injektion bilden. Ähnliche Verhältnisse kennt man von injizierten Hg-Verbindungen.

Die Absorption des Wismuts von Wundflächen aus.

Verschiedene Bi-Verbindungen haben schon eine lange Reihe von Jahren hindurch zur Behandlung von Wundflächen eine ausgedehnte Anwendung gefunden, z. B. von Verbrennungen, Fisteln usw., und man hat dabei ab und zu Vergiftungen durch Absorption, sogar mit tödlichem Ausgang beobachtet (KOCHER, PETERSEN). Die verschiedenen Präparate werden nicht gleich leicht absorbiert. So meint STEINFELD, daß Wismutoxyd und Wismutcarbonat leichter als Wismutsubnitrat absorbiert werden. Übrigens können aber alle Bi-Verbindungen in stärkerem oder geringerem Grad absorbiert werden (Xeroform, Dermatol, Orphol, Airoil usw. [WEISMÜLLER, MARTINS, SOCKEL, RENAULT, GOTTLIEB und MEYER (S. 481), s. ferner LEVADITI (f, S. 56)]. Der Aufnahmemechanismus ist sicherlich der gewöhnliche, eben besprochene. Für die Syphilisbehandlung hat diese Absorptionsweise keine praktische Bedeutung.

Die Wismut-Absorption von der Haut auf.

Als das Wismut in die Syphilistherapie als Ersatzmittel für Hg eingeführt wurde, lag der Versuch nahe, ob eine ähnliche Anwendungsart wie bei der klassischen Hg-Schmierkur sich auch für Bi durchführen ließe. Es wurden mehrere Versuche in dieser Richtung gemacht, u. a. von OELZE, der eine Salbe mit einem Gehalt von 10% „Bismophan“ anwandte. Es wurde eine deutliche, aber schwache Wirkung an einer Reihe leicht beeinflussbarer syphilitischer Manifestationen erzielt. Resistenterer Symptome (hypertrophische Papeln) ließen sich dagegen in geraumer Zeit nicht beseitigen, und Wa.R. wurde gleichfalls nur schwach beeinflusst. Auch KLAUDER (l. c. S. 732) hat durch Versuche an 4 Patienten nachgewiesen, daß die Einreibung einer Salbe mit Wismutoxyd nur sehr schwache und langsame Wirkung auf cutane syphilitische Symptome ausübt. Die Wirkung ist weit schwächer als bei Hg-Injektionen. An Kaninchen war die erzielte Wirkung etwas besser (l. c. S. 740), aber Kaninchensyphilis ist ja immer leichter als menschliche Syphilis zu beeinflussen. Da die Bi-Verbindungen bei Körpertemperatur nicht wie das metallische Hg flüchtig sind, kann es sich bei dieser Behandlung natürlich nur um eine percutane Absorption, nicht um eine Absorption durch Inhalation handeln. Über die Absorptionsgröße liegt nur eine einzige Untersuchungsreihe von KUERTHY an einem Hunde vor, der mit „Bismokutan“ behandelt war. KUERTHY fand das eigentümliche

Verhalten, daß, während im Urin im Lauf von 22 Tagen nur 1,3% des Eingeriebenen wiedergefunden werden konnte, sich in den Faeces etwa 24% fanden (s. unten). Das steht in einem schroffen Mißverhältnis zu den Resultaten, die man sonst bei der Bi-Ausscheidung gefunden hat, wo der Urin immer mindestens ebensoviel und gewöhnlich viel mehr als der Stuhlgang enthält. Das gilt auch für KUERTHYs eigene Untersuchungen (s. S. 310). Sie stehen auch im Kontrast zu dem Resultat, das für die Hg-Ausscheidung beim Gebrauch der Schmierkur gefunden ist. Man ist geneigt zu glauben, daß ein Versuchsfehler vorliegen könnte, z. B. daß der Hund trotz aller Vorsicht Gelegenheit gehabt haben könnte, sich zu belecken.

Auch GIEMSA (a und f) hat Einreibungsversuche in die Haut, nämlich mit Triphenylwismut $[(C_6H_5)_3Bi]$ gemacht. Diese Verbindung zeichnet sich durch ihre starke Löslichkeit in Lipoiden aus, eine Eigenschaft, auf die GIEMSA großes Gewicht legt. Er verwandte eine 10% ige Aufschwemmung in Rüböl, von dem täglich $\frac{1}{2}$ ccm in jeden Hinterlauf eines Kaninchens eingerieben wurde, das mit Syphilis infiziert war. Schon nach 5—6 Einreibungen von im ganzen 0,5 bis 0,6 g (etwa 0,3 g Bi) heilte der Schanker, und es wurde kein Rezidiv beobachtet.

Einen Beweis dafür, daß Bi durch Einreibung von Bi-haltiger Salbe in die Haut absorbiert werden kann, liefern auch KOMIYAMAs Versuche mit Einreibung von Bismutcutansalbe in die Haut der Maus. Obwohl die Tiere gehindert wurden, die Salbe abzulecken, trat Schwärzung eines Schwefeldepots auf, das an einer ganz anderen Stelle injiziert war, eine Schwärzung, die auf eine Bildung von Bi_2S_3 deutet, das von absorbiertem Bi her stammt.

Die Absorption des Wismuts durch die Schleimhäute, speziell den Magen-Darmkanal.

Ebenso wie man — wenn auch ohne Erfolg — die cutane Anwendung des Hg in der Bi-Behandlung nachzuahmen versucht hat, hat man es mit der internen Anwendung gemacht, aber auch hier nur mit geringem Glück.

Viele Bi-Verbindungen (besonders das Subnitrat und das Subsaliicylat) sind lange Zeit hindurch und in großer Ausdehnung als ein lokales Mittel gegen viele verschiedene Magen-Darmkrankheiten angewandt worden. Aber es geschieht nur selten, daß man in der Klinik eine absorptive Wirkung beobachtet, so wie z. B. RESNIK nach 2monatlichem Gebrauch von Bism. subnitr. (im ganzen 75—100 g) bei einem Patienten mit Diabetes mellitus, wo eine typische Bi-Stomatitis beobachtet wurde. BERGERET und MAYENÇON konnten jedoch recht konstant Bi bei Patienten nachweisen, die Bism. subnitr. intern bekommen hatten, aber nur in kleinen Mengen. Man darf daher annehmen, daß unter normalen Verhältnissen „die Aufnahme des Bi vom Magendarmkanal aus zum mindesten sehr beschränkt sein muß“ (STEINFELD und MEYER l. c. S. 73). Läßt man dagegen die Magenschleimhaut, z. B. durch Verabfolgung großer Mengen einer konzentrierten Lösung von Natriumwismuttartrat oder gleichzeitige Darreichung von Crotonöl, so tritt sofort Allgemeinvergiftung auf (l. c. S. 74). Das kann nicht überraschen, denn die Verhältnisse sind dann ganz die gleichen wie die oben für die Wundflächen beschriebenen.

Man kann jedoch auch unter anderen Umständen eine Absorption von Bi haben. Schon STEINFELD und MEYER (l. c. S. 73) haben darauf aufmerksam gemacht, daß z. B. Wismutnitrat unter dem Einfluß von Milchsäure in eine lösliche Form übergehen kann. Wenn man gleichwohl so äußerst selten Vergiftung aus dieser Ursache sieht, so beruht das nach GÉRARD und DAUNIC darauf, daß Bi sofort von der im Magensaft enthaltenen HCl in Form von unlöslichem Wismutoxychlorid ausgefällt wird. Nur wenn sehr wenig HCl und

reichlich Milchsäure vorhanden ist, kann diese Ausfällung unvollständig bleiben, und eine absorptive Vergiftung zustande kommen.

PERRIN und DUCAS haben diese Untersuchungen kürzlich wiederholt, haben aber das oben Angeführte nur bestätigt. Wenn keine Milchsäure zugesetzt wurde, konnten PERRIN und DUCAS weder nach Wismutcarbonat- noch nach Wismutsubnitrat-Verabfolgung Bi im Urin konstatieren, auch nicht nach 12 Tagen. PERRIN und DUCAS raten daher von jedem Versuch ab, die interne Administration in der Therapie anzuwenden. Auch von anderer Seite ist keine brauchbare oder empfehlenswerte Methode dieser Art angegeben worden.

Es liegen nur sehr spärliche Untersuchungen darüber vor, welche Größe die Wismutabsorption nach Einnahme von Bi-Präparaten per os unter besonderen Verhältnissen überhaupt erreichen kann. Vereinzelt derartige Beobachtungen stammen von der Anwendung von Wismutcarbonat bei einer Röntgenuntersuchung des Magendarmkanals. So fanden DORNER und WEINGÄRTNER (Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 98, S. 258. 1909) bei Kranken mit Hyperacidität nach Zuführung von 50 g Wismutcarbonat eine Ausscheidung bis 0,174 g Bi im Harn (bestimmt als Bi_2S_3).

Außerdem liegt von KÜRTHY und MÜLLER eine Untersuchungsreihe über die Ausscheidung im Urin bei einem Hunde von 16 kg vor, der in 7 aufeinander folgenden Tagen 1 g Bi_2O_3 bekam, am ersten Tag jedoch 2 g; die Bi-Menge wurde in der Regel als Bi_2S_3 bestimmt. Die gefundenen Mengen waren in den ersten 11 Tagen in mg: 2,40—2,31—1,93—1,88—1,62—1,59—1,40 — verloren gegangen — 1,31—1,12—0,71 also keineswegs kleine Mengen. Die Ausscheidungskurve zeigt ganz regelmäßig einen gleichmäßigen Abfall, was man von vornherein nicht erwarten sollte. Eher hätte man eine anfängliche Steigerung als Folge der Akkumulation erwarten dürfen. Dies sieht man auch in einem anderen Versuch, wo am ersten Tag 20 g Bi_2O_3 und an den folgenden 5 Tagen je 10 g gegeben wurden. Hier war die Ausscheidung im Urin per Tag in mg 3,59—4,16—4,43—4,71—5,39—5,72—5,94—2,11—0,83— Spuren — 0—0. Ein Hund, der einmal 20 g Wismutcarbonat bekam, zeigte folgende Ausscheidung im Urin: 2,11—3,73—2,04—1,52—1,06—0,61— Spuren — 0. CHISTONI konnte auch geringe Mengen von Bi im Urin nach interner Verabfolgung eines kolloiden Bi-Präparates nachweisen.

Der Versuch einer Behandlung *per rectum* (LEVADITI u. a.) wurde sofort wieder aufgegeben.

Die Absorption des Wismuts im Organismus bei intramuskulärer Injektion.

Wie aus dem oben Angeführten hervorgeht, bleibt die einzige Anwendungsweise, die bei der Bi-Behandlung praktisch in Frage kommt, die Injektionsbehandlung und hier wiederum die intramuskuläre Injektion, da die intravenöse Behandlung mit so großen Unannehmlichkeiten behaftet ist, daß sie nur sehr wenig (s. S. 318) angewendet wird.

Die Fragen, die sich hier erheben, lauten denn: *Wie* geht die Absorption vor sich — welche histologischen und chemischen Prozesse begleiten sie — und *wie schnell* geht sie vor sich? Die erste Frage erfordert eine Reihe histologischer und histochemischer Untersuchungen, die letztere eine Reihe quantitativer chemischer Untersuchungen teils des Bi-Gehalts an der Injektionsstelle, teils des Bi-Gehaltes der Körper-Exkrete, namentlich von Urin und Faeces. Auch die röntgenoskopischen Untersuchungen haben wertvolle Aufschlüsse gegeben. Wir wollen in diesem Kapitel uns aus praktischen Gründen nur mit der erstgenannten Seite der Frage beschäftigen, da die quantitativen Verhältnisse

am besten zusammen mit der Ausscheidung bei jedem einzelnen Präparat und die röntgenoskopischen Untersuchungen in einem besonderen Kapitel besprochen werden.

Histologische Untersuchungen der Injektionsstelle.

A. Färbemethoden: Zu Untersuchungen der histologischen Veränderungen, die von Bi-Verbindungen im Muskelgewebe hervorgerufen werden, hat man die üblichen wohlbekannten Färbemethoden benutzt, aber außerdem hat man auch besondere histochemische Färbemethoden von Bi zum Nachweis ausgebildet.

Eine der besten histochemischen Methoden zum Nachweis von Bi ist die von LEVADITI, NICOLAU und SCHOEN angegebene Methode:

Fixation 4—5 Tage in der Flüssigkeit von DUBOSQ-BRASIL-BONIN, Spülung mit Wasser 6 Stunden und Präparation während 6—8 Stunden bei 37° in folgender Flüssigkeit: Wasser. 94, Jodkalium 4, Chininsulfat 2. Danach Abwaschung in destilliertem Wasser, Alkohol, Xylol, Einbettung in Paraffin. Die Schnitte werden deparaffiniert und in 2 Stunden bei 37° in folgender Flüssigkeit aufbewahrt: Aqua 96, Jodkalium 2, Chininsulfat 2; Schnitte von 10 μ aus Muskelstückchen von Kaninchen, die mit einer Lösung von Wismut-Kalium-Natriumtartrat in einer Stärke von 1:10000 injiziert sind, geben noch eine deutliche Färbung von Ziegelrot. Der gesamte Gehalt an Bi in einem solchen Schnitt von 5—6 μ Dicke wurde von GIRARD (l. c. S. 542) auf etwa 20 Mikrogramm bestimmt. Diese Methode wurde für die unten (S. 265) besprochenen Untersuchungen benutzt.

Eine andere ähnliche Methode ist die von CRISTELLER und GINJI KOMAYA angegebene:

1. Fixierung in Formalin, 2. Gefrierschnitte (evtl. Paraffin), 3. Färbung: 1 Minute mit einer Mischung von a) einer Lösung von 1 g Chininsulfat in 50 ccm Aqua destillata und von b) einer anderen von 2 g Jodkalium in derselben Menge Wasser, zu 10 ccm der Mischung müssen 2 Tropfen von Acid. nitric. officinale beigefügt werden. 4. Kurzes Abwaschen in sehr schwacher Salpetersäure. 5. Entwässerung usw. 6. Kontrastfärbung mit Lithioncarmin oder Gentianaviolett.

Die Bi-Reaktion wird sofort durch Alkalien entfärbt. Hierdurch ermöglicht sich eine Differenzierung anderen Farbstoffen, Pigmenten usw. gegenüber. Eine Verwechslung der Jodchininkristalle mit der Bi-Reaktion kommt nie vor, weil die ersteren unter dem Mikroskop grobe schmutziggelbe kristallinische Schollen zeigen, während das Bi amorph oder nadelförmig ist.

In bezug auf die Empfindlichkeit gibt KOMAYA an, daß Wismut Diasporal (kolloidales hochdisperses Wismuthydroxyd) mit Blutserum verdünnt und eine Stunde lang im Brutschrank aufbewahrt, mit dem Reagens eine mit dem Mikroskop wahrnehmbare Reaktion bis zu einer Verdünnung von 1:1 000 000 gibt. „Es scheint begreiflich, daß man mit der Methode noch Bi in KUPFFERSchen Sternzellen sowie Nierenepithelien nachweisen kann“.

Da diese Farbenmethode den Mangel hat, daß die erzielten Farbveränderungen nicht sehr haltbar sind, hat derselbe Autor auch eine Schwefelwasserstoffmethode ausgebildet:

1. Gefrierschnitte in Aq. destill. aufgefangen, 2. 5 Minuten lang H₂S-Gas durch das Wasser leiten, nachher ein paar Minuten stehen lassen, 3. Auswaschen, 4. Lithioncarminfärbung. Bi wird tiefbraun bis schwarz. Kerne rot. Die Methode ist ebenso empfindlich wie die oben beschriebene, kann jedoch nicht als spezifisch bezeichnet werden, weil die Bi-Niederschläge eine große Ähnlichkeit mit den braunen Pigmenten des Körpers haben, und außerdem viele Metalle denselben Niederschlag geben.

Die ersten Untersuchungen über die Bi-Absorption begleitenden und bedingenden histologischen Veränderungen verdanken wir LEVADITI (a). Der erste Schritt in der Absorption sollte eine Spaltung und Reduktion der injizierten Bi-Verbindung zu kolloidem metallischem Bi sein, das dann von den Rundzellen durch Phagozytose absorbiert und von diesen im Körper umher transportiert wurde, also ähnlich, wie schon ZOLLINGER seiner Zeit beschrieb, daß Bi von den Leukocyten durch Phagozytose absorbiert und entweder auf dem

Blut- oder dem Lymphwege forttransportiert wird. Diese Auffassung hat LEVADITI jedoch später etwas modifiziert, und sie läßt sich auch nur schwierig mit den Blutbefunden bei Bi-Behandlung vereinen (s. S. 242).

Die nächsten Untersuchungen verdanken wir HUGO MÜLLER. Sie betreffen Injektionen öligter Aufschwemmungen von Kalium-Natrium-Wismut-tartrat an Ratten. Diese zeigten Fehlen von Nekrosen und entzündlicher Reaktion der Umgebung. Bei späteren im Verein mit BLASS und KRATZEISEN vorgenommenen Untersuchungen fand MÜLLER jedoch bedeutend stärkere Veränderungen, „so daß es nach frühzeitig einsetzender Bildung von Granulationsgewebe und wuchernden Gefäßsprossen schließlich zu Nekrobiose und heftigster Reaktion der nächsten Umgebung kam. An Serienschnitten durch exzidierte Wismutdepots konnten wir in den ersten 3—4 Tagen eine steigende Anhäufung von vorwiegend Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen im Sinne einer leichten entzündlichen Reaktion zeigen. In den folgenden Tagen Erweiterung der Lymphgefäßschlingen und Gefäßlumina, Rundzelleninfiltration und ödematöse Durchtränkung der benachbarten Muskelfasern. Die Breite des Prozesses überschritt 1 mm. Nekrobiotische Prozesse waren bei einzelnen Präparate schon nach 4—5 Tagen eingetreten. Oft wurden Verkalkungsprozesse um das Wismutdepot gefunden“.

„Bei 2 einen Monat alten Kindern (pro Dosis 0,005 Bi-Tartrat) schien die unmittelbar an die Wismutschollen grenzende Umgebung der Nekrobiose verfallen, daran grenzend lebhaft zellige Infiltrationszone, lymphoide und Plasmazellen außerhalb der Gefäße. Wucherung des Perimysiums, vereinzelte polymorphkernige Leukocyten. Die ganze Reaktionszone umsäumt die Ablagerungsstätte der Wismutpräparate in einem kaum 1 mm breiten Kranz.“

LENE GRUMACH konnte durch Untersuchungen über Spirobismol und Bismogenol an Kaninchen im ganzen ähnliche Verhältnisse konstatieren, und zwar eine leichte aseptische Entzündung, die Nekrose und Absceßbildung gibt und in deren Umgebung schon nach drei Tagen eine schmale Zone frischen zellreichen Granulationsgewebes zu sehen ist. Zelleinschlüsse von Bi sind nie beobachtet. „Das Bi ist in ständig abnehmender Menge und Intaktheit der Nadeln und Schollen bis in die 3. Woche hinein noch deutlich anzutreffen, während es dann ziemlich plötzlich verschwindet und in der 4. Woche nur mit Mühe ganz vereinzelt Wismutnadeln gefunden werden können“. LENE GRUMACH scheint keine besonderen histochemischen Methoden zum Bi-Nachweis angewandt zu haben.

JAFFÉ fand in der Muskulatur von Kaninchen (im ganzen 17), die verschiedene Bi-Verbindungen und Präparate bekommen hatten, deren Art und Zusammensetzung jedoch in mehreren Fällen nicht näher angegeben wird, was die Beurteilung der mitgeteilten Befunde erschwert, in der Regel in den ersten Tagen nach der Injektion größere oder kleinere Nekrosen. Im Zentrum der Injektionsstelle und außen um sie herum manchmal sehr starke, in der Regel aber nur relativ schwache Leukocyteninfiltration und oft gleichzeitig Verkalkung der Muskelfasern. In verschiedenen Fällen fand sich eine reguläre Absceßbildung, die oft von sehr beträchtlicher Größe war, so u. a. nach Anwendung von Néotrépol. Bei späteren Untersuchungen, 2—3 Monate nach der Injektion, fand sich in der Regel nur eine Narbe, bestehend aus einem mehr oder weniger zellreichen Granulationsgewebe, und in einem Teil der Fälle gleichzeitig ausgedehnte Verkalkung der Muskelfasern. Beginnende Verkalkung kann in einigen Fällen schon wenige Tage nach der Injektion beobachtet werden und kann schon im Lauf von 10—12 Tagen einen beträchtlichen Umfang annehmen. Manchmal fanden sich jedoch noch zu dieser Zeit beträchtliche Mengen von Bi an der Injektionsstelle, so z. B. 83 Tage nach Injektion von 0,1 g Wismut-

carbonat. Gewöhnlich wurden Bi-Partikel intracellulär in den Leukocyten liegend beobachtet. Solche wurden manchmal auch in den Reticulo-Endothelien der Milz und in den KUPFFERSchen Sternzellen nachgewiesen. Außerdem werden folgende instruktive Verhältnisse von einer Person mitgeteilt, die unter einer Behandlung mit intramuskulären Injektionen von 2,5 ccm Néotrépol starb. „Scharf abgesetzt von der Muskulatur findet sich in den Septen ein großer Absceß, in dem noch Reste nekrotischen Gewebes und große Mengen schwärzlicher Körner (Wismut) nachweisbar sind. Die Körner liegen z. T. frei, z. T. intracellulär in Phagocyten. Der Absceß ist scharf abgesetzt durch Fibroblasten und Bindegewebe, in dem Rundzellen und gelapptkernige Leukocyten in mäßiger Anzahl nachweisbar sind. In einem zweiten Stück ist die Abkapselung noch viel stärker, aber nur noch Reste eines Abscesses nachweisbar mit ausschließlich intracellulär gelagerten Wismutkörnern. In einem dritten Stück ein großer Herd so dicht gelagerten Wismuts, daß man darunter überhaupt kein Gewebe mehr erkennen kann. In der Umgebung dichte leukocytäre Infiltrate mit mäßig vielen mit Wismutkörnchen beladenen Zellen. In einem vierten Stückchen ein Herd von dicht mit Leukocyten durchsetzten Granulationsgewebe, in dem noch Reste degenerierter Muskelfasern erkennbar sind“. JAFFÉ schließt aus den durch Néotrépol hervorgerufenen Veränderungen: „Zunächst treten in der Umgebung der injizierten Wismutmassen Ansammlungen von Leukocyten auf, die dann die Wismuthaufen vollkommen umgeben, das Gewebe einschmelzen und somit zur Absceßbildung führen. Das Wismut selbst wird größtenteils durch Phagocytose abtransportiert. Granulationswucherung und Narbenbildung“.

„Die lokalen Gewebsveränderungen bei Wismutinjektionen sind von der chemischen Natur des Mittels abhängig. Ob das betreffende Mittel gelöst oder in öligem Suspension gegeben wird, ist dabei von geringer Bedeutung“.

LEVADITI hat im Verein mit S. NICOLAU und R. SCHOEN eine Untersuchung über die Resorptionsweise des Bi bei 4 verschiedenen Bi-Präparaten vorgenommen: 1. unlösliches Wismuttartrat in öligem Aufschwemmung (Trépol), 2. Kalium-Natrium-Wismuttartrat in wässriger Lösung, 3. metallisches Bi in feiner wäßriger Suspension (Néotrépol) und 4. Bismoxyl (Wismut-Albuminat, s. S. 237). Diese repräsentieren jedes eine der 4 Hauptgruppen innerhalb der großen Menge der Bi-Präparate. Die Präparate wurden Kaninchen intramuskulär in die Rückenmuskulatur verabfolgt. Nach verschiedenen langen Perioden wurden die Depots nach der oben beschriebenen histologischen Methode mikroskopisch untersucht (S. 263). In einigen Fällen wurden auch chemische Untersuchungen nach GIRARD und FOURNEAUS Methode vorgenommen (S. 257).

1. *Wismut-Tartrat in öligem Aufschwemmung* (64% Bi). Die Dosis war 0,1 g (0,06 g Bi). Die Resorption geschieht sehr langsam, noch nach 202 Tagen kann Bi nachgewiesen werden.

a) Nach 24 Stunden: Seröse Exsudation und Anhäufung von polynucleären Leukocyten. Sowohl die weißen Blutkörperchen als auch die Muskelfibrillen färben sich bei der Präparation schwach gelb, ein Ausdruck dafür, daß das Präparat in eine lösliche Form übergegangen sein muß und so das Gewebe durchzogen hat.

b) 3—5 Tage: Ausgedehnte Nekrose der Muskelfasern. Die Wismutpartikel sind in einem Wall von Leukocyten eingeschlossen. Sowohl ein Teil von diesen wie von den Muskelfibrillen ist im Begriff zu degenerieren und sieht wie mit Bi imprägniert aus. Beginnende Neubildung von Bindegewebe.

c) 5—8 Tage: Der Herd organisiert sich. Man sieht zahlreiche Fibroblasten, Lymphocyten und wenige Plasmazellen. Neubildung von Gefäßen und Muskelfibrillen.

d) 10—25 Tage: Bi sieht man stets sehr deutlich von einem Leukocytenwall umgeben, die sich teilweise im Zerfall befinden und stark Bi-impregniert aussehen. Amorphe Wismutkörner sieht man von Rundzellen und Endothelzellen umgeben. Vereinzelte Riesenzellen.

2. *Kalium-Natrium-Wismuttartrat (30% Bi) in wässriger Lösung.* Es werden 0,1 g per Kilogramm injiziert. Das Gewebe impregniert sich diffus mit Wismut, sowohl die Muskelfibrillen als auch die Leukocyten, wobei jedoch ein ganz geringer Teil des injizierten Salzes in Form amorpher Körner ausfällt. Die Hauptmenge des Injizierten wird schnell absorbiert, ohne eine massive Ausfällung zu geben; 1. nach 24 Stunden sieht man ähnliche Veränderungen, wie für Trépol beschrieben, doch weniger intensiv, 2. nach 48 Stunden Koagulationsnekrose von Muskelfibrillen, die man von polynucleären Leukocyten umgeben findet. Man sieht außerdem serofibrinöse Exsudation und Einwanderung von Leukocyten in das interstitielle Gewebe, 3. nach 4 Tagen: leichte Ausfällung amorpher Bi-Körner und Imprägnierung von Muskelfasern.

3. *Metallisches Wismut (Néotrépol) (96% Bi in 10% wässriger Glykose-Aufschwemmung).* Es werden 0,5 ccm per Kilogramm gegeben. 1. 3 Tage. Der größte Teil des injizierten Bi zeigt sich als freie schwarze Körner, teilweise in Leukocyten eingelagert. Um die Körner herum befindet sich eine gleichartige Eiweißmenge, deren Farbe einen diffusen Gehalt an Bi erkennen läßt. Auch die Muskelfibrillen, die teilweise degeneriert sind, sind durch ihren Wismutgehalt schwach gefärbt. Einzelne Körner finden sich in den fixen Bindegewebszellen eingelagert. 2. 9 Tage. Aussehen nicht sehr verändert, doch sieht man jetzt beginnende Organisation. 3. 12—23 Tage. Stets dichte Massen schwarzer Körner, die die Muskelfibrillen trennen, die zum großen Teil der Koagulationsnekrose verfallen sind und die Bi-impregniert aussehen.

4. *Wismutalbuminat (Bismoxyl) (3 mg Bi per ccm).* Es werden 3 ccm injiziert. 1. 1—3 Tage. Die injizierte Masse hat ein körniges Aussehen und färbt sich infolge ihres Bi-Gehalts schwach gelb. Man sieht auch amorphe ausgefällte Bi-Körner. Die Gewebsreaktion ist weniger stark als für Trépol beschrieben, es sind weniger Rundzellen vorhanden, und die Nekrose der Muskelfasern ist weniger intensiv. 2. 5—7 Tage. Ungefähr dasselbe Aussehen, doch sieht man jetzt beginnende Organisation. 3. 7—26 Tage. Bi kann stets histochemisch nachgewiesen werden. Die Organisation schreitet dauernd fort.

Aus den oben berichteten Befunden geht in der Hauptsache folgendes hervor: Alle Bi-Präparate rufen, in die Muskulatur injiziert, starke reaktive Veränderungen hervor. Außer dem Trauma, das die Injektion hervorruft, mit Sprengung von Muskelfasern, Blutung usw., bekommt man sofort eine starke seröse Exsudation mit Emigration von Leukocyten, die sich vorzugsweise um die Bi-Partikelchen herumlagern. Es kommt schnell sowohl zu einem mehr oder weniger beträchtlichen Zerfall von Muskelfibrillen als auch zu einem Leukocyten-Infiltrat. Das beruht darauf, daß Bi entweder einfach gelöst oder in eine lösliche Form transformiert wird und so die Zellen impregniert und zum Teil tötet. Auch eine begrenzte Phagocytose wird beobachtet, indem sowohl Rundzellen als auch Endothelzellen Bi-Partikel aufnehmen, aber diese Zellen scheinen darnach zugrunde zu gehen. Es ist kaum richtig, anzunehmen, daß eine direkte Phagocytose die Art und Weise sein sollte, wie Bi absorbiert und im Organismus umhergeführt wird. Die Aufnahme geschieht sicher dadurch, daß Bi beim Kontakt mit dem Gewebe eine lösliche Eiweißverbindung bildet, in der es imstande ist, zu zirkulieren, und wobei es sich zum Teil einem histochemischen Nachweis zu entziehen scheint (LEVADITI l. c. S. 569—70). Die celluläre Aufnahme und „Verdauung“ der Bi-Partikel scheint den Weg für diesen Auflösungsprozeß zu bahnen.

Nach wenigen Tagen kann man eine beginnende Regeneration an der Injektionsstelle konstatieren, indem Bindegewebe und Muskelzellen sich zu regenerieren beginnen, und nach kurzer Zeit wird ein reguläres Granulationsgewebe beobachtet, das in der Umgebung massiverer Bi-Injektionen sehr kompakt werden kann. In solchen Fällen kann auch die Gewebnekrose sehr intensiv und umfassend werden, so daß es zu purulentem Zerfall kommt, und um diesen herum bildet das Granulationsgewebe dann eine Absceßwand. — Im Eiter kann man gewöhnlich beträchtliche Bi-Mengen nachweisen.

Sehr früh kann man in einigen Fällen Kalkablagerungen in dem Muskelgewebe feststellen, und diese können unter Umständen einen beträchtlichen Umfang erreichen.

Während der Gang der Gewebprozesse und Veränderungen, die von einer Bi-Injektion hervorgerufen werden, in den Hauptzügen für sämtliche Bi-Präparate der gleiche ist, bestehen große Unterschiede darin, wie umfassend und intensiv die Veränderungen werden und wie schnell sie sich entwickeln. Für Umfang und Intensität der Reaktion scheint die Größe der erhaltenen Bi-Menge das Entscheidende zu sein, doch derart, daß z. B. das wenig aktive und reaktionswillige metallische Bi weniger tiefgehende Veränderungen hervorruft als z. B. die gleiche Menge in Form von Bi-Tartrat, u. a. weil es teilweise abgekapselt wird, ohne aufgenommen zu werden. Dagegen ist es für die Schnelligkeit und Heftigkeit des Ablaufs der Gewebsreaktion von größerer Bedeutung, in welcher chemischen Verbindung Bi vorhanden ist, — wie intim es mit dem Gewebe in Verbindung kommt und wie leicht es mit diesen reagiert. In dieser Hinsicht sind die löslichen Verbindungen die wirksamsten (und deshalb die schmerzhafteren). Bi muß, um aufgenommen zu werden, in eine ionogene Form überführt werden, die löslichen Verbindungen mit den eiweißhaltigen Gewebsflüssigkeiten bilden und so in immer vorhandenen Überschuß derselben gelöst werden kann. Betreffs dieser verschiedenen Schnelligkeiten muß im einzelnen auf Abschnitt X S. 291 hingewiesen werden.

Doch muß schon hier betont werden, daß Bi-Verbindungen, die in körniger — nicht gelöster — Form injiziert werden, gewöhnlich recht langsam absorbiert werden, besonders, wenn sie in Öl aufgeschwemmt sind. Selbst für K.-N.-W.-T. gilt das. Die vollständige Absorption scheint unter diesen Verhältnissen oft mehrere Monate in Anspruch zu nehmen, ja bisweilen wird sie überhaupt nicht vollständig, indem der letzte Rest sich abkapselt.

Die Absorptionsprozesse scheinen recht kompliziert zu sein; z. B. sieht man bei Injektion löslicher Verbindungen oft zuerst eine teilweise Ausfällung verschiedener unlöslicher Bi-Verbindungen, ebenso wie namentlich in alten Absceßhöhlen die ursprünglichen Bi-Verbindungen zu metallischem Bi scheinen reduziert werden zu können.

V. Die Verteilung des Wismuts im Organismus.

Wenn das Bi von der Injektionsstelle absorbiert worden ist, wird es mit den Körperflüssigkeiten, und namentlich mit dem Blut im Körper umhergeführt. Es dringt in alle Gewebe und Organe, und seine Anwesenheit kann überall in einem Organismus chemisch nachgewiesen werden, der unter einigermaßen starkem Bi-Einfluß steht. Gleichzeitig beginnt es hauptsächlich durch Urin und Stuhl (s. unten S. 281) ausgeschieden zu werden; aber die Ausscheidung geschieht bedeutend langsamer als die Aufnahme, und bis die Ausscheidung stattfindet, wird man beobachten, daß Bi inzwischen in den verschiedenen Organen abgelagert wird. Von hier aus geht es später nach und nach, wie die Konzentration im Blut unter der fortgesetzten Ausscheidung

fällt, wieder in die Zirkulation über. Eine Sonderstellung nehmen die Organe ein, durch die die Ausscheidung stattfindet; in erster Linie die Nieren, aber z. T. auch Leber und Darm. Das Bi, das sich in einem gegebenen Augenblick in diesen Organen findet, ist nur zu einem Teil Bi, das inzwischen deponiert worden ist, um, wie erwähnt, später in den Blutstrom wieder abgegeben zu werden. Eine gewisse Menge — und vielleicht der größte Teil — ist sicher schon auf dem Wege zur Ausscheidung. Diese wird nicht mehr ins Blut übergehen, sondern wird direkt an den Urin, Galle, die verschiedenen Darmsekrete usw. abgegeben werden und auf solche Weise den Organismus verlassen.

Schon von früheren Untersuchungen her hat man gewußt, daß Bi, das im Organismus auf die obengenannte Weise aufgenommen ist, sich überall in diesem verteilt und in fast allen Geweben nachgewiesen werden kann. Die ersten eingehenderen Untersuchungen in dieser Beziehung verdanken wir BERGERET und MAYENÇON, die ihre qualitativen analytischen Methoden (s. S. 253) benutzten. Sie gaben mehreren Kaninchen per os 0,6 g Bismut. subnitricum und konnten schon am folgenden Tag eine deutliche Bi-Reaktion in den Nieren, in der Leber, Milz, Urin und Blut und eine fragliche Reaktion im Muskelgewebe konstatieren.

Die ersten quantitativen Untersuchungen stammen von STEINFELD und MEYER (l. c. S. 75), die bei einer Katze, die 55 Minuten nach einer intravenösen Injektion von 0,055 g Bi (in Form von Natriumwismuttartrat) starb, folgende Mengen Bi_2O_3 fanden: in 40 ccm Blut 5 mg, in 17 ccm Urin 8 mg, in beiden Nieren 3 mg, in der Leber 5,5 mg, sowie geringere Mengen im Dickdarm, Dünndarm und Magen. Es wird angeführt, daß die Leber sehr bluthaltig war.

Aus ungefähr derselben Zeit liegen eine Anzahl von Untersuchungen von DALCHÉ und VILLEJAN vor. Sie verwandten auch eine elektrolytische Methode (s. S. 253) und fanden u. a. bei zwei Hunden, die nach einer subcutanen Injektion von Bismut. subn. an einer Bi-Vergiftung verendet waren, folgende Werte:

Organ:	Gew. in g		Bi-Geh. in mg	
	I	II	I	II
Leber	450	400	54,7	43,2
Nieren	120	110	45,0	25,5
Milz	80	30	17,5	11,4
Speicheldrüse	15	16	5,4	7,8

HERET fand bei zwei vergifteten Hunden folgende Werte:

Organ:	Gew. in g		Bi-Geh. in mg	
	I	II	I	II
Leber	219	300	51	41
Nieren	75	(40)	22	(9)
Milz	10	12	10	17
Galle	16		8	
Herz	70	73	6	4
Lungen	135	?	8	7
Gehirn	71	73	5	4

Diese Befunde entsprechen gut den später von anderen Untersuchern gefundenen Zahlen.

Größere Untersuchungsreihen liegen erst von AKAMATSU (1922) vor. Er benutzte als Bestimmungsart die Wägung (s. S. 254). Er untersuchte im ganzen 7 Kaninchen mit folgendem Resultat:

Tabelle 2. Verteilung des Wismuts im Körper. (Nach AKAMATSU.)

Organ	Die Zahlen geben den Bi ₂ O ₃ -Gehalt pro kg Gewebe in mg							
	3600 g. 0,3 g Bi ₂ O ₃ in Form von weinsauerm Wismutoxydnatron. Subcutan. Tod nach 3 Std. 30 Min.	3460 g. 0,23 g Bi ₂ O ₃ in Form von weinsauerm Wismutoxydnatron. Subcutan. Tod nach 1 Std. 10 Min.	3600 g. 10,2 g Bi ₂ O ₃ in Form von weinsauerm Wismutoxydnatron. Subcutan. Tod nach 11 Std.	2800 g. 10 cem von 2% Bismutum colloide (0,044 Bi ₂ O ₃) in travenös. Tod nach 30 Min.	3240 g. 7,5 cem (0,033 Bi ₂ O ₃) Bismutum colloide. Tod nach 8 Std.	2020 g. 28 cem von 1% bismuthio-glycolisauerm Natron (0,116 g Bi ₂ O ₃). Subcutan. Tod nach 1 Std. 50 Min.	Durchschnitt	
Gehirn . . .	Spuren	—	—	—	—	200	175	—
Herzmuskel	Spuren	—	—	—	—	—	60	—
Leber . . .	160	100	150	270	180	120	120	157,1
Magen . . .	55,6	33	42	31,6	31,6	84	80	51,1
Dünndarm	33,0	13	24	Spuren	15,4	55	52	27,5
Coecum . .	85,7	76	104,7	29	66,7	100	111	81,9
Dickdarm .	80,0	55,6	61	6,6	48,0	100	92	63,4
Niere . . .	520	182	267	77	200	720	836	400,3

Nach LEVADITIS Einführung des Bi in die Syphilisbehandlung bekam diese Frage stark erhöhtes Interesse. Es wurden nun eine große Zahl von Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung des Bi-Gehalts in den Geweben gearbeitet, von denen jedoch nur wenige eine weitere Anwendung in der Praxis gewannen. Es liegen tatsächlich noch nicht viele Untersuchungsreihen vor. Diese zeigen aber eine recht gute Übereinstimmung, so daß sie ein einigermaßen zuverlässiges Bild von den Verteilungsverhältnissen des Bi gewinnen lassen.

Einige der ersten Untersuchungen verdanken wir MÜLLER, BLASS und KRATZEISEN. Sie betreffen ein Kind mit angeborener Syphilis. Es hatte 5 Injektionen à 0,005 Bitartrat in Öl (im ganzen etwa 0,013 g Bi) bekommen. Hier ergab sich per 100 g Organ: Nieren 5,0 mg, Gehirn 1,5 mg, Leber 0,8 mg, Milz 0,0 mg, Knochen 0,0 mg, Liq. cerebrospinal. Spuren.

AUTENRIETH fand bei einem Kaninchen, das intravenöse Injektionen von Neowismulen bekam, und das 6 Stunden später getötet wurde: in der Leber 0,76 mg⁰/₀, Nieren 1,39 mg, Gehirn 1,33, im Rückenmark 1,1, im Blut 0,5 mg⁰/₀. Ferner wurde ein Patient untersucht, der 35 Tage nach der letzten intramuskulären Injektion von Bismogenol starb: in der Leber 0,004 mg⁰/₀, Nieren 0,528 mg⁰/₀, Milz 0,063 mg⁰/₀.

Eine weitere Untersuchungsreihe liegt von L. KÜRTHY vor. Er untersuchte einen Hund, der vor 3 Monaten mit großen Bi-Dosen per os behandelt worden war, und erhielt folgende Resultate:

	Gewicht in g	Bi-Gehalt in mg	Bi-Gehalt in mg pro 100 g-Organ- gewicht
Gehirn	77,8	0,89	1,2
Nieren	68,5	7,01	10,2
Leber	261,5	25,51	9,7
Milz	36,3	5,33	14,7
Darm	392,5	25,51	6,5

Bei einem Kaninchen (3200 g), das vor 4 Stunden 45 mg Bi (als „Pallizid“) intravenös injiziert bekommen hatte, fanden SEI und WEISE folgende Werte:

Organ	Gewicht in g	Gefundene Wismutmenge in mg	Bi-Gehalt pro 100 g Organ:
Blut	90	0,345	0,383
Leber	106	3,7	3,301
Nieren	16	2,2	13,75
Herz	7,8	0,03	0,39
Gehirn	7,8	0,012	0,15
Milz	1,1	0,26	23,63
Lunge	14,1	0,09	0,638
Muskel	48,0	0,025	0,05
Dünndarm	38,5	0,22	0,57
Dickdarm	68,0	0,70	1,029
Blasenharu	180,0	5,0	2,777

Bei einem anderen Kaninchen, das dieselbe Dosis bekommen hatte, fand sich nach $\frac{1}{2}$ Stunde in den Nieren 2,43 mg Bi, in der Milz 0,40 und im Urin 1,90.

Weitere Untersuchungen sind von LOMHOLT (c, und d) an Kaninchen und Meerschweinchen mittels der S. 255 beschriebenen analytischen Methode vorgenommen:

Tabelle 3. Bi-Gehalt in mg pro 100 g Organgewicht. (Nach LOMHOLT.)

Gehalt in mg pro 100 g Organgewicht	Herz	Lungen	Leber	Nieren	Dünndarm mit Inhalt	Dickdarm mit Inhalt	Blut
Gewicht 1900 g. Bekam in 7 Tagen 7 intramuskuläre Injektionen von Wis- mutchininjodid in Öl à 2,65 mg Bi. Getötet 11. Tag.	0,12	0,11	0,10	2,00	?	?	0,04
Gewicht 1500 g. Bekam in 9 Tagen 9 intramuskuläre Injektionen von Wismutchininjodid à 2,5 mg Bi. Getötet 12. Tag.	0,25	0,27	0,10	1,40	?	?	0,03
Gewicht 1770 g. Bekam in 10 Tagen 10 intramuskuläre Injektionen von Wis- mutchininjodid à 1,5 mg Bi. Getötet 14. Tag.	0,20	0,13	0,07	0,90	0,12	0,08	0,02
Gewicht 2680 g. Bekam in 9 Tagen 9 intramusk. Injektionen von $\text{Bi}(\text{OH})_3$ in Öl à 3,8 mg Bi. Getötet 15. Tag.	1,33	0,41	?	2,94	?	?	0,32
Gewicht 2460 g. Bekam in 8 Tagen 8 Injektionen $\text{Bi}(\text{OH})_3$ à 16,0 mg Bi. Getötet 12. Tag.	0,14	0,27	0,09	2,17	?	?	0,014
Gewicht 1800 g. Bekam in 9 Tagen 6 Injektionen $\text{Bi}(\text{OH})_3$ à 14 mg Bi. Getötet 9. Tag.	0,125	0,09	0,24	2,64	0,80	0,62	0,25
Im Durchschnitt	0,17	0,213	0,12	2,008	0,46	0,35	0,112

Die gegenseitigen Proportionen waren bei sämtlichen untersuchten Tieren ungefähr gleich. Noch bessere Übereinstimmung fand sich in einer kleinen Versuchsreihe, wo dieses Verhalten gerade besonders untersucht worden war.

Bei vier Meerschweinchen vom selben Wurf wurde gleichzeitig eine dünne Lösung von Wismutnitrat intraperitoneal injiziert, 10 mg Bi bei jedem Meerschweinchen. Eins wurde nach 24 Stunden, das zweite nach 2 Tagen, das dritte nach 4 Tagen, das vierte nach 6 Tagen getötet.

Das Resultat war folgendes:

		Herz und Lungen Bi-Geh. in mg	Nieren Bi-Geh. in mg	Leber Bi-Geh. in mg	Darm mit Inhalt Bi-Geh. in mg
Meerschweinchen	I	0,0148	0,247	0,224	0,300
„	II	0,0023	0,043	0,027	0,054
„	III	0,0036	0,074	0,014	0,078
„	IV	0,0054	0,042	0,020	0,064
Im Durchschnitt		0,0065	0,102	0,071	0,124

Ganz ähnliche Verhältnisse fand MUNCK bei einer Person, die an einer Bi-Vergiftung starb, nachdem sie in 11 Monaten im ganzen etwa 5,13 g Bi, im wesentlichen als $\text{Bi}(\text{OH})_3$ in Öl-Suspension, die letzte Injektion etwa 14 Tage vor dem Exitus erhalten hatte.

Hier fand sich per 100 g Organ (LOMHOLTS Methode S. 256) in den Nieren 6,5 mg Bi, in Leber 1,05 mg, in Milz 1,8 mg. In 250 g Urin 1,3 mg in 10 g Faeces (getrocknet) 1,3 mg.

Auch von BIRO ISTVAN liegt eine große Reihe von wertvollen Untersuchungen an Ratten und Kaninchen vor, leider aber ist die Arbeit nur in ungarischer Sprache verfaßt, was eine genaue Besprechung erschwert. Sie ergeben im großen ganzen dieselben Verhältnisse wie z. B. die Untersuchungen LOMHOLTS.

LEVY und SELTER benutzten zu einer Anzahl Untersuchungen AUTENRIETH und MAYERS Methode, die sie der von ENGELHARDT vorziehen. Das benutzte Präparat war Spirobismol, das Versuchstier: Kaninchen.

Tabelle 4. Bi-Gehalt in den Organen, angegeben in mg pro 100 g Organ (Nach LEVY und SELTER.)

	Leber	Milz	Nieren	Herz	Lungen	Gehirn	Parotis	Urin	Blut
K. II (2850 g) starb 5 Tage nach einer intramuskulären Injektion von 19,0 ccm Spirobismol: 540 mg Bi; wog beim Tode 2308 g.	1,93	19,4	3,54	2,43	4,05	55,55	?	0,7	?
K. III (2750 g) wurde nach 4 Injektionen von je 1 ccm Spirobismol, dann 4 à 1,5 ccm getötet. Im ganzen hatte es 300 mg Bi im Lauf von 16 Tagen bekommen. Kein Gewichtsverlust.	0,36	5,69	0,73	0,88	1,26	1,07	6,65	0,2	0,08
K. IV (3690 g) wurde getötet, nachdem es 4 Injektionen à 1,0 Spirobismol und 3 Injektionen à 5 ccm bekommen hatte: im ganzen 255 mg Bi im Lauf von 12 Tagen.	0,19	3,80	5,08	1,89	0,60	1,22	3,25	?	0,10
K. V (2760 g) wurde 6 Tage nach Verabfolgung von 18,4 ccm Spirobismol: 552 mg Bi intramuskulär getötet.	3,53	9,85	7,83	1,57	0,60	4,53	?	?	0,37
Im Durchschnitt	1,50	9,68	4,29	1,69	1,62	[15,59]	4,95	0,25	0,18
Knabe von 2½ Monaten, der im Lauf von 5 Wochen im ganzen 1,2 ccm Spirobismol bekommen hatte, worauf er starb (36 mg Bi).	2,34	0,46	2,10	0,42	0,31	—	—	—	—

Weiter machten sie einige sporadische Untersuchungen. Bei Kaninchen III fand sich in 7 g Knochen 0,90 mg⁰/₀ Bi, bei Kaninchen IV fand sich in einem Fetus von 45,5 g 0,135 mg Bi (0,28 mg⁰/₀); bei einem anderen von 40 g 0,155 mg Bi (0,39 mg⁰/₀); in 5 Placentae von Kaninchen mit einem Gesamtgewicht von 30 g 0,19 mg Bi (0,64 mg⁰/₀).

Außerdem wurde die Frage des Übergangs von Bi in die Muttermilch untersucht. Bei einer Frau fand sich 2 Tage nach der Injektion von 2 ccm Spirobismol (70 mg Bi) in 165 ccm Milch 0,38 mg Bi, bei einer anderen in den zwei ersten Tagen nach derselben Dosis in 135 ccm Milch 0,14 mg Bi. Es würden danach dem Neugeborenen etwa 1 mg Bi täglich mit der Muttermilch zugeführt werden.

Weiter haben LEVADITI, GIRARD und MANIN eine große Untersuchungsreihe an Kaninchen mit Benutzung von GIRARD und FOURNEAUS Methode (s. S. 257) vorgenommen mit folgendem Resultat, wobei die Zahlen mg per g getrockneter Organsubstanz angeben:

Tabelle 5 (Nach LEVADITI.)

	Lunge	Leber	Niere	Milz	Gehirn	Blut defibriert	Testikel	
K. 81 B: 2,250 g, i. m. Injektion von 2,25 ccm Trépol: 0,138 g Bi. Getötet 4. Tag.	30	4	44	46	—	2	l. 3	r. 0
K. 91 B: 2,850 g, i. m. Injektion von 2,85 ccm Trépol: 0,174 g Bi. Getötet 6. Tag.	16	2	24	8	4	—	2	2
K. 57 D: 2,200 g intravenös, 0,05 g K. Na. Wismuttartrat: 0,0165 g Bi. Gestorben 2. Tag.	4	4	3	24	1	—	—	—
K. 837 A: 1,900 g intravenös, 0,038 g und nach 24 Tagen wieder 0,0475 g von K. N. Wismuttartrat: im ganzen 0,02565 g Bi. Gestorben 33. Tag.	30	34	10	50	4	—	—	—
K. 50 B: 2,000 g intravenös. 14. 10.: 0,01 g K. N. W. T. 16. 10.: 0,006 „ 20. 10.: 0,01 „ 23. 10.: 0,01 „ 12. 11.: 0,02 „ 27. 11.: 0,03 „ 3. 12.: 0,04 „ 9. 12.: 0,04 „ 24. 12.: 0,05 „ i. ganzen 0,216 g: 0,0648 g Bi. 5. I. gestorben.	80	53	161	54	38	—	—	—
K. 825: 3,100 g i. m. 0,031 mg K. N. Wismuttartrat: 0,0093 g Bi. Getötet 6. Tag.	—	8	50	—	—	—	—	—
Im Durchschnitt	29,4	13,9	45	33,5	11,7	2	3	

GRUHZIT, TENDICK und SULTZABERGER untersuchten mit ihrer S. 258 angegebenen Modifikation der AUTENRIETHSchen Methode die Bi-Verteilung im Organismus bei Hunden, die teils mit Wismutsubsalicylat in Olivenöl mit 10%

Kreosot und 10% Campher, teils mit Natrium-Wismut-Thioglycollat behandelt waren. Die Konstitutionsformel und die Konzentration dieses letzteren Stoffes werden nicht angegeben (vgl. S. 297).

Die Befunde findet man in den unten folgenden Tabellen, wobei jedoch die angeführten Werte für die verabfolgten Dosen aus anderen Tabellen ausgezogen werden mußten. Da jedoch in mehreren Punkten unter den verschiedenen Tabellen keine vollständige Übereinstimmung besteht (Hunde mit derselben Protokoll-Nummer werden mit verschiedener Behandlung und Lebenszeit aufgeführt), muß hierbei Zurückhaltung geübt werden.

Für das Hauptresultat und seine Beurteilung hat dieser Umstand jedoch keine entscheidende Bedeutung.

Tabelle 6. Bi-Verteilung bei Hunden, die mit intramuskulären Injektionen von unlöslichen Bi-Verbindungen in Ölsuspension behandelt sind.
(Nach GRUHZIT I.)

Hund	Dauer des Versuches in Tagen	Bipräparat	Totale ¹ Menge von Bi injiziert in mg pro kg	Bi in mg per 100 g Organgewebe								
				Herz	Lunge	Leber	Niere	Darm	Milz	Gehirn	Muskel	Knochen
A	8	Wismut Salizylat in Öl + 10% Kreosot + 10% Campher	76	—	—	0,59	3,80	—	2,33	0,6	0,91	—
B	14	do.	76	—	0,32	0,30	4,80	—	0,67	0,67	0,61	—
C	28	do.	76	0,64	0,27	0,38	0,96	—	0,67	0,63	0,52	—
D	42	do.	76	0,14	0,42	0,49	0,40	—	0,89	0,44	0,16	—
22	8	do.	76	0,09	—	—	—	—	—	0,05	—	0,25
3	24	?	?	—	0,09	0,24	1,60	0,05	0,25	0,08	0,05	—
26	8	do.	38	0,07	—	—	—	—	—	0,06	—	0,25
1	189	do.	76	—	—	0,11	0,89	—	1,43	0,33	—	—
2	189	do.	76	0,79	—	0,23	0,57	—	0,71	0,40	—	—
Durchschnitt	—	—	—	0,29	0,28	0,33	1,99	—	0,99	0,30	0,42	0,25

¹ Über die in dieser Kolonne angeführten Werte vgl. den Text.

Bei einigen von GRUHZITs Versuchstieren wurde außer der Bi-Ablagerung in den Körperorganen zugleich die Ausscheidung durch Urin und Faeces untersucht; in der Regel wurden jedoch nur Stichproben entnommen, und die gefundenen Werte waren ziemlich niedrig, variierten in vier Versuchen, die 24 bis 54 Tage dauerten, um 9—22,7% der gesamten injizierten Bi-Menge. Rechnet man das Ausgeschiedene zu dem hinzu, was in den Organen und an den Injektionsstellen gefunden wird, so gelingt es doch niemals über mehr als höchstens 50% des Injizierten Rechenschaft zu geben. GRUHZIT, TENDICK und SULTZBERGER halten es daher für die einzig denkbare Möglichkeit, daß die vermißte große Bi-Menge in den Geweben abgelagert sein dürfte, von denen nur kleine Stichproben genommen sind, und sie richten hierbei ihre Aufmerksamkeit für die auf Tabelle 6 erwähnten Tiere namentlich auf die Muskulatur, in der

Tabelle 7. Bi-Verteilung bei Hunden, die mit intramuskulären Injektionen von Natriumwismutthioglycollat in wäßriger Lösung behandelt sind. (Nach GRUHIT II.)

Hund	Dauer des Versuches	Totale ¹ Menge von Bi injiziert	Bi in mg per 100 g Organgewebe											
			Herz	Lunge	Leber	Nieren	Darm	Milz	Gehirn	Muskel	Knochen		Blut	Haut
											Rippen	Extremitäten-Knochen		
4	25 T.	10 Inj. à 6,25 mg Bi = 0,5 mg pro kg	0,0	0,040	0,080	0,810	0,170	0,170	0,030	0,032	0,0360	0,260	0,0	0,050
5	25 T.	10 Inj. à 10,5 mg Bi = 0,75 mg pro kg	0,018	0,037	0,050	0,890	0,040	0,350	0,025	0,023	0,190	0,230	0,0	0,020
6	17 T.	1 Inj. à 37,5 mg = 2,8 mg pro kg	0,00	0,093	0,120	0,510	0,080	0,082	0,065	0,048	—	—	0,0	—
1	6 St.	1 Inj. à 17,2 mg = 2,0 mg pro kg	0,028	0,030	0,043	2,03	0,111	0,055	0,040	0,023	0,150	0,110	0,62	—
2	24 St.	1 Inj. à 23,6 mg = 2,0 mg pro kg	0,020	0,048	0,110	1,520	0,040	0,280	0,023	0,052	0,170	0,23	0,044	—
3	72 St.	1 Inj. à 26,3 mg = 2,0 mg pro kg	0,0	0,05	0,14	—	0,083	1,07	0,013	—	0,160	0,130	0,46	—
7	24 St.	1 Inj. à 24,6 mg = 2,0 mg pro kg	0,0	0,036	0,10	1,540	0,050	1,530	0,037	0,035	0,145	0,16	0,05	—
Durchschnitt			0,009	0,046	0,092	1,380	0,082	0,505	0,033	0,035	0,196	0,185	0,050	0,030

¹ Über die in dieser Kolonne angeführten Werte siehe Text.

sich eine recht ansehnliche Bi-Konzentration fand, für die auf Tabelle 7 erwähnten namentlich auf das Knochengewebe, das hier recht hohe Werte gab. Sie sind überhaupt der Meinung, daß die Bi-Quanta, die im Gewebe und den Organen abgelagert werden, sehr groß sind und erst sehr langsam ausgeschieden werden, sprechen sogar die Meinung aus, daß noch nach 189 Tagen sich fast die Hälfte des injizierten Bi diffus im Osganismus abgelagert finden kann.

Da diese Hypothese in scharfem Widerspruch zu sämtlichen früheren Untersuchungen anderer, sowohl bezüglich Bi als auch Hg steht, sie aber gleichzeitig von der dominierendsten Bedeutung für die Art und Weise ist, wie man in praxi die Bi-Injektionen dosieren und anwenden soll, hat LOMHOLT weitere vier Versuche an Meerschweinchen vorgenommen, wo er ganz besonders darauf achtete, die totale injizierte Bi-Menge so weit wie möglich wiederzufinden und somit über die Art der Zirkulations- und Verteilungsverhältnisse volle

Klarheit zu bekommen. Zu den Versuchen wurde Wismutoxychlorid verwendet, ein Stoff, der sich mit Leichtigkeit völlig rein und zugleich von gleichmäßiger Körnergröße jedesmal herstellen läßt. Diese beiden Umstände spielen eine große Rolle. In zwei Fällen wurde Suspension in Wasser, in zwei Fällen in Öl angewendet. Es gelang bei Verwendung sehr stark radioaktiver Präparate (vgl. S. 255) 90—97% der injizierten Menge wiederzufinden. Gleichzeitig bekam man gute Aufschlüsse über die Verteilung von Bi in den einzelnen Organen. Es zeigte sich, daß die vorgetragene Hypothese vom Muskel- und Knochengewebe als Hauptablagerungsstellen für Bi aufgegeben werden muß, und namentlich, daß es nur recht bescheidene Mengen sind, die im Vergleich zu dem, was von Tag zu Tag ausgeschieden wird, in den Geweben abgelagert werden (Tabelle 8, S. 276).

Durch Vergleichung sämtlicher obiger Versuche ist man imstande, sich ein ganz gutes Bild über die Art zu machen, wie Bi sich im Organismus verteilt. Es scheint in allen Fällen einigermaßen gleichmäßig zu sein. Wo sich wesentliche Unterschiede finden, ist es meist bei ganz kleinen Organen, wie z. B. der Milz, wo die zu bestimmenden Bi-Mengen so außerordentlich klein werden, daß selbst die feinste Methode nicht ausreicht. In den Hauptzügen gestalten sich die Verhältnisse folgendermaßen, wobei vorzugsweise auf Tabelle 8 hingewiesen wird, die die gleichmäßigsten Werte und die vollständigsten Aufschlüsse gibt.

a) Die *Nieren* sind fast immer das Organ, das am meisten Bi per Gewichtseinheit enthält. Das kann nicht verwundern, da die Hauptmenge von Bi gerade hier ausgeschieden wird. In der Regel enthalten die Nieren so viel, daß es jedes andere Organ, selbst die weit größere Leber übersteigt.

Durchschnittlich scheint jede Niere bis zu 20% des gesamten Bi-Gehalts des Organismus zu enthalten.

b) Die *Leber* enthält auch bedeutende Bi-Mengen, hauptsächlich, weil sie so groß ist. Pro Gewichtseinheit ist der Gehalt nicht besonders groß. Eine Ausnahme macht nur KÜRTHYS Versuch (S. 269). Er fand eine ebenso große Bi-Konzentration in der Leber wie in den Nieren. Ein Versuch von LEVY und SELTER (Knabe), zwei von LEVADITI (Kaninchen 57D und 837A) und schließlich einer von GRUHZIT (Hund D, Tabelle 6).

Die Untersuchungen von LOMHOLT ergeben alle, daß die Bi-Konzentration weit niedriger, nur ein Bruchteil von der der Nieren ist. Von der gesamten Bi-Menge im Organismus enthält die Leber bis zu 13%.

c) *Milz*. Viele Forscher fanden, daß die Bi-Konzentration auch in der Milz sehr beträchtlich sein kann, so DALCHÉ und VILLEJAN, LEVY und SELTER, KÜRTHY, LEVADITI, GRUHZIT. Man hat Werte gefunden, die sogar die in den Nieren sich findende Konzentration übersteigen. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß die Milz an und für sich ein kleines Organ ist, so daß eine genaue Bestimmung der sehr kleinen Bi-Mengen, um die es sich handelt, sehr schwer zu erzielen ist. Man muß auf große prozentuale Fehler vorbereitet sein. LOMHOLT fand (Tabelle 8), daß die Konzentration ungefähr die gleiche wie in der Leber ist, und ihr Gesamtgehalt kaum $\frac{1}{2}$ % des gesamten Bi-Gehalts des Körpers ausmacht.

d) *Gehirn*. Im Gehirn hat man fast immer nur sehr kleine Mengen gefunden, sowohl was die Gesamtmenge als auch den Prozentgehalt betrifft. LOMHOLT fand fast immer im Gehirn niedrigere Konzentration als in irgendeinem anderen Organ. Wenn einzelne Male sehr große Mengen gefunden wurden, so z. B. von AKAMATSU und LEVY und SELTER, muß man an die Möglichkeit von Analysefehlern denken. Der Gesamtgehalt beträgt (Tab. 8) kaum 1% des Gehalts des Körpers.

Tabelle 8. Wismutverteilung im Körper. (Nach LOMHOLT.)

Meeschweinechen Gewicht in g Dauer des Versuches Bi (als Bi OCl) inl. Im ganzen wieder- gefunden Aktivität pro mg	I 670 10 Tage 8 mg in Wasser 97,68% 4700			II 500 10 Tage 5 mg in Wasser 90,98% 6400			III 500 10 Tage 4 mg in Öl 94,27% 6000			IV 500 6 Tage 5 mg in Öl 95,57% 7000			Durchschnitt des prozen- tierten Anteils der verschied. Organe am Bi-Gehalt des Körpers in %
	Organisches in g	Bi-Gehalt in µg	Bi in mg per 100 g	% des Bi- Gehaltes des gesamten Körpers	Organisches in g	Bi-Gehalt in µg	Bi in mg per 100 g	% des Bi- Gehaltes des gesamten Körpers	Organisches in g	Bi-Gehalt in µg	Bi in mg per 100 g	% des Bi- Gehaltes des gesamten Körpers	
In den Depots . . .	—	—	4006,17 = 50,08%	—	—	2450,00 = 49,00%	—	—	—	—	3500,00 = 70,00%	—	—
Herz	2,7	0,83	0,33	0,38	6,25	0,391	3,38	1,7	1,3	2,14	0,165	0,71	1,27
Lungen	4,2	6,38	2,53	2,11	3,91	0,089	2,11	3,8	4,7	1,28	0,027	0,42	2,03
Leber	17,7	28,55	11,32	18,89	34,06	0,383	18,89	13,5	10,5	28,57	0,272	9,52	13,73
Galle	1,0	0,06	0,02	0,17	0,31	0,016	0,17	0,45	0,85	1,50	0,176	0,55	0,19
Milz	0,4	0,85	0,34	0,51	0,94	0,470	0,51	1,6	0,35	1,36	0,389	0,45	0,44
Linke Niere	1,8	53,83	21,40	14,95	27,66	1,257	14,95	1,6	2,05	76,00	3,707	25,33	19,65
Rechte Niere	1,7	47,02	19,05	12,92	23,91	1,196	12,92	1,7	2,05	65,28	3,184	21,76	20,65
Testes	—	—	3,0	0,34	0,63	0,021	0,34	—	1,65	2,83	0,172	0,94	0,64
Dünndarm	—	16,55	6,57	1,00	9,1	0,020	1,00	6,1	8,8	7,43	0,084	2,47	5,33
Dickdarm	—	122,76	—	—	16,6	0,796	—	26,3	11,5	97,86	0,851	—	0,85
Gehirn	4,1	0,72	0,29	1,60	2,97	0,085	1,60	4,1	3,5	3,57	0,102	1,19	—
Blut, Serum ²⁾	12,5	2,55	0,018	—	—	—	—	7,0	4,0	—	—	—	—
Blut, Cruor ²⁾	5,5	0,55	0,010	—	—	—	—	4,0	0,17	0,025	—	—	—
Knochen ²⁾	9,0	3,92	0,044	—	—	—	—	9,0	16,00	0,178	ca 21,0	ca 19,0	ca 20,0
Muskel ²⁾	56,0	7,00	0,013	—	—	—	—	77,5	11,97	0,016	ca 6,0	ca 11,0	8,7
Haut	65,0	22,23	0,034	7,43	13,75	0,031	7,43	50,0	14,88	0,030	[103,57]	0,188	7,59
Rest des Körpers	—	60,94	—	—	68,91	—	—	—	—	—	75,57	—	—
Im ganzen Körper	—	374,74 = 4,7%	—	—	317,17 = 6,34%	—	—	—	—	—	486,24 = 9,27%	—	—
Totalsausscheidung (Urin und Faeces)	—	3433,85 = 42,92%	—	—	1782,36 = 35,65%	—	—	—	—	—	782,42 = 15,65%	—	—
vgl. Tabelle 21.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

¹ In der Berechnung des Totalgehaltes wurde der Dickdarm nicht berücksichtigt, weil er noch beträchtliche Mengen von Faeces enthielt. Bei Fall IV war ein Teil des BiOCl bei der Injektion sicher intracutan verabfolgt worden. Für die Berechnung wurde daher eine Reduktion von 103,57 bis 14,0 mg vorgenommen.

² Die Berechnung des Bi-Gehaltes von Blut, Knochen und Muskulatur im Verhältnis zum Gesamtgehalt des Körpers war nur ganz schätzungsweise möglich.

e) *Herz*. Es enthält auch nur kleine Mengen, etwa 1% des Gehalts des Körpers. Wenn vereinzelt wesentlich mehr gefunden wurde (so LOMHOLT Tab. 3, Kaninchen IV), so muß das wohl auf Analysefehlern beruhen.

f) *Lungen*. Auch die Lungen enthalten in der Regel nur kleine Mengen, etwa 2% des Gesamtgehalts des Körpers. Es muß jedoch angeführt werden, daß häufig bedeutend mehr gefunden wurde, sowohl von LEVADITI (Tabelle 5), LEVY und SELTER (Tabelle 4, Kaninchen II) als auch von GRUHZIT (Tabelle 6, Hund D), der eine ebenso starke Konzentration wie in den Nieren fand. Leider ist es unmöglich, hierfür eine befriedigende Erklärung zu geben. Es ist ausgeschlossen, daß der Blutgehalt von entscheidender Bedeutung sein kann.

g) *Darmkanal*. Der Dickdarm scheint oft recht beträchtliche Mengen zu enthalten, so daß sich die Konzentration bei ihm der der Nieren nähert, aber in solchen Fällen ist er mit einem Teil oder sogar mit allen seinen Faeces analysiert, was selbstverständlich eine exakte Würdigung unmöglich macht. Ohne Faeces enthält er nur mäßige Mengen. Der Gehalt des Dünndarms scheint etwas kleiner als der des Dickdarms zu sein, und dasselbe gilt vom Magen.

h) *Testikel*. Sie sind nur von LEVADITI untersucht, der ganz kleine Mengen fand, und von LOMHOLT, der gleichfalls nur etwas über 0,5% vom Gehalt des Körpers in beiden Testikeln fand.

i) *Speicheldrüsen*. Sie wurden von DALCHÉ und VILLEJAN und von LEVY und SELTER untersucht, die alle beträchtliche Mengen fanden.

j) *Knochengewebe*. Es wurde in mehreren Fällen von GRUHZIT untersucht, der recht bedeutende Mengen fand, so daß er das Knochengewebe für eine der Hauptaufspeicherungsstellen für Bi im Organismus ansieht. In den auf Tabelle 7 angeführten Versuchen überschritt die Bi-Konzentration die Konzentration in allen anderen Geweben und Organen, ausgenommen allein die der Nieren bedeutend.

In Anbetracht der großen Massen des Knochengewebes hätte diese Tatsache erhebliche Bedeutung. LOMHOLT konnte den genannten Befund jedoch nur teilweise bestätigen. Wenn das Knochengewebe auch bedeutende Mengen enthält, reicht seine Konzentration doch nicht an die der großen Abdominalviscera heran, und man darf im Knochengewebe kaum mit mehr als mit höchstens 20—25% des gesamten Bi-Gehalts im Körper rechnen (Tabelle 8).

k) *Muskelgewebe*. Es wurde im wesentlichen von GRUHZIT untersucht, der bei seinen ersten Untersuchungen recht große Werte fand (Tabelle 6), so daß er ursprünglich dem Muskelgewebe eine ähnliche Bedeutung wie dem oben als Aufspeicherungsstelle für Bi genannten Knochengewebe beilegte. Spätere Untersuchungen ergaben recht niedrige Werte, so daß diese Hypothese wohl verlassen werden muß, und dasselbe Resultat ergaben auch die Untersuchungen von LOMHOLT. Man kann kaum damit rechnen, daß sich wesentlich mehr als 8—10% der gesamten Bi-Menge in der Muskulatur abgelagert finden.

l) *Fettgewebe*. Dieses ist noch niemals untersucht worden. Vom Hg wissen wir, daß sich hier nur ganz unbedeutende Mengen finden.

m) *Haut*. Sie wurde zweimal von GRUHZIT untersucht (Tabelle 7), der recht bescheidene Werte fand, sowie dreimal von LOMHOLT, der in allen Fällen gut übereinstimmende Werte, von gleicher Größe wie GRUHZIT, fand. Man kann rechnen, daß etwa 7—8% des gesamten Bi-Gehalts in der Haut abgelagert werden.

n) *Feten* von Müttern, die während der Gravidität unter Bi-Behandlung gestanden hatten, enthalten immer mäßige Bi-Mengen (LEVY und SELTER) und das gleiche gilt von

o) *Placenta und Fruchtwasser* (LEVY und SELTER, Madame CABOUAT).

Über die Größe der Bi-Mengen, die während einer Bi-Kur, ohne die Vergiftungsgrenze zu überschreiten, im Organismus abgelagert werden können, unterrichten die auf Tabelle 8 angeführten Meerschweinchenversuche recht gut, da die hier angewandten Dosen gerade auf der Grenze dessen liegen, was vertragen wird. Zwei Tiere (II und IV) starben nach Verlauf einiger Tage, die anderen verloren etwas an Gewicht. Albuminurie wurde jedoch nur bei dem ersten und nur vorübergehend beobachtet. Es zeigt sich dabei, daß nach Verlauf von 6—9 Tagen diese Bi-Mengen, bei allen vier Tieren zusammen, ganz gleichmäßige Werte ausmachen, die alle recht nahe um 1,0 mg per Kilogramm schwanken.

Wismut in den Körperflüssigkeiten.

Außer in den Geweben findet sich Bi auch in den verschiedenen Körperflüssigkeiten. Das größte Interesse knüpft sich natürlich an sein Verhalten im Blut. Die Anwesenheit des Bi ist hier schon lange nachgewiesen, so von BERGERET und MAYENÇON. Aber es handelt sich immer nur um sehr kleine Mengen, die sich nur sehr annähernd quantitativ bestimmen lassen. AUTENRIETH fand nach Neowismulen 0,5 mg pro 100 g. LOMHOLT fand bei einer Reihe von Kaninchen 0,02—0,32 mg per 100 g. LEVY und SELTER konnten bei 3 Kaninchen nach intramuskulärer Injektion von Spirobismol 0,08, 0,1 und 0,37 mg per 100 g nachweisen. Bei seinen späteren genauer ausgeführten Versuchen an Meerschweinchen (vgl. Tab. 8) fand LOMHOLT etwas niedrigere Werte, nicht über 0,02 mg pro 100 g, trotz großer gleichzeitiger Ausscheidungswerte im Urin.

SEI und WEISE untersuchten den Bi-Gehalt des Blutes bei Kaninchen, die in der Regel intravenös 15 mg Bi₅ (Natriumtribismutyltartrat) per Kilogramm in wässriger Lösung bekommen hatten. Hier fand sich bei Kaninchen V (20 mg Bi per Kilogramm) in 100 g Blut nach 1/2 Stunde etwa 8,5 mg Bi; bei Kaninchen I nach 1 Stunde 0,17 mg, bei Kaninchen II nach 4 Stunden 0,17 mg; bei Kaninchen IV (20 mg per Kilogramm) 0,384 mg und bei Kaninchen III nach 18 Stunden 0,16 mg Bi. Diese Untersuchungen beziehen sich auf Blut, in das eine Bi-Lösung direkt eingespritzt war. Sie lassen sich daher auf gewöhnliche Verhältnisse kaum direkt übertragen. LEVADITI, GIRARD und MANIN (S. 566) untersuchten, in welchen Bestandteilen des Blutes Bi zu finden wäre (im Blut zweier Kaninchen fanden sie im einen Fall 1,5 µg in den Blutkörperchen und 9,0 µg im Serum — die gesamte Blutmenge war 57 ccm — im zweiten Fall 0,5 µg und 18 µg — die gesamte Blutmenge betrug 58 ccm), so auch LOMHOLT. Über die Befunde ist schon S. 241 eingehend berichtet.

Außer im Blut sind kleine Bi-Mengen in fast allen Körperflüssigkeiten nachgewiesen worden.

Galle. Schon WICHERT und BALZER konnten Bi in der Galle nachweisen, und dasselbe gelang später mehreren anderen, so FOURNIER und GUÉNOT (c) und LOMHOLT.

Speichel. Die S. 277 erwähnten Befunde von ansehnlichen Bi-Mengen in den Speicheldrüsen legen den Gedanken nahe, daß Bi auch mit dem Speichel ausgeschieden wird. Das ist erstmalig (1870) nachgewiesen von DEMBINSKY [LEVADITI (f) S. 82]. Später auch von DE BELLA (a), FOURNIER (c), JEANSELME, AZOULAY, CÉBRIAN u. v. a.

Schweiß. Bi wurde hier u. a. von DÉMELIN und FOURNIER (c) nachgewiesen.

Tränen. Hier wurde Bi von DÉMELIN nachgewiesen.

Milch. Der Anwesenheit von Bi in der Milch hat man einige Aufmerksamkeit geschenkt, weil sie für die Behandlung der Syphilis congenita von Bedeutung sein könnte. Sie wurde zuerst von HENRY und CHEVALIER (1839) und von LEWALD (1857) nachgewiesen, der Ziegen mit Wismutnitrat fütterte und schon

nach 36 Stunden Bi fand. Späterhin von HUGO MÜLLER, BLASS und KRATZEISEN bei einer Frau, die kurz vor der Niederkunft 10 Injektionen von „Nadisan“ Kalle, bekommen hatte. Sie fanden so bedeutende Mengen wie 2,5 mg pro 100 g Milch. Später wurde Bi in der Milch auch von DE BELLA (a) und BENTIVOGLIO nachgewiesen. LEVY und SELTER (b) konnten in 2 Fällen Bi in der Milch nachweisen, schätzungsweise etwa 1 mg pro Tag. Wenn Madame CABOUAT es nicht nachweisen konnte, so beruht das vielleicht auf einer zu wenig empfindlichen Technik. Auch PACIFICO konnte Bi in der Brustmilch nachweisen.

Spinalflüssigkeit. In Anbetracht der bedeutenden Rolle, die die Erkrankungen des zentralen Nervensystems für die Nosologie der Syphilis spielen, hat die Frage nach dem Übergang der verschiedenen anti-syphilitischen Mittel in die Spinalflüssigkeit immer sehr lebhaftes Interesse auf sich gezogen. Es hat sich gezeigt, daß sowohl Hg als auch Arsenik, wenn auch nur in sehr bescheidenen Mengen, nachgewiesen werden kann. Wenn die Meningen geschädigt waren, konnten sie jedoch etwas größer werden. Was das Wismut betrifft, so wurde die Frage nach seiner Anwesenheit sehr schnell und von einer großen Zahl von Untersuchern bearbeitet. Die ersten Berichte lauteten recht optimistisch und sprachen von recht ansehnlichen Befunden, so daß man schon anfang, dem Bi eine besondere Aufgabe für die Syphilis des Zentralnervensystems einzuräumen. Spätere, mit zuverlässigerer Technik ausgeführte Untersuchungen haben das jedoch nicht bestätigen können. Bi scheint sich in diesem wie in den meisten anderen Punkten ganz wie Hg zu verhalten.

Die Anwesenheit von Bi wurde zuerst von FOURNIER und GUÉNOT (c) und von DÉMELIN, später auch von JEANSELME konstatiert, der es schon 1½ Stunden nach einer intramuskulären Injektion von 15 cg K.-N.-W.-T. mittels des LÉGERSchen Reagens nachweisen konnte. Das gleiche gelang DE BELLA (a) und FERNANDEZ DE LA CRUZ. Auch HUGO MÜLLER, BLASS und KRATZEISEN konnten Spuren von Bi im Liquor nachweisen, ebenso BARBAGLIA, GENOESE, CITRON, FROST, MARIE und FOURCADE, MARIN AGRAMUNT (2 von 9 Fällen), TZUZUKI usw.

Fast alle diese Untersuchungen sind jedoch mit einer in Anbetracht der minimalen Mengen, um die es sich handelt, recht primitiven Technik ausgeführt worden. Man kann nicht ganz ausschließen, daß Irrtümer vorgekommen sein könnten. So haben verschiedene der oben genannten Autoren AUBRY-LÉGERS Reagens angewandt. Aber bei seiner Benutzung können sich unter Umständen kleine Mengen von freiem Jod ausscheiden, wodurch die Reaktion schwach positiv scheinen kann, ohne daß Bi wirklich vorhanden ist. Man muß daher wenigstens besondere Vorsichtsregeln anwenden, wie sie z. B. FABRÈGUE und BRESSIER angeben, die mit *essigsäuren* Flüssigkeiten arbeiten.

JEANSELME, der einer der ersten war, der ein positives Resultat erzielte, hat später, nachdem er auf diese Fehlerquellen aufmerksam geworden war, immer negative Resultate bekommen (31 Analysen, darunter viele mit pathologisch veränderten Meningen). JÄHNCKE und SCHÄCKER hatten nur einmal in 25 Fällen eine zweifelhafte Reaktion. KATZENELBOGEN hatte völlig negative Resultate, selbst bei stark pathologischen Veränderungen der Meningen. Er untersuchte 32 Proben von 27 Patienten, von denen 10 syphilitische Veränderungen im Zentralnervensystem hatten. Er meint übrigens, daß die therapeutische Wirkung auf Nervensyphilis vom Übergang des Bi in die Spinalflüssigkeit unabhängig sei. OLMER, ARNOUX und MASSOT untersuchten 5 Fälle nach den von FABRÈGUE und BRESSIER angegebenen Vorschriften, gleichfalls mit völlig negativem Resultat, und dasselbe gilt von SEZARY, BARBÉ und POMARET, die 4 Fälle untersuchten. Man darf hieraus wohl schließen, daß Bi höchstens in sehr schwacher Konzentration sich im Liquor findet.

VII. Histologische Untersuchungen über das Vorkommen von Wismut in verschiedenen Organen.

Außer dem quantitativen Bi-Gehalt in den verschiedenen Organen hat man auch versucht, Bi histochemisch in den Geweben nachzuweisen. An einigen Stellen gelingt das recht leicht, so in der Gingiva, wenn an dieser der gewöhnliche Bi-Saum aus Schwefelwismut sich befindet. Sonst mißlingt der Nachweis in der Regel, sei es nun, weil die Bi-Konzentration im lebenden Gewebe immer sehr gering ist, oder weil — wie das LEVADITI energisch betont (Ann. de l'Institut Pasteur, Bd. 60, S. 569) — es sich in Verbindungen befindet, wo das Metall „dissimulé“ ist, derart gedeckt, daß es mit den gewöhnlichen Einwirkungsmitteln, die bei seinen Untersuchungen mit Chininsulfat und KJ angewandt werden, nicht reagiert. Andere Untersucher haben jedoch an einzelnen Stellen im Organismus, wo die Bi-Konzentration besonders groß ist, eine mikroskopisch wahrnehmbare Ausfällung von Bi-Körnern hervorrufen können, so u. a. GINJI KOMAYA, doch nur für ganz bestimmte Bi-Präparate, nämlich Bi-Diasporal (kolloidales, hochdisperses $\text{Bi}(\text{OH})_3$) und nur bei intravenöser Injektion (l. c. S. 285), sowie unter besonderen Verhältnissen mitunter auch bei intramuskulärer Injektion von Bismuto-Yatren-A (Lösung von bismutyl-jod-oxychinolinsulfosaurem Natrium). GINJI KOMAYA konnte da mit seinen Methoden nach intravenöser Injektion von Bi-Diasporal Bi an mehreren Stellen in den Gefäßen (in den Lumina und in den Endothelien) sowie in den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber nachweisen. Die ganze Milzpulpa zeigt eine diffuse Reaktion. In den Nieren sieht man eine positive Reaktion in den Glomeruli, den Epithelien, den Harnkanälchen und den Lumina der Sammelröhren der Papille. In den Epithelien des Coecum und der Dickdarmschleimhaut finden sich bräunlichschwarze Körner von Bi-Sulfid. Die Form der Bi-Reaktion ist in den einzelnen Zellen verschieden. Die KUPFFERSchen Sternzellen zeigen meist eine feine Körnung. In den Capillaren der Lunge sind die Bi-Niederschläge grobkörnig, die Endothelien der übrigen Capillaren zeigen eine mehr diffuse Reaktion. In der Milzpulpa sieht man außer einer diffusen Reaktion noch feinkörnige intracelluläre Niederschläge. Die Endothelien der Glomeruli sowie die Epithelien der Harnkanälchen zeigen eine diffuse, die Cylinder in der Niere eine feinkörnige Reaktion. Bei intramuskulärer Injektion von Bi-Yatren war die Bi-Reaktion schwächer und inkonstant. Bei intraperitonealer Injektion von Néotrépol konnte ALOJZ CHURA Bi-Ausfällung nur im Dickdarm nachweisen, nämlich in Form von braunschwarzen Körnern und Schollen in der Tunica propria am Ende der Capillaren. Kleinere Körnchen finden sich auch im Epithel und in den Endothelien der Capillaren (Schwefelwismut).

Auch FRÄNKEL konnte bei Injektion von Spirobismol an Meerschweinchen und Kaninchen das Vorkommen von Bi-Pigment im reticulo-endothelialen System und im besonderen in den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber nachweisen. Der Vollständigkeit halber muß erwähnt werden, daß zahlreiche Verff. die Anwesenheit von Bi-Körnern in den Leukocyten und ebenso im Gewebe in der Umgebung der intramuskulären Bi-Injektionen konstatiert haben.

Auch GRÜNBLAT und FELDMANN meinen Wismut in den sog. Wismutzellen des Bodensatzes des Urin stark Bi-behandelter Kranken nachweisen zu können; große Epithelzellen mit grobgranuliertem Protoplasma und mit runden stark lichtbrechenden Einschlüssen, die sich mit Jodkalium gelbgrünlich färben.

CALIFANO fand, daß im Tumorgewebe Bi sich nur in dem Stroma, aber nicht in den Tumorzellen nachweisen läßt.

VIII. Die Ausscheidungswege des Wismuts.

Wie S. 267 erwähnt, tritt Bi in alle Flüssigkeiten des Organismus über, in besonderem Grad in die Exkrete, indem der Organismus sich durch diese von dem Stoff befreit.

So also findet sich Bi im *Schweiß*, aber nur in so kleinen Mengen, daß die Ausscheidung auf diesem Wege keine quantitative Bedeutung bekommt. Auch im *Speichel* finden sich kleine Mengen. Für die Körperausscheidung hat das jedoch keine Bedeutung, da praktisch aller Speichel heruntergeschluckt wird, und das in ihm enthaltene Bi wird sich daher in den Faeces wiederfinden, wenn es nicht absorbiert wird und zu erneuter Zirkulation gelangt. Man weiß nichts Sicheres darüber, wie weit und in welchem Umfang Bi etwa auf diese Weise im obersten Abschnitt des Magendarmkanals aufgesogen werden kann, wie das beim Hg der Fall ist. Man muß sich erinnern, daß der gesunde Magendarmkanal unter normalen Verhältnissen nur sehr kleine Bi-Mengen (s. S. 261) aufnimmt, während er große Hg-Mengen aufzunehmen vermag.

Die Hauptausscheidung des Bi geht durch die *Nieren* und durch den *Verdauungskanal* und die Drüsen, die ihr Sekret in diesen entleeren, vor allem die Leber, vor sich, ja man kann in der Praxis sicher damit rechnen, daß die gesamte Ausscheidung auf diesen beiden Wegen vor sich geht.

Daß eine bedeutende Bi-Ausscheidung auf diesen beiden Wegen stattfindet, hat man schon lange gewußt. Schon 1843 konnte ORFLA (l. c. S. 12—16) nachweisen, daß Bi im Urin ausgeschieden wird, und dasselbe gelang BERGERET und MAYENÇON. Sowohl FEDER MEYER wie namentlich STEINFELD und MEYER haben Bi sowohl im Urin als auch im Stuhl zu wiederholten Malen in ihren Versuchen nachweisen können, und namentlich im Urin sehr schnell nach der Injektion und in großen Mengen, so 8 mg Bi_2O_3 in 17 ccm Urin, 55 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,06 g Bi_2O_3 in Form des weinsauren Natronsalzes, in den Faeces dagegen nur in kleinen Mengen (l. c. S. 75 ff.). DALCHÉ und VILLEJAN fanden bei einem Meerschweinchen nach subcutaner Injektion kleine Bi-Mengen in Urin und Faeces; ebenso AKAMATSU.

Besonderes Interesse erhielt die Frage nach den Ausscheidungsverhältnissen des Bi durch die Einführung des Stoffes in die Syphilisbehandlung, da man in der Ausscheidungs-Geschwindigkeit einen brauchbaren Maßstab für die Schnelligkeit und Vollständigkeit finden zu können glaubte, mit der ein bestimmtes Präparat absorbiert wird. Die Ausscheidung im Urin ist es im besonderen, auf die man in dieser Beziehung sein Augenmerk gerichtet hat.

Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin bei der Syphilisbehandlung liegen jetzt schon in großer Menge vor, so u. a. von LEVADITI, AUTENRIETH und MAYER, DE BELLA (a), BENECH (a—c), BERNARD, BERLIS, CARDOSO, COLE, DELRUE, DÉMÉLIN, DUCREY, FOURNIER und GUÉNOT, GIEMSA, GOURFEIN, DE GRAEVE, GRUHZIT, HERMANN und NATHAN, HUCHARD, JEANSELME, BIRO ISTVAN, KÜRTHY und MÜLLER (a—e), LACAPÈRE, RESTOUX und BUGEARD, LAFAY und FERRAND, LEONARD (a—c), LEVY und SELTER (b), LOMBARDO (b), LOUWS, MARCUS, MILIAN, MRAES, MÜLLER, BLASS und KRATZEISEN, PAUTRIER (b), NIN POSADAS, SCHERBER, SEI (e), SERRA DA COSTA, SMILIANITCH, STRAUSS, LOMHOLT (c—g) u. v. a.

Meistens handelt es sich jedoch nur um ganz wenige und sporadische Untersuchungen. Nur eine verhältnismäßig geringe Zahl der oben genannten Untersucher hat gleichzeitig die Ausscheidung im Stuhl untersucht, so z. B. HUGO MÜLLER, BERLIS, ISTVAN, KÜRTHY und MÜLLER (a—e), DE BELLA (a), HERMANN und NATHAN, LEVY und SELTER, GRUHZIT, DELRUE, LOMHOLT (c—d) u. a.

Was die *Zustandsform des Bi im Stuhlgang* betrifft, so herrscht allgemeine Einigkeit in der Annahme, daß es bei der großen Menge H_2S , die immer im Darm vorhanden ist, Wismutsulfid sein muß.

Über die *Zustandsform im Urin* weiß man nicht so gut Bescheid. MILLAN und PÉRINS Hypothese, daß es in fein verteilter metallischer Form ausgeschieden werden dürfte, war auf die Beobachtung gestützt, daß in stark Bi-haltigem Urin sehr schnell ein dunkler Bodensatz — „metallisches Bi“ — zustande kommt, aber sie ist unhaltbar. Die richtige Erklärung für das Zustandekommen dieses Bodensatzes ist sicher die von FOURNIER, GUÉNOT und SCHWARZ angegebene, daß sich durch von Bakterien hervorgerufene Gärung Schwefelwasserstoff bildet und hierdurch Bi_2S_3 ausfällt. Jedenfalls findet es sich jedoch in einer ionogenen Form.

Wenn man Untersuchungen über die Bi-Ausscheidung bei einer oder der anderen Behandlungsart benutzen will, um daraus einen Schluß in bezug auf die Absorptionsgeschwindigkeit zu ziehen, hat es selbstverständlich eine sehr große Bedeutung, zu wissen, ob die Hauptmenge des ausgeschiedenen Bi sich im Urin oder im Stuhl findet. Die ersten Untersucher haben, wie oben erwähnt, aus praktischen Gründen sich darauf beschränkt, die Ausscheidung im Urin zu studieren. Diese ist weit leichter zu untersuchen als die Ausscheidung in den Faeces und geht auf eine regelmäßige Art und Weise vor sich, so daß sie auch einen besseren Eindruck zu geben vermag, in welcher Kurve die Absorption vor sich geht. Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin sind überhaupt ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zur Beurteilung der verschiedenen Eigenschaften der in der Therapie benutzten Präparate, indem sie gleichsam ein Spiegelbild der Schwankungen geben, die bei der Absorption stattfinden. Aber bevor man sie zur Beurteilung der absoluten Geschwindigkeit benutzen darf, mit der die Absorption vor sich geht, muß man natürlich die Größe des Prozentsatzes der Gesamtausscheidung kennen, die mit dem Urin stattfindet.

Von Untersuchungen über den Bi-Gehalt in den Faeces liegen nur relativ wenige größere Versuchsreihen vor, wo Urin und Stuhlgang regelmäßig täglich durch längere Zeit untersucht sind.

Die ersten umfassenderen Untersuchungen, wo beide Ausscheidungswege berücksichtigt sind, sind vom LOMHOLT an Kaninchen bei Wismutchininjodid und Wismuthydroxyd mittels der S. 255 beschriebenen radiochemischen Methode vorgenommen. Man könnte gegen die Anwendung von Kaninchen zur Untersuchung der Ausscheidung einwenden, daß deren Darmsystem anders gebaut ist als das des Menschen. Untersuchungen auf entsprechenden Gebieten, z. B. der Hg-Ausscheidung (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 120) deuten jedoch mit großer Bestimmtheit darauf, daß die wechselseitigen Verteilungsverhältnisse bei den beiden Ausscheidungswegen bei Kaninchen und Mensch nicht sehr voneinander abweichen.

Man sieht aus Tabelle 9 mit großer Deutlichkeit, daß *bedeutend mehr Bi mit dem Urin als mit den Faeces ausgeschieden wird, 2–4mal so viel*. Selbst wenn man die einzelnen Tage betrachtet, findet man nur in ganz wenigen Fällen größere Ausscheidung in den Faeces als im Urin. Die Ausscheidung im Urin geht etwas regelmäßiger vor sich als die Ausscheidung im Stuhl, obwohl das bei den angeführten Versuchen nicht sonderlich deutlich in Erscheinung tritt. Man bekommt folglich bei der Untersuchung der Urin-Ausscheidung eine Kurve, die bedeutend besser der Absorptionskurve entspricht als wie man sie bei Untersuchung der Ausscheidung im Stuhl erhält.

Ein ganz ähnliches Verhalten wie LOMHOLT fanden sowohl LEVY und SELTER bei mit Spirobismol (S. 304) behandelten Kindern, als BIRO ISTVAN bei Untersuchungen an Ratten und Kaninchen, die mit Injektionen verschiedener Bi-

Präparate behandelt waren (S. 300 u. 311). Beide benutzten AUTENRIETHS colorimetrische Methode. Ferner auch GRUHZIT und seine Mitarbeiter (S. 297 u. 309). KÜRTHY (S. 309) und so zu sagen alle späteren Untersucher DELBUE (S. 312) allein ausgenommen. Er fand fast gar nichts in den Faeces.

Um zu untersuchen, wie lange sich die Bi-Ausscheidung fortsetzt, wurde von LEVY und SELTER Urin und Stuhl bei einem Knaben untersucht, bei dem die Behandlung 6 Wochen vorher abgeschlossen war. Es fand sich während 24 Stunden im Urin 0,12 mg Bi, im Stuhl 0,14 mg Bi. Nach weitere 14 Tagen fanden sich im Urin 0,118 mg Bi und im Stuhl 0,114 mg Bi. Nach wieder 14 Tagen (im ganzen 2¹/₂ Monat) wurde eine noch stärkere Ausscheidung konstatiert.

Tabelle 9. Wismutausscheidung bei Kaninchen. (Nach LOMHOLT.)

	Bi-Menge in mg in			Total
	Tag	Urin	Faeces	
Kaninchen I: Gewicht 1900 g. Bekam die 7 ersten Tage 7 i. m. Injektion von Bi-Chininjodid in Ölemulsion à 2,65 mg Bi (im ganzen 18,55 mg Bi). Am 11. Tage getötet.	1.	0,07	0,01	0,08
	2.	0,31	0,01	0,32
	3.	0,31	—	0,31
	4.	0,25	0,16	0,41
	5.	?	0,16	0,16
	6.	0,35	0,31	0,66
	7.	0,32	0,21	0,53
	8.	?	0,18	0,18
	9.	0,39	0,11	0,50
	10.	0,17	—	0,17
Im ganzen	Inhalt	2,17	1,15	3,32
		65,36%	34,64%	
K. II: Gewicht 1500 g. Bekam die 9 ersten Tage i. m. Injektion von Bi-Chininjodid in Ölemulsion à 2,50 mg (im ganzen 22,5 mg Bi). Am 12. Tage getötet.	1.	0,08	0,05	0,13
	2.	0,03	0,05	0,08
	3.	0,04	0,04	0,08
	4.	0,07	0,06	0,13
	5.	0,04	0,08	0,12
	6.	—	—	—
	7.	0,20	0,07	0,27
	8.	0,21	0,07	0,28
	9.	0,62	0,05	0,67
Im ganzen	Inhalt	1,29	0,47	1,76
		73,30%	26,70%	—
K. III: Gewicht 1770 g. Bekam die 10 ersten Tage Injektion von Bi-Chininjodid in Ölemulsion à 1,55 mg Bi (im ganzen 15,5 mg Bi). Getötet am 14. Tage.	1.	0,01	0,03	0,04
	2.	0,03	0,01	0,04
	3.	0,06	0,03	0,09
	4.	0,08	0,03	0,11
	5.	0,08	0,08	0,16
	6.	0,08	0,05	0,13
	7.	0,17	0,06	0,23
	8.	0,20	0,05	0,25
	9.	0,22	0,08	0,30
	10.	0,14	0,05	0,19
	11.	0,14	0,04	0,18
	12.	0,13	0,04	0,17
	13.	0,13	0,04	0,17
Im ganzen	Inhalt	1,47	0,59	2,06
		71,36%	28,64%	—

Tabelle 9 (Fortsetzung).

	Bi-Menge in mg in			Total
	Tag	Urin	Faeces	
K. IV: Gewicht 2680 g. Bekam die 9 ersten Tage i. m. Injektion von Bi(OH) ₃ in Ölemulsion à 3,8 mg Bi (im ganzen 34,20 mg Bi). Getötet am 15. Tage.	1.	0,14	0,00	0,14
	2.	0,28	—	0,28
	3.	0,20	0,14	0,34
	4.	0,26	0,23	0,49
	5.	0,30	0,09	0,39
	6.	0,49	0,23	[0,72
	7.	0,35	0,21	0,56
	8.	0,35	0,19	0,54
	9.	0,28	0,14	0,42
	10.	0,42	—	0,42
	11.	0,33	0,40	0,73
	12.	0,23	0,16	0,39
	13.	0,44	0,14	0,58
	14.	0,30	0,42	0,72
	Im ganzen	Inhalt	4,37	2,35
		65,03%	34,97%	
K. V: Gewicht 2460 g. Bekam in 8 Tagen i. m. Injektion von Bi(OH) ₃ in Ölemulsion à 16,0 mg Bi (im ganzen 128,0 Bi). Getötet am 12. Tage.	1.	0,06	0,00	0,06
	2.	0,30	0,04	0,34
	3.	0,36	0,06	0,42
	4.	0,09	0,16	0,25
	5.	0,51	0,09	0,60
	6.	0,54	0,15	0,69
	7.	0,53	0,22	0,75
	8.	0,54	0,34	0,88
	9.	0,87	—	0,87
	10.	0,86	0,17	1,03
	11.	0,40	0,08	0,48
	Im ganzen	Inhalt	5,06	1,31
		79,43%	20,57%	

IX. Absorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der verschiedenen gewöhnlich angewandten Wismutverbindungen bei intramuskulärer Injektion.

Allgemeines Verhalten.

Wie früher erwähnt, hat es sich als unmöglich erwiesen, in regelmäßiger Weise dem Organismus die für eine kräftige therapeutische Wirkung notwendigen Mengen von Bi durch Einreibung in die Haut oder durch Verabfolgung per os zuzuführen. Man hat sich daher auf eine Behandlung mit Injektionen beschränken müssen, und hier wiederum haben sich die intramuskulären Injektionen als die bestgeeigneten erwiesen.

Das Ziel bei der intramuskulären Injektion von Bi-Verbindungen ist, sie durch die Einwirkung des Muskelgewebes auf die von LEVADITI beschriebenen Eiweißverbindungen zu überführen (s. S. 236). Die Schnelligkeit und Vollständigkeit, womit das geschieht, ist für die verschiedenen Präparate außerordentlich verschieden. Eine ganze Reihe von Faktoren spielt hier mit. Am schnellstens und vollkommensten geht die Umbildung bei Injektion wässriger

Bi-Lösungen vor sich [LEVADITI (Ann. de l'Institut PASTEUR Bd. 60, S. 569)]. Das ist leicht zu verstehen, denn bei diesen wird die intimste Berührung zwischen dem Muskelgewebe und den Bi-Ionen und über eine große Fläche hin erreicht. Hierbei wird ein ideales Verhältnis für eine schnelle und vollständige Absorption der Verbindungen erreicht, die sich bei gegenseitiger Einwirkung der Albumenstoffe und Bi-Ionen bilden, da Bi in wässriger Lösung in der Regel recht stark ionisiert ist. Der schnellen Absorption folgt auch eine schnell eintretende, starke parasitocide Wirkung. V. PETKOWITCH, HALYETSKA (l. c. S. 47) fand so bei seinen Versuchen mit Hühnerspirillose eine pro dosi 6–8 mal so starke Wirkung von wasserlöslichen als von den in Öl suspendierten, wasserunlöslichen Bipräparaten. Wenn die löslichen Verbindungen trotzdem nun nicht mehr viel benutzt werden, so liegt das an ihrer in ausreichenden Dosen immer beträchtlichen Schmerzhaftigkeit.

Bei den Präparaten, die in *Suspension* injiziert werden, kann die Berührung nicht so intim werden, da Bi in fester Form vorhanden ist. Selbst wenn Bi sehr fein verteilt ist, kann die Berührungsfläche nicht so groß werden, daß sie mit einer Lösung verglichen werden kann. Von den Faktoren, die Einfluß auf die Absorptionsgeschwindigkeit der verschiedenen unlöslichen Bi-Präparate haben, die in Suspension injiziert werden, verdienen folgende besonders angeführt zu werden:

1. *Löslichkeit*. Von entscheidender Bedeutung für die Absorptionsgeschwindigkeit sind ihre Löslichkeitsverhältnisse. Diese hängen wiederum von den Bindungsverhältnissen ab, ob es sich um eine komplexe Verbindung handelt, wie z. B. die Tartrate, oder um ein einfaches Salz, wo sich das Bi als Ion findet (in der Regel Bismuthyl-Ion $\text{Bi} = \text{O}$), teils bei den salzartigen Verbindungen vom Charakter des Anion.

Fast alle nicht komplexen, in der Therapie verwendbaren Bi-Verbindungen sind in Wasser recht schwer löslich. Aber es gibt beträchtliche Gradunterschiede, und nach allem, was man hat konstatieren können, scheint es, daß die Löslichkeit so ziemlich ähnliche Reihenfolgen aufweist, wie sie für die Absorption gelten. Die Verbindungen, die besonders langsam aufgesaugt werden, wie Bi-Sulfid und Bi-Carbonat, sind Verbindungen, deren Löslichkeit in Wasser besonders gering ist. Leider liegen keine eingehenden Untersuchungen über die Löslichkeitsverhältnisse für solche Verbindungen vor, die in der Syphilisbehandlung zur Anwendung kommen.

Für die Aufnahme der Bi-Verbindungen vom Organismus spielt es außerdem eine wichtige Rolle, daß ihre Löslichkeit in eiweiß- und chlorenatriumhaltigen Flüssigkeiten bedeutend größer als in reinem Wasser ist.

Es liegen allerdings auch hier keine systematischen *quantitativen* Untersuchungen über die Löslichkeit der Bi-Verbindungen in eiweißhaltigen und salzhaltigen Flüssigkeiten vor, aber es ist doch von vornherein natürlich damit zu rechnen, daß die Reihenfolge, was die Löslichkeit betrifft, hier dieselbe wie für die Löslichkeit in destilliertem Wasser wird.

Man hat den Gedanken ausgesprochen, daß die Bildung von Milchsäure, die ja in allen Muskelgeweben während der Arbeit stattfindet, für die Auflösung der injizierten Bi-Verbindungen eine entscheidende Rolle spielen könnte. Es ist nun bekannt, daß organische Säuren viele dieser Verbindungen auflösen. Die Milchsäure-Konzentrationen, die im Muskelgewebe vorkommen, sind jedoch so niedrig (maximal 1⁰/₁₀₀), daß man sich schwer vorstellen kann, daß sie irgendwelche größere Rolle für die Auflösung spielen sollten, jedenfalls von Präparaten, die, wie die meist angewandten, an Säuren gebunden sind, die an sich bedeutend stärker sind (Subnitrate, Oxychloride usw.) als

Milchsäure selbst. Eher könnte man sich denken, daß schwache Milchsäurekonzentrationen auf die Sauerstoffverbindungen des Bi einwirken könnten [Bi-Hydroxyd ($\text{Bi}(\text{OH})_3$), Bi-Oxyhydrat (BiOOH), Bi-Oxyd (Bi_2O_3)]. Die Erfahrung zeigt jedoch, daß diese letzteren Verbindungen in keiner Weise besonders schnell aufgenommen werden, was es etwas unwahrscheinlich macht, daß die Milchsäurebildung eine maßgebende Rolle für die Bi-Aufnahme spielen sollte.

Wenn es auch so ist, daß Milchsäure — ebenso wie Weinsäure — eine CHOH -Gruppe enthält, und daher wie diese in alkalischen Flüssigkeiten komplexe, lösliche Verbindungen mit Bi bilden kann, so wird dies wohl in der Praxis kaum irgendwelche Rolle spielen, da die Voraussetzung für die Bildung dieser komplexen Verbindungen eben eine *alkalische* Reaktion ist.

2. *Die Körnergröße oder Feinteilung.* Je feiner verteilt das betreffende Präparat ist, desto schneller wird die Absorption vor sich gehen, weil die Oberfläche sich vergrößert und dabei sowohl die Einwirkung des Gewebes wie die Lösung erleichtert wird.

LOMHOLT hat eine Reihe vergleichender Untersuchungen mit intramuskulären Injektionen von BiOCl in wässriger Aufschwemmung vorgenommen, die in verschieden feiner Verteilung intramuskulär gegeben wurden. Es ergab sich, daß ein inniger Zusammenhang zwischen der Schmerzhaftigkeit der Injektionen und der Feinteilung des Präparates besteht. Bei einer Körnergröße von etwa $3-4 \mu$ waren die Injektionen in Dosen von $15-20 \text{ cg}$ in der überwiegenden Zahl der Fälle fast schmerzfrei; bei einer Körnergröße von etwa 2μ wurden sie auch noch einigermaßen vertragen, so daß sich das Präparat ohne größere Schwierigkeit in der Praxis anwenden ließ. Ging die Körnergröße auf etwa $0,5-1,0 \mu$ herab, waren die Injektionen in den meisten Fällen deutlich schmerzhaft, selbst in Dosen von $5-10 \text{ cg}$, in einigen Fällen sogar recht beträchtlich. Bei Röntgenuntersuchungen zeigte sich derselbe Unterschied. Während die zwei größeren Körnergrößen oft recht kompakte Schatten gaben, die sich in einzelnen Fällen mehrere Monate halten konnten, war nach der feinsten Suspension bei einer Reihe von Aufnahmen nach einer Serie von Injektionen nur ausnahmsweise ein schwacher Schatten zu sehen, und das selbst, wenn nur 24 Stunden nach der letzten Injektion verstrichen waren; dieses Verhalten war besonders auffällig, wenn eine dünne Aufschwemmung, z. B. $3-4\%$, angewandt wurde.

Dieser sicher überaus wichtige Umstand wurde von den meisten Untersuchern nur wenig berücksichtigt.

Von maßgebender Bedeutung für das Schmerzgefühl ist auch die „Frischheit“ des Präparats. Ganz frisch gefälltes, nicht eingetrocknetes BiOCl ist immer etwas schmerzhaft, selbst bei einer Körnergröße von $3-4 \mu$. Altes, eingetrocknetes und dann erst wieder verriebenes BiOCl ist mit der genannten Körnergröße dagegen fast immer schmerzlos. Wahrscheinlich werden die Krystalle mit der Zeit größer.

3. *Die Art der Aufschwemmungsflüssigkeit.* Die zur Verwendung kommenden Aufschwemmungsflüssigkeiten sind hauptsächlich Wasser (eventuell mit Zusatz von etwas Gummi arabicum, Glykose oder Glycerin), Pflanzenöle und Paraffinöle. Man kann sich von vornherein sagen, daß wäßrige Aufschwemmungsflüssigkeiten bessere Absorptionsverhältnisse als ölartige geben müssen. Wasser wird fast augenblicklich vom Muskelgewebe absorbiert und gibt daher schnell einen direkten Kontakt zwischen den Bi-Partikelchen und dem Gewebe resp. den Gewebsflüssigkeiten. Öl wird dagegen sehr langsam absorbiert, Pflanzenöle erst im Laufe vieler Monate (BRISSEY, Thèse 1907. p. 77, BINET u. v. a.) und Paraffin-

öle überhaupt nicht (BRISSEY, l. c., SAKURANE, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 80, S. 401. 1892). Diese Verhältnisse sind von alters her von der Hg-Behandlung bekannt. Sie machen sich selbstverständlich auch beim Bi geltend. Man sieht hier ebenso, daß Ölaufschwemmungen bedeutend langsamer als wäßrige absorbiert werden. Überhaupt zeigen die Untersuchungen, daß Ölaufschwemmungen oft sehr langsam absorbiert werden. LEVADITI fand z. B., daß nach intramuskulärer Injektion von Trépol (K.-N.-W.-T. in Öl) in die Extremitätenmuskulatur von Kaninchen Bi noch nach 210 Tagen an der Injektionsstelle nachgewiesen werden kann. Von derartigen Beobachtungen liegen viele besonders mit Röntgenaufnahmen vor (s. S. 316), obwohl das doch eine recht grobe Untersuchungsmethode ist, die den Nachweis von kleinen Bi-Mengen meistens nicht zuläßt.

Ein Umstand, mit dem man auch rechnen muß, ist die Neigung der meisten Bi-Verbindungen, sich mehr oder weniger schnell mit organischen Stoffen umzusetzen, und zwar bei den verschiedensten Aufschwemmungsmitteln. Besonders hat man seine Aufmerksamkeit auf Emulsionen von Wismuthydroxyd resp. Wismutoxyhydrat in Pflanzenölen gerichtet, da es sich gezeigt hat, daß sich Wismutseifen mit den Fettsäuren des Öls in bedeutendem Umfang bilden (PRON u. a.). Man hat hierin sogar die Erklärung dafür gesucht, daß diese Aufschwemmungen oft besonders weitgehende Destruktionen der Glutäalmuskulatur hervorrufen. Auch mit Kohlehydraten und mit Glycerin kann Bi auf verschiedene Weise chemische Verbindungen eingehen.

Bei vergleichenden Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin bei Injektion verschiedener Bi-Präparate ($\text{Bi}(\text{OH})_3$, Wismutchininjodid und K.-N.-W.-T.) in wäßrigen Aufschwemmungen (resp. Lösungen) und in Olivenöl fand LOMHOLT bei Betrachtung 14tägiger Perioden sehr bedeutende Verschiedenheiten. Für $\text{Bi}(\text{OH})_3$ war das Verhältnis der Ausscheidungsschnelligkeiten wie 7 : 1, für Wismutchininjodid wie 3 : 1 und für Kalium-Natrium-Wismuttartrat (löslich) 2 : 1 (s. weiter Abb. 1—6 mit Tabellen). Entsprechende Erfahrungen wurden von SERRA-COSTA gemacht.

Dagegen konnten GRUHZIT, TENDICK und SULTZBERGER keine Verschiedenheiten in der Absorptionsgeschwindigkeit von Wismutsubsallylat konstatieren, mochte dieses nun in destilliertem Wasser oder in Öl aufgeschwemmt gewesen sein (l. c. S. 91). Ihre Untersuchungen wurden an Hunden durch Analyse der Injektionsstellen nach Verlauf verschiedener Zeit vorgenommen, und sie konnten auf diese Weise keinen deutlichen Unterschied zwischen wäßrigen und öligen Aufschwemmungen konstatieren. Ihr Befund war jedoch überhaupt sehr geringfügig. Schon nach 8—14 Tagen fanden sie in der Regel nur 20—40% an der Injektionsstelle. Für wäßrige Aufschwemmungen wurden nur 4 Analysen vorgenommen. Nach 21 Tagen fanden sich nur 0,03%, nach 17 Tagen 6,9%, nach 14 Tagen 4,5%, nach 8 Tagen 58,9%; es wurden also nur in einem einzigen Falle nennenswerte Mengen wiedergefunden.

Eine endgültige Beurteilung dieser Verhältnisse erfordert jedoch noch viele Untersuchungen. Die Absorptionsschnelligkeit scheint überhaupt und ganz besonders bei Ölsuspensionen eine sehr schwankende und unregelmäßige zu sein.

4. *Die Konzentration der Aufschwemmungsflüssigkeiten.* Sehr konzentrierte Aufschwemmungen werden in der Regel eine starke, aber wenig ausgebreitete Gewebnekrose hervorrufen. Eine solche gibt nicht sehr gute Absorptionsbedingungen. Die Absorptionsfläche ist klein, und da Bi stark konzentriert vorkommt, wird die Nekrose des Muskel-Gewebes sehr intensiv und die entzündungsartige Reaktion im umgebenden Gewebe gleichfalls sehr stark.

Es bildet sich eine kompakte recht breite Entzündungszone, und durch diese geht die Absorption nicht sonderlich gut vor sich. Im Gegensatz dazu kann man z. B. durch Röntgenogramme, wie sie LOMHOLT mit wäßrigen Aufschwemmungen von BiOCl in verschiedenen Konzentrationen vorgenommen hat, konstatieren, daß voluminöse dünne Aufschwemmungen, die sich über eine große Gewebsfläche verteilen, sehr schnell absorbiert werden. Doch muß man dabei bedenken, daß die größere Ausbreitung an sich die Intensität des Röntgenschattens schwächt.

5. *Der Ort der Injektionsstelle.* Untersucht man an Tieren die Schnelligkeit, mit der Bi von der Injektionsstelle entfernt wird, wird man sehr beträchtliche Verschiedenheiten bei den einzelnen Injektionen erkennen, und zwar solche, die im wesentlichen von den anatomischen Verhältnissen der Muskelstelle herrühren, wo die Flüssigkeit entleert ist, und von der Art, wie sie sich zwischen den Muskelfasern verteilt. Auch die Art der Muskeln und ihrer Funktion scheint eine große Rolle zu spielen. In aktiven Muskelgruppen, wie z. B. den Extremitätenmuskeln, findet die Absorption schneller statt als z. B. in der Lumbalmuskulatur.

In vielen Fällen wird man an der Injektionsstelle einen kleinen ovalen, wohl abgegrenzten Herd sehen, in anderen Fällen sind die Grenzen ganz verwischt. In anderen Fällen hat der Herd die Form einer Fläche oder eines Streifens. In einigen Fällen liegt der Herd mitten in der Muskulatur, in anderen ist die Flüssigkeit in das lockere Bindegewebe zwischen zwei Fascienblättern entleert usw. Die Mannigfaltigkeit der Formen ist unbegrenzt und variiert nicht nur mit dem Quantum, der Konsistenz und der Zusammensetzung des injizierten Präparates, sondern kann selbst beim selben Präparat und derselben Technik weit mehr variieren, als man von vornherein denkt. Es besteht kein Zweifel, daß eine der allerwichtigsten Ursachen für die Unregelmäßigkeit der Wirkungen der intramuskulären Behandlung hier zu suchen ist. Wie groß die Unregelmäßigkeiten in Wirklichkeit sind, wird erst klar, wenn man die Injektionsmasse mit einem leicht sichtbaren Farbstoff mischt, der nicht absorbiert wird, z. B. mit Ruß.

Die Schnelligkeit, mit der Bi von der Injektionsstelle entfernt wird, kann exakt nur bestimmt werden, wenn man an Versuchstieren eine quantitative Analyse der Bi-Menge vornimmt, die nach einer bestimmten Zeit noch zurückgeblieben ist. Man kann allerdings auch die bedeutend leichtere Untersuchungsmethode mit Röntgenogrammen der Injektionsstelle benutzen. Diese Methode ist jedoch, wie später auseinander gesetzt werden soll, weniger empfindlich und mit beträchtlichen Fehlerquellen behaftet. Gleichwohl gibt sie jedoch Resultate, die in den Hauptzügen mit den auf dem obengenannten Weg gefundenen ziemlich harmonieren. Auf beiden Wegen wird man zum selben Resultat kommen, daß die Absorptionsgeschwindigkeit und besonders bei den Öl-emulsionen außerordentlich stark variiert. In einzelnen Fällen sieht man bei letzteren eine recht schnelle Absorption, aber in der Regel wird sich Bi in großen Mengen an der Injektionsstelle nach mehreren Wochen und oft nach mehreren Monaten noch wiederfinden. Diese Variationen in der Resorptionsgeschwindigkeit können erstaunlich groß sein, so daß z. B. LEVADITI nach Injektionen von Kalium-Natrium-Wismuttartrat in öliger Lösung bei Kaninchen absorbiert fand: nach 1 Tag: 30,7%, nach 6 Tagen: 21,0%, nach 13 Tagen: 23,5%, nach 20 Tagen: 17,1%, nach 25 Tagen: 18,3%, also eine Absorptionskurve, die beinahe entgegengesetzt verläuft, als man erwarten sollte. Bei ihren Untersuchungen an Kaninchen über die Resorptionsgeschwindigkeit für Spirobismol (Mischung von K.-N.-W.-T. mit Wismutchininjodid) hat auch LENE GRUMACH derartig beträchtliche Unregelmäßigkeiten gefunden, daß nach

8 Tagen 37⁰/₀, aber nach 14 Tagen nur 24⁰/₀ absorbiert waren. Für Bismogenol (Wismutsubsalicylat) waren die Befunde regelmäßiger. Auch GRUHZIT hat einige Untersuchungen an Hunden über die Absorption, namentlich von Wismutsubsalicylat vorgenommen; er fand für diesen Stoff — und übrigens auch für andere Verbindungen — in den meisten Fällen fast vollständige Absorption nach 14 Tagen, aber vor diesem Zeitpunkt fand auch er sehr beträchtliche Schwankungen von einem Fall zum anderen (bis zu 100⁰/₀) nach Verlauf derselben Zeit (GRUHZIT, TENDICK und SULTZABERGER S. 90).

Auch LOMHOLT (c—d) fand bedeutende Unregelmäßigkeiten bei seinen Untersuchungen, die an 3 Kaninchen vorgenommen wurden, die Wismutchininjodid in Öl erhielten, und noch größere bei 4 Kaninchen, die Bi(OH)₃, gleichfalls in Öl, bekamen. Jedes Kaninchen bekam 6—10 Injektionen in die Extremitätenmuskulatur. Zum großen Teil beruhen diese Unregelmäßigkeiten sicher darauf, daß die Excisionen inkomplett waren, weil die Gewebsreaktion (besonders bei Bi(OH)₃) so gering ist, daß zu wenig excidiert war. Bei Wismutchininjodid ist sie in der Regel so stark, daß man in den meisten Fällen einen Injektionsherd finden wird, der sich recht wohl abgrenzen läßt. Bei Bi(OH)₃ ist er dagegen meist wenig ausgesprochen. Man sieht eine ausgedehnte, schlecht abgegrenzte Gewebsreaktion, indem die Muskulatur an einer großen Partie makroskopisch ein Aussehen ungefähr wie gekochte weiße Fischfarce bekommen hat.

Zur Kontrolle, wie weit in die Muskulatur hinein eine solche kleine Injektionsmasse, die bei diesen Versuchen nur 0,2—0,3 ccm betrug, sich ausbreitete, wurde eine ergänzende Untersuchungsreihe vorgenommen, wo zur Emulsion, wie oben erwähnt, etwas Ruß getan war. Es ergab sich, daß Bi(OH)₃ in Olivenöl sich schnell über ein sehr großes Areal, manchmal 8—10 cm² ausbreitet, und daß es namentlich große Neigung zeigt, sich in das lockere Bindegewebe zwischen den Perimysien der Muskelbündel und zwischen den Fascienblättern auszubreiten. Diese Tatsache der Ausbreitung fast ausschließlich zwischen den Blättern des Perimysiums wird in einer ganz neuen Arbeit von OETTINGER und seiner Mitarbeiter stark hervorgehoben. Wenn auch eine starke Ausbreitung an sich als etwas Gutes betrachtet werden muß, so leuchtet doch ein, daß eine Ausbreitung dieser Art nicht zweckmäßig ist. Die Absorptionmöglichkeiten für Bi, das in dem lockeren, zell- und gefäßarmen Bindegewebe zwischen zwei Fascienblättern verstreut liegt, sind sicher nicht gut.

Sehr wichtig ist es, daran zu erinnern, daß die kleinen Mengen von Ölsuspensionen, die bei Kaninchen eingespritzt werden, immer beträchtlich schneller absorbiert werden als entsprechende Dosen beim Menschen, und zwar aus rein physikalischen Ursachen. Sie werden besser und schneller verteilt.

In der Praxis kann man bei Patienten selbstverständlich nicht kontrollieren, wie die Verhältnisse sich für jede einzelne Injektion in dieser Hinsicht gestalten. Man muß sich darauf beschränken, die Injektionen möglichst mitten in das Muskelgewebe zu machen. Fällt die Injektion ganz außen in das subcutane Fettgewebe, wie das namentlich an sehr fetten Kranken geschehen kann, wird sich die Absorption bedeutend verzögern. Subcutane Injektionen werden immer bedeutend langsamer als intramuskuläre absorbiert und sind zugleich viel schmerzhafter. Noch langsamer wird die Absorption, wenn sich in der Umgebung der Injektionsstelle allmählich Granulationsgewebe bildet. Man sieht bei Röntgenuntersuchungen oft, daß solch ein Injektionsherd wie eine kompakte Masse lange Zeit, ja monatelang liegen bleiben kann. Das beruht in den meisten Fällen sicher darauf, daß er in Granulationsgewebe eingekapselt worden ist. In einigen Fällen gerät das Zentrum in purulente Zerfall, und es können sich auf diese Weise größere und kleinere

Abscesse bilden. In diesem Eiter kann man ansehnliche Mengen von Bi finden, selbst lange Zeit nach Verabfolgung der Injektion. Es besteht kein Zweifel, daß die Absorptionsgeschwindigkeit sofort nach der Injektion von den frisch lädierten Gewebsflächen aus am stärksten ist. Ist erst einige Zeit vergangen, daß die Gewebsreaktion in Gang gekommen ist, und daß sich Granulationsgewebe zu bilden begonnen hat, so geht es weit langsamer, ja, die Absorption scheint in diesen Fällen, wie oben erwähnt, während langer Perioden fast ganz stillstehen zu können. Man sieht auf dem Röntgenbild den Schatten einer Injektion Monat für Monat fast unverändert stehen bleiben. Dieses Verhalten bedingt bei der Anwendung langsamer absorbierbarer Stoffe einen bedeutenden Nachteil, weil bei ihnen die Gelegenheit zur Abkapselung besonders groß ist.

Bei der umfangreichen Diskussion, die über die Wahl des Injektionspräparates geführt wird, findet man oft angeführt, daß man Präparate wählen muß, die langsam absorbiert werden, weil die Bi-Wirkung einen sich lang hinziehenden „chronischen“ Charakter hat. Das ist jedoch kein entscheidendes Argument. Man kann eine ebenso lange dauernde Wirkung beim Gebrauch von Präparaten erzielen, die schnell absorbiert werden, wenn man die Injektionen nur lange genug fortsetzt. Das Organ-Gewebe selbst wird nach deren Aussetzen dann gleichwohl eine geraume Zeit lang mit Bi gesättigt sein infolge der „Remanenz“ dieses Stoffes, seiner Aufmagazinierung in den Geweben (s. oben Tabelle 8). Wenn die langsam absorbierbaren Präparate nicht das Ideal sind, so liegt das daran, daß die „Absorptionsträgheit“ in den meisten Fällen Unregelmäßigkeit und Unvollständigkeit bedeutet. Wo man eine möglichst intensive Sättigung des Organismus beabsichtigt mit einem toxischen Stoff, ohne jedoch eine Intoxikation hervorzurufen, ist gerade die Unregelmäßigkeit in der Absorption des angewandten Mittels die größte Schwierigkeit. Man läuft im gleichen Maße das Risiko einer zu schwachen Sättigung des Organismus mit geringer therapeutischer Wirkung und einer zu starken mit Intoxikation. Wenn alles in der Praxis doch so relativ gut geht, liegt die Ursache wohl darin, daß bei einer Reihe von Injektionen die verschiedenen Unregelmäßigkeiten einander kompensieren. Aber selbstverständlich hat man in dieser Beziehung keine Garantie. Man wird immer das Risiko einer tödlichen Intoxikation von den nicht absorbierten Depots laufen (JÖRGEN, MUNCK), und wenn man ab und zu als Beweis der Ungiftigkeit eines Präparates angeführt finden kann, daß eine kolossale Überdosierung ohne Vergiftung verlief (PRATER, BRUCK), ist das ein zweifelhaftes Lob. Das bedeutet nur, daß das Präparat sehr langsam oder sehr unregelmäßig absorbiert wird. Je mehr man sich vom Injektionsmoment entfernt, desto größer wird die Unregelmäßigkeit werden. Wenn die langsam absorbierbaren Verbindungen so stark Terrain gewonnen haben, verdanken sie dies hauptsächlich ihrer relativen Schmerzfreiheit. Schmerzen sind immer Ausdruck für eine lebhafte Gewebsreaktion und werden sich nur in geringem Grad bei Präparaten melden, die langsam reagieren, ja die Schmerzhaftigkeit ist fast ein Maß für die Intensität der stattfindenden Gewebsreaktion. Man muß jedoch daran denken, daß auch andere Verhältnisse bei der Injektionsflüssigkeit als der Bi-Gehalt selbst Schmerzen verursachen können, so z. B. ein Überschuß von Säuren oder Alkali, oder ein osmotischer Druck, der von dem des Gewebes wesentlich abweicht.

Bei Präparaten, die schnell und vollständig absorbiert werden, spielen kleine Unregelmäßigkeiten praktisch keine Rolle.

X. Absorption und Ausscheidung intramuskulär injizierter, wasserlöslicher Wismutverbindungen.

Alkali-Wismuttartrate.

Relativ wenige Bi-Präparate sind in Wasser löslich. Die gewöhnlich angewandten sind die Doppeltartrate, indem nur sehr wenige der anderen löslichen Verbindungen nennenswerte klinische Verwendung gefunden haben (siehe jedoch Natrium-Wismut-Thioglycollat S. 297).

Von Tartraten sind dagegen zahlreiche untereinander recht abweichende Präparate gebraucht worden. Unter anderen besteht ein beträchtlicher Unterschied in der Größe des Bi-Gehalts, der von 23% (CALCAGNO) bis 64% (Trépol) variieren kann. Die meisten enthalten etwa 50%. In einigen Fällen werden Präparate angewandt, die sowohl Kalium als auch Natrium enthalten — wobei jedoch von verschiedenen Seiten behauptet wird, daß es sich hier um eine Mischung der weinsauren Verbindungen der beiden Metalle handelt. In anderen Fällen werden ausschließlich Kaliumverbindungen (Nadisan der Fa. Kalle, Di-Kaliumwismuttartrat LEONARD) angewandt, in wieder anderen nur Natriumverbindungen (Tartro-Bi der Firma Hoffmann-La Roche).

Es werden oft sehr mangelhafte Angaben gemacht, wie das Präparat wirklich zusammengesetzt ist, das zu einer bestimmten Versuchsreihe benutzt wurde. Die Ursache dafür ist wohl die, daß die Chemie der Wismuttartrate noch durchaus nicht klargestellt ist. Für die biologischen und therapeutischen Wirkungen scheint es jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein, welches Präparat man verwendet, abgesehen natürlich von seiner Löslichkeit und Bi-Gehalt, der das Entscheidende ist und der beträchtlich variieren kann. Es sind alles Verbindungen, die recht leicht in Lösung gehen, die meisten schon in Wasser und alle in eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten, wenn sie im Überschuß vorhanden sind. Oft kommt es jedoch zunächst zu einer Ausfällung von Albuminaten an der Injektionsstelle.

Über die verschiedenen Präparate, die in der Syphilisbehandlung Anwendung gefunden haben, liegen in vielen Fällen nur recht unvollständige Angaben über Bau und Bi-Gehalt der angewandten Verbindung vor. Wo die Zusammensetzung angegeben wird, findet man trotzdem oft mitgeteilt, daß spätere Untersucher die berechnete Bi-Menge nicht vorfanden, und daß sogar der Bi-Gehalt verschiedener Proben desselben Präparats sehr beträchtlich variieren kann. Es liegen auf diesem Gebiet augenscheinlich große Präparationsschwierigkeiten vor. Im einzelnen Fall ist es dem betreffenden Untersucher natürlich unmöglich, anzugeben, weshalb der erwartete Bi-Gehalt nicht vorhanden ist, und etwas Bestimmtes darüber auszusagen, mit welchen Weinsäure-Verbindungen man es wirklich zu tun hat.

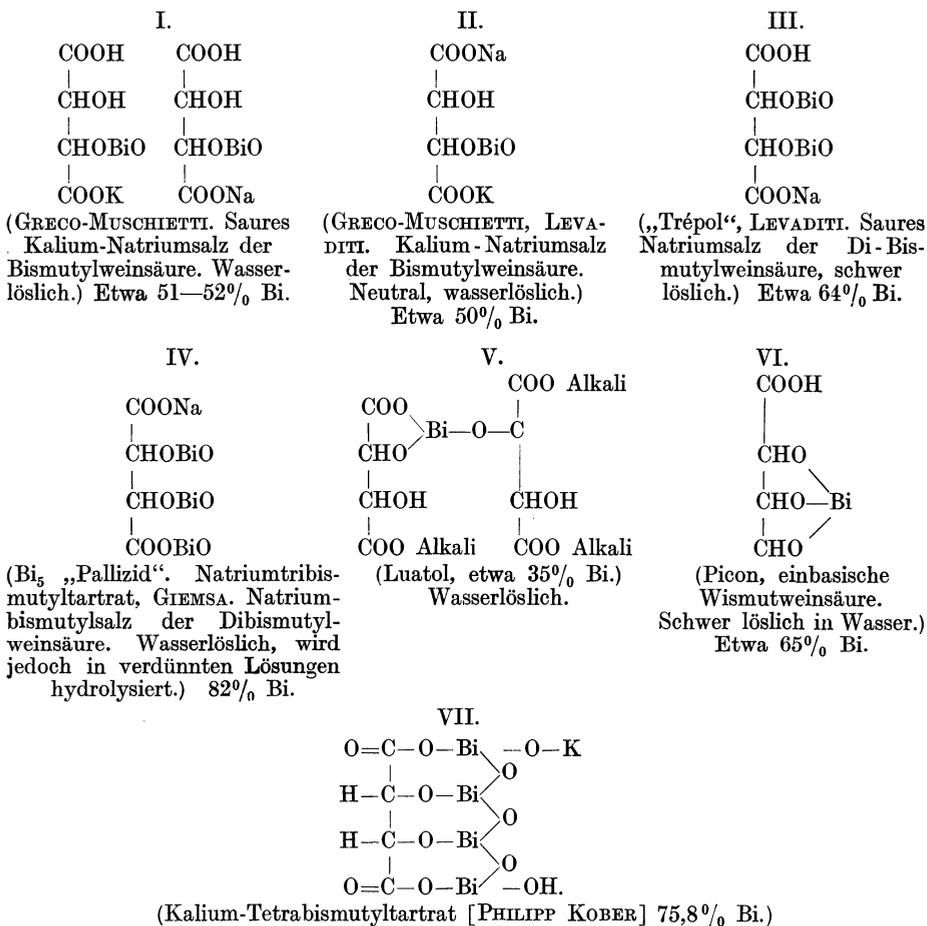
Wie oben erwähnt, scheint es für die therapeutische Wirkung jedoch keine entscheidende Rolle zu spielen, wie das Bi im einzelnen Fall an die Weinsäure gebunden ist. Ihre Zusammensetzung ist bekanntlich



Das Molekül enthält also 4 Wasserstoff-Atome, die sich mit Metall oder mit positiven Radikalen (wie $\text{Bi}^+ = \text{O}$) austauschen lassen, nämlich 2 in den Carboxylgruppen und 2 in den Hydroxylgruppen. Von den Alkalitartraten hat das

Seignette-Salz (Kalium-Natriumtartrat) in diesem Zusammenhang besonderes Interesse, da es sich durch leichte Wasserlöslichkeit auszeichnet. Während Verbindungen, in denen Wasserstoff in einer Hydroxylgruppe durch ein Alkalimetall umgetauscht ist, von Wasser hydrolysiert werden, sind entsprechende Verbindungen mit Substitution von BiO an Stelle von Wasserstoff in wäßrigen Lösungen beständig.

Es gibt verschiedene recht abweichende Typen von Alkalibismutyltartraten, wie man aus folgenden Beispielen einiger Konstitutionsformeln ersehen kann:



Wie man aus den obigen Formeln ersieht, gibt es im wesentlichen zwei prinzipiell verschiedene Möglichkeiten für die Bi-Weinsäureverbindungen.

Die erste Möglichkeit ist, daß die Bismutylgruppe (Bi = O) entweder an die Hydroxylgruppen oder an die Carboxylgruppen gebunden werden kann, indem ein Wasserstoffatom substituiert wird. Die erste ist die gewöhnlich angewandte, und man kann dabei entweder in einer oder in beiden Hydroxylgruppen substituieren. Die erste gibt die am leichtesten löslichen Verbindungen. Gleichzeitig mit der Einführung des BiO in die Hydroxylgruppen pflegt man Wasserstoff in der einen oder in beiden Carboxylgruppen mit einem Alkalimetall zu substituieren. Die erste gibt ein saures (I), die zweite ein neutrales Salz (II). Beide Verbindungen sind hygroskopische Krystalle, in Wasser löslich. Das

saure Salz enthält etwa 51—52% Bi und wurde von GRECO und MUSCHIETTI angewandt. Das neutrale Salz enthält etwa 50% Bi und wurde von SAZERAC und LEVADITI für ihre ursprünglichen Tierexperimente benutzt.

Man kann auch ein Wasserstoffatom in beiden Hydroxylgruppen mit BiO (III) substituieren. Die Verbindung wird dann in Wasser schwer löslich und hat unter dem Namen „Trépol“ (60—64% Bi) eine ausgedehnte Anwendung in der Syphilistherapie gefunden.

Die zweite Möglichkeit ist, Wasserstoff in den Carboxylgruppen mit Bi zu substituieren. Von den in der Therapie verwendeten Verbindungen ist dieses der Fall bei GIEMSA's Bi₅ (Pallizid, s. S. 298) (IV). Hier ist jedoch gleichzeitig in beiden Hydroxylgruppen substituiert, wodurch man einen sehr großen Bi-Gehalt (82%) erzielt hat.

Eine Substitution sowohl in den beiden Hydroxyl- wie in den beiden Karboxylgruppen ist neulich KOBER gelungen (VII). Diese Verbindung ist noch nicht therapeutisch erprobt worden, scheint aber bei Tierversuchen wenig toxisch zu sein.

Eine andere Verbindung mit BiO, gebunden an die Carboxylgruppe ist die in der Formel „V“ angegebene. Eine Kalium-Natriumverbindung von der Formel $(C_4H_3O_6)_4Bi_2K_3Na_3$ wird unter den Namen „Luatol“ (35% Bi) angewandt.

Schließlich haben neue Untersuchungen von PICON (c) die Existenz einer Verbindung (VI) nachgewiesen, die sich scharf von all den obengenannten unterscheidet, indem ein einzelnes Bi-Atom mit zwei seiner Valenzen an die zwei Hydroxylgruppen in der Weinsäure gebunden sein kann, und mit der dritten an eine Carboxylgruppe, so daß die Verbindung den Charakter einer einbasischen Säure bekommt.

Es existieren in der Syphilistherapie außer den obengenannten eine große Zahl verschiedener Wismutweinsäure-Verbindungen, deren Zusammensetzung nicht immer bekannt ist. Einige der am häufigsten angewandten Verbindungen sind das „Sigmuth“, (PAUTRIER, mit „schwefelhaltigem Medium“) „Natrol“ (HORTA u. GANSS, GIEMSA), „Taris“ (WILCHOWSKI), „Nadisan“ (KALLE-MÜLLER), „B. S. M.“ (MOUNEYRAT, MILIAN) usw. usw.

Was die Arbeit auf diesem Gebiet so außerordentlich erschwert, ist die Tatsache, daß die in der Praxis zur Anwendung kommenden Verbindungen sehr oft gar nicht rein bzw. einheitlich sind, sondern aus einer Mischung verschiedener nicht immer definierbaren Bi-Verbindungen bestehen. So berichten viele Untersucher, daß die von ihnen erprobten Präparate gar nicht den angegebenen Bi-Gehalt haben, sondern einen beträchtlich niedrigeren.

Absorption und Verhalten der Ausscheidung.

Die ersten Untersuchungen stammen von JEANSELME und POMARET (a), die mit AUBRY's Methode (LÉGER) Bi im Urin von Kaninchen und Meerschweinchen nachweisen konnten, die 0,2 g per Kilogramm bekommen hatten. Bei späteren Untersuchungen wurde Bi auch bei Menschen nachgewiesen und schon 2 Stunden nach Injektion von 0,1 g K.-N.-W.-T. Die Ausscheidung steigt im Lauf von 12 Stunden und fällt dann langsam. Andere Untersuchungen stammen von LACAPÈRE, RESTOUX und BUGEARD (l. c. S. 332). Sie verwendeten „Sigmuth“ und gleichfalls die AUBRY'sche Methode, konnten aber erst 24 Stunden nach der Injektion Bi nachweisen. Die Reaktion wurde im Laufe der folgenden 2 Tage stärker. Nach 5 Tagen war sie wieder negativ.

PAUTRIER (b, S. 27) konnte nach intramuskulärer Injektion von Sigmuth Bi im Urin nach 4—8 Stunden wiederfinden.

MILIAN und CUNY fanden nach Injektion von B. S. M. (120 mg Bi) in 4 Tagen 37 mg Bi im Urin (30%).

Umfassendere Untersuchungen wurden von LOMHOLT mit Hilfe der oben beschriebenen radiochemischen Methode an drei Patienten angestellt, die eine einzige Injektion von Kalium-Natrium-Wismut-Tartratlösung bekommen hatten (Wismutgehalt: I und II etwa 50 mg Bi, III etwa 30 mg Bi).

Tabelle 10. Kalium-Natrium-Wismuttartrat-Wasserlösung. Wismutausscheidung im Urin bei Kranken. (Nach LOMHOLT.)

	I.		II.		III.	
	Urin in cem	Bi in mg	Urin in cem	Bi in mg	Urin in cem	Bi in mg
1.	1750	4,70	800	4,06	900	1,94
2.	1750	6,20	800	5,25	1700	3,64
3.	1700	3,07	900	2,69	1600	2,51
4.	1000	1,81	1100	4,46	1100	1,08
5.	1900	1,79	1000	1,81	1100	1,16
6.	2500	1,51	900	1,54	1100	0,83
7.	2100	1,36	700	1,31	1150	0,72
8.		(0,90)		(1,17)	1500	0,78
9.	3000	(0,90)	1700	(1,17)	1600	0,61
10.	1700	1,02	700	0,95	1050	0,19
11.	1400	0,69	1000	1,08	1200	0,32
12.	1400	0,56	940	0,74	1300	0,15
13.	1200	0,35	700	0,48	1200	0,26
14.	900	0,27	600	0,47	1300	0,04
		Im ganzen: 25,13			27,17	14,23
Prozent des Eingespritzten:		50,26%			54,34%	47,43%
15.	1000	0,23	1100	0,40		
16.	1300	0,49	1500	0,54		
17.	1300	0,35	800	0,48		
18.	1000	0,27	1180	0,36		
19.	1025	0,23	700	0,34		
20.	1000	0,23	1100	0,37		
		Im ganzen: 26,93			29,66	
Prozent des Eingespritzten:		53,86%			59,32%	

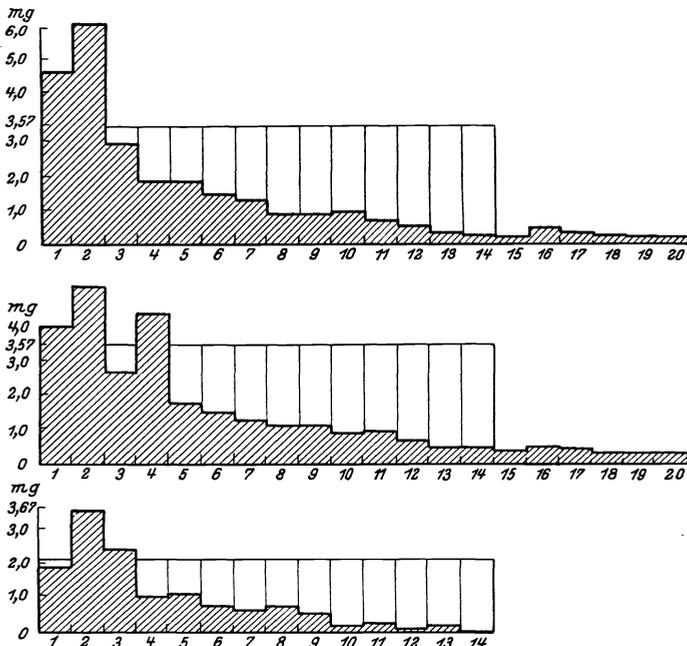


Abb. 1. Die Vierecke geben graphisch die total eingespritzten Bi-Mengen, das Schraffierte die davon täglich im Urin ausgeschiedenen Mengen an (vgl. Tabelle 10).

Diese Versuche zeigen eine besonders schnelle Aufsaugung. In allen 3 Fällen wird schon in den ersten 24 Stunden eine sehr beträchtliche Bi-Menge ausgeschieden. Das Maximum wird schon nach 48 Stunden erreicht, und es ist ein sehr ausgesprochenes Maximum. Darauf fällt die Ausscheidung allmählich, erst schneller, dann langsamer. In Fall Nr. 1, wo 50 mg Bi gegeben wurden, sind nach 14 Tagen 25,13 mg ausgeschieden oder 50,26%. In Nr. 2 finden sich 27,17 mg oder 54,34% und in Nr. 3, wo nur 30 mg gegeben wurden, finden sich 14,23 oder 47,43%. Es muß namentlich betont werden, daß die Hauptpartie dieses großen Quantum schon im Lauf der ersten 3—4 Tage ausgeschieden wird, während die Ausscheidung in den letzten Tagen sehr geringfügig ist. Man findet dann auch nicht sehr viel mehr, selbst wenn man, wie in Versuch 1 und 2, noch 6 Tage lang fortfährt. Das ist verständlich; denn rechnet man die wahrscheinliche Ausscheidung im Stuhl mit, die etwa bis halb so groß wie die des Urins zu sein pflegt (s. S. 283), so können es ja nur kleine Mengen sein, die zu dieser Zeit im Körper noch verblieben sind.

Entsprechende Resultate sind von SERRA-COSTA gefunden (l. c. S. 13—15, s. Kurve II), aber leider werden nur relative, nicht absolute Werte für die Ausscheidung gegeben.

Andere umfassende Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse für lösliches Kalium-Natrium-Wismuttartrat stammen von CLIFFORD LEONARD (c, S. 91). Der von ihm benutzte Stoff enthielt 41% Bi, aber er gibt an, daß der Bi-Gehalt sehr variieren kann, von 16—64%. Es wurde eine 10%ige Lösung angewandt, die in die Glutäalmuskulatur von Kaninchen injiziert wurde. Die angewandten Dosen von 200 und 100 mg per Kilogramm waren stark toxisch, weshalb fast alle Versuchstiere wenige Tage nach der Injektion unter tiefgehenden Nierenschädigungen starben. Nur ein einziges Kaninchen, das 100 mg bekam, blieb am Leben und wurde nach 14 Tagen getötet. Auch dieses bot Zeichen, wenn auch leichterer toxischer Nephritis. Der Verlauf der Ausscheidung bei diesem Versuch ist auf Tabelle II wiedergegeben.

Tabelle 11. Kalium-Natrium-Wismuttartrat-Wasserlösung.
Wismutausscheidung im Urin. (Nach LEONARD.)

Kaninchen I, Gewicht 2450 g Injektion 245 mg = 103 mg Bi.

	Urin in ccm	Bi in mg
1.	138	6,37
2.	54	0,43
3.	60	0,24
4.	104	1,94
5.	85	1,96
6.	40	2,00
7.	84	3,15
8.	90	0,39
9.	40	0,16
10.	38	1,63
11.	90	2,70
12.	24	0,59
13.	50	3,33
14.	32	1,92

Im ganzen: 26,81
Von dem Injizierten: 26,03%

Wie man sieht, ist die Ausscheidungskurve ganz außerordentlich unregelmäßig.

Natriumwismutcitrat.

Dieser Stoff ist in der Therapie nur wenig zur Verwendung gekommen. Untersuchungen über seine Ausscheidungsverhältnisse liegen nur von LEONARD (c, S. 96) an Kaninchen vor. Er gibt den Bi-Gehalt des verwendeten Stoffes mit 65,8% Bi, aber nicht seine chemische Formel an. Es wurde in die Glutäalmuskulatur in einer 10%igen Lösung in Dosen von 125 mg (85 mg Bi) per Kilogramm verabfolgt. 7 Kaninchen wurden behandelt. Sie vertrugen die Injektion alle gut. Bei den 2 Tieren, wo die Ausscheidung am eingehendsten studiert wurde, fand sich folgendes Verhalten:

Tabelle 12. Wismutausscheidung im Urin. (Nach LEONARD.)

Tag	Kaninchen I		Kaninchen II	
	Urin in ccm	Bi in mg	Urin in ccm	Bi in mg
	Gewicht 3300 g		Gewicht 3900 g	
	Inj. 420 mg (270 mg Bi)		Inj. 490 mg (320 mg Bi)	
1.	190	1,296	140	0,595
2.	360	1,93	520	5,17
3.	180	1,31	430	2,43
4.	180	0,72	230	2,88
5.	440	4,89	280	2,67
6.	250	0,733	230	1,15
7.	480	2,56	630	2,63
8.	150	0,999	280	1,87
9.	210	1,77	430	6,02
10.	250	3,23	360	2,94
11.	470	3,46	230	0,53
12.	370	3,36	700	6,22
13.	700	5,96	470	4,70
14.	1060	7,86	660	4,13
15.	Im ganzen: 39,10		690	2,46
16.	Von dem Eingespritzten: 12,34 %		300	2,40
17.			760	3,80
18.			900	3,33
19.			570	1,67
20.			270	0,41
21.			830	2,68
22.			200	0,64
			Im ganzen: 61,31 mg	
			Von dem Eingespritzten: 22,34 %	

Bei Betrachtung dieser Kurve bemerkt man zunächst die starke, oft kolossale Polyurie. Sie beruht sicher wesentlich auf der starken Einspritzung, obwohl diese anscheinend recht gut vertragen wird; die Tiere verlieren nur 200 bzw. 600 g an Gewicht; dann sieht man, daß die Ausscheidung sehr unregelmäßig mit Sprüngen um mehrere hundert Prozent von einem zum anderen Tag vor sich geht. Die Ausscheidung scheint — wenn auch sehr unregelmäßig — bis zum 10.—14. Tag anzusteigen, aber dann wieder zu fallen.

Natriumwismutthiosulfat.

Auch hier liegen nur einige wenige Untersuchungen an Kaninchen von C. LEONARD (c, S. 100) und nur mit großen, teils stark toxischen Dosen vor. Das verwendete Salz enthielt 33,81% Bi anstatt der theoretischen 33,95%. Es war wenig haltbar, da sich Bi_2S_3 bildet.

Von den angestellten Versuchen haben nur folgende zwei Interesse, und auch bei diesen wurden tiefgehende Nierenschädigungen beobachtet.

Tabelle 13. Wismutausscheidung im Urin. (Nach LEONARD.)

Tag	Kaninchen I		Kaninchen II	
	Gewicht 1600 g		Gewicht 1600 g	
	Inj. 240 mg (90 mg Bi)		Inj. 240 mg (90 mg Bi)	
	Urin in ccm	Bi in mg	Urin in ccm	Bi in mg
1.	30	0,375	40	0,444
2.	40	0,944	70	2,16
3.	24	0,800	40	1,23
4.	38	1,90	28	0,784
5.	60	1,80	80	0,864
6.	44	0,88	26	0,576
7.	30	0,858	15	0,332
8.	64	0,858	40	0,616
9.	50	0,357	42	0,490
10.	35	0,388	26	0,450
11.	95	0,845	70	0,735
12.	Kaninchen gestorben		100	0,715
13.	Im ganzen: 10,01		34	0,455
14.	Von dem Eingespritzten: 11,12 %		206	1,29
			Im ganzen: 11,14	
			Von dem Eingespritzten: 12,40 %	

Natriumwismutthioglykollat.

Diese Verbindung wurde von AKAMATSU zuerst untersucht (vgl. Tabelle). Er gibt die Formel an: $\text{Bi}(\text{SCH}_2\text{COONa})_3$. Später von GRUHZIT und SULTZBERGER bzw. G. LYONS und PERKINS. Die intramuskuläre Absorption geht außerordentlich schnell von statten, schon nach $5\frac{1}{2}$ Stunden sind $99,7\%$ absorbiert, und zwar ohne Infiltrate und fast ohne Schmerzen. Letzteres hat LOMHOLT jedoch durch seine Versuche an Kranken nicht bestätigen können.

Die Ausscheidung wurde bei mehreren Hunden untersucht. Die zwei größten Untersuchungsreihen dauerten 28 Tage und ergaben die folgenden Befunde (Hund 4 und 5). Jeder Hund bekam 10 Injektionen à 6,25 bzw. 10,5 mg Bi, oder im ganzen 62,5 bzw. 105,0 mg Bi. Bei dem einen Hund wurden 9,26 mg im Urin und 7,32 mg in den Faeces ausgeschieden, also ungefähr gleich große Mengen oder im ganzen etwa 26% des Eingespritzten. Der andere Hund schied 18,02 mg bzw. 7,92 mg aus, also etwas mehr als doppelt so viel im Urin wie in den Faeces, oder im ganzen etwa 25% . Ein dritter Hund bekam eine einzelne Injektion von 37,5 mg Bi. Hier gestaltete die Ausscheidung sich folgendermaßen:

Unter- suchungstag	Bi im Urin (mg)	Bi in Faeces (mg)	Unter- suchungstag	Bi im Urin (mg)	Bi in Faeces (mg)
1.	3,74	0,50	1.—9.	7,52	2,08
2.	2,67	1,20	10.	—	0,10
3.	0,20	0,38	11.	—	—
4.	0,14	—	12.	0,14	0,21
5.	0,24	—	13.	—	—
6.	0,08	—	14.	—	—
7.	0,15	—	15.	0,08	0,14
8.	0,22	—	16.	—	—
9.	0,08	—	17.	0,07	0,22
1.—9.	7,52	2,08	Im ganzen	7,81	2,75
				10,56 mg = 28% des Injizierten.	

Wie man sieht, ergibt die Ausscheidung Werte, die weit unter denen liegen, wie man sie sonst oft bei anderen, und zwar viel langsamer aufgenommenen

wasserunlöslichen Verbindungen gefunden hat, und es macht somit recht große Schwierigkeiten, diese Befunde mit denen der angegebenen, fast momentanen vollständigen Absorption in Übereinstimmung zu bringen.

Natriumtriwismutyltartrat (Bi_5 , GIEMSA, Pallizid).

GIEMSA und WEISE machen über den Stoff folgende Angaben: „Es ist ein weißes, in Wasser leicht lösliches Pulver, dem die Formel $\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_9\text{NaBi}_3$, $2 \text{H}_2\text{O}$ ($\text{COONa}-\text{CHOBiO}-\text{CHOBiO}-\text{COOBiO}$, $2 \text{H}_2\text{O}$ s. S. 292) zukommt. Aus seinen wäßrigen Lösungen, die Lakmus gegenüber alkalisch reagieren, wird das Bi , infolge seiner komplexen Bindung durch Zusatz von Natronlauge nicht gefällt, durch H_2S wird die Verbindung dagegen zersetzt und als braunschwarzes Wismutsulfid abgeschieden“ [GIEMSA und WEISE (a), S. 1259]. „Das Präparat besitzt eine sehr große Neigung, in stark verdünnten Lösungen sich hydrolytisch zu zersetzen. Lösungen von 5% bleiben klar, solche von 0,001% trüben sich nach einiger Zeit durch Abscheidung von fein verteiltem Wismutoxyd bzw. Wismuthydroxyd, und fast augenblicklich, wenn das verwandte Wasser Kohlensäure enthält“ (b, S. 1593 ff.).

SEI hat die Ausscheidung im Urin teils nach intravenöser Injektion (S. 315), teils nach intramuskulärer an drei Patienten untersucht. Da es sich bei den Versuchen um ambulante Patienten handelte, konnte in der Regel nicht die Gesamtausscheidung, sondern nur der Prozentgehalt bestimmt werden. Unten finden sich die Resultate auf 500 ccm Urin berechnet, für zwei Patienten, angegeben.

Erster Patient bekam 50 mg $\text{Bi}_5 = 35$ mg Bi in wäßriger Lösung intramuskulär injiziert. Zweiter Patient viermal dasselbe.

Tabelle 14. (Nach SEI.)

I.		II.		
Tag	Bi in 500 ccm Harn in mg	Wismut Tag	Inj. von Bi_5	Bi in 500 ccm Harn in mg
1.	0,100	1.	50 mg	—
2.	0,166	2.	—	0,085
3.	0,461	3.	—	0,500
4.	0,361	5.	50 mg	0,200
5.	0,628	6.	—	0,345
6.	0,315	7.	—	0,152
		8.	—	0,120
		9.	50 mg	0,203
		10.	—	0,203
		14.	—	0,089
		16.	50 mg	0,187
		18.	—	0,382

Wie man sieht, werden von dem injizierten Bi nur sehr kleine Mengen im Harn wiedergefunden.

XI. Absorption und Ausscheidung wasserunlöslicher Wismutverbindungen und metallischen Wismuts.

Die unlöslichen Bi -Verbindungen haben im Lauf der Zeit bei weitem die größte Verbreitung gefunden, weil sie bei jeder einzelnen Injektion eine recht große Bi -Dosis zu geben gestatten, ohne in der Regel lästige Schmerzen an der Injektionsstelle hervorzurufen, und doch eine so starke Absorption geben, daß eine kräftige therapeutische Wirkung erzielt wird. In der Regel kann man

sich mit einer einzigen Einspritzung die Woche begnügen. Bezüglich der Mißstände, die mit dem Gebrauch dieser Verbindungen verbunden sind, s. Kap. IX, S. 290.

Die Zahl der in den Handel gebrachten Bi-Verbindungen dieser Art ist so groß, daß es unmöglich ist, sie hier aufzuzählen. Bei vielen wird überdies ihre Zusammensetzung geheim gehalten, was ihre wissenschaftliche Untersuchung schwierig macht. Man verabfolgt diese Gruppe von Verbindungen in Suspension, in der Regel in Pflanzenölen, ab und zu aber auch in Wasser.

Es liegen eine ganze Menge von Mitteilungen über die Ausscheidungsverhältnisse bei diesen Verbindungen vor, aber die meisten sind wenig umfassend.

Für die Betrachtung ist es praktisch, sie in 4 Gruppen einzuteilen: 1. Alkali-Wismuttartrat, 2. Wismutchininjodid, 3. Wismuthydroxyd und andere einfache Bi-Verbindungen, hierunter namentlich mehrere basische Salze; in diese Gruppe fällt auch das Oleat, das infolge seines Verhaltens im Organismus am ehesten mit den Verbindungen dieser Gruppe verwandt ist, und 4. metallisches Wismut.

Alkali-Wismuttartrate.

Wie oben erwähnt (S. 292), gibt es viele verschiedene Alkali-Wismuttartrate. Die meisten von ihnen sind schon in reinem Wasser löslich, andere nicht. Für Ölsuspensionen, die hier besprochen werden sollen, spielt dieser Umstand jedoch kaum eine so einschneidende Rolle.

Die ersten Untersuchungen über die Ausscheidung von K.-N.-W.-T. in Öl (Trépol) stammen von AUBRY und DÉMÉLIN [Thèse und FOURNIER (c) S. 31]. Sie fanden, daß die Ausscheidung im Urin 18—20 Stunden nach der ersten Injektion nachgewiesen werden konnte, und daß sie 20—30 Tage nach dem Abschluß einer mittelstarken Kur andauert. LACAPÈRE, RESTOUX und BUGEARD konnten Bi erst nach 8—12 Tagen nachweisen. HUGO MÜLLER nahm auch umfassende Untersuchungen mit Nadisan (Di.-K.-W.-T.) vor und fand, daß sich noch 50 Tage nach einer Serie von 14 Injektionen 6 mg Bi im Tagesurin und nach 3 Monaten noch 0,5 mg nachweisen ließen. DUCREY wies Bi im Urin schon nach 15—26 Stunden und viele Tage nach der Injektion anhaltend nach. HUCHARD fand Bi im Urin 20 Stunden nach einer Injektion von Trépol.

Über eine in Öl aufgeschwemmte, wasserlösliche Verbindung wurden zwei Untersuchungsreihen über die Ausscheidung im Urin von LOMHOLT vorgenommen.

Tabelle 15. Kalium-Natrium-Wismuttartrat in Öl. (Nach LOMHOLT.)

Tag	I.		II.	
	Inj. 70 mg Bi		Inj. 90 mg Bi	
	Urinmenge im ccm	Bi im mg	Urinmenge im ccm	Bi im mg
1.	1100	1,53	600	1,24
2.	1900	3,68	1600	2,67
3.	1000	2,36	2000	3,18
4.	1100	1,76	800	2,44
5.	1200	1,26	1025	1,83
6.	1400	0,94	1500	2,40
7.	900	0,86	2000	1,60
8.	850	0,77	950	0,92
9.	900	0,55	1600	0,99
10.	1400	0,57	1000	0,67
11.	1000	0,27	1300	0,75
12.	800	0,34	800	0,29
13.	900	0,31	850	0,22
14.	900	0,34	1100	0,41
		Im ganzen: 15,54 = 22,20%	19,61 = 21,79%	

Die Aufschwemmungen zeigen untereinander besonders gleichartiges Verhalten. Im ersten Versuch wurden 70 mg injiziert und im Lauf von 14 Tagen

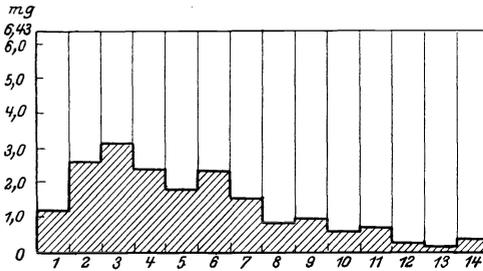
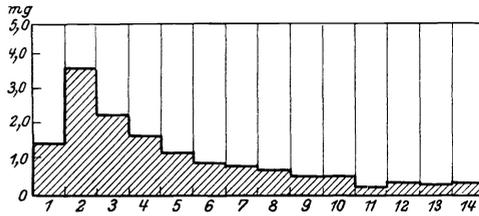


Abb. 2 (vgl. Tab. 15 und Abb. 1 S. 294).

15,54 mg oder 22,20% ausgeschieden. Im zweiten wurden 90 mg injiziert und 19,61 mg oder 21,79% ausgeschieden. Betrachtet man die Ausscheidungskurve, so zeigt sie eine unverkennbare, im Versuch I sogar besonders deutliche Steigerung sofort nach der Injektion. Schon am 2. und 3. Tag wird ein zum Teil recht hohes Maximum erreicht, wonach die Kurve gleichmäßig und langsam fällt. Der Typus der Kurve ist in Wirklichkeit ganz der gleiche, wie man ihn bei den Seite 303 und 305 besprochenen wäßrigen Aufschwemmungen sieht. Dieses etwas überraschende Verhalten wird jedoch verständlich, wenn man an das eben erwähnte Faktum denkt, daß diese

Verbindung in Wasser leicht löslich ist. Diese Löslichkeit gilt auch für Serum *in vitro*, also sicher auch intramuskulär.

Eine Ausscheidung von 20% des Injizierten fand BIRO ISTVAN an einer Ratte (Gew. 170 g) die fünf subcutane Injektionen von im ganzen 25,5 mg Bi in Form von Bismuluol (Dikalium-Wismuttartrat in Öl) erhalten hatte.

Tabelle 16. Dikalium-Wismuttartrat in Öl, „Bismuluol“. (Nach BIRO ISTVAN.)

Versuchstag	Bi-Gehalt im Urin in mg	Bi-Gehalt in Faeces in mg	Im ganzen
1	0,96	0,28	1,24
2	0,56	0,06	0,62
3	0,60	0,24	0,84
4	1,04	0,28	1,32
5	0,44	0,16	0,56
6	0,44	—	0,44
Im ganzen	4,00	1,02	5,02 = 20%

Auch W. ENGELHARDT hat eine Reihe von Untersuchungen mit der von ihm selbst angegebenen Methode vorgenommen. Diese zeigen sehr eigentümliche Verhältnisse, z. B. daß während 35 tägiger Behandlung mit Trépol nur 47,34 mg Bi im Urin, oder durchschnittlich 1,3 mg per Tag ausgeschieden wurden, aber in 72 Tagen nach Aufhören der Kur 332,75 mg oder 9,5 mg per Tag.

Mit unlöslichem Dikalium-Wismuttartrat ($C_4H_2O_9Bi_3K_2 \cdot 4 H_2O$) (67% Bi) haben C. LEONARD und O'BRIEN Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse durch die Nieren an Kaninchen vorgenommen. Sie fanden jedoch, daß das benutzte Fabrikat nicht 67%, sondern nur 48—58%, und zwar durchschnittlich 50% enthielt. Sie untersuchten eine ganze Reihe von Kaninchen, aber fast alle mit großen toxischen, z. T. letalen Dosen. Es soll die Ausscheidung bei den zwei Kaninchen mitgeteilt werden, die die kleinsten Dosen bekamen.

Tabelle 17. Dikalium-Wismuttartrat in Öl. (Nach LEONARD und O'BBIEN.)

Tag	Kaninchen I (Gew. 2150 g) 195 mg (97 mg Bi)		Kaninchen II (Gew. 2530 g) 154 mg (77 mg Bi)	
	Urinmenge im ccm	Bi im mg	Urinmenge im ccm	Bi im mg
1.	50	1,25	130	1,54
2.	72	0,68	154	0,46
3.	28	2,33	—	—
4.	36	2,25	55	5,16
5.	53	2,79	44	4,40
6.	46	2,24	43	6,14
7.	70	2,48	116	2,73
8.	60	2,07	80	2,91
9.	159	2,69	186	1,96
10.	158	1,37	120	0,74
11.	95	1,00	103	0,83
12.	135	0,923	125	1,76
13.	95	1,36	55	0,63
14.	102	1,07	92	1,64
15.	45	1,00	40	1,60

Im ganzen: 25,50 = 26,30 %

32,50 = 42,24%

Die Ausscheidung geht recht schnell und regelmäßig vor sich.

Wismutchininjodid.

Ein Stoff, der eine gewisse Rolle in der Wismutbehandlung und bei den modernen Wismutuntersuchungen gespielt hat, ist Wismutchininjodid. Bi bildet mit Jod charakteristische, stark gefärbte, rotgelbe Verbindungen mit zahlreichen Alkaloiden, und diese wurden von alters her bei der Analyse zum Nachweis von Alkaloiden benutzt (DRAGENDORFFS Reagens). Bei der Bi-Analyse liegt es somit nahe, den umgekehrten Modus procedendi zu benutzen. Das wurde von AUBRY benutzt. Der Stoff wurde später u. a. von FRANÇOIS und BLANC und FRANÇOIS und LEGUIN genau studiert. Diese haben auch eine genaue Methode zu seiner Darstellung angegeben. Das betreffende Präparat enthält in 100 g: 23,66 g Bi, 57,79 g J und 18,42 g Chinin. Seine Formel ist $(\text{BiJ}_3)_3\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HJ}$.

Wismutchininjodid wurde unter vielen verschiedenen Namen: Quinby, Bijochin, Vijochin, Bijochinol, Biquinyl, Rubyl usw. angewandt. Der Bi-Gehalt wird für die verschiedenen Präparate etwas verschieden angegeben (18—24%). Es wurde fast immer in Ölaufschwemmung benutzt. Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse des Stoffes im Urin wurden von LACAPÈRE, RESTOUX und BUGEARD vorgenommen, die ihn nach dem 4. Tag nachweisen konnten, und von JEANSELME und DELALANDE, die Bi schon nach 12—18 Stunden nachwiesen.

LOMHOLT (c—d) hat eine Reihe direkter Untersuchungen über die Absorption des Stoffes durch Analyse der Depots vorgenommen, die in die Extremitätenmuskulatur von Kaninchen injiziert waren. Die gefundenen Werte waren aus den S. 289 angeführten Gründen recht unsicher, und sie sollen daher nur für einen einzelnen Fall referiert werden. Ein Kaninchen bekam 7 Tage lang täglich 2,65 mg Bi intramuskulär in Form von Bi-Chininjodid in Öl injiziert. Es wurde am 11. Tag getötet. An den Injektionsstellen fanden sich folgende Bi-Mengen: I 1,20 mg, II 1,34 mg, III 1,88 mg, IV ?, V 2,07 mg, VI 2,55 mg, VII 1,97 (vgl. S. 283, Kaninchen I).

Die Absorption geht also recht langsam und recht unregelmäßig vor sich. Bedeutend sichere Resultate fanden sich bei Untersuchung der Ausscheidungen

im Urin von zwei Patienten, die eine intramuskuläre Injektion von etwa 90 mg Bi-Gehalt in Öl erhalten hatten.

Tabelle 18a. Tägliche Wismutausscheidung im Urin nach Injektion von Bi-Chininjodid in Öl (Bi-Gehalt etwa 90 mg).
(Nach LOMHOLT.)

Tag	I.		II.	
	Urinmenge im ccm	Bi im mg	Urinmenge im ccm	Bi im mg
1.	1000	0,04	1400	—
2.	1300	0,33	1600	1,44
3.	1400	0,91	1225	1,24
4.	1400	0,79	1550	1,14
5.	1600	0,62	1500	1,14
6.	1700	0,63	1600	1,02
7.	1400	0,88	1400	0,78
8.	1400	0,78	1675	1,24
9.	1500	0,43	1300	1,09
10.	2000	0,46	1600	0,60
11.	1300	0,48	1450	0,88
12.	1600	1,00	1450	1,20
13.	1900	0,97	1650	1,22
14.	1700	1,07	1550	1,02
		Im ganzen: 9,39 = 10,43 %	14,01 = 15,57%	
15.	1200	0,64	1500	1,23
16.	1500	0,76	1500	1,41
17.	1200	0,39	1425	0,67
18.	1200	0,39	1425	0,67
		Im ganzen: 11,57 = 12,85 %	17,99 = 19,99%	

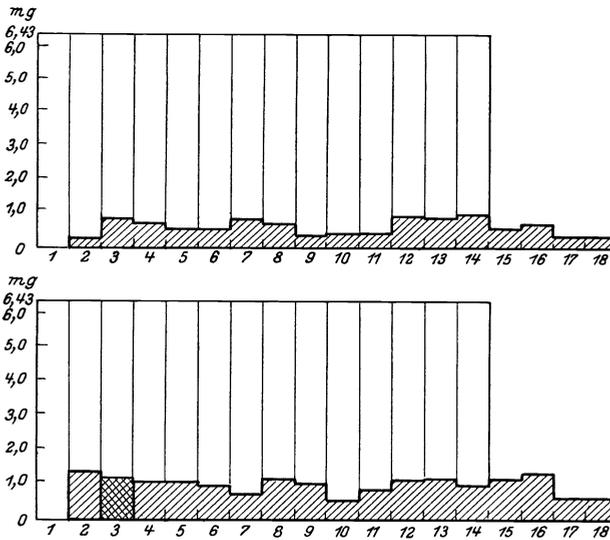


Abb. 3 (vgl. Tabelle und Abb. 1 S. 294).

In Wasser aufgeschwemmt ergaben sich folgende Verhältnisse (dieselben Dosen):

Tabelle 18b. Wismut-Chininjodid in Wasser. (Nach LOMHOLT.)

Tag	I.		II.	
	Urinmenge im ccm	Bi im mg	Urinmenge im ccm	Bi im mg
1.	1250	2,26	1500	3,37
2.	1400	3,62	1650	5,34
3.	700	3,27	1750	6,32
4.	1100	4,94	1300	4,75
5.	1200	3,33	1325	4,26
6.	1225	2,67	1375	3,35
7.	1075	2,25	1500	2,08
8.	2000	2,18	1575	1,98
9.	1400	2,10	1500	1,51
10.	1000	1,86	1200	1,26
11.	1100	1,94	1200	2,04
12.	900	1,88	1350	1,18
13.	1050	1,47	1300	1,26
14.	900	1,60	1500	0,94
Im ganzen		35,37 = 39,30%	39,64 = 44,00%	
15.	1400	1,72	1400	0,79
16.	1125	1,28	1250	1,21
17.	800	1,00	950	0,94
18.	950	0,27	1000	0,40
19.	800	1,53	1200	0,39
20.	900	0,80	1400	0,28
21.	875	0,60	951	0,12
Im ganzen		42,57 = 47,30%	43,77 = 48,63%	

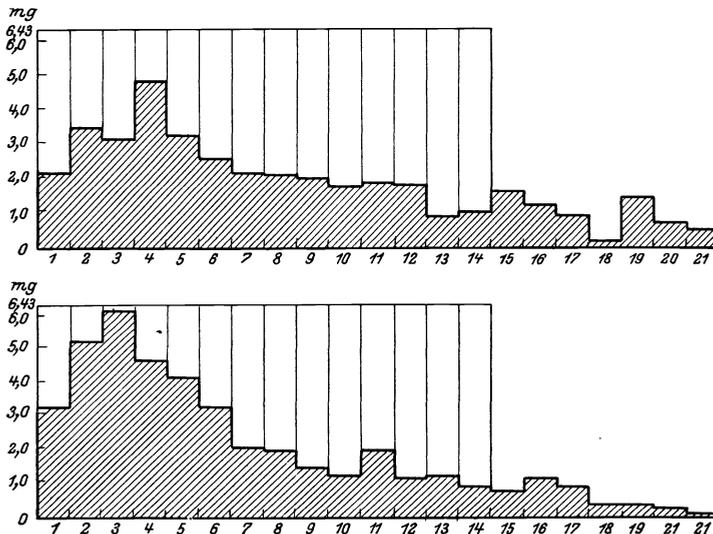


Abb. 4 (vgl. Tabelle und Abb. 1 S. 294).

Bei den Ölversuchen finden sich bei dem einen nach 14 Tagen 9,39 mg oder 10,43% des Injizierten (nach 18 Tagen 11,57 mg oder 12,85%) und in dem anderen 14,01 mg oder 15,57% (nach 18 Tagen 17,99 oder 19,99%). Bei den wäßrigen Aufschwemmungen sieht man eine bedeutend schnellere Aufsaugung. Im ersten Fall sind im Lauf von 14 Tagen 35,37 mg oder 39,30% ausgeschieden (in 21 Tagen 42,57 mg oder 47,30%). Im zweiten Fall sind in 14 Tagen 39,64 mg oder 44,00% ausgeschieden (in 21 Tagen 43,77 mg oder 48,63%). Diese Zahlen sind zwar nur wenig höher als die, die sich bei $\text{Bi}(\text{OH})_3$ (S. 305) finden, dagegen steigt die Kurve deutlich jüher an. Sie erreicht ein gut markiertes Maximum am 4. Tag,

resp. am 3. Tag, und fällt stärker in den nächsten 3—4 Tagen, worauf die Kurve denselben allmählich fallenden Typ annimmt.

Über die Ausscheidung bei 3 Kaninchen (Ölaufschwemmung) vgl. Tab. 9 S. 283.

SERRA DA COSTA fand bei seinen Versuchen ähnliche Verhältnisse.

Spirobismol.

Diese Verbindung wurde von LEVY und SELTER untersucht, bei denen sich folgende Angaben finden: Spirobismol ist eine Kombination von Kaliumnatriumbismuthyltartrat ($C_{12}H_2O_{20}Na_2K_2Bi_2$) mit Wismutchininjodid ($C_{20}H_{25}N_2O_2J_4Bi$) in Öl 30% Bi (Hersteller: Chem.-Pharm. A.-G. Bad Homburg).

LEVY und SELTER untersuchten die Ausscheidung in Urin und Faeces bei 4 Kindern und fanden diese besonders energisch, ja in zwei Fällen in 7—9 Tagen

Tabelle 19. Spirobismol. (Nach LEVY und SELTER.)

	Tag	Urin	Faeces	in mg
1. Kind, 3½ Monate alt. 0,1 ccm Spirobismol: 3 mg Bi.	1.	0,6	0,25	0,85
	2.	0,28	0,17	0,45
	3.	0,56	0,14	0,70
	4.	0,06	0,20	0,26
	5.	0,17	0,03	0,20
	6.	0,14	0,04	0,18
	7.	—	0,09	0,09
			1,81	0,92
2. Kind, 3 Jahre alt. 0,2 ccm Spirobismol: 6 mg Bi.	1.	0,862	—	0,862
	2.	0,507	0,720	1,227
	3.	0,520	0,270	0,790
	4.	1,299	0,366	1,665
	5.	0,705	0,528	1,233
	6.	0,693	—	0,693
	7.	0,432	0,784	1,212
			5,018	2,668
3. Kind, 6 Jahre alt. 0,2 ccm Spirobismol: 6 mg Bi.	1.	0,435	0,177	0,612
	2.	0,540	0,177	0,717
	3.	0,790	0,244	1,034
	4.	0,586	0,444	1,040
	5.	2,515	—	2,515
	6.	0,574	—	0,574
			5,440	1,052
4. Kind, 11 Jahre alt. 0,4 ccm Spirobismol: 12 mg Bi.	1.	0,225	0,215	0,440
	2.	0,323	0,215	0,538
	3.	0,533	0,228	0,661
	4.	1,036	0,210	1,246
	5.	0,720	0,122	0,842
	6.	0,928	0,168	1,096
	7.	1,058	—	1,058
	8.	1,786	—	1,786
	9.	1,349	0,643	1,992
			7,958	1,701

sogar mehr als injiziert worden war. Hier müssen also Analysefehler vorliegen. Das Ausgeschiedene verteilt sich mit dem etwa 20–35% auf die Faeces und 80–65% auf den Urin.

Anorganische Wismutverbindungen, Wismutsubsalicylat und Wismutoleat.

a) Wismuthydroxyd.

Unter den anorganischen Bi-Verbindungen ist wohl das meist verwendete das Wismuthydroxyd, das die Zusammensetzung $\text{Bi}(\text{OH})_3$ oder $\text{Bi}-\text{O}-\text{OH}$ hat. Es wurde zum ersten Mal von FOURCADE, JALOUSTRE und LEMAY 1922 an 6 Patienten angewandt. Es hat den großen Vorteil, in einer Ölaufschwemmung relativ schmerzfrei zu sein. Wie man unten sehen wird, stimmt das gut damit überein, daß die Absorption sehr langsam ist.

Wie für viele der früher erwähnten Bi-Verbindungen gilt es auch für dieses, daß es selten absolut rein ist. Teils findet sich gewöhnlich eine Beimischung

von anhydroxyden Verbindungen $\text{Bi} \begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{OH} \end{matrix}$ und Bi_2O_3 , aber außerdem fast immer

kleine Mengen von Carbonat, sowie von anderen Bestandteilen. PICON (a–c) fand, daß ein Präparat, das nach THIBAUTS klassischer Methode hergestellt war, nur 90% Hydroxyd enthielt, aber außerdem 1% Nitrat, 2–3% Sulfat, 4–7% Carbonat. Die MOSERSche Herstellungsmethode war nicht viel besser. Die ersten Untersuchungen über die Ausscheidung stammen von LACAPÈRE, RESTOUX und BUGEARD, die das Präparat „Curalues“ gebrauchten, aber Bi im Urin erst nach 25 Tagen fanden; dafür konnten sie es aber 5–6 Wochen nach Aufhören der Behandlung verfolgen. LAFAY fand Bi im Urin schon am 3.–4. Tag.

Direkte Untersuchungen über die Absorptionsgeschwindigkeit wurden von LOMHOLT an Kaninchen vorgenommen. Der Bi-Gehalt in den Depots wurde nach verschieden langer Zeit untersucht, aber bei den technischen Schwierigkeiten (s. S. 289) wurden die Resultate recht unsicher. Es besteht jedoch kein Zweifel, daß die Absorption sehr langsam und mit beträchtlicher Unregelmäßigkeit vor sich geht. Bessere Resultate wurden durch Untersuchung der Ausscheidungsverhältnisse im Urin bei vier Patienten gewonnen, wo das Mittel in Öl- resp. Wassersuspension gegeben wurde.

Tabelle 20. Tägliche Wismut-Ausscheidung im Urin nach Injektion von Wismuthydroxyd in Ölaufschwemmung (Bi-Gehalt etwa 50 mg). (Nach LOMHOLT.)

Tag	Urinmenge im ccm	Bi im mg	Urinmenge im ccm	Bi im mg
1.	1600	0,16	1100	0,13
2.	1000	0,26	2600	0,44
3.	1225	0,18	750	0,28
4.	1000	0,20	800	0,24
5.	950	0,20	1100	0,23
6.	1300	0,27	1000	0,21
7.	1150	0,31	825	0,26
8.	900	0,27	700	0,13
9.	1325	0,30	675	0,13
10.	1100	0,33	1050	0,20
11.	1275	0,48	950	0,18
12.	1200	0,25	825	0,16
13.	1500	0,37	850	0,20
14.	1300	0,21	?	0,14
		Im ganzen 3,79 = 7,58%	2,93 = 5,86%	

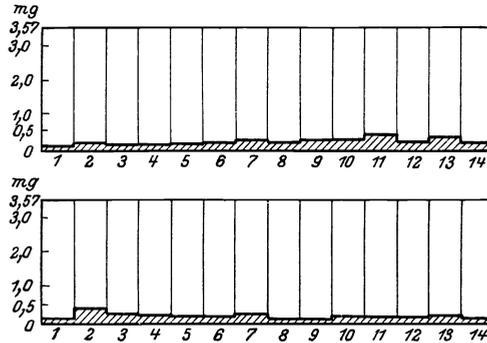


Abb. 5 (vgl. Tabelle und Abb. 1 S. 294).

Tab. 20a. Wäßrige Wismuthydroxydaufschwemmung (Bi-Gehalt etwa 65 mg).
(Nach LOMHOLT.)

Tag	Urinmenge im ccm	Bi im mg	Urinmenge im ccm	Bi im mg
1.	750	0,61	1100	0,85
2.	1500	1,42	1025	2,07
3.	1425	2,53	1000	2,18
4.	1000	2,62	1000	2,26
5.	1400	3,17	1200	2,24
6.	1200	3,13	1100	1,10
7.	1125	3,29	825	1,85
8.	1000	2,76	900	1,97
9.	1650	3,05	1200	2,04
10.	1200	2,14	1200	1,65
11.	900	1,75	900	1,29
12.	1000	1,62	900	1,41
13.	?	(1,46)	900	1,44
14.	?	(1,30)	825	1,42
		Im ganzen	30,85 = 47,46%	23,77 = 36,57%
15.	—	—	1100	1,35
16.	—	—	675	1,20
17.	—	—	1200	1,39
18.	—	—	800	1,13
19.	—	—	1200	1,21
20.	—	—	1000	0,87
21.	—	—	1000	0,66
22.	—	—	900	0,66
23.	—	—	900	0,20
24.	—	—	900	0,20
		Im ganzen	32,64 = 50,21%	

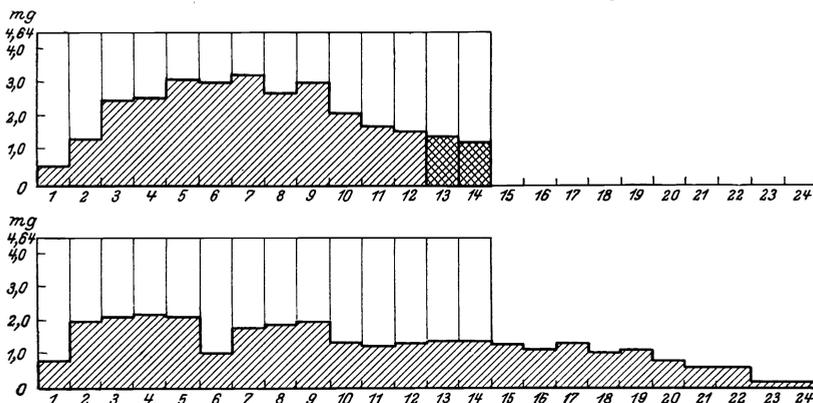


Abb. 6 (vgl. Tabelle und Abb. 1 S. 294).

Es fand sich eine Ausscheidung, die die ersten Tage sehr schwach war, und die sich während der ganzen Periode auf den gleichen sehr geringen Werten hielt, ohne ein sicheres Anzeichen weder des Anstiegs noch des Abfalls aufzuweisen.

Im Lauf der ersten 14 Tage fanden sich in dem einen Fall nur 3,79 mg oder 7,59% des Injizierten, im zweiten nur 2,93 mg oder 5,86%.

Danach wurden Untersuchungen mit einer Aufschwemmung in Wasser vorgenommen.

Der Bi-Gehalt ist schon in den ersten 24 Stunden recht bedeutend, steigt im Lauf der ersten 2 Tage recht schnell, darauf etwas langsamer bis auf 3,29 bzw. 2,26 mg, um dann gleichmäßig und langsam zu fallen. Namentlich bei dem am längsten dauernden Versuch sieht die Ausscheidungskurve besonders schön aus. Im Lauf von 14 Tagen wurden in dem einen Fall etwa 47,4%, im zweiten 36,57% ausgeschieden.

Nimmt man hierzu die Menge, die, wie man annehmen kann, im selben Zeitraum im Darm ausgeschieden wird, und die bis zu 50% der des Urins beträgt, so zeigt sich also, daß in dem einen Fall etwas über die Hälfte und in dem anderen etwa $\frac{2}{3}$ der Gesamtmenge des injizierten Metalls ausgeschieden wurde — also eine besonders kräftige und schnelle Ausscheidung. Im ersten Fall wurden die Untersuchungen noch 10 Tage fortgesetzt. In dieser Zeit wurden weiter 14,36% oder, durch die vermutliche gleichzeitige Ausscheidung im Stuhlgang ergänzt, etwa 22%, also etwa ein weiteres $\frac{1}{4}$ ausgeschieden. Im ganzen finden sich also nicht weniger als $\frac{3}{4}$ der Gesamtmenge in diesem Zeitraum. Dieses Faktum markiert sich auch dadurch, daß die Ausscheidung im Urin gegen Ende bis auf ganz minimale Werte absinkt.

Vergleicht man die Ausscheidung bei den beiden verschiedenen Aufschwemmungen, so sieht man, daß wäßrige Aufschwemmungen im Lauf der ersten 14 Tage 6—7 mal so große Werte wie die Ölaufschwemmungen geben.

Über die Ausscheidung bei 2 Kaninchen (Ölaufschwemmung) vgl. auch Tabelle 9, S. 284.

Für Wismuthydroxyd hat man versucht, seine Wirksamkeit durch Zusatz kleiner Mengen radioaktiver Substanzen zu erhöhen. Man hat ein Fabrikpräparat mit dem Namen „Muthanol“ hergestellt, das eine bedeutende Verbreitung gefunden hat. Dieser Zusatz von radioaktiver Substanz ist von einer Reihe bekannter französischer Forscher, namentlich von GASTOU, FOURCADE und LEMAY empfohlen worden. Die Art der zugesetzten radioaktiven Substanz ist von B. B. BONINO (l. c. S. 57—60) untersucht, der angibt, daß sie von Stoffen aus der Thoriumreihe stammt. Er hat die Anwesenheit von Mesothorium, Radiothorium, Thorium X und Thorium-Emanation nachgewiesen und hat bestimmt, daß die Strahlenmenge, die von einer Ampulle ausgesendet wird, die 150 mg Hydroxyd enthält, der Emission von 0,14 μg Radiumbromid entspricht. Bekanntlich sind verschiedene radioaktive Grundstoffe mit Bi isotyp, so in der Thoriumreihe ThC, das allerdings nur eine sehr kurze Lebenszeit hat, 60 Minuten. Wenn man daher von der Anwesenheit von radioaktivem Bi im Muthanol spricht (AUBRIOT-DEJEAN), muß gleichzeitig unterstrichen werden, daß es sich nur um verschwindend kleine, praktisch bedeutungslose Mengen handelt.

Die Absicht bei dem Zusatz radioaktiven Materials sollte sein (AUBRIOT-DEJEAN, l. c. S. 55): 1. eine „katalytische“ Einwirkung auf die Umbildung des Bi und seine Absorption auszuüben, 2. die Leukocytose zu aktivieren, 3. der Bi-Anämie entgegenzuarbeiten, 4. die Aktivität der Leber zu stimulieren, 5. dem Allgemeinzustand der Patienten aufzuhelfen. Bezüglich der 4 letztgenannten Punkte kann ohne Übertreibung gesagt werden, daß das so allgemeine, und namentlich in bezug auf die Bi-Wirkung auf die Syphilis ganz periphere

Funktionen sind, daß sie sicher ohne die geringste Bedeutung für die Stärke der erzielten antisypilitischen Wirkung sind, insonderheit, da die angewandten radioaktiven Stoffe nur in ganz verschwindenden Mengen vorhanden sind.

Was schließlich die katalytische Wirkung betrifft, so geht aus LABORDE, BREZOLLE und JALOUSTRÉS Untersuchungen hervor, daß sie kaum sehr bedeutend sein kann.

b) Wismutoxychlorid (BiOCl).

Ein Stoff, der in der Syphilisbehandlung auch einige Verwendung gefunden hat, ist BiOCl, und zwar unter der Benennung Bischlorol und Bioxyl, und immer in wäßriger Aufschwemmung. Es ist nämlich außerordentlich schwer löslich und wird daher langsam aufgesaugt. Die Verbindung hat den Vorteil, daß sie im Gegensatz zu mehreren anderen, die sonst in der Therapie die größte Verbreitung gefunden haben, wie die Tartrate, Alkaloidjodide, Hydroxyde resp. Oxyhydrate, und teilweise auch die Subsalylate, leicht völlig rein und völlig gleichmäßig herzustellen ist, was sie zu systematischen experimentellen Untersuchungen recht geeignet macht. LOMHOLT hat sie daher viel zu seinen Untersuchungen über die Absorptionsverhältnisse und die Verteilung des Wismuts im Organismus und im Blut (vgl. S. 276) und über den Einfluß der Körnergröße benutzt (vgl. S. 286).

Tabelle 21. Wismutoxychlorid. (Nach LOMHOLT.)

Meerschweinchen Gewicht in g Bi (als Bi OCl) injiz.	I 670 8 mg (in Wasser)		II 500 5 mg (in Wasser)		III 500 4 mg (in Öl)		IV 500 5 mg (in Öl)	
	Ausscheidung in mg Bi		Ausscheidung in mg Bi		Ausscheidung in mg Bi		Ausscheidung in mg Bi	
Versuchstag	Urin	Faeces	Urin	Faeces	Urin	Faeces	Urin	Faeces
1.	0,273	0,026	0,142	0,012	0,084	0,042	0,054	0,052
2.	0,271	0,052	0,176	0	0,145	0	0,114	0,035
3.	0,303	0	0,181	0	0,120	0	0,144	0
4.	0,245	0,251	0,218	0	0,342	0	0,051	0,050
5.	0,316	0,052	0,158	0	0,259	0	0,058	0
6.	0,283	0,187	0,116	0	0,173	0	0,037	0,022
7.	0,316	0,193	0,123	0	0,158	0	0,040	0
8.	0,246	0,069	0,134	0	0,172	0	gestorb.	—
9.	0,222	0	0,005	0,075	0,249	0	—	—
10.	getötet	—	gestorb.	—	0,147	—	—	—
Darminhalt	—	0,129	—	0,442	—	0,283	—	0,126
Im ganzen	2,476	0,958	1,253	0,529	1,849	0,325	0,498	0,285
Gesamt- ausscheidung	3,434	—	1,782	—	2,173	—	0,782	—
In % des injiz.	42,92%	—	35,65%	—	54,33%	—	15,65%	—
In den Depots	4,006 = 50,08%	—	2,450 = 49,00%	—	1,073 = 26,83%	—	3,500 = 70,00%	—

Auch über die Resorptionsgeschwindigkeit und die Ausscheidung liegen einige Versuche an Meerschweinchen vor (vgl. auch Tab. 9). Wie man sieht, gibt der Stoff in wäßriger Aufschwemmung eine regelmäßige, kräftige Absorption. Nach 10 Tagen ist die Hälfte absorbiert und über $\frac{1}{3}$ ausgeschieden. In Öl-Aufschwemmung weichen die beiden Versuche stark voneinander ab. In einem Falle besteht eine sehr kräftige Absorption und Ausscheidung, in einem anderen, wo die Absorption übrigens mit der für Wismuthydroxyd bei Menschen

gefundenen am besten harmoniert (vgl. S. 289), besteht nur eine relativ langsame Absorption. Im Laufe der ersten 7 Tage wird nur $\frac{1}{6}$ ausgeschieden.

GORDONOFF untersuchte die Bi-Ausscheidung im Urin bei Kaninchen, die intramuskuläre Injektion von BiOCl in Öl-Aufschwemmung erhalten hatten.

Nach Injektion von 1,0 g	wurden ausgeschieden innerhalb	6 Tagen	12 mg (Exitus).
„ „ „ 0,5 „ „ „	„	9 „	4—5 „ „
„ „ „ 0,2 „ „ „	„	12 „	25 „ „

c) Wismutsubsalyicylat ($C_4H_6OHCOOBiO$) Bi-Gehalt 58,17%.

Dieser Stoff ist in öliger Aufschwemmung namentlich in Deutschland (Bismogenol), in England und in Amerika in außerordentlich großer Ausdehnung angewandt worden. Eine wäßrige Aufschwemmung gibt eine schnelle, oft sehr schmerzhaftige Absorption, und in Dosen von 10—15 cg gleichfalls akute Intoxikationssymptome. Die ölige zeigt dagegen eine recht langsame Absorption, wie das aus LENE GRUMACHS Versuchen über die Absorption des Bismogenols bei Kaninchen hervorgeht. Sie fand, daß von dem injizierten Quantum von 0,5 ccm Bismogenol (23 mg Bi) nach 3 Tagen 9%, nach 8 Tagen etwa 37%, nach 14 Tagen etwa 24%, nach 21 Tagen etwa 44% und nach 28 Tagen etwa 81% absorbiert waren.

Ähnliche Untersuchungen sind von GRUHZIT und von GRUHZIT, TENDICK und SULTZABERGER an Hunden angestellt; er injizierte Mengen von etwa 38 und 76 mg Bi in Öl mit verschiedenen Zusätzen und fand durchschnittlich, daß nach 8 Tagen 67,4%, nach 14 Tagen 92,8% und nach 21 Tagen 94,8% von der Injektionsstelle verschwunden waren, also eine wesentlich schnellere Absorption.

Gleichzeitige Untersuchungen über die Ausscheidung in Urin und Faeces an 4 Hunden ergaben, daß nur ein geringer Prozentsatz ausgeschieden war, nämlich bei I (von 72 mg) in 52 Tagen 19,1%, II (von 216 mg) in 54 Tagen 13,9%, III (von 72 mg) in 24 Tagen 22,7%, IV (von 117,4? 234?) in 38 Tagen 9%. Die gefundenen Mengen variierten von Tag zu Tag ganz außerordentlich stark, wie man das sonst kaum sieht, außer wo Intoxikation vorliegt. Die Ausscheidung erreichte gewöhnlich ihr Maximum am 6.—9. Tag. Das eigentümliche Mißverhältnis zwischen der schnellen Absorption und der langsamen Ausscheidung ist schwer zu erklären. Etwa 20% des Ausgeschiedenen fanden sich in den Faeces.

d) Wismut-Oleat.

Ein anderes vielfach angewandtes Bi-Präparat ist das Wismutoleat (Oleo-Bi, Hoffmann la Roche). Es enthält 19,8% Bi. Über die Ausscheidungsverhältnisse dieses Stoffs liegen Untersuchungen von KÜRTHY vor. Er hat mit seiner S. 256 erwähnten Methode die Ausscheidungsverhältnisse im Urin und Stuhl bei einem Hund nach Injektionen von 0,1—0,2—0,3—0,4 g Bi auf 4 aufeinander folgenden Tagen in Form von Oleo-Bi untersucht (Tab. 22).

Man ersieht, daß die Ausscheidung sehr langsam vor sich geht, indem im Lauf eines Monats nur etwa 20% ausgeschieden wurden (58,8% im Urin und 41,2% im Stuhl), und daß man noch einen Monat später deutliche Bi-Reaktion im Urin findet. Außerdem liegen noch einige kurze Versuchsreihen von KÜRTHY und MÜLLER (d) über die Ausscheidung im Urin bei Patienten vor, die seit längerer Zeit in Behandlung standen, so z. B. bei einem Patienten, der von 13/11—7/1 15 Injektionen von Oleo-Bi = 1,5 g Bi bekam. Hier fanden sich 10 Tage nach Aufhören der Kur folgende Mengen: 18/1: 1,84 mg Bi, 19/1: 3,12, 22/1: 1,32, 24/1: 1,62, 25/1: 3,13, 27/1: 2,65, 28/1: 3,67, 29/1: 5,47, 30/1: 1,60, 31/1: 1,21, 1/2: 1,38, 4—7/2: Spuren.

Tabelle 22. Wismut-Oleat. (Nach KÜRTHY.)

Tag	Inj.-Bi in g	Ausgeschiedenes im Urin	Bi in mg im Stuhl	Im ganzen
1.	0,1	—	—	—
2.	0,2	1,26	0,00	1,26
3.	0,3	1,66	7,74	9,40
4.	0,4	1,87	2,99	4,86
5.	—	3,49	—	3,49
6.	—	1,89	4,79	6,68
7.	—	7,46	—	7,46
8.	—	8,12	7,04	15,16
9.	—	5,94	1,98	7,92
10.	—	5,12	2,07	7,19
11.	—	2,83	4,25	7,08
12.	—	6,91	4,32	11,23
13.	—	4,79	—	4,79
14.	—	4,51	5,02	9,53
15.	—	3,36	5,05	8,41
16.	—	2,57	1,41	3,98
17.	—	3,79	3,65	7,44
18.	—	4,41	—	4,41
19.	—	4,94	5,12	10,06
20.	—	3,14	—	3,14
21.	—	3,62	4,31	7,93
22.	—	3,18	—	3,18
23.	—	2,80	3,91	6,71
24.	—	3,26	—	3,26
25.	—	2,91	2,57	5,48
26.	—	3,72	2,11	5,83
27.	—	3,16	3,61	6,77
28.	—	2,04	—	2,04
	Inhalt 1,0 g	<u>102,75 =</u>	<u>71,94 =</u>	<u>174,69</u> = 17,5%

Außerdem liegen noch Untersuchungen an 4 Kaninchen von C. LEONARD vor. Bei 2 dieser Kaninchen waren die Resultate folgende:

Tabelle 23. Wismut-Oleat. (Nach LEONARD.)

Tag	Kaninchen I		Kaninchen II	
	Urinmenge in ccm	Bi in mg	Urinmenge in ccm	Bi in mg
	Gewicht 1400 g Inj. 1,4111 g (280 mg Bi)		Gewicht 2100 g Inj. 1,058 g (210 mg Bi)	
1.	115	0,658	174	1,09
2.	42	2,290	50	0,835
3.	60	0,778	100	1,54
4.	54	1,62	46	1,02
5.	70	2,02	32	1,20
6.	48	1,01	38	2,24
7.	68	0,72	46	1,53
8.	50	1,00	94	1,02
9.	110	0,759	94	1,34
10.	38	0,380	66	1,76
11.	90	0,947	144	1,80
12.	80	0,840	116	0,773
13.	50	0,670	66	1,60
14.	80	1,23	108	4,50
	Im ganzen	15,85 = 5,66%		22,25 = 10,60%

Auch hier sieht man, daß die Ausscheidung sehr langsam vor sich geht, wobei man jedoch bedenken muß, daß auch die gegebenen Dosen geradezu kolossale waren.

Metallisches Wismut.

Metallisches Bi ist recht ausgedehnt, namentlich als Néotrèpol verwendet worden, das per ccm 0,1 g eines 96⁰/₀igen Bi-Präparats enthalten soll. Es ist ein sehr fein verteiltes, aber nichtkolloidales Präparat. C. LEONARD (d) fand den Gehalt jedoch stark variierend, von 27⁰/₀—93⁰/₀. Die ersten Untersuchungen über die Ausscheidung bei Néotrèpol stammen von LACAPÈRE, RESTOUX und BUGEARD (d), die Bi im Urin am 5. bis 6. Tag nachwiesen. Eine umfassende Untersuchung wurde von BIRO ISTVAN und zwar mit 2 ccm Sorbismal (0,2 g Bi) (10⁰/₀ Bi-Suspension) an einem Kaninchen vorgenommen. Sie ergab durch einen Monat eine sehr langsame aber vollständig regelmäßig fast „lineäre“ Ausscheidung mit täglichen Werten von 0,25 bis 0,58 mg. Im Urin fanden sich 68,50⁰/₀, in den Faeces 31,5⁰/₀ des im ganzen ausgeschiedenen Wismuts.

Tabelle 24. Metallisches Wismut „Sorbismal.“ (Nach BIRO ISTVAN.)
 Kaninchen (Gewicht 1600 g) erhielt 2 ccm Sorbismal (10⁰/₀ Wismutsuspension) = 0,2 g Bi intramuskulär injiziert.

Versuchstag	Bi-Gehalt im Harn g	Bi-Gehalt im Stuhl g	Im ganzen
III. 17.	0,00035	0,00023	0,00058
18.	Anuria	—	—
19.	0,00023	0,00010	0,00035
20.	0,00025	—	0,00025
21.	0,00031	0,00016	0,00047
22.	0,00026	0,000129	0,000389
23.	0,00021	0,00017	0,00038
24.	0,00019	0,00012	0,00031
25.	0,00026	0,00016	0,00042
26.	0,00028	0,00016	0,00044
27.	0,00035	0,00017	0,00052
28.	0,00022	0,00016	0,00038
29.	0,00029	0,00015	0,00044
30.	0,00029	0,00012	0,00041
31.	0,00032	0,00014	0,00046
IV. 1.	0,00033	0,00015	0,00048
2.	0,00027	0,00011	0,00038
3.	0,00031	0,00015	0,00046
4.	0,00030	0,00017	0,00047
5.	0,00036	0,00020	0,00056
6.	0,00030	0,00013	0,00043
7.	0,00029	0,00013	0,00042
8.	0,00032	0,00011	0,00043
9.	0,00018	0,00012	0,00030
10.	0,00026	0,00010	0,00036
11.	0,00030	0,00010	0,00040
12.	0,00056	0,00022	0,00058
13.	0,00029	0,00016	0,00045
14.	0,00023	0,00009	0,00032
15.	0,00025	—	0,00025
16.	0,00010	—	0,00010
Im ganzen	0,00846	0,003709	0,012169 = 6 ⁰ / ₀

LEONARD nahm an 3 Kaninchen Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin vor. Die umfassendste seiner Untersuchungsreihen ist die folgende:

Tabelle 25. Metallisches Wismut Néotrépol. (Nach LEONARD.)

Kaninchen I.		
Gewicht 2100 g.		
190 mg Bi		
Tag	Urinmenge in cem	Bi in mg
1.	95	1,11
2.	40	1,40
3.	85	3,15
4.	—	—
5.	150	1,87
6.	50	1,36
7.	124	2,07
8.	75	2,15
9.	64	0,85
10.	50	1,11
11.	300	3,00
12.	120	0,55
13.	94	1,56
14.	126	2,10
15.	40	0,50
16.	128	2,41
17.	48	2,05
18.	35	1,90
19.	38	2,68
20.	110	1,65
21.	250	1,92
22.	130	0,86
Im ganzen		36,24 = 19,20%

Auch von GEORGE DELRUE liegen Untersuchungsreihen (im ganzen 6) über die Ausscheidung von metallischem Bi vor (Bismutyl, in Serum mit Glucose fein verteiltes metallisches Bi). Er fand das eigentümliche Verhalten, das er auch nicht zu erklären versucht, daß in 3 Fällen gar kein Bi mit den Faeces, in 3 anderen nur minimale Mengen ausgeschieden wurden (4,1—7,9% der Gesamt-Ausscheidung).

Patient	Bi-Injektion	Bi, ausgeschieden,	Dauer
	in mg	in mg	in Tagen
1.	160	24,34	35
2.	289	37,88	20
3.	160	24,14	55
4.	240	16,10	18
5.	112	31,95	161
6.	180	13,59	24

Aus den Resultaten scheint hervorzugehen, daß das Präparat recht langsam und recht unregelmäßig absorbiert wird.

XII. Intravenöse Behandlung.

Diese Behandlung wurde in den ersten Jahren etwas reichlicher angewendet, wurde aber später fast gänzlich verlassen. Sie wird zum ersten Male von GRENET und DROUIN erwähnt, die ein Benzowismut-Präparat benutzten, das als das Natriumsalz einer Trioxybismutobenzoessäure (45% Bi) angegeben wird. Die injizierten Mengen entsprachen 2—3 cg Bi, jeden 2. Tag. Bald danach wurde die Anwendung eines kolloidalen Bi-Präparats von LAPACÈRE und GALLIOT vorgeschlagen. Es wurde von FOUARD hergestellt und gehört zu den sogenannten Ionoiden, die unter andern den großen Vorteil bieten sollen, daß sie

keinen Anlaß zu einem hämatoklastischen Shock geben. Es wird in Konzentrationen von 2,2 mg pro Kubikzentimeter hergestellt. Das kolloidale Bi fällt in der Kälte aus, wird aber durch Erwärmung auf 80° wieder in Lösung gebracht. Die schwache Konzentration bewirkt, daß man bei Injektionen jeden zweiten Tag recht große Mengen, 10—15 ccm pro Injektion benutzen muß. BENECH (a—c) verwandte ein lösliches Dinatrium-Wismuttartrat, das in Dosen von 10 cg gegeben wird. Die Gefährlichkeit des Mittels mahnt jedoch zur Zurückhaltung bei der Anwendung. PAUTRIER (a—b) hat „Sigmuth“ vorgeschlagen, das K.-N.-W.-T. in einer wäßrigen „schwefelhaltigen“ Lösung ist (doch ohne daß sich Bi_2S_3 bildet), von einer Konzentration von 2,5 mg Bi pro Kubikzentimeter, das in Dosen bis zu 20 cg gegeben wird. (Die Größenangaben der Dosen in der Originalmitteilung widersprechen einander.)

Von deutscher Seite hat unter anderm MRAES Versuche mit Bi_5 (GIEMSA, S. 298) gemacht, von dem 0,5—1%ige Lösung angewandt wurde, und das jeden zweiten Tag in Dosen von 75 mg Bi, im ganzen 1—2 g Bi gegeben wurde. Die Kur wurde im ganzen gut vertragen.

Einige belgische Forscher: DE GRAEVE und BERNARD [ref. von LEVADITI, (f), S. 291 ff.] haben lösliches K.-N.-W.-T. in Dosen von 5 cg pro Injektion = 0,25—0,30 cg pro Woche angewandt, fanden aber die Behandlungsweise recht gefährlich.

MARIN AGRAMUNT benutzte eine etwa 5%ige Lösung von K.-N.-W.-T. in Dosen von $\frac{1}{2}$ —2 ccm, eventuell 4—5 ccm und erzielte ganz gute Resultate.

Die intravenöse Behandlung hat den großen Vorteil, keine lokalen Schmerzen an der Einstichstelle zu machen, sowie eine schnell eintretende therapeutische Wirkung zu erzielen. Bei intramuskulärer Injektion ist es schwierig, diese beiden Momente auf einmal zu erreichen. Präparate, die intramuskulär eine schnelle Absorption geben (namentlich in Wasser gelöste Salze), machen, wie gesagt, gleichzeitig beträchtliche Schmerzen, während Präparate, die relativ schmerzfrei sind (namentlich gewisse Ölemulsionen, z. B. Wismuthydroxyd), sehr langsam absorbiert werden. Aber die Erfahrung hat doch gezeigt, daß diese beiden Eigenschaften nicht die wichtigsten bei der Bi-Behandlung sind, deren Hauptaufgabe ist, eine bestimmte starke Sättigung des Organismus eine längere Periode von mehreren Wochen und Monaten hindurch aufrecht zu erhalten. Zur Erreichung dieses Ziels ist die intravenöse Behandlung nicht sonderlich geeignet, weil Bi, direkt ins Blut eingespritzt, gerade sehr schnell ausgeschieden wird. Die Erfahrung hat zweifellos gezeigt, daß die intramuskuläre Behandlungsart kräftigere und dauerndere Resultate gibt. Aber namentlich hat sich gezeigt, daß eine intravenöse Behandlung mit den Dosen, die zur Erzielung einer stark antisypilitischen Wirkung nötig sind, keineswegs ungefährlich ist. Es werden sehr oft die wohlbekanntesten Symptome einer akuten Bi-Vergiftung hervorgerufen: Krämpfe und Respirationsstörungen mit Dyspnoe und späterer Atmungs- und Herzlähmung (MASSON).

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen haben bestätigt, daß die intravenöse Anwendung weit giftiger als die intramuskuläre ist.

Diese Untersuchungen betreffen teils verschiedene wasserlösliche Salze, teils Emulsionen von kolloidalem Bi. Eine recht große Schwierigkeit bei der intravenösen Anwendung von Bi ist, daß so wenige Verbindungen in Flüssigkeiten mit neutraler Reaktion klar löslich und beständig sind.

Bei den löslichen Salzen knüpft sich das Hauptinteresse an die verschiedenen weinsauren Doppelsalze mit Kalium und Natrium. Die beiden unterscheiden sich dadurch, wie unter anderen von PACELLA nachgewiesen ist, daß die Kalium-Komponente ja an sich im Gegensatz zu Natrium stark toxisch ist.

SAZERAC und LEVADITI fanden für Kalium-Natrium-Wismuttartrat eine 10 mal so große Giftigkeit bei intravenöser als bei intramuskulärer Injektion (in Ölemulsion), indem Kaninchen in etwa 3 Tagen von 0,01 mg (0,006 mg Bi) pro Kilogramm, von der doppelten Dosis in 2 Tagen getötet wurden [LEVADITI (f), S. 31].

POMARET und DIDRY (a, S. 198) bekamen ganz entsprechende Resultate bei Untersuchungen an Hunden, nämlich Tod $2\frac{1}{2}$ Tage nach intravenöser Injektion von 0,01 g Bi pro Kilogramm in der genannten Verbindung. Bei Kaninchen waren die Resultate stark schwankend (POMARET und FLANDIN, S. 217), ein Phänomen, das von vielen anderen toxologischen Untersuchungen bei Kaninchen wohlbekannt ist.

PAUTRIER (a—b) fand für eine Lösung von K.-N.-W.-T. in schwefelhaltiger Verbindung (Sigmuth), daß die tödliche Dosis für Kaninchen 0,01 g pro Kilogramm war (b, S. 26).

DE GRAEVE hat K.-N.-W.-T. in einer isotonischen Lösung von Glykose an Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen untersucht und fand die stärkste ertragbare Dosis bei etwa 0,17—0,30—0,28 pro Kilogramm für die betreffenden Tierarten [LEVADITI (f) S. 38].

PACELLA fand für dieselben Tiere etwa 0,07—0,01—0,25 pro Kilogramm. Langsame Injektion wurde besser als plötzliche vertragen. Bei intramuskulärer Injektion vertrugen Kaninchen die doppelte, Hunde die 6—7 fache Menge [LEVADITI (f) S. 39].

GIEMSA (a) fand, daß Kaninchen pro Kilogramm von K.-N.-W.-T., auf Bi-Metall berechnet, 0,0007 gr intravenös gut vertrugen, 0,0014 machte Vergiftung, während 0,007 den Tod herbeiführte. Bei subcutaner Injektion waren die entsprechenden Zahlen weit höhere: 0,007—0,01 und 0,014.

SEI (b) gibt ähnliche Verhältniszahlen für das von GIEMSA hergestellte Bi₅ (Pallizid) an. Es ist intravenös sicher 10 mal so giftig wie intramuskulär, dafür aber 3—5 mal so wirksam.

MÜLLER, BLASS und KRATZEISEN untersuchten Kalium-Wismuttartrat und fanden, daß, auf Bi berechnet, Kaninchen 0,001 g pro kg vertrugen, während sie subcutan das Zehnfache vertrugen.

KOLLE (a, S. 1099) fand, „daß die zur Ausheilung des Schankers notwendige Dosis der meisten Bi-Verbindungen bei intravenöser Einverleibung sehr nahe der tödlichen liegt“.

RAIZISS und SEVERAC fanden ganz entsprechende Verhältnisse bei Untersuchung von Kalium-Wismuttartrat. Die kurative und letale Dosis war ungefähr die gleiche (2 mg pro Kilogramm).

Dieselbe Giftigkeit macht sich natürlich bei therapeutischer Verwendung geltend. Es sind sogar mehrere Todesfälle beobachtet (BERNARD). Eine Folge der starken Giftwirkung, die sich sehr schnell nach der Injektion entfaltet, ist, daß die Einspritzungen in kleinen und häufigen Dosen (am besten jeden oder jeden zweiten Tag) gegeben werden müssen, was bei dem langen Verlauf die Behandlung sehr erschwert.

BENECH (a—c) hat sie in großer Ausdehnung angewandt, aber trotz recht guter Resultate will er die Behandlung nicht als die normale empfehlen.

Ähnliche, aber mehr optimistische Mitteilungen liegen von PAUTRIER (b) über „Sigmuth“ aus 1923 vor, aber sie wurden später nicht wiederholt, so auch von GUTMANN in 1924 über „Nadisan“, KALLE und von MRAS in 1925 über „Pallizid“. Noch in 1925 empfiehlt TSUZUKI dringend die intravenöse Behandlung mit einem neutralen Bi-tartrat, von nicht genauer angegebener Zusammensetzung. DE GRAEVE und BERNARD finden nach ihrer Erfahrung die Behandlung zu gefährlich und zu beschwerlich.

Was die *Ausscheidung* betrifft, fand PAUTRIER (b, S. 27) bei einigen Versuchen mit intravenöser Injektion von K.-N.-W.-T. in „schwefelhaltiger“ Flüssigkeit („Sigmuth“) Bi im Urin nach 2 Stunden; die Reaktion wurde nach 4 Stunden stärker und nach 6—8 Stunden wieder schwach.

LACAPÈRE, RESTOUX und BUGÉARD (S. 331—332) konnten mit der AUBRYschen Methode Bi im Urin schon $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injektion von „Sigmuth“ nachweisen. Die Ausscheidung steigt im Lauf der ersten 2 Stunden an, nach 8 Stunden finden sich nur schwache Spuren und 24 Stunden später kein Bi. Bei Injektion von kolloidem Bi („Ionoide de Bismuth“, FOUARD) konnte Bi gleichfalls schon $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injektion nachgewiesen werden. Nach 6 Stunden war die Ausscheidung sehr stark, fiel aber ebenso schnell. Am nächsten Tage konnten nur Spuren und einen Tag später nichts mehr nachgewiesen werden.

Nach Injektion von 0,03 g kolloidem Bi (Colmuthol) fand sich Bi im Urin nach 1 Stunde, — erreichte ein Maximum nach 4—5 Stunden und konnte nach 17 Stunden nicht mehr nachgewiesen werden (JEANSELME).

DE GRAEVE hat Untersuchungen über die Ausscheidung im Urin bei intravenöser Injektion vorgenommen. Sehr interessant ist es, daß Bi im Urin noch einen ganzen Monat nach Aufhören der Kur nachgewiesen werden kann. Das zeigt, daß Bi in den verschiedenen Gewebsorganen des Körpers abgelagert und von hier allmählich ausgeschieden werden kann.

SEI (c, S. 1295) fand folgende Ausscheidungsverhältnisse im Urin nach einer intravenösen Injektion von 15 mg „Bi₅“ (S. 298).

Tag	Gesammelte Harnmenge	Gesamtmenge Bi in mg
1.	1100	0,370
2.	1050	0,205
3.	1200	0,864
4.	2100	0,410
5.	2100	0,433
6.	1350	0,570
7.	1050	0,336
		3,188 mg

Es macht die größten Schwierigkeiten, die hier angeführten Befunde miteinander zu vergleichen. Die von SEI gefundenen Resultate sind zwar detaillierter als die der vier französischen Untersuchungen, aber auf der anderen Seite muß man zugeben, daß seine Befunde an sich sehr auffallend sind und in Widerspruch zu allem stehen, was man bisher bei der Ausscheidung nach intravenösen Injektionen (von Quecksilber, Salvarsan usw.) gefunden hat, und zwar, daß die Ausscheidung in einer drei Tage ansteigenden und danach sehr wenig abfallenden Kurve vor sich geht, so auch, daß sich während sieben Tage nur etwa 25% des eingespritzten wiederfinden läßt. SEI ist augenscheinlich selbst darüber verwundert und findet die Erklärung im folgenden: „Die Ausscheidung scheint auch hier von der maximalen Ausscheidungsfähigkeit der Niere abhängig zu sein“, trotzdem die Werte an sich — weniger als 1 mg Bi pro Tag — gar nicht besonders große sind. Eine Möglichkeit bleibt ja, daß die eigentümliche chemische Konstitution des Tribismutyltartrats sich in besonderer uns noch nicht bekannter Weise geltend macht.

Was die Schnelligkeit betrifft, mit der Bi nach einer intravenösen Injektion das Blut selbst verläßt, so liegen im wesentlichen nur einige Untersuchungen von SEI und WEISE mit Bi₅ an Kaninchen vor. Es wurden 15—20 mg pro Kilogramm in einer 0,25—0,5%igen Lösung gegeben. Sie fanden in einem Versuch (V) nach $\frac{1}{2}$ Stunde von 40 mg Bi noch 23 mg im Blut. In einem

zweiten (I) sank der Bi-Gehalt im Lauf einer Stunde pro 100 ccm Blut von etwa 11,5 mg bis 0,17, in einem dritten (II) und vierten (IV) im Lauf von 4 Stunden von etwa 10,5 mg pro 100 ccm bis etwa 0,12 mg bzw. von 14 mg pro 100 ccm auf etwa 0,38 mg und schließlich in einem fünften Fall (III) von 10,5 mg pro 100 ccm auf etwa 0,16 mg.

Wenn auch diese Werte nicht — auch nach Meinung der Untersucher nicht — allzu streng genommen werden dürfen, so zeigen sie doch mit großer Deutlichkeit, daß Bi den Blutstrom mit sehr großer Geschwindigkeit verläßt und nach 1 Stunde nicht wesentlich höher liegt, als man ab und zu auch nach Injektion unlöslicher Präparate sehen kann.

XIII. Röntgenuntersuchungen.

Röntgenuntersuchungen sind eine der häufigst angewandten Methoden zur Untersuchung der Schnelligkeit, mit der intramuskulär eingespritztes Bi absorbiert wird, ebenso wie das für Hg der Fall war (FREUND, WELANDER, ULLMANN und HAUDECK usw.). Da Bi ebenso wie Hg ein sehr schweres Metall ist, wird selbst eine sehr kleine Menge, einige Zentigramm, sich bei guten Aufnahmen oft sehr deutlich als eine kleine deutliche Aufhellung auf einer Röntgenplatte abzeichnen, selbst wenn sie recht tief in die Muskulatur verabfolgt ist.

Der große Vorteil der Methode ist, daß sie leicht und schnell anwendbar ist, und namentlich ist es die einzige Art und Weise, mit der man imstande ist, das Schicksal eines Bi-Depots im menschlichen Organismus, seine Absorption von Tag zu Tag, von Woche zu Woche, von Monat zu Monat, ganz wie man wünscht und ohne die geringste Belästigung für den Patienten zu verfolgen. Die anderen Methoden zur Verfolgung der Absorption sind Untersuchungen über die Ausscheidung, die beschwerlich und zeitraubend sind, und direkte Untersuchungen der injizierten Depots, entweder durch eine quantitative chemische Analyse oder durch histologische Untersuchungen. Aber diese Untersuchungen lassen sich nicht an Menschen ausführen, nur an Versuchstieren und bei jedem Tier nur einmal.

Leider haben auch die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen ihre großen Einschränkungen. Zunächst geben sie oft ein zu optimistisches Bild von der Absorption des Depots. Kleinere zurückgebliebene Reste entziehen sich dem Nachweis, aber namentlich ist es keine quantitativ zuverlässige Methode. Den Schatten, den man auf dem Röntgenbild bekommt, darf man nur mit Vorbehalt als einen quantitativen Ausdruck für die Menge des Liegendebliebenen nehmen. Die Größe und Intensität wird von der zufälligen Projektion und anderen Faktoren abhängig sein, die in keinem Zusammenhang mit der Absorption stehen. Wenn die Injektionsmasse an einer Stelle kompakt angehäuft liegen bleibt, wie das namentlich der Fall sein wird, wo eine große massive Injektion in stark konzentrierter Form und in einem dickflüssigen Öl aufgeschwemmt gegeben wurde, wird es einen starken Schatten ergeben. Wenn sich die Injektionsmasse dagegen gut verteilt, wird vielleicht jede Schattenbildung ausbleiben. Wir haben oben gesehen, daß das selbst bei Aufschwemmungen in Öl (s. S. 289) oft der Fall ist, und weit öfter natürlich bei wäßrigen Aufschwemmungen, um von Lösungen gar nicht zu reden. Von diesen letzteren wird man selten ein brauchbares Bild auf einer Röntgenplatte bekommen können (LEVADITI), sofern nur ganz kurze Zeit verstrichen ist. In einigen Fällen verteilt sich die Injektionsmasse überraschend schnell sofort über große Areale (LOMHOLT, OETTINGER und Mitarbeiter), so z. B. wenn sie sich zwischen zwei Fascienblättern entleert,

wo nach allen Seiten eine leichte Passage in das lockere Bindegewebe besteht. Man wird dabei riskieren können, gar nichts auf seiner Platte zu sehen, besonders wenn die Bi-Menge sich in einer Projektion verteilt hat, die parallel zur Platte liegt. Das anscheinend günstige Absorptionsresultat, das man in einem solchen Fall vielleicht konstatiert zu haben meint, wird dann illusorisch, da die Absorption zwischen solchen Fascienblättern gerade ziemlich langsam vor sich geht. Auf der anderen Seite kann man auch dem ausgesetzt sein, Schattenbildung in Fällen zu bekommen, wo alles Bi vielleicht schon absorbiert ist. So haben HUGO MÜLLER, JAFFÉ, GRUHZIT und andere nachgewiesen, daß sich an der Injektionsstelle Verkalkungen der Muskelfasern bilden können, und wenn diese eine gewisse Intensität bekommen, können sie Bi-Schatten vortäuschen.

Was die Form des erhaltenen Schattens betrifft, können keine Regeln gegeben werden. In einigen Fällen sieht man einen kleinen kompakten runden Schatten, besonders bei Aufnahmen gleich nach einer Injektion. Bedeutend öfter sieht man unbestimmte parallele Streifen, deren Längsverlauf der Richtung der Muskelfasern folgt; eine besonders häufige Form, die unter andern LÉVY-BING hervorgehoben hat, ist die Fächerform. Der „Handgriff“ sitzt an der Einstichstelle, und von dieser breitet sich der Schatten fächerförmig, der Richtung der Muskelfasern folgend, aus.

Mit diesen allerdings nicht ganz unwesentlichen Vorbehalten wird man ausgezeichneten Nutzen von den Röntgenuntersuchungen haben können, wenn man die Absorptionsverhältnisse verschiedener Bi-Präparate zu studieren wünscht. Solche Untersuchungen sind denn auch in sehr großer Ausdehnung von einer sehr großen Zahl von Forschern benutzt worden. Es sollen hier jedoch außer den allerersten Untersuchungen nur die größeren Untersuchungsreihen besprochen werden, und von ihnen liegen nicht viele vor.

Als erster, der diese Untersuchungsmethode benutzte, muß HUGO MÜLLER (a) genannt werden, der fand, daß eine Injektion von K.-N.-W.-T. in Öl in den Arm schon nach 72 Stunden geschwunden war. Im Gegensatz hierzu konnte BERNARD noch nach $2\frac{1}{2}$ Monaten nur eine schwache Abnahme der Intensität der Röntgen-schatten, verglichen mit einer Aufnahme unmittelbar nach den Injektionen, konstatieren. Auch BRUNO BLOCH fand bei Trépol eine recht langsame Absorption. VIALARD kann den Schatten von intramuskulär injiziertem $\text{Bi}(\text{OH})_3$ noch 35 Tage nach der Injektion verfolgen und VILLET noch länger, wobei er jedoch die großen Schwankungen ausdrücklich betont, die von einem zum anderen Patienten beobachtet werden, ja, von einer Injektion zur anderen. In gutem Einklang hiermit steht WOLFERS Beobachtung, daß man, selbst wenn der radioskopische Befund sich zu verlieren im Begriff steht, durch chemische Analyse des Depots die Anwesenheit großer Bi-Mengen konstatieren kann, nämlich 0,019 g Bi oder etwa $\frac{1}{3}$ des ursprünglich injizierten.

Umfassendere Untersuchungen wurden von LÉVY-BING, BELGODÈRE und AUCLAIR vorgenommen, die Untersuchungen über BiOOH in Öl (*Muthanol*) in Dosen von 15 cg anstellten. Sie konnten sehr deutliche Schatten der injizierten Massen wiederfinden, die sich im Laufe der nächsten Tage nur wenig abschwächten, und die in mehreren Fällen noch nach mehreren Monaten deutlich zu sehen waren, während andere komplette Absorption zu zeigen scheinen. Die Form der Herde war in den untersuchten Fällen recht gleichmäßig, mehrere Zentimeter lange streifenförmige Schatten, deren Richtung die der Muskelfibrillen entsprach. Diese Streifen sind in einigen Fällen ganz dünn, in anderen mehr diffus verbreitet. Diese Streifenform scheint charakteristisch zu sein und unterscheidet sich z. B. von den mehr flächenartigen Ausbreitungen, die LÉVY-BING, BELGODÈRE und AUCLAIR nach *Ol. cinereum* bei zum Teil denselben Patienten beobachtet haben, und die bei diesen sich viele Monate gehalten hatten.

Auch KOLLE (a) hat umfassende radioskopische Untersuchungen an einer Reihe verschiedener Bi-Präparate vorgenommen und namentlich nachgewiesen, daß große Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Präparaten bestehen. Während einige (*Wismutcarbonat* und *Wismutsulfid*) in Öl aufgeschwemmt, lange — viele Monate — als kleine massive Plomben liegen bleiben, werden andere in 1—2 Monaten anscheinend vollständig absorbiert und wieder andere in 1—2 Wochen.

BEINHAEUER und JACOB untersuchten an Patienten die Absorption folgender Präparate: *Wismutsubsalicylat in Öl* (58% Bi). Dieses zeigte im Lauf von 9 Wochen nur schwache Absorption. Vollständige Absorption zeigte *Néotrèpol* (wäßrige 10%ige Suspension von präzipitiertem metallischem Bi in Glucose) nach 5 Wochen, *Wismutchininjodid* (22% Bi) in Öl nach 4 Wochen, *Bismudol* (Wismutphenylformamid in Palmitin, 68% Bi) nach 6 Wochen, *Bicreol* (fein präzipitiertes metallisches Bi in einer 16%igen Ölemulsion) nach 5 Wochen, *K.-N.-W.-T. in Öl* (67% Bi) in 8 Wochen. Wie man sieht, sind BEINHAEUER und JACOBS Beobachtungen bedeutend günstiger als die der meisten anderen.

LENE GRUMACH untersuchte Oberschenkelinjektionen von Bi an Meer-schweinchen. Von 0,5 ccm *Bismogenol* (Wismutsubsalicylat in Öl, 46% Bi) war nach einem Monat nur noch ein schwacher Schatten übrig, von 0,5 ccm *Spirobismol* (K.-N.-W.-T. und Wismutchininjodid in Öl, 30% Bi) nur noch ein ganz schwacher Schatten. Für *Bisuspen* (Wismutsubsalicylat 60% Bi) waren die Verhältnisse noch günstiger; nach 28 Tagen kaum erkennbarer Schatten, ebenso für *Cutren* (38% Bi), wo am 21. Tag kein Schatten mehr sichtbar war. *Milanol* (60% Bi = Trichlorbutylmalonsaures Bi) zeigte dagegen eine nur langsame Absorption. Nach 64 Tagen noch recht deutliche Schatten.

SONNENBURG untersuchte röntgenographisch die Resorptionsschnelligkeit von *Magisterium Bismuthii* (subnitr. bismuthic. subtil. pulv.) in 10% öliger Suspension, subcutan in den Vorderarm gegeben. Das Schicksal von 32 Einspritzungsdepots wurde 9 Monate lang durch 190 Aufnahmen kontrolliert. Die Resorption geht sehr langsam vonstatten. Nur in 12 von den 32 Fällen gelang es, die Länge der Resorption zeitlich auszumessen. In einer kleinen Minderzahl von Fällen scheint die Resorption, soweit man es röntgenographisch feststellen kann, in 25—35 Tagen beendet zu sein, in anderen dauerte sie viel länger. In einem Fall war nach 114 Tagen noch ein beträchtliches Depot da. Als ein wahrscheinlicher Durchschnitt werden 55 Tage angenommen.

GRUZHIT untersuchte *Wismutsubsalicylat* in Ölaufschwemmung an Kaninchen. Er fand die Absorption viel schneller von der Extremitäten- als von der Rückenmuskulatur vor sich gehen. Sie war in den ersten 2 Wochen am stärksten. Im Lauf der zweiten Woche begann sich das Öl zu verseifen. Es bildete sich Calciumseife und manchmal in so großen Mengen, daß dies täuschend das Bild von Wismut hervorrufen kann. Er findet, daß sich auf röntgenologischem Wege kaum sichere Unterschiede in der Absorptionsgeschwindigkeit des angegebenen Stoffes verglichen mit anderen Bi-Verbindungen, aufgeschwemmt in Öl, z. B. *Wismutoleat* oder *Di-K.-W.-T.* konstatieren lassen. Sie werden alle sehr langsam aufgenommen. Nach 7—10 Wochen sieht man fast immer noch Schattenbildung. Im übrigen macht er darauf aufmerksam, daß, selbst wenn man auf der Röntgenplatte keinen Schatten von Bi findet, dessen ungeachtet auf mikroskopisch histologischem Wege bedeutende Mengen doch sehr oft nachgewiesen werden können, so z. B., wenn sich größere flächenartige Nekrosen um ein injiziertes Depot herum bilden, wie man das übrigens oft sieht, und mehr bei *Di-K.-W.-T.* und Bi-Oleat als bei Bi-Subsalicylat. Bi bleibt dann in dem zerfallenen fließenden Gewebe in Form von Kugeln suspendiert liegen.

Die Gewebsreaktion in der Umgebung von Bi-Subsalicylat ist in der Regel nicht stark. Gewöhnlich bildet sich überhaupt keine Bindegewebskapsel.

COLE, FARMER und MISKDJIAN untersuchten eine Reihe von Präparaten, die in die Dorsalmuskulatur von Kranken gegeben wurden, was doch unzweifelhaft eine etwas langsamere Absorption als die gewöhnliche intraglütale bedingt. Fein verteiltes *metallisches Bi* in Pflanzenölen zeigte keine wahrnehmbare Absorption in 150 Tagen (4 Injektionen). *Wismut-Oleat*, in einer Stärke von 20% hergestellt, zeigte während einer Periode von 68 Tagen (25 Injektionen) keine wahrnehmbare Absorption. *Bi-Oxybenzoat (Bismogenol)* zeigte im Lauf von 40—44 Tagen (2 Injektionen) nur unbedeutende Absorption. *Subsalicylat bismuthicus* wurde in Dosen von 10 cg in 1 ccm Öl (= 50 mg Bi) angewandt. Es wurden im ganzen 44 Injektionen untersucht. 10 zeigten in durchschnittlich 45 Tagen komplette Absorption. In den restierenden 34 Fällen war die Absorption unvollständig, selbst noch nach 124 Tagen.

Di-K.-W.-T. wurde gleichfalls in einer 10% Öl-Aufschwemmung in Dosen von 10 cg angewendet, und es wurden im ganzen 29 Injektionen untersucht. In 22 Fällen sah man in durchschnittlich 14 Tagen vollständige Absorption. In 7 Fällen war die Absorption unvollständig, in einem einzelnen Fall trat sie erst nach 39 Tagen ein.

OTTINGER, WINGATE, TODD und SOLLMANN haben kürzlich umfassende Untersuchungen an Tieren mitgeteilt. Die Ausbreitung bei allen übrigen Aufschwemmungen geht sehr langsam vor sich und die Absorption folglich auch. Von einer *ölgigen Aufschwemmung von K.-N.-W.-T.* waren nach 105 Tagen nur etwa 30% absorbiert. Es muß jedoch bemerkt werden, daß eine relativ so sehr große Dosis wie 50 mg (35 mg Bi) in 1 ccm Öl gegeben wurde. Auch eine *dickflüssige „kolloide“ wäßrige Suspension von Bi-Hydroxyd (Magma Bismuthi)* wurde sehr langsam absorbiert, in 32 Tagen nur 28%, eben, weil die Dickflüssigkeit eine Ausbreitung erschwert. Dosis 36 mg Bi in 5 ccm Wasser. Wasserlösliche Verbindungen verbreiten sich dagegen schnell.

L i t e r a t u r.

- ADLER, S : Note on bismuth as a trypanocide. Ann. of trop. med. a. parasitol. 30. 12. 1921. — AHLWEDE, H. EDWARD and WERNER BUSCH: Observations on the bismuth therapy of syphilis with the oxybenzoic compound. Med. Journ. a. record. Vol. 120, p. 95. 1924. — AKAMATSU, M.: Vergleichende Untersuchungen über die Pharmakologie einiger Wismutpräparate, insbesondere über die Wismutverteilung im tierischen Organismus und die Erscheinungen seitens des Verdauungstractus. Acta scholae med. univ. imp. Kioto 1921—1922. p. 295—305. — ALBRECHT und EVERS: Über die Wirkung von Bi- und Hg-Schmierkuren bei experimenteller Syphilis. Med. Klinik. 1925. Nr. 44, S. 1807. AMANTEA, FAUSTE: Azione del bismuto sul sangue e sugli organi emopoietici Nota I. Le variazioni delle formula emoleucocitaria, in seguito ad iniezioni di bismuto. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Vol. 37, p. 125—128. 1924. — D'AMATO, H. J.: Giftigkeit des kolloiden Wismut bei intravenöser Injektion. Ann. del inst. modelo de clin. med. Vol. 9, p. 140—156. 1925. Spanisch. — AMODEI, P.: Per la ricerca del bismutho nei liquidi organici. Policlinico. Vol. 31, p. 1437. 1924. — ANWYL-DAVIS, THOMAS: Bismuth in the treatment of syphilis. Lancet. Vol. 212, p. 199—201. 1927. — ARTOM, M.: Sul valore dei preparati bismutici nella terapia della sifilide nervosa. (Ricerche sperimentali sul liquido cefalorachidiano). Policlinico. Jg. 30, p. 527—530. 1923. — AUBRIOT-DEJEAN: L'hydroxyde de bismuth radifère en syphiligraphie. Paris 1926. — AUBRY, M. PIERRE: Recherche du bismuth dans les humeurs. Journ. de pharmacie et de chim. 7 serie, Tom. 25, p. 15. 1922. (b) Analyse d'un depot organique recueilli à l'ouverture d'un abcès consécutif à une injection intra-musculaire d'hydroxyde de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 33, Nr. 1, p. 36—40. 1926. — AUTENRIETH, W. und ARMAND MEYER: Über die Bestimmung des Wismut in Organen, Blut, Harn, Stuhl sowie über seine Ausscheidung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 71, S. 601. 1924. — AZOULAY, ROBERT: Stomatite bismuthique. Presse méd. Jg. 30, p. 134. 1922. — BALZER: Expérience sur la toxicité du bismuth. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 27, 7, p. 1889. Tom. 41, p. 537. — BARBAGLIA,

VITTORIO: Sulla permeabilità meningea al bismuto. Osservazioni sperimentali. Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. Vol. 66, p. 1540. 1925. — BARTHÉLEMY, R.: Accidents locaux des injections intramusculaires de produits bismuthiques insolubles en suspension huileuse. Ann. des maladies vénér. Tom. 20, p. 570. 1925. — BAUER, HUGO: Zur Chemie der Wismutverbindungen. Med. Klinik. Bd. 20, p. 1146. 1924. — BAUER, HUGO und EDUARD STRAUSS: Über die Bindung komplexer Wismutsalze im Serum. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 149, p. 19. 1925. — BEINHAEUER, L. G. and F. M. JACOB: The relative absorption and therapeutic efficiency of some bismuth preparations. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 9, p. 213. 1925. — DE BELLA, A.: (a) Sulla nuova cura della sifilide coi sali di bismuto. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, p. 827—833. 1922. (b) Formule per preparazioni iniettabili di bismuto. Giorn. ital. di dermatol. e sifil. Vol. 66, p. 988—991. 1925. — BENECH, JEAN: (a) Élimination des sels de bismuth par les urines. Soc. de méd. de Nancy. 10. Mai 1921. Rev. méd. de l'est. Tom. 50, p. 525. 1922. (b) Les injections intraveineuses de sels de bismuth. Rev. méd. de l'est. Tom. 50, p. 546. 1922. (c) Injections intraveineuses de sels de bismuth (1000 injections). Rev. méd. de l'est. Nancy. 1923. p. 279—281. Arch. internat. de neurol. Tom. 1, p. 137—138. 1923. — BENTIVOGLIO, GIAN CARLO: La eliminazione del bismuto attraverso il latte muliebri. Pediatria. Vol. 32, p. 1155. 1924. — BERGERET et MAYENÇON: Recherche du bismuth dans les tissus et dans les humeurs. Journ. d'anat. et physiol. Tom. 9, p. 243. 1873. — BERLIS, PAWEŁ: Die Ausscheidung des Wismuts aus dem Organismus durch den Harn. Warszawskie czasopismo lekarski. Bd. 2, p. 426. 1925. (Polnisch). — BERNARD: Tabes et sels bismuthés. Soc. belge de dermatol. et de syphiligr. 1922. — BERNARD, GEORGES: Contribution à l'étude de l'élimination urinaire du sous-nitrate de bismuth administré par voie buccale. Paris 1923. — BERTHET, A.: Syphilis et bismuth tartrobismuthate de sodium et de potassium, trioxybenzol-sodico-bismuthique, iodoquinat, hydroxyde de bismuth, bismuth précipité, succinate de bismuth. Paris 1922. 8°. — BETZ, FRANZ: Veränderungen des Blutbildes bei Wismutbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 913. 1923. — Bismuth preparations in the treatment of syphilis. Report of the council on pharmacy and chemistry. Journ. of the Americ. med. assoc. Chicago. Vol. 81, p. 661. 1923. — BLOCH, BRUNO: Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. Klin. Wochenschr. Jg. 1, S. 1883—1885. 1922. — BLUM, LÉON: L'action diurétique du bismuth, mécanisme de cette action. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 461—463. 1923. — BOCAGE, ARMANDO, RAFAEL J. BUJALANCE et JUAN A. CAPRA: Chemie des Natrium-Kalium-Wismuttartrats. Ann. de la fac. de med. Vol. 7, p. 483. 1922. (Spanisch). — BOESCH, H.: Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten an der dermatologischen Universitätsklinik in Bern nebst einigen Erörterungen über Resorptionsfragen. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 53, S. 1059 u. 1088. 1923. — BONINO, G. B.: Sulla radioattività del Muthanol. Giorn. ital. de dermatol. e sifilol. Vol. 66, p. 1432. 1925. — BROWN, HERMAN, ELI R. SALEEBY and JAY F. SCHAMBERG: A study of the blood chemistry and the histo-pathology of the kidneys after experimental bismuth injections. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 28, p. 165—169. 1926. — BRUCK, C.: Ein Fall von enormer Wismutüberdosierung ohne schädliche Folgen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 43, p. 178. 1925. — BRUNER, EDWARD und SOTIE KRAKOWSKA: Die Einwirkung von Wismutverbindungen auf das hämatologische Bild während des Verlaufs der Syphilis. Dermatol. Wochenschrift Bd. 83. S. 1929—1932. 1926. — BÜELER: Wismutschädigungen. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 1924. S. 281. — CABOUAT: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse de Paris. 1922. — CAILLE et VIEL: Recherches de petites quantités d'antimoine et de bismuth dans les liquides biologiques. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 176, p. 1759. 1923. — CALCAGNO, ORESTE: Über Kalium-Natrium-Wismuttartrat. Semana méd. Vol. 29, p. 5 et 95. 1922. (Spanisch). — CÉBRIAN, PONS: Neue Luesbehandlung. Progr. de la clin. Jg. 10, p. 175—169. 1922. — CHURA, ALOIZ: Histologisches Studium über die Resorption und Ausscheidung des Wismuts. Bratislavské lekárske listy. Vol. 3, p. 509—513. 1924. (Slowakisch). — CHASSEVANT: Bismuth. (RICHT: Dictionnaire de physiologie. p. 218). — CHISTONI, ALFREDO: (a) Ricerche farmacologiche sopra un colloide di bismuto. Arch. di farmacol. sperim. e scienze affin. Vol. 40, p. 23—32. 1925. (b) Ricerche farmacologiche sopra un colloide di bismuto. Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie. Tom. 31, p. 121—143. 1925. — CHRISTIANSEN, HEVESY et LOMHOLT: Recherches par une méthode radiochimique sur la circulation du bismuth dans l'organisme. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 178, p. 1324. 1924. — CHRISTELLER, ERWIN: Histochemischer Nachweis des Wismuts in den Organen. Histochemische Differenzierung der Gewebe mittels Eisensalzbildung. Med. Klinik. Jg. 22, Nr. 16, S. 619—621. 1926. — CITRON, JULIUS: Die Therapie der Syphilis. Die Indikationen der Quecksilber-Salvarsan- und Wismut-Therapie. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 21, S. 176. 1924. — CLOUD, T. C.: Bestimmung geringer Wismutmengen in Kupfer und Kupfererzen. Journ. soc. chem. Ind. Vol. 23, p. 523. — COLE, H. N., HARRY L. FARMER and HAGOPE MISKDJIAN: Intramuscular absorption of some insoluble bismuth compounds as revealed by the Roentgen ray. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 13, Nr. 2, p. 219—229. 1926. —

CRUZ, FERNANDEZ DE LA: Experimentelles und klinisches Studium des Bismuxel. *Med. iberica*. Vol. 17, p. 157. 1923. (Spanisch.) — CORFIELD, B. C. E. and F. W. ADAMS: Bismuth and sodium bismuth tartrates. *Pharmaceutical Journ.* Vol. 57, p. 82. 1923. — CUNY, L. et G. POIROT: Sur le dosage colorimétrique de petites quantités de bismuth. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tom. 28, p. 215. 1923. — DALCHÉ, P. et ED. VILLEJAN: Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. *Arch. génér. de méd.* Tom. 160, p. 129. 1887. — DANCKWORT, P. W. und E. PFAU: Der Nachweis von Wismut in organischem Material. *Arch. d. Pharmakol. u. Ber. d. dtsh. pharmakol. Ges.* Bd. 263, S. 502. 1925. — DELRUE, G.: Sur l'élimination comparée du Bismuthyl et du Dermatol. *Arch. internat. de méd. expér.* Tom. 3, p. 167—184. 1927. — DÉMÉLIN, S.: Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse de Paris. 1922. — DESESQUELLE, ED.: Traitement de la syphilis par le bismuth. *Bull. des sciences pharmacol.* Tom. 29, p. 36—45. — DEZANI, S.: Sul un metodo rapido e sensibile di ricerca del bismuto nelle urine. *Biochem. e therap. sperim.* Vol. 9, p. 267. 1922. — DIDRY, J.: Recherches expérimentales sur la toxicité des sels solubles de bismuth. Thèse de Paris. 1922. — DROUET: Le traitement de la syphilis par le bismuth. Paris 1923. — DUCREY, CÉSARE: La cura della sifilide col bismuto. *Policlinico.* Vol. 29, p. 473. 1922. — ENGELHARDT, W.: (a) Über die quantitative Bestimmung kleinster Wismutmengen im Harn. *Dermatol. Zeitschr.* 1924. p. 287. (b) Wismuttherapie der Syphilis mit einzeitig intravenös-intramuskulären Injektionen von Wismutsalzen. *Med. Klinik.* Bd. 20, p. 570—572. 1924. (c) Schädigungen der Nieren und der ableitenden Harnwege durch Wismut. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 80, S. 338—41, 372—376. 1925. — EERLICH, P.: Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. *Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Jg. 42, H. 1.* 1909. — ESCHER: Les sels du bismuth dans le traitement de la syphilis. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 36, p. 839—872. 1922. — FABRÈGUE: (a) Sur un mode de préparation du citrate et du tartrate de bismuth. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tom. 25, Nr. 8, p. 341—344. 1922. (b) Sur l'utilisation thérapeutique des citrates doubles de bismuth. *Soc. de biol.* Tom. 86, p. 139. 1922. — FABRÈGUE et J. BRESSIER: Note sur la recherche du bismuth dans les urines et le liquide céphalorachidien. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tom. 129, p. 11—12. 1924. — FEDER-MEYER: Inaug.-Diss. Würzburg 1879. — FELDMAN, VLADIMIR: Sur la toxicologie d'un composé bismuthique de la série des bismuthates. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.* Tom. 17, Nr. 6, p. 344—361. 1926. — FELKE, H.: (a) Wismut bei Syphilis (Trépol und Milanol). *Münch. med. Wochenschrift* Bd. 69, S. 1411—1412. 1922. (b) Wismut bei Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* Bd. 69, S. 1781. 1922. (c) Wismut bei Syphilis, seine Wirkung, Nebenerscheinungen und Dosierung. *Münch. med. Wochenschr.* Bd. 70, S. 627. 1922. — FOURCADE: Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par l'hydroxyde de bismuth radifère. Le rôle de la radioactivité. *Sciences méd.* 1923. — FOURCADE, M., L. JALOUSTRE et D. LEMAY: Sur les propriétés spirillicides de l'oxyde hydraté de bismuth. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 86, p. 815—817. 1922. — FOURNIER, L.: Les préparations bismuthiques et leur mode d'action. *Journ. de méd. et chirurg. prat.* Tom. 54, p. 856—861. Paris 1923. — FOURNIER, L. et L. GUÉNOT: Traitement de la syphilis par le bismuth. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 173, p. 674—676. Paris 1921. (b) Traitement de la syph. par le bismuth. *Journ. de méd. et chirurg. prat.* Tom. 41, p. 513. 1922. (c) Traitement de la syphilis par le bismuth. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 36, p. 14. 1922. FOURNIER, L. et GUÉNOT, SCHWARTZ et YOVANOVITCH: Traitement de la syphilis par le bismoxyl et par le complexe bismuth nucleine. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 38, p. 240—257. 1924. — FOURNIER et SCHWARTZ: (a) Action curative de l'acétyloxyaminophénylarsinate basique de bismuth dans la syphilis. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 180, Nr. 25, p. 1973. 1925. (b) Action préventive du bismuth dans la syphilis expérimentale du lapin. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 182. 1926. — FRANÇOIS et BLANC: Méthode générale de préparation de quelques iodobismuthates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. *Bull. de la soc. chim. de France.* Tom. 33, p. 333. 1923. — FRANÇOIS, MAURICE et LAURE SEGUIN: Sur la préparation d'un iodobismuthate de quinine amorphe et son analyse. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tom. 2, Nr. 2, p. 59—69. 1925. — FRÄNKEL, ERNST: Experimentelle Beiträge zur Wismutbehandlung der Syphilis mit Spirobismol. *Med. Klinik.* Bd. 19, S. 1524—1525. 1923. — FREI, WILH.: Zur Pathologie und Therapie der Impfsyphilis und spontanen Spirochätose des Kaninchens. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 144, S. 365—439. 1923. — FROST, A. T.: Bismuth therapy in the treatment of syphilis. *Lancet.* Vol. 206, p. 901. 1924. — GALLIOT, A.: Posologie des sels de bismuth. *Paris méd.* p. 498. 1924. — GANASSINI, D.: (a) Ricerca rapida del bismuto nelle orino e nella salive. *Boll. chim. farm. Milano.* Vol. 61, p. 321—326. 1922. (b) Zusammensetzung von Natrium Citro Wismuth (Aspir). *Brazil-med.* Vol. 2, Nr. 13, p. 204—205. 1923. (c) Ancora a proposito della ricerca rapida del bismuto nelle orino. *Rif. med.* Vol. 39, p. 400. 1923. (d) Riposta alla critica fatta ai metodi moderni di ricerca del bismuto nei liquidi organici. *Policlinico.* Vol. 32, p. 11—13. 1925. — GENOESE, G.: Sulla permeabilità meningea al bismuto. *Rinascenza med.* Vol. 1, p. 519. 1924. — GÉRARD et DAUNIC: Sur la possibilité d'une intoxication lente après ingestion de succinate de bismuth dans certain états pathologiques de

l'estomac. Soc. de biol. 10—IV und 8—V. 1897. — GIEMSA, G.: (a) Die Chemotherapie der Syphilis durch Wismutverbindungen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, S. 1452. 1922. (b) Zur Wismuttherapie der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 523—525. 1923. (c) Über die chemotherapeutische Wirkung des Arsens, Antimons und Wismuts. Zeitschrift f. angew. Chem. Jg. 37, S. 765. 1924. (d) Heilung der Kaninchensyphilis durch Triphenylwismut-Schmierkuren und Theoretisches über die Wismutwirkung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, S. 1567—1572. 1924. (e) Läßt sich die *Spirochaeta pallida* an Wismut gewöhnen? Münch. med. Wochenschr. Jg. 72, Nr. 10, S. 377. 1925. (f) Über die Wirkung von Wismut-Schmierkuren bei experimenteller Kaninchensyphilis. Med. Klinik. Nr. 2. 1926. — GIEMSA, G. und SEI: Über die Einwirkung von Natronsalzen verschiedener Bismutylweinsäuren auf Trypanosomen und Rekurrensspirochäten im Mäuseversuch. Arch. f. Schiffsu. Tropenhyg. Bd. 28, S. 20—26. 1924. — GIEMSA, G. und W. WEISE: (a) Über weitere chemotherapeutische Studien mit Wismut und über ein hierbei gefundenes antiluetisch hochwirksames Bismutyltartarat. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1258—1260. (b) Über die intravenöse Verwendung von Natriumtribismutyltartrat (Bi_3). Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, S. 1591. 1924. — GIRARD, A. et E. FOURNEAU: Sur une nouvelle méthode de grande sensibilité, pour la recherche, la séparation et le dosage du bismuth. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 181, p. 610. 1925. — GORDON, WILLIAM H. and MILTON, S. FELDMAN: Bismuth. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 10, p. 588—603. 1926. — GORDONOFF, T.: Zur Toxizität einiger Wismutverbindungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 150, S. 280. 1926. — GOTTLIEB und MEYER: Experimentelle Pharmakologie. 3. Aufl. 1918. GOUGEROT, H.: (a) Comparaison des arsenic, bismuth, mercure en syphilithérapie. Les cures pluri-médicamenteuses. Journ. des praticiens. Tom. 38, p. 433. 1924. (b) Les accidents des injections musculaires antisyphilitiques. Journ. des praticiens. Tom. 39, p. 385. 1925. — GRAETZ, FR.: Beiträge zur allgemeinen und speziellen Pathologie der experimentellen Kaninchensyphilis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 254, S. 382—408. 1925. — GRECCO und MUSCHIETTI: Das Wismut in der Syphilisbehandlung. Semana med. Jg. 68, p. 841. 1921. (Spanisch.) — GRENET, HENRI et HENRI DROUIN: Sur un composé bismutique de la série aromatique et son activité thérapeutique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 174, Nr. 9, p. 647 et Bull. de l'acad. de méd. Tom. 87, Nr. 24, p. 658—661. 1922. — GRUHZIT, O. M.: Bismuth-Salicylate in experimental Syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 13, p. 195—214. 1926. — GRUHZIT, O. M., and J. A. SULTZABERGER: Bismuth absorption, distribution, and elimination. Pt. II. A study of a water-soluble sodium bismuth thioglycollate. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 11, Nr. 1, p. 103—115. 1927. — GRUHZIT, O. M., F. H. TENDICK and J. A. SULTZABERGER: Bismuth absorption, distribution and elimination I & II. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 11, p. 87 a. 105. 1927. — GRUMACH, L.: (a) Experimentelles und Klinisches zur Wismuttherapie. Dermatol. Zeitschr. Bd. 44, S. 221. 1925. (b) Experimentelles und Klinisches zur Wismuttherapie. (Resorption von Wismutpräparaten, Dosierung, Wirkung auf Spirochäten und Wassermann.) Dermatol. Zeitschr. Bd. 49, S. 328—341. 1927. — GRÜNBLAT, G. N.: Wismutbestimmung im Harn bei Wismutbehandlung der Syphilis. Venerologija u. Dermatologija. 1925. p. 60—76. (Russisch.) — GUTMAN, C.: Die intravenöse Wismuttherapie mit „Nadisan“ (Kalle). Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, S. 73—82. 1924. — HECKELMANN, J. G.: Zur Pharmakologie und Toxikologie des Wismuts. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 14, S. 508, 15, S. 546, Nr. 16, S. 585. 1925. — HERMANN, FRANZ und ERNST NATHAN: Über lipidlösliche Wismutverbindungen in der Therapie der Syphilis. Klin. Wochenschr. S. 1303 u. 1345. 1925. — HERZOG, F.: Pharmakologie der Wismutpräparate in bezug auf die Therapie der Lues. Med. Klinik. Bd. 20, S. 1333. 1924. — HEVESY, G.: Über die Anwendung von radioaktiven Indikatoren in der Biologie. Biochem. Zeitschr. Bd. 173, S. 175. 1926. — HILL, CHARLES ALFRED: The estimation of small quantities of bismuth in the urine. Lancet. Vol. 209, Nr. 25, p. 1281. 1925. — HILL, JUSTINA and YOUNG HUGH: Note sur l'action du tartrobismuthate de soude et de potasse (Trépol) dans la syphilis expérimentale en comparaison avec certains produits mercuriels spécialement avec la Flumérine. Ann. des maladies vénér. Jg. 19, p. 641—648. 1926. — HOLLARD, A. et L. BERTAUX: Dosage du bismuth par électrolyse. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 139, p. 366—367. 1904. — HOPKINS, J. G.: (a) Bismuth in the treatment of syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, p. 745. 1923. (b) Antisyphilitic action of bismuth. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, p. 2087. 1924. — HUCHARD, G. L.: Quelques considérations sur l'emploi du „Trépol“ dans le traitement de la syphilis. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 15, p. 364. 1922. — HUERRE: Bismuth et syphilis, amalgame de bismuth. Bull. gén. de thérap. Tom. 173, p. 51. 1922. — ISTVAN, BIRO: Die Ausscheidung und Verteilung des Wismuts bei verschiedenen Darreichungsarten. Magyar orvosi arch. Bd. 26, p. 335. 1925. (Ungarisch.) — ISNARD, E.: Contribution à l'étude des iodures doubles d'émétine et de bismuth. Bull. des sciences pharmacol. Tom. 32, Nr. 2, p. 78—83. 1925. — JAFFÉ, RUDOLF: Über Gewebsveränderungen nach Wismutinjektionen. Med. Klinik. Bd. 20, S. 1135. — JÄHNCKE, GUSTAV und ERICH SCHÄCKER: Über Wismutbehandlung der

Syphilis und die Aufnahme des Wismuts in der Liquor cerebrospinalis. Med. Klinik. Bd. 20, S. 742. 1924. — JALOUSTRE, FOURCADE et LEMAY: Le bismuth dans la syphilis. Vie méd. Tom. 3, p. 1277, 1327. Paris 1922. — JAULIN et LIMOUZI: Lenteur d'absorption d'un sel insoluble de bismuth. Contrôle radiographique. Journ. belge de radiol. Tom. 15, H. 4, p. 387. 1926. — JEANSELME, E.: A propos du procès verbal, sur l'élimination du bismuth par les urines. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1924. p. 348. — JEANSELME, E., P. CHEVALLIER, M. POMARET, P. BLASMOUTIER et P. JOANNON: Sur l'emploi du tartarobismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922. p. 13. — JEANSELME, E., M. DELALANDE et TERRIS: Le bismuth injecté dans les muscles ou dans les veines passe-t-il dans le liquide céphalo-rachidien? Presse méd. Tom. 32, p. 245. 1924. — JONESCU, M.: Action du Trépol dans la spirochétose des oiseaux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 289. 1923. — KADISCH, E.: Beitrag zur Kenntnis des Einflusses von Wismutverbindungen in vitro auf die Spirochaeta pallida, Spirochaeta dentium und Naganatrypanosomen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82. 1926. S. 369. — KATZENELBOGEN, S.: Recherches sur la perméabilité méningée au bismuth. Contribution à l'étude des rapports entre la présence de médicaments dans le liquide céphalorachidien et leur action sur le système nerveux. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 55, S. 458. 1925. — KLAUDER, J. V.: Bismuth in the treatment of syphilis, report on clinical and experimental studies. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, p. 721—744. 1923. — KOLLE, W.: (a) Chemotherapeutische Studien über Wismut. Med. Klinik. Bd. 20, S. 1097—1104. 1924. (b) Über die Schutzwirkung der Antisyphilitica (Arsenderivate, Quecksilber und Wismut) gegenüber der experimentellen Syphilisinfektion. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 1074. 1924. (c) Über die Wirkung der Wismutpräparate auf Grund experimentellen Studiums. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 499. 1925. — KOLLE, W. und H. RITZ: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf der Kaninchensyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 45, S. 481. 1919. — KOMAYA, GINJI: Über eine histochemische Nachweismethode der Resorption, Verteilung und Ausscheidung des Wismuts in den Organen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 149, S. 277. 1925. — KOMIYAMA, T.: Nachweis zirkulierender Schwermetalls mittels Abfangverfahrens. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 42. 1925. — KRITSCHESKY, I. L.: Über die Möglichkeit einer Sterilisation der Spirochätosen durch Wismutpräparate. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 150, S. 148—153. 1926. — KUHN und PIRCH: Beiträge zur Kolloidchemie des Wismuts und seiner Verbindungen. Kolloidchem. Beiheft. Bd. 21, S. 78. 1925. — KÜRTHY, L. und HANS MÜLLER: (a) Chemische und physiologische Untersuchungen über Wismut zur Bestimmung des Wismuts. Biochem. Zeitschr. Bd. 147, S. 377. 1924. (b) Über die Neigung des Wismuts zur Bildung von Komplexsalzen. Biochem. Zeitschr. Bd. 147, S. 385. 1924. (c) Versuche zur Bestimmung des Wismuts im Harn. Biochem. Zeitschr. Bd. 149, S. 235. 1924. (d) Die Ausscheidung des per os zugeführten Wismuts. Biochem. Zeitschr. Bd. 149, S. 239. 1924. — KÜRTHY, L.: Über die Ausscheidung intramuskulär und subcutan verabreichten Wismuts. Biochem. Zeitschr. Bd. 150, S. 173. 1924. — LABAT et PÉRY: Recherches et dosage du bismuth en toxicologie. Repert. de pharm. Tom. 36, p. 132—134. Paris 1924. LABORDE, E., J. BRÉSOLLES et LÉON JALOUSTRE: Influence de quelques éléments radioactifs sur l'activité catalytique de certains précipités protéobismuthiques. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 183, p. 354. 1926. — LACAPÈRE: Le bismuth colloïdal dans le traitement de la syphilis. Ann. des maladies vénér. Tom. 18, p. 285. 1923. (b) Sur les injections bismuthées solubles. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1924. p. 204—208. — LACAPÈRE et GALLIOT: (a) Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines. Premiers résultats. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922. p. 210. (b) A propos des accidents locaux consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Tom. 32, p. 449. 1925. — LACAPÈRE, RESTOUX et BUGEARD: Recherches sur l'élimination du bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1924. p. 331—335. — LAFAY, L.: Recherches sur l'élimination du bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Tom. 31, p. 471—473. 1924. — LAFAY, L. et F. FERRAND: Élimination du bismuth injecté à l'état d'oxyde. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Tom. 32, p. 123. 1925. — LAPORTE, C. E.: Nouveau procédé de dosage colorimétrique de faibles quantités de bismuth. Journ. de pharmacie et de chim. Tom. 28. 1923. — LÉGER, E.: Sur une réaction caractéristique du bismuth. Journ. de pharmacie et de chim. Tom. 2, p. 529. 1888. — LEMAY, P.: (a) Le bismuth en thérapeutique humaine et animale. Rev. de pathol. comparée. 5. 11. 1923. (b) La radioactivité adjuvant du bismuth dans le traitement de la syphilis. Scalpel. Tom. 77, p. 1047—1048. 1924. (c) L'absorption de l'hydroxyde de bismuth par la voie rectale. Scienc. méd. 10. 7. 1925. (d) La chimie du bismuth. Paris 1925. — LEMAY, P. et L. JALOUSTRE: Fixation du bismuth par le cerveau. Cpt. rend. de séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 474. 1923. — LEONARD, CLIFFORD S.: (a) The toxicity and urinary elimination of various bismuth preparations. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Tom. 23, p. 557. 1926. (b) Studies in the pharmacology of bismuth salts I. A method for determination of bismuth. (c) II. Toxicity and urinary elimination of soluble bismuth

salts. (d) IV. Toxicity and urinary elimination of bismuth oleate and bismuth metal. *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* Vol. 28, p. 81—89, 89—108, 121—130, 1926. — LEONARD, CLIFFORD S. and JOHN L. O'BRIEN: The toxicity and urinary elimination of dipotassium bismuth tartrate. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 23, Nr. 7, p. 560. 1926. (b) III. Toxicity and urinary elimination of potassium bismuth tartrate. *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* Vol. 28, Nr. 1, p. 109—119. 1926. — LEVADITI, C.: (a) Le bismuth dans la syphilis. *Presse méd.* Tom. 30, p. 633—636. 1922. (b) The therapeutic action of bismuth in syphilis. *Lancet.* Vol. 204, p. 639—642. 1923. (c) Therapeutische Wirkung des Wismuts bei der Lues. *Semana méd.* Tom. 30, p. 673. 1923. (Spanisch.) (d) The mode of action of bismuth derivatives in spirillosis and trypanosomiasis. *Journ. of state med.* Vol. 32, p. 62—81. 1924. (e) La chimiothérapie de la syphilis. (f) Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Paris 1924. (g) Resorptionsmechanismus der Wismutderivate. *Actas dermo-sifiliogr. Jg.* 17, p. 193. 1925. (Spanisch.) (h) Absorption des Wismuts. *Actas dermo-sifiliogr. Jg.* 18, Nr. 4, p. 166—167. 1925. (Spanisch.) (i) Action curative de l'acétyloxyamino-phénylarsinate basique de bismuth dans la syphilis expérimentale. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 180, p. 1971. 1925. (k) New researches on the chemotherapy of syphilis. *Lancet.* Vol. 210, p. 215. 1926. (l) Mode de resorption du bismuth administré par voie intra-musculaire. *Ann. de l'inst. Pasteur.* 1926, Nr. 7, p. 38. LEVADITI, C. et A. GIRARD: Mode d'action du bismuth dans la syphilis. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 180, p. 402. 1925. — LEVADITI, C. et S. NICOLAU: (a) Mode d'action du bismuth dans les trypanosomiasis et les spirilloses. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 176, p. 1189. 1923. (b) Le mécanisme d'action des dérivés bismuthiques dans les trypanosomiasis et les spirilloses. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 38, p. 179—239. 1924. — LEVADITI, C., S. NICOLAU, SALGUE et SCHOEN: Mécanisme d'action du bismuth dans la syphilis. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 179, p. 939. 1924. — LEVADITI, C., S. NICOLAU et SCHOEN: Étude histochimique du mode de resorption des dérivés bismuthiques. *Bull. de l'acad. de méd.* Tom. 93, p. 326. 1925. — LEVADITI, NICOLAU, SCHOEN, GIRARD et MANIN: Mode de resorption et mécanisme d'action du bismuth dans la syphilis expérimentale. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 60, p. 541. 1926. — LEVY, SIEGFRIED und EMIL SELTER: Über die Behandlung der Lues congenita mit Wismut (Spirobismol) I und II. *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 75, S. 241 u. 281. 1925. — LÉVY-BING, BELGODÈRE et AUCLAIR: Recherches radiographiques sur l'absorption des médicaments et plus spécialement des préparations insolubles de bismuth par la voie intramusculaire. *Ann. des maladies vénér.* Jg. 17, p. 887. 1922. — LEWALD: Untersuchungen über den Übergang von Arzneimitteln in die Milch. *Breslau 1857.* — LOMBARDO, C.: (a) Metodi per la dimostrazione del bismuto nelle orino. *Rif. med.* Vol. 41. 1925. (b) Ricerche sulla eliminazione del bismuto colle orino. *Giorn. ital. di dermatol. e sifil.* Vol. 2. 1925. — LOMHOLT, SVEND: (a) Einige moderne Wismutpräparate. *Hospitalstidende.* Bd. 67, S. 72. 1924. (Dänisch.) (b) Eine brauchbare und billige Wismutemulsion zur intramuskulären Behandlung der Syphilis. *Ugeskrift f. laeger.* Jg. 86, Nr. 30, p. 569. 1924. (Dänisch.) (c) Investigations into the circulation of some heavy metals in the organism (mercury, bismuth and lead). *Biochem. journ.* Vol. 18, p. 693—711. 1924. (d) Wismutuntersuchungen I—III. *Ugeskrift f. laeger.* 1925. Nr. 7—8—9. (Dänisch.) (e) Élimination du bismuth dans l'urine dans le traitement de la syphilis avec quelques préparations ordinaires de bismuth. *Ann. de dermatol. et de syphiligr. serie 6,* Tom. 6, p. 170. 1925. (f) Quelle préparation de bismuth doit on préférer dans le traitement de la syphilis? *Ibid.* p. 260. (g) Notes on the pharmacology of bismuth. *Brit. journ. on vener. dis.* 1925. H. 1. — LORTAT-JACOB, L. et J. ROBERTI: (a) Abscès aseptiques profonds consecutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Tom. 32, p. 345. 1925. (b) Collections bismuthiques, rétentions, fistulisations. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Tom. 32, p. 400. 1925. — LOUSTE, THIBAUT et G. BARBIER: A propos d'une nouvelle préparation de bismuth colloidal. *Presse méd.* Jg. 31, p. 726. 1923. — LOUWS, W. J.: Über den Nachweis von Bismuth in excreta. 65. Sitzung d. Niederl. Dermatol. Ver. 1923. (Niederländisch.) — LUCKE, BALDWIN and JOSEPH V. KLAUDER: Histological changes produced experimentally by bismuth. *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* Vol. 21, p. 313. 1923. — MACHADO, ASTROGILDO and EUGENIO ARÊA LEITE: Forschungen über die Wirkungen des kolloidalen Bismutsulfid. *Brazil-med.* Vol. 1, p. 195—198. 1922. (Brasilianisch.) — MALENGREAU, F. et G. DELBUE: Le dosage de petites quantités de bismuth dans les matières organiques. *Arch. internat. de méd. exp.* Tom. 1, p. 35. 1924. — MARCOZZI, ALDO: (a) Di certe modificazioni degli elementi morfologici del sangue verificate durante il trattamento bismutico, in luetici. *Giorn. di clin. med.* Vol. 6, p. 250. 1925. (b) Di un metodo elettrolitico per la determinazione quantitativa del bismuto nell' orino. *Arch. di scienze biol.* Vol. 7, p. 326. 1925. — MARCUS, KARL: Einige erste Erfahrungen über die Behandlung der Syphilis mit Wismutsalzen. *Svenska läkaretidningen.* Jg. 19, p. 863—871. 1922. (Schwedisch.) — MARIANI, G.: Ricerche sperimentali sull'azione farmacologica dei preparati di bismuto. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* Vol. 65, p. 503. 1924. — MARIN, AGRAMUNT JESUS: Die Wismut-

salze in der Neurosyphilis. Siglo med. Vol. 89, p. 397—401. 1922. (Spanisch.) — MARIE, A. et FOURCADE: Traitement des syphilis nerveuses par le tartro-bismuthate de soude et de potasse. Arch. internat. de neurol. Tom. 1, p. 58—63. 1922. — MARTINO, GIUSEPPE E.: Preparati di bismuto e di antimonio proposti e studiati per la cure della sifilide. Diss. Torino 1923. — MASCHMANN, ERNST: Notizen über Wismutverbindungen I und II. Arch. d. pharm. u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 263, S. 99 u. 721. 1925. — MASSON, GEORGE A.: The toxicity of bismuth. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 30, p. 121—148. 1926. — MATURANA, VARGAS C.: Zur Wismuttherapie der Syphilis. Rev. española de urol. y de dermatol. Vol. 27, Nr. 320, p. 411—427. 1925. (Spanisch.) — MAUBERT, A., L. JALOUSTRE, P. LEMAY et G. ANDREOLI: Sur les propriétés catalytiques du bismoxyl. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 180, p. 539. 1925. — MAY, JOSÉ et F. S. GARMENDIA: Fixation du bismuth par les tissus. Rev. med. del Uruguay. August 1923. (Uruguayisch.) — MESEKE, OTTO: Über die Verteilung des Wismuts im tierischen Organismus nach intramuskulärer Injektion von 540 D (vet.). Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Jg. 34, S. 375—376. 1926. — MILLAN, G.: Le B. S. M., sel bismuthique soluble. Rev. franç. de dermatol. et de vénér. Jg. 2, Nr. 6, p. 339. 1926. — MOLNAR, A. L.: Über die diuretische Wirkung der Wismutsalze. Klin. Wochenschr. 1925. S. 1287. — MORAES, CARDOSO J. A.: Über die Einwirkung von Bismogenol und Spirobismol auf die Spirochaeta pallida mit Bemerkungen über den Wismutnachweis im Urin. Klin. Wochenschrift. Bd. 3, S. 1674. 1924. — MRAES, F.: Erfahrungen mit der intravenösen Wismutbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 149, S. 292. 1925. — MÜLLER, HUGO: Die Behandlung der Syphilis mit Wismut. Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, S. 547. 1922. (b) Weitere Versuche der Syphilisbehandlung mit Wismut. 2. Mitt. Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, S. 1659. 1922. (c) Wismutbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 289. 1923. — MÜLLER und BLASS: Demonstrationen zur Wismutbehandlung. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1923. Bericht 1924. S. 345. — MÜLLER, HUGO, BLASS und KRATZEISEN: Experimentelles, Mikroskopisches und Klinisches zur Wismutbehandlung bei Syphilis (NADISAN, KALLE). 3. Mitt. Münch. med. Wochenschrift. Bd. 70, p. 625. 1923. — MUNCK, JÖRGEN: Ein Fall von Wismutvergiftung mit Tod während einer antiluetischen Behandlung. Ugeskrift f. laeger. Jg. 88, p. 637. 1926 (dänisch) und Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, S. 367—372. 1927. — MYERS, C. N. and H. B. CORBITT: (a) Toxicity and trypanocidal activity of tartrobismuthate and its relation to the treatment of syphilis. Americ. journ. of syphilis. Vol. 7, p. 352. 1923. (b) Toxicity and trypanocidal activity of bismuth salts injected intramuscularly, and their relation to the treatment of syphilis. Americ. journ. of syphilis. Vol. 8, p. 578. 1924. — NATHAN and HERMANN: Beiträge zur Theorie der Wismutwirkung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 500. 1925. — NAVARRO, MARTIN A.: (a) Die Behandlung der experimentellen Syphilis mit Wismutverbindungen. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 16, p. 53. 1924. (Spanisch.) (b) Über die Verwendung der spontanen Kaninchenslues zu therapeutischen Versuchen. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 16, p. 66—68. 1924. (Spanisch.) (c) Intravenöse Wismuttherapie bei experimenteller Syphilis. Actas dermo-sifiliogr. Vol. 16, p. 356—357. 1924. (Spanisch.) (d) Therapeutische Wirkung des intramuskulär und intravenös verabreichten Wismuts bei der Kaninchensyphilis. Med. iberica. Vol. 18, p. 1087—1089. 1924. (Spanisch.) — NAVARRO, MARTIN und J. BEJARANO: Experimentelle und klinische Studien über Wismutproteinkörperkombination bei Lues. Actas dermo-sifiliogr. Vol. 17, p. 117—125. 1924. (Spanisch.) — NAVARRO, MARTIN und PORTILLO MOYA: Wirkungen einiger neuer Wismutderivate bei der Kaninchensyphilis. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 16, Nr. 2, p. 36—40. 1924. (Spanisch.) — NEUBER, ÉDUARD: Über die Wirkung der Wismutpräparate auf den syphilitischen Organismus. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 78, S. 185. 1924. — NICOLS, HENRY and JOHN E. WALKER: Experimental observations on the prophylaxis and treatment of syphilis. Journ. of exper. med. Vol. 37, p. 525—542. 1923. — NICOLAU, S.: Recherches biochimiques sur le mécanisme d'action du bismuth dans les spirilloses et les trypanosomiasés. Thèse de Paris 1925. — NICOLAU, S. und M. BLUMENTHAL: Beitrag zum Studium der Syphilisbehandlung durch Wismutpräparate. Untersuchungen über die Behandlung mit Aïrol (Bismutoxyjodogallic.). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 143, S. 446—460. 1923. — NICOLAU, S. A., DOSKOCIL et I. A. GALLOWAY: Action de l'acétyloxyaminophénylarsinate basique de bismuth dans le Nagana expérimental et la spirillose des poules. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 93, Nr. 27, p. 580—582. 1925. — OELZE, F. W.: Über Wismutschmierkuren bei Syphilis. Klin. Wochenschrift. 3, S. 883. 1924. — OLMER, D., A. ARNOUX et MARC MASSOT: Note sur le passage de bismuth dans le liquide cephalorachidien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 91, p. 310—312. 1924. — ORFILA: Traité de toxicologie II. 1843. — ORO, A.: Bismuto e crasi sanguina. Rinascenza med. Vol. 1, p. 467. 1924. — PACELLA, G.: Toxicité du tartrobismuthate sodico potassique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, Nr. 5, p. 388—389. — PACIFICO, A.: Sulla eliminazione del bismuto col latte. Rinascenza med. Jg. 4, p. 153—154. 1927. — PAIS, LUIGI: Contributo alla

bismutoterapia della sifilide. Studi Sassaesi, serie 2, Vol. 2, p. 28. 1924. — PASINI, A.: I preparati di bismuto nella cura della sifilide. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, p. 814—826. 1922. — PAUTRIER, L. M.: (a) Les injections intraveineuses de bismuth. Presse méd. Jg. 31, p. 726. 1923. (b) Traitement de la syphilis par une nouvelle préparation de bismuth injectable par voie intramusculaire et intraveineuse. Bull. de la Réunion dermatol. de Strasbourg. 1923. p. 24—38 et Arch. internat. de neurol. Tom. 1, Nr. 4, p. 138—139. 1923. — PEARCE, L. and W. H. BROWN: A study of the relation of *Treponema pallidum* to lymphoid tissue in experimental syphilis. Journ. of exp. med. Vol. 35, p. 29. 1922. — PERRIN, MAURICE et GEORGES DUCAS: Sur les conditions d'absorption du bismuth introduit dans le tube digestif. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 92, Nr. 6, p. 439—440. 1925. — PETKOVITCH-HALYESTKA VÉRA: Étude expérimentale sur l'activité spirillicide comparée de l'arsenic, du bismuth, de mercure et de l'iode. Rev. belge d'urol. et de dermatol.-syphiligr. Tom. 6, p. 36. 1923. (b) Étude expérimentale de l'activité spirillicide comparée de l'arsenic, du bismuth, du mercure et de l'iode. Thèse de Paris. 1923. — PETERS: Wismutvergiftungen in der Chirurgie. Wien. klin. Rundschau. 1912. Nr. 17. — PICON: (a) Sur la pureté et l'emploi de l'oxyde et du carbonate de bismuth. Journ. de pharmacie et de chim. Tom. 3, Nr. 2, p. 58—62. 1926. (b) Sur les salicylates et benzoates neutres et basiques de bismuth. Journ. de pharmacie et de chim. Tom. 3, Nr. 4, p. 145—150. 1926. (c) Sur la préparation des suspensions huileuses d'oxyde et de carbonate de bismuth pour injection intramusculaire. Journ. de pharmacie et de chim. Vol. 4, Nr. 1, p. 5. 1926. (d) Préparation du méthylarsinate de bismuth. Journ. de pharmacie et de chim. Tom. 5, Nr. 1, p. 5—8. 1927. (e) Sur les tartrates de bismuth. Journ. de pharmacie et de chim. Tom. 5, Nr. 1, p. 8—14. 1927. — PINARD, MARCEL et RABUT: 61 cas de rétention bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Tom. 32, p. 401. 1925. — PLAUT, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit Embial (Merck). Münch. med. Wochenschr. Bd. 72, S. 1786. 1925. — PLAUT, F. und MULZER: Über die Wirkung neuer Wismutpräparate bei der experimentellen Kaninchensyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 487. — POMARET, M.: De l'activité spirillicide comparée des divers groupes de médicaments antisiphilitiques, détermination expérimentale de cette activité. II Congr. de dermatol. et de vénéréol. de langue franç. Strasbourg 1923 et Presse méd. Jg. 31, Nr. 65, p. 726. 1923. (b) Recherches chimiothérapiques sur l'activité spirillicide et le mode d'emploi des médicaments antisiphilitiques. Ann. des maladies vénér. Jg. 18, p. 737—783. 1923. — POMARET, M. et J. DIDRY: Mercure et bismuth. Étude expérimentale de leur activité spirillicide et de leur toxicité comparées. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923. p. 197. (b) Mercure ou bismuth? Sels solubles ou insolubles? Progr. méd. Tom. 51, p. 278—279. 1923. — POMARET et FLANDIN, QUEYRAT: Aussprache. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922. p. 217—218. — POPOFF, L.: L'action de l'acétyloxyaminophénylarsinate basique de bismuth dans la syphilis. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 93, Nr. 27, p. 577—578. 1925. — POROSZ, MOR: Das intramuskulöse Wismutdepot ist unzuweckmäßig. Gyógyászat. Vol. 65, p. 250. 1925. (Magyarisch.) — POSADOS, NIN J.: (a) Einige Worte über das Wismut-Kali-Natron-Tartrat. Semana méd. Vol. 29, p. 100—101. 1922. (Spanisch.) (b) Das Wismut-Kali-Natron-Tartrat in der Luesbehandlung. Semana méd. Vol. 29, p. 421. 1922. (Spanisch.) — PRATER: Überdosierung mit Bismogenol. Ein Beitrag zur relativen Ungiftigkeit dieser Wismutverbindung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 14, S. 299. 1923. — PUCKNER, W. A.: Potassium bismuth tartrat. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, p. 209. 1924. — RADAELI, A.: Il valore bismuto nella terapia della sifilide. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, p. 1043—1062. 1922. — RAISS, GEORGE W. and H. BROWN: Toxicity and reactions caused by arsphenamin and nearsphenamin. The effect of organic compounds of arsenic, mercury and bismuth on the kidneys of animals, judged by the nonprotein nitrogen and urea content of the blood. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 10, p. 1. 1924. — RAISS, GEORGE W. and M. SEVERAC: Curative effect of bismuth compounds in experimental rabbit syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 12, p. 661. 1925. — RAISS, G. W., M. SEVERAC & W. WINICOV: Compounds of bismuth in the treatment of Syphilis. Americ. journ. clin. med. Chicago. Vol. 30, p. 551—555. 1923. — RAISS, GEORGE W. and I. TULSCHINSKY: Recent development in chemothérapie. Urol. a. cut. review. Vol. 28, p. 575. 1924. — RAMEL, E.: A propos du traitement de la syphilis pour un nouveau sel de bismuth (Oleo-Bi, Roche). Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 12, S. 316. 1923. — REITER, HANS: Beitrag zur Frage der Wiederinfektion bei experimenteller Kaninchensyphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 92, S. 534—540. 1924. — RESNIK, WILLIAM H.: Bismuth poisoning following oral administration of bismuth subnitrate. Bull. of John Hopkins hosp. Vol. 38, p. 333—338. — RISI, ANTONIO: Nuovi risultati nella sifilide sperimentale e sulla terapia bismutica. Rif. med. Jg. 41, p. 421—423. 1925. — RITZ, H.: Experimenteller Beitrag zur Wismuttherapie der Syphilis. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 53, S. 584. 1923. — RÖHL, W.: Grundfragen der Chemothérapie. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 52, S. 2017—2021. 1926. — ROSNER, RUDOLF: Die Behandlung der Syphilis mit Trépol. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, S. 919 bis 921. 1922. — ROSSI, LUIS:

Gravimetrische Bestimmung des Wismuts durch die Methode von VANINO, Korrektionskoeffizient. *Boll. del instit. de med. exp.* Vol. 1, p. 438. 1925. — SACEGHEM, R. VAN: Action des composés de bismuth dans trypanosomiase. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Vol. 16, p. 588. 1923. (b) Note préliminaire sur l'action du bismoxyl dans les trypanosomias. *Soc. de biol.* Tom. 91, p. 914—917. 1924. (c) Le bismuthoidol dans le traitement des trypanosomias animales. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 93, p. 1046—1049. 1925. — SAKURANE, K., S. YAMADA and K. HAMADA: An experience of bismuth therapy of syphilis. *Japan journ. of dermatol. a. urol.* Vol. 24, p. 42. 1924. (Japanisch.) — SANCHEZ-D. JOSE COVISA: Das Wismuth in der Luesbehandlung. *Anales de la acad. med.-quirúrg. española.* Vol. 11, p. 6—44. 1924. (Spanisch.) — SARATEANU und ARICESCU: Die Schwankungen des Blutharnstoffes während der Behandlung mit Wismut. *Rev. Stiintelor méd.* Vol. 14, p. 770. 1925. (Rumänisch.) — SAUTON et ROBERT: Action du bismuth sur la spirilliose des poules. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 30, p. 261. 1916. SAZERAC, R. et C. LEVADITI: (a) Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du Nagana. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 172, p. 1391—1392. 1921. (b) *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 85, p. 430. 1921. (c) Traitement de la syphilis par le bismuth. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 173, p. 338—340. 1921. (d) Action de certaines dérivés du bismuth sur la syphilis. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 173, p. 1201—1204. 1921. (e) Étude de l'action thérapeutiques du bismuth sur la syphilis. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 36, p. 1—13. 1922. (f) Action du bismuth, en tant que corps simple, sur la syphilis. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 86, p. 817. 1922. (g) Action de certains dérivés phénoliques du bismuth sur la syphilis. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 86, p. 1064—1066. (h) Emploi du bismuth dans la prophylaxie de la syphilis. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 174, p. 128—131. 1922. (i) Étude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. Paris 1923. — SAZERAC, R. et R. VAURS: (a) Du rôle de la phagocytose dans l'action du bismuth sur les trypanosomes et les spirochètes. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 91, p. 430. 1924. (b) Du rôle de la phagocytose dans l'action du bismuth sur les trypanosomes et les spirochètes. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 39, p. 86—100. 1925. — SCHERBER, G.: Die Trépoltherapie der Syphilis und die Behandlung dieser Erkrankung im allgemeinen. *Wien. med. Wochenschr.* Bd. 72, S. 1825, 1881 u. 1929. 1922. — SCHREUS, HANS TH.: Über Wismutbehandlung der Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 49, S. 473—476. 1923. — SEI, S.: (a) Über das Verhalten von Lösungen einiger Bismutylyltartarate bzw. deren Mischungen mit Blutsrum bei der Ultrafiltration. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 146, S. 48—54. 1923. (b) Experimentelle Studien mit Natriumtribismutylyltartarate (Bi_3) am Syphiliskaninchen. *Dtsch. med. Wochenschr.* Bd. 49, S. 1327—1328. 1923. (c) Untersuchungen über die Ausscheidung von Wismut durch den Harn bei parenteralen Injektionen von Natriumtribismutylyltartarat (Bi_3). *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 77, S. 1290. 1923. — SEI, M.: An experimental and clinical study of a soluble bismuth preparation. (Na-tribismuthyl tartarate.) *Japan. journ. of dermat. and urol.* Vol. 26, p. 34—35. 1926. — SEI, S. and W. WEISE: Studien über den Wirkungsmechanismus der Luetherapie mittels Wismut bei intravenöser Darreichung. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 29, S. 554. 1925. — SERRA-COSTA PIETRO: Contributo alla terapia della sifilide con i composti bismuto-arsenobenzolici. *Pensiero med.* Vol. 14, p. 452. 1925. — SEZARY BARBÉ et POMARET: Recherches sur le passage du bismuth dans le liquide cephalo-rachidien des paralytiques généraux. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Tom. 40, p. 443. 1924. — SICILIA: Klinische und experimentelle Resultate bei Behandlung mit löslichen Wismutsalzen. *Actas dermosifiligr.* Vol. 14, p. 226. 1923. (Spanisch.) — SIMON, ALEXANDER: Über die Wirkung des Wismuts auf die roten Blutkörperchen. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 159, S. 424. 1925. — SIMON, SÁNDOR: Die Wirkung des Wismuts auf die roten Blutkörperchen. *Orvosi Hetilap.* Vol. 69, p. 218. 1925. (Ungarisch.) — SMILIANITICH: Les sels de bismuth dans le traitement de la Syphilis. Nancy 1923. — SONNENBERG, E.: Beitrag zur Resorption des subcutan eingespritzten alkalischen Wismutnitrates mittels Röntgenuntersuchung. *Przeglad dermatol.* Jg. 20, p. 177—189. 1925. (Tschechisch.) — DE STEFANI, G. B.: Die Bismutpräparate in der Behandlung der Syphilis. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 80, S. 746. 1925. — STEINFELD und H. MEYER: Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuts. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 20, p. 40. 1886. — STERLING, WACLAW: (a) Histologische Veränderungen in den Efflorescenzen der sekundären Syphilis nach Wismutinjektion. *Przeglad dermatol.* Vol. 20, p. 98. 1925. (Tschechisch.) (b) Histologie des lésions syphilitiques secondaires sous l'influence du traitement au bismuth. *Rev. franç. de dermatol. et de vénér.* 1926. — STRAUSS, HERMANN: Untersuchungen über die Ausscheidung des Bismogenols (Tosse). *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 76, S. 417. 1923. — SULTZBERGER, JAMES A.: The determination of small quantities of Bi in tissue excreta blood bone. *Journ. of the Americ. pharmac. assoc.* Vol. 16, p. 218—221. 1927. — SUTTON, IRWIN, C.: The bismuth treatment for syphilis. *Americ. journ. of syphilis.* Vol. 9, Nr. 4, p. 600—641 a. Vol. 10, Nr. 1, p. 29—63. 1926. — SZENTKIRALYI, ZSIG.: Über die Lebensdauer der

Spirochaeta pallida unter der Einwirkung der Wismutbehandlung. *Dermat. Wochenschr.* Bd. 84, S. 22—24. 1927. — SZENTKIRALYI, ZSIGMOND: Das Verhalten der *Spirochaeta pallida* während der Wismutbehandlung. *Börgyogyaszati urol. es. venerol. szemle.* Jg. 4, p. 57—59. 1926. (Ungarisch.) — TIRELLI, L.: Nuovi concetti biologici nella terapia bismutica. *Giorn. ital. di dermatol. e sifilol.* Vol. 66, p. 992. 1925. — TRUFFI: I preparati di bismuto nella cura della sifilide. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* Vol. 25, p. 399—485. 1924. — TRYB and BEUTL: Trépol in der Syphilistherapie. *Dermatol. Wochenschrift.* 1923. S. 831. — TSUZUKI, M.: Über die chemotherapeutische Wirkung eines neuen Wismutpräparates gegen Spirochätenkrankheiten. *Acta dermatol.* Vol. 6, H. 2, p. 183—218. 1925. (Japanisch.) — TZANCK, H.: Aussprache. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* p. 216. 1922. — VEEBER, T.: Le tartrobismuthate de potassium et de sodium dans le traitement de la syphilis. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 86, p. 891—893. 1922. — VEILLET, E.: Radio-contrôle du traitement bismuthé. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Tom. 39, p. 35—36. 1923. — VLADESCO et IRIMNOIN: Sur l'action thérapeutique du Trépol dans quelques trypanosomiasés. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 88, p. 287. 1923. — WALLON, G.: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse de Paris. 1922. — WERTHER: Bi-Ablagerung. *Ver. Dresdner Dermatol. u. Urol. Sitz X*, 1923. — WICHERT: Übergang von Metallsalzen in die Galle. 1860. — WILKINSON, J. F. and F. CHALLENGER: Organoderivates of bismuth. *Journ. of chem. soc.* Vol. 125, p. 854—864. — WOLFER, P.: Zur Wismuttherapie der Lues. *Schweiz. med. Wochenschr.* Bd. 52, S. 703, Nr. 28. 1922. — WORMS: Aussprache. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 500. 1926. — ZOLLINGER: Experimentell klinische Beiträge zur Frage der Wismutvergiftung. *Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg.* Bd. 77, S. 268. 1912.

Nachtrag.

ADAMS, W. F.: *Pharmaceut. Journ.* Vol. 113, p. 87. 1924. — BAGGESGAARD, RASMUSSEN und S. A. SCHOU: Bestimmung von Bi im Urin. *Dansk Tidsskrift for Farmaci.* Vol. 1, p. 391. 1927. (Dänisch.) — BINET, LEÓN: Recherches physiologiques sur la résorption de l'huile injectée sous la peau. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Jg. 41, Nr. 35, p. 1458—1464. 1925. — CALIFANO, L.: Über den histochemischen Nachweis des Bi in experimentellen Tiergeschwülsten. *Zeitschr. f. Krebsforschung.* Bd. 26, S. 13. 1928. — DROUIN, HENRI: Solubles ou Insolubles? Paris 1927. — GANASSINI, DOMENICO: Ricerca del bismutho nel sangue e nei liquidi nell'organismo. — GLASSMANN, B.: Über eine neue colorimetrische quantitative Bestimmungsmethode kleinster Bi-Mengen im Harn. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* Bd. 172, S. 300—309. 1927. — GODFRIN, PAUL: Sur quelques salicylates et citrates de bismuth. *Boll. d. soc. med.-chirurg.* Jg. 2, p. 39—42. 1927. Pavia. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tome 6, p. 49. 1927. — GOUGEROT, H. et E. PEYRE: Anaphylaxie et sensibilisation au bismuth. *Ann. des maladies vénér.* 1927. H. 7, p. 31. — GRUHZIT, O. M., EDWARD LYONS and RALPH PERKINS: Bismuththioglycollate in experimental and clinical treatment of Syphilis. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 15, p. 550 bis 567. 1927. — HERET: Thèse Paris 1890. — KOBER, PHILIP: The preparations of potassium and sodium tetrabismuthtartrates. *Journ. of laborat. a. clin. med.* Vol. 12, p. 962—967. 1927. — KOLLE, W.: Experimentelles zur Frage der Syphilis-Immunität. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 25, H. 1—2, S. 39. 1927. — LAURENT, GÉRARD et OCHSLIN: Contribution à l'étude de la tolérance et de la résorption des sels de bismuth par l'organisme (l'iso-oxypyrolyène diarsinate de bismuth). *Bull. de l'acad. de méd.* Tome 97, p. 846—847. 1927. — LEES, DAVID: The place of Bi in the treatment of Syphilis. *Brit. med. Journ.* 1927. p. 298—302. — LEVADITI, C., V. SANCHIS-BAYARRI et Y. MANIN: Mécanisme de l'action préventive du Bi dans la syphilis expérimentale. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 97, Nr. 36, p. 1687—1692. 1927. — MANTEUFEL: Aussprache. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 25, S. 39. 1927. — V. OETTINGEN, W. F., T. WINGATE DODD and TORALD SOLLMANN: The spreading and absorption of the different types of Bismuth preparations, introduced by intramuscular and subcutaneous injection. *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* Vol. 32, Nr. 1, p. 67. 1927. — V. OETTINGEN, W. F., Y. ISHIKAWA and TORALD SOLLMANN: The preparation and constitution of soluble Bismuth Sodium citrate and of the intermediate products. *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* Vol. 31, p. 353—360. 1927. — PICON: (f) A propos de la communication de M. GODFRIN sur les salicylates et citrates de bismuth. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tome 6, p. 307—309. 1927. — PRIGGE: Über die Bewertung der Lymphdrüsenverimpfung bei experimenteller Syphilis. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 25, S. 40. 1927. — Wismut-Verbindungen. *Mercks Wissenschaftl. Abhandl.* Nr. 41. 1924. — STREIBINGER, R. und W. ZINS: Eine neue Mikro-Wismutbestimmung auf gewichtsanalytischem und maßanalytischem Wege. *Mikrochemie.* Jg. 5, S. 166—192. 1927. — WORMS: (a) Nachweis einer erscheinungslos verlaufenden experimentellen Syphilisinfektion beim Kaninchen und Affen. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 706. 1926. (b) Aussprache: *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 25, S. 39. 1927.

Praxis der Wismutbehandlung.

Von

HUGO MÜLLER-Mainz.

I. Einleitung.

1. Schon 1768 verwendete ODIER Wismut bei Magendarmkrankungen und berichtet als Nebenwirkung über Erbrechen nach Wismuteinnahme. Mitte vorigen Jahrhunderts war die Verordnung von Magisterium Bismuti üblich und während MONERET u. a. 30—60 g pro Tag ohne nachteilige Folgen (bei Kindern bis 6,0) verordneten, wurden in der gleichen Zeitperiode von anderen Seiten über gastroenterische Vergiftungserscheinungen, auch über Tod nach verhältnismäßig kleinen Dosen berichtet. Doch war in jener Zeit das Wismut noch stark mit Arsen, Antimon, Blei und Tellur verunreinigt. Zweifellos aber kann auch, abgesehen von genannten Bi-Mengen das Vorhandensein größerer Säuremengen im Magen an sich schon aus dem *basischen* unlöslichen Wismutsubnitrat das ätzende *neutrale* Wismutnitrat entstehen lassen. Wenn sich dieses aber mit Wasser umsetzt, bildet sich das *toxische lösliche saure* Wismutnitrat (LEWIN).

Bei Gärungsvorgängen kann sich ferner *toxisches neutrales milchsäures* Wismut bzw. Chlorwismut im Magen bilden (BERNATZIK). GÉRARD und DAUNIC zeigten die ausgiebige Lösung des Wismutsubnitrats in Milchsäure unter ähnlichen Verhältnissen, wie sie im Magensaft sich finden.

Die *tiereexperimentelle* Forschung begann in der Wismutfrage um 1842 mit ORFLA. Er sah bei Hunden nach Subcutaninjektion von 0,6—0,75 neutralem Bi-Nitrat in 10 Minuten den Tod eintreten, nach vorherigem Schwindel, Gliederzittern, Atmungs- und Herzstörungen. Per os ergab sich die toxische Wirkung nach 3—10 g in Form von Übelkeit und Erbrechen. Immerhin konnte hier statt einer echten Bi-Vergiftung eine Wirkung der Nitratkomponente vorliegen (CHASSEVANT).

Um dieser Schwierigkeit aus dem Wege zu gehen, studierte RABUTEAU die toxische Wirkung an Tartraten des Wismuts und fand Ähnlichkeit mit dem Antimon. STEFANOWITSCH (1869) und LEBEDEFÉ fanden bei experimenteller Bi-Vergiftung (ammoniakalisches Wismutnitrat) analog dem Phosphor Schädigungen von Herz, Niere, Leber; auch Abnahme des Glykogens in der Leber. Als tödliche Dose wurde 0,6 pro kg festgestellt.

Wismut wurde vorgefunden in Milz, Leber, Niere, Harn, Galle (Übergang aus dem Blut) und Speichel, letzteres durch DUBINSKY (1870), der schon damals mikroskopisch Wismut in den Epithelzellen der Mundschleimhaut nachwies.

LEWALD hatte bereits vorher den Übergang von Bi in die Milch festgestellt, und zwar nach Verfütterung von 1 g Bismutum subnitricum bei Ziegen. Der Nachweis gelang nach 36 Stunden für die Dauer von 3 Tagen.

Weitere Untersuchungen folgten von FEDER-MAYER, LUCHSINGER, MARTI, MORY sowie STEINFELD, der dann mit H. MEYER gemeinsam seine Ergebnisse bekannt gab. Da nicht nur die Nitrat-, sondern auch die Kaliumtartratkomponente, wiewohl in weit geringeren Maßen, toxisch wirkt und das Resultat der echten Wismutvergiftung verschleierte, wurde diese Fehlerquelle von ihnen beseitigt. Sie konnten die zentralneurotropische Wirkung des Bi bestätigen. Ihnen gelang auch damals schon der Nachweis des Zusammenhangs von Wismutstomatitis mit Entwicklung von Schwefelwasserstoff aus den Speiseresten. Die von obengenannten Autoren gewonnenen Ergebnisse wurden zusammengestellt von KUNKEL. Sie sind besonders von Interesse wegen der für die verschiedenen Tierarten (vgl. Ratten und Kaninchen) so wechselnden toxischen Dosen. *Letale* Dosen Bi_2O_3 bei subcutaner Injektion für Hund und Katze 14—20 mg pro kg, Kaninchen 25—35 mg, Ratte 1—2 dg (!).

Zwischen intramuskulären bzw. subcutanen und intravenösen Injektionen wurde damals noch nicht geschieden. Die Bedeutung der Zusammensetzung der Doppelsalzverbindungen war auch noch nicht allgemein bekannt.

Bisher handelte es sich vorwiegend um lösliche Wismutsalze der Wein- und Citronensäureester.

DALCHÉ beobachtete dann eine schwere Bi-Vergiftung bei einer Frau nach äußerer Anwendung von Bi subnitricum auf wunden Hautflächen nach Verbrennung. Gemeinsam mit VILJEAN prüfte er reines Bi subnitricum nunmehr an Hunden und Meerschweinchen; eine Dosis von 300 g per os während 1 Monat verabreicht, wurde vom Hund anstandslos vertragen, dagegen führten tägliche Subcutaninjektionen steigend von 0,3—3,0 (Summa 23,4 g) bei einem 48 Pfund schwerem Hund in 12 Tagen zum Tod. Hierdurch ergab sich die Bestätigung, daß unlösliche Bi-Salze durch Umsetzung mit dem Körpergewebe löslich und zugleich toxisch werden können.

Das charakteristische Merkmal der *Wismutvergiftung*, das akute Auftreten von Mundentzündung mit Geschwürbildung kann bei Kaninchen (Pflanzenfresser) ganz fehlen, während sie nach KUNDEL bei Hund und Katzen besonders heftig in Erscheinung tritt. Nach demselben Verf. verschwindet bei der Ausscheidung das Wismut in 10—15 Stunden nach einmaliger Einspritzung aus dem *Blut*, wo es sich zunächst sehr reichlich findet, und aus dem *Harn*. In größeren Mengen wird Wismut bekanntlich auch aus dem *Darm* ausgeschieden. Uns interessiert vorwiegend die *chronische Wismutvergiftung*. Hier ergeben die Versuche MEYERs und STEINFELDS: Wismutsaum am Zahnrand, Mundentzündung, Abnahme von Appetit, Körpergewicht, Temperatur und Menge des Harns, welcher alkalisch, trübe, eiweißhaltig wird, zunehmende Schwäche, Betäubung, Tod unter tetanischen Krämpfen. *Sektion*: Fettige Entartung der Muskulatur, der Leber, der atrophierenden Nieren; oberflächliche Geschwürbildung und croupöse Exsudation an der pigmentierten Magenschleimhaut, nekrotischer Zerfall des Blinddarms und des oberen Teils des Dickdarms mit Schwarzfärbung, herrührend von dem in den Lymphdrüsen sich anhäufenden Schwefelwismut. Auch Schwarzfärbung der Kotmassen. In der Leber, im Marke, in Faeces, Drüsen und Knochen Wismut nachweisbar (zit. nach EULENBURG, Wismut, BERNATZIK).

DALCHÉ und VILJEAN melden: Appetitverlust, Speichelfluß, Abmagerung, dysenterisch blutige Stühle, Zahnfleisch und Magenschleimhaut zeigten bläulich glänzende Streifen. In den meisten Organen fand sich Wismut (vgl. oben). Die Intoxikation hat auch mit der durch As Parallelen, wie Gastroenteritis, Blutfülle der Bauchgefäße, sinkenden Blutdruck, parenchymatöse Nephritis, fettige Degeneration, Krampf und schließlich Lähmung des vasomotorischen Zentrums des verlängerten Marks und der Herzganglien.

Während im allgemeinen angenommen wird, daß BALZER 1889 das Bi zuerst in die Luestherapie einführte, berichtet LEVADITI, daß MASUCCI bereits Wismutprotojoduret bei sekundärer und tertiärer Nasen-, Pharynx-, Larynx-Lues empfohlen hatte. Auch REYNOLD verwendete Bi bei luetischen Eiterungsprozessen.

Das ändert nichts an dem Verdienst von BALZER, als erster das Wismut experimentell auf seine antisiphilitische Wirkung sowohl in löslichen wie in unlöslichen Verbindungen bei Lokal- und Allgemeinbehandlung, geprüft zu haben. Er benutzte zur Injektion ein *Wismut-Ammonicitrat* der amerikanischen Arzneiverordnungslehre. Bei einem Versuche am Hunde trat eine schwere Hornhautentzündung auf. Diese deutete BALZER entsprechend den Mundentzündungsgeschwüren als schwerste und gefahrvollste Wismutvergiftungserscheinung. Er gab seine schon Erfolg versprechenden Versuche auf, um erst später, nachdem die Wismutbehandlung von anderer Seite aufgenommen wurde, zu erkennen, daß es sich um ein unglückliches Zusammentreffen mit einer Komplikation der bekannten *Hundestaupe* gehandelt haben muß — ohne jede Beziehung zur Wismuteinspritzung.

Dieses experimentelle Unglück hat die Wismutfrage um 32 Jahre zurückgeworfen. Um die Jahrhundertwende war die Wismutintoxikationsfrage etwa auf folgendem Stande. Vergiftungen waren bekannt:

1. Durch *äußere* Anwendung von Wismutsalzen in größeren Mengen, wobei zu bemerken ist, daß *Wismutoxyd* im Überschuß von Eiweiß (auf Wunden) lösliche Verbindungen eingeht. Von Interesse ist, daß nach KUNDEL gerade das französische Bism. subnitr. Überschuß an *Wismutoxyd* enthält, und tatsächlich ein besonders schwerer Fall mit nachfolgender Mund- und Darmentzündung aus Frankreich (DALCHÉ und VILLEJEAN) berichtet wurde.

2. Durch inneren Gebrauch bei a) *defekter Magenschleimhaut*, b) *Überschuß an Magensäure*. NB. Bei Vergiftung durch Wismuteinnahme zwecks Röntgendurchleuchtung usw. ist stets an Nitrtschädigungen zu denken. c) Durch die damals übliche *Wismut-Knochen-Plombe*, wobei nach etwa 30 g Wismut Todesfälle auftraten.

Mit dem Aufschwung der Chemotherapie begannen eingehende Wismutstudien.

Bereits 1908 hat UHLENHUTH erfolgreich Wismut bei Trypanosomenkrankheiten angewendet in Verbindung mit Arsen (Arsanilsäurekomposition). 1913 stellten EHRLICH und KARRER ein leider infolge seiner Unbeständigkeit unbrauchbares Wismutarsenobenzol her. 1914 beobachtete SAUTON eine Hemmung im Wachstum von T.B.-Kulturen infolge von Wismut-Kalium-Natrium-Tartrat (Bi-K-N-Trt.). Gemeinsam mit ROBERT konstatierte er dann mit dem genannten nach COWLEYS Methode gewonnenen Salz eine präventive, zum Teil auch kurative Wirkung bei *Hühnerspirillose*. Sie stellten günstige Erfolge in Aussicht bei Trypanosomiasis, Recurrens, Syphilis. Nach dem Tode SAUTONS im Felde nahmen 1920 LEVADITI und SAZERAC die Versuche bei Trypanosomiasis und Syphilis auf. Inzwischen hatten 1919 KOLLE und RITZ kolloidales Wismutoxyd bei Kaninchensyphilis geprüft. Die dabei deutlich gewordene enorm hohe Toxizität bei intravenöser Anwendung hatte die deutschen Forscher zunächst von weiteren Versuchen zurückgehalten. LEVADITI und SAZERAC konstatierten den Heileffekt des Bi-K-N-Trt. bei der experimentellen Syphilis und der spontanen Spirochätose der Kaninchen. Die Versuchstiere waren infiziert mittelst „dermotropen“ (FOURNIER-SCHWARZ) und „neurotropen“ Virus (LEVADITI-MARIE); letzteres war aus dem Blut von Paralytikern gewonnen. Die ersten Einspritzungen erfolgten subcutan mit alkalischer Lösung; später intramuskulär mit 10% öliger Suspension des an sich löslichen Bi-K-N-Trt. Per os versagte die Heilwirkung wegen schlechter Resorptionsverhältnisse des Magens, ließ sich aber wieder feststellen bei Anwendung per rectum. Die tödliche Dosis der alkalischen wässrigen Lösung beträgt nach LEVADITI und SAZERAC pro Kilogramm Kaninchen 0,2 Bi-K-N-Trt., die toxische 0,1, Dosis bene tolerata: 0,05–0,06 pro kg. *Intravenös* wirken schon 0,005 pro kg nach etwa 7 Tagen tödlich (10fach schwächere Dosis!). Die 10% ölige Suspension des Bi-K-N-Trt., *Trépol*, dessen Gehalt an aktivem Wismut laut Angabe etwa 64% beträgt, ist noch weniger toxisch als die wässrige Lösung und in der Behandlung der menschlichen Syphilis in erster Reihe verwendet worden. LEVADITI und SAZERAC prüften ferner: 1. *Wismutammoniumcitrat*: In der Höhe der Dosis bene tolerata des Tartrats (0,05) liegt hier für Kaninchen schon die tödliche Dosis. Beim Menschen war bei gutem therapeutischen Effekt die Einspritzung (wässrige Lösung) zu schmerzhaft. 2. *Lösliches Wismutlactat*: Therapeutisch effektiv, macht aber lokale Schädigung an der Injektionsstelle. In einem Falle von Spirochaetosis cunic. schwanden die Spirochäten nach Eingabe von 20 g der 5% Lösung per os. 3. *Bismutum subgallicum*: Durch Auflösung in Normalnatronlauge gewinnt man ein fast neutrales Wismutnatriumgallat. Es ist wirksam, aber schon bei 0,025 pro kg in wässriger Lösung sehr giftig. 4. *Wismutoxyjodogallat*: In öliger Suspension ebenso wirksam und toxisch wie das vorige Präparat. Dann erfolgten noch Versuche mit *Natrium-Wismutpyrogallat*: In 5% wässriger Lösung bei Kaninchen gute Heilerfolge, keine toxischen Wirkungen, jedoch nach subcutaner Injektion gelegentlich Ödeme. Zunächst blieb somit als Präparat der Wahl das Bi-K-N-Trt. (*Trépol*) übrig, und nach fünf eigenen Versuchen von LEVADITI und SAZERAC übernahmen in Frankreich zunächst FOURNIER-GUÉNOT, in Belgien DUHOT und BERNARD, in Deutschland HUGO MÜLLER die weitere Prüfung. Es folgte eine überaus große Anzahl von

Arbeiten, vorwiegend von französischen Autoren; in schnellster Reihenfolge erschienen dann Publikationen aus den bei Einführung des Bi valutastarken Ländern, die einzeln nicht aufgeführt werden können und im Zentralblatt referiert sind. In Deutschland folgte eine Mitteilung von FELKE, in der Schweiz von BLOCH. Alle Autoren sahen im Wismut übereinstimmend ein eminent wirksames Antisyphiliticum. MILIAN bezeichnete die Aktionskraft des Hg mit der Zahl 4, Salvarsan mit 10 und Wismut mit 7.

II. Wirkung des Wismuts auf menschliche Syphilis.

1. Primäre Syphilis.

a) Klinische Wirkung.

SAZERACS und LEVADITIS erste Beobachtung ergab Vernarbung in fünf Tagen, jedoch verblieb eine leichte Verhärtung noch nach zwei Monaten. Das Urteil FOURNIERS und GUÉNOTS lautete wörtlich: „Die kleinen erosiven Schanker heilen völlig in einigen Tagen; für mittelgroße Schanker bedarf es 1—2 Wochen. Riesen- oder geschwürig zerfallene Schanker persistieren 20—25 Tage, aber sie verlieren schnell ihren spezifischen Charakter, um das Aussehen eines banalen Geschwürs anzunehmen, dessen Heilung naturgemäß eine seiner Ausdehnung entsprechende Zeit verlangt. Die Verhärtung des Schankers und der regionären Lymphdrüsen wird durch Wismut schneller als durch jede andere Behandlung beeinflusst und verschwindet öfters völlig in einigen Wochen.“ Zu berücksichtigen ist, daß in der Anfangszeit der Bi-Therapie massivste Dosen bis etwa 0,2 Bi-Metall gegeben wurden.

BERNARD bestätigt als erster diese Erfolge durch Bericht über drei P.A., die nach einigen Tagen auf 2—3 Trépol spritzen vernarbt waren. Ihm folgten DUHOT und TRUFFI. Zwei Fragen standen dann, wie LEVADITI betont, zur Diskussion: die für die Frage der Ansteckungsgefahr wichtige *Überhäutung*, und die für die Heilwirkung wichtige *Resorption* des Infiltrats des P.A. Hier begegnen sich nun Widersprüche. CARVALHO LIMA betont eine langsamere Überhäutung. HUGO MÜLLER (a) sah denselben schnellen Erfolg mit Trépol, wie bei Silbersalvarsan und Altsalvarsan. Die Besserung wurde bemerkbar 24 Stunden nach der ersten Spritze, deutlich am 3.—4. Tag, also vor Wirkung der zweiten Spritze. Die Überhäutung vollzog sich vor der Resorption, die ebenfalls schnell von statten ging. Die starke Beeinflussung von Infiltraten zeigte sich besonders bei indurativen Ödemen der großen Labien, die mehrfach in kürzester Zeit, nach zwei Spritzen „zusammenfielen“. Nach derselben Dosis ließ sich ein starrstes Präputium zurückziehen. DUCREY sah eine ausgedehnte Sklerose in weniger als einer Woche heilen. NIN POSADAS hebt neben Wirkung auf Sekretion und Anschwellung ein besonderes Moment, das bei der Bi-Therapie oft wiederkehrt, hervor, die Abnahme der Schmerzhaftigkeit. Allmählich zeigt sich, daß die anfangs beschriebene rapide Resorption des Infiltrats zwar sehr häufig, aber nicht die Regel ist. Es ist dies von Interesse, weil ja SAZERAC und LEVADITI selbst bei ihrem ersten Fall besonders betonten, daß noch nach zwei Monaten ein kleines Infiltrat fühlbar blieb. PASINI spricht geradezu von einem Kontrast zwischen der schnellen Vernarbung und der langsamen Resorption. MAY bemerkte — was an sich anzunehmen war — weniger guten Einfluß auf Heilung bei Ulcus mixtum. CLEMENT SIMON hatte bei P.A. mittlere Heilungsdauer von 12 Tagen.

Nummehr folgte eine Reihe von Einzelpublikationen aus verschiedensten Ländern. Das Wismut war nach den Versuchen HUGO MÜLLERS in Deutschland

geprüft worden von FELKE, SCHREUS, VÖHL, in der Schweiz von BLOCH, in Österreich und Ungarn von SCHERBER, ROSNER, LEHNER und RADNAI, TRYB und BEUTL. Damit war die Wismuttherapie Allgemeingut geworden. Die Erfahrungen über den klinischen Wert des Bi für den P.A. war schon damals von den französischen Wismutforschern festgelegt.

b) Spirochätocide Wirkung.

SAZERAC und LEVADITI sahen bei ihrem ersten Fall von P.A. nach 1. Trépol-spritze am 3. Tage die Pallida verschwinden (Dunkelfeld).

FOURNIER und GUÉNOT melden das gleiche im Reizserum öfter am Tage nach der ersten Injektion (Trépol), *gewöhnlich* nach der zweiten, selten nach der dritten Spritze.

TRUFFI findet die Pallida nach 48 Stunden spärlich und fast unbeweglich, nach der zweiten Spritze im Reizserum war der Befund negativ. HUGO MÜLLER stellte nach 7 Stunden bereits Trägheit, nach 24 Stunden Unbeweglichkeit, nach 48 Stunden Fehlen der Pallida an der Oberfläche des P.A. fest, während in anderen Fällen, wenn bei inzwischen erfolgter Überhäutung die Oberfläche abgeschabt wurde, noch am 3. Tag sich Pallida ergab.

DUCREY und POSADAS rechnete auf die „Sterilisation“ der Oberfläche des Schankers von dem zweiten Tag nach der ersten Trépolinjektion an. PASINI sah im allgemeinen das gleiche, auch Zeichen von Spirochätolyse; nur einmal war Pallida 8 Tage nachweisbar. ESCHER, dem eine besonders sorgfältige Kontrolle seines Krankenmaterials möglich war, konnte durchschnittlich 48 Stunden nach zwei Trépolspritzen keine Pallida im Dunkelfeld oder nach Fontana feststellen; in ganz seltenen Fällen nur unbewegliche vereinzelte Exemplare. Das gleiche ergab sich für DE FAVENTO. Mit Jodchininwismut schwanden bei DESSERT die Pallidae nach der 1.—2. Spritze, während GRECO und MUSCHIETTI eine langsamere Wirkung bei *Wismutjodid* und wässrigem Bi-Tartrat verzeichnen (ungenügende Bi-Menge?). CL. SIMON (Trépol, Neotrépol, Bi-Hydroxyd) fand von 8 P.A. fünfmal nach 1 Spritze, dreimal nach 2 Spritzen Bi keine Pallida.

Die Literaturangaben lehnen sich bis hierher vorwiegend an das grundlegende Werk LEVADITIS an, welches 1924 erschien und eine kritische Übersicht über die gesamten damals erschienenen Wismutarbeiten brachte. Es darf wohl in diesem Handbuche die Tatsache vermerkt werden, daß LEVADITI sofort nach seinen ersten Forschungsergebnissen in jener, gerade für Deutschland so schweren Zeit nach besten Kräften den wissenschaftlichen Konnex aufnahm und somit ein ergebnisreiches Zusammenarbeiten auf dem neuen Gebiet ermöglichte.

Die zahlreichen deutschen und sonstigen nicht französischen Untersucher stimmten überein in der Konstatierung des Verschwindens der Pallida aus dem Reizserum bei den meisten P.A. nach 2—3 Injektionen, bald etwas früher, bald etwas später, je nach der Stärke des Präparates und der Lage des Einzel-falles. Darum mögen hier nur die Besonderheiten einzelner Beobachter Platz finden. Die Namen sämtlicher einschlägigen Arbeiten finden sich im Literaturverzeichnis dieses Kapitels alphabetisch geordnet.

TATARU sah die Pallida am schnellsten, 10—20 Stunden nach der ersten Trépolspritze verschwinden, wenn starke H.R. mit Fieber und Schüttelfrost auftrat.

ROSNER beschreibt nach der Einspritzung Auftreten von seröser Exsudation mit Vermehrung der Pallidae, die dann 48—72 Stunden später verschwinden. Denselben *transitorischen* Wachstumsreiz fand MORAES CARDOSO bei Spirobismol bereits nach 2—8 Stunden, bei Bismogenol nach 24—48 Stunden. Wir fanden

nach etwa 6 Stunden stärkste Vermehrung der Pallida (Nadisan), noch früher bei intravenösen Injektionen.

Während des transitorischen Wachstumsreizes ist die Beweglichkeit vermehrt. CARDOSO beobachtete zugleich besonders lange Formen der Pallida. PASINI glaubt, daß die oberflächlichen mit der Luft in Kontakt befindlichen Pallidiae empfindlicher gegen die Behandlung seien.

Für die Beurteilung der sterilisierenden Wirkung auf den P.A. ist der Nachweis des Schwindens der Pallida aus dem Gewebe noch wichtiger als ihr Verhalten auf der Oberfläche.

Wir prüften excidierte P.A. im Dunkelfeld 48 Stunden nach der ersten Spritze fanden wir nur noch kaum bewegliche Pallidiae; dies entspricht TRUFFIS Befunden. Er fand ferner nach der zweiten Spritze keine Pallida mehr im Gewebe. BIBERSTEIN und PATZSCHKE seien besonders erwähnt unter den vielen späteren Untersuchern wegen der großen Zahl ihrer Prüfungen. BIBERSTEIN suchte die Pallida systematisch bei 47 Fällen, ohne jedoch zwischen P.A. und Lues II bei der Zusammenstellung zu scheiden. Meist wurde Bismogenol verwendet. Pallida schwand 11 mal (22%) nach 1 Spritze, 23 mal (50%) nach 2, 11 mal (22%) nach 3, 1 mal (2%) nach 5, 1 mal (2%) nach 6 Spritzen. PATZSCHKE hat 86 Fälle in gleicher Weise geprüft. 36 mal (41,9%) verschwand die Pallida nach 1 Spritze, 28 mal (32,5%) nach 2, 16 mal (18,6%) nach 3, 4 mal (4,6%) nach 4, 2 mal (2,4%) nach 5 Spritzen. Meist wurde Cutren angewendet, vorher Milanol und Bismogenol.

LEVADITI und Mitarbeiter nehmen auf Grund ihrer Tierversuche an, daß wenige Milligramm Bi pro Kilogramm für den therapeutischen Effekt genügen. In den syphilitischen Efflorescenzen fanden sie nie Bi. Körpereweiß + Bi sind nach ihrer Annahme assimilierbar und treten in Kontakt mit den Spirochäten. Auf diesem Umwege über das Körpergewebe geht nach 3—4 Tagen die Spirochätolyse vor sich. Damit ist auch die langsamere Wirkung gegenüber der intravenösen As-Injektion erklärt.

Die anfangs mehrfach von optimistischen Untersuchern geäußerte Gleichwertung mit Salvarsan *in Beziehung auf Schnelligkeit der Wirkung* wich bald der strengen Kritik. Sie wurde, wie aus den eben wiedergegebenen Worten LEVADITIS hervorgeht, von ihm selbst nicht behauptet.

In sehr seltenen Fällen werden Bi-Versager bei P.A. gemeldet. ELLASSOW-STERBERG sahen lebhaft bewegliche Pallidiae im P.A. nach 15,5 g Bismogenol. LEVY-METZGER fanden einen P.A. nebst regionären Drüsen resistent gegen 10 Bi + 3,75 Rhodarsenspritzen (vgl. S. 399).

Nachdem anfangs von LEVADITI besonders gewarnt worden war vor *intravenösem Bi* auf Grund der stärkeren Toxizität dieser Methodik, beschritten diesen Weg schon 1922 GRENET, DROUIN, RICHON und LACAPÈRE mit GALLIOT, kurz danach PAUTRIER und BÉNECH. In Deutschland folgten Versuche von GUTMANN und HUGO MÜLLER (vgl. S. 384—386). Die Erwähnung erfolgt hier nur wegen der Frage, ob die Einwirkung der *intravenösen* Injektionen auf die Pallida andersartig wie bei der *Depotbehandlung* sich gestaltet. Die Bewertung der intravenösen Methode wird später an anderer Stelle (im Abschnitt 21) erörtert.

GUTMANN sah bei relativ hohen intravenösen Neonadisandosen die Pallida schneller als bei intramuskulärem Nadisan schwinden. HUGO MÜLLER fand bei mittlerer Dosierung dasselbe.

Auch die französischen Autoren bemerkten eine raschere Wirkung *intravenöser* Injektion auf die Pallida. Dieses Moment dürfte dafür entscheidend sein, daß LACAPÈRE noch 1925, wo im allgemeinen und auch von ihm selbst die intramuskuläre Methodik als die übliche anerkannt wird, bei sero-

negativem P.A. und Vorhandensein von Arsenintoleranz in erster Reihe zwei Serien von 20—25 intravenösen Bi-Injektionen empfiehlt, denen dann zwei intramuskuläre Bi-Depotserien zu folgen hätten.

Zusammenfassung der Wismut-Wirkung bei Primäraffekt.

Die *klinische Wirkung* von Bi auf den P.A. ist günstig. Sie ist gelegentlich so schnell sichtbar wie beim As, im allgemeinen aber etwas langsamer. Die Heilungsdauer hängt ab von Größe, Tiefe, Sitz (Zirkulationsverhältnisse) und von Sekundärinfektion bei Fluor, Phimose usw. Kleine, oberflächlich erodierte P.A. verschwinden nach 1—2 intramuskulären Spritzen in wenigen Tagen, mittelgroße benötigen 2—4 Spritzen, also bis zwei Wochen, und große Exulcerationen können, auch ohne daß hier Bi-Resistenz angenommen zu werden braucht, bis zum vollen Verschwinden gelegentlich 7—8—10 Spritzen verlangen. Bei der ersten Spritze werden sehr selten seröse Durchträngung, Rötung und Schwellung des P.A. gemeldet (H.R.).

Wenn auch Bi nicht ein direkt spirochätentötendes Mittel im Sinne des Salvarsans ist, so ist es zweifellos durchaus entwicklungshemmend und erreicht in *einigen Tagen*, was beim As schlagartig in Stunden erfolgt. Aber hierin liegt kein Nachteil für die Beurteilung des Bi. Es stellt mit seiner Depotwirkung¹ eine andere Angriffsmethodik dar, und wir müssen alle gangbaren Wege einschlagen, um gerade der ersten Erscheinungsform der Syphilis Herr zu werden.

Bleiben die Pallidae noch länger nachweisbar, so empfiehlt sich ein Wechseln des Bi-Präparats.

Es gibt vereinzelt komplette Bi-Versager (vgl. später).

Die *Wirkungsweise* des Bi auf P.A. hat zur Zeit (1926), wo für Lues I das Salvarsan in seiner eminenten Wirkung unbestritten geblieben ist, eine besondere Bedeutung der Ansicht gegenüber, daß man für Lues I ausschließlich Salvarsan anwenden soll. Gerade die langsamere mit der intramuskulären Methodik verknüpfte Dauerwirkung läßt die Hinzuziehung des Bi erwünscht erscheinen, um die der schlagartigen As-Wirkung entschlüpften Keime doch noch auf dem Wege über die Gewebe zu erfassen.

2. Lymphdrüsen.

Bereits in den ersten Veröffentlichungen wurde über auffallenden Rückgang der Lymphdrüsen berichtet. Zunächst war augenfällig die Wirkung auf die regionäre Skleradenitis. Sie wurde besonders betont von FOURNIER und GUÉNOT. HUGO MÜLLER beschrieb Rückgang von walnuß- und pflaumengroßen Leisten- drüsen nach 5—6 Spritzen (Trépol). Gleichgute Ergebnisse meldeten damals bereits RADAELI, PASINI, DEFUIL, POSADAS, SMILYANITCH, SCHREUS, CL. SIMON, BERNHARDT, GUTTMANN, POGANY, ESCHER, NEUBER, MALUSARDI, DESSERT, RUBIN. Dem entsprach die viel zur Kontrolle herbeigezogene Lymphdrüsen- punktion E. HOFFMANNs. FOURNIER und GUÉNOT sowie HUGO MÜLLER stellten zuerst in je drei Fällen nach vorherigem positiven Befund im Drüsensaft nach 8 Tagen (3 bzw. 2 Trépolinjektionen) das Verschwinden der Pallida fest. BERON und POPOFF fanden 3 Tage nach Kuranfang, NEUENDORFF und KRUPNIKOW schon nach 2 Tagen keine Pallida. Letztgenannter betont dabei den schnellen Rückgang der Drüsen bis zu einem gewissen Punkt, wo Stillstand auftritt.

Diese Prüfung ist naturgemäß wohl von jedem Kliniker wiederholt worden. Es kommt *hier* lediglich darauf an, festzustellen, daß die Spirochäten bei

¹ Die etwas schnellere spirochätocide Wirkung auf intravenösem Wege wiegt, wie später gezeigt wird, andere Nachteile dieser Methode nicht auf.

Bi-Therapie im Drüsensaft je nach dem Einzelfall und der Stärke des Präparates und der Dosierung relativ bald nicht mehr nachweisbar sind.

Nur eine kleine Zahl von Arbeiten jener Zeit leugnet den guten Einfluß auf die regionären Lymphdrüsen, wie die von DUCREY, VOEHL, NEUENDORFF, LEVI, MARTINOTTI.

Es war DEFINES Verdienst, hier zuerst auf den ja bei Hg längst bekannten Unterschied in der Beeinflussung von *lokaler* und *allgemeiner Skleradenitis* für Bi hinzuweisen. SCHREUS und CLÉMENT SIMON schlossen sich ihm an und bestätigten, daß der Rückgang der *regionären* Lymphdrüsenanschwellung zwar prompt, der *allgemeinen* aber nur in sehr mäßigem Grade erfolgt. Von späteren Forschern hoben die mangelhafte Wirkung auf die Drüsenanschwellungen besonders hervor HEUCK, NEUENDORFF, LEISSNER und REICHENBÄCHER, NATHAN, VOEHL, BIEDER, LEVI, MARTINOTTI, LEDER.

Als besonders günstige Ausnahmen gelten demnach ESCHERS sowie DESSERTS Beobachtungen, die den der Arsenotherapie (ESCHER benennt Neo- und Neosilbersalvarsan) überlegenen Bi-Effekt auf das Lymphdrüsen-system betonen.

Therapeutisch ist demnach bei der Skleradenitis im allgemeinen, wie auch beim P.A. die Lokalbehandlung mit grauer Salbe, Hg-Pflaster, Wärme usw. anzuraten.

3. Sekundäre Haut- und Schleimhautsyphilis.

Wie bei primärer Lues, so sind auch hier grundlegend die Erfahrungen FOURNIERS und GUÉNOTS, denen sich dann erst die deutschen und übrigen nicht französischen Autoren anschlossen. FOURNIER und GUÉNOT berichten wörtlich:

„Die Pallida verschwindet aus den Plaques muqueuses nach der 1. oder 2. Spritze. Wie bei As heilen die Mundplaques am schnellsten. Wir haben in 4—5 Tagen flache Plaques der Lippen, des Gaumensegels, der Gaumenbögen und Mandeln völlig verheilt sehen. Erosivpapeln der Genitalien heilen fast ebenso schnell. Hypertrophische Papeln trocknen in einigen Tagen, schrumpfen und werden resorbiert in 10—25 Tagen, je nach dem Grade der Gewebswucherung. Wurde die Behandlung beim Auftreten der Roseola begonnen, so wird diese zurückgehalten in ihrer Entwicklung, öfter nach einer Verstärkung von 24 Stunden. Diese *H. R.* kann sich auch im Niveau des papulösen Exanthems zeigen. Die einfache Roseola verschwindet im allgemeinen in 5—10 Tagen. Das papulöse Exanthem braucht ein wenig länger, um resorbiert zu werden. Trotzdem sahen wir in 14 Tagen ein lichenoides universelles Exanthem verschwinden, ebenso palmare Syphilide; beide bekanntlich gegenüber der spezifischen Behandlung recht hartnäckige Erscheinungsformen. Andererseits hat in einem einzigen Fall, wie zugegeben werden muß, das Niveau von papulösen Syphiliden sich erst am 35. Tag völlig ausgeglichen, jedoch hatten sie schon einige Zeit vorher ihren besonderen Farbenton verloren.“

Dieser klassischen Darstellung der Bi-Wirkung können alle späteren Beobachter nur Einzelheiten zufügen.

a) Makulöses Exanthem.

Die Roseola verschwindet im Durchschnitt nach etwa 3 Spritzen in 8—10 Tagen. Diese Zahl wird gewonnen durch Zusammenstellung der gesamten zahlreichen Literatur. Die Angaben schwanken zwischen 2 und 6 Spritzen und sind so wechselnd, daß auch beim einzelnen Autor die Angaben von Fall zu Fall variieren. Besonders skeptisch ist DUCREY, der bis zum Schwinden der Pallida 2 Wochen rechnet. Gleichwohl findet sich die Mehrzahl bei 2—3 Spritzen, und nur relativ seltene Fälle verzögerten Rückgangs ändern das Durchschnittsresultat etwas in ungünstigerem Sinne.

Häufig stellt sich H.R. ein (s. später).

Der Einfluß der Bi-Therapie auf die Roseola ist nach POSADAS folgender:

1. War sie schon sichtbar bei der 1. Spritze, erblaßt sie, schwächt sich ab und schwindet in 5—6 Tagen.

2. In anderen Fällen entwickelte sich die scharlachrote kongestive Phase der H.R.

3. Stand die Roseola bei Erstinjektion unmittelbar vor ihrem Auftreten, so kam sie „brusquement“ nach der Einspritzung zum Ausbruch, um ebenso schnell, nach 2—3 Tagen, zu verschwinden.

Nach Abheilung kann Pigmentierung zurückbleiben (BERNHARDT), wie man es beim papulösen Exanthem häufiger zu finden gewohnt ist.

b) Das papulöse Exanthem

beansprucht bis zum Verschwinden 4—10 Bi-Spritzen, im Durchschnitt etwa 5. In einzelnen Fällen genügten 3 (ESCHER, LEHNER, HUGO MÜLLER BERNHARDT u. a.). Mehrfach benötigte man aber bis zu 10 Spritzen (DUCREY, NEUENDORFF). Nach Heilung des papulösen Exanthems verbleibt mehrfach Pigmentierung. Zeitlich dürfte die Bi-Methode hier etwa gleichwirken mit Kalomelinjektionen. Sie ist entschieden schneller erfolgreich beim papulösen Exanthem als Hg sal. und ähnliche leichtere Hg-Salze (nach den Berichten der Mehrzahl der Autoren). Das Urteil über die Stellung von Bi zu As und Hg in prozentueller Berechnung findet sich am Ende des Kapitels von Bi und Hautlues (S. 343 f.).

c) Das papulopustulöse Exanthem.

Diese an sich oft gegen die Therapie resistendere Erscheinungsform reagiert auf Bi auffallend verschieden. CLÉMENT SIMON berechnet in einem Fall bis zum Schwinden 12 Spritzen, FOURNIER und GUÉNOT 35 Tage, LEHNER-RADNAI 9 Spritzen. GUSSMANN, POGANI sprechen von Resistenz bzw. langsamer Wirkung. Auf der anderen Seite heilten FOURNIER-GUÉNOT einen ähnlichen Fall in zwei Wochen. Bei dem um 1922—1923 in Deutschland noch gehäuften Auftreten von schweren Exanthemen sah HUGO MÜLLER fast zu gleicher Zeit fünf *kleinpustulöse* Fälle in 10—12 Tagen verschwinden. Bei dieser Form ergibt Bi-Therapie eine besondere Neigung zur Hinterlassung von Pigment an den abgeheilten Stellen. Nach zwei Spritzen Bi waren zwei *großpustulöse varioliforme* Exantheme eingesunken und abgetrocknet:

Fall 1. Do. . . Gesicht bedeckt mit pustulösen Syphiliden. Entsprechendes Exanthem am Körper, Abmagerung, Prostration, Kopfschmerzen. Nach 1. Trépolspritze auffallendes Wohlbefinden, Eintrocknen der Pusteln. Pallida aus Gesichtspustel 24 Stunden nach Spritze noch gut beweglich. Nach 48 Stunden (durch Abschaben des frisch gebildeten Epithels erhalten) spärlich langsam bewegliche Pallidae. Nach 72 Stunden Pallida negativ.

Fall 2. Ott. . . Schwerstes Exanthem gleicher Form bedeckt dicht Gesicht und Körper; Blut und Liquor + Wa.R. In beiden Fällen genügten 2 Trépolspritzen zum Einsinken und Abtrocknen dieser schweren Exantheme.

PAWLAS rechnete bis 25 Tage bei Anwendung hochdosierter intravenöser Bi-Spritzen (0,0535 Luatol) + As. Dieses so variable Verhalten von papulopustulösen Exanthemen entspricht durchaus unseren früheren As- und Hg-Erfahrungen.

d) Lokalisierte Erscheinungen der Lues II an Haut und Schleimhaut.

a) *Klinik.* Die überraschendste Wirkung zeigte sich im Beginn der Bi-Therapie bei hypertrophischen und bei nässenden Papeln, besonders der Anogenitalgegend. Die hochgewucherten Papeln *fallen* zusammen, die Kondylome trocken nach 1—2 Spritzen ein, um, ihrem Umfang entsprechend, nach 2—4—6 Spritzen zu heilen, oft mit Pigment. NEUBERT stellte histologisch

Ablagerung von Bi-Metall im Gewebe fest. Gerade bei schneller Heilung wird die Verfärbung am häufigsten bemerkt. Gangränöse Papeln sah PASINI nach 14 Tagen verschwinden. Die zahlreichen Pallidakontrollen ergaben bei näsenden Papeln in der Mehrzahl der Fälle die Rückbildung nach 2—4 Spritzen.

Ebenso hervorragend ist die Bi-Wirkung auf die Schleimhautplaques, gleichviel ob flach oder ulceriert.

Hier erinnert unbedingt das schnelle Verschwinden der Plaques muqueuses und der Exulcerationen nach Bi an die ersten Erfolge bei Altsalvarsan und Silbersalvarsan, so z. B. der folgende von HUGO MÜLLER beobachtete Fall:

Ein etwa 30jähriger Kranker zeigte den ganzen Gaumen, die Zunge, den Rachenraum, sowie den Kehlkopfengang mit sekundären Ulcerationen bedeckt, wodurch die Fehldiagnose Diphtherie veranlaßt worden war. Der Patient war völlig im Inanitionszustand. Der Fall galt als hoffnungslos. Erste Bi-Spritze führte zu so schneller objektiver und subjektiver Besserung, wie wir es nur bei den besten derzeitigen As-Präparaten gesehen hatten.

SCHREUS bewertet die Heilungsdauer auf 5—8 Tage und hat damit für Durchschnittsgröße der Plaques zweifellos die einwandfreiesten Angaben gemacht. Andererseits verschwinden kleinere erosive Plaques der Mundschleimhaut, wie der Anogenitalgegend oft in kürzerer Zeit, schon nach 1 Bi-Spritze. Aus CLÉMENT SIMONS Statistik ergibt sich für 24 Fälle von Plaques und Genitoanalpapeln der Durchschnitt von knapp 3 Bi-Spritzen bis zur Heilung, und 2,2 Spritzen bis zum Schwinden der Pallida.

Im Gegensatz hierzu ist die Wirkung zwar deutlich aber langsamer bei *trockenen lentikulären Papeln*, und im besonderen bei *palmaren* und *plantaren psoriasiformen Syphiliden*, *lichenoiden* lokalen Papeln und allen *hyperkeratotischen* Formen (NEUBER, LEVI, JEANSELME und Mitarbeiter, BERNHARDT, FENYÖ). Aber auch hierin entspricht Bi unseren Erfahrungen mit Hg und As. Für die Abheilung von psoriasiformen Palmarsyphiliden rechnen die Autoren 10—14 und mehr Tage; lentikuläre Papeln gehen etwa in der Hälfte der genannten Zeit zurück.

β) *Mikroskopie*. Die *histologische Bi-Wirkung* auf die syphilitische Effloreszenz läßt sich am besten an der einfach gebauten lentikulären Papel beobachten.

GRSHEBIN excidierte Papeln im *ersten Fall* nach Injektion von 1. 0,15 Bi-Salz, 2. 0,225 Bi-Salz, 3. 0,52 Bi-Salz, 4. am 34. Tage nach 1,35 Bi-Salz, im *zweiten Fall* nach 1. 0,15 Bi-Salz, 2. 0,4 Bi-Salz, 3. am 45. Tage nach 1,4 Bi-Salz. *Fall 1, Präparat 1*: Typische Papel ohne therapeutischen Einfluß. — *Präparat 2*: Infiltrat unverändert groß, Plasmazellen beginnen zu degenerieren. — *Präparat 3*: Infiltrat viel kleiner, Plasmazellen hochgradig degeneriert. — *Präparat 4*: Infiltrat entspricht einer Roseola.

Fall 2. Präparat 1—2: Infiltrat wenig verändert, Resorption im mikroskopischen Präparat bleibt hinter dem klinischen Bild zurück. — *Präparat 3*: Trotz klinischer Vernarbung noch zahlreiche Plasmazellen, teils bereits degeneriert, teils gut erhalten.

Demnach läuft die klinische Heilung der histopathologischen voraus und der Verdacht auf lebensfähiges Virus bleibt bestehen.

Auch EFRON-ROSENTHAL finden den Beginn des Plasmazerfalls erst nach 4—5 Tagen (später als beim Salvarsan).

STERLING exstirpierte lentikuläre Papeln: 1. 2 Tage nach der 1. Injektion, 2. nach der 3. Injektion, 3. nach der 6. Injektion. *Präparat 1* ergab: Infiltration um die kleinsten Gefäße, meist aus geschwollenen, rundlichen Plasmazellen. Plasma nicht gleichmäßig gefärbt: Plasmolyse und -rhexis, Karyolyse und -rhexis. Bindegewebszellen ebenfalls geschwollen. — *Präparat 2*: Infiltrat fast auf gesamten bindegewebigen Hautteil ausgebreitet, Zelldegeneration vorgeschrittener. Plasmazellen beginnen den Bindegewebszellen zu ähneln. *Präparat 3*: Noch Infiltratreste, stellenweise frisches Granulationsgewebe.

HUGO MÜLLER und KRATZEISEN exstirpierten nach der ersten, zweiten und dritten intravenösen Injektion bei derselben Kranken je eine möglichst gleichartige Papel mit folgendem Befund:

Papel 1 (nach 1. Bi-Einspritzung): Sehr starke Zellansammlung in den Buchten und Krypten des Stratum papillare, vorwiegend von Rundzellen. Plasmazellen und Leukocyten sind ebenfalls vorhanden, aber viel spärlicher zu erkennen. Die Gefäße sind eng, prall

gefüllt, leicht vermehrt. Die Grenzschicht gegen die verhornte Schicht ist völlig intakt. Das Bindegewebe ist schmal, aufgesplittert und nicht wesentlich vermehrt, an anderen Stellen ist es wieder breiter und zellarm.

Papel II (nach 2. Bi-Spritze): Die Infiltrationsherde sind bedeutend kleiner, finden sich aber hier auch in der verhornten Schicht der Haut vor und lassen eine stärkere Beteiligung von Leukocyten und Plasmazellen erkennen. Das Bindegewebe ist stärker vermehrt und verbreitet. Der Umfang der Zellinfiltrationszone ist bedeutend schmaler als bei *Papel I*.

Papel III (nach 3. Bi-Spritze): Die Infiltrationsherde finden sich nur noch fleck- und streifenförmig vor und sind sehr licht. Rundzellen, Plasmazellen und Leukocyten beteiligen sich in gleichem Maße an ihrem Aufbau. Die Blutgefäße sind weit, prall gefüllt, vermehrt und verzweigt. Die verhornte äußere Schicht ist völlig frei von Entzündungsherden, das Bindegewebe ist stark vermehrt und fein verzweigt (KRATZEISEN).

Das Verhalten der *Pallida im Gewebe* bei Lues II ergab sich auch aus TRUFFIS Biopsie: die Exeision einer großen besonders spirochätenreichen *Papel* erfolgte nach 2 Trépolspritzen am 8. Behandlungstage. Weder Dunkelfeld noch Silberpräparat ergab noch *Pallida*. Mikroskopisch fand sich perivascularäres Plasmazelleninfiltrat, das sich um die Haarfollikel und Schweißdrüsen ausbreitete.

Von weiteren sekundären Hauterscheinungen ist noch zu nennen: *Alopecia specifica* und *Leukoderm*. SMILYANITCH, HOFFMANN u. SCHREUS und VOEHL berichten über auffallend schnelles Nachwachsen der Haare an Kopf bzw. Augen (20 Spritzen). Andere Beobachtungen konnten das nicht immer bestätigen (TOMMASI).

Eine therapeutische Beeinflussung des *Leukoderms* war nicht zu erwarten und ist nicht erfolgt.

Zusammenfassung der Wismut-Wirkung bei sekundärer Lues der Haut und Schleimhaut.

Die klinische Wirkung von Bi auf Roseola, Plaques, hypertrophische und nässende *Papeln* besonders der Ano-Genitalgegend ist kaum den Salvarsanpräparaten nachstehend. Die spirochätocide Wirkung ist, wie beim P.A. langsamer, aber deutlich vorhanden und in wenigen Tagen mit Abtötung der *Pallida* vollendet. Die Beeinflussung der papulösen und pustulösen Exantheme, sowie der trockenen *Papeln* und an sich hartnäckiger sekundärer Hautaffektionen ist langsamer, aber den milderen Hg-Behandlungsmethoden überlegen.

Die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion

wird unter den Nebenwirkungen eingehend besprochen. Hier erfolgt nur eine kurze Besprechung, soweit sie bei Frühluës auf der Haut in Erscheinung tritt.

a) Allgemeines.

Man kann in ihrem Auftreten einen Gradmesser für die Stärke des in Frage stehenden Medikamentes annehmen. Naturgemäß ist sie nicht uneingeschränkt beweisend. Denn, um die H.R. aufzulösen, bedarf es immer einer zeitlich möglichst konzentrierten Wirkung der Therapie. Daher sieht man bei der schlagartigen Vernichtung der *Pallida* durch Salvarsan eine viel häufigere und stärkere H.R. als früher beim Hg.

Da Bi wie Hg nicht direkt pallidocid wirkt, so ist zur Vergleichung dieser beiden Medikamente die H.R. ein geeigneter Maßstab. Nach Bi tritt die H.R. nicht selten so stark auf wie etwa bei Kalomel. Aber sie erfolgt entschieden seltener, weniger intensiv und auch viel langsamer als bei As, wie es in der Art der Resorption der Bi-Metalle aus dem Depot zu erwarten ist.

Eine Sonderstellung nehmen die wasserlöslichen früher auch *intramuskulär* jetzt aber, wenn auch nur selten *intravenös* angewendeten Bi-Präparate ein. H.R. kann hier schon nach einigen Stunden, aber dann meist nur in *schwacher Form* auftreten (PASINI, BELLA, JEANSELME und Mitarbeiter). Dem entspricht auch, daß LACAPÈRE sie nach intravenöser Einspritzung nie bei *visceraler* Lues beobachtet hat, woraus er auf eine prinzipiell schwächere Wirkung intravenöser Bi-Einspritzung schließen will.

Bei intramuskulärer Injektion ölicher Bi-Suspensionen kann die H.R. nach 8 Stunden (BÖHME) sichtbar werden, nach 36 Stunden ist sie gewöhnlich deutlich, erreicht den Höhepunkt am 2. bis 3. Tag; klingt dann im Laufe der nächsten Tage allmählich langsam ab. VOEHL spricht geradezu von verzögertem Verlauf.

Man kann aus der verschiedenen Zeitdauer bis zum Auftreten der H.R. vielleicht Rückschlüsse ziehen auf die Leichtigkeit, mit welcher im Organismus die einzelnen Bi-Kompositionen aufgespalten werden, und damit das Bi-Metall freigegeben wird.

MILIAN beschreibt H.R. nach der 5.—10. Jodchinin-Bi-Spritze (deutsche Autoren sahen sie allerdings bei ähnlichen Präparaten früher), LACAPÈRE bei Bi-Hydroxyd zwischen der 3.—4. Spritze, während beim Gebrauch von Tartraten allgemein schon nach 1—2 Spritzen die H.R. auftritt.

Die H.R. dürfte im Durchschnitt etwa in 15—20% der Fälle auftreten. STERLING sah sie bei 97 Fällen in 15%, BIEDER in 24%, FELKE in 50% frischer Fälle, ROSNER in 15%, EHLERS in 20% (LEVADITI).

Sie findet sich nach verschiedensten Bi-Präparaten und auch bei geringerem Bi-Gehalt, wie z. B. bei den Jodchinin-Bi-Kompositionen, wo sie häufig und deutlich beobachtet wird.

Betreffs der Intensität ihres Auftretens wird von einzelnen Autoren, wie ESCHER und KANCYSKI, besonders auf die *Stärke* der Reaktion hingewiesen. Doch handelt es sich dort um Ausnahmefälle. Im Vergleich mit der H.R. nach As ist ihr Auftreten nach Bi in der überwiegenden Mehrzahl als wesentlich milder zu bezeichnen.

b) Wismut-H.R. bei Lues I.

Sogenanntes Spirochätenfieber sah TATARU bei fast sämtlichen Kranken (mit Schüttelfrost und Kopfschmerz) nach Trépol. Er fand Parallelismus zwischen Schnelligkeit im Schwinden der Pallida und Höhe des Fiebers. Wir sahen zweimal 12—17 Stunden nach Trépolinjektion Anstieg bis etwa 39,5. Im allgemeinen erreicht die Temperatur bei Bi-H.R. nur etwa 38° im ersten Luesstadium.

Über Vermehrung der Pallida vgl. unter Bi und P.A. (S. 333 f.).

Eine seröse Durchtränkung des P.A. mit lokaler Rötung und Schwellung findet sich in seltensten Fällen (CLÉMENT SIMON, HUGO MÜLLER, ROSNER). Vgl. unter Bi und P.A.

c) Wismut-H.R. bei Lues II.

Die *Temperatursteigerung* ist mäßig, 38—38,5 in der Regel, ohne wesentliche Schädigung des Allgemeinbefindens. *Exanthem*: Noch latente Roseola kann unter dem Einfluß der Bi-H.R. manifest, starke Roseola, wie bei As, in Papeln übergehen. In analoger Weise können sich die übrigen Frühexantheme durch H.R. verstärken mit intensiverer Farbgebung und Erhöhung über das Niveau der Umgebung.

Außerordentlich heftig und ungewöhnlich ist die H.R. in einem Fall von JEANSELME und Mitarbeitern. 6 Stunden nach löslichem Tartrat (Luatol) zeigte sich bei ausgedehntem papulosquamösen Syphilid um jede Papel ein rotblauer deutlich erhabener Kranz. Dazu erschien ein hochrotes maculöses, z. T. confluierendes universelles Exanthem. Nach 36 Stunden waren diese „congestiven Erscheinungen“ verschwunden (LEVADITI). Die zweite Spritze nach 48 Stunden verlief ohne Besonderheiten. Der Kranke hatte vorher Ikterus durchgemacht und Urobilin war dauernd nachweisbar. Demnach haben Funktionsstörungen vorgelegen.

FOURNIER und GUÉNOT bemerkten zuerst eine *lokale Reaktion* an solitären Papeln, wie am P.A. beschrieben. Sie kann gelegentlich zu einer deutlich bemerkbaren stärkeren Erhebung über das Niveau führen, wie z. B. im Verlauf des papulösen Exanthems.

TRUFFI sowie HUGO MÜLLER fanden 24 Stunden nach der ersten Injektion schmerzhafteste Leistendrüsenschwellungen, das gleiche melden BANG und KJELDSEN. MILLIANS Auffassung, die so häufige Cephalaea der Frühluës als H.R. anzusehen, dürfte zu weitgehend, aber zweifellos für einen großen Teil der Fälle berechtigt sein.

Hier beginnt schon die H.R. als schädliche *Nebenwirkung* zu erscheinen. Daher wird auf diesen Abschnitt verwiesen.

4. Tertiäre Lues der Haut und Schleimhaut.

I. Die ersten Mitteilungen stammen auch hier von SAZERAC und LEVADITI und besprechen einen Fall von gummösem Geschwür der Kniegegend mit multiplen nicht ulcerierten Gummen am Bein sowie einen zweiten mit serpiginösen krustösen Syphiliden. Heilung erfolgte mit Trépol nach 10 bzw. 19 Tagen.

Hieran schloß sich das reiche Material von FOURNIER und GUÉNOT mit zum Teil ausgedehnten pustulösen Hautgummen, Osteoperiostitiden, die nach wenigen Injektionen heilten (an den Beinen etwas langsamer).

BERNHARDT bestätigte noch 1921 diese Erfolge an eigenen Beobachtungen. DUCREY und HUGO MÜLLER fanden dieselben gleichwertigen z. T. überraschenden Resultate an Hautgummen.

Einige besonders geartete Fälle sind hier wiedergegeben.

Fall Sa. *Lues cornea in Form einer beide Fußsohlen* völlig umfassenden, von Rissen durchzogenen, dicken Hornschicht, die an den Randzonen in bogenförmige, tuberöse Syphilide nach dem Fußrücken zu übergeht. Ulceröse Syphilide an Oberschenkel und Zehenfalten. Die Geschwüre waren nach 2, die bekanntlich therapeutisch besonders schwer zu beeinflussende Lues cornea nach 3 Einspritzungen verschwunden. Der Grad der Hornbildung läßt sich daraus ermesen, daß der Kranke nur ihretwegen das Krankenhaus aufsuchte. Seit 1/2 Jahre hatten sich die Hornmassen entwickelt und allmählich infolge der schmerzhaften Einrisse das Gehen unmöglich gemacht (HUGO MÜLLER).

Dieser Fall wird besonders hervorgehoben, weil einige Autoren bei *hyperkeratotischen Formen*, im besonderen bei *psoriasiformen Palmar- und Plantarsyphiliden* eine langsamere Bi-Wirkung angeben (JEANSELME und Mitarbeiter, NEUBER).

Fall A. Rechtes Ohr durch ausgebreitete Geschwürsbildung zur Hälfte fortgefressen. Der restierende Ohrteil bildet mit Wange und seitlichem Schädel einen einzigen tuberoserpiginösen Herd. Seit 5 Jahren wurde Patient mit der Diagnose *Lupus exulcerans* von einem Praktiker behandelt. Nach 1. Bi-Spritze Reinigung, nach 3 Spritzen Zusammenfallen der Schwellung und größter Teil der Geschwüre bereits überhäutet (HUGO MÜLLER).

SPILLMANN sah 4 Monate nach P.A. (2 As-Kuren) ulceröse Gummen am Skrotum — *Arsenintoleranz* — *Heilung auf Bi*. WENNIGER und TARTARU berichten über tuberöse Syphilide, cutane und subcutane Gummen.

DEMÉLINS, WALLONS und DESSERTS Dissertationen (Paris 1922) bringen Erfolge von Bi-Tartraten und Jodchinwismut bei Lues III.

Noch günstigere Erfolge ergaben vielfach Tertiärererscheinungen der *Schleimhaut*, entsprechend dem Verhalten der Bi-Wirkung bei Lues II. Tiefe derbe Lippengummen mit oberflächlicher Ulceration, vom Chirurgen als Carcinom schon zur Operation bestimmt (Wa.R., die positiv ausfiel, war vorher nicht geprüft!) heilten nach 3 Bi-Spritzen (HUGO MÜLLER). Gummen der Nasenschleimhaut (CLÉMENT SIMON) gingen rapid zurück. Laryngitis ulcerosa (TROISIER) mit Erstickungsanfällen durch Oedema glossopharyngeale mit Kehlkopf-Kehldeckelgeschwüren heilte aus; also hier ein Fall, wo Schnellwirkung indiziert war, vielleicht aber Salvarsan durch zu starke H.R.-Lokalreaktion geschädigt hätte.

Einen wirklich rapiden Erfolg zeigte folgender von HUGO MÜLLER beobachtete Fall:

Gumma pharyngis et oris. 50jähriger Mann zeigt bei Aufnahme an der unteren Gingiva eine 2 cm breite, schmierig belegte Stelle. Gleiches Bild boten der linke, weiche Gaumen und die sichtbaren Teile der gleichseitigen Pharynxhälfte. An beiden Handrücken und -gelenken sowie im Augenumkreis fanden sich blaurote, gruppierte, erhabene, markgroße Effloreszenzen. Unterhalb der Augen leichtes Ödem. Arzneiexanthem ließ sich ausschließen.

Am Aufnahmetage Diagnose: Eryth. exsud. mit bullösem Typus auf der Schleimhaut. Jedoch ergab sich nach Säuberung des Mundinnern, daß tiefe *Ulcerationen und Narben im Pharynx* usw. sich fanden, die zur sicheren Diagnose von Gummen der Rachenpartie führten (Wa.R. +++). Während *21 tägiger Beobachtung* zeigte sich nicht die geringste Änderung; das Bild der äußeren Haut blieb typisch für Eryth. exsud., *dann erst erfolgt Trépoleinspritzung*. Zwei Tage später setzte zugleich mit der objektiven Besserung schnellster Rückgang der Schluck- bzw. Kaubeschwerden ein. Nach 3 Injektionen waren die ausgedehnten Rachengummen verschwunden. Das „Erythema exsudativum“ verschwand plötzlich nach vorher *unverändert* gebliebenem Status quo.

Zweifellos lag hier neben den Gummen ein syphilitotoxisches Erythem vor.

In jener Zeit (1922) kam POSADAS zu dem Ergebnis, daß bei Lues III Bi dem Hg wesentlich überlegen, wenn auch dem As nicht gleichwertig sei. (Literatur z. T. aus LEVADITIS Werk).

Um diese Zeit begannen neben anderen nicht französischen ausländischen die ausgedehnten deutschen Untersuchungen einzusetzen.

Es würde zu weit führen, im einzelnen die Autoren anzugeben. Das Urteil ist überwiegend dahingehend, daß bei tertiären Haut- und noch eklatanter Schleimhauterscheinungen schon die ersten Bi-Spritzen außerordentlich gut, vor allem schmerzstillend wirken. Die Zahl der Injektionen bis zur Heilung ist naturgemäß vom Einzelfall abhängig, aber auch bei ausgedehnten und tiefen Erkrankungsherden genügen meist 8—10.

Einige Beobachter sind zurückhaltender in der Beurteilung von Bi bei Lues III, z. B. MARTINOTTI. Er gibt wechselnde Erfolge zu. LEDER sah *teils* recht gute und HELLMANN wesentliche Besserungen in 8 Fällen.

Eine besondere Stellung nimmt die Frage der Wirkung auf die *Leukoplakie* ein. Schon FOURNIER und GUÉNOT berichten über Erfolge mit Trépol und Jodchininwismut. NIN POSADAS hat eine As- und Hg-resistente Leukoplakie geheilt, desgleichen ALEIXO. CLÉMENT SIMON (und so auch wir selbst) fand keinen Rückgang auf Bi. Es dürfte diese Verschiedenartigkeit des Erfolges in der Verschiedenheit der einzelnen Fälle ihre Erklärung finden. Das Hauptmittel wird, besonders für schwere Fälle, das Salvarsan bleiben. Zur Unterstützung kann hier das Bi zugezogen werden. Doch bedarf es vorsichtiger Dosen, um die Stomatitis zu vermeiden, die gerade bei Hg früher leicht zur Verschlimmerung der Leukoplakie führte. Diese von LACAPÈRE vertretene Auffassung gibt die Gesichtspunkte der Bewertung von Bi bei der so renitenten Leukoplakie klar wieder. Am geeignetsten erscheint hier als Bi-Präparat eine Jodchininkomposition.

Daß relative oder absolute Bi-Versager bei Lues III, wie auch in jedem anderen Stadium auftreten können, war zu erwarten. Sie werden unter anderem erwähnt von BIEDER, HOLLÄNDER, BRUCK und WEINBERG, HUGO MÜLLER. In BRUCKS und WEINBERGS Fall hatte auch Salvarsan keinen Dauererfolg (gummöses Hautulcus). In einem analogen Fall HUGO MÜLLERS war es, wie bei BIEDER, zunächst durch Bi zu einem therapeutischen Erfolg, dann zum Stillstand und nach Hinzufügen von Salvarsan zur Heilung gekommen.

5. Lues maligna.

Die jetzige Generation sieht nur noch selten das vor der Salvarsanära nicht zu ungewöhnliche Bild der Lues maligna. Sie hat nicht das Erstaunen der Dermatologen erlebt, als die gegen Hg — abgesehen von gelegentlichen Kalomel-

erfolgen — sehr resistente Lues maligna auf As promptest abheilte. Die Überlegenheit von Bi über Hg erhellt schon aus seinem therapeutischen Effekt bei dieser dank dem Salvarsan selten gewordenen Luesform. Dazu kommt der Vorzug von Bi, auch bei geschwächten Kranken, wie es gerade die von Lues maligna Ergriffenen oft sind, unbedenklich angewendet werden zu können. Die ersten Erfolge melden GRECO und MUSCHIETTI, dann LEVI, TZANK und WEISMANN:

Papulo-pustulo-ulceröses Exanthem, Fieber, große Milz, 2300000 Erythrocyten. 6 Jodchinin-Bi-Spritzen. Schnelle Heilung bis auf Leukocytose.

AZOULAYS Patient (Frühlues) zeigt nach Behandlung durch 36 Hg-Spritzen universelles papulo-pustulo-ulceröses Exanthem, Fieber, Dolores osteocopi. In 10 Tagen Abheilung nach Jodchinin-Bi. In HUBER-MASSARYS Fall war das Gesicht dicht bedeckt mit Rupia, an den Gliedern Ausschlag von pemphigoidem Typ, 39,5°, Urin spärlich. Zwei Tage nach Bi-Behandlung Temperaturabfall, am 4. Tag Abstoßung der Krusten (zit. nach LEVADITI).

Hieran schlossen sich Beobachtungen von HUGO MÜLLER mit gleichem Erfolg: universelles ulceröses Exanthem, zum Teil blasenbildend bei jungem Manne, hochfebrile Temperatur, schwere Prostration. Von Interesse war, daß die weibliche Infektionsquelle dieses Falles im Frühsekundärstadium schon eine Rupiabildung aufwies. Ihre Lues rührte von einem Marokkaner her. Diese Fälle beweisen zur Genüge, daß wir neben dem As für Lues maligna im Bi ein außerordentlich wirkungsvolles, den Vorzug der geringen Nebenwirkungen bietendes Mittel zur Verfügung haben.

Bi-Versager bei maligner Lues beschreibt BIEDER. Hier kam es zur Heilung der Haut- und Schleimhauterscheinungen mit Wismulen. Der pathologische Sedimentbefund derluetischen Nierenerkrankung schwand aber erst endgültig nach Salvarsan. Es ist jedoch hierbei zu bedenken, daß Wismulen auch sonst nicht zu den wirksamsten Bi-Präparaten gerechnet wird. VOGEL hatte einen Fall von maligner Lues für 5 Jahre serologisch und klinisch symptomfrei gehalten; dann erschien am Penis ein Ulcus, das trotz 10 g Bismogenol und 4,5 g Neosalvarsan weiterschritt, unter Hinzutreten zahlreicher Effloreszenzen am Körper. Während demnach hier sowohl Bi wie As völlig im Stich ließen, heilten auf Jod- und Hg-Schmierkur die Körpererscheinungen ab. Dagegen blieben auch gegen Hg die Ulcera penis refraktär oder brachen nach Heilung wieder auf (vgl. Abschnitt 31).

Eine besondere Erscheinungsform, die vorher so gut wie unbekannt war, tauchte in der Salvarsanära auf, die sogenannten *Monorezidive der Haut*. Entsprechend ihrer andersartigen Wirkung gehört bei Bi-Behandlung diese Krankheitsform zu den allergrößten Seltenheiten. Nur MERENLENDER beschreibt ein Monorezidiv der Haut in Form einer *Riesenpapel*.

6. Bewertung des Wismut als Antisymphiliticum durch die Dermatologen.

Nach Besprechung der Wirkung von Bi auf die verschiedenen Stadien und Formen der cutanen und mucösen Lues ist es am Platze zu erörtern, wie das allgemeine Urteil über die Wirkung von Bi im Vergleich zu As sich gestaltet hat. Denn gerade bei der Lues der äußeren Bedeckungen ist durch die ständig gegebene Kontrolle von Spirochäten und von klinischem Heilungsverlauf ein klares Bild möglich. Andererseits haben die Autoren sich durch verschiedene Momente in ihrem Urteil bestimmen lassen. Teils stand für sie der Spirochätenbefund in erster Reihe, teils war der klinische oder serologische Verlauf, teils die Schnelligkeit der Wirkung maßgebend.

Immerhin ist das Gesamtergebnis von Interesse: 1. Bi in Wirkung hinter dem Salvarsan, aber vor Hg: 29 $\frac{0}{100}$. 2. Bi entschieden schwächer als As, aber stärker als die leichteren Hg-Präparate (zum Teil wird besonders hingewiesen auf Gleichwertigkeit mit dem Kalomel, bei leichterer Verträglichkeit): 56 $\frac{0}{100}$. 3. Schwächer als Kalomel, etwa gleich den leichten Hg-Präparaten (Hg sal.): 10 $\frac{0}{100}$. 4. Schwächer als leichtere Hg-Präparate 5 $\frac{0}{100}$. Bei dieser Kategorie betont DE STEFANI neuerdings (1925) ganz besonders, daß Bi nicht die Bedeutung besäße, die man ihm (zu früh!) beigemessen hätte. Es stehe als Antilueticum dem As und Hg nach. Dennoch erkennt er seinen großen Wert für As- und Hg-resistente Fälle an. Er gründet sein Urteil auf mangelhafte Beeinflussung der manifesten und serologischen Luessymptome. VILLAREJOS' ungünstiges Urteil stützt sich auf fünf klinische Rezidive. (Vgl. unter Bi-Rezidive S. 399.)

Bei der großen Verschiedenheit in der Auffassung über den Wert des Bi, soweit er bisher erfaßt werden kann, geht doch aus obigem hervor, daß nach allgemeiner Ansicht Bi sich zwischen As und Hg bewegt.

Schon erwähnt sind die Angaben MILIANS, der zu Anfang der Bi-Therapie die Bewertung von As = 10, Bi = 7, Hg = 4 formulierte. In neuester Zeit änderte GOUGEROT diese Zahlen wie folgt: As = 10, Bi = 8, Hg = 6. Vielleicht illustriert diese zahlenmäßige Darstellung besser als prozentuelle Berechnungen, die wirkliche Stellung des Bi unter den drei Antisyphiliticis.

7. Sekundäre und tertiäre viscerale Lues.

a) Kehlkopflues.

TROSIERS Fall von Laryngitis ulcerosa mit Glottisödem und schnellem Bi-Erfolg ist bereits beschrieben. CASAL und CUBERO sahen „ausgezeichnete“ Erfolge.

In CUBEROS Fall waren bei 10 Jahre bestehender Lues heftige Atembeschwerden aufgetreten und Tracheotomie in Aussicht genommen. Nach einer Neotrëpolspritze trat voller subjektiver Erfolg auf.

b) Lungenlues.

ALEIXO hat erfolgreich 3 Fälle behandelt. Es ist hier mit möglicher Sicherheit die syphilitische Natur des Leidens vorher festzustellen wegen der nicht unbedenklichen Anwendung von Bi bei Tuberkulose. (Neigung zu Blutungen, vgl. Nebenwirkungen.)

c) Digestionstractus.

Über Oesophaguslues und Wismut besteht keine Literaturangabe (vgl. S. 346).

Magenlues. EMÉRY-MORIN behandelten einluetisches Ulcus ventriculi, das zunächst nach Salvarsan geschwunden, nach Auftreten von As-Intoleranz rezidiert war und durch Bi zur Heilung kam. LOEPER sah eineluetische Magenstenose nach Bi im Röntgenbild zurückgehen. HUGO MÜLLER beobachtete bei einem 60jährigen Manne eine profuse Magenblutung, bei der bereits Operation wegen Carcinomverdacht in Aussicht stand. Patient war sehr entkräftet. Wa.R. ++++. Natürlich genügte der Blutbefund nicht zur Sicherstellung, sondern nur zur Mutmaßung der Luesdiagnose. Nach vorsichtigster Dosierung von Nadisan dauernde Heilung. HERTOGHE und BAINBRIDGE machten günstige Erfahrungen mit Bi beiluetischen Magen- und Darmgeschwüren.

Die nicht ganz unwesentliche klinische Bedeutung von syphilitischen Magengeschwüren erhellt aus HORSTMANN'S Bericht über 3 sichere Fälle unter 340 Ulcusoperationen und RITTER'S 1 Beobachtung unter 250 chirurgischen Fällen. TESSIER meldet 4 eigene, sehr wahrscheinlich alsluetisch zu deutende Ulcera ventriculi (perorale Bi-Behandlung derselben s. später).

Darm. *Luetische Darmgeschwüre mit Blutungen*, dauernder Gewichtsabnahme bei positiver Wa.R. sah HUGO MÜLLER. Nach Ausschließung eines Carcinoms durch einen Internisten (so weit möglich) wurde wie im obigen Fall mit kleinsten Dosen Spirobismol begonnen. Es erfolgte, abgesehen von Stabilität der + Wa.R., volle Heilung. Spirobismolkuren alternierten mit Salvarsan.

Leber. Besondere Aufmerksamkeit wurde von Anfang an dem Verhalten von Bi gegenüber dem *Icterus* bzw. den *Leberstörungen* luetischer und anderer Art gewidmet.

Zunächst ist zu bemerken, daß überaus selten ein Bi-Icterus rein toxischen Ursprungs auftreten kann, und dann selbstverständlich die Bi-Therapie auszusetzen ist (vgl. Nebenwirkungen). Im übrigen stehen wir bei Icterus und Lebererkrankung während und nach Bi-Behandlung vor denselben Problemen, wie beim Salvarsan: Lokales Monorezidiv der Leber, Bi-Intoxikation, katarrhalischer Icterus. Um so wichtiger für die Therapie ist das andersartige Verhalten von Bi im Vergleich zu As. Mag es sich im Einzelfalle handeln um Monorezidiv mit geschädigten Funktionen, um katarrhalischen Icterus, der vielleicht infolge der durch Lues oder As geschädigten Leberfunktion leichter zur Entwicklung gekommen ist, fast ausnahmslos wird das Bi bei vorsichtiger Dosierung besser vertragen als Salvarsan und befreit den Therapeuten von der großen Sorge, in diesen Fällen das zweiseitige As fortzusetzen. CITRON betont besonders bei Salvarsanikterus mit geschädigten Funktionen, Bi erfolgreich und ohne Nebenwirkungen angewendet zu haben. FALCHI meldet bei 7 Fällen von luetischen Leberfunktionsstörungen nach Salvarsan eine Verschlechterung, in einem Fall sogar eine Hepatitisattacke. Günstig dagegen wirkte Bi in 15 analogen Fällen. Die Leberprüfung bewies zwar keine Restitutio ad integrum, wohl aber eine Besserung, *niemals* eine Schädigung.

Bei primär luetischem Icterus wird Bi vertragen und ist therapeutisch gut wirksam (VEBER, FELKE, TRYB und BEUTL, JEANSELME, GASTOU und TISSOT u. a.). Während bei Hepatitis das Salvarsan gelegentlich nicht bekömmlich erscheint, wird für die große Zahl der Fälle bei *Hepatitis im Frühstadium*, wie auch bei *Hepatitis gummosa* und *interstitialis* das Bi von zahlreichen Autoren empfohlen (CITRON, DROUET, GASTOU und TISSOT, SMITH, TRUFFI u. a.). Besserungen werden berichtet (sowohl objektiv, wie subjektiv) schon nach der 3. Spritze.

Bei der Schwierigkeit der diagnostischen Beurteilung des Einzelfalles wird, abgesehen von eindeutigen Krankheitsbildern, eine abwartende „diätetische Karlsbaderbehandlung“ hier weniger schaden, als eine überstürzte differente Therapie und wird meistens in einigen Wochen das Bild zur Klärung kommen lassen. Zugegeben ist, daß manche Fälle ungeklärt bleiben werden. MAY sah dreimal Icterus 2—3 Monate nach der Bi-kur, desgleichen HUGO MÜLLER. In einem seiner Fälle (Rasierinfektion mit As-Intoleranz) war die Lage besonders erschwert, da bei noch negativer Wa.R. die 2. Bi-Kur abgebrochen werden mußte. Auch hier war Icterus zwei Monate nach einer 1. Bi-Kur aufgetreten. Keine katarrhalischen bzw. gastrischen Beschwerden¹.

In Fällen schwerster H.R., wie bei BÄCKER, wo zugleich mit Icterus Sehstörungen auftraten, muß selbstverständlich sofort die Bi-Therapie unterbrochen werden.

Daß im übrigen bei Leberstörungen größte Vorsicht, wie bereits besprochen, die Bi-Behandlung leiten muß, ergibt sich aus dem Kapitel über die *Nebenwirkungen des Wismuts*.

Diabetes. BORY empfahl zuerst Bi bei luetischem Diabetes, wobei allerdings sein Fall, trotz des guten Heilerfolges, berechnete Zweifel an der spezifischen Natur des Zuckerleidens offen läßt. Weitere sichere Fälle werden von VILLARET und BLUM mitgeteilt und zweimal wurde durch spezifische Therapie die Glykosurie beseitigt. Wismut wird hier besonders empfohlen.

¹ Patient lehnte weitere Kuren ab. 3 Jahre hindurch Wa.R. und S.G.-Reaktion ständig negativ geblieben.

Milz vgl. *kongenitale Syphilis*. Hier sei nur hingewiesen auf GRENET, der bei einem luetischen Milztumor 1,5 Millionen Erythrocyten feststellte und nach Bi (+ Arsen) eine Steigerung bis auf fast 5 Millionen beobachtete.

Am Ende der Besprechung der Syphilis des Digestionstrakts sei noch ein Fall mitgeteilt, um darzulegen, daß therapeutischer Erfolg des Bi nicht absolut sichere Rückschlüsse auf die syphilitische Natur des Leidens gestattet.

HUGO MÜLLER sah bei +++ Wa.R. und sehr mangelhafter vorausgegangener Luesbehandlung etwa 8 Jahre nach der Infektion eine schwerste undurchgängige *Ösophagusstenose* bei 60jährigem Manne. Nicht die geringste Flüssigkeit passierte. Patient bis zum Skelet abgemagert. Ösophagoskopie gab dem Chirurgen keinen Einblick in die tiefe Striktur. Anlegung der Magenfistel und künstliche Ernährung. Zugleich Nadisankur. Nach 5 Spritzen geht Flüssigkeit durch die Stenose, dann nach weiterer Kur auch Brei und kleine Mengen fester Speisen. Patient erholt sich zusehends. Tod durch Pneumonie. Die Sektion ergibt überraschenderweise typisches Carcinom und auch mikroskopisch nicht entferntesten Anhalt für Gummenbildung oder luetische Narbe als Anlaß zum Carcinom.

Das Bi kann hier allgemein zellanregende Wirkung gehabt haben, entsprechend seinem angeblichen Heilerfolg bei verschiedenen Dermatosen. Andererseits kann das ölige Vehikel als protoplasmaaktivierend zur Narbenerweichung beigetragen haben (?).

d) Nierensyphilis.

TZANCK berichtet zuerst über einen gegen As und Hg empfindlichen Fall, der auf Bi sich besserte (SIGMUTH). Bald schlossen sich EMERY und MORY, WENNIGER, sowie EHLERS an. EMÉRY-MORINS Fall heilte auf Bi-Tartrat. EHLERS' Patientin hatte 12⁰/₀₀ Eiweiß. Nach zwei Jodchinin Bi-Spritzen war es bis auf Spuren dauernd verschwunden. WENNIGER, TRYB-BEUTL, SMITH, DROUET u. a. berichten über Heilung *luetischer Nephritis*. GRENET gab Bi bei *akuter Nephritis haemorrhagica* mit Epistaxis, dazu Milz- und Lebertumor.

GROEDEL und HUBERT dagegen lassen die Frage offen, ob Bi bei luetischer *Glomerulonephritis* angewendet werden darf. RORIVE konstatierte bei luetischer Nierenaffektion mit mehr als 1,0 g Stickstoffretention Rückgang und zugleich Abnahme des Blutharnstoffs.

HUGO MÜLLER sah bei zwei *luetischen Nephrosen* das Albumen während Spitalsaufenthalts auf Bi von 8⁰/₀₀ auf 1⁰/₀₀ bzw. von 10⁰/₀₀ auf 2⁰/₀₀ zurückgehen. In beiden Fällen konnte nach 2 Jahren Nachkontrolle erfolgen. Die Patientinnen, etwa 40jährige Frauen, hatten weitere Kuren inzwischen nicht gemacht. Im ersten Fall (Lues II) wurde trotz fehlender Schonung nur 1/2⁰/₀₀ Eiweiß gefunden. Patientin hat sich dauernd kontrolliert und im Eßbach kaum Trübung festgestellt. Der zweite Fall (Lues III) war nach zwei Jahren bei angestrengtem Beruf wieder auf 4⁰/₀₀ gestiegen. Cylinder in beiden Fällen bei Nachkontrolle nicht gefunden¹. CITRON sah bei *luetischer Nephrose* das Eiweiß von 12⁰/₀₀ auf 4 1/2⁰/₀₀ zurückgehen.

Es besteht somit Übereinstimmung vieler Luestherapeuten, daß bei luetischer Nierenerkrankung das Bi erfolgreich und ohne Schädigung angewandt werden kann.

Das Bi ist hier vielfach angewendet worden, wenn vorher As nicht vertragen wurde, bzw. das Albumen sich vermehrte.

Bei der Bi-Kur ist jedoch wegen der Empfindlichkeit der Nieren stets an die Möglichkeit einer starken H.R. mit unerwünschter erhöhter Eiweißproduktion zu denken und dementsprechend vorsichtig vorzugehen. Sonst kann es zur Urämie kommen (vgl. Nebenwirkungen); die Bi-Kur verlangt hier neben der Eiweiß- und Sedimentskontrolle sowie der täglichen Urinmessung auch die Konzentrationsprobe. Erwünscht wäre bei der Bi-Behandlung in diesen Fällen ein

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Fall 1 starb später an interkurrenter Krankheit. Fall 2 an Lungentuberkulose.

promptes Eintreten seiner diuretischen Wirkung. Doch ist diese an sich zu unsicher, als daß mit ihr gerechnet werden könnte. Sie ist bei Annahme gleicher Stärke zweier Präparate am intensivsten in der am leichtesten resorbierten Bi-Komposition (weiteres vgl. Nebenwirkungen). PAVLOVIC (a, b) beobachtete die diuretische Wirkung besonders bei Bi-diasporal (0,025—0,05 Bi), erklärt sie jedoch für schwächer als bei Novasurol und fürchtet zugleich die nierenreizende Komponente.

Handelt es sich um anderweitig erkrankt gewesene Nieren, so kann bei Beginn der Bi-Kur eine *alte Nephritis* wieder aufflackern (FISCHER). In diesem Sinne warnen auch RUETE und SCHWENKENBECHER vor Nierenreizung durch Bi. Das gleiche sahen wir in eigenem Fall bei einem Frühluetiker.

Diese Frage ist besonders wichtig für die Indikation der Bi-Behandlung, wenn zugleich eine nichtluetische, sondern *medikamentöse (As, Hg) Nephrose* besteht. Wenn die Kur vorsichtig eingeleitet wird, und zugleich die allgemein medizinischen Grundsätze — vor allem tägliche Beobachtungsmöglichkeit durch Spitalsaufenthalt — durchgeführt werden, so kann Bi zur Anwendung kommen, wofern der Zustand des Patienten keinen Aufschub seiner spezifischer Behandlung duldet. Es wird hier unbedingt besser vertragen als Hg. HUGO MÜLLER beobachtete bei einer hartnäckig rezidivierenden Lues II (Schleimhautpapeln) nach Hg sal. eine Nephrose mit $5\frac{0}{100}$ Eiweiß und spärlichen hyalinen Cylindern. Salvarsan in kleinster Dosis (0,05 Neosalvarsan) vermehrte sofort das Albumen. Bi, zunächst intravenös (0,002, dann steigend bis 0,01 Bi) sowie später intramuskulär bis 1 g, wurde gut vertragen. Eiweiß trat nach Ausschaltung von Hg nie mehr auf. An Bi schloß sich später, nach Schwinden des Eiweißes, das Neosalvarsan an und wurde nunmehr anstandslos vertragen.

8. Zirkulationssystem.

Schon FOURNIER und GUÉNOT behandelten Aortitis luetica und Aneurysmen mit Bi, ohne sich zunächst ein Urteil bilden zu können. Bereits 1922 konnten aber LAUBRY und BORDET über Erfolge bei 20 Kranken mit *Aortitis ascend., thorac. post., abdomin.* berichten. Zum Teil bestand Angina pectoris, Herz- und Niereninsuffizienz. Zur Anwendung kam QUINBY (Jodehinwismut) in großen Dosen, 2—3 g, 2—3 mal wöchentlich, Sa. 12 Spritzen. Besserung der Dyspnoe und Angina pectoris nach 4—5 Spritzen. Allmähliche Wiederaufnahme des Berufs. Röntgenbild ergab bei apfelsinengroßem Aneurysma während neunmonatlicher Kontrolle Stillstand. Die Verff. empfehlen Anfangsbehandlung mit As, Dauerkuren mit Bi. CLÉMENT SIMON sah unter drei Fällen von Aortitis mit Beklemmungserscheinungen zweimal guten Erfolg auf die subjektiven Beschwerden (Trépol und Muthanol). Zur selben Zeit behandelte BENECH fünf *Aneurysmen* intravenös mit Bi. WEBER sah bei 10 Aortitiden objektiv und subjektiv, wenn auch letzteres weit überwiegend, günstige Wirkung. VILLEMIN meldet rapiden Erfolg bei Aortitis mit Husten, Palpitatio cordis, Retrosternalschmerz. Unter 6 Röntgenbildern gelang einmal bei starkem Aneurysma Nachweis objektiven Rückgangs. Erfolge sah er ferner beiluetischer Aortitis descendens und Periaortitis. DE FAVENTO beobachtete bei drei Fällen von Aortitis Verschwinden von allen Beschwerden, SERF behandelte 25 syphilitische Aortitiden, 11 mal war dabei Angina pectoris vorhanden, wovon 8 mal subjektiv schon nach einer Spritze die Besserung auftrat. PÉRRIN betont den Wert von Badekuren neben Bi und sah bei Aortitis nach Bi-Hydroxyd radiofère (= Muthanol) die oscillometrische Kurve sich bessern. Röntgenbild von Aneurysma ergab objektiven Rückgang. Dasselbe konstatierten LACAPÈRE und LAURENT. WODTKE hat ein ungewöhnlich großes Krankenmaterial von

301 Fällen *syphilitischer Aortitis* bearbeitet. Er beschäftigte sich zwar vorwiegend mit der Wirkung von Salvarsan, doch liegt gerade hierin ein besonderer Wert seiner Arbeit, da sie zu späteren Vergleichen mit der Bi-Behandlung bei Aortitis, wenn erst genügende Erfahrungen gesammelt sind, außerordentlich gute Anhaltspunkte gewährt. WODTKE sah bei der Behandlung von Aortitis syphilit. mit Bismogenol günstige Erfolge, LEHNER bei Aneurysma subjektive Besserung, die Erweiterung (wie es im allgemeinen anzunehmen ist) blieb bestehen. Von Interesse ist, daß ALKER-WALDMANN bei Anwendung von Bi-Diasporal bei Herz- und Gefäßblues therapeutisch von der diuretischen Wirkung des Bi Nutzen ziehen konnten. (Weiteres über Bi-Diurese vgl. Nebenwirkungen.)

Besonders eingehend beschäftigte sich CITRON mit Bi in seiner Bedeutung für Herz-, wie überhaupt für *viscerale* Lues. Bereits 1922 behandelte er *Mes-aortitiden* z. T. bei Aortenklappendilatation und -Insuffizienz. Er wies schon damals darauf hin, daß Bi nicht nur an sich bei dieser Erkrankungsform gute Erfolge bewirke, sondern auch in Fällen schwerer spezifischer Leber- und Nierenaffektion, wo As nicht vertragen wurde, zur Anwendung kommen kann.

Bei *Endarteriitis* haben SERF und NIN POSADAS gute Resultate berichtet. Beide sahen Schmerzen verschwinden, Zirkulation neu in Gang kommen und die Gangrän sistieren.

Bei *Hypertonie* aufluetischer Grundlage hat sich Bi, dem hier besonders seine relative Gefahrlosigkeit zustatten kommt, im Gegensatz zu As, sehr bewährt (KLEIN). Der therapeutische Erfolg ist naturgemäß dabei sehr abhängig von den oft zugleich geschädigten Nierenfunktionen. Es ist ausdrücklich die Bezeichnung *relativer* Gefahrlosigkeit gewählt worden. Denn gerade bei Herz- und Gefäßaffektionen bedarf die Bi-Behandlung wesentlich größerer Vorsicht, als sie sonst verlangt wird. Hier sei nur kurz auf GÖRL und VOIGT verwiesen. (Näheres vgl. Nebenwirkungen.) Schon Anfangsdosen von 0,05 können durch H.R. der erkrankten Gefäße schwerste Gefahren auslösen.

HUGO MÜLLER beobachtete bei einem Kranken mit tertiären Hautgummen und vorher kompensiertem Herzfehler (Röntgendurchleuchtung und Untersuchung durch einen inneren Kliniker) zwei Tage nach 0,25 Bi (0,5 Nadisan) schwerste Dyspnoe und Herzdruck (Embolie ausgeschlossen), dann Leberstauung und Ascites. Zweifellos hätte in diesem Fall die Dosis nicht 0,1 Nadisan = 0,005 Bi als Anfangsspritze übersteigen dürfen. In anderen Fällen kann durch zu große Bi-Dosen bei Erkrankung der Coronargefäße eine lebensgefährdende Reaktion an den Coronarostien bewirkt werden.

Zusammengefaßt läßt sich sagen: Vorsichtigste Anwendung von Bi ergibt beiluetischer Aortitis, auch bei zugleich vorhandenen Leber- und Nierenstörungenluetischen Ursprungs, günstige, vorwiegend subjektive gelegentlich auch objektive Erfolge. Sein besonderer Vorzug besteht neben der „relativen“ Gefahrlosigkeit in der Möglichkeit, im Gegensatz zu Salvarsan, Jahre hindurch zu Dauerkuren angewendet werden zu können. Ganz besonders ist aber zu betonen, daß bei Aortitis syphilit. Bi an sich nicht die Methode der Wahl darstellt. Wenn Salvarsan vertragen wird, ist es unbedingt in kleinen fortgesetzten Dosen heranzuziehen.

Gerade das Salvarsan hat ja seinerzeit die verzweifelte Situation gegenüber dem Aneurysma im Frühstadium so umgewandelt, daß fortgeschrittene Fälle auf Jahre stationär wurden, während Frühaortitiden vor dem gefahrvollen Spätstadium völlig zur Heilung gekommen sind. Wir sehen im Wismut ein weiteres machtvolles Mittel bei Herz- und Gefäßblues sich dem Salvarsan angliedern. Dabei ist gerade hier die wertvolle Unterstützung durch *graues Öl und Jod* nicht zu vernachlässigen.

9. Knochen- und Gelenkerkrankungen.

Bei den heftigen *Kopfschmerzen* der Eruptionsperiode und den begleitenden rheumatischen Schmerzen der Glieder ist Bi allgemein als wirkungsvoll anerkannt. Für die Frühperiode genügen meist 1—2 Spritzen. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß in seltenen Fällen als Bi-Schädigungen *Kopfschmerzen*, besonders im *Hinterhaupt*, wie auch *Gelenkschmerzen*, beschrieben werden, die wegen ihrer Heftigkeit zum Abbruch der Kur führen können. (Vgl. Nebenwirkungen.) Hier findet sich eine Analogie mit der in den gleichen Fällen beliebten Jodtherapie.

Wie schon erwähnt, können Kephalaëa und auch Gelenk- und Knochenschmerz als H.R. durch Bi ausgelöst werden, um dann auf fortgesetzte Behandlung wieder zu schwinden.

Periostitis der Röhrenknochen, WEGENERS *Osteochondritis* (vgl. Lues congenit.), *Osteomyelitis*, *Gummen des Schädels*, der *Clavicula*, der *Röhrenknochen* sind mit Bi geheilt worden; darüber liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor. Erste Mitteilungen erfolgten von FOURNIER und GUÉNOT, PASINI, POSADAS. Im einzelnen berichtet SPILLMANN über eine *Ostitis der Clavicula* mit sekundären Kompressionserscheinungen in der Schlüsselbeingrube. Sie führte zu Ödem von Gesicht und Arm. Heilung durch Trépol. HUGO MÜLLER beschreibt bei einer alten Frau kinderhandgroße Schädelgummen zugleich mit Ostitis des Septums und Ozaena. Nach zwei Bi-Spritzen erfolgte eine so schnelle Einschmelzung bzw. Abstoßung des knöchernen Septums, daß infolge des fast über Nacht vor sich gehenden Zusammenfallens das Bild der hier plötzlich auftretenden Sattelnase an eine traumatische Ursache erinnerte. Doch ließ sich bei der stationär behandelten Kranken keine vorhergegangene Verletzung feststellen. Die nekrotisch gewordenen fünfmarkstückgroßen Knochensequester des Schädels stießen sich auf weiteres Bi ab und wurden chirurgisch entfernt.

Sekundäreluetische Arthritis wird oft durch Bi gebessert oder beseitigt. VEBER sah Abnahme der „intensiven Schmerzen“ beider Kniegelenke während des Bestehens eines universellen Exanthems. HUGO MÜLLER beschreibt nach anfangs schmerzhaftester lokaler H.R. auf Bi Schwinden einer Kniegelenksaffektion, sah auch günstigen Einfluß auf sekundäre fieberhafte polyartikuläre luetische Arthritis. Bei einigen Fällen von syphilitischem Rheumatismus bemerkte ALEIXO schon nach der ersten Bi-Einspritzung am 2.—4.—9. Tage (Bismuthion) Erfolge. STEEGMÜLLER erzielte bei drei Fällen von Arthritis luica, von welchen zwei vorher auf Hg und As wenig Erfolg gezeigt hatten, mit Bi gute klinische Resultate. HELLMANN berichtet über zwei Mißerfolge in ähnlichen Fällen mit Neotrépol. Auch RIEDER konnte bei beiderseitiger Gonitis (Lues congenita) erst unter As-Behandlung trotz vorangegangener Bismogenolzufuhr (0,4 Bi) Abnahme des Knieergusses in *einem* Gelenk feststellen.

Bei *syphilitischen Gelenkknoten* verwendet ALEIXO Wismut.

Arthritis deformans auf luetischer Grundlage wurde von DUFOUR, DUCHOU, DURAND mit „verblüffendem“ Erfolg mit Hilfe von Jodchinin Bi behandelt, nachdem vorher 5 Jahre hindurch vergeblich Salicylpräparate gegeben worden waren. Bei diesem an sich meist verzweiflungsvollen Leiden ist allerdings hier an die nicht seltene Jodwirkung auch bei nicht spezifischem Ursprung der Arthritis deformans zu denken. Gerade in letzter Zeit ist hier durch Mirion und ähnliche parentale Methoden gelegentlich ein gewisser Erfolg zu verzeichnen.

10. Hodensyphilis.

BERNARD und PINCHART heilten eine tertiäre Orchitis mit Hydrocele durch sechs Neotrëpolspritzen, CAPELLI sah besten Erfolg bei einer doppelseitigen sehr voluminösen *Sarkocele*. In zwei eigenen Fällen, wo anamnestisch von Lues nichts bekannt war, und Verdacht auf Sarkom bestand (Wa.R.+++) gingen die faustgroßen Tumoren nach 2 Nadisanspritzen sichtbar zurück. Heilung nach Kurabschluß bis auf eine in dem einen Fall verbleibende Resthydrocele. Im Gegensatz hierzu sah ERICH HOFFMANN, der die therapeutische Resistenz gummöser Orchitis betont, in einem analogen Fall keinen besonderen Erfolg. VIGNE, ARTAUD, CREISSON berichten über Behandlung eines *Hodensyphiloms* mittels Wismutcitrats.

11. Syphilis des Nervensystems (inkl. Tabes und Paralyse).

a) Über den Nachweis von Wismut im Liquor.

LOMHOLT hat (S. 279) die vielfach untereinander abweichenden Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Autoren mitgeteilt. Dem ist hinzuzufügen, daß MUTERMILCH und Mitarbeiter durch Provokation einer aseptischen Meningitis mittels einer suboccipital beim Kaninchen eingespritzten Mehl-aufschwemmung den Übergang von Bi in den Liquor experimentell erzielen konnten. Bei der gewöhnlichen Bi-Therapie (menschliche Lues) gelang es ihnen nicht.

1927 hat VONKENNEL endlich die definitive Lösung der Frage in positivem Sinne gefunden. Mittels der von AUTHENRIETH und MAYER beschriebenen, durch verschiedene Modifikationen eindeutig gewordenen Farbreaktion (Bildung von Kal.-Bi-Jodid) ergibt sich noch bei 0,005 mg Bi in 1,0 g Lösung eine kolorimetrisch bestimmbare Färbung. VONKENNEL hat bei seiner ganzen Serie schon nach der zweiten Bi-Injektion stets den Übergang in den Liquor festgestellt. Vermehrung der Durchlässigkeit der Hirnhäute für Bi erfolgte nach seinen Untersuchungen im Fieberstadium (vgl. S. 355).

b) Wismutbehandlung bei Syphilis des Nervensystems.

Der schon im Anfang der Bi-Ära angenommene Übergang des Metalls in den Liquor spornte die Kliniker an, auf dem Gebiete der zentralen Nervenlues, inkl. der Tabes und Paralyse die Bi-Therapie zu prüfen.

So berichteten MARIE und FOURCADE bereits 1922 über 20 Fälle von *Hirngummen*, *Arteriitis cerebral.*, *Myelitis transversa* (mehrfach), *Tabes* und *Psychosen* auf *cerebralluetischer Grundlage*. Hieran schlossen sich Beobachtungen von FOURNIER und GUÉNOT-DÉMELIN (LEVADITI l. c.) bei spezifischer *Meningitis*, TIXIER bei einem kongenitalluetischen Epileptiker mit *Liquorlues*, MENDEL bei *Nervenlues* mit mehrjährigen Kopfschmerzen, EMERY bei sekundärer *Myelitis luetica*, LAUBRY-BORDET bei *luetischer Hemiplegie*, VIALARD bei *Meningoradikulitis*.

Von besonderem Interesse ist, daß, mit Ausnahme von FOURNIERS und GUÉNOTS Fall, hier überall Resistenz gegen Arsen oder wenigstens wie im Fall TIXIER wiederholtes Rezidivieren nach As bestand. VIALARD, LAUBRY-BORDET vermelden bei ihren Kranken zugleich Versagen von Hg.

MENDEL empfiehlt ebenfalls 1922 auf Grund eigener Erfahrungen dringend Bi bei sekundärer *Cerebrospinallues*. MARIE und FOURCADE erweiterten ihre Erfahrungen. Sie fanden H.R. in Form leichter Kopfschmerzen und Schwindel,

bei Tabes als verstärkte lanzinierende und Knochenschmerzen, Auftreten von Phosphemen bei tabischer Blindheit, flüchtiges Wiederauftreten von Sprachstörungen und Hemiparesen. Sie bestätigten ihre Beobachtungen über den günstigen Bi-Erfolg im besonderen bei der „eigentlichen“ Hirn- und Rückenmarklues. Ihnen schließt sich CEBRIAN PONS an, der besonders einen Fall schwerer *luetischer Meningitis* mit schnellster Bi-Besserung (2 Spritzen) und Heilung nach 12 Injektionen hervorhebt.

TOMMATI sah einen auffallend guten Einfluß auf eine gegen As refraktäre *Hirnlues*. LAURENTIER heilte eine *Meningitis luet. haemorrh.* durch Bi + As. SAETHRE sah bei 15 Fällen von *Cerebrospinalues* sehr gute Wirkung und erreichte dreimal klinisch und serologisch vollständige Symptombefreiheit. SMITH berichtet über günstige Erfolge bei 27 Fällen verschiedener Formen von *cerebraler Lues*. Bi war besonders wertvoll zur Beseitigung subjektiver Symptome, weniger wirkte es auf die Liquorreaktionen und die übrigen objektiven Zeichen der Lues.

FELDMANN sah unter 32 *Cerebrospinaluesfällen* bei reiner intramuskulärer Bi-Behandlung 29 mal Besserungen. Von 43 mit Bi + As + Hg behandelten Fällen wurden 39 gebessert. Während er bei den reinen Bi-Fällen Besserung schlechtweg auf 91% berechnet, wird sie als besonders günstig bei 47% angenommen.

EFRON konstatierte unter 11 Fällen von *Zentralnervensystemerkrankungen*, und zwar *Meningitis* (1 Fall), *Meningomyelitis* (1 Fall), *Poliomyelitis* (1 Fall), *Lues cerebri* (7 Fälle), *Hemiplegie* (1 Fall) weitgehende klinische Besserung.

Die besten Erfolge scheinen im allgemeinen die Frühmeningitiden zu geben im Gegensatz zu den Spätformen, wenn auch diese nicht als refraktär, sondern nur als schwerer beeinflussbar durch Bi zu bezeichnen sind. CANOY erkennt die Erfolge selbst an bei *chronischen* Formen, während SAROWSKY sie bei *akuter* Meningitis als geradezu „überwiegend“ bezeichnet.

Behandlung von *Lähmungen* wurde schon in den ersten Bi-Berichten erwähnt. Später meldet CAPELLI ausgezeichnete Wirkung bei Augenmuskellähmungen. PAULIAN behob eine spastische Paraplegie mit 2 intravenösen Bi-Spritzen. JUARROS sah Paraplegien, Mastdarm- und Blasenstörung infolge luetischen Extramedullartumors auf Bizurückgehen. HUGO MÜLLER stellte dagegen bei einer frischen Apoplexia luetica, bei der am ersten Tage nach der Hirnblutung mit der Bi-Kur begonnen werden konnte (klinischer Fall), einen kompletten Bi-Versager fest. Es wurde begonnen mit intravenösen Spritzen von 0,01 Bi (Neonadisan) und vorsichtig gestiegen auf 0,05. Während der 6wöchentlichen Bi-Kur bestand volle Bewegungslosigkeit von rechtem Arm und Bein. Leichte Bewegung der Gesichtsmuskulatur war erhalten geblieben. Es erfolgte dann Übergang zum Silbersalvarsan bei vorsichtigster Dosierung von 0,01—0,02—0,05—0,1, um jede gefährliche Reaktion zu verhüten. Am 3. Tage der Salvarsankur traten die ersten Bewegungen auf, und es kam zu einer vollen Wiederherstellung der Mobilität und Kraft von Arm und Bein. Es ist unwahrscheinlich, hier eine nachträgliche Bi-Einwirkung anzunehmen. Die ungemene Vorsicht bei der As-Kur beobachteten wir, weil wir bei einer ungenügend vorbehandelten Cerebrallues (1 Woche Schmierkur + Jodkali) eine tödliche H.R. (*Hypophysengumma*) erlebt hatten.

Neuritis luetica beschreibt CLARK. Es bestand hohes Fieber bei Bi-Therapie. Neotrèpol und Jodkali führten zur Heilung.

Neuritis trochlearis mit intensivem Ohrensausen heilten LEHNER und RADNAI mit 4 Milanolspritzen. *Menièresymptomenkomplex* — vorher salvarsanresistent gewesen — mit dauerndem Ohrensausen verschwand nach STEEGMÜLLER auf 2 Nadisanspritzen.

Zusammenfassend läßt sich über Bi-Behandlung bei zentraler Nervenlues sagen: Die besten Resultate ergeben sich bei Gummien, gute Erfolge bei Gefäß-erkrankungen und Meningitis, besonders bei jüngeren Formen. Luetische Demenz, apoplektische Insulte, Hemiparesen und -plegien, Myelitis, luetische Tumoren des Rückenmarks sind, von einzelnen Versagern abgesehen, durch Bi gebessert worden. Autoren, die wie FELDMANN und PERKEL sich entschlossen, in analogen Fällen die reine Bi-Kur durchzuführen, berichten von Heilungen.

Diese Beobachtungen hatten ihren besonderen Wert zwecks Erkennens der Grenzen der Bi-Leistungen. Jetzt wird man im allgemeinen bei diesen sehr ernstesten, oft lebensgefährdenden Zuständen das Bi nur im Rahmen der übrigen bewährten Antiluetica zur Verwendung bringen.

c) Neurorezidive (vgl. auch Kapitel Nebenwirkungen).

Die Bedeutung des Salvarsans für die Frühluës und damit auch die Begrenzung der Bi-Leistungen wurde klar durch die Serie von Neurorezidiven, die in Breslau beobachtet wurden, als seitens der Krankenkassen aus finanziellen Gründen die Anwendung des Salvarsans verboten wurde, und damit zwangsweise zur ausschließlichen Bi-Behandlung der Frühluës bei Kassenmitgliedern geschritten werden mußte.

Das erste Neurorezidiv meldeten SIMON und BRALEZ in Form von *Neuritis optica* mit Ausgang in Atrophie bei Lues II. Dieselben Autoren sahen als Neurorezidiv *Paraplegie* mit *Exitus*. CRIADO beobachtete 4 Wochen nach Jodchin-Bi Lähmung des N. VII + VIII. ERRECART beschrieb ein Neurorezidiv des N. VIII in einem Fall, in dem vorher bei Bestehen des P.A. nur eine Salvarsankur + 3 Bi-Spritzen erfolgt war. FREESE fand *Neuroretinitis*, die als ein nach Salluen alsbald wieder verschwindendes Neurorezidiv erkannt wurde, GALLIOT doppelseitige Abducenslähmung nach 10 Bi-Hydroxydspritzen und danach Heilung auf Hg. NATHAN beschreibt ein *Meningorezidiv* mit Temperatursteigerung und ein Neurorezidiv mit Herabsetzung der Pupillenreaktion.

In Breslau wurden während des Salvarsanverbots folgende Fälle bei reiner Bi-Kur beobachtet: DORA FUCHS: Eine Facialislähmung, 2mal Schwindel mit heftigsten Kopfschmerzen. KUZNITZKY: *Neuritis optica*. Zu diesen 4 Fällen kommen in der gleichen Zeitperiode bei Bi + As-Kur, 1. KUZNITZKYs Beobachtung eines Neurorezidivs mit Pupillendifferenz, 2. VOGELS Bericht über *Neuritis optica* mit Ausgang in Atrophie bei Lues I, 3. NADEL sah 3 Monate nach gemischter Kur ebenfalls ein Neurorezidiv mit Pupillendifferenz.

Im Gegensatz zum Verhalten bei As überwiegt für die Mehrzahl der Neurorezidive nach Bi eine Zwischenzeit von 2—3 und mehr Monaten vom Kurabschluß bis zu ihrem Auftreten. Die Erklärung NATHANS (vgl. Nebenwirkungen) stützt sich auf die lange Remanenz des Bi im Organismus, die aber eine nicht genügend große therapeutische Bi-Wirkung sich entwickeln lasse, um das Rezidiv zu verhüten.

Die Neurorezidive beweisen mit größter Deutlichkeit die Unzulänglichkeit der ausschließlichen Bi-Kur im liquorgefährdeten Frühstadium, besonders bei unzureichender Dosierung.

Wenn beim Salvarsan bei der Entstehung von Neurorezidiven die Gefahr in der *Sterilisatio incompleta* mit stürmischer Entwicklung von restierenden Spirochätenherden liegt, so ist dies zweifellos bei der allmählicheren und langsameren Wirkungsweise des Bi außerordentlich viel seltener zu fürchten. Die andersartige Gefahr des Bi liegt also gerade in der Langsamkeit seiner Wirkung begründet, insofern sie zu spät kommt, um ein noch latentes, in der Entwicklung begriffenes Neurorezidiv zu coupieren.

Auch bei bereits aufgetretenem Neurorezidiv, gleichgültig ob nach As- oder Bi-Kur, ist die intramuskuläre Bi-Depotbehandlung zu langsam in der Wirkung, zumal es sich hier oft um eine lebensrettende Therapie handelt.

Dementsprechend hat CAPELLI bei 3 Neurorezidiven völlige Bi-Versager gehabt. Sollte aber in analogen Fällen, wegen Gefahr einer zu starken H.R. das Salvarsan nicht sofort zur Anwendung kommen können, so käme die sonst so seltene Methodik der wässrigen Bi-Präparate entweder auf intramuskulärem oder intravenösem Wege wegen der rapiden Resorption in Frage¹. BIBERSTEIN hat ein Neurorezidiv mit starken Kopfschmerzen schon nach der 2.—3. unlöslichen Bi-Injektion wesentlich gebessert gefunden. MRAS sah ein 4 Monate nach öligem Pallid (Depotkur) aufgetretenes Meningorezidiv durch Wiederholung der gleichen Behandlung dauernd schwinden.

d) Tabes.

Wenn LEVADITI sagt, es handle sich bei der Behandlung der Tabes mit Bi ebensowenig um eine volle definitive Ausheilung wie mit As und Hg, sondern

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Hinzu käme neuerdings das fast ebenso schnell wie die intravenöse Injektion resorbierte Spirobismol solub. als Depoteinspritzen.

nur um die Frage von symptomatischen Besserungen, so kann man ihm voll und ganz beistimmen, zumal seine Folgerungen aus den ersten Beobachtungsergebnissen selbst bei der großen Zahl von Nachprüfungen durchaus das richtige Maß getroffen haben.

Mit seinen Worten wird die Wirkung von Bi auf Tabes am besten wiedergegeben:

„Es scheint, daß die Bismuthotherapie hier die bereits bestehenden Schädigungen nicht heilt, wohl aber die tabischen Beschwerden vornehmlich bessert, im besonderen die gastrischen Krisen, die lanzinierenden Schmerzen und die Gehstörungen, zuweilen auch die Augenreflexe.“

Es lag nahe, hier zunächst das Jodwismutchinin anzuwenden. Speziell für den Gebrauch bei den tabischen Schmerzen empfahl FOURNIER (vgl. BARDET, *Jodobismuthates alcaloides, Thèse de Paris 1922*) das Chinin durch Morphium zu ersetzen. HUGO MÜLLER beschrieb zugleich Zunahme und Abklingen der Krisen nach Trépol. BENECH meldete dann nach intravenösen löslichen Bi-Tartratspritzen als erster Besserung des Gehvermögens, Auftreten der Pupillarreaktion. NIN POSADAS und SMILYANITCH besserten mit Luatol die Harninkontinenz. BERNARD und POIRIER bestätigten diese Beobachtungen, denen letzterer als neuen Erfolg die Besserung (beginnende Vernarbung) eines tabischen Mal perforant und in einem anderen Fall das Abnehmen des Romberg hinzufügt.

Von deutschen Verfassern konnte damals SCHERBER neben dem günstigen Einfluß auf gastrische Krisen und Harnbeschwerden auch die Bi-Wirkung auf Ataxie und die Wiederkehr der Pupillenreflexe feststellen.

Dasselbe beobachteten FELDMANN und PERKEL einmal, während sie *Knie- und Achillesreflexe* zweimal und die *Potenz* nicht selten wieder auftreten sahen. FALCHI konstatierte bei alleiniger Bi-Therapie von Tabesfällen langdauernde Besserung 4mal, 1mal Exitus. Von 4 ataktischen Fällen 3 Besserungen, 1 Verschlechterung. Liquor im wesentlichen unverändert. FORSTER-SMITH behandelten 23 Tabiker mit Bi. Gute Wirkung bei Krisen, Ataxie, Harnbeschwerden. *Opticusatrophie* kommt zum Stillstand, Blut- und Liquorbefunde nicht wesentlich beeinflußt. BENECH, AHLWEDE-BUSCH sahen bei Tabes klinischen Rückgang und im Liquor Abnahme der Zellen, Schwinden von Phase I. SÆTHRE fand bei 8 Tabikern 7 mal subjektive Besserung (Abnahme der lanzinierenden Schmerzen usw.), bei *Opticusneuritis* 2mal große Besserung und Stillstand. Dasselbe melden ARTOM, BÖSCH, SIMON, SCHERBER, FENYÖ, NEUBER, HEINER. Die 4 Fälle NEUBERS waren im vorgeschrittenen Stadium. HEINER betont das öfters bemerkte Zunehmen der Krisen vor dem Schwinden. CAPELLI meldet neben Versagern nach Bi Nachlassen von Krisen und Ataxie. MONTESANO sah mehrfach tabische Blaseninkontinenz behoben werden.

FELDMANN-PERKEL haben ihr großes Material an tabischen Kranken (50 Fälle) in 3 Gruppen eingeteilt:

1. Alleinige Bi-Behandlung: 78% Besserung.
2. Bi + As: 92% Besserung,
3. Bi + Sa + Hg: 95% Besserung und davon auffallend gebessert 52%.

Wenn Besserungen auftraten, wurden sie meist verhältnismäßig bald nach der ersten Bi-Kur bemerkt.

Auch bei vorsichtigster Berücksichtigung des an sich oft Stationärbleibens der Tabes gibt die große Zahl von z. T. sehr exakten Beobachtern eine Bestätigung der eingangs dieses Abschnittes wiedergegebenen Worte LEVADITIS.

Einige besondere Fälle wurden von HUGO MÜLLER beobachtet, darunter ein kompletter *Bi-Versager*.

Fall 1. Ehefrau, etwa 30jährig, extragenital infiziert. Schwerste Frühtabes, wo die FÖRSTERSche Hinterstrangdurchschneidung wegen unerträglicher Armkrisen erfolgt war. Salvarsan und die übrige übliche Therapie erfolglos durchgemacht. Der Ernährungszustand der ans Bett gefesselten und nur mit hohen Morphiumdosen sich einigermaßen behelfenden Frau verbot bei stärkster Abmagerung die Depotbehandlung im Glutaeus.

Hier erzielten die intravenösen Spritzen (Sigmuth 0,025) allerdings in Verbindung mit Phlogetan einen einwandfreien Erfolg. Dabei löste jede Spritze *unmittelbar* nachher so heftige $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ stündige Armkrisen aus, daß hier das Morphium nicht immer entbehrlich

war. Aber nach 20 Spritzen, die später wiederholt wurden, trat ein deutlicher Nachlaß der vorher täglich mehrfach wiederholten Krisen auf, so daß Morphium tags und nachts über nur ganz seltene Male in Anwendung zu kommen hatte.

Fall 2. 58jähriger Kranker, befand sich bisher völlig wohl. Einzige Symptome seiner Tabes: Starre Pupillen, fehlende Kniereflexe, Romberg angedeutet. Liquor: Zellzahl an Norm grenzend. Plötzlich komplette Harnverhaltung. Vorsteherdrüsenhypertrophie als Ursache ausschließbar, 1,2 g Bi intramuskulär ergab innerhalb 6 Wochen nicht die geringste Wirkung. Weitere 3 Wochen Behandlungspause ließen keinen nachträglichen Bi-Erfolg bemerken. Nun folgten 4 g Neosalvarsan. Gegen Ende der Kur zeigte sich spontane im Quantum steigende Harnentleerung. — Patient scheidet aus der stationären Behandlung. Später ist nach längerem Aussetzen des As wiederum eine Retention zustande gekommen.

Fall 3. 50jähriger Mann, stationäre Tabes. Hier wurde Bi-Kur nicht wie sonst mit *Phlogetanserien* alterniert, sondern erst alternierend, dann einzeitig gegeben. Der Kranke hatte vorher innerhalb einer Woche je 1 Phlogetan- und 1 Bi- (Nadisan) Spritze gut vertragen. Am Tage nach der ersten *gleichzeitigen* Injektion beider Mittel erfolgte ein schweres universelles Erythem mit Übergang in desquamierende Dermatitis. Besonders stark beteiligt waren die Handflächen. Rückgang in etwa 3 Wochen. Nach weiteren 14 Tagen wurden beide Präparate getrennt wie im Anfang der Behandlung einwandfrei vertragen.

Der Bedeutung der Kombination von Reiztherapie speziell bei Nervenlues kommt das *Wismutyatren* entgegen, wenn man nicht vorzieht, wie eben dargelegt, die Medikamente zu trennen und abwechselnd anzuwenden.

Die *Fiebertherapie* wurde mit der Bi-Behandlung zuerst von MARIE und KOHEN empfohlen. Bei Tabes und Cerebrospinallues haben sie besonders gute Erfolge zu melden, die in keiner Weise durch alleinige Injektion von Milch oder Natr. nuclein. erreicht würden. Kombination von Bi und Malaria vgl. S. 350, 355.

Von besonderem Interesse ist das Auftreten von *Frühstabes* bei vorher latenter Lues während der Bi-Behandlung. GARCIA-CASAL sah im 3. Jahr nach Infektion bei einer wassermannpositiven Latenz, wo intensiv mit grauem Öl + Salvarsan behandelt worden war, im Laufe einer Neotrépolkur zugleich Wa.-R. negativ werden und tabische Reflexstörungen auftreten. HUGO MÜLLER fand etwa 5 Jahre nach Ansteckung bei dauernder Latenz — die der Kranken völlig unbekanntes Lues wurde nur aufgedeckt auf Grund eines gerichtlich verlangten Zeugnisses — *Blut- und Liquorreaktion* positiv. Einleitung einer Nadisankur. Nach wenigen Spritzen *Auslösen heftiger, vorher nie bemerkter Krisen* in verschiedenen Nervengebieten. Der allgemeine Zustand verschlechtert sich. Die Psyche verändert sich so, daß an die Möglichkeit einer Taboparalyse gedacht wird. Grund zu seelischen Erregungen war im vorliegenden Falle reichlich vorhanden, doch nicht ausreichend, um die Eigenart der psychischen Veränderung zu erklären¹.

Intralumbale Therapie bei Tabes vgl. S. 390.

e) Paralyse.

Hier ist zu unterscheiden zwischen gelegentlichem Einfluß auf die Liquorreaktionen und einem klinisch therapeutischen Effekt.

Gleich in der ersten Zeit fand KOHEN in der Klinik MARIE bei P. p. nach Trépol und Neotrépol günstigen Einfluß auf den Liquor (Zellzahl, Eiweiß, Wa.R. Pandy usw.), aber die klinischen Erfolge (MARIE und FOURCADE) blieben aus.

FORSTER und SMITH sahen im Gegensatz zu ihren guten Resultaten bei Tabes nichts Ähnliches bei 10 Paralytikern, vgl. ARTOM, CAPELLI, LORTAT-JACOB.

EVARD meldet im Anfang der Bi-Ära eine Besserung von Sprache und Gedächtnis, wie sie ja auch ohne Bi in den Remissionen sich zeigt.

DUFOUR will nach vorherigen Versagern zweimal weitgehende Remission festgestellt haben, bei Bi-Behandlung nach *Kraniotomie* ohne Eröffnung der Dura. Es ergab sich objektive Besserung der Reflexe und des Liquors. Gleiches Ergebnis erhielt er bei einer cerebralen Lues. FALCHI meldet in einem schweren „präparalytischen Fall“ 2 Jahre nach der Ansteckung völlige Heilung. 4 schwere Fälle wurden anfangs besser, um dann nach 1—1½ Jahren rasch zu verfallen. 1 Fall erreichte nach anfänglicher Verschlechterung volle Arbeitsfähigkeit. Serologische Befunde nur wenig verändert. Folgen apoplektischer Anfälle wurden einmal 10 Monate nachher nicht, einmal 3 Monate nachher durch hohe Dosen gut beeinflußt.

Bei den immerhin außerordentlich zweifelhaften Bi-Erfolgen ging MARIE, aus dessen Klinik ja die ersten, und zwar ungünstigen klinischen, aber günstigen Liquorergebnisse bekannt gegeben waren, mit KOHEN dazu über, Bi- und Fiebertherapie in Form von Tuberkulin zu kombinieren. Bei Benutzung von unlöslichen Salzen + Tuberkulin ergaben sich

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Die Kranke beging inzwischen Suicid.

50% weitgehendste Remissionen. Es wurde das Krankenmaterial wahllos, wie es sich einfand, zu dieser Behandlung herangezogen.

PELLACANI behandelte nach MARIE-KOHENS Schema eine Anzahl Paralytiker: 1. Tag Tuberkulinspritze, 2. Tag Bi-Spritze. Dann 4—5 Tage Pause. Summa 20 Injektionen. Nach einigen Monaten Wiederholung. PELLACANI hat mehrfach dadurch gute Resultate erzielt, ist aber zu kritisch, um die Erfolge mit Sicherheit auf die *Kombination* gerade dieser beiden Mittel zurückzuführen. GORIA hat nach einer Reihe im allgemeinen erfolgloser reiner Bi-Kuren bei Paralyse mit Tuberkulin kombiniert. Damit erzielte er in einem schon 1923 publizierten Fall eine noch 1925 andauernde Remission. Seitdem hat er diese Methode generell angewendet (23 Fälle). Einige Fälle ergaben Exacerbation von schizophrener Charakter. Mit Ausnahme eines Falles Liquorbefund gebessert. Kein Parallelismus zwischen Besserung von Klinik und Liquorbefund. Am hartnäckigsten Mastixreaktion. Von den Globulinreaktionen schwindet zuerst Phase I, zuletzt Pandy; von klinischen Symptomen zuerst gebessert Erscheinungen von Manie und Amentia, entsprechend der Abnahme der entzündlichen infiltrativen Elemente (Liquorpunktion oder Autopsie). Inkongruenz von Klinik und Liquor beruhen auf dem unterschiedlichen Verhältniß von entzündlichen und degenerativen Prozessen. Besonders zur Behandlung empfohlen werden junge Paralytiker in Initialstadium (wörtliches Referat von DORA FUCHS).

POPA RABU gab in einem Fall von maniakalischer Paralyse' zunächst MECOL, wonach Besserung eintrat und dann Jodwismutchinin. Das Mecol wurde 3mal endolumbal injiziert. Jedemal bis zu 7 Tagen Fieberperiode. Fast plötzliche Abnahme der Erregung, dann psychische Besserung.

Aus den bisherigen Darlegungen ist nur zu entnehmen, daß die alleinige Bi-Kur, wie auch zu erwarten stand, bei Paralyse im allgemeinen, bis auf eigenartige Ausnahmen versagt hat. Die Verbindung mit Fiebermitteln ist zur Zeit unter Beobachtung und wird durch die Versuche VONKENNELS besonders aktuell. Er fand, wie auf S. 350 berichtet, den Bi-Gehalt des Liquor während des Fiebers (Impfmalaria) gesteigert. Diese erhöhte Permeabilität der Meningen führte dazu, bei Paralyse in Verbindung mit der Malariatherapie im fieberlosen Intervall gleichzeitig Bi-Injektionen vorzunehmen. VONKENNELS einschlägige Arbeiten fassen nun weitergehend besonders die Ausnutzung der Heilungschance für liquorpositive Frühflues mittels einer *großen* Kur ins Auge. Beginn mit Bi (10) + Salvarsan (6), dann Malariainpfung und an fieberfreiem Intervalltage 10 mal Bi. Nach Solvochinocouperung zum Abschluß noch 20 mal Bi + 12 mal Salvarsan. (Behandlungsdauer $3\frac{1}{2}$ Monate.)

f) Wismut und Liquorreaktionen.

Schon FOURNIER und GUÉNOT meldeten Rückgang der Lymphocytose im Liquor nach 3—4 Trépolnspritzen von 400—7 Zellen. KOHEN sah auf der Klinik A. MARIE unter 7 Paralytikern 3 mal völliges Schwinden der Lymphocytose, 3 mal beträchtliche Abnahme, 1 mal volle Resistenz. Auch besserte sich Eiweißgehalt, Pandy und Wa.R. Gleiche Beobachtungen bringt SCHERBER. BERNARD, der schon vorher in kleinerer Zahl über günstige Resultate berichtet hatte, konnte Anfang 1924 (LEVADITI S. 164) das Punktionsergebnis bei 75 frühsekundären Liquores mitteilen. Untersuchung erfolgte vor der Bi-Kur (10 bis 15 Spritzen), dann 3 Wochen nach Abschluß der Kur. Rückgang zahlreichster Lymphocyten (quantités innombrables) auf 10, 5, 3, 2.

Wenn BERNARD aber eine häufigere Beeinflussung der Wa.R. als der Eiweißreaktionen beobachtet hat, so stehen ihm zahlreiche andere Autoren gegenüber, die bei Bi die stärkere Wirkung auf Eiweißreaktion und Lymphocytose gegenüber der schwächeren auf Wa.R. hervorheben. (MERENLENDER, LORTAT JAKOB, RIEDER, AHLWEDE-BUSCH, HENNEBERG, HUGO MÜLLER). CITRON hält speziell Spirobismol für dem Salvarsan überlegen in bezug auf Wa.R., Globulinreaktion, Zellzahl usw. Auch VALK nimmt starke Bi-Wirkung auf sämtliche Liquorreaktionen an. ARTOM konstatierte im Liquor der Reihe nach: Rückgang von *Lymphocyten*, *Lange-Reaktion*, *Globulinreaktionen*, *Albumin-*

gehalt, Benzol-Kolloidreaktion und Wa.R. Bei 5 weiteren Nervenluesfällen wurde die Liquor-Wa.R. gar nicht beeinflusst. EFRON, GRSHEBIN prüften die Liquorreaktionen in 14 Fällen zentraler Nervenlues und Metalues. *Pleocytose*: 5 mal Rückgang zur Norm, 6 mal Besserung, 3 mal unverändert. *Nonne* wurde 7 mal negativ, blieb 3 mal unverändert positiv; 4 mal bei Beginn bereits negativ. *Wa.R.* im Liquor 6 mal negativ, 3 mal war sie schwächer geworden, 1 mal unverändert, 4 mal vor Beginn negativ. Eigene Beobachtungen bei intravenöser Methode vgl. S. 385.

Überschaut man die Einzelresultate, so ist die Einwirkung auf die *Lymphocytose* das von den meisten Autoren zugestandene Ergebnis der Bi-Wirkung, daran schließt sich der Häufigkeit nach die Negativierung der Phase I; wesentlicher unsicherer ist die Umwandlung der Wa.R.

Zur theoretischen Beurteilung der Wirkung des Bi auf die Wa.R. dienen die experimentellen Arbeiten SCIARRAS. Er erklärt das Negativwerden der Wa.R. mehr durch eine Wirkung auf die Zellen, als direkt auf die Erreger. In der Tat entspricht dieses experimentell gewonnene Ergebnis der allgemeinen Auffassung über die Bi-Wirkung.

12. Sinnesorgane.

a) Wismut bei syphilitischen Augenerkrankungen.

Bei Beginn der Salvarsanära tauchte die Furcht auf, eine den Atoxylschädigungen analoge Einwirkung auf den Optikus zu erleben. Bis in neueste Zeit wird diese völlig unbegründete Sorge systematisch von den Salvarsan-gegnern künstlich aufrecht erhalten. Auf theoretischer Grundlage erwuchs auch für DUHOT bei Einführung der Bi-Behandlung die Mahnung zur Vorsicht bei Augenlues, speziell bei Papillenaffektionen wegen der notorischen Neigung des Wismuts zu Pigmentablagerungen in den Capillarwandungen (vgl. Wismutsaum). Im Auge würden hierdurch naturgemäß Sehschädigungen sich entwickeln können. Die Praxis hat diese Sorge als unbegründet erwiesen, wiewohl tatsächlich METZGER und ELIASSOW mittels Spaltlampenmikroskops in sehr frühen Stadien der Bi-Behandlung Ablagerungen von metallischem Bi im Auge nachweisen konnten. Aber schon SPILLMANN berichtete gerade bei Augenlues über besondere Bi-Erfolge, ohne die gefürchtete Nebenwirkung. Seitdem ist eine ausgedehnte Erfahrung und damit klare Beurteilung gewonnen.

Im Ausland vermehrten sich bald die Mitteilungen über besonders gute Erfolge der Ophthalmologen, auch in Fällen wo, wie bei postneuritischer Optikusatrophie, Bedenken gegen Salvarsan und Hg bestanden. Inzwischen sind auch in Deutschland reichliche Beobachtungen bekannt geworden, die übereinstimmend mit den ausländischen Autoren das Bi als ein außerordentlich gutes Antisyphiliticum bei Augenerkrankung bezeichnen. Die Zahl der veröffentlichten Fälle beträgt bereits mehr als 100 (1926).

Wir wissen, daß Bi auf zentrale Nervenlues sehr günstig einwirkt, und glaubten dies ursprünglich auf die Penetration des Bi in den Liquor zurückführen zu können. Obwohl über diesen Vorgang in neuester Zeit lebhaftere Zweifel entstanden waren (vgl. S. 350) bleibt die Tatsache des therapeutischen Effekts auf dem Wege über die Gewebe unbestritten. Somit ist auch bei Bewertung des Bi-Erfolges bei Augenerkrankungen ein Eindringen des Bi in den Augennerv an sich nicht a priori notwendig. Nun hat aber CATTANEO Bi in Cornea, Sklera, Linse, innerer Membran, Opticus und dessen Scheiden experimentell nachgewiesen — weniger in den flüssigen Teilen des Auges.

Seine Erfolge sind besonders günstig bei frischen entzündlichen Erkrankungen, *Iritis papulosa* und *serofibrinosa*, *Iridocyclitis*, *Neuritis*, *Neuroretinitis*. Eine

Irispapel, die trotz 17 Calomelinjektionen erschien, verschwand auf eine Trépol-spritze. Iridocyclitis mit Condylom am Sphincter und Descemetbeschlägen ging zurück, desgleichen Iritis serosa, jedoch ohne Besserung der bestehenden Drucksteigerung von 48 mm Hg. *Chorioiditis disseminata* mit frischen *Macula-herden* verschwand nach 5 Wochen ohne Atrophie. In anderen Fällen trat eine zum Teil wesentliche Besserung des Sehvermögens ein. Gute Erfolge gab es bei *Keratitis interstitialis*: Schnelles Schwinden von Tränen und Lichtscheu bei Aufhellung der Cornea.

Tabische und *cerebralluetische Augenmuskellähmungen* zum Teil mit zentralem Skotom reagierten gut. Das Schwinden von Anisokorie hat RENTZ nie bestätigen können, ebensowenig die Beseitigung einer reflektorischen Pupillenstarre. Jedoch wird von anderen mehrfach nach Bi Neuauftreten der Pupillarreflexe gemeldet. Einer besonderen Besprechung bedarf die Bi-Behandlung der *Keratitis parenchymatosa* und der *postneuritischen Optikusatrophie*.

Keratitis parenchymatosa sah DENTI in 8 Fällen schon in 4—6 Wochen sich aufhellen. KLEEFELD hatte in 20 Fällen gute Erfolge. Auch CATTANEO, MANOLESCU-PETALA, SICILIA und GLUCKMANN sehen hierbei in Bi das Mittel der Wahl, während VEYDOVSKY, FREESE und RENTZ keine Erfolge hatten. RENTZ konnte in allen seinen 12 Fällen weder Beschleunigung im Ablauf, noch Verhinderung der Erkrankung des 2. Auges erreichen. Wir fanden in eigenen mehrjährigen Beobachtungen keine ausgesprochenen Vorzüge gegenüber den anderen spezifischen Mitteln. CHANCE empfiehlt auf Grund seiner Erfolge Bi + As + Hg.

Bei der in Entwicklung begriffenen *Neuritis optica + Atrophie* hat AVALOS in Übereinstimmung mit der wohl überwiegenden Mehrzahl der Ophthalmologen As und Hg als kontraindiziert angesehen. Er berichtet über 7 ebenfalls ungünstig mit dieser Therapie beeinflusste eigene Fälle. Um so wertvoller ist, daß von verschiedenen Seiten (CATTANEO, MANOLESCU und PETALA, MARIN, RENTZ, ARTOM, BÖSCH, SIMON, SCHERBER, HEINER, NEUBER, FENYÖ) hier Erfolg von Bi, jedenfalls aber seine Unschädlichkeit festgestellt worden ist. MARIN-AMAT sah in 2 Fällen Besserung, im 3. Fall den Zustand stabil werden (vgl. auch unter Tabes).

Wir verfügen über lange beobachtete und bei vorherigem dauernden Verschlechtern zum Stillstand gekommenen *Neuritis optica-Atrophien*.

Eigener Fall. 65jähriger Mann, Neuritis optica (Augenbefunde seit 1908 aufgenommen von Dr. HAITZ). Bulbi und Sehnerven bisher gesund. S. beiderseits $5/5$.

18. 10. 1924. Pupillenlichtreaktion nur in Spuren. Akkommodation: R. ziemlich gut. Pupillen weit. Beiderseits Sehnervenatrophie, S.R. = $5/36$, S.L. = $5/10$. Beiderseits starke Gesichtsfeldeinschränkung. Dezentrierte Lage des Restes *rechts* oben, Fixationspunkt bereits verfallend (Farbenskotom), Weißgrenze bei 0° ; *links* unten temporal Fixationspunkt erhalten, Grenzverlauf bei 5° .

8. 1. 1925 (vor 1. Kur). S.R. gesunken auf $5/50$, S.L. auf $5/11$. Nieden 6. Beginn der Nadisankur.

10. 3. 1925 (während der Kur). Sinken von S.R. auf $1/18$, S.L. auf $5/18$, Nieden 9. Januar bis März 1925 20 Nadisanspritzen à 1,0. April-Juli folgten 12 Phlogetaninjektionen.

17. 8. 1925. Nach Abschluß der 1. Bi-Kur. S.R. Rest von Lichtschein. S.L. *gehoben* auf $5/10$ — $5/9$. Gesichtsfeld L. zwar etwas enger, aber am Fixationspunkt erhalten. Gesichtsfeld R. kleiner exzentrischer Rest oben.

23. 10. 1925. S.R. fast Amaurose, S.L. Sinken auf $5/18$ — $5/12$, aber kein weiterer Verfall des linken Gesichtsfeldes, *Farben sogar 5—10% besser*. R. Pupillenstarre, *links schwache, aber deutliche Lichtreaktion aufgetreten*.

26. 10. 1925. Zweite Kur begonnen, 10mal abwechselnd Nadisan und Spirobismol. Abschluß 12. 1. 1926.

12. 2. 1926. R. Amaurose. S.L. $5/18$ — $5/11$. Gesichtsfeld unten wenig enger.

12. 5. 1926. S.L. — $5/18$, — $5/11$, *liest feinen Druck* (Nieden 3—2). *Gesichtsfeld nicht weiter verengt, namentlich am Fixationspunkt völlig erhalten. Grenze bei 5° wie 1924. Deutliche Lichtreaktion.* Papille R. weiß, L. bleich.

2 Jahre später (19. 3. 1928) *objektiv Status idem*. *Sehschärfe* R. Amaurose wie bisher. L. $5/18$ voll. Mit + 6 Nieden 4, mit + 9 Nieden 3 gelesen. *Gesichtsfeld* R. temporal und unten ein wenig enger. Der zentrale Anteil (Grenze oben und nasal bei etwa 5°) gut erhalten einschließlich Farben (Dr. HAITZ).

Weitere eigene Beobachtungen sind in dem Schema der intravenösen Bi-Injektionen kurz angeführt.

Ohne im einzelnen Fall die Erwartung zu hoch zu spannen, ist demnach wenigstens Aussicht gegeben, gelegentlich bei diesem trostlosen Zustand einen Stillstand oder gar Besserung durch Bi zu verschaffen. Dem entspricht die Auffassung von RENTZ (Fall 4513):

„Bei *tabischer* Optikusatrophie¹ leistet das Bi allermindestens dasselbe wie die anderen gebräuchlichen Medikamente. In einzelnen Fällen sind aber hier die Funktionen so langdauernd gleichgeblieben, daß man von einem recht günstigen Erfolg sprechen kann.“

Dies ist um so wertvoller, da hier vielfach vor Salvarsan gewarnt wird. So war bei WALDMANNs 11 Fällen von tabischer Optikusatrophie relativ gutes Sehen bei Beginn der Salvarsankur noch vorhanden (5 davon 2 Jahre vorher kontrolliert). Nach der Kur ging die Sehkraft rapid zurück, bei sonstigem Stationärbleiben der Tabes. WALDMANN nimmt an, daß die durch As mobilisierten Spirohäten im Optikusgewebe Ödem hervorrufen und somit durch Gefäßkompression die Nervenernährung schädigen.

Zusammenfassend kann man mit MARIN den therapeutischen Wert des Bi bei Augenlues als dem Hg, in einigen besonderen Fällen sogar als dem As überlegen bezeichnen. Charakteristisch ist nach MARIN bei Bi-Anwendung das baldige Verschwinden von Schmerz und Reizerscheinungen. Objektive Symptome (Resorption der Exsudate und Kondylome usw.) gehen mitunter schneller zurück als bei Neosalvarsan. MARIN nimmt Überlegenheit des Bi an: bei *Keratitis interstitialis*, *Chorioiditis disseminata* der Maculagegend und bei *postneuritischer Optikusatrophie*.

Von den deutschen Autoren bevorzugten KROPP unter den deutschen Bi-Präparaten Casbis, RENTZ Spirobismol, FREESE Salluen.

b) Wismut und Syphilis des inneren Ohres.

Bi gibt gute Erfolge bei frischerluetischer *Labyrinthitis*, wie auch bei *retrolabyrinthären* Formen der *Neuritis acustica*. BRISOTTO hat Bi und As bei vierzigluetischen Innenohraffektionen geprüft. Bei durchaus guten Bi-Ergebnissen bleibt jedoch dem Salvarsan auch hier seine besondere Indikation als lebensrettendes, schnellste Wirkung bringendes Medikament. PASINI sah Labyrinthitis durch Bi gut beeinflusst.

KALLMANN berichtet Verschwinden von meningitischen Reizerscheinungen mit Beteiligung des Gehörapparates.

LEHNER fand bei *Neuritis trochlearis* mit fast völliger Ertaubung das Gehör nach einer Kur auffallend gebessert.

CORRADO CANESTRO berichtet im *Arch. internat. de laryngol.-otol.-rhinol. et broncho-oesophagoscopie*, Tome 2, Jg. 29. p. 1012, über die Behandlung von Ohren-, Nasen-, Kehlkopfles mit Bi (Original oder Referat nicht verfügbar).

13. Wismut und Gravidität.

Bei Gravidität, wo es sich um die Erhaltung bzw. Heilung zweier Individuen handelt, durfte die einfache Bi-Kur nur solange stattfinden, bis sich zunächst die Toleranz gegen Bi und dann die Ungefährlichkeit von Bi + As erwiesen hat.

Schon in der ersten Zeit wurden gute Erfolge der ausschließlichen Bi-Kur bei Schwangeren festgestellt. CABOUATs *Thèse de Paris* 1922 berichtet über FOURNIERS Krankenmaterial. Bei *Lues I* der Mutter gelang es die Schwangerschaft ungestört zu Ende zu führen und die Wa.R. zu negativieren. War der P.A. erst nach dem dritten Schwangerschaftsmonat aufgetreten, so ergab sich

¹ Vgl. auch unter Tabes (Neurolues).

ein gesundes seronegatives Kind, aber etwas vergrößerte Placenta und gelegentlich Hydramnion. Bei *Lues II* der Schwangeren wird die Langsamkeit in der Umwandlung der Wa.R. besonders hervorgehoben.

HUGO MÜLLER beschreibt einen Fall von schwerem großpapulopustulösen Exanthem bei erschöpftem Allgemeinzustand der Mutter, deren Ansteckung zugleich mit der Schwängerung erfolgt war. Hier wurde nach einer Serie von 14mal 2 g Trépol ein klinisch und serologisch erscheinungsfreies Kind geboren.

Weitere ähnliche Beobachtungen schlossen sich an, unter denen CABOATS Fall dadurch besonderes Interesse bietet, weil hier, trotz 5 Serien von Neosalvarsan (davon 3 innerhalb der betreffenden Schwangerschaft) zunächst ein syphilitisches Kind geboren worden war, und dann bei der nächsten Schwangerschaft nach einer Wismutkur, die erst im 5. Monat begann, ein wesentlich kräftigeres Kind zur Welt kam. Das erste Kind war bald an Bronchopneumonie gestorben, das nach der Bi-Kur geborene Kind zeigte zwar noch leichte Coryza, erholte sich aber vollends. Wenn hier auch zweifellos die Bi-Wirkung zugestanden werden muß, so fällt doch ins Gewicht, daß das erstgenannte Kind 14 Monate nach Auftreten der mütterlichen Roseola geboren wurde, das letzte erst 2½ Jahre später.

Einzelne Autoren nehmen einen zu extremen Standpunkt ein. So glaubt POUGET auf Grund von drei Aborten das Bi als ungeeignet für Lues der Schwangeren ansehen zu müssen. FERNANDEZ dagegen will dem Bi hier eine noch stärkere Wirkung wegen seiner langsamen Resorption und Ausscheidung als dem As zuschreiben.

BIZARD und JOLIVET hatten während der Gravidität 2 Mißerfolge. 1. Im 2. Monat schon begonnene Jod-Chinin-Bi-Kuren mit im ganzen 20 intramuskulären Injektionen ließen das Kind ausgetragen werden, aber es bekam ein circinäres Syphilid und starb. 2. Sofort bei Gravidität begonnene Bi-Kur konnte den im 6. Monat erfolgenden Abort eines macerierten Fetus nicht verhüten.

Im übrigen haben die meisten Arbeiten auch hier der Kombination von Bi und As früh das Wort geredet.

MARGUES BERTRAN und MUÑOZ ARTAT stellen das Bi an Wirksamkeit gleich hinter As und halten es für dem Hg wesentlich überlegen. Sie geben wöchentlich zweimal durchschnittlich 0,002 Bi pro kg = 0,1 Bi pro 50 kg bis zum Gesamtquantum von 3—4 g. Nach drei Wochen Pause neue Serien bis zum Schwinden der Symptome. Bei As allein glauben Verff. die Kinder in relativ großer Zahl, auch wenn die Kur erst im 3. bis 4. Schwangerschaftsmonat beginnt, erhalten zu können. Die besten Resultate aber ergäbe die Kombination von As und Bi.

Wenig empfehlenswert bei Gravidität finden sie wegen seiner Toxizität das Hg. Tatsächlich können ja Kalomeldosen von mehr als 0,084 Hg met. schon toxische Erscheinungen auslösen (PHILIPPSON), während, wie derselbe Autor hervorhebt, Bi auch auf 0,24—0,27 gesteigert werden kann. Wenn aber MARGUES BERTRAN und MUÑOZ ARTAT bei Graviden, wenn überhaupt Hg in Frage kommt, gerade das graue Öl empfehlen, das neben Kalomel das intensivste Hg-Präparat darstellt, so erscheint das immerhin als bedenklich.

KLAFTEN berichtet über die kombinierte Bi- und As-Kur der Graviden an der Klinik von PEHAM. Einmal wöchentlich Neosalvarsan, Dosis I—II, insgesamt 4,2—5,0. So werden Schädigungen, speziell Ikterus, vermieden. Dazu Bismogenol zweimal wöchentlich 1—1½ g intramuskulär, Sa. 30,0 g. In 20 von 70 Fällen dabei Albumen 0,5⁰/₁₀₀ bis 1⁰/₁₀₀. Bei Auftreten von hyalinen Cylindern wird die Kur nicht abgebrochen, sondern die Dosis auf 1—0,8 g herabgesetzt. Wir würden bei Graviden nie über 1 g Bismogenol steigen.

NAVA sah bei einer Frau, die seit 10 Jahren zahlreiche Kuren gemacht hatte, subcutane Gummien bei stark positiver Wa.R.; das Kind schwer kachektisch mit starkem Exanthem und Halslues. Geringe Milchsekretion. Bi-Kur erzielte nach 2 Wochen stark vermehrte Milchsekretion. Mutter und Kind werden klinisch geheilt. Im 2. Fall wurde trotz zahlreicher Kuren der Eltern ein macerierter Achtmonatsfetus geboren. Bei neuer Gravidität (+ Wa.R.) sofort Bi-Kur. Gesundes Kind geboren (nach 1 Jahr — Wa.R.). NAVA glaubt an einen wohlthätigen Einfluß des in die Milch übergehenden Bi für das Brustkind.

Trotz der vielen günstigen Berichte sind einzelne Autoren, wie DROUET, wegen der Empfindlichkeit der Nieren bei Graviden noch besorgt. Es liegt aber nach den bisherigen Erfahrungen, die wir am eigenen Krankenmaterial erweitern, kein Bedenken vor, hier das Bi anzuwenden. Nur hat die Eiweiß- und Sedimentskontrolle noch gründlicher als sonst zu erfolgen. Dann empfiehlt es sich während der Schwangerschaft die Salvarsan- und Bi-Einspritzungen nicht am gleichen Tage vorzunehmen, sondern zweimal wöchentlich Bi und an einem Zwischentage As zu geben.

Bei der Wahl eines geeigneten Bi-Präparats ist die durch Chinin hervorgerufene Uteruscontraction, Blutung und Abortgefahr zu berücksichtigen. Demnach sind hier die Jodchininwismutkompositionen nach Angabe der Autoren mit Vorsicht zu verwenden. Im Einzelfall ist es naturgemäß bei eingetretenem Abort schwer zu entscheiden, ob die Lues oder die Chininkomponente die Ursache abgegeben hat.

14. Wismut und kongenitale Lues.

Als wir bereits anfangs 1922 die kongenitale Lues auf ihre Einstellung zur Bi-Therapie prüften, handelte es sich um an sich aussichtslose Fälle. Dennoch ließ sich das Leben dieser 6 Kinder (Form allerschwerster Atrophie, Coryza, Lebervergrößerung, Parrot u. a. m.) 3—6 Monate erhalten, aber der Tod nicht verhüten. Bei diesen Kindern wurde die Aufspeicherung der therapeutischen Dosen zuerst festgestellt: im Hirn (Bi-Metall) 0,0015 und 0,0001; Niere 0,002, Leber 0,001 pro 100 g Naßgewicht. Damals glaubten wir intramuskulär 0,01 Bi (Nadisan), für welches Toleranz bestand, als *kleine* Dosen bezeichnen zu müssen.

Auch ZOLTÁN erlebte dreimal tödlichen Ausgang infolge zu hoher Bi-Mengen. Aus der Frühzeit der Bi-Periode stammende andere Beobachtungen gingen ebenfalls von zu hohen Dosen aus. CAJAL, SPIERER gaben 0,01 Trépol pro kg, GENOËSE MASSACUTA Luatol und kolloides Bi 0,01¹ jeden zweiten Tag. CANELLI dosierte in gleicher Höhe bei abwechselnder Injektion von Bi-Kolloid und Na-Arsenbismutat. Letzteres enthielt 0,02 Bi + 0,01 Arsenanhydrit. Noch höhere Gaben, 0,04 wasserlösliches Bi-Tartrat verwendet FRANK (er gibt an „Bi“ 0,04, doch ist wohl das Bi-„Salz“ gemeint). STOYE beginnt bei kleinsten Säuglingen mit 0,01—0,02 Bi. Er benutzt Bismogenol, Bi-Diasporal, Bismophan. Dem entspricht annähernd DROUET mit 0,005 pro kg, VIGNES und GALLIOT mit 0,001—0,005. Diese Darstellung ist ins Einzelne gehend, um den noch nicht beendeten Entwicklungsgang der Bi-Säuglingstherapie übersehen zu können. Denn die oben angegebene massive Dosierung begann sich, wie man sieht, zugunsten der nunmehr üblichen kleineren Bi-Menge bei Lues congenitalis zu verschieben. In Deutschland ist demnach bei Lues congenitalis der umgekehrte Weg wie bei der Erwachsenenlues, wo man zweifellos zu niedrig dosierte, beschritten. HOFFMANN empfiehlt jetzt bei Säuglingen 0,002 Bi pro kg. ŠVEJCAR gibt in Neotrépol Neugeborenen 0,005 Bi, dreimonatlichen und älteren Säuglingen 0,01—0,02 Bi. CASSEL wählt als Dosis 0,001 Bi + 0,001 pro kg in Form von Milanol, d. h. bei 5 kg 5 mg Bi + 0,001 Bi. LEVI und SELTER beginnen mit 0,1 Spirobismol = 0,003 Bi und steigen bei zweimal wöchentlicher Injektion bis zur sechsten Woche, wo 0,04 Bi erreicht und bis zum Kurabschluß beibehalten wird. In Kombination mit Salvarsan halten sie grundsätzlich an 1 g Spirobismol = 0,03 Bi pro Kur und kg fest. Bei

¹ Wenn nicht besonders angegeben, ist die Säuglingsdosis pro Kind, nicht pro kg berechnet.

Anwendung des chemisch nahestehenden *Quinby* geben DEBRÉ und CRÉMIEU vom 3.—6. Monat: 0,1—0,5; von $\frac{1}{2}$ —1 Jahr 0,2—0,75 g, von 1—2 Jahren 0,2—1,0 g; von 2 Jahren ab 1,5 g. Die Anfangsdosis von 0,1 Quinby entspricht 0,002 Bi. LANGER beginnt mit 0,0012 Bi (Kinder-Bisuspen. = 0,1 ccm). Auch die Säuglingslues erweist sich somit den relativ kleinen Bi-Mengen der Jodchininwismutkombination recht zugänglich. HUGO MÜLLER hat, nachdem die ursprüngliche Überdosierung schnell erkannt worden war, seit 6 Jahren als Anfangsdosis im Durchschnitt 2—3 mg Bi gewählt. In den letzten Jahren sind wir (HUGO MÜLLER und KOHLENBERGER) übergegangen zu dem exakt dosierbaren und besonders wirksamen öllöslichen *Spirobismol solubile*. Die reinen Bi-Metalle dagegen scheinen nicht unbedenklich zu sein. Neben guter Verträglichkeit finden sich Berichte von starken Schädigungen durch Bi-Metalle, auch, wenn sie nicht wie bei CANELLI überdosiert wurden. So meldet SVEJCAR das Auftreten von toxischen Durchfällen, Ödemen und Fieber nach Néotrèpol in angemessenen Dosen.

Über den Anwendungsbereich des Bi bei Lues congenita bestehen verschiedene Auffassungen, die sich auf die Frage von *Verträglichkeit* und *Wirkungsstärke* zurückführen lassen. DROUET, MARFAN u. a. wollen Bi nur bei Arsenintoleranz angewendet wissen. LEREBoullet gibt Bi meist erst bei *zwei Monate* alten Kindern. DEBRÉ und CRÉMIEU raten an, nicht vor dem *dritten* Monat mit Bi zu beginnen. TIXIER warnt vor *unlöslichem* Bi in den ersten drei Monaten. Zugleich wird besondere Vorsicht bei *großer Milz* empfohlen. Denn gerade in diesem Organe lagere sich das Bi reichlich an und gäbe somit hier besondere Gefahr der Intoxikation. SVEJCAR empfiehlt bei hochgradiger Atrophie und Anämie von Bi Abstand zu nehmen, weil dabei naturgemäß die Toleranz herabgesetzt ist.

Die Verträglichkeit des Bi scheint bei Kindern im allgemeinen größer als bei Erwachsenen und, wie berichtet, größer für Tartrate und andere Salze als für die reinen Metalle (BENTIVOGLIO). Bi-Saum findet sich nicht bei Säuglingen. Im besonderen sind Nierenschäden bei Kindern unter Anwendung der oben besprochenen Normaldosierung nicht mehr zu fürchten als bei Erwachsenen. So sah Tüdös bei *einigen tausend* Injektionen nur leichte vorübergehende, die Kur nur *kurz unterbrechende Albuminurie* in 115 Fällen. CASSEL meldet allerdings unter 13 Fällen 4 Albuminurien. Im Laufe der ersten Spritzen auftretende Cylinder bzw. Eiweiß können bekanntlich gelegentlich als H.R. betrachtet werden. Wenn demgegenüber PINARD, LEMAIER, CANELLI, FRANK u. a. über schlechte Verträglichkeit, Hautausschlag, Fieber, Diarrhöe, Ikterus, Nierenschäden usw. berichten, so dürfte hier die starke Dosierung die Hauptsache sein.

Die Eigenartigkeit der Depotwirkung erhellt aus folgender Beobachtung LEVY-SELTERS. In der Leber eines kongenitalluetischen Kindes, das 27 Tage vor seinem Tode an interkurrenter Krankheit das letzte Bi-Depot erhalten hatte, fand sich keine Pallida. Bei einem zweiten Säugling dagegen, der das gleiche Bi-Quantum erhalten hatte, aber kurz nach der letzten Injektion gestorben war (4 Wochen nach Kurbeginn), konnte die Pallida in der Leber noch nachgewiesen werden. Hierdurch wird das Zustandekommen der Bi-Heilerfolge durch protrahierte Resorption, nicht aber infolge schlagartiger Wirkung vor Augen geführt.

Bei der Besprechung der günstigen Einwirkung des Bi auf die einzelnen Organe ist an erster Stelle die Haut zu nennen. *Exantheme* und Lokalerscheinungen, besonders *Ulcerationen* an Haut und Schleimhaut gehen verhältnismäßig schnell, wenn auch etwas langsamer als bei Salvarsan zurück, *Coryza* ist hartnäckiger. *Neurolues* reagiert wie bei Erwachsenen, demnach langsamer als Hauterscheinungen. Besonders wirksam ist Bi bei *Hydrocephalus*. Auch *Meningitis* und *Meningomyelitis* werden gut beeinflusst.

LEREBoullet empfiehlt Bi ganz allgemein für *Lues nervosa*. Er hält es für das stärkste Mittel bei *Konvulsionen*, *LITTLEScher Krankheit*, *Hydrocephalus*, *Mongolismus*, *Geisteskrankheiten* luetischen Ursprungs. Ihm schließt sich DEBRÉ an. HAUSHALTER heilte mit Bi eine *schwere Poliomyelitis* (Quadroplegie und Amyotrophie). Übereinstimmend gut lauten die Ergebnisse bei PARROT. Wenig ist zu erwarten bei *Keratitis parenchymatosa*. DENTI und CATTANEO wollen auch hier Erfolge gesehen haben (vgl. Augenlues S. 355 ff.). Andere sonst refraktäre Formen, wie *Craniotabes luica*, *Coryza*, *Nystagmus congenitus* sah BENTIVOGLIO verschwinden.

Bei *visceraler Lues* sind die Erfolge nicht immer so augenfällig (TÜDÖS). Besonders die Milz- und Leberschwellung geht langsamer zurück (LEVI-SELTER). TIXIER bezweifelt die Sicherheit der Bi-Wirkung bei *kongenitaler Hepatitis* und *Splenomegalie*. Wir sahen wie LANGER mehrfach bei reiner Bi-Kur zweifellose Rückbildung von Leber und Milz. Bei *Pseudobanti* erzielten ACUÑA-RAUL, MAGGI hervorragenden Erfolg:

Vor Beginn der Novasurol-Bi-(Curalues)-Kuren Milz 5 Finger breit unter dem Rippenrand. Ascites, Erythrocyten: 1,590 000, Hb: 15%. Nach Kurabschluß Milz 3 Finger breit unter dem Rippenrand. Ascites geschwunden. Erythrocyten: 3950 000. Hb: 35%.

Mit der gleichen Sicherheit ist in einer Reihe von Fällen Rückgang der allgemeinen Atrophie kongenital Luetischer festgestellt. Um aber folgeschwere Fehlschläge zu vermeiden, ist hier besondere Vorsicht am Platze (vgl. DEBRÉ und CREMIEU umstehend). Die Wirkung auf das Blutbild kongenital-luetischer Kinder ist mehrfach untersucht (CANELLI, BENTIVOGLIO, TÜDÖS, KISSE, LEVI-SELTER). Typisch (vgl. BETZ¹ Blutbild bei Erwachsenen während der Bi-Kur) ist bei Beginn der Bi-Kur Abnahme von roten Blutkörperchen und Hämoglobin, Steigen von Neutrophilen, Sinken der Lymphocyten, Eosinophilie mittleren Grades. Während der Kur wieder Zunahme der Erythrocyten und der Hyperlymphocytose. Bei prompt reagierenden Fällen sah CANELLI 10—12% Eosinophilie. Die Beobachtung von gesteigerter Eosinophilie konnten wir schon am Anfang der Bi-Ära machen.

Ausgesprochene Veränderungen im Blutbild konnte BENTIVOGLIO schon $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach der Injektion feststellen.

Bi verhält sich zur Wa.R. bei Lues congenita ähnlich wie bei Lues acquisita. Bei energischer alleiniger Bi-Therapie geht die Negativierung gewöhnlich erst nach etwa 3 Monaten vor sich, doch nicht zu selten erst später bei weiteren Kuren. CASSEL betont, daß Bi + Hg die Wa.R. nicht so gut beeinflusst, wie Neosalvarsan + Hg (vgl. SMECHULA bei acquirierter Lues S. 396).

Über Liquorwirkung des Bi bei Lues congenita kann noch nichts berichtet werden. Es bedarf eines größeren Materials. TIXIER hält die Bi-Wirkung bei Wa.R. des Bluts und Liquors für nachhaltiger als nach As.

Besondere Indikationen bzw. Kontraindikationen für Bi bei kongenitaler Lues lassen sich zur Zeit noch nicht festlegen. Sicher ist: 1. Eine besonders gute Wirkung auf eine Reihe oben angeführter Erscheinungen, 2. die Toleranz bei Säuglingen vom etwa dritten Monat ab, dagegen wird mehrfach bei *Neugeborenen* Bi abgelehnt, 3. die große Seltenheit von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen.

Hiermit ist schon gesagt, daß Bi nicht die alleinige Behandlung bei Lues congenita darstellen darf. Dem entspricht auch das Ergebnis von NEBÉCOURT-NADALS Beobachtungen an großem Material (110 kongenital luetische Kinder). Er gibt der kombinierten As- Bi- Hg-Behandlung den Vorzug. Daß auch hier das Salvarsan seine unumstrittene Bedeutung beibehalten wird, ist zweifellos, wie bei der acquirierten Lues. Aber viel mehr als bei dieser Form tritt bei

¹ Literaturangabe bei Abschnitt: *Nebenwirkungen*.

der Säuglingslues die Unentbehrlichkeit des Hg in den Vordergrund¹. Gerade bei den Neugeborenen, wo, wie berichtet, einzelne Autoren mit der Bi-Anwendung zögern, ist das Hg von souveräner Bedeutung. Zwei Monate durchgeführte Schmierkur² (die übrigen Applikationsmethoden siehe unter Lues congenita-Behandlung, Bd. XIX) wirken oft überraschend. Dazu kommt Vorzug des Fehlens von Stomatitis bei Säuglingen. Daran würde sich dann Bi und As in ebenso ausgedehntem Behandlungsmodus schließen. Ein Schema läßt sich hier nicht wie bei Erwachsenen, aufstellen. MADON wählt als Reihenfolge: 1. Salvarsan, 2. Wismut, 3. Quecksilber. NARDI gibt ein Bi-Arsenkombinationspräparat Bismarsol (Bi 0,02 As anhydr. 0,01). Die Kureinteilung wird stets von der jeweiligen Bewertung der drei Mittel seitens der Therapeuten abhängen. Nur allergrößte Statistiken können hier Aufklärung bringen. Um die Fehlerquellen auszuschließen, müßten diese Zusammenstellungen von bestimmten Gesichtspunkten ausgehend sich über Jahre hinaus erstrecken. STAMM berichtet über 39 Fälle von *Lues congenit.*: Spirobismolbehandlung allein: geringste Mortalität (16 $\frac{2}{3}$ ‰). Spirobismol + Neosalvarsan 33 $\frac{1}{3}$ ‰. Hg + Neosalvarsan 50 ‰. Hg allein 66 $\frac{2}{3}$ ‰. Laut schriftlichen Berichts (Oberarzt LANGER) der dermatol. Abteilung des Rud. Virchow Krankenhauses (Professor BUSCHKE) ist, seit Einsetzen der Bi-Behandlung an „Stelle der Calomel-Salvarsanmethode“, die Säuglingssterblichkeit auf ein Drittel herabgedrückt worden³. HELLER sah an der Heidelberger Kinderklinik bei einfacher Hg-Schmierkur bzw. Protojoduret per os zunächst die gleiche Mortalität wie bei der energischen Behandlung mittels Kalomel + Salvarsan. Bei ebenfalls gleichstarker Prozentzahl visceraler Lues der Gestorbenen fand sich aber unter den energisch behandelten ad exitum gekommenen Säuglingen achtmal Hepatitis, darunter dreimal plötzlich eingesetzte Atrophie, und neben 5 alten Nierenschädigungen zwei frische, erst während der Behandlung aufgetretene. Auch sonst fand sich bei energischer Behandlung Erbrechen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Eiweiß. *Dies gilt jedoch — was besonders betont werden muß —, nur für Säuglinge des ersten Vierteljahres.* Ähnlich deletäre Wirkung beim Einsetzen intensiver Hg- + As-Therapie mit schwerstem Verlauf und Exitus beobachtete mehrfach HERZ. Er vermutet Zusammenhang mit ungenügender „Anbehandlung“ der Eltern. Eins steht bei allen diesen in ihren Ergebnissen so variablen Zusammenstellungen fest, daß eine vorsichtig geleitete *Schmierkur mit Hg* sich seit vielen Jahrzehnten bewährt hat und wir trotz der in den letzten Jahren erwiesenen Erfolge des *Bi* keinen Grund sehen, das Hg von der Therapie der Säuglingssyphilis zu streichen, ebensowenig wie wir auf das *Salvarsan* hier verzichten möchten.

Eine Reihe von Autoren, die das Hg nicht verwenden, fängt andererseits jederzeit sofort mit Bi an.

Die Dosierung des Bi wird erleichtert durch besondere schwächer konzentrierte Präparate, wie sie z. B. bei Bisuspen, Milanol, Embial, geliefert werden.

Einer Besprechung bedarf die Frage, ob der Übergang des Bi in die Milch bei therapeutischer Dose (HUGO MÜLLER) in der Stärke von 0,0025:100 g

¹ Kritische Bemerkungen zur As- und Bi-Therapie, wie BARDUZZI sie zwecks Hervorheben der altbewährten Hg-Medikation macht, sind in der jetzigen Zeit durchaus am Platze.

² Auch *Mercutin* hat sich uns gut bewährt.

³ Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind erschienen und von Bedeutung für obige Frage PESE, E.: Klinisch-statistischer Beitrag zur Frage der Syphilisbehandlung im Säuglingsalter (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 112, 3. Folge, 62. Bd., H. 1/2. 1926. — STERN, FR.: Schicksal ungenügend behandelter Fälle kindlicher Lues (Dosierungsfragen). Klin. Wochenschr. 1927. Jg. 6, Nr. 26. — SCHEER, K. und STIELER: Wirkt starke Luesbehandlung der Lues congenitalis ungünstig auf die geistigen Fähigkeiten? Jahrb. f. Kinderheilk. 155. Bd, 3. Folge, Bd. 65, H. 6. 1927. — SOUTHBY: Syphilis in children (Bi-Behandlung). Med. Journ. of Austral. Vol. 1, Nr. 11. 1927. — BUSCHKE und GUMPERT: Kongenitale Lues. Klin. Wochenschr. 1927. Jg. 6, Nr. 6.

Milch eine Heilwirkung für das Kind bedeutet. Theoretisch wäre sie möglich, wenn fertiges Bismoxyl die Milchdrüse passierte. BENTIVOGLIO (c) hat mehrfach Mütter der Bi-Kur unterzogen, um zugleich dem Säugling Bi und mütterliche Immungstoffe zuzuführen. Da aber die Kinder auch selbst Bi erhielten, ist kein sicherer Rückschluß möglich. NAVA verwirft für kongenitale Lues das Hg, weil es *nicht* in die Milch übergeht, dagegen Bi durch die kleinen Mengen, welche aus Mutterbrust zugeführt würden, auf das Kind einen wohltätigen Einfluß ausübe.

Wie der Übergang des Bi in die Milch ein aktiver Vorgang ist, so erfolgt ebenfalls der Übertritt des Bi in den Fetus nicht auf dem Wege der Diffusion und Osmose, sondern durch aktive Tätigkeit der Placenta. KRAUL-BODNER fanden Bi im Blut und Fruchtwasser der Feten bei Behandlung der graviden Mütter. Bei abgestorbenen Feten erfolgt jedoch kein weiterer Bi-Übergang.

Zusammenfassung der Wismut-Dosierung bei Lues congenita.

Die Wismutkur bei kongenitaler Lues hat mit kleinsten Dosen nicht zu starker oder im Depot zu stabiler Präparate zu erfolgen. In der Praxis haben sich unter anderem gut bewährt: Bisuspen, Milanol, Nadisan, Embial, Spirobismol und besonders Spirobismol solubile. Reine Bi-Metalle und Hydroxyde sind weniger am Platze.

Die Anfangsdosis wird der Sicherheit halber niedrigst angesetzt, je nach dem Kräftezustand des Kindes, 0,002—0,003 Bi. Man kann LANGER darin zustimmen, daß, wenn die Säuglinge nicht schon nach der ersten Injektion sterben (nicht auf Konto des Bi zu setzen!), die Aussichten auf Erfolg günstig sind. Die Einspritzungen erfolgen intramuskulär zweimal wöchentlich. Bei gutem Befinden steigt die Dosis allmählich (*wöchentlich um 1 mg*) auf 0,01 Bi. Bei älteren Säuglingen wird zweckmäßig auch mit 0,002—0,005 begonnen, aber bei *jeder Spritze* gestiegen, so daß bereits in 5 Wochen 0,01 Bi erreicht wird. Kinder vom vierten Monat ab vertragen meist höhere Dosis, doch ist stets die gleiche Vorsicht zu üben. Während der Kur bedarf es strengster Kontrolle des Allgemeinbefindens (Trinken, Stuhlgang), vor allem des Körpergewichts. Die Wiederholung der Bi-Kuren während der ersten Lebensjahre hat in dem allgemein üblichen Rahmen zu erfolgen.

15. Wismut und Wassermann-Reaktion¹.

a) Allgemeines.

Schon bald nach der Einführung des Bi in die Luestherapie ergab sich eine andersartige Einwirkung auf die *Wa.R.*, als sie bei dem Salvarsan sich zu zeigen pflegte.

Die ersten Beobachtungen begnügten sich damit, die Wirkung als solche festzustellen.

Vorsichtig sagen SAZERAC und LEVADITI, daß bei seronegativem P.A. durch Bi die negative Reaktion erhalten bleiben *kann* und bei vorgeschrittenen positiven Stadien eine oft dauernde Negativierung erreicht werden *kann*.

Schon FOURNIER und GUÉNOT fügen dem bei, daß die Negativierung selten nach der ersten Bi-Serie erfolgt. Meist schwächt sich die + R. allmählich ab, um in den nächsten Monaten negativ zu werden. Gerade der Vorgang, daß während der ganzen Bi-Behandlungsserie die *Wa.R.* positiv bleibt, und oft erst Wochen nach dem Abschluß der Bi-Spritzen langsam zur vollen Negativierung schreitet, ist das Neuartige der Bi-Therapie.

In jener Zeit berichtete HUGO MÜLLER diese auffallende Erscheinung an der Hand von 18 Fällen, von denen am Ende der Kur noch 7 + *Wa.R.* zeigten.

¹ *Wa.R.* im *Liquor* vgl. 355f. Abschnitt f.

Diese 7 Fälle wurden 4 Wochen später wieder untersucht und zeigten sechsmal + Wa.R. und einmal ein klinisches Rezidiv mit + Wa.R.; 12–14 Wochen nach der Kur zeigten die 6 wiederum untersuchten Fälle noch negative Wa.R. Also fand sich eine ausgesprochene Spät- aber Dauerwirkung der Wa.R. gegenüber.

Während nun von der einen Seite (DE GRAEVE, EMERY und MORIN, DUCREY, PASINI, BLOCH die Bi-Wirkung auf Wa.R. als langsam und zum Teil unsicher (RADAELI) bezeichnet wird, treten NIN POSADAS und MAY für die Bedeutung des Bi zwecks Umstimmung der Wa.R. ein.

b) Seronegativer Primäraffekt.

FOURNIER^s und GUÉNOT^s erste 2 Fälle blieben negativ, konnten jedoch bei der Publikation nicht kontrolliert werden. Von MAYS 9. P.A. blieben 7 *während* und *nach* der Kur negativ, 2 werden als negativ *nach* Abschluß der Kur gemeldet. Demnach dürfte sich hier eine positive Schwankung gezeigt haben. CLÉMENT SIMON illustriert diesen Vorgang viel deutlicher. Von 6 seronegativen P.A. zeigten 5 während der Kur die positive Schwankung, nach der Kur waren fünf negativ. CL. SIMON konnte 4 Fälle nachkontrollieren: ein Fall war noch nach 42 und einer nach 30 Wochen negativ; dagegen einer nach 26 Wochen und einer nach 36 Wochen positiv. MARTIN, NATHAN und MARTIN hatten bei 15 Fällen — Wa.R. als Endresultat, aber 80% Schwankungen. Vorher hatte VOEHL ebenfalls am Material der Frankfurter Klinik bereits mitgeteilt, daß es ihm nicht gelungen war, mit Bi bei wassermannnegativem P.A. die positive Schwankung aufzuhalten. NATHAN und MARTIN haben dann besonders auf die Bedeutung derselben hingewiesen. Nach ihren Beobachtungen fällt bei Bi das Auftreten der positiven Schwankung genau in die Zeit, wo an sich auch ohne Bi die positive Wa.R. auftritt (6 Wochen post inf.). Also liegt keine therapeutische Provokation vor, wie so häufig bei As. Je weiter die Kur vorgerückt ist, desto kürzer ist die positive Schwankung. Da sie in 80% ihrer seronegativen Primäraffekte auftrat und zeitlich völlig dem normalen Umschlagen entspricht, andererseits auf weiteres Bi zurückgeht, so ist die positive Schwankung während der Bi-Kur ein Beweis, daß diese Methode hier nicht zeitig genug die sterilisierende Wirkung entfalten konnte, die nötig ist, um bei Lues I die Seroreaktion absolut negativ zu erhalten. Aber zugleich zeigt sich durch den Ablauf der positiven Schwankung, daß *relativ schnell* die therapeutische Kraft des Bi in Aktion tritt.

Da nun leider viele Autoren gerade über die für die Dauerheilung so wichtige positive Schwankung nicht berichten, sind die Statistiken von großem Krankmaterial nicht absolut einwandfrei.

CLÉMENT SIMON stellte aus der Literatur 63 serologisch negative P.A. zusammen, mit Endergebnis von 62maliger Negativierung (= 98%). Aber nur er selbst, MARTIN, SAZERAC-LEVADITI, LÉRI, TZANCK und VERNON, gehen dabei ausdrücklich auf die positive Schwankung ein. DE FAVENTO meldet von 41 Fällen 28mal bei dauernder Beobachtung, in 6 Fällen sogar über 1 Jahr lang, dauernde klinische und serologische Heilung. STEEGMÜLLER sah bei 6 wassermannnegativen P.A. die Reaktion erhalten bleiben, desgleichen SCHERBER. JOSEPH stellte 5mal bis 6 Monate kontrollierte negative Wa.R. fest. TRYB und HUGO MÜLLER sahen bei ihren je 5 Fällen ebenfalls Negativierung der Wa.R., doch schlug einer von TRYBS Fällen trotz späterer As-Kur nach 13 Monaten um. PATZSCHKE kontrollierte 11 seronegative P.A. bei reiner Bi-Kur wöchentlich serologisch. 5 Fälle blieben dauernd negativ, während 5mal bis 6 Monate kontrollierte negative Wa.R. auftrat. Dieselbe dauerte 5mal 2 Wochen, 1mal sogar 3 Wochen (CUTREN). Trotzdem schienen sich die Fälle später serologisch rezidivfrei zu halten. Aber sie weisen deutlich auf die Gefahren einer reinen Bi-Kur im Frühstadium hin. Da aber sehr bald nach Einführung der Bi-Therapie die Verträglichkeit von Bi + As (BLOCH) festgestellt worden war, ist es begreiflich, daß gerade bei *seronegativem P.A.*, dessen gründliche Ausheilung ja eine Lebensfrage für den Erkrankten darstellt, die Mehrzahl der Kliniker keine reine Bi-Behandlung verantworten wollten und damit, im Interesse der Heilung die wissenschaftliche Frage nach Abortiverfolgen durch Bi in den

Hintergrund stellen; um so mehr als die oben erwähnten späteren Untersuchungen von NATHAN und MARTIN über die positive Schwankung dieses Vorgehen als durchaus be-rechtigt anerkannten.

Als Beispiel der Wirkung von As + Bi auf seronegativen P.A. dienen TRYBS Beobachtungen. Von seinen 16 Fällen waren 15 noch nach 3—9monatlicher Beobachtung negativ. 2 mal kam es dabei zu offener Reinfektion mit kompletter oder schwächerer + Wa.R. 1 mal nur trat nach 11 Monaten \pm Wa.R. ein, die nach weiterer Kur negativ blieb.

Zusammenfassend läßt sich demnach sagen:

Abortivkuren mit Bi sind zweifellos in einer Reihe von Fällen gelungen. Aber die so häufige Gefahr der positiven Schwankung infolge der mangelnden schlagartigen spirochätociden Wirkung der Salvarsanpräparate läßt die Sicherheit und Schnelligkeit vermissen, die in erster Reihe für eine Abortivkur benötigt werden.

c) Seropositiver Primäraffekt.

Bei schon positiver Wa.R. ist die Bi-Wirkung etwas ungünstiger. FOURNIER und GUÉNOT behandelten 35 seropositive P.A. Sie betonen ebenfalls, daß die Negativierung selten schon während oder nach der Bi-Kur erreicht wird, sondern meist erst im 2.—4. Monat nachher. DÉMELIN gibt 100 % dieser Beobachtungsreihe als negativ geworden an. ESCHER erzielte unter 10 seropositiven P.A. sechsmal, HUDELO und RABUT unter ebenfalls 10 Fällen siebenmal die Negativierung nach der ersten Bi-Kur. Die große Literaturzusammenstellung CL. SIMONS und desselben Autors mit RABREAU und BRALEZ ergab von 71 seropositiven P.A. nach der ersten Bi-Kur vierzigmal negative Wa.R., d. h. in 56 %. Demgegenüber stehen die entsprechenden Salvarsanergebnisse mit 68 % (CL. SIMON). Diese Beobachtungen an großem Material sind durch die zahlreichen späteren Arbeiten bestätigt worden, und es hat sich als zweifellose Schlußfolgerung ergeben, daß hier noch weniger als beim seronegativen P.A. das Bi als alleiniger Heilfaktor heranzuziehen ist.

Ganz anders aber lauten die Ergebnisse, wenn Bi mit Salvarsan kombiniert wird. GUTMANN meldet von 9 seropositiven P.A. sechsmal negativ gewordene Wa.R. TRYB berichtet über 44 seropositive P.A.: 2—3 Monate nach der Kur bestand noch viermal + Wa.R. Von diesen wurden bei weiterer Behandlung noch 3 negativ, 1 Fall blieb \pm . Einige von den 44 Sklerosen konnten noch bis zu 15 Monaten beobachtet und negativ befunden werden. Ein Fall bekam nach zweimaliger Bi- + As-Behandlung 7 Monate später ein Rezidiv (makulöses Exanthem). Dieser Serie stellt TRYB eine Reihe von 35 seropositiven P.A. bei *reiner Bi-Kur* gegenüber:

Nach der Behandlung waren 2 Fälle fraglich, 1 Fall positiv. Dazu kamen nach 6 bzw. 13 Monaten noch 2 Umschläge in + Wa.R. Demnach sind von 35 seropositiven P.A. immerhin 4 Fälle als nicht geheilt festgestellt.

Wenn wir dieses Resultat an sich schon für günstig ansehen müssen, so erreicht es doch nicht die Erfolge von TRYBS Bi- + As-Fällen. Besonders wichtig ist aber, daß bei den reinen Bi-Fällen TRYBS die *beiden nach* 6 bzw. 13 Monaten positiv gewordenen Fälle 3 Monate nach der Bi-Kur eine Neosalvarsanbehandlung erhalten hatten. Diese Kur hatte also den Umschlag nicht verhüten können. Gerade dies spricht für das Vorliegen einer Versäumnis der Ausnützung der Frühchance zur energischen Behandlung, wie es eben Bi allein nicht bieten kann, wenn auch TRYBS Statistik an sich ungewöhnlich gute Erfolge mit Bi allein (Trépol) aufzuweisen hat.

Von Interesse für diejenigen Autoren, welche das Hg als wenig wertvoll bereits beiseite schieben möchten, ist TRYBS dritte Serie von 8 komplett positiven P.A., die mit Schmierkur und Bi behandelt wurden. Sämtliche Fälle zeigten bei einer Beobachtungszeit von 2 Monaten bis zu 2 Jahren klinische und serologische Heilung.

d) Manifeste sekundäre Lues.

DÉMELIN stellte bei FOURNIERS und GUENOTS oft zitiertem Anfangsmaterial folgendes fest:

Allgemein blieb die Wa.R. noch gegen Ende des ersten Monats positiv. Um diese Zeit beginnt die Umwandlung, z. T. noch schwach, um meist im 2.—3. Monat den Umschlag zu erreichen. Von 16 Fällen, die mindestens 3 Monate kontrolliert wurden, blieben 2 ++++. Bei 7 Fällen wurde Wa.R. schwach positiv, die übrigen 7 Fälle wurden komplett negativ, und zwar 1mal im 2., je 2mal im 3., 4. und 5. Monat. In jener frühen Bi-Periode haben bereits EMERY und MORIN, DUCREY, PASINI, BLOCH vor der Überschätzung des Bi, besonders als Abortivmittel gewarnt. EMERY und MORIN heben ausdrücklich hervor: „Il ne faut pas courir le risque d'un échec avec le bismuth, si l'on désire entreprendre la cure abortive de la syphilis.“ HUGO MÜLLER sah bei 55 Fällen von seropositiver Früh-lues (nur einige davon waren noch als seropositive Lues I zu bezeichnen) 48 Negativierungen, im einzelnen 11mal nach 6, 15mal nach 10, 22mal nach 12—14 Nadisanspritzen. Von SCHERBERS 13 Sekundärfällen wurden 10 im Anschluß an die Kur, 2 erst später negativ, 1mal verblieb trotz hinzugefügten As die Reaktion positiv. MAY meldet bei 18 Sekundärfällen 15 Negativierungen. Von besonderem Interesse ist dabei, daß von diesen über die Hälfte in bezug auf die Wa.-R. arsenresistente Fälle waren. Die große Reihe späterer Nachuntersucher fand vielfach diese Beobachtungen einer günstigen Bi-Wirkung auf die arsen- bzw. Hg-resistente Wa.R. bestätigt. Ebenso betonen sie überwiegend häufig das Positivbleiben während der ersten Bi-Kur und das Negativwerden erst 3—6 Wochen nach deren Abschluß (FELKE, LEHNER, RADNAI, ROSNER) oder während der zweiten Serie. FELKE sah bei 30 Fällen sekundärer Früh-lues in 50% negative Wa.R. CL. SIMON zeigt an der Hand von wöchentlich wiederholten Wa.R.-Kontrollen, daß bei manifester Lues II der Umschlag meist nach 12—16 Wochen erfolgt. Er ergänzt seine Beobachtungen 1925 in dem Sinne, daß der Umschwung etwas früher, d. h. in den meisten Fällen in der 7.—10. Woche sich zeigt. Besonders hebt er die Beständigkeit der einmal negativ gewordenen Wa.R. hervor. Sie wurde nach einer Bi-Kur in 63% erreicht. NAGEL beobachtete bei 58 positiven Sekundärfällen 49mal Negativierung (84%). Nachuntersuchung an 79 Kranken ergab mit Bismogenol 65mal negative Wa.R. BÄCKER hatte bei 51 Fällen von Frühsekundärlues 50% Negativierung. DE FAVENTO stellte bei 84 Sekundärfällen 23 klinische und serologische Heilerfolge fest = 25%. GUSMANN und RUBIN sahen 77% —Wa.R., MARTINO aber bei 39 Fällen nur 11mal = 27%. TRYB und BEUTL konnten mit Trépol unter 66 stark positiven Fällen 37mal die negative Reaktion (56%) mit Bi erzielen. 14 blieben + und 15 ++++. Das Material ist wegen der Beobachtungsdauer von mehr als 1 Jahr wertvoll. Die lange fortgesetzte Kontrollmöglichkeit ergab eine hohe Beständigkeit bei verhältnismäßig langsam erfolgter Negativierung. STEEGMÜLLER erreichte bei manifester Lues II unter 50 Fällen 26 —Wa.R. (50%), 4mal ±, 20mal ++++. Von letzteren wurde später noch 1 Fall negativ.

FELKES weitere Beobachtungen ergaben 64% —Wa.R. bei Lues II.

BIEDER sah bei 8 Fällen (es dürfte vorwiegend Lues II vorgelegen haben) mit reiner Bi-Kur 1 Negativierung, 4 Besserungen, 3mal unveränderte Wa.R. Aber auch hier wurden nach 4—6 Wochen 2 Fälle negativ, also im Verhältnis 8 : 3.

JOSEPH erreichte mit Spirobismol bei 52 Fällen von wassermannpositiver Lues I und II 35mal nach der Kur und noch 17mal 4—6 Wochen später (100%) Negativierung der Wa.R.

WECKESSER (vgl. auch später) meldet mit Bismogenol 25% —Wa.R. STERLING (zitiert nach HECHT) berichtet über 72% negativ gewordener Reaktionen nach Bi (CL. SIMONS große Statistik über 203 manifeste seropositive Früh-lues gibt 133mal —Wa.R. = 63%).

Aber demgegenüber gab es auch Berichte über gelegentlich schlechte Einwirkung auf die Wa.R. PRATERS Fall blieb trotz seiner Überdosierung von 10 g Bismogenol innerhalb von 3 Tagen wassermannpositiv. MÜHLE griff ebenfalls schon bald zur Kombination mit As, weil mehrfach die zunächst günstig beeinflusste Wa.R. wieder nach der positiven Seite umschlug. NEUENDORF hatte bei frischer Lues II von 16 Fällen zunächst nur 4 Negativierungen. So begannen nunmehr die Prüfungen der Kombinationserfolge auf die Wa.R., sowohl von Bi + As, wie Bi + Hg. Mit zu den ersten systematischen Untersuchungen gehört GUTMANNs Zusammenstellung nach Nadisan + Neosalvarsan. Von frischen 33 Lues II-Fällen wurden 23 negativ, 3 schwach positiv, 7 blieben ++++. Eine Zusammenfassung seiner sämtlichen (73) Luesfällen ergab bei einer Bi + As-Kur als unmittelbaren Effekt 57% —Wa.R. Abgeschwächt positive Reaktionen zeigten 22%, unverändert positiv blieben 23%.

HOFFMANN und SCHREUS behandelten 45 seropositive Lues II, kombiniert mit As + Bi. Nach der 1. Bi-Kur ergab sich für Wa.R. 22 Negativierungen (49%), 7 Fälle (15%) blieben ++++. 12 wurden + (27%), 4 erreichten ± (9%). Von 16 Fällen, die noch nach einem Vierteljahr weiter kontrollierbar waren, hatten 7 negative Wa.R., 3 waren stark positiv. Beide Autoren bemerken dabei (SCHREUS bereits 1923), daß bei der Kombination von Bi + As eine gegenseitige Steigerung der Wirkung nicht immer zu erkennen ist, „ja mitunter sogar der Anschein entsteht, als ob die Mittel sich bezüglich ihrer Wirkung auf

Spirochäten und Seroreaktion gegenseitig ein wenig hemmen könnten. Ob dieser Eindruck tatsächlich zutreffend ist, möchten wir wegen der Seltenheit solcher Beobachtungen aber noch dahingestellt sein lassen.“

Jedenfalls wollen HOFFMANN und SCHREUS aber keinesfalls „von der sonst bewährten gleichzeitigen Anwendung so trefflicher Mittel, die nebeneinander gut vertragen werden“, auf Grund ihres Eindrucks, abgehen. Besonders interessant ist diese Äußerung, weil, wie beiden Autoren erst später bekannt wurde, EHRLICH und RÖHL 1909 bei einem Tierversuch gefunden hatten, daß Trypanosomen durch Behandlung mit Arsenikalien (Arsacetin usw.) zugleich gegen Wismut (zitronensaures Bi-Salz) fest wurden.

Eine Nutzenanwendung auf die Menschenlues ist aber insoferne abzulehnen, als ja gerade bei den arsenfest bzw. -resistent gewordenen Fällen das Bi seine Haupttriumphe feiert, auch wenn es unmittelbar nach den As-Kuren zur Anwendung kommt.

BIEDER hatte unter 52 vorwiegend frühmanifesten Fällen am Ende der Bi + As-Kur 20 Negativierungen, zu denen nach 4—10 Wochen noch 7 kamen, also 50%.

TRYB und BEUTL sahen bei Trépol + Neosalvarsan von 26 wassermannpositiven Fällen nach 3 Monaten klinische und serologische Symptommfreiheit in 92%.

WECKESSER erreichte am Material der Marburger Klinik im Gegensatz zu seinen bereits erwähnten 25% bei reiner Bi-Kur, 75% —Wa.R. nach Bi + As. NATHAN hatte 80% —Wa.R. bei seropositiver Frühluas.

HECHT sah bei 62 Fällen 16 (= 19%) positiv bleiben, 14 (= 22%) blieben negativ. 6 Fälle (= 10%), die zu Kurbeginn negativ gewesen waren, wurden positiv. 22 (= 36%), die zu Beginn + Wa.R. gezeigt hatten, wurden negativ. 6 Fälle (= 13%) zeigten während und nach der Bi + As-Kur positive Schwankungen.

Dieses immerhin nicht gerade befriedigende Resultat war für HECHT bestimmend, dem Hg in der Kombination mit Bi eine breitere Anwendung zu verschaffen, als es jetzt vielfach üblich ist. Er bevorzugt dabei das *Kalomel*. In 2 ccm Spritze wird 0,2—0,3 Kalomelöl Köpp (10%) aufgesogen und dann 1,6 bzw. 1,7 Bismogenol zur einzeitigen Injektion nachgezogen.

Wie für HECHT, so war auch für EHLERS die Einwirkung auf die Wa.R. bestimmend, als er schon damals die Verbindung von Bi (Jodchininbi) mit der Hg-Schmierkur empfahl. Erinert sei hier an TRYBS schon berichtete glänzende Erfolge in bezug auf Wa.R. bei seinen 8 wassermannpositiven P.A. nach Bi + Hg-Schmierkur.

c) Latente seropositive sekundäre und tertiäre Lues.

Exakte Angaben sind hier, wie auch bei Lues III wegen der Verschiedenartigkeit der einzelnen Fälle schwierig zu erhalten. Es ist ja bekannt, wie verschieden — man möchte fast sagen launisch, — besonders bei längerem Bestand latenter Lues die Wa.R. sich verhält.

STEEGMÜLLER erreichte nach Nadisan bei 31 Fällen 14mal Negativierung, 2mal + Wa.R. 15 Fälle blieben +++. Von diesen wurden dann nachträglich noch 2 negativ (Sa. 50%). LAUERBACH sah von 30 positiven Latenzfällen und 2 ± Fällen nach 1. Bismogenolkur 10mal —Wa.R., nach 2 Kuren 8mal —Wa.R., nach 3 Kuren 6mal —Wa.R., nach 4 Kuren 1mal —Wa.R. (im ganzen 83%). Die restierenden 7 Fälle blieben ±.

Die Resultate divergieren bei den vielen Untersuchungen, je nach der Zahl und Art der vorhergegangenen Kuren und der Zeit nach der Infektion, so daß, wie oben angegeben, es sich erübrigt, Einzelzahlen zu bringen.

Für das Tertiärstadium mit und ohne klinische Symptome, aber mit positiver Wa.R., hat CL. SIMON 112 Fälle zusammengestellt. Hiervon wurden nach *einer* Bi-Kur 56 (= 49%) wassermannnegativ. Auch hier betont der Autor die Beständigkeit der erreichten —Wa.R.

Bisher ist stets nur die Wirkung von intramuskulären öligen Depotspritzen berücksichtigt worden. Die mangelhaften Erfolge wässriger Bi-Lösungen auf intramuskulärem Wege ergaben sich schon aus den ungünstigen Resultaten RAZINOWSKIS nach Luatol (wässrigem Bi-Tartrat): 5 wassermannpositive P.A. und 22 Fälle von Lues II blieben serologisch unbeeinflusst.

f) Intravenöse Wismutmethodik und Wa.R.

Schon PAUTRIER, welcher mit seinen intravenösen Wismutinjektionen große Erfahrung sammeln konnte, mußte zugeben, daß diese Methode „plus lente et moins stable“ gegenüber der Wa.R. wirke. EVENING bekennt sich nach seinen intravenösen Wismulenerfahrungen

als Anhänger der Depotkur. KALLMANN dagegen sah bei demselben Präparat 7 seronegative P.A. nach 0,36—0,65 Bi ihre Reaktion beibehalten. Von 4 seropositiven P.A. wurden 3 negativiert. Von 20 floriden Sekundärfällen wurden 13 am Kurende negativ, 3 folgten später und nach Hinzufügen von noch 4 Wismulenspritzen à 0,05 kamen 2 Negativierungen dazu.

Viel ungünstiger lauten die analogen Berichte BRUCKS und WEINBERGS. Bei reiner intravenöser Wismulenkur in 23 seropositiven Frühfällen blieb Wa.R. unverändert stark 6mal, abgeschwächt positiv 11mal. Negative Wa.R. erfolgte nur 6mal (27%).

Die Kombination mit As in Mischspritze vermochte diesen Autoren etwas bessere Resultate der Wa.R. zu bringen. In 19 seropositiven Frühfällen blieb Wa.R. unverändert stark 2mal, abgeschwächt positiv 9mal. 8mal erfolgte Negativierung (40%).

Etwas besser war PORTMANNs Ergebnis bei Bi-Diasporal, jedoch nur bei dem erst gelieferten Präparat, das bei besserer Wirkung auf Wa.R. schlechter vertragen wurde als das spätere feiner dispergierte (aber auch wirkungsschwächere) *Wismutdiasporal*. Von 31 durchbehandelten Fällen wurde Wa.R. in 65% negativ, 10% schwächer positiv, 25% blieben unverändert stark positiv. BARDACH äußert sich bei Wismutdiasporal nicht näher über die Wa.R., nur daß sie bei einem wassermannnegativen P.A. später umschlug. DYBOSKI hatte mit Wismutdiasporal bei 20 Fällen 33% Negativierung. MRAS konnte 10 intravenös mit Pallicid behandelte Frühfälle nachkontrollieren. 6 waren durchschnittlich 4 Monate nach der Kur negativ — auch klinisch symptomfrei — geblieben. Fall 7 (Liquorlues) zeigte ein Seroezidiv; die restlichen 3 Fälle zeigten 4 Monate nach der Kur je 1 Papel, 1 Sero- und 1 Meningorezidiv (60% — Wa.R.). In 20 Fällen wurde intravenös Pallicid + As gegeben (2,85—3,45 Neo + 200—300 ccm Pallicid). 17mal wurde Wa.R. negativ (85%). Von 4 positiven Liquorbefunden wurden 3 negativ. Nachkontrolle von 14 Fällen ergab 10 mal — W.R. Aber dieser an sich gute Befund wird eingeschränkt durch das Wiederauftreten von der bei der ersten Kur nicht völlig beseitigten positiven Sero- und Liquoreaktion zweier Fälle, sowie von zwei Papelprezidiven, von denen das eine zugleich mit einem Meningorezidiv auftrat.

Bei intravenösen Salluenspritzen fanden EDM. HOFMANN und UHLMANN keine gleichmäßige Wirkung. Seronegative P.A. blieben ohne positive Schwankung negativ. Von 11 sekundärluetischen Fällen zeigten sich 3 *völlig refraktär*. Andere wurden zum ersten Mal beim Kurende dauernd negativ; 1mal dagegen wurde die Wa.R. schon am 6. und 1mal am 15. Behandlungstage negativ.

Wesentlich besser bzw. einheitlicher waren die vorher erschienenen Ergebnisse von KÖNDGEN und MEISSNER. Aber hier ist vielfach neben der intravenösen Methodik das Salluen auch intramuskulär zur Anwendung gekommen, daher für die vorhergehende Frage der ausschließlichen intravenösen Bi-Wirkung auf Wa.R. nicht zu verwenden.

HUGO MÜLLER und KOHLENBERGER haben 106 Fälle von Lues I und II ausschließlich mit intravenösen Nadisanpräparaten behandelt. Ergebnisse finden sich auf S. 384—385.

GUTMANN bringt bei der Anwendung der gleichen Präparate, z. T. auch als Mischspritze mit As, wegen der geringeren Zahl seiner Fälle keine genaueren Angaben der Wa.R.

LUCKE sah bei Bismuto-Yatren-Salvarsan-Mischspritze die Mehrzahl seiner Fälle wassermannnegativ werden.

PAWLAS konnte bei seiner starken Kur mit intravenösen Mischspritzen (Luatol 0,0535 Bi pro Dosi + Novarsenbenzol) in Verbindung mit intramuskulären Bi-Injektionen sehr gute Wirkung auf Wa.R. erzielen. 5 seronegative P.A. blieben erhalten, 3 seropositiv gewesene wurden mit 6monatlicher Kontrolle negativ. Von den gesamten 39 Fällen (25 Lues II) entzogen sich 2 der Behandlung. Die übrigen wurden negativ.

Für die Frage der intravenösen Bi-Wirkung auf Wa.R. können diese Fälle wegen der Kombination mit intramuskulären Bi-Spritzen jedoch auch nicht direkt herangezogen werden, ebensowenig, wie die Ergebnisse ENGELHARDTs, der *einzeitig intravenös-intramuskuläre* Injektionen mit *Bismuto-Yatren A* und *B* verwendete. Auch hier wurde die Seroreaktion fast so intensiv beeinflußt wie bei As-Hg-Behandlung, bei 4 monatlicher Beobachtungszeit.

Zusammenfassung. Wenn auch ohne weiteres anzunehmen ist, daß die Differenzen in der Dosierung der Präparate sowie ihre speziellen Eigenschaften eine Rolle spielen bei dem verschiedenen Resultat der Untersucher, so ist doch aus den mitgeteilten Zahlen ersichtlich, daß eine *günstigere* Wirkung der intravenösen Bi-Injektionen auf die Wa.R. als sie durch die ungefährliche Bi-Depotbehandlung geboten wird, unbedingt nicht vorliegt. Im Gegenteil ist bei einem Teil der Autoren ein beträchtlich geringerer Erfolg verzeichnet, und nicht genügend auf Dauerwirkung geprüft.

Die verhältnismäßig guten Resultate betr. der Wa.R. werden meist erst erzielt durch Hinzuziehen des Salvarsans oder der intramuskulären Bi-Methodik mit oder ohne Salvarsan. Dazu kam mehrfach die nicht spezifische Reiztherapie des Yatrens.

g) Intramuskuläre Wismutmethodik und Wa.R.

wurde in den verschiedenen Stadien der Lues von LERI, ANDRÉ, TZANCK, PÉROU bei 311 Fällen geprüft, im Vergleich zur Wirkung der Arsentherapie. Bei As bleibt die Wa.R. unverändert positiv einmal unter 5 Fällen (48:276), bei Bi einmal unter vier Fällen (24:96), als Gesamtergebnis sämtlicher Fälle berechnet. Im einzelnen ergab sich folgendes Zahlenverhältnis von + Wa.R.: -Wa.R. Bei Lues I nach Salvarsanbehandlung 1:18, nach Bi 1:6 (!). Bei Lues II nach Salvarsan 1:6, nach Bi 1:4,3. Bei Lues III nach Salvarsan 2:4, nach Bi 2:3. Demnach schwindet die hohe Überlegenheit, die Salvarsan während des Frühstadiums unbestritten in bezug auf die Wa.R. besitzt, im Spätstadium. Dazu kommen die schon mitgeteilten Berichte vieler Autoren über die hohe Beständigkeit der Wa.R. nach Bi.

Die Wirkung auf *As- bzw. Hg-refraktäre Wa.R.* wurde schon gleich nach Einführung der neuen Therapie reichlich geprüft, da ja gerade diese Fälle zunächst der Bi-Kur unterworfen wurden. CL. SIMON stellte 8 Fälle von Lues II—III zusammen, die trotz 2—6 As- und zum Teil außerdem auch Hg-Kuren + Wa.R. darboten. Von ihnen wurden 3 negativ, ein Fall zeigte nach erfolgter Negativierung wieder schwächste + Wa.R. Weitere 14 Fälle stellten LE BLAVE und DEUMAT zusammen. LERI und Mitarbeiter (s. oben) fanden von 9 As-Versagern im Frühstadium achtmal, im Tertiärstadium von 6 Fällen fünfmal Negativierung der Wa.R. nach Bi.

MCCAFFERTY und GREGOR LAWRENCE behandelten 25 Fälle mit Bi, deren Blut trotz 1—5 jahrelanger As- und Hg-Therapie nicht dauernd negativiert war. Nach einer Bi-Kur waren von den 25 Fällen 12 + Wa.R., 8 ± Wa.R., 5 -Wa.R. Am schwersten beeinflussbar waren die am reichlichsten mit Ag und Hg traktierten Fälle (vielleicht sind sie aber auch gerade wegen besonderer Hartnäckigkeit mit so reichlichem As und Hg behandelt worden). Die günstige Einwirkung von Bi auf die seropositivbeständige Syphilis führt COWEN darauf zurück, daß, im Gegensatz zum Salvarsan, Bi (wie Hg und Jod) die Antikörperbildung anregt. In diesen Fällen empfiehlt sich Jahre hindurch Bi- (und Hg-) Kuren zu wiederholen. Sie werden besser vertragen als kontinuierlich verabreichtes Salvarsan.

h) Provokation der Wa.R.

durch Bi wird gelegentlich jedem, der viel mit diesem Mittel arbeitet, zu Gesicht kommen. Wenn aber CL. SIMON sie als häufig bezeichnet, tritt sie doch unseres Erachtens wesentlich seltener auf als nach As und kann kaum zu therapeutischen Schlüssen herbeigezogen werden. Die Provokation wird vielfach erwähnt, z. B. von BIBERSTEIN und BIEBER. HUGO MÜLLER und KOHLENBERGER sahen sie wie andere auch nach *intravenösen Injektionen*.

16. Theorie der Wismutwirkung. Bismoxyl.

(Näheres LOMHOLT, Seite 236—240.)

LEVADITI und YAMANUCHI hatten festgestellt, daß Atoxyl in vitro keine Trypanosomen vernichtet, dagegen stark trypanocid wird nach Mischung mit frischem Kaninchenleberextrakt bei 37°. Dieses *Trypanotoxyl* wird angesehen als arsengebundenes Toxalbumin, wie es sich der infizierte Organismus mit Hilfe des Atoxyls zum Kampfe gegen die erfolgte Injektion herstellt. Nachdem LEVADITI für *Antimonderivate* ähnliches festgestellt hatte, prüfte er die *Bi-Präparate* daraufhin. Vorher war festgestellt, daß Bi wie Atoxyl in Verbindung mit *Serum* kein Parasitocidie ergab: In vitro konnten die Bi-Seren 2—24 Stunden nach der Einspritzung keine Tötung bewirken.

Wismutsalz aufgelöst in isotonischer Kochsalzlösung oder Aufschwemmung feinst verteilten Bi-Salzes wurde von *Levaditi* mit gleicher Menge Organextrakt gemischt, am besten mit Leber. Diese Extrakte werden gewonnen durch Zusetzen von 2 Teilen Kochsalzlösung auf einen Teil Organextrakt. Bi-Organextrakt im Brütöfen bei 37° mehrere Stunden gehalten, zeigt nunmehr starke trypano- und treponemocide Wirkung in vitro. Diese Bi-Organverbindung wird von *LEVADITI* *Bismoxyl* genannt (*Toxalbumine bismuthique*). Sie kann gewonnen werden aus Bi + Leber, Lunge, Hirn, Nieren, Nebennieren, Eierstock, Milz, Thymus und am schwächsten aus Muskeln. Hierbei ist die Tiergattung, der das Organ entstammt, im allgemeinen gleichgültig. Diese Organextrakte enthalten demnach eine organische Substanz, *Bismogen* genannt (nicht völlig hitzebeständig), welche sich mit Bi verbindet. 0,0005—0,001 K-N-Bi-Tartrate genügen im *Bismoxyl* zur Abtötung der *Pallida*. Dagegen bildet sich kein *Bismoxyl* aus gewaschenem Blutkörperchenserum, defibriertem Blut, Hefe, Hühnereiweiß oder -eigelb. Über ein gewisses Optimum hinaus ist ein weiterer Zusatz von Bi ohne Einfluß auf die einmal erreichte Stärke der spirochätociden Wirkung. Wird diese flockenreiche *Bismoxylsalzlösung* durch Chamberland filtriert, so ergibt das flockenfreie Filtrat (überschüssiges Bi) keine Wirkung, während die *Toxalbuminwismutflocken* (*Bismoxyl*) noch im trockenen Zustande bis zu 125 Tagen (Leberorgan + Bi) spirochätocid bleiben.

Das Bi-Quantum ist in dem durch die Bindung an Leberextrakt erhaltenen reaktivierten Zustand in kleinsten Mengen enorm wirkungsvoll. Dosis curativa pro Kilogramm Kaninchen ergab im besonders günstigen Falle von *Bismoxyl*-behandlung die minimale Dosis 0,00031 Bi pro Kilogramm. Diese geringen Spuren von Metall dürften nach *LEVADITI* und *GIRARD* als Katalysator gegenüber den spirochätocid wirkenden Organen funktionieren. *KADISCH* konnte *LEVADITI*'s Versuche nicht bestätigen.

FOURNIER, *GUÉNOT*, *SCHWARTZ* und *YOVANOVITCH* haben aussichtsvolle Versuche mit *Bismoxyl* als Therapeuticum unternommen. Das Neue der Methode liegt darin, daß nach *LEVADITI* hier der Körper kein eigenes *Bismoxyl* zu bilden hat, sondern die körperfremde tierische Eiweißwismutbindung fertig geliefert erhält. Damit ist aber zugleich die Gefahr der Shockwirkung gegeben. Tatsächlich treten schmerzhaft Lokalerscheinungen, Erytheme, Urticaria, Abgeschlagenheit u. a. m. auf. Aber klinische Symptome und Wa.R. wurden in bemerkenswerter Weise beeinflußt. Die praktischen Ergebnisse entsprechen den Laboratoriumsversuchen *LEVADITI*'s auch darin, daß sich die Leberbismoxyle am stärksten wirksam zeigten. Weitere Versuche derselben Autoren mit *Wismutnucleinen* schlossen sich an; *NAVARRO* und *BEJANARO* mischten Bi-Tartrat mit Milch und machten die gleichen therapeutischen Erfahrungen, wobei sie aber als eigentliches Agens nicht das Bi, sondern die Proteinschockwirkung annehmen.

Diese ganzen, für den Mechanismus der Bi-Wirkung bedeutungsvolle Fragen werden im Vordergrund des Interesses bleiben. Für die Dosierung spielen sie eine wesentliche Rolle. Denn, wie schon im Experiment festgestellt, sind minimale Bi-Dosen notwendig. Bei 2 Serien à 12 intramuskulären Spritzen mit Leberbismoxyl beträgt die Gesamtmenge Bi allerhöchstens 0,7. Daß diese kleine Menge, gegenüber den sonst notwendigen viel höheren Bi-Quanten therapeutisch wirkungsvoll ist, läßt die Wahrscheinlichkeit von *LEVADITI*'s Theorie außerordentlich groß werden.

Es ist durchaus möglich, daß, andererseits um so geringe Bi-Mengen an das Körpereweiß zu binden, beträchtlich größere Quantitäten dem Organismus als Depot zwecks Verarbeitung zugeführt werden müssen. Ähnliches ist ja von anderen Mineralien, z. B. Calcium bekannt.

17. Wasser- und Lipoidlöslichkeit der Wismutpräparate.

KOLLE zeigte, daß einige *wasserunlösliche* Bi-Verbindungen bei intramuskulärer Anwendung mit geringerem Bi-Quantum einen größeren Heilerfolg und zugleich besseren chemotherapeutischen Index darboten, als *wasserlösliches* Trépol. Als ein Grund dafür ist anzunehmen, daß die wasserlöslichen Präparate zu schnell resorbiert und dann über die Niere ausgeschieden werden.

KÜRTHY und MÜLLER zeigten in der Tat die besondere Neigung der Bi-Verbindungen bei dem Überschuß an ClNa in den Säften komplexe im Harn lösliche Salze zu bilden. Werden dagegen *wasserunlösliche*, aber *öllösliche* Präparate intramuskulär gespritzt, so erfolgt sehr *protrahierte* Ausscheidung kleinster Bi-Mengen in Harn und Stuhl.

NATHAN u. HERMANN stellten sich die Bedingung, die Bi-Therapie durch eine Wismutverbindung zu verbessern, die „so lange fest verankert bleibt, bis es im Organismus unter Umgehung der wasser- (und Harn-) löslichen Komplexsalzbildung an den Ort seiner Wirksamkeit gelangt ist. Um eine möglichste Aufnahmefähigkeit dieses *wasserunlöslichen* Bi zu gewährleisten, wird eine *Lipoidlöslichkeit* mit feinsten Dispersion mittels *Lecithin* erstrebt.

Es gelang ihnen auf diesem Wege die spirochätocide Kraft lipoidunlöslicher Bi-Präparate (Quinby, Milanol u. a.) im Tierversuch um das 3—4 fache und mehr zu erhöhen.

Als besonders geeignet erwies sich den Verff. das durch Lecithin dispergierte und lipoidlöslich gemachte *Jodchininwismut* (HOMBURG 194), Neobismol).

Zugleich ist die Bi-Ausscheidung im Harn bei Durchführung dieses Prinzips verändert. Nach ziemlich gleichmäßigen Tagesmengen — es fanden sich nie Kurven wie bei unlöslichem Hg — geht hier die Ausscheidung durch die Niere *schubweise* vor sich. Von besonderem Interesse ist, daß nach einmaliger intramuskulärer Spritze von 2 g dieses wasserunlöslichen, jedoch lipoidlöslichen Bi-Präparats die Ausscheidung durch den *Urin* nach 5 Wochen aufhörte, während die schon vorher als quantitativ überwiegend festgestellte Ausscheidung im *Stuhl* noch geraume Zeit länger dauerte. (Kotausscheidung bis 6 mal mehr Bi, als im Harn.)

Die Bedeutung der *Lipoide* für die Resorption bestimmte in neuester Zeit auch GOUGEROT zur Anwendung einer unlöslichen Bi-hydroxydverbindung mit 87% Bi-Metall in Lipoidsuspension.

Das Studium der *Lecithindispersionsversuche* ist weitgreifend und anregend zur Betrachtung analoger *Quecksilber-Jod-Chininkompositionen*. Zur Zeit sind Versuche mit derartigen Körpern („Spiromerol“) im Gange (HUGO MÜLLER).

18. Gruppierung der syphilido-therapeutischen Wismutpräparate.

Die durch die chemische Industrie erfolgte Überschwemmung der verschiedenen Länder mit Bi-Präparaten ergibt sich aus der Tabelle (HUGO MÜLLER, KOHLENBERGER), die aber auch nicht als absolut vollständig angesehen werden kann.

a) Gruppierung nach LEVADITI.

LEVADITI bildet folgende Gruppen:

a) Metallisches Wismut.

Feinste Suspension von Bi-Metall in isotonischer Lösung. Typen Neotrépol, Sorbismal.

SAZERAC und LEVADITI hatten ihre Versuche zunächst mit einem chemisch zusammengesetzten Körper (Ka-Na-Bi-Tartrat) gemacht und erst nach Abschluß

derselben traten sie an die Frage heran, ob das reine Bi-Metall gleichstarke antisyphilitische Wirkung zu entfalten in der Lage sei. Durch Reduktion ihres Tartrats gewannen sie das Néotrépol, dessen kräftige Wirkung (0,086 Bi pro Kubikzentimeter) schon von FOURNIER und GUÉNOT festgestellt wurde.

Kolloidales Wismut.

Z. B. *Ionoide Fouard, Wismutdiasporal, Salluen* usw.

Als reines Metall enthält das Präparat 100% Bi. Während noch vielfach die Furcht vor der Giftwirkung intravenöser Injektionen bestand, traten LACAPÈRE und GALLIOT schon 1922 mit FOUARDS *Ionoide de bismuth* hervor. Das Eigenartige dieses Präparats beruht darin, daß jedes kolloide Körnchen umgeben ist von einem bei normaler Temperatur starren Medium, wodurch die kolloidale Suspension gewährleistet wird. Durch Erwärmung schwindet dieser „Stabilisator“.

Weiteres über intravenöse Behandlung, sowie deutsche Präparate vgl. in besonderem Kapitel.

Amalgame von Quecksilber mit metallischem Wismut. Diese Verbindungen finden später ebenfalls eine besondere Besprechung.

β) Organische Wismutsalze.

Hierher gehört das erste aller einschlägigen Bi-Präparate, das *Trépol*, ein Kalium-Natrium-Wismuttartrat (etwa 60% Bi). Es wurde ursprünglich als wässrig gelöstes Salz eingespritzt, aber zu schmerzhaft befunden. Nach Veränderung seiner molekularen Formel (näheres vgl. LEVADITI) wurde es unter dem Namen *Trépol indolore* als Suspension in Olivenöl zur Depotinjektion verwendet. In dieser Form, ursprünglich von CHENAL und DOUILHET geliefert, hat das *Trépol* (etwa 0,06 Bi pro Kubikzentimeter) in allen Kulturländern den Prüfstein für LEVADITIS neue Therapie abgegeben. In Deutschland lehnte sich chemisch an das *Trépol* das *Nadisan*, jedoch nicht als Kal.-Nat.-Doppelsalz, sondern in Form von Kaliumbismutyltartrat. Dem *Trépol* stand chemisch nahe das in wässriger Lösung intramuskulär gespritzte *Luatol* und PAUTRIERS *Sigmuth*, das sich für intravenöse Injektionen besonders eignet.

γ) Anorganische Wismutverbindungen.

Hierher gehören die Bi-Hydroxyde, als deren erster Typ das *Muthanol* (0,12 Bi pro Ampulle) aufkam, dessen Eigenart in seiner Radioaktivität besteht (0,1 mg einer Brommesothoriumverbindung pro Kubikzentimeter). Es wurde angenommen, daß besondere Beziehungen der radioaktiven Körper zu den Nervenzellen das Einwirken des Bi auf das Nervensystem erleichtern würde und katalysatorische Funktionen übernehmen könnte. Nun haben aber die Versuche von JEANSELME, sowie von OLMER und ihren Mitarbeitern durchaus keinen Vorzug vor den anderen Bi-Präparaten, speziell bei der Frage der Passage in den Liquor, ergeben. Man kann daher LACAPÈRE vollkommen beistimmen, wenn er die Hinzufügung von einem radioaktiven Körper als wenig berechtigt ansieht, zumal er auch von der angeblichen Wirkung desselben gegen die sog. Wismutanämie, die, wenn auch selten, im Verlauf der Kur auftritt, nichts Günstiges aussagen kann (vgl. LOMHOLT 306, 307).

Dementsprechend hat auch das analoge deutsche Präparat *Casbis* auf diese problematische Radioaktivitätswirkung verzichtet, wie auch das französische *Curalues*.

δ) Jodwismutalkaloide.

Zwecks Feststellung der Ausscheidung des Wismuts bei *Trépol*-(Bi-Tartrat)-Behandlung bediente sich AUBRY des von ihm verbesserten LEGERSSchen Reagens;

statt Cinchonin nahm er Chinin. Es war FOURNIERS Verdienst, das dabei ausgeschiedene rote Jodchininwismut auf seine therapeutische Wirkung hin zu erproben. So entstanden das neben dem Trépol in Frankreich am weitest verbreitete *Quinby* (etwa 26% Bi_2O_3), das *Vijochin*, das deutsche *Spirobismol*, dem noch ein trépolähnliches Tartrat beigefügt ist, das *öllösliche Spirobismol. solub.* und zahlreiche ähnliche ausländische Verbindungen.

Diese Jodwismutkompositionen können mit den verschiedensten Alkaloiden hergestellt werden, bei denen es gelegentlich von Interesse sein könnte, statt Chinin Strychnin, Morphin oder Atropin einzusetzen (vgl. LEVADITI). Über die Zusammensetzung der einzelnen Jodwismutalkaloide und deren Metallgehalt berichten BARDET sowie FRANÇOIS und BLANC.

b) Gruppierung nach ERICH HOFFMANN.

ERICH HOFFMANN grupperte die Wismutpräparate nach folgenden Gesichtspunkten:

Wasserlöslich und in solcher Lösung angewandt: Sigmuth, Neonadisan, Wismulen (intravenös).

Wasserlöslich in Öl- oder Paraffinaufschwemmung, wie Trépol, andere Ka-Na-Tartrate usw. (*intramuskulär*).

Wasserunlöslich. Quinby, Bismogenol, Milanol, Mesurol usw. *intramuskulär*.

Feinst verteiltes metallisches Bi, z. B. Néotrépol oder kolloidales Bi, wie Bi-Diasporal usw. Anwendung ist hier teils *intramuskulär*, teils *intravenös*.

Mischpräparate von wasserlöslichem und unlöslichem Salz, z. B. Spirobismol.

Dazu kämen noch in Öl lösliche Präparate, wie Embial (*intramuskulär*), Spirobismol. *solub.*

c) Bewertung der einzelnen Gruppen.

Während bei Arsen die Wirkung in der besonderen organischen Verbindung beruht, ist bei der Bi-Behandlung das Metall an sich das Ausschlaggebende. Die Auflösung desselben aus seiner jeweiligen Verbindung von mehr oder weniger kompliziertem molekularen Bau ist naturgemäß durchaus verschiedenartig. Damit ergeben sich wiederum die großen zeitlichen Unterschiede der Remanenz bzw. der Ausscheidungsdauer der verschiedenen Präparate.

Die in der molekulären Struktur begründete feststehende Bindung des Wismutmetalls bezeichnet LACAPÈRE als *Fixité intrinsèque*. Ihr stellt er für den gleichen chemischen Körper die *Fixité extrinsèque* gegenüber. Sie beruht auf dem Grade der Alkaleszenz des Serums im Einzelfalle. Da dieselbe bei den verschiedenen Individuen wechselt, schwankt damit auch die *Fixité extrinsèque*. Hierdurch erklärt LACAPÈRE die ungleiche Empfindlichkeit *verschiedener* Personen gegen das *gleiche* Präparat.

Eine *monatelange Remanenz* an sich besagt nichts für die therapeutische Wirkung. Denn einzelne Präparate können nach KOLLE feste Plomben bilden, ohne das wesentliche Teile zur Resorption kommen.

Ferner können besondere molekuläre Bindungen die an sich schon bestehende *Toxizität* des Bi noch erhöhen, und es kann unter Umständen zugleich, infolge erschwelter Abspaltung, die Bi-Wirkung noch geschwächt werden.

Außer dem Bi-Gehalt und der molekularen Bindung desselben ist für die therapeutische Wirkung von Bedeutung die gröbere, feinere oder kolloide Struktur, die Wasser-, Gewebs- und Lipidlöslichkeit, evtl. Schutzkolloid, das Vehikel und die chemische Reaktion.

Zu den festesten Bi-Verbindungen gehören die *Hydroxyde*. Sie entfalten demnach erst langsam ihre Wirkung. Immerhin kann sie sichtbar werden, bevor der Bi-Nachweis im Urin gelingt. Für möglichst schnelle therapeutische Wirkung sind die Hydroxyde nach obigen theoretischen Erwägungen weniger am Platze als dort, wo es sich um eine starke und der langdauernden Ausscheidung entsprechende nachhaltige Wirkung handelt.

LOMHOLT hat durch Wahl einer wässerigen Lösung an Stelle des öligen Vehikels eine schnellere und zugleich starke Bi-Hydroxydwirkung erhalten (vgl. später).

Es hat sich herausgestellt, daß die meisten Kliniker vorwiegend ein bestimmtes Präparat anwenden, und nicht dem Einzelfall oder seinen zeitlich wechselnden Krankheitsbedingungen entsprechend die Indikation der verschiedenen Bi-Präparate anpassen.

Waren die Hydroxyde unter den unlöslichen Präparaten die festesten, so sind die *Jodchininwismutpräparate* wohl die am leichtesten und schnellsten im Organismus resorbierten Bi-Kompositionen. Begünstigt wird die Auflösung in Gegenwart von Alkalien, daher geht sie im Gewebe so prompt vor sich und sie wird trotz des relativ geringen Bi-Gehalts so stark in der Wirkung. Aber sie zeigen z. T. den Nachteil zu schneller Ausscheidung und damit ist ein Zweifel an der Dauerwirkung berechtigt. Daher hat zum Unterschied vom *Quinby* das *Spirobismol*, wie schon mitgeteilt, noch ein Tartrat eingefügt erhalten. Das *Neobismol* (NATHAN und HERMANN) erhielt zugleich mit seiner Lipoidlöslichkeit eine verlängerte Ausscheidungszeit auf dem Wege durch den Darm. Der Jodgehalt, dessen prozentueller Anteil aus der Tabelle zu ersehen ist, prädestiniert diese Kompositionen für die Behandlung tertiärer, im besonderen visceraler- und Neurolues.

Die Schnelligkeit der Resorption des reinen Jodchininbi (z. B. *Quinby*) erlaubt schon nach 3 Wochen Pause zu einer neuen Kurserie überzugehen. Einen wesentlichen Fortschritt der Jodchininbipräparate bietet das öllösliche *Spirobismol solubile*, das bei schnellster Resorption protrahierte Remanenz ergibt (vgl. S. 379). Damit ist aber zugleich ein größerer zeitlicher Zwischenraum zwischen den Kuren bedingt.

Die protrahierte Ausscheidung der Hydroxyde läßt, wenn weitere Bi-Kuren vorzunehmen sind, eine Pause von 6 Wochen als angemessen erscheinen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß zu lange Intervalle, die sich auf noch andauernde geringe Bi-Ausscheidung stützen, von Nachteil sind. Denn Rezidive können auftreten bei noch vorhandenem Depotrest, wenn die im Körper zirkulierenden Bi-Quanten zu klein geworden sind, um therapeutisch bzw. prophylaktisch nachzuwirken.

Die in dem Kapitel „Nebenwirkungen“ mitgeteilten Schädigungen z. T. schwerer Art nach Bi-Hydroxyd in Form von langwierigen Fistelbildungen und Verhärtungen sind bei Casbis nicht beschrieben.

Zwischen Hydroxyden und Jodchininwismutverbindungen sind entsprechend ihrer Ausscheidungsdauer die unlöslichen reinen Bi-Metallpräparate und die zahlreichen organischen und anorganischen Bi-Salze einzureihen.

Bei den *rein metallischen Präparaten*, wie Néotrépol und Sorbismal beruht die energische Wirkung auf der besonders feinen Verteilung des Wismuts, die eine verhältnismäßig schnelle Resorption ohne Abbau komplizierter Moleküle ermöglicht. Während in Frankreich das reine Bi-Metall vorwiegend in Form des eben genannten Néotrépols ausgiebig verwendet wird, hat das zweifellos gleichwertige Sorbismal in Deutschland weniger Anklang gefunden.

Hier überwiegt der Gebrauch von organischen und anorganischen Bi-Salzen, deren Ausscheidungsdauer im allgemeinen etwas hinter den Hydroxyden

zurücksteht, wenn sie auch bei der großen Reichhaltigkeit der hierher gehörigen Präparate untereinander wesentlich differieren dürfte. Zweifellos hat auch gerade die Mittelstellung in der Ausscheidungsdauer mit ihren Konsequenzen die Bevorzugung dieser Präparate bewirkt. Mit der weder zu lockeren noch zu festen Bindung des Bi geht Hand in Hand 1. ein nicht zu rascher Ablauf der Wirkung, 2. genügend schnelle Resorption, um manifeste Erscheinungen zum Schwinden zu bringen; 3. die Möglichkeit baldigster Neuaufnahme einer Bi-Kur, da die Depots nach etwa 4 Wochen Pause keine Kumulationsgefahren mehr bieten.

Aber stets ist zu bedenken, daß bei den Bi-Salzen nur mittlere Dosen, jedenfalls nicht über 0,1 g Bi zu geben sind, während die langsamer sich abspaltenden Hydroxyde höhere Dosen gestatten. In Frankreich wird auch jetzt noch bei den Bi-Hydroxyden über 0,1—0,2 pro dosi gegeben. Im allgemeinen empfiehlt LACAPÈRE jedoch nicht über 0,12 Bi-Hydroxyd pro dosi zu steigen.

Die schnellste Wismutresorption und -ausscheidung ergibt sich bei intravenöser Injektion wässriger oder isotonischer Lösungen. Es wird später gezeigt werden, daß bei dieser Behandlungsmethode den kleinen Vorzügen größere Nachteile gegenüberstehen, so daß nur besonders gelagerte Fälle für intravenöse Therapie in Frage kommen.

Die nur um wenig langsamere Resorption dieser Präparate bei intramuskulärer Injektion ist zu teuer erkauft durch die Schmerzhaftigkeit der wässrigen bzw. isotonischen Lösungen. (Die Sonderstellung von LOMHOLTS Bi-Hydroxyd ist bereits erwähnt.)

Gleich hinter den gelösten Bi-Verbindungen rangiert in bezug auf Resorption und Ausscheidung das *kolloidale Wismut*. Hier ist, wie beim rein metallischen Bi, damit zu rechnen, daß sehr große Mengen des Präparats zur Aufnahme durch den Organismus kommen, weshalb die Dosierung besonders vorsichtig vorzunehmen ist. Keinesfalls ist aber ohne weiteres anzunehmen, daß mit der bis ins Kolloide gehenden feinsten Dispersion allerkleinster Bi-Teile die therapeutische Wirkung an sich gesteigert wird. GIEMSA und KOLLE negierten im Experiment den Effekt von Bi-Kolloiden. Es ist dabei aber zweifellos ein großer Unterschied zwischen den einzelnen kolloidalen Wismutpräparaten zu verzeichnen.

19. Zusammenstellung der gebräuchlichsten deutschen Wismutpräparate.

Am weitesten verbreitet ist das von DESELAERS als erstes deutsches Bi-Präparat eingeführte *Bismogenol*, eine Bismutylverbindung mit Oxybenzoesäure, also ein Salicylderivat (59—60% Bi-Gehalt). Die Ampulle enthält 0,05 bis 0,06 Bi. Die Injektionen sind so gut wie schmerzlos: der therapeutische Erfolg ist gut. DESELAERS betont den Wert des Erwärmsens auf Körpertemperatur zur Beschleunigung der Resorption. Eine toxische Wirkung ist auch bei größeren Dosen nicht zu fürchten. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung PRATERS (vgl. auch den Abschnitt Nebenwirkungen) der enormen Überdosierung von je 10 ccm Bismogenol innerhalb von 3 Tagen ohne Schädigung, (außer geringgradiger und gutartiger Stomatitis). Wenn gelegentlich über Nebenwirkungen des Bismogenols berichtet wurde, dann ist zu berücksichtigen, daß die Zusammenstellung der in deutschen Fachabteilungen gebräuchlichsten Bi-Präparate ergeben hat, daß Oktober 1926 über die Hälfte derselben das Bismogenol, wenn auch zum Teil daneben noch andere Präparate, verwenden. Bei der überwiegenden Zahl von Injektionen ist naturgemäß eine an sich seltene Wismutschädigung eher bei Bismogenol als den anderen viel weniger verwendeten

Präparaten zu gewärtigen. RITTER und LAUERBACH heben besonders die Unschädlichkeit des Bismogenols hervor. STEINCKE findet in der Literatur nur 2 schwere *Stomatitisfälle* vor bei SEEDORF und SMECHULA (vgl. Nebenwirkungen), und nur gutartige Nierenstörungen. Eine schwere *Hautschädigung* in Form einer nässenden fast universellen Dermatitis nach Anwendung dieses Präparats schildert KERL. Als Besonderheit ist nur die in einigen Fällen beobachtete Folgeerscheinung nach versehentlicher *intra-arterieller* Injektion zu bezeichnen: die feinen Krystallnadelchen des Bismogenolpräparats haben hier zu schmerzhaften *Capillarembolien* geführt. (Näheres vgl. Nebenwirkungen).

Wenn DESELAERS meint, daß bei *Tartraten* auf Grund der toxischen Wirkungen der Weinsäure Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gliederschmerzen, häufiger als beim Bismogenol beobachtet werden, so ist zu berücksichtigen, daß in Frankreich anfänglich überdosiert wurde, während bei jahrelangem Gebrauch des deutschen Tartrats *Nadisan* (seit 1922), kein Unterschied zwischen diesem und dem Bismogenol festgestellt werden konnte.

Dagegen war dem *Nadisan* (HUGO MÜLLER), einem Bismutyltartrat, die ihm anfangs infolge seiner Wasserlöslichkeit anhaftende Schmerzhaftigkeit bei der Verbreitung trotz seiner notorisch guten Erfolge hinderlich. Durch molekulare Umstellung wurde es dann als Bismutylkaliumtartrat, mit kolloidalem Wismuthydroxyd gesättigt, in den Handel gebracht. Trotz seiner nunmehr dem Bismogenol völlig gleichstehenden Schmerzlosigkeit hat es nicht die seiner Wirkung entsprechende Ausbreitung gefunden. Der Bi-Gehalt beider Präparate ist annähernd derselbe, beide sind in Öl suspendiert. Die übliche Dosierung von 1 g kann unbedenklich überschritten werden bis 1,5 g.

Nadisan solubile und *Neonadisan* haben dazu beigetragen, die Kenntnisse über *intravenöse* Bi-Therapie zu bereichern, während die deutscherseits erfolgten Beobachtungen über die allgemeinen Grundlagen der Wismuttherapie ebenfalls an der Hand des *Nadisans* gewonnen wurden. Die von DESELAERS für Bismogenol festgestellte Keimfreiheit in offenstehendem Gefäß findet sich auch bei *Nadisan*¹.

Milanol, trichlorbutylmalonsaures Bi, früher als Salbe bei Ekzemen usw. angewandt, wurde von FELKE in die Syphilistherapie eingeführt. Das 6% Bi enthaltende Präparat ergab verstärkte Wirkung durch Dosierung auf 1,5 ccm pro Spritze. Mittels des *Milanols* wurden die wertvollen Beobachtungen der Epitheldesquamation der Harnkanälchen im Laufe der Bi-Kur zuerst beobachtet und von FELKE in ihrer prämonitorischen Bedeutung für spätere Nierenschädigungen erkannt. Daraufhin baute er seine Behandlung auf, die sich aus „Wismutstößen“ mit zwischenliegenden etwa 2 wöchentlichen Pausen zusammensetzte zwecks Schonung der Niere. Weitere Beobachtungen haben ergeben, daß unter fortgesetzter Kontrolle solche Pausen entbehrlich sind.

Bisuspen (6% Bi) dürfte dem Bismogenol chemisch als Subsalylylat nahe stehen. Bei dem kleinen Quantum der bei kongenitaler Lues verwendeten *Bi-Suspensionen* ist eine exakte Dosierung stets von höchster Wichtigkeit. LANGERS *Bisuspen* für Kinder enthält nur 1,2% Bi, so daß die Einspritzungen hier von etwa 0,1—1 ccm steigend eine relativ sichere Dosierung gewährleisten.

Auch andere Präparate, wie z. B. *Milanol* und das lösliche *Embial* werden in besonderer Kinderdosierung geliefert.

Bismophanol (Phenylcinchoninsaures Bi) entfaltet trotz mäßigen Bi-Gehaltes (5%) eine gute Wirkung.

Diesen fünf- bis sechszehnten Präparaten stehen eine Reihe wesentlich stärkerer etwa 10%iger Wismutkompositionen gegenüber, die an sich ihres

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Die *Nadisan*präparate sind bedauerlicherweise aus dem Handel gezogen.

hohen Bi-Gehaltes wegen mit größerer Vorsicht anzuwenden sind. Dazu kommt aber noch die hier besonders notwendige Rücksichtnahme auf die verschiedene Resorptionsgeschwindigkeit, um bei dem starken Bi-Gehalt eine Kumulation mit den nicht immer leichten Folgen zu vermeiden.

Casbis als 10⁰/₀iges Bi-Hydroxyd empfiehlt sich entsprechend der seiner Molekularstruktur zuzuschreibenden langsameren Ausscheidung besonders zu Dauerkuren.

Auch *Casbis* hat bei einer *einmaligen* wesentlichen Überdosierung von 15 g (BRUCK, vgl. *Nebenwirkungen*) seine relative Verträglichkeit dargetan. Gelegentlich beobachtete Nebenwirkungen ändern nichts an seiner Brauchbarkeit.

Das *Mesurool* (10⁰/₀ Bi) soll durch seine Guajakolkomponente (ERICH HOFFMANN, SCHREUS) zugleich hypästhesierend wirken.

Sorbismal, dem französischen Néotrépol entsprechend, zeigt außerordentlich fein verteiltes metallisches Wismut (vgl. S. 375). Seine Wirkung ist, wie die seines französischen Vorbildes, sehr stark und erfordert besonders genaue Nierenkontrolle. Von 90 Fällen *reiner* Sorbismalbehandlung waren am Ende der Kur schon 30 Fälle wassermannegativ (ROSENBERG, PERDELWITZ).

Nach seinem Bi-Gehalt nimmt *Embial* (MULZER, PLAUT) mit 7⁰/₀ eine Mittelstellung ein. Besonderes Interesse bietet es jedoch, weil es zum Unterschied von allen bisher genannten Präparaten keine Suspension, sondern eine rein ölige Lösung darstellt und damit eine absolut exakte Dosierung gewährleistet. Die therapeutische Wirkung ist eine durchaus kräftige (ERTL, LEWITT). Nur bei hartnäckigen klinischen oder serologischen Erscheinungen ist es ganz besonders am Platze. Andererseits ist nicht zu leugnen, daß es nicht immer vertragen wird in Fällen, wo mildere Präparate wie Nadisan gut bekommen waren. Besonders bei schlechten Zahnverhältnissen empfehlen sich schwächere Bi-Kompositionen.

Eine besondere Kategorie der Wismutpräparate bilden die Zusammensetzungen mit *Jod und Chinin* (vgl. S. 375).

AUBRY, der das *Quinby* zuerst eingeführt hat, bezeichnet als Vorzüge des Jodchininwismuts: 1. *In vitro* wird es in schwach alkalischem Milieu leicht zerlegt, 2. *in vivo* wird es dementsprechend unter den unlöslichen Bi-Verbindungen am leichtesten zerlegt und schnell im Harn gefunden, 3. 0,07 Bi-Metall des Jodchininwismuts entsprechend in der Wirkung nach AUBRY 0,12 Bi-Hydroxyd. Es steht also etwa in der Mitte zwischen den metallarmen Kolloiden und den sehr Bi-metallreichen stabilen Hydroxyden. Die außerordentlich gute Verträglichkeit des Chininjodwismuts beruht nach NATHAN-HERMANN auf dem in Vergleich zu anderen intramuskulären Bi-Präparaten für die Darmausscheidung im Verhältnis zur Nierenausscheidung ungewöhnlich günstigen Quotienten 3:1. Die geringgradige Bi-Ausscheidung durch den Harn erklärt zugleich die Reizlosigkeit derselben gegenüber der Niere (RATHERY und RICHARD).

Die französische Pharmakopoe hat neuerdings offiziell ein entsprechendes Präparat aufgenommen unter der Bezeichnung „Suspension d'iodobismuthate de quinine, Suspension d'iodure double de bismuth et de quinine.“ Bi-Chin.-jodid 17, Adeps lan. anhydr. 5, Ol. olivar. 87. 1 cem = 0,17 Bi-Chininjodid = 0,04 Bi (vgl. Tabelle).

Ganz ungewöhnlich ist EFRONS Fall von Chininvergiftung bis zur völligen Taubheit nach einem russischen Präparat „Bijochinol“.

Eine besonders glückliche Vereinigung von dem wasserlöslichen Trépol und dem unlöslichen Quinby findet sich im *Spirobismol*. Die therapeutisch wichtige Verbindung der drei Specifica Jod, Wismut, Chinin, weist auf die Bedeutung des Präparats insbesondere für Visceral- und Neurolues hin. Dazu kommt die erwünschte Beigabe des Campheröls als Schutz gegen Herzschwäche. Das

Präparat ist vielfach im Gebrauch. Bei fetten Individuen verursacht es in einzelnen Fällen leichte Infiltrate. Es empfiehlt sich das Präparat stets besonders langsam und leicht angewärmt zu verabreichen. Bei Injektion von 2 ccm werden damit 0,07 Bi deponiert.

NATHAN und HERMANN'S Versuche, durch Lecithinzusatz das Spirobismol zu verstärken, wurden bereits besprochen (S. 372). Gerade diese Beobachtungen weisen hin auf die Bedeutung von LEVADITIS Bismoxylstudien, sowie auf das Hinzutreten besonderer Faktoren, wie Lipoidlöslichkeit, Molekularaufbau usw.

Wenn sie auch bei dem auf diesem Wege fein dispergierten Spirobismol (H 194 = Neobismol) keinen praktisch greifbaren Erfolg zeitigten, so führten weitere Versuche, lipoidlösliche Präparate zu erzielen, zu NATHAN-HERMANN'S Pentabi = H 196. Es ist in Olivenöl völlig löslich und bei gleicher therapeutischer Wertung wie Embial wesentlich schwächer dosiert (0,045 Bi $\%$). Seine Ausscheidung erfolgt nach genannten Autoren seinem Lecithingehalt entsprechend überwiegend durch den Darm. Leider verhinderte die diesem Präparat innewohnende Neigung zur Gelbildung seine praktische Verwendung. Dieses Präparat wird hier erwähnt, weil es eine Etappe darstellt auf dem Wege zu dem nunmehr gewonnenen, ebenfalls in Öl gelöstem *Jodchininwismut* (vgl. Quinby). Mit diesem *Spirobismol solubile* (0,03 $\%$ Bi) ist ein entschiedener Fortschritt in der Bi-Therapie zu verzeichnen. Bei mindestens gleichbleibender, vielleicht gesteigerter Wirkung — schon bei der anfänglich niedrigsten Dosierung von 0,02 $\%$ Bi wurden augenfällige Erfolge festgestellt — ist durch die völlige Öllöslichkeit die exakte Dosierung eines „Quinby“-Präparats gewährleistet. Die lästige Orangefarbe ist einer matten gelblichen gewichen und an sich weniger störend, weil es sich nicht mehr um ein aufgeschwemmtes Pulver handelt. Im Harn ist Spirobismol solubile bereits nach 2 Stunden nachweisbar.

Während sich für die meisten Bi-Präparate kein besonders günstiger bzw. fester chemotherapeutischer Index feststellen ließ, hatten GLEMSA und SEI im Bi₅ (*Pallicid*) einen zunächst erstaunlich günstigen Quotienten $\frac{C}{T} = \frac{1}{40}$ gefunden (intravenöser Versuch); doch diesem Optimum gegenüber bleibt die Norm $\frac{1}{20}$, in ganz seltenen Fällen sogar nur $\frac{1}{5}$.

Die Versuche sind theoretisch von besonderer Bedeutung, denn *Pallicid* ist ein Natriumtribismutyltartrat und das nahestehende Natriummonobismutyltartrat ergibt $\frac{C}{T} = \frac{1}{4}$. Sie beweisen 1. die hohe Bedeutung der Molekulargruppierung für die Toxizität. 2. Die Schwierigkeiten der Bestimmung des Index bei Bi-Versuchen.

Die Differenz zwischen den drei Tartraten beruht nach SEI auf dem besonders starken Eiweißbindungsvermögen von Bi 5, das schnellstens aus der Molekulargruppierung verschwindet, sich in einen kolloidalen Körper verwandelt und damit die Toxizität so wesentlich herabsetzt.

Pallicid wird neben der öligen Suspension für Depotbehandlung auch in wässriger Lösung intravenös (vgl. S. 369) verwendet. Hier sieht GLEMSA das Hauptfeld seiner Verwendung.

Als weitere intravenöse Injektionsmittel aus der ersten Zeit der Bi-Therapie sind zu nennen *Wismulen*, *Solvitren*, *Bi-Diasporal*. Bei den ersten Präparaten ist je ein Todesfall zu verzeichnen, der sich jedoch (vgl. Nebenwirkungen) nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Bi-Komposition an sich bringen

ließ, nur wurde dadurch das Risiko *intravenöser Methodik* in deutlicher Weise bewiesen. Das Bi-Diasporal als kolloidales Hydroxyd birgt bei intravenöser Anwendung die Gefahr, welche den Kolloiden an sich, je nach ihrer Zusammensetzung (z. B. eiweißartig), mehr oder weniger anhaftet, während für seine intramuskuläre Anwendung die Streitfrage über die Stärke der Wirkung kolloidaler Präparate sowohl aus der Bi- wie Hg-Reihe unentschieden ist. Die Meinungen der Verff. gehen gerade hier sehr weit auseinander. KOLLE und RITZ fanden bei ihrem Bi-Colloid mit der Dosis tolerata von 0,005 pro kg, die der D. tox. (0,0075) nahe kam, keinen therapeutischen Effekt. GIEMAS Versuche waren ebenfalls negativ. Auch QUEYRAT glaubt im Gegensatz zu LACAPÈRE auf Grund seiner schlechten klinischen Erfahrungen mit kolloidalen Hg- und As-Präparaten den entsprechenden Bi-Kompositionen sehr skeptisch gegenüberstehen zu müssen.

Jedenfalls ist das kolloidale Bi bei seinem Verhalten im Organismus weitgehend abhängig vom Grade seiner Stabilität. Hierin liegt zum Teil der Prüfstein für seine Wirksamkeit, wie auch für seine Gefahren (CHISTONI).

Auf besonderer theoretischer Grundlage baute MEMMESHEIMER das *Salluen* (BERING) auf. Hier ist Wismut in löslicher Form adsorbiert von einem wegen Anaphylaxiegefahr nicht eiweißartigen organischen Kolloidkomplex. Das Wismut soll durch diese Adsorption im Gleichgewichtszustand gehalten werden, der sich aber lockert beim Berühren mit Körpergewebe oder Blutbahn bis zum völligen Freiwerden des Bi-Metalls. *Salluen* hat, wie alle Adsorptionsverbindungen (MEMMESHEIMER), *keine feste chemische* Struktur, sondern nur bestimmte Mengenverhältnisse (0,04 Bi + 0,005 As). Da es sich um ein wässriges Präparat ohne Depotbildung handelt, ist kein wesentlicher Unterschied in der Wirkung zwischen intramuskulärer und intravenöser Anwendung. Nach MEMMESHEIMER wird die Bi-Wirkung dieses Präparats verstärkt unter gleichzeitiger Herabsetzung der toxischen Eigenschaft durch die Kuppelung des kolloidalen Bi-Komplexes an Arsen. Der angegebene therapeutische Index bei intravenöser Methode von

$\frac{1}{10}$ wird jedoch von KOLLE als viel zu günstig angesehen. EVERS und ALBRECHT nehmen ihn bei *Salluen* an mit 1 : 2,3, also ähnlich wie bei anderen Bi-Präparaten. Auch lehnen sie ab (vgl. MEMMESHEIMER), daß bei an sich wirksamen intravenös injizierten Bi-Präparaten der chemotherapeutische Index durch Überführung in kolloidale Form erhöht werden könnte.

Klinisch und serologisch bietet das *Salluen*, trotz seines interessanten chemischen Aufbaus, keine wesentliche Vorzüge vor den anderen Bi-Präparaten.

Immerhin ist es wertvoll, für besonders geartete Fälle auch Präparate von besonderem Bau, wie *Salluen*, zur Verfügung zu haben.

Einzeitige spezifische Bi- + Reiztherapie wird geleistet durch Verbindung von *Yatren* mit Bismutyljodoxychinolinsulfonsäure bzw. mit ihrem Natriumsalz. Die Säure kommt als Ölsuspension zur intramuskulären Anwendung (*Bismuto-Yatren A*), das wässrig gelöste Natriumsalz (*Bismuto-Yatren B*) wird intravenös gespritzt. Bei Tabes, wo mit Vorliebe die Reiztherapie herangezogen wird, wären diese Präparate demnach am Platze. ENGELHARDT hat eingehende Versuche intramuskulär und intravenös ausgeführt mit besonderer Berücksichtigung der Ausscheidungsverhältnisse.

Dem *Bismuto-Yatren B* steht das *Neocutren* des Handels nahe.

Im letztgenannten Präparat ist noch Salicylsäure gebunden und als weiterer Katalysator eine geringe Menge Kupfer beigefügt.

Sehr nahe liegen die Versuche, sich durch offizinelle Bi-Verbindungen freizumachen von der fabrikmäßigen *Belieferung mit Injektionsmitteln*. Aber schon

die Schwierigkeit bei Herstellung der Hg-Salze in bezug auf die Feinheit der Suspension usw. und die Güte des Vehikels hat dazu geführt, daß wohl überwiegend fabrikgelieferte Hg-Präparate verwendet werden.

So wird es in der Regel wohl auch beim Bi bleiben. Immerhin empfiehlt LOMHOLT als praktisch Bi-Hydroxyd des Arzneibuchs, Glycerin ää 10, Aq. ad 50. SONNENBERG: Bismutum subnitricum subtt. pulv. 10, steriles Süßmandelöl ad 100 mit 1%igem Novocain nitr. Als einfache Rezeptur werden weiter empfohlen Bi-Subsalicylate, Airol u. a. (vgl. auch Tabelle).

Weitere Fabrikpräparate sind aus der Tabelle zu entnehmen. Hoffentlich wird dieses Überangebot der Industrie sich bald mangels Absatzes ausgleichen und einer kleinen vielleicht verschiedenen Indikationen dienenden Präparatenserie weichen.

20. Intramuskuläre Einspritzung.

a) Ungelöste und in Öl gelöste Präparate.

Die Einspritzungen erfolgen üblicherweise 2 mal innerhalb von 8 Tagen mit 2—3 Tagen Zwischenpause, im ganzen etwa 15 Spritzen in 7—8 Wochen, sofern auch Salvarsan in Anwendung kommt. Eine reine Bi-Kur verlangt mindestens 20 Spritzen. Bei diesem Verfahren wird die Einzeldose nicht verzettelt, die Ausscheidung ist während der Kur dauernd gewährleistet. Sie dauert noch monatelang an, je nach der Eigenart des Präparats. Diese Methodik gewährt auch den Vorteil, daß bei unvorhergesehenen Zwischenfällen, die nicht in der Krankheit begründet liegen, z. B. vorübergehende Abwesenheit des Patienten, die Wirkung dank dem Dauerdepot nicht verloren geht. In Frankreich wird, abgesehen von den etwas wismutärmeren Jodchininkompositionen, im allgemeinen die Einzeldose auf 1 g Bi normiert, bei etwa 20 Spritzen. Zweifellos haben die Franzosen bei Durchführung der ausschließlichen Bi-Kuren wesentlich weniger klinische und serologische Rückfälle zu verzeichnen als die deutschen Autoren, die im allgemeinen mit schwächeren Dosen und prozentuell wismutärmeren Präparaten (Bismogenol, Nadisan, Spirobismol usw.) gearbeitet haben. Dafür gewährleisten diese aber auch eine besonders gute Verträglichkeit. Dazu kommt, daß wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das Wismut mit Salvarsan kombinieren und dabei in der Lage sind durch Verlängerung der Bi-Kur das Quantum Wismut beliebig zu steigern, ohne Gefahr durch Erhöhung der Einzeldose Schädigungen zu erleben.

Wenn unter den deutschen starken etwa 10%igen Bi-Präparaten das *Casbis* besonders gut vertragen wird, so dürfte das mit seiner chemischen Konstitution als Hydroxyd und der damit verbundenen langsamen Resorption zusammenhängen.

Andere gleichstarke Bi-Verbindungen führen nicht zu selten zu Stomatitis, aber, wie wir bei besonderen Fällen der Quecksilbertherapie nicht auf Kalomel oder graues Öl verzichten möchten, können wir für *alleinige* Bi-Therapie im Frühstadium (As-Intoleranz!) unsere Zuflucht nehmen zu hochprozentigen Bi-Präparaten, wie sie bereits angeführt sind (Mesurol, Embial, Sorbismal).

Die im allgemeinen vorhandene Verträglichkeit großer Bi-Mengen wird beleuchtet durch die bereits erwähnten Fälle von versehentlicher enormer Überdosierung von Bismogenol und Casbis ohne wesentlichen Schaden. Zweifellos haben in diesen Fällen besonders günstige Abkapselungen eine langsame Resorption ermöglicht und so vor Schaden bewahrt. BRUCK weist mit Recht auf die unausbleiblichen Folgen eines ähnlichen Mißgriffs bei 10% Hg sal. hin. Immerhin sahen wir selbst bei irrtümlicher Überdosierung eines *löslichen Hg-Präparates*, 6 g Embarin = 0,18 Hg, keinen Schaden. Nach 36 Stunden pro Liter Harn 0,02 Hg, nach 3 Wochen 0,004.

Unbedingt darf für den Beginn der II. Serie nicht die völlige Ausscheidung der Bi-Depots abgewartet werden, wenn es sich um alleinige Bi-Kuren handelt. Denn es können schon manifeste Rückfälle wieder beobachtet werden trotz noch geringer Bi-Restmengen im Harn.

Die Zwischenräume zwischen den Serien hängen ab von der Ausscheidungsdauer der gewählten Präparate und schwanken etwa zwischen 4—7 Wochen. Bei intramuskulärer Methodik sind von vornherein die früher französischerseits empfohlenen wässrigen Lösungen wegen ihrer Nebenwirkungen und ihrer außerordentlichen Schmerzhaftigkeit als nicht mehr zeitgemäß anzusehen.

Schnelle Resorption des Bi bei *niedrigstem Metallgehalt* versprechen die Jodwismutalkaloide (Quinby, Spirobismol) und ferner (bei *höchstem Bi-Gehalt* bis 96%) die rein metallischen Wismutpräparate (Néotrèpol, Sorbismal, Bi-Kolloide). Eine Mittelstellung nehmen die zahlreichen Wismutsalze (Tartrate, Subsaliicylate usw.) ein. Sehr langsam werden die hochprozentigen Bi-Hydroxyde ausgeschieden. BEINHAEUER und JAKOB beobachteten bei Injektion von 0,1 Bi in ölgiger Suspension den Schatten im Röntgenbild. Er verschwand bei Néotrèpol in 5 Wochen, bei Bi-Chinin-Jodverbindung in 4, bei K-Bi-Tartrat in 8 Wochen (vgl. LOMHOLT, Kap. IX—XI).

Mutatis mutandis lassen sich vergleichen Néotrèpol mit Kalomel, die Tartrate usw. mit Hg sal. und die Hydroxyde mit grauem Öl (vgl. Nierenreizung!). Hierin ist auch eine gewisse Handhabe für die therapeutische Anwendung der Bi-Präparate gegeben.

Um bei der genannten Vergleichung der Bi- und Hg-Präparate zu verweilen, haben wir nach Néotrèpol (vgl. Kalomel) bei kräftigen Männern, trotz aller Vorsicht, Nephrosen gesehen und trotz LOMHOLTS besonderer Befürwortung der Hydroxyde haben wir auch bei ihnen gelegentlich Unzuträglichkeiten erlebt, jedoch nicht nach Anwendung des Lomholtpräparats (S. 384).

Therapeutisch erschienen die *Hydroxyde* bei *frischen* Krankheitserscheinungen, entsprechend der langsamen Resorption, den Tartraten (Nadisan) unterlegen, was wiederum dem grauen Öl entspräche.

Trotz dieser Angaben wird im allgemeinen der Praktiker schematisieren und wie er bereits *ein* übliches Hg-Salz anwendete, von dem er nur bei besonderen Indikationen abging, so wird er es auch beim Bi halten.

b) Technik der intramuskulären Methode.

Im allgemeinen ist die Technik die gleiche wie bei Quecksilbereinspritzungen. Die besten Injektionsstellen werden gefunden drei Querfinger breit unterhalb des oberen hinteren Beckenrandes in seinem äußeren Drittel. Eine Verlängerung der vom äußersten lateralen Punkt der Intraglutaealfalte nach oben gezogenen Linie gibt den Mittelpunkt für eine Serie Einspritzungen, die dort nebeneinander auf der oben bezeichneten Querlinie Platz finden. Hier vermeidet man am sichersten Gefäße und Nerven. Um eine völlige Muskelentspannung zu erreichen, wird der Kranke gestreckt hingelegt, die Nadel wird bis an das Os ilei eingeführt, dann ganz leicht zurückgezogen, um nicht das Periost zu verletzen. Strengste Kontrolle der Lage außerhalb eines Gefäßes durch Aspiration. Die Einspritzung hat ebenso langsam zu erfolgen wie bei intravenöser Methodik¹. Trifft der Einstich auf derb infiltrierte Gewebe einer alten Injektionsstelle, so ist von einer Einspritzung daselbst Abstand zu nehmen (vgl. Nebenwirkungen).

Ein kleiner Kunstgriff, der vielen geläufig sein dürfte, macht den Nadelstich bei intramuskulärer Injektion fast absolut schmerzlos. Im Moment des Einstiches der nicht an

¹ Nach der Ausdrucksweise französischer Autoren „dormir sur la seringue“, „laisser passer par soi-même“.

die Spritze gefügten Nadel schlägt der kleine Finger der rechten Hand flach und hart auf die Haut. Im gleichen Augenblick wird bei leichter Drehung der Hand in radialer Richtung federnd die Nadel in den Muskel mehr geschleudert als gestoßen. Der leichte Schlag lateralwärts von der Injektionsstelle läßt den eigentlichen Stichschmerz kaum aufkommen. Luft nachspritzen, um kein Bi im Stichkanal zu lassen. Nach beendeter Injektion ist mit festem Druck der Stichkanal seitlich zu komprimieren, um Rückfluß des Bi zu vermeiden und zugleich sehr rasch die Nadel herauszuziehen. Den Kranken läßt man möglichst einige Minuten in gestreckter Lage ruhen. Erfolgt beim Einspritzen auch nur geringste Schmerzäußerung, so ist die Nadel leicht in ihrer Lage zu ändern (stets von neuem Aspiration!), ohne sie herauszunehmen. Verbleibt auch dann beim Injizieren Schmerz, so ist eine neue Stelle zu wählen.

Nach dem Gebrauch wird die Spritze, da Spiritus das restierende Öl nicht vollständig entfernt, am besten mit Äther oder Benzin einigemal durchgespritzt und dann durch dauernde Füllung mit Spiritus keimfrei gehalten; jedoch ist sie vor dem Gebrauch, wie auch die Nadel, trocken zu halten. Bei feuchtem Zustand kann das in Öl aufgeschwemmte Wismut Klümpchen bilden. Bei Anwendung *lipoidlöslicher* Präparate würde in Gegenwart von Wasser (NATHAN-HERMANN) eine Ausflockung derselben und damit die hier erstrebte Verstärkung der Bi-Wirkung verhindert werden.

Es empfiehlt sich die Präparate besonders bei *kalter* Zimmertemperatur leicht anzuwärmen. Bi-Suspensionen müssen energisch geschüttelt werden. Soweit Bi-Präparate nicht in dunkler Verpackung oder braunem Glas geliefert werden, ist es zweckmäßig sie nicht dauernd dem Licht auszusetzen.

Zum Einsaugen der Suspension in die Spritze und zum Einspritzen sind stets zwei verschiedene Nadeln zu verwenden. Dadurch wird das Haften von Bi an der Nadel und damit im Stichkanal vermieden; denn Haut- und Unterhautzellgewebe sind ebenso empfindlich gegen Bi wie gegen Hg-Präparate. Um die ölige Flüssigkeit einsaugen zu können, müssen die Nadeln 0,5—1 mm Stärke haben — verschieden bei den verschiedenen Präparaten. Die Länge hat 6—10 cm zu betragen, um stets die Muskelschicht durchdringen zu können. Bei einzelnen Präparaten (Bismutoyatren) sind Spritzen aus Glas und Nadeln aus Silber usw. anzuwenden, da mit Eisen eine Farbreaktion erfolgt.

Treten nach der Spritze Schmerzen auf, so empfiehlt sich neben warmen Bädern lokale Anwendung von Ichthyol oder Antiphlogistine. Bei wiederholtem Auftreten von Schmerzen ist das Bi-Präparat zu wechseln. Doch gibt es ganz seltene Fälle, die derartige Nerven- und Gelenkschmerzen auslösen (vgl. Nebenwirkungen), daß die intramuskuläre Bi-Therapie verlassen werden muß.

Bilden sich stärkere Reaktionsherde an der Depotstelle, so hat wie bei grauem Öl entsprechend der protrahierten Resorption beider Präparate und der damit immerhin in diesen Fällen bedenklichen Intoxikationsgefahr eine Pause einzutreten.

Die Einwirkung auf das Blutbild ist im allgemeinen so langsam, daß es keiner besonderen Kontrolle bedarf. Doch ist mehrfach plötzlicher *Leuko-*, *Lympho-* und *Erythrocytensturz* beschrieben. AHLWEDE und BUSCH verlangen in diesen von ihnen beobachteten Fällen sofortigen Abbruch der Kur, Ruhe und Höhensonne.

Sehr weit gehen die Auffassungen über die Einzeldosierung der Bi-Therapie auseinander. Einerseits wird empfohlen, die zur Abkapslung neigenden üblichen intramuskulären Depots (1—2 g) zu ersetzen durch *tägliche kleinste* intramuskuläre Dosen, andererseits wiederum *größte Schläge* zu geben (vgl. SCHOLTZ, Salvarsan) in Form von 3—4 g Bi intramuskulär an 2 Tagen (= 8 g), dann einmal wöchentlich mit 7 Spritzen à 2 g Suspension (Sa. = 22 g).

Im allgemeinen hat sich die von uns oben gegebene Einteilung durchgesetzt. Die Dosierung für Kinder findet sich in *diesem Bande* unter Bi und kongenitaler Syphilis (S. 364).

e) Intramuskuläre Einspritzung wasserlöslicher Präparate

waren im Anfang der Bi-Ära in Frankreich viel üblich. Ihre Wirkung ist naturgemäß schneller als bei den Ödepotspritzen. In jener Zeit wurde die intravenöse Methode als besonders toxisch angesehen. So konnten die wässrigen Bi-Lösungen wie Luatol (Bi-Tartrat),

Galismut (Äthylendiaminwismutgallat + Stovain u. a. als damals schnellstwirkende von den neuen Methoden gelten (pro dosi 0,01—0,05—0,1 Bi). Aber die Schmerzhaftigkeit und die sehr leicht auftretende Stomatitis bei einigermaßen kräftigen Dosen ließen diese Anwendungsweise schnell verschwinden. Dazu kam dann die baldige Erkenntnis der unbedingt notwendigen Kombination von Bi mit As, um Schnell- und Dauerwirkung zu verbinden.

d) Intramuskuläre Einspritzung wässriger Suspensionen.

In neuester Zeit trägt LOMHOLT gegenüber den üblichen Depotspritzen Bedenken. Er fürchtet unkontrollierbare und gefährliche Späteresorptionen und wählt einen Zwischenweg zwischen den wässrigen Lösungen und den Ölaufschwemmungen durch Bevorzugung einer *wässrigen Suspension*. Der Mittelweg charakterisiert sich besonders durch die Wahl des *Wismuthydroxyds* für seine wässrige Suspension, denn diese Wismutverbindung ist an sich außerordentlich fest und bedarf demnach etwas längerer Zeit, um ihre therapeutische Wirkung zu entfalten. Dafür aber werden 60% Bi bereits während der ersten 14 Tage ausgeschieden und dadurch nach LOMHOLT die Gefahr einer Kumulation beseitigt.

e) Intramuskuläre Injektion von kolloidalem Wismut.

In der Mitte zwischen den wässrigen Lösungen und der allgemein üblichen Öldepotspritzen stehen die *Bi-Kolloide*. Intramuskulär wirken sie etwas langsamer als intravenös, aber entschieden schneller als die unlöslichen. Die Frage, ob die den Metallkolloiden eigene ungeheuer feine Dispersion an sich die Wirkung durch Vergrößerung der Oberfläche und damit auch der Angriffsfläche erhöht, wie LACAPÈRE annimmt (S. 380), ist noch nicht entschieden.

In Frankreich sind FOUARDS *Bi-Ionoide* am bekanntesten, in Deutschland *Wismutdiasporal*. Die Dosierung bewegt sich um 0,03 Bi pro dosi. Unbedingt aber müssen, sobald die in den betreffenden Fällen dringendst erstrebte Heilwirkung sich gezeigt hat, die Dauerdepots mit öligen Präparaten angelegt werden.

Eine Sonderstellung nehmen die kolloidalen Adsorptionsverbindungen von Wismut und anderen Metallen ein. Auf Grund der eben betonten Zweifel über die therapeutische Wirkung des reinen kolloidalen Wismuts, entstand das *Salluen* (vgl. S. 380).

21. Intravenöse Einspritzungen.

Bei den widersprechenden Anschauungen über die Bewertung der intravenösen Methodik kommen wir auf HUGO MÜLLER und KOHLENBERGERS anderweitig nicht publiziertes *Ergebnis* von 3000 ausschließlich intravenösen Spritzen am eigenen Material zurück. Zur Anwendung kam neben Sigmuth (200 Spritzen) Nadisan solubile und Nadisan colloidale in 5% Bi-Metallkonzentration. Pro dosi 0,025, pro Woche 3 Spritzen. Gesamtbi-metall der Kur 0,35. Die Nähe der toxischen Grenze ergab sich aus der stärkeren Neigung zur Stomatitis; sehr häufig der schlagartige Kieferschmerz (vgl. Nebenwirkungen).

Es wurde das Wismut im Blut quantitativ 15 *Minuten* nach der Einspritzung festgestellt. (In 2 Fällen, wo die Injektionsmenge 0,025 Bi-Metall betrug, ergab sich auf 100 ccm Blut 0,0008 Bi-Metall. In einem weiteren Falle, Injektionsmenge 0,05 Bi, fand sich pro 100 ccm 0,0012.) Durch Umrechnung auf die gesamte Blutmenge ergibt sich demnach, daß nach $\frac{1}{4}$ Stunde das intravenös eingespritzte Nadisan (in allen drei Fällen war das kolloidale Präparat angewendet worden) so gut wie völlig im Blut nachweisbar war. Nach 20 Minuten gelang schon der Nachweis beginnender Bi-Ausscheidung im *Harn* mittels der Dezanimethode. Die stärkste Reaktion zeigte sich nach 8 *Stunden*. Zu dieser Zeit wurden bei intramuskulären Injektionen oft die ersten Spuren gefunden. Selten konnte mittels *dieser* Methode länger als 24 Stunden nach der Einspritzung Bi im Harn nachgewiesen werden. Die quantitativen Bestimmungen ergaben während der Kur etwas höhere Werte als bei intramuskulärer Behandlung. Es fanden sich in 4 Fällen auf 1 Liter Urin berechnet:

0,0016, 0,0026, 0,0062, 0,0018. Sämtliche 4 Fälle zeigten ein recht hohes Tagesquantum des Harns: 2500 g, 1620 g, 1570 g, 1800 g (ausgesprochene diuretische Bi-Wirkung).

Um festzustellen, wie die Ausscheidung nach einer einmaligen intravenösen Bi-Injektion sich verhielt (vgl. GEMSA-SER), wurden Urine untersucht am 5., 10. und 15.—35. Tage nach der Einspritzung.

Es ergibt sich aus beigefügtem Schema auch in unseren Fällen eine durchaus protrahierte Ausscheidung selbst nach *einmaliger* intravenöser Einspritzung.

Die Bi-Mengen, die nach einmaliger Einspritzung von 0,025 Bi-Metall nach Ablauf von 2—5 Wochen festgestellt wurden (Dr. SCHAUMANN im Laboratorium Kalle & Co.) sind folgende:

Urin	Tage nach Injektion	Tagesmenge	Bi-Metall in Tagesmenge in mg
Keis.	13	900	0,07
	18	1020	0,03
	34	1000	0,01
Kl.	13	880	0,35
	18	900	0,07
	34	1010	0,22
Br.	19	1800	0,18
	24	2000	0,036
	32	1700	—
Wa.	19	1700	0,32
	24	1900	0,13
	32	1200	0,06

Ein wesentlicher Unterschied in Verträglichkeit oder Heilwirkung zwischen den einzelnen Präparaten wurde bisher nicht festgestellt.

Ergebnis: *Lues I* (11 Fälle). Pallida nach *gelegentlicher Vermehrung* während des 2. Tages geschwunden vom 4. Tage ab. Abheilen nach 4—5 Spritzen. 5 seronegative Fälle blieben negativ. Von 6 seropositiven P.A. war bei Abschluß der intravenösen Spritzen Wa.R. 4mal noch positiv, 1mal negativ.

Manifeste Lues II (52 Fälle). Im allgemeinen waren die klinischen Erscheinungen nach 4—6—8 Injektionen geschwunden. Doch kamen 3 Fälle zur Beobachtung (Genitalpapeln, ausgebreitete psoriasiforme Syphilide, kleinpapulöse Syphilide), die nicht auf intravenös injiziertes Bi, sondern erst auf Salvarsan reagierten. Gelegentlich erwies sich aber eine vorher unwirksam gewesene intravenöse Bi- nach interkurrenter Salvarsanspritze als wirksam, wie wir es schon früher bei intramuskulärer Bi-Kur beobachtet haben. Einmal wurde 2 Wochen nach Unterbrechung der intravenösen Bi-Kur durch eine intramuskuläre Bi-Spritze provokatorisch ein auffallend starkes Rezidivexanthem (gyrierte Roseola) hervorgerufen. *3mal traten 1/2—3 Wochen nach Abschluß der intravenösen Bi-Kur klinische Rezidive auf (Papeln, Exanthem). Von den 52 Fällen waren am Kurende 43 noch positiv. 3mal erfolgte durch intravenöse Bi-Spritze eine provokatorische + Wa.R.*

Um festzustellen wie sich bei Bi-Behandlung die Pallida im Gewebe verhält, wurden bei 4 Patienten Frühpapeln in dem Moment exzidiert, als im Reizerum keine Pallidae mehr auffindbar waren, und nach Levaditimethode untersucht. In keinem Schnitt ließen sich dann noch Pallidae nachweisen. Ferner wurden einer Kranken 3 Papeln entnommen und mit den üblichen Färbemethoden behandelt, um so weit möglich eine Wirkung des intravenös injizierten Bi mikroskopisch festzustellen.

Die Befunde sind angegeben im Kapitel: Wirkung von Bi auf Lues II, S. 338.

Latente seropositive Früh-lues (40 Fälle) nach Abschluß der intravenösen Injektionen Wa.R. + 25 mal und Wa.R. — 15 mal.

Vergleichen wir, ehe wir auf die Besprechung der intravenösen Behandlung der Nervenlues eingehen, diese Ergebnisse mit den bei der üblichen intramuskulären Bi-Kur gewonnenen Resultaten, so ist folgendes zu sagen:

1. Das Schwinden der klinischen Einzelercheinungen erfolgt mit gleicher, vielleicht gelegentlich auch größerer Geschwindigkeit als bei Bi intramuskulär. 2. Die Einwirkung auf die Pallida, soweit feststellbar, ist die gleiche. 3. Unter 106 intravenös behandelten Fällen fanden sich 3 Versager. 4. Ausgedehnte klinische Rückfälle traten schon in kürzester Zeit 3mal auf. 5. Wenn wir auch bei der intramuskulären Bi-Kur an einen verhältnismäßig späten Umschlag der positiven Blut-Wa.R. gewöhnt sind, so erscheinen doch unsere Ergebnisse bei intravenöser Injektion überraschend *ungünstig*. Von den 98 seropositiven *Lues I- und II-Fällen blieben 72 positiv, 26 wurden negativ*. Unwillkürlich wird man bei diesen Ergebnissen schneller aber vorübergehender klinischer, dagegen mangelhafter serologischer Erfolge an die besonders in Frankreich lange beliebt gewesen intravenösen Hg-Injektionen erinnert.

22. Dosierung bei intravenöser Wismutinjektion.

Im allgemeinen galt als Höchstdosis 0,05 pro dosi, 0,1 pro Woche. GUTMANN nahm diese Stärke auch für *Nadisan* an (0,5 Bi pro Kur), BRUCK für *Wismulen*, HOFMANN und UHLMANN für Salluen, PAUTRIER für *Sigmuth* bei 3—4-tägigen Intervallen und 15—20 Injektionen (1 g Bi pro Kur): Langsames Einspritzen (tropfenweise) wegen Hypertonie der Sigmuthlösung. BENECH gab bei 10% löslichen Na-Bitartrat täglich während 8 Tagen die enorme Dosis 0,4 der Bi-Verbindung = 0,15 Bi-Metall bei 1 Fall von Myelitis, ohne schädliche Nebenwirkung mit schnellstem Erfolg. LACAPÈRE nimmt für diese exorbitante Dosis an, daß ein großer Teil der Bi-Verbindung, ohne vom Körper assimiliert zu werden, sofort ausgeschieden worden ist. Das hängt von dem jeweiligen in chemischer Beziehung individuellen Fall ab (Fixité extrinsèque, vgl. S. 374) und hindert daher auch nicht in einem zweiten Fall eine schwerste Schädigung bei Vorliegen von günstigeren Resorptionsverhältnissen. Auch MRAS steigt bei Pallicid wesentlich höher als die erstgenannten Autoren. Er gibt 0,075 Bi pro dosi, wobei er nach 5 Spritzen 9 Tage aussetzt. So erreicht er bei 15—20 intravenösen Spritzen 1—2 g Bi (!). Die klinischen Erfolge waren nicht wesentlich besser als bei kleineren Bi-Mengen, dagegen war die Wirkung auf Wa.R. viel stärker. Von 36 Fällen wurde die Hälfte negativ.

Von größter Wichtigkeit für die *Verträglichkeit* des intravenösen Bi ist sein chemischer Aufbau. Trotz näherer chemischer Verwandtschaft können kleinste Unterschiede wesentliche Veränderungen der Toleranz bewirken. So sahen bei Bi-Tartraten HUGO MÜLLER, GUTMANN, PAUTRIER, BENECH u. a. außer dem fatalen Maxillarisschmerz (Choc dentaire) keine wesentlichen Nebenwirkungen, während SAMPELAYO bei ähnlichen Verbindungen (wasserlösliche Na-Bi-Tartrate) unter 30 Fällen eine blutige Diarrhöe und eine Nierenschädigung mit 2⁰/₀₀ Eiweiß und granulierten Cylindern feststellte.

PORTILLA hat aber auch bei dem sonst gut vertragenen Tartrat, dem Sigmuth, 5 Minuten nach der Injektion heftiges Bauchweh, starke Diarrhöe, tonische Extremitätenkrämpfe mit Steigerung bis zur 5.—7. Stunde beobachtet.

Wismulen verursacht nach ZIELER-BIEDER besonders heftige Kieferschmerzen. Auch NEUENDORF berichtet über starke Nebenwirkungen, während KAHLMANN bei etwa 50 intravenösen Fällen nur 3 mal vorübergehende Albuminurie und 2 mal Leibscherzen mit Diarrhöe wahrnahm. Über einen Todesfall nach Wismulen siehe Kapitel Nebenwirkungen.

GARRIGA sah angioneurotischen Komplex nach intravenöser Gallismut- und kolloidalen Bi-Spritzen. Gerade bei *kolloidalem* Bi liegt der Fall schwierig (vgl. S. 376, 380). Nur eine besondere Präparation dürfte hier vor dem gefürchteten Shock schützen. LACAPÈRE und GALLIOT glaubten mit *Fouards Wismut-Ionoide* (vgl. Tabelle) bei 3 mal wöchentlicher 0,03 Bi-Dosierung diese Gefahr zu umgehen.

Über die therapeutische *intravenöse* Wirkung kolloidaler Präparate gehen die Meinungen, wie schon dargelegt wurde, auseinander. Einer Reihe Autoren wie PORTMANN, BARDACH (S. 369) mit guten Ergebnissen steht DYBOSKY gegenüber. Er schätzt die Fieberwirkungen der Kolloidkomponente höher ein als den reinen Bi-Effekt des Präparates.

ENGELHARDT fand die Auffassung von zu schneller Ausscheidung des intravenösen Bi bestätigt. Bei weitem die größte Menge verschwindet schon nach 24 Stunden, ein kleiner Rest bleibt 37 Tage. Schon vorher hatte von diesem Gesichtspunkte aus GUTMANN systematisch die intravenöse Spritze mit *Depotspritzen* gegen Ende der Kur verbunden. ENGELHARDT gab in der ersten Woche 4 mal je 1 intravenöse und 1 intramuskuläre Spritze (sog. Doppelspritze), dann in der 2.—7. Woche je 2 mal das gleiche Verfahren (Präparat Bismuto-Yatren A und B). Gleiche Gesichtspunkte bestimmten GIEMSA zu seinen Wechselspritzen (intravenös und intramuskulär).

Bei Beginn der Bi-Ära war noch die *Methode der Mischspritzen nach Linser* besonders beliebt. Wir haben bei eigenen lange beobachteten klinischen Fällen unsere Ergebnisse von 6000 Cyarsal-Neosalvarsanspritzen kontrollieren können (NOVER), zum Teil mit Hilfe der Mainzer Beratungsstelle. Diese Ergebnisse waren so wenig befriedigend, daß wir vor der Mischspritzenmethodik mit besonderer Rücksicht auf die fehlende serologische Dauerwirkung schon Anfang 1923 warnten. Gleichwohl wurden die Mischspritzen bei *Bi* erneut von vielen Seiten aufgegriffen. Zweifellos sind sie vielfach als gut vertragen bezeichnet worden (GUTMANN, BARDACH, BRUCK, WEINBERG.) LUCKE glaubt dabei die fast unvermeidlichen Kieferschmerzen durch reichliches Blutansaugen zu vermindern¹. Er gibt in Mischspritze pro Kur 4—5 g Neosalvarsan und 30—45 g (!) Bismuto-Yatren A. (Summa etwa 15 Spritzen in 5 Tagen Abstand, wobei dem Yatren eine besondere Bedeutung beigemessen wird.)

¹ PORTMANN'S Auffassung, daß die Kieferschmerzen in erster Reihe von dem Dispersionsgrad des Bi, in zweiter Reihe von der Beschaffenheit des Gebisses, des Nervensystems und der Konstitution (GUTMANN) abhängen, dürfte zurecht bestehen. Vielleicht wirkt dabei besonders die schnelle Bi-Ausscheidung der Speicheldrüsen mit.

Wenn PAWLAS bei Verwendung von Luatol-Spies (etwa 0,053 Bi) + Novarsenobenzol unter 30 Fällen 3 mal bei hohem Fieber scarlatiniformes Exanthem und 3 mal Urticaria beobachtete, so ist das nicht der Methodik, sondern den Präparaten zur Last zu legen.

Aber entsprechend unseren früheren Beobachtungen bei Hg, denen auch ERICH HOFFMANN, BRAUN, ROTHMAN sich anschließen, hat sich auch bei Bi + As in Mischspritze keine Dauerwirkung ergeben. Dazu kommt die Belastung des Kranken mit einer weiteren Bi-Gefahrenquote zum unvermeidlichen Salvarsanrisiko. Somit wird für die Mehrzahl der Fälle die Bi-Salvarsanmischspritze keine Verwendung finden.

Dies ist um so wahrscheinlicher, weil sich Bi therapeutisch in seiner Wirkung auf die Gewebe wie das Hg als prädestiniert zur Depotbehandlung erweist.

Daß die ausschließliche *intravenöse* Therapie keine allgemeine Einführung erwarten läßt, ergab sich aus unseren eigenen 3000 Spritzen. Auch ihre begeisterten Verfechter, wie PAUTRIER und BENECH bezeichnen bei schnellster klinischer Wirkung ihres auch von uns gepriesenen Sigmuths wie bereits gesagt die Wa.R. als „*plus lente et moins stable*“ (zit. nach LEVADITI). Demgegenüber überwiegt unbedingt das Gefahrenkonto der intravenösen Injektion. Auch ohne Intoxikation bzw. Überempfindlichkeit gegen Bi kann die intravenöse Einspritzung an sich den Shocktod zur Folge haben. Sowohl beim intravenösen *Wismulentesfall* MAGNUS¹, wie im *Solvitrenfall* konnte P. FRAENCKEL als wahrscheinliche Todesursache nur den Shock annehmen. Es gelten eben intravenöse Injektionen von Metall- und Metalloidverbindungen in bestimmten Fällen als sehr gefährvoll, besonders bei allen denjenigen Zuständen, die auch sonst als disponierend für den Shocktod gelten (*Menstruation*, *Nephritis*), vgl. SKLARZ. Bei *Hypertonie im Vagusgebiet*, bei Status *thymolymphaticus* können intravenöse Spritzen lebensgefährdend werden. PULVERMACHER verweist auf den Leukocytensturz durch *Parasympathicusreizung*, der schon durch die Intracutanreizung der eingeführten Nadel ausgelöst werden kann¹. Die *anaphylaktische* Gefahrenquote bei den kolloidalen Präparaten ist bereits erwähnt. Bei ALBERTS intravenösem Wismulentesfall mit Exanthem vom Typus Lichen verrucosus ist ebenfalls der tödliche Ausgang unter dem Bilde *akuter gelber Leberatrophie* erfolgt (s. Literatur unter MAGNUS). Dazu kommen 2 Todesfälle bei paralytischen Frauen im 39. Lebensjahre nach intravenöser Wismuteinspritzung (DUCHATEAU und VERSTRAETEN). Beide hatten eine Malariaimpfung mit anschließender Salvarsan-Quecksilberkur erhalten, ohne daß der Heilerfolg ein befriedigender war. Deshalb entschloß man sich zur intravenösen Bi-Injektion. Die erste Kranke erhielt zuerst 2 Spritzen mit je 0,036 Bi-Metall; nach der dritten *mit der doppelten Bi-Dosis* trat alsbald starke motorische Unruhe ein, Asphyxie führte trotz aller Gegenmittel schnell zum Tode.

Bei der zweiten Kranken trat dieser unglückliche Zustand erst nach der fünften Bi-Injektion von je 0,072 *Bi-Metall* (!) ein. Seitdem wenden Verff. Bi nur intramuskulär an. Auch hier liegt eine zweifelhafte Überdosierung vor (0,01 Bi), und man kann sich der Ansicht LACAPÈRES über BENECHS hohe Dosis von 0,14 an Hand dieser beiden Fälle nur anschließen. Abgesehen vom Pallidid ist leider der chemotherapeutische Bi-Index so ungünstig, daß bei intravenöser Methodik die Gefahrendose leicht gestreift werden kann (s. Literatur, Nebenwirkungen).

¹ 1. Bei einer 20 jährigen schweren Hysterica, die zugleich sehr anämisch war, machten wir folgende Beobachtung. Die stationierte Kranke konnte seitens des behandelnden Assistenten nur mit größter Mühe überredet werden, sich eine Neosalvarsaninjektion machen zu lassen. In dem Augenblick, als die Nadel in der Vene lag, aber noch nichts eingespritzt worden war, wurde die Kranke ohnmächtig und sofort auf ihr Bett getragen. Puls und Atmung sistierten, erst nach etwa 15 Minuten gelang es, nachdem der Puls vorher fühlbar geworden war, durch künstliche Atmung die Kranke wieder zu beleben. Sie setzte sich auf; es folgten einige Hustenstöße mit leichtem Blutauswurf. Vom inneren Kliniker wurde am nächsten Tage — inzwischen war Temperatursteigerung aufgetreten — ein Lungeninfarkt festgestellt. Weder vorher noch nachher hat sich am Herzen etwas Verdächtiges gezeigt. Gelenkrheumatismus hatte nicht bestanden. Demnach wäre für den Herzshock hier wohl nur die seelische Erregung verantwortlich zu machen, vielleicht auch PULVERMACHERS parasympathische Reizung.

Im übrigen wird stets vermieden, besonders ängstliche Kranke, die intravenöse Spritzen verweigern und Belehrungen unzugänglich sind, weiter dazu zu drängen.

Bei weiblichen Kranken dürften gelegentlich die letzten prämenstruellen Tage ebenfalls für intravenöse Injektionen ungeeignet sein.

2. Kürzlich erfolgte bei einem jungen kräftigen Mädchen unmittelbar nach technisch einwandfrei durch erfahrenen Facharzt in der Ambulanz gegebener Injektion eines allgemein üblichen Calciumpräparates sofortiger Exitus. Laut mündlicher Mitteilung ergab die Sektion nichts außer enorm angefülltem Magen. Menstruation bestand zur Zeit nicht. Der Fall wird später in extenso veröffentlicht.

Ganz besonders energisch lehnt neuerdings MATORANA die intravenöse Methode ab, deren Gefährlichkeit bei sämtlichen Bi-Präparaten bestehen bleibe. Unter seinen Fällen beobachtete er schwerste Diarrhöe mit 50 Stühlen in 4 Stunden. Andererseits hält BARRIO DE MEDINA noch 1926 die intravenöse Methode für die wirkungsvollste, ohne sie jedoch dem Praktiker empfehlen zu wollen.

Nach unserer heutigen Auffassung ist demnach die intravenöse Bi-Spritze für das Gros der Fälle abzulehnen, besonders wegen ihrer mangelhaften Einwirkung auf die Seroreaktion. Dazu kommt das Bedenken des immerhin vorhandenen doppelten Risikos einer intravenösen Injektion (Shock- und Intoxikationsgefahr). Dieses Moment fällt selbstverständlich fort, wenn eine besondere Indikation für diese Methode — die ja bei Salvarsan an sich besteht — gegeben ist.

Endlich ist in vielen Fällen der schlagartige Kieferschmerz so heftig, daß er die Kranken eher abschreckt, als die gelegentliche örtliche Empfindlichkeit bei intramuskulärer Spritzmethodik. EVENING allein glaubte bei Kombination von Bi + Hg statt Bi + As den Kieferschmerz verhindern zu können.

Immerhin werden einzelne Fälle von Nervenlues, speziell von Tabes, der intravenösen Therapie verbleiben und auch von dieser Methodik Erfolge erwarten lassen. Als Beispiel sei auf den Fall schwerster Tabes (Krankengeschichte S. 353) hingewiesen.

Wir haben bei einem ähnlich schweren Fall (stationäre Beobachtung) ganz analoges Schwinden der Krisen gesehen, jedoch ohne die Entwicklung der Paralyse verhindern zu können. Auch Opticusatrophie, die vorher progredient war, ist nach *intravenösem Bi* zum Stillstand gekommen (vgl. Bi bei Augenkrankungen S. 357 f.). Schema dieser weiteren Fälle unserer Abteilung nebst Wirkung auf Liquor folgt (S. 389).

Eine weitere Prüfung ist durchaus notwendig. Die theoretische Erwägung der Bi-Wirkung auf dem Wege *über die Gewebe* darf bei den empirisch gewonnenen *gelegentlich überraschenden* Erfolgen der *intravenösen* Bi-Therapie in besonders geeigneten Fällen nicht von ihrer Anwendung abhalten. Doch ist festzuhalten, daß *Kolle* für die absolute Heildosis keinen Unterschied zwischen intravenösem und intramuskulärem Bi fand.

Daß durch *intravenöse* Bi-Methodik eine dem Salvarsan gleichwertige Schnellwirkung bei drohenden Gefahren einer zentralen Nervenlues erwartet werden dürfte, ist nach bisherigen Beobachtungen nicht anzunehmen. Auch eigene Erfahrungen bei frischen cerebralen Apoplexien ergaben Versager.

Nach Einsetzen einer vorsichtigsten Silbersalvarsanspritzkur ließ sich in gleichen Fällen eine fast unmittelbare Einwirkung auf die Lähmungen bemerken, soweit sie sich als reparabel herausgestellt hatten. Wir hatten uns besonders deshalb der intravenösen Bi-Therapie bei cerebraler Lues zugewandt, weil trotz vorsichtigster Hg- und Jodkali-Vorbereitung (Bestehen von Kopfschmerzen!) eine Hirnlues unserer Abteilung einen Tag nach Einspritzung der geringen Dosis 0,025 Silbersalvarsan infolge schwerster cerebraler Herxheimer-Reaktion ad exitum gekommen war. Die Sektion ergab *Gumma der Hypophyse* (SCHOLZ) bei noch *sichtbarem P.A.* und papulösem Frühexanthem.

Wir haben wie MRAS die Versuche intravenöser Injektionen mit PALLICID fortgesetzt und uns von der Verträglichkeit dieses Präparats überzeugt. Auch den lästigen Kieferschmerz bemerkten wir nicht mehr als beim Sigmuth.

Oktober 1926 ergab eine Rundfrage an 50 Fachabteilungen deutscher Universitäten und städtischer Krankenhäuser, daß man die intravenöse Wismutinjektionsmethodik allerseits aufgegeben hatte. — Gleichwohl ist dieselbe hier eingehend erörtert worden, da die Arbeiten über Wismuttherapie noch nicht als abgeschlossen gelten können. Ende 1927 wurde sie wiederum aufgegriffen

Intravenöse Wismutinjektionen und Liquor.

Diagnose	Alter, Geschlecht	Infektionsdatum	Vorbehandlung	Symptome	Blutreaktion vor Behandlung	Liquor vor Behandlung	Blutreaktion nach der Behandlung	Liquor nach Behandlung	Klinisches Ergebnis
1. Fall, W. Lues cerebri	36 J. ♂	Juni 1922	Keine	Meningismus, Facialisparese. Parese des rechten Armes und Beines	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen: 300/3 Nonne I: stark positiv. Wa.R. negativ	Wa.R. negativ S.G. „	Punktion abgelehnt	<i>Bi-Versager</i> Silbersalvarsan beseitigt alle Erscheinungen.
2. Fall, R. Tabes dorsalis	39 J. ♂	1914	Keine	Pupillenstarre. Fehlende Patellarreflexe. Gastrische Krisen. Ataktischer Gang.	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen: 49/3 Nonne I: positiv Wa.R. negativ	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen 8/3 Nonne I: negativ Wa.R.: „	Gang wesentlich gebessert. Gastrische Krisen geschwunden ¹ .
3. Fall, K. Neurorezidiv	24 J. ♂	1922	1 Salvarsankur wegen Plaques tons.	Am Orbicularis links Druckschmerz, Hauptschmerz; gesteigerte Patellarreflexe.	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen über 200/3 Nonne I: positiv Wa.R. „	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen 13/3 Nonne I: negativ Wa.R. „	Beschwerdefrei entlassen.
4. Fall, Br. Lues II	21 J. ♂	1922	Keine	Hypertrophische Papeln am Genitale	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen 17/3 Nonne I: schwach positiv Wa.R. negativ	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen 10/3 Nonne I: negativ Wa.R. „	Beschwerdefrei entlassen.
5. Fall, D. Neurorezidiv	21 J. ♂	1916	4 Salvarsankuren mit je 10 Injektionen	Dauernder heftiger Hinterkopfschmerz Erbrechen	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen über 100/3 Nonne I: positiv Wa.R. negativ	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen 4 Nonne I: negativ Wa.R.: negativ	Gebessert entlassen.
6. Fall, B. Neuritis optica	31 J. ♂	1919	6 Salvarsankuren, 1 Bi-Kur begonnen	Als unerträglich angegebener Schmerz in Hinterhaupt und Stirn. Starkes Flimmern vor den Augen. Doppelsehen. Lesen unmöglich. R. Auge: leicht verwaschene Ränder der Papillen	Wa.R. negativ S.G. „	Zellen 39/3 Nonne I: schwach positiv. Wa.R. negativ	Wa.R. negativ S.G. „	Punktion abgelehnt	R. Auge: Papille leicht verwaschene Ränder. L. Auge: Normaler Hintergrund. Kopfschmerz vorbei. Allgemeinbefinden gut.

¹ Nach 3 (intravenösen) Wismutkuren wesentliche Besserung, Patient macht Gartenarbeiten, geht beschwerdelos.
² Jahre später, wie mitgeteilt, wegen Paralyse in Irrenanstalt.

VON JAUSION und PECKER. *Oxydiethyl-dicarboxy-diimino-isobutyrate de bismuthe* kam zur Anwendung für sich allein oder in Mischspritze mit Cyanquecksilber- und Kakodylatpräparaten. Besonders wird neben der guten Wirkung das fast völlige Fehlen des Zahnschmerzes betont.

23. Intralumbale Wismutinjektion.

Die Bi-Wirkung erfolgt an sich durch die Gewebe, so daß es eines direkten Kontakts nicht bedarf. Es hat sich demnach auch kein Bedürfnis nach intralumbaler Methodik ergeben. Sie ist aber für besondere Erkrankungsfälle in Anwendung gebracht worden, deshalb findet sie hier Erwähnung. TONCONI und RIQUIER haben nach vorherigen Versuchen an Hunden Trépol bei Säuglingen mit *Poliomyelitis* angewendet. Weder bei den Versuchstieren noch bei den Säuglingen zeigten sich nennenswerte Reaktionen.

1924 will dann GALLARDO ausgezeichnete Erfolge mit intralumbaler Anwendung von 1—10 Tropfen Wismulen in 5 ccm Liquor nach Entnahme von 30—40 ccm gesehen haben. Wiederholung erfolgt alle 20 Tage. Unter 26 Fällen blieb nur 2 mal (Paralyse) der Erfolg aus. Leider fehlt die genaue klinische Beschreibung (vgl. Referat Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 481). Diese Methodik wurde zunächst verworfen, aber von LAFORA wieder aufgenommen. Er individualisiert bei der Dosierung streng, übersteigt nie 2—3 Tropfen löslichen Bi-Tartrats und will bei *Tabes* gute Erfolge erzielt haben. Einmal trat nach der ersten Injektion ein Umschlag des Krankheitsbildes auf, nach 7 Injektionen wurde Symptomlosigkeit erreicht.

Marin Agramunt gab Bi-Serum intralumbal 0,02—0,05 bei *Neuroloues*. Es wurde gut vertragen mit Ausnahme eines Falles, wo heftigste Schmerzen und Meningismus auftraten.

24. Percutane Wismutbehandlung.

Hier ist von vornherein zu berücksichtigen, daß keine Parallele mit Hg gezogen werden kann und zwar wegen der bei niederen Temperaturen schon erfolgenden Vergasung des Hg, die einen beträchtlichen Faktor bei der Schmierkur darstellt. Daß zugleich die möglichst homogene feinkörnige Verarbeitung des Hg eine Notwendigkeit ist, zwecks tiefer Imprägnation der Follikel, haben wir vor Jahren im Anschluß an FÜRBRINGERS Untersuchungen über die Inunktionskur mikroskopisch nachweisen können. Diese Gleichmäßigkeit der Verarbeitung ist bei Bi-Schmierkur, wo die Verdampfungsquote fehlt, besonders wichtig.

Zunächst sind die Versuche aus theoretischem Interesse gemacht worden. KLAUDER hat mit einer 50% konzentrierten Salbe von Bi-trioxyd syphilitische Kaninchen nach vorherigem Rasieren 20 Minuten (!) eingerieben. Um die Pallida in 5 Tagen zu beseitigen, bedurfte es 0,5 *Bi-Trioxyds* pro Kilogramm. Als Fehlerquelle ist aber hierbei die 20 Minuten lang dauernde Reibung der so empfindlichen vorher rasierten Kaninchenhaut zu bezeichnen. Eine wirklich rein *percutane* Behandlung ist hier immerhin zweifelhaft. Seine Resultate mit Bi-Einreibungen bei menschlicher Syphilis waren wesentlich ungünstiger, immerhin gelang es mit einer ausgiebigen Zahl von Bi -Einreibungen, wenn auch langsamer wie beim Hg, dieluetischen Erscheinungen zum Verschwinden zu bringen.

OELZE verwendete Bismophan, ein unlösliches Präparat in zehnprozentiger Salbe in gleicher Dosierung wie bei Hg, später Bismocutan. Stellen, die *nicht eingerieben* wurden, wie breite Kondylome am After, Papeln und Plaques im Munde wurden zur Heilung gebracht. Mundpapeln schwanden ziemlich rasch, hypertrophische Papeln ließen sich in annehmbarer Zeit nicht völlig beseitigen. Einwirkung auf Wa.R. wurde nicht erreicht.

Diese Versuche bestätigen, wie OELZE betont, die längst bekannte Erfahrungstatsache, daß selbst die festesten Verbindungen in die lebenden Hautschichten, bzw. Drüsenmündungen gebracht, einer chemischen Beeinflussung unterworfen werden. Beim Kaninchen ist die Resorption percutaner Bi-Applikation (Bismocutan) ebenfalls durch Schwarzfärbung eines unter der Haut liegenden *Schwefeldepots* nachgewiesen.

Wir haben zu gleicher Zeit bei einer Reihe von sekundären Frühsyphilitikern Einreibungen gemacht mit einem wasserlöslichen *Wismutgel* und später mit *Bismocutan* und *Neobismocutan*.

In einzelnen Fällen sahen wir Rückgang von Plaques, so dass ein wirklicher, aber nur geringer therapeutischer Effekt angenommen werden konnte. Dazu wurden aber bis zu 10 g Neobismocutan pro Tag und eine so lange Zeit benötigt, daß sich praktisch keine Verwendbarkeit ergab.

GIEMSA (b) benutzte zunächst experimentell eine stark lipoidlösliche das Metall in fester Form enthaltende Bi-Verbindung, das *Triphenylwismut*. Da der therapeutische Effekt bei Mäusen (*Recurrans* und *Nagana*) sich auch oral und percutan gezeigt hatte, wurde es ebenfalls als Schmierkur bei Menschenlues angewendet.

Die KÜRTHYSCHEN Versuche brachten als interessantes Ergebnis, daß die Ausscheidung des percutan resorbierten Bi fast ausschließlich mit dem Kot erfolgt. Hierin gleicht es dem oral genommenen aber leider auch in der therapeutischen Wertlosigkeit der Anwendungsmethode, soweit die bisherigen Versuche gediehen sind.

25. Perorale Wismutmethode.

In der historischen Einleitung ist schon auf die Möglichkeit einer Vergiftung durch Bi subnitricum per os hingewiesen. Dabei wurden andererseits ohne erkennbaren Schaden 15—30 g davon gegeben. Dieser Widerspruch löst sich bei Berücksichtigung der Bedeutung der Zusammensetzung des Magensaftes für die Bi-Resorption.

Experimentell ist nachgewiesen (GIRARD-DAUNIC, zit. nach LEVADITI), daß Milchsäure, wenn sie in gleichen Mengenverhältnissen wie bei Gärungen im Magensaft vorhanden ist, instande ist, das an sich unlösliche Bi subnitricum weitgehend zu zersetzen. Damit ist erwiesen, daß per os Resorption auch unlöslicher Bi-Salze eintreten kann, und auch die Möglichkeit therapeutischer spezifischer Einwirkung gegeben. Das beträfe dann nur das syphilitische Magengeschwür, da nach Passieren in den Darm das restierende Bi durch Umwandlung in Bi-Sulfid fast völlig resorptionsunfähig wird.

MILIAN'S perorale Bi-Medikation in Verbindung mit Kalomel vgl. unter kombinierter Bi + Hg-Behandlung (S. 404). SCHREUSS gab per os Bisan bei Lues III.

26. Örtliche Wismutbehandlung.

Die große Zahl der Wismutwundstreupuder, wie Aiol, Dermatol, Xeroform u. a. haben Gelegenheit genug gegeben, ihre Prüfung an luetischen Erscheinungen vorzunehmen. Im Laufe von Jahrzehnten hat aber keines davon sich mit Jod- und Hg-haltigen Präparaten messen können. Es lag nahe, nach Einführung der Bi-Therapie wieder eine Neuprüfung vorzunehmen. Denn es ist — sehr zum Schaden des Kranken — nach Einführung des Salvarsans die Lokalbehandlung vernachlässigt worden. Das allzugroße Vertrauen auf die As-Medikation hat manchen Schanker redux entstehen lassen, wo bei günstiger Lokalisation die Excision, bei ungeeigneten örtlichen Verhältnissen eine konsequente graue Pflasterbehandlung einer Spätentwicklung auf Grund von lokalen Herdrückständen entgegengewirkt hätte.

Von einschlägigen Wismutversuchen ist SCHMECHULAS Einspritzung von Bismogenol in den Vorhautsack bei indurierten Phimosen zu nennen. Er will davon guten Erfolg gesehen haben. Zweifellos wird schon die dauernde Anfüllung mit öligem Vehikel, wenn auch von Bi als therapeutischem Faktor abgesehen würde, hier eine gewisse Wirkung ergeben.

SICILIA empfiehlt neben der parenteralen Bi-Therapie auf Lokalerscheinungen Anwendung seiner Bi-Salbe, bestehend aus Bi carbon. 33,0 Natrium carbon. 3,0, Lanolin 15,0, Aq. ros. 5.

PORTILLA behandelt bei balanopräputialen Rezidiven ebenfalls lokal mit Bi (und Salvarsan), außer der Allgemeinkur.

27. Verhütung von Schädigungen bei Wismutbehandlung.

Da abgesehen von besonderen Ausnahmen die Wismutkur nicht zur Beseitigung momentaner Gefahren dient, so können die für den allgemeinen und örtlichen Zustand der Kranken vor Beginn der Bi-Kur notwendigen Maßnahmen meistens durchgeführt werden. Liegt ein nicht durch Lues begründeter schlechter Ernährungszustand vor, so kann durch Hospitalpflege usw. zunächst eine Kräftigung erfolgen. Bei defekten Zähnen ist vorsorglich, wie bei Hg, für möglichste Wiederherstellung derselben zu sorgen. Während der Kur ist ebenfalls wie beim Hg die gründlichste Mundtoilette durchzuführen (vgl. Kapitel Hg). Alkohol im Übermaß genommen setzt an sich die Toleranz des Organismus gegen die verschiedensten Medikationen herab. Wie der Alkoholiker besonders empfindlich gegen Hg ist, so dürfte er auch der Toxizität des Bi gegenüber mangelnden Widerstand zeigen. Das gleiche läßt sich vom Tabakabusus sagen. SCHMECHULA verweist bei seinem zum Tod gekommenen Bi-Fall

auf die Bedeutung dieser Faktoren (vgl. HÜBNER). Im einzelnen hat während der Bi-Kur die Kontrolle vorwiegend folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. *Mundpflege*. Der fast unvermeidliche *Wismutsaum* der Zahnränder, der bei stärkerem Auftreten auffallend genug ist, um gelegentlich Syphilisverdacht zu erwecken, läßt sich nach FARGUS-FAYOLLE schnell zum Verschwinden bringen. Betupfen der Randpartien mit Trichloressigsäure und anschließend Incision. Heilung in 8—15 Tagen. Näheres vgl. Kapitel *Nebenwirkungen*.

Stomatitis erfordert besondere Vorsicht, wenn nötig Aussetzen der Kur. Einwanderung von Mikroben von der Mundschleimhaut kann aus einer harmlosen Bi-Nephrose eine hämatogene echte Nephritis hervorrufen (ENGELHARDT); vgl. *Nebenwirkungen*.

2. *Nierenkontrolle*. Eiweißproben sind vor jeder Injektion unerlässlich. Das Harnquantum ist während der Kur mehrfach festzustellen wegen der Möglichkeit der Oligurie bei Überdosierung (KOLLERT, STRASSER, ROSSNER). Die Epitheliurie, an sich harmlos, gäbe keinen Anlaß, in jedem Falle sofort die Kur abzubrechen, wenn ohne weiteres in der ambulanten Praxis die Herkunft feststellbar wäre. Da sie jedoch ihrem Ursprung nach ebensowohl auf die Nierentubuli selbst, wie nur auf die abführenden Nierenwege bzw. Blase zurückgeführt werden könnte, erfordert sie Vorsicht. Eine Fortsetzung der Kur würde bei renalem Entstehungsort Gefahren in sich schließen. *Cylindrurie* mit fehlender Albuminurie ist ihrer Bedeutung nach bei Bi weniger streng als bei Hg für die Fortsetzung der Kur zu bewerten. Positiver Eiweißbefund, wenn er als sichere Bi-Schädigung erkannt ist, verlangt sofortiges Aussetzen der Kur mit Durchführung entsprechender Diät. Andererseits sah HEIMANN-TROISIN in 5 von 8 Fällen trotz Fortführens der Kur nach nur kurzer Unterbrechung das Albumen schwinden (vgl. S. 400). Die in Deutschland übliche Dosierung, nicht über 0,1 Bi-Metall und Beschränkung auf zwei Injektionen pro Woche läßt die Gefahr der Nierenschädigung minimal werden (ENGELHARDT).

Liegen besondere schwerwiegende Gründe vor, die Kur möglichst ohne Pause, trotz Epitheliurie, Cylindrurie und Albuminurie, durchzuführen, so muß unbedingt die Dosis herabgesetzt werden und neben den Eiweiß- und Sedimentkontrollen wiederholte Nierenfunktionsprüfung stattfinden.

3. *Zuckerkontrolle*. Bei Diabetes kann durch die Kur eine Provokation des Coma diabeticum (SMECHULA) hervorgerufen werden. Auch wenn in diesem Fall andere Momente vorgelegen haben sollten, ist, um unliebsame Überraschungen zu vermeiden, regelmäßig die Zuckerprobe vor Beginn der Bi-Kur notwendig.

4. *Magen- und Darmkontrolle*. Abgesehen von örtlichen Schäden ist die gleiche Wechselwirkung mit Nierenschädigungen durch Darmbakterien wie bei Stomatitis durch Mundkeime gegeben. Daher erfordern Leibweh, Diarrhöe, Verstopfung besondere Beachtung.

5. *Menstruation*. Bei Unregelmäßigkeit derselben ist wegen der Möglichkeit der Schwangerschaft bei den Bi-Chininkompositionen Vorsicht zu üben und zwar wegen der notorischen Einwirkung von Chinin auf den Uterus und der damit verbundenen Abortgefahr. Bei Jodchininwismut sind Aborte erfolgt, aber es ist schwer zu entscheiden, wie weit die Lues hier selbst mitgewirkt hat. Die bekannte Bedeutung von *Chinin* als Abortivum ersahen wir aus einem eigenen Fall, wo Malariabehandlung begonnen war, und sich erst nachträglich Gravidität herausstellte. Es war noch kein Fieberanfall erfolgt, als 0,25 Chinin verabreicht wurde. Prompt erfolgte die Uterusblutung.

Während der Periode wird allgemein kein Salvarsan eingespritzt (vgl. S. 387). *Intramuskuläre* Bi-Spritzen können prinzipiell unbedenklich gegeben werden, wenn sie auch aus anderen Gründen dann meist vermieden werden.

6. *Besichtigung der Gesichtsfarbe und der Gesamthautoberfläche.*

Gelegentlich erscheint bei Bi-Kur eine auffallend mattweiße Gesichtsfarbe. Dann empfiehlt sich eine Kontrolle des Blutbilds. Es kann ganz plötzlich zum Abfall von Erythro-, Leuko- und Lymphocyten kommen. Hier hat sofort die Kur bis zur Erholung des Kranken abzubrechen (AHLWEDE, BUSCH). Die toxischen Bi-Exantheme treten nicht so intensiv auf, wie bei As. Somit ist die Möglichkeit, daß sie von Kranken übersehen werden, um so größer. Daher wiederholt *allgemeine Hautinspektion* vornehmen.

7. *Temperaturkontrolle* ist von gleicher Bedeutung wie bei As. Leichte subfebrile Steigerungen sind an sich belanglos, aber, wenn sie mit Kopfschmerzen, allgemeiner Abgeschlagenheit oder besonderen lokalen Symptomen sich verbinden, ist allergrößte Vorsicht am Platze.

8. *Gewichtskontrolle.* Bei alleiniger Bi-Kur kommen gelegentlich geringe Gewichtsabnahmen vor. Dies macht sich eher in der Privatpraxis bemerkbar als in der Klinik, wo die Ruhe und die im Verhältnis zur sozialen Lage des Kranken oft wesentlich günstigere Ernährung an sich schon gewichtserhöhend wirken.

Kombination mit As trägt im Falle von Gewichtsverlust durch Bi zum weiteren Ausgleich bei.

9. Selbstverständlich ist bei den Injektionen die allgemein *übliche Technik* streng zu beachten (vgl. Kapitel Nebenwirkungen). Entsprechend dem Verhalten bei grauem Öl ist unbedingt zu warnen vor weiteren Einspritzungen bei noch bestehenden Infiltraten wegen der Gefahr einer kumulativen Wirkung. Dazu kommt bei ungeeigneten Präparaten (besonders einige französische Hydroxyde, vgl. Nebenwirkungen) die Gefahr der *Wismutome* und der „*jambe en bois*“ durch die allmähliche Sklerosierung der Gewebe.

Bei intravenöser Methodik kann der lästige Kieferschmerz eingeschränkt werden durch ein vorher gegebenes Antineuralgicum, sehr reichliches Ansaugen von Blut in der Spritze bei langsamster Injektion, und nachträgliches Mundspülen mit Wasser, dem Opiumtropfen zugefügt werden.

Eine besondere Bedeutung gewinnt der *Schwefel* bei der Bi-Therapie, wie er sie längst bei Hg hatte, wenn er auch fast in Vergessenheit geraten war. Der Schwefel wurde von altersher in gleicher Weise wie beim Bi zur energischen Umsetzung des Hg verwendet. Es ist anzunehmen, daß der Schwefel mit Hg Verbindungen eingeht, die für Resorption bzw. Ausscheidung besonders günstige Chancen bieten.

Seine Bedeutung für die Entgiftung bei As-Kuren ergibt sich aus der hier üblichen Natriumsubulfurosumbehandlung. Dieselbe Wirkung entfaltet er bei Bi-Dermatitis und anderen Bi-Schäden.

Aus gleicher Erwägung hat PAUTRIER dem *Sigmuth* eine Schwefelverbindung gleich in der Ampulle beigefügt. FOURNIER verabreicht prophylaktisch Schwefeltabletten gleichzeitig mit der Bi-Kur. SPIETHOFF gibt Sulfur 0,001 + Sacch. 1,0 3mal tgl. 1 Messerspitze bei Bi-Intoleranz und allgemeiner Schwäche. Demnach kann die Bedeutung der *Schwefelbäder* (*Aachen, Nenndorf* u. a.), die in der Salvarsanära manchen Ärzten bedauerlicherweise obsolet erschienen, bei der *Wismutbehandlung* wieder mit Recht zur Geltung kommen.

VINAES glaubt durch die mineralischen Schwefelwässer nicht die Bi-Ausscheidung zu beschleunigen, sondern sieht das wesentliche in ihrer katalytischen Wirkung für das zunächst unlösliche Bi. Die Schwefelwässer sind bedeutungsvoll für torpide, chronische Fälle und bei Schwierigkeiten in der Ausscheidung (Stomatitis, Nierenaffektionen). Dazu kämen die anerkannt für die Mobilisation der Schwermetalle günstig wirkenden Thermalbäder.

MALIWA stellte $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Schwefelbad SH_2 in der Expirationsluft fest. Er nimmt eine therapeutische Wirkung an, da bei 90% der Badenden eine starke Vermehrung der Schwefelcyanverbindung erfolgte, und bei 40% Kranken der Grundumsatz sichtlich erhöht wurde. Es ergibt sich somit die Ähnlichkeit der Bäderwirkung mit Proteinkörper- und Schwefelinjektionsbehandlung. Eine ähnliche Auffassung vertritt MATTHIAS, wobei er zugleich auf das durch die hohe Badetemperatur erzeugte künstliche Heilfieber hinweist.

Es wäre dennoch verfrüht, auf Grund obiger Versuche eine vollgültige Erklärung für die Schwefelwirkung anzunehmen, wie überhaupt zur Zeit in dieser Frage der Schwefeltherapie keine endgültige Stellungnahme möglich ist.

Das Hauptmittel gegen Bi-Intoxikation ist jedoch (vgl. Hg) das Salvarsan. Selten vereinigen sich wohl in der Medizin so glücklich die Spezifika wie bei der Lues, wo das stärkste Therapeuticum zugleich das beste Prophylacticum darstellt, insbesondere gegen die Stomatitis und damit zugleich gegen die Gefahren der sekundären Nierenschädigungen. Auch lokal kann Salvarsan in der Mundhöhle hierbei verwendet werden (vgl. Nebenwirkungen).

Die Kombination von Bi + As-Kur ermöglicht, höhere Bi-Dosen zu verwenden und dabei doch die Gefahr der Stomatitis herabzusetzen. Als weiterer Vorteil ergibt sich die Gegenwirkung des As gegen die bei Bi gelegentlich auftretende Abnahme des Körpergewichts. (Ständige Gewichtskontrollen!)¹

28. Zusammenfassung der Wismutbehandlung in den verschiedenen Syphilisstadien.

a) Seronegative Syphilis I.

Nirgends ist so wie hier die Domäne für *As* gegeben. Denn abgesehen von den nach der Literatur spärlichen Abortiverfolgen mit Kalomel war das Negativebleiben der Wa.R. nach Salvarsan das Umwälzende der neuen Therapie. Aber bekanntlich verbleiben immer noch einige Mißerfolge trotz gründlicher kombinierter Kur. Es hat sich ergeben, daß Bi mit seiner langsamen aber dauerhaften Einwirkung auf die Wa.R. und seinem entwicklungshemmenden Einfluß auf die Pallida eine wertvolle Unterstützung in diesem Stadium leisten kann, zumal wenn die Infektion schon mehrere Wochen zurückliegt. Denn gerade hier drohen positive Schwankungen auch bei Salvarsanbehandlung und die Praxis gestattet nicht allwöchentlich fortgesetzte Wa.R.-Wiederholung, um sie aufzudecken. Somit ist der Angriff auf die Lues mit As und Bi auch in diesem Stadium unbedingt zu empfehlen. Die übliche große As-Kur wird hier kombiniert mit 2mal wöchentlich Bi. *Es kann im allgemeinen Bi und As am gleichen Tage gegeben werden.* Diese an Zeit viel sparende gleichzeitige kombinierte Kur hat den Nachteil, daß evtl. auftretende Dermatitis oder andere Schädigungen *ätiologisch* schwerer zu deuten sind. Als wahrscheinlichste Ursache ist stets das Medikament anzusehen, während dessen Verabreichung im jeweiligen Falle bereits leichte Störungen, wie geringer Temperaturanstieg, Kopfweg, Übelbefinden usw. sich zeigten. Bei Auftreten von Störungen ohne jeglichen Vorboten ist außer gelegentlichen klinischen Anhaltspunkten zu berücksichtigen, daß besonders schwere Formen *meist* Salvarsanfolgen sind, ohne daß für den Einzelfall bindende Schlüsse gezogen werden könnten (vgl. Kapitel Neben-

¹ Das Bi ist auch, abgesehen von seiner therapeutischen Wirkung, von einzelnen Autoren im Gebrauch, um drohende Hg-Schädigungen zu verhüten. MILLAN will durch innere Bi-Dosen in erster Reihe die Gefahren der Kalomelkuren in Form von Enteritis usw. verhüten. LANDAU und Mitarbeiter geben bei akuter Hg-Intoxikation Bi carb. + subnitricum 8—9 g täglich mit bestem Erfolg.

wirkungen). Ein zweiter Nachteil kommt hinzu für die am *gleichen Tage* verabreichte Bi- und As-Spritze: Sie wirken angreifender und sind in besonderen Fällen, wie bei *Graviden*, nicht anzuraten.

Aber auch bei *aufeinanderfolgenden* Kuren ist diese Schwierigkeit nicht immer zu umgehen. Von größerer Tragweite wäre der Nachweis von häufigerer Nierenschädigung durch gleichzeitige As + Bi-Behandlung. SANTINA warnte in der Tat vor einer Überladung bzw. Überlastung der Niere bei Zusammentreffen der Ausscheidung von As und Bi. Er möchte daher Bi durch graue Salbe oder Novasurol ersetzen und Bi zwischen den As + Hg-Serien einschalten. Für wassermannpositive Stadien ist gegen die zeitlich getrennte As- und Bi-Behandlung nichts einzuwenden. Bei dem *Frühestadium* ist aber zweifellos möglichste Konzentrierung des therapeutischen Angriffs am Platze. Andererseits ist die von SANTINA empfohlene zeitlich zusammenfallende Kombination von Hg + As bekanntlich auch nicht völlig unbedenklich.

Wenn WOLF 6mal bei kombinierter Bi-As-Behandlung heftige Gelenkschmerzen beobachtete, so verweist er auf die Analogie mit KUTNITZKYS reinen Salvarsanfällen. Auch ergab sich nach Schwinden der Schmerzen bei WOLF 3mal Ikterus, 2mal gestörte Leberfunktion. Somit ist hier wohl die primäre Schädigung der Leber als auslösend anzunehmen.

Es wird nicht allein von der ärztlichen Auffassung des Therapeuten abhängen, ob er sich bei seronegativer Lues I mit der *einen großen As + Bi-Kur* begnügen wird. Bei ängstlichen Kranken, die zu einer zweiten Behandlungsserie drängen, wird der Arzt, wenn die erste Kur einwandfrei vertragen wurde, sich nicht absolut ablehnend verhalten. Wenn auch die größte Wahrscheinlichkeit voller Heilung hier vorliegt, wird im Falle eines immer noch im Bereiche der Möglichkeit liegenden Mißlingens der Abortivkur der Arzt den größten Vorwürfen ausgesetzt sein, wenn er sich nur auf *eine* Kur, sogar gegen den Wunsch des Kranken, beschränkt hat.

Lokalbehandlung des P.A. erfolgt, um Rezidive in loco zu verhüten, mit Kalomel oder grauer Salbe, wenn es sich nicht um ganz oberflächliche Erosionen handelt.

b) Seropositive Lues I und II.

Hier gilt für die Kombination von As und Bi in noch höherem Maße, was bei seronegativer Lues I gesagt wurde. Hierbei kann, um starkes Spirochätenfieber bzw. H.R. zu vermeiden, mit einigen Bi-Spritzen anbehandelt werden. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren sieht in der As + Bi-Kur hierbei den zur Zeit geeignetsten Weg der Behandlung.

Von besonderem Wert ist die Auffassung DUHOTS, eines Gegners der früheren Kombination von Hg- mit As-Kuren. Er sieht in Verbindung von Bi mit As die klassische Behandlung der Syphilis. Die Kombination dieser Mittel erhöht nicht den Reizeffekt des Salvarsans für die Haut. Dabei sieht DUHOT keinen Vorzug in der intravenösen Injektion, wenn er auch gegen Anwendung von Luatol, Sigmuth und Bi 36 in Zuckerlösung keine Bedenken trägt. Auch die Bi + As-Mischspritze gewährt nach ihm keine Vorteile. Für Abortivkuren und unbehandelte Lues II schiebt er Bi zwischen die As-Injektionen, später läßt er die *Serien* der beiden Mittel alternieren. JUKALIS und SCHNEERSON berichten über 183 Fälle, die zwischen 1922 und 1925 behandelt wurden. Klinische Rezidive erschienen bei 26 mit *Salv. + Hg* behandelten Kranken 0; bei 64 *Salv. + Bi* 1 mal (1,5%); bei *Bi allein* 41 Kranke mit 2 Rezidiven = 4,9%; bei *Salv. allein* 16 Kranke = 6,2%. *Linsermischspritze* bei 36 Kranken 4 Rezidive (11,1%!). Behandlungskurse im Durchschnitt einmal; nur Hg + Salv. zweimal.

Einige Autoren tragen, besonders mit Rücksicht auf die Wa.R., gegen diese Kombination Bedenken. SMECHULA glaubt nach 200 Untersuchungen an Lueskranken, daß Bi + Neosalvarsan in momentaner Wirkung auf Wa.R. sich nicht so gut ergänzen wie Hg + Neosalvarsan, sondern sich eher beeinträchtigen. Andererseits bot die Bi + As-Kombination bei gleich guten klinischen Erfolgen den großen Vorzug von auffallend wenigen und nur unbedeutenden Salvarsanschädigungen, im starken Gegensatz zu der Hg + As-Kombination. Auch SPIETHOFF hält es für erwiesen, daß zwei gleichzeitig angewendete Mittel, wie Bi bzw. Hg + As ihrer Auswirkung im Wege stehen. Er lehnt daher kombinierte Kuren ab.

SPIETHOFF gibt bei wassermannpositiver Frühluës, soweit er keine Spirocidkur verwendet, am 1., 2., 3. Tage Neosalvarsan dos. III (Desensibilisierung nicht mit Adrenalin, sondern Recvalysat). Am 5. Tag Beginn der Bi-Kur. 2 Wochen: 3mal wöchentlich, 11 Wochen: 2mal wöchentlich. Insgesamt ergibt diese Anordnung, bei welcher monatlich die Seroreaktion zu prüfen ist, 34 Bi-Injektionen. Er hat bei 78 Fällen nach dieser Methodik nur 8,9% Serorezidive zu verzeichnen (RESNIK).

CLÉMENT SIMON gibt für Hydroxydpräparate folgendes Schema: Serie I: 4 bis 6 Wochen 2mal wöchentlich 1 Injektion. Wenn Wa.R. negativ geworden, 4—6 Wochen Pause, dann Serie II wie Serie I. Wenn Wa.R. dauernd negativ, nach 4—6 Wochen weitere Serien mit 1mal wöchentlicher Injektion.

Wird bei der Kombinationsbehandlung von As + Bi 4 Wochen nach Kurabschluß die Wa.R. noch positiv gefunden, dann ist Gelegenheit gegeben, die gerade bei serologischer Resistenz so wertvolle Depotbehandlung mit grauem Öl (Mercinol usw.) einzuschieben. Um aber eine völlige Resorption des Hg-Depots zu gewährleisten, empfiehlt sich dann die im üblichen Intervall nachfolgende As + Bi-Kur zeitlich zu trennen und zunächst die *Salvarsanserie* durchzuführen. Dabei ist dann als weiterer Vorzug zu nennen, daß für die nicht ganz seltenen Spätstomatitiden nach grauem Öl zugleich die Salvarsanprophylaxe zeitlich zur Geltung kommt.

c) Latente Syphilis II.

Hier ist übereinstimmend das Bi mit seiner Dauerwirkung als geeignetes Mittel bezeichnet, sowohl bei positiver, wie negativer Wa.R. Es kann hier als alleiniges Mittel in Anwendung kommen, vorausgesetzt, daß die Zahl der erfahrungsgemäß notwendigen Salvarsankuren bereits erreicht ist. Seropositive Lues I und Frühluës II werden im allgemeinen mit 4 As + Bi-Kuren, spätsekundäre Fälle ohne vorhergegangene Therapie mit 6 kombinierten Kuren als ausreichend behandelt gelten (JADASSOHN).

BUSCHKE und LANGER geben nur bei seronegativem P.A. Salvarsan und Bi. Bei Lues II und kongenitaler Lues wird ganz milde mit Bi-Präparaten behandelt, um „die immunisatorische Kraft des Organismus“ nicht zu schädigen und die Latenz, den Gleichgewichtszustand zwischen Organismus und Erreger, zu erreichen und zu erhalten. Dieser Anschauung aber widerspricht die Mehrzahl der Syphilidologen aufs energischste.

d) Tertiäre Syphilis.

Die Behandlungsfrage ist abhängig von:

1. dem Alter und Kräftezustand des Kranken,
2. der Zahl und Art vorausgegangener Kuren,
3. der Art der Krankheitserscheinungen,
4. der Wa.R.

1. Bei decrepiden und im hohen Alter stehenden Kranken wird man sich oft auf Jod beschränken, auch wenn keine ausreichende Anzahl Kuren vorhergegangen sind.

2. Bei ungenügender Vorbehandlung, zumal wenn es sich um Kranke jüngerer oder mittlerer Jahre handelt, ist bei Lues III As, Bi und damit in Verbindung oder anschließend Jod anzuwenden. Für Haut- und Schleimhautlues genügt an sich Bi. Aber hier gilt dasselbe wie bei Lues II. Es muß stets erstrebt werden, die zur Ausheilung einer Lues empirisch benötigte Salvarsanmenge dem Organismus auch im Spätstadium zuzuführen. Zugleich gilt es jedoch, *quieta non movere*. Um jede Provokation von visceraler oder Neurogues zu verhüten, wäre demnach hier vor Einleitung einer Salvarsankur im *allgemeinen* eine reine Bi-Kur am Platze.

LACAPÈRE beschreibt z. B. einen Fall von Laryngitis bei Lues III, wo nach Novarsenbenzol Dos. I eine H.R. mit Glottisödem auftrat, die sofortige Tracheotomie nötig machte. Demgegenüber sei auf die Bi-Erfolge bei analogem Glottisödem von TROISIER hingewiesen (*vgl. Lues III der Schleimhaut* S. 341).

3. Damit ist gleich der dritte Punkt, die Art der Krankheitserscheinungen, berührt. In den früheren Abschnitten ist schon eingehend besprochen, wie die Autoren bei Erkrankung der einzelnen Organe in bezug auf Bi im Verhältnis zu As und über die hier oft besonders vorsichtige Dosierung von Bi sich äußern.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Handelt es sich um schnellste, lebensrettende Medikation, so wird auch bei Lues III das Salvarsan zuerst in Frage kommen. Will man starke Reaktionen vermeiden, und ist, ohne Gefahr für den Kranken, eine erst nach 2–3 Tagen eintretende Wirkung ausreichend, dann kann zunächst das Bi in Anwendung treten.

Die Wa.R. bei Lues III reagiert auf Bi unsicher (*vgl. As*). Aber gerade bei der Lues III ist es schwer, die Kranken nach Abschluß der allernötigsten Salvarsankuren zu dauernden Wiederholungen derselben zu bestimmen. Andererseits gelingt es leichter, sie zur konsequenten Wiederholung von intramuskulären Bi-Spritzen zu bewegen und damit, soweit überhaupt bei Lues III möglich, ist auch die Chance für Negativierung der Wa.R. hier gebessert.

29. Reinfektion nach Wismutbehandlung.

Ein Urteil über Syphilisheilung ergibt sich aus der Reinfektion. Doch gehört zu deren einwandfreien Feststellung eine Reihe von Kriterien, die sich zum Teil nicht ohne Schädigung des Kranken schaffen lassen. Kaum wird man sich dazu verstehen, bei einem auf Reinfektion verdächtigen Geschwür nunmehr ohne Einleitung einer Therapie auf ein eventuell noch auftretendes Exanthem zu warten. Aber auch bei Verzichtleistung auf diese Forderung steht fest, daß reinfektionsverdächtige Primäraffekttypen nach Einführung des Salvarsans viel häufiger geworden sind, als vorher in der alleinigen Hg-Ära. Nun steht längst fest, daß gerade als Abortivmittel Bi nicht mit dem Salvarsan rivalisiert, und somit wird man keinen Kranken, der nicht arsen-intolerant ist, im wasser-mannegativen Primärstadium der alleinigen Bi-Kur überlassen. Dadurch ist aber die Aussicht reichlicheres Beobachtungsmaterial für Reinfektion nach Bi zu erhalten gering, und man muß sich auf die spärlichen Berichte aus der ersten Zeit der Bi-Therapie beschränken, wo noch keine Kombination mit As erfolgte.

Fall 1. GOUGEROT-FERNET (b): Juni 1922. Sekundäres papulöses Syphilit. Wa.R. stark positiv. Behandlung mit Trépol (3,0 g in 12 intramuskulären Injektionen innerhalb 25 Tagen), 1 Monat nachher Wa.-R. schwach positiv. April 1923: Neuer P.A. auf Vorhaut (erster Primäraffekt im Sulcus coronarius). Spirochäten positiv. Wa.R. negativ. 1 Woche nach 0,3 Neosalvarsan wird Wa.R. positiv (LEVADITI).

Fall 2, HAXTHAUSEN (Zentralbl. 19, 833): 50jähriger Mann, vor 3 Jahren wegen sekundärer Syphilis mit Jod-Chinin-Wismut (Quinby bzw. Viochin) behandelt. Einige Monate später eine „präventive“ Wismutkur. Vor 8 Wochen Coitus impurus, jetzt 2 Indurationen am Penis, die der Patient seit 4 Wochen beobachtet hat. Die Geschwüre sind an einer anderen Stelle als die ursprüngliche Induration lokalisiert. Zahlreiche Spirochaetae pallidae. Wa.R. positiv. Kritisch ist zu bemerken, daß in beiden Fällen aus begreiflichen Gründen ein Exanthem nicht abgewartet wurde, nachdem das Geschwür als P.A. einer Reinfektion angenommen worden war.

Bei HAXTHAUSEN ist die von GOUGEROT betonte Lymphdrüenschwellung nicht erwähnt. Somit könnte eine Superinfektion vorliegen. Andererseits könnte bei GOUGEROT die positiv gewordene Wa.R. auch durch die Salvarsanspritze provoziert worden sein.

Somit ist in diesen beiden Fällen ein voller Beweis für Reinfektion nach Bi kaum als erbracht anzusehen, soweit die Referate ein *kritisches* Urteil gestatten.

Fall 3. Dagegen teilt HEYMANN (*Bi-Behandlung bei Syphilis*) mit, daß eine einwandfreie Reinfektion nach *Leberbismoxyl* bekannt geworden ist. Wir fanden sie in der uns zugänglichen Literatur nicht.

Einen sicheren Fall von Reinfektion fand HEINER (Zentralbl. 13, 294) nach ausschließlicher Bismoluolbehandlung. Er meldet 1927 2 Fälle von Reinfektion, wo vorher bei seronegativem P.A. je 1 Bi-Kur erfolgt war.

Fall 4. Erste Behandlung des P.A. 15. 1.—15. 2. 1923 mit 12×2 g Bismoluol. Wa.R. im April und Juli negativ. Am 23. 10. 1923 am Frenulum typische Sklerose mit Pallida ++. Skleradenitis inguinal. *Beginnende Roseola*. Der erste P.A. saß im Sulcus coronarius. Hier ist durch das Auftreten des Exanthems die Diagnose der *Reinfektion* gestützt.

Bemerkenswert ist, daß hier die Bi-Kur bei dem ersten P.A. mit den intensiven Dosen von je 2 g durchgeführt worden war.

Fall 5. HOFFMANN sah einen Fall von Reinfektion. Nähere Angaben werden nicht gebracht.

Fall 6. Auch LAUERBACH beschränkt sich in seinem Bericht über abschließliche Bismogenolkuren auf die Angaben, hierbei ebenfalls einen Fall von sicherer Reinfektion gesehen zu haben.

Fall 7—8. NAGEL nimmt in zwei Fällen mit größter Wahrscheinlichkeit Reinfektion an. „Beide Patienten erhielten wegen Syphilis I zwei Bismogenolkuren à 12 ccm innerhalb fünf Monaten. 4 bzw. 5 Monate nach der zweiten Kur meldeten sich die Patienten mit einem neu entstandenen, deutlich indurierten und reichlich Spirochäten enthaltenden Ulcus am Glied wieder krank. Beide hatten drei Wochen vor Entstehung des neuen Ulcus geschlechtlichen Verkehr mit, wie Verf. feststellen konnte, syphilitischen Frauenspersonen. Bei beiden war das neue Ulcus an einer anderen Stelle als bei der ersten Infektion, und bei beiden waren auch die andersseitigen Inguinaldrüsen bei der zweiten Infektion angeschwollen. Die Patienten erhielten zwei weitere Bismogenolkuren. Die Wa.R. ist während der ganzen Zeitdauer negativ gewesen und bis heute geblieben.“

30. Rezidive nach Wismutbehandlung.

Die klinischen und serologischen Rückfälle aus der Zeit der alleinigen Bi-Behandlung waren in Frankreich seltener als in Deutschland. Wenn KISLITCHENKO mit deutschen Präparaten unter 82 Fällen 12 Rezidive sah, so entspricht das etwa dem in Deutschland üblichen Bild bei der Gesamtmenge von 0,75 Bi pro Kur. Demgegenüber stellt BARTHÉLEMY 1924, als in Frankreich Tausende von Fällen bereits mit Bi behandelt worden sind, das klinische Rezidiv als außerordentliche Ausnahme dar, abgesehen von den ungewöhnlichen Fällen von Bi-Resistenz.

SIMON und BRALEZ fanden 1921—1924 unter den Krankenhausfällen des Hôpital St. Lazare, aus Privatpraxis und Anfragen bei Kollegen überhaupt nur 7 Bi-Rezidive. Die Kranken hatten sämtlich über 1 g Bi bekommen. Die Rezidive traten 1—12 Monate nach der letzten Spritze auf.

CHEINISSE glaubt wie BARTHÉLEMY an eine Unterdosierung in Deutschland. In Frankreich ist der Durchschnitts-Bi-Gehalt pro Kur tatsächlich doppelt so groß wie er in Deutschland war, nämlich 1,6 g Bi. Das genügt ihm aber nicht, er verlangt im Durchschnitt pro Dosi 0,17 und pro Kur 2,0 Bi, während BARTHÉLEMY sogar 3 g Bi für nötig hält. Wenn CHEINISSE die Unterdosierung in Deutschland auf die Minderwertigkeit der hier üblichen Präparate zurückführt, die wegen drohender Schädigungen eine stärkere Behandlung verböten, so ist das abzulehnen. Die niedrigere deutsche Dosierung hat folgenden Ursprung:

I. Die erste Zeit der Bi-Ära brachte in Frankreich eine von den dortigen Autoren selbst zugestandene und daher bald verlassene Überdosierung mit besonders reichlichen Albuminurien. Die deutsche Bi-Behandlung, welche gerade in dieser Zeit einsetzte, wurde in natürlicher Reaktion gegen diese Schäden niedrig gehalten. Dabei zeigte sich dann neben dem Fehlen der häufigen Schäden ein sehr prompter klinischer Heilerfolg. Da nun in Deutschland sehr bald die Kombination mit As allgemein wurde, lag es nahe, bei den unschädlichen Bi-Dosen zu bleiben. Es ist aber zweifellos, daß, wenn auch selten, die Unterdosierung von Bi (auch wenn später mit As kombiniert wird), Neurorezidive auslösen kann. Somit ist ein Ansteigen der Dosis entschieden erwünscht.

II. In Deutschland war nach dem Kriege noch auf Jahre hinaus der allgemeine Ernährungszustand so geschädigt, daß stark wirkende Medikamente in gleicher Dosis wie im Ausland hier nicht ohne Schaden vertragen wurden. Die starken Salvarsandosens, die in Frankreich üblich waren, hätten in dem dort üblichen Umfange in Deutschland sicher Schaden gestiftet. Somit mußte hier auch bei Bi mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden.

In letzter Zeit, nachdem der Ernährungszustand trotz sozialer Not sich wesentlich gehoben hat, wird auch in Deutschland von verschiedenen Seiten eine Steigerung der Gesamtdosis auf etwa 1,5 Bi erstrebt; eine Dosis, die im allgemeinen durchaus vertragen wird. Bei alleiniger Bi-Behandlung dürfte sie zu niedrig angesetzt sein. In diesen seltenen Fällen empfiehlt es sich an dem französischen Schema von mindestens 2 g Bi festzuhalten. Es ist anzunehmen, daß wir dann in Deutschland auch seltener klinische und serologische Rezidive sehen werden. Eine Sonderstellung nehmen die *Chinin-Jod-Bi*-Kompositionen ein. Trotz ihres relativ kleinen Bi-Gehaltes haben sie nicht mehr Rezidive zu verzeichnen als die Bi-reicheren Verbindungen.

Wenn VELLAREJO die dem Bi geschenkte Gunst auf Grund eigener klinischer Beobachtung von 5 Rezidiven übertrieben findet, so kann das nur für die im Lande der Entdeckung der Bi-Therapie anfangs vorhandene Überschätzung Geltung haben. Seinem Hinweis auf die noch bestehende Bedeutung des Hg kann beigespflichtet werden. Auch BONNAMOUR und DELORE unterschätzen Bi in seiner Wirkung, und zwar auf Grund des Auftretens eines Haut-Gummiknotens einige Zeit nach der Bi-Behandlung einer amyotrophischen Spinallues. Vielleicht hat hier eine Provokation vorgelegen, und Bi weiterhin gegeben hätte zur Heilung geführt.

31. Wismutresistenz.

Sie ist nicht so schnell zu erkennen, wie die As-Resistenz infolge der an sich langsamen Bi-Wirkung.

Eine *absolute* Bi-Resistenz ist ebenso selten wie beim As und jedenfalls viel seltener als beim Hg.

Wenn Bi komplett versagte, so konnte zugleich bei Frühles, wie zu erwarten, ein völliges Fehlen von Einwirkung auf die Pallida festgestellt werden. So berichten ELIASSOW-STERNBERG über lebhaft bewegliche Pallidae im P.A. nach 15,5 g Bismogenol. LEVY-METZGER fanden einen P.A. nebst regionären Drüsen resistent gegen 3,75 Rhodarsan + 10 Bi-Spritzen. Cyan-Hg wirkte hier prompt.

LORTAT-JACOB, ROBERTI beobachteten bei frischer Lues II während 7 Curaluesspritzen (1,12 Bi) dauernd Steigerung der Krankheitserscheinungen und Zunahme der Pallidae.

SIMON-BRALEZ sahen Bi-Resistenz nach 9,5 Bi (Zentralbl. 16, 730), SANTIÑA (b) berichtet über 5 gegen Bi, As und Hg resistente Fälle.

Eine *relative* Resistenz findet sich gelegentlich nach längerer Anwendung des Bi. Hier wird manchmal die Verwendung eines anderen Bi-Präparates, aber noch sicherer die Einleitung der As-Kur Erfolg bringen. Wird dann späterhin die Bi-Kur wieder aufgenommen, kann sie nach vorherigem Versagen wiederum wirkungsvoll sein.

Hier wäre auch die Verbindung mit Proteinkörpertherapie zu versuchen, wiewohl BEJARANO (c) in analogen Fällen damit nichts erreicht hat.

In einem Frühfall von *hypertrophischen* Papeln zeigte sich [HUGO MÜLLER (b)] deutlichst die verschiedene Reaktion *gleichartiger klinischer* Erscheinungsformen auf As bzw. Bi, wobei gerade der wiederholte *Wechsel* in der Medikation überraschende Veränderungen zur Folge hatte.

Nach 4 Depotspritzen waren die meisten hypertrophischen Genitalpapeln überhäutet und eingesunken. Noch war eine kleine Zahl derselben unverändert geblieben. Nach 2 mal 0,2 Silbersalvarsan erfolgte nunmehr auch Rückgangsbeginn der trépolresistent gewesenen Papeln. Nach Behandlungspause von 10 Tagen blieben die auf Salvarsan letztens gebesserten Papeln nunmehr wieder auf dem erreichten Status, ohne weiterhin sich zu involvieren. Rückkehr zum *Wismut*, diesmal in der Form des Jodchininwismuts (Quinby): 2,0 intramuskulär injiziert. Daraufhin schnellstes Abheilen und Verschwinden eines weiteren Teils der resistenten Papeln, während wiederum zwei letzte Gruppen von 3 bzw. 2 Papeln immer noch völlig unverändert erhalten sind. Eine jetzt applizierte Silbersalvarsanspritze (0,2) ließ diese Resterscheinungen promptest verschwinden.

Weitere eigene Beobachtungen ließen bei 2 besonders schweren tertiären Knochen- und Visceralfällen eine bis zur fast völligen Heilung kommende zum Teil überraschende Bi-Wirkung erkennen. Dann erfolgte ganz plötzlich absoluter Stillstand und gelegentlich wieder Zerfall der syphilitischen Geschwüre.

LEHNER sah einen letzten Plaquerest gegen Hg, As und Bi resistent bleiben. 2 Northo-vaspritzen beseitigten ihn.

GOUN sah Psoriasis palmaris verschwinden nach 10 intravenösen Injektionen von löslichem Bi-Metall (0,05 jeden 3. Tag). Nach der 18. Injektion Wiederauftreten und Refraktärbleiben. In diesen Fällen gab Salvarsan Heilung. Hier muß eine Gewöhnung angenommen werden bzw. ein Festwerden der Pallida. Die Fragen der Gewöhnung (experimentelle Arbeiten) gehören nicht in dieses Kapitel, erwähnt sei nur, daß HEYMANN-TROISIEN bei therapeutischer Anwendung von Bi eine Gewöhnung der Nieren an Bi mit großer Wahrscheinlichkeit festgestellt hat (vgl. auch GEMSA).

Bi-Versager bei *maligner* Lues vgl. S. 343.

32. Indikationen für ausschließliche Wismutbehandlung.

Absolute Indikation besteht nur bei den As- und zugleich Hg-intoleranten Fällen. Allgemein wird die besonders prompte Reaktion der As- und Hg-resistenten Fälle auf Bi hervorgehoben. Wo jahrelange As-Therapie erfolglos war, genügen nach LOUSTE und BARBIER oft 3–5 Bi-Spritzen. MOLESWORTH hat wegen fortgesetzter schwerster Neuerscheinungen bei einer Frühluas innerhalb 18 Monate erfolglos verabreicht: 22 g verschiedener Salvarsanpräparate, 2 Monate Dauerschmierkur, vielmonatlich Hg und Jod per os; dazu 27 Hg-Spritzen. Nach 17 g Trépol wurde Patient erscheinungsfrei. Beobachtungsdauer seitdem 2 Monate. MARRAS empfiehlt in den Fällen, wo notgedrungen reine Bi-Abortivkuren in Frage kommen, während eines Jahres 5 Bi-Serien in 1–2 monatlichem Abstand zu geben.

Hier hat, wenn nötig, Kombination zu erfolgen mit Zittmannkuren, Jod, Höhensonne, Lichtbädern, Reiztherapie und Fiebermitteln (Malaria usw.).

Die *relativen* Indikationen für Alleinbehandlung mit Bi sind bei den einzelnen Kapiteln besprochen.

33. Vorzüge und Nachteile der Wismutbehandlung.

Der Hauptvorteil liegt in der wesentlich größeren Unschädlichkeit seiner Anwendung gegenüber dem Salvarsan.

Zunächst fällt für intramuskuläre Bi-Kur die Gefahr fort, die an sich jede intravenöse Injektion mit sich bringt. Die Zufälle, die sich an die intramuskuläre Methodik in seltensten Fällen anschließen können, treten dagegen völlig zurück. Daß die intramuskuläre Technik an sich wegen ihrer angeblich leichteren Handhabung einen besonderen Vorteil gegenüber der *intravenösen* Methodik darstellen sollte, wie es besonders von französischer Seite hervorgehoben wird, ist im allgemeinen nicht aufrecht zu erhalten, wenn auch an sich in der breiten Praxis eine intramuskuläre Methode vorgezogen werden dürfte. Denn 1. in den letzten Jahren ist in der allgemeinen Medizin die intravenöse Technik — man darf vielleicht sagen — im Übermaß üblich geworden, so daß der Allgemeinpraktiker sie in der überwiegenden Mehrzahl beherrschen dürfte. 2. Eine exakt ausgeführte *intramuskuläre* Bi-Injektion verlangt ein immerhin auch nicht ganz geringes Maß von Übung.

Die einzelnen Schädigungen des Bi sind in einem besonderen Kapitel besprochen und in ihrer Bedeutung als weit geringer gegenüber den As-Gefahren, im besonderen wegen der Seltenheit der *Neurorezidive*, gewürdigt. Hierbei sei betont, daß bekanntlich bei der Salvarsan- bzw. kombinierten Salvarsan-Hg-Therapie in ihrer jetzigen Dosierung die Neurorezidive im Verhältnis zu früher durchaus viel seltener geworden sind.

Diesen negativen Eigenschaften gegenüber besteht als besonderer Vorzug die Dauerwirkung auf dem Wege über die Gewebe mittels des Bi-Depots. Auf der anderen Seite ist als Nachteil zu vermerken, daß, entsprechend der langsameren Wirkung des Bi auf die Pallida, seine Anwendung als Abortivmittel ebenso wie bei lebensgefährlichen Erkrankungsverläufen, die eine sofortige Einwirkung verlangen, abzulehnen ist (abgesehen von arsenintoleranten Fällen).

Eine Überschätzung des Wismuts, die sich mit einer Vernachlässigung der Salvarsantherapie verbände, würde sich nur zu bald zum Schaden der Volkshygiene bemerkbar machen¹. Es darf wohl gesagt werden, daß um diesen Preis die Entdeckung des an sich wertvollen Wismuts zu teuer erkauft wäre. Ohne GOUGEROTS fast lebenslängliches Behandlungsschema als gültig anzusehen, ist seine Definition der Bi-Wirkung im Vergleich zu As und Hg von großem Interesse: As wirke am schnellsten und besten, Bi langsamer aber *stabil*, Hg am wenigsten. Bei Lues III sei Bi oft dem As überlegen, dem Hg noch öfter. Rezidive nach As zeigten oft im Gegensatz zu Hg und Bi vorzeitigen Tertiarismus, Neurorezidive, Ikterus. (Wir kennen für Bi in seltenen Fällen Analogien.) Rezidivhäufigkeit hänge bei allen drei Antisymphiliticis von der Energie der Kuren ab. (Gerade dieser Gesichtspunkt ist von allergrößter Wichtigkeit.)

Aus dem Verhalten des Bi bei den einzelnen Krankheitsformen ergibt sich für uns mit zwingender Deutlichkeit:

1. *Das Bi ist eine außerordentlich wertvolle Ergänzung des spezifischen Arzneischatzes.*

2. *Dem Quecksilber erscheint das Bi, abgesehen von den stärksten Präparaten wie Kalomel und graues Öl, die ihm in der Wirkung näher kommen, überlegen. Doch darf noch nicht von einem völligen Ersatz des Hg durch Bi gesprochen werden.*

3. *Es ist nur bei einzelnen Erkrankungsstadien und -formen imstande, das Salvarsan zu ersetzen.*

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Ein neuerdings erfolgter Anstieg der Lues in Frankreich wurde hiermit in Zusammenhang gebracht, ohne daß jedoch ein sicherer Nachweis geführt werden konnte.

4. Das Bi kann nicht wie das Salvarsan als unersetzlich bei dem Stand unserer heutigen Luestherapie angesehen werden.

5. Dem Salvarsan ist unumstritten auch nach Einführung des Bi seine volle Bedeutung für die Bekämpfung der Lues als Volksseuche geblieben.

34. Kontraindikationen gegen Wismutbehandlung.

I. Überempfindlichkeit gegen Bi,

II. Besondere Luesformen, Neurorezidivfrage,

III. Komplikation der Syphilis mit *anderweitigen* Erkrankungen.

I. Wenn auch viel seltener als bei As, so gibt es doch auch eine *Überempfindlichkeit* gegen Bi. In ausgeprägten Fällen mit schweren Nebenwirkungen, wo auch ein Wechseln der Bi-Präparate, eine Verringerung der Dosis bzw. Vergrößerung der Spritzenintervalle nichts nützt, muß dann von der Bi-Therapie Abstand genommen werden. Wir sahen mehrfach Dermatitis nach Bi auftreten, wo schon vorher bei Salvarsan das gleiche sich gezeigt hatte.

Immerhin kann hier das Besredkaverfahren in Form einer Vorspritze mit minimaler Bi-Menge und dann 1½ Stunden später angeschlossener Einspritzung des restierenden Quantum versucht werden. So hat STERLING bei einem ausgedehnten, urticariellen, rezidivierenden Hautexanthem die Hautsensibilisierung gegen Bi überwinden können.

II. Besondere Luesformen, die zur Vorsicht bei Bi mahnen, sind gegeben, wenn Neigung zu Blutungen besteht. (Vgl. Nebenwirkungen, MARAÑON.) Immerhin sind die mitgeteilten Fälle nicht völlig beweiskräftig. Bei *paroxysmaler* Hämoglobinurie ist Bi unbedingt mit größter Vorsicht zu beurteilen.

Die Neurorezidivfrage ist bereits eingehend besprochen.

III. 1. *Tuberkulose* erfordert je nach ihrer Schwere bei Anwendung von Bi Vorsicht. Es ist durch intramuskuläre Bi-Injektion zur Auslösung von Hämoptyse gekommen (BONILLA), doch scheint bei behutsamem Vorgehen Bi besser als Hg vertragen zu werden.

2. *Inkompensierte Herzfehler* (nicht syphilitischen Ursprungs) mit Leberstauung. Hier sahen wir auch bei kleinen Dosen ungünstige Wendung. Das gleiche wäre aber bei anderen differenten Mitteln ebenfalls in gleichem Stadium zu erwarten.

3. *Lebererkrankungen* (nicht syphilitischen Ursprungs). Hier ist Bi mit der gleichen Vorsicht wie Hg und As anzuwenden. Immerhin dürften bei Salvarsan die Schädigungen in diesen Fällen noch leichter als bei Bi auftreten.

4. *Nierenerkrankungen* (nicht syphilitischen Ursprungs). Ergibt die Konzentrationsprobe eine Störung der Nierenfunktion, dann ist von Bi wie von anderen starken Specificis abzusehen. Dagegen ist Eiweißbefund in geringer Menge bei mikroskopisch nachgewiesenem Fehlen von Erythrocyten oder anderen Zeichen schwerer Schädigung an sich keine absolute Gegenindikation für Bi. Wir sahen in solchen Fällen mehrfach schwache Bi-Injektionen (intramuskulär 0,005—0,015 Bi) gut vertragen werden, während As auch bei kleinsten Dosen (Neosalvarsan 0,05) den Eiweißgehalt erhöhte. Etwas Generelles läßt sich hier aber nicht sagen, es muß von Fall zu Fall entschieden werden.

5. *Nicht luetischer Diabetes* ist in schweren Fällen selbstverständlich erst zu behandeln; andernfalls ist dabei durch unvorsichtige Bi-Behandlung ein *Koma* provoziert worden (SMECHULA).

Zusammenfassend für die verschiedenen Ausscheidungsorgane gilt, daß Bi wie jedes differente Medikament nur mit größter Vorsicht unter den üblichen ständigen Kontrollen angewendet werden darf. Sind die Erkrankungen jedoch *syphilitischen Ursprungs*, so ist eine besonders günstige Indikation für Bi gegeben.

6. Bei hämorrhagischer Diathese, auch auf *nicht*luetischer Grundlage ist nach obigem große Vorsicht angebracht.

35. Kombination von Wismut mit anderen spezifischen Mitteln.

a) Wismut + Arsen.

GOUGEROT setzt zur vergleichenden Beurteilung von As, Bi, Hg die Ziffern 10—8—6 an Stelle von MILIANS 10—7—4. Jedenfalls kann man, welche Ziffern auch gelten, annehmen, daß As + Bi die intensivste Kombinationswirkung ergibt, wobei dem Salvarsan die Rolle zufällt, den „*Wettlauf* mit den Spirochäten“ aufzunehmen.

1. Die allgemein übliche Methode ist die Verbindung von *intramuskulärer* Bi-Depotspritze mit *intravenöser* Salvarsantherapie.

2. Weit seltener wird neben *Salvarsan* auch *Bi intravenös* zur Einspritzung verwendet.

3. Diese *zweizeitlichen intravenösen Bi- + As-Spritzen* können verstärkt werden durch hinzugefügte *intramuskuläre Bi-Depotspritzen*.

4. Die intravenösen Bi- + As-Spritzen können *einzeitlich* durch *Mischspritzenverfahren* vorgenommen werden.

Olesal¹ wurde zum Auflösen in Salvarsannatrium pulverförmig geliefert.

Auch andere Präparate wie Nadisan solubile¹, Bismuto-Yatren A, Wismulen, Wismut-Diasporal wurden zur Mischspritze empfohlen.

Über die stark angezweifelte Dauerwirkung der Mischspritze vgl. S. 386.

5. Die *intravenöse* Bi- + As-Wirkung kann durch ein Kombinationspräparat erfolgen: Salluen. Doch handelt es sich hier nur um eine tonisierende Arsenkomponente (4 mg), aber nicht um eine Salvarsanverbindung.

Neben *Salluen* (S. 380) ist zu nennen HEPNERS *Bias* mit 13,5% As, 7,8% Bi, 9,2% P. In Dosen wie Neosalvarsan wird es fünftägig in Zuckerlösung intravenös gespritzt. Gesamtmenge etwa 3 g.

6. Bi-Arsenspritzen können *einzeitlich intramuskulär* gegeben werden.

a) SÉZARY-POMARET mischten in der Spritze POMARETS Amidoarsenophenol (0,12) mit wasserlöslichem alkalischen Bi-Tartrat (0,1). Die Dosierung ist stets streng zu individualisieren. Daher keine fertige Ampullen. Doch ergaben sich gelegentliche Schädigungen.

SERRA-COSTA baute SÉZARY-POMARETS Mischspritze aus und machte das Verfahren handlicher, freilich auch nicht mehr so individualisierbar. Ampulle A enthält wie bei POMARET dessen Amidoarsenophenol 0,12 bereits gemischt mit 0,12 K.N.-Bism.-Tartrat. Ampulle B: Bi-Jod-Chinin 0,2 in wässriger Glykose suspendiert. Also wird hier lösliches As + lösliches Bi mit unlöslichem Bi-Präparat verbunden (gewissermaßen Spirobismol + As). Mischung der beiden Ampullen unmittelbar vor der intramuskulären Einspritzung (Neo-Bisiodochin)

b) In neuester Zeit sind Wismutsalvarsane (G. MASCHMANN) und Wismut-„Stovarsole“, richtiger gesagt Wismutsalze der Acetylaminooxyphenylarsinsäure (LEVADITI, NICOLAU, SALGUE, SCHOEN) hergestellt worden. Therapeutischer Index nach LEVADITI 1: 10. Die wasserunlösliche Verbindung wurde als 10% ölige Suspension (Bi 41%, As 15%) von FOURNIER und SCHWARZ, sowie von POPOFF angewendet.

Bisher wurden von FOURNIER 20 frische Luesfälle behandelt. Gesamtquantum Bi 0,084, As = 0,36 innerhalb von 6 Wochen. 1 scarlatiniformes Exanthem (!), Pallida 24—48 Stunden nach 1. Injektion verschwunden, 8 Monate Beobachtungszeit. 2 Wassermann-negative Fälle blieben negativ. Von 12 Wassermann-positiven Fällen wurden 6 schnell negativ; 4 erheblich, 2 wenig geschwächte positive Reaktion.

¹ Aus dem Handel gezogen.

MASCHMANN stellte das leicht wasserlösliche Wismutsalvarsan her sowie eine Bi-Hg-As-Verbindung, das basische Bi-Salz der 3 — Acetylamino — 4 oxymercuriphenylarsinsäure. Über Prüfungen ist noch nichts berichtet. Demnach sind die Untersuchungen im Anfangsstadium. Abzuwarten bleibt die Frage der Verträglichkeit.

c) Außer dem *Salluen*, das auch intramuskulär zur Anwendung kommt, gibt es eine weitere Anzahl von Bi-Präparaten in Form von Kakodylaten usw. an Arsen gebunden zwecks intramuskulärer Einspritzung; sie sind in der *Präparatentafel* angeführt.

7. *Intramuskuläre Depot-Bi-Spritzen* mit oraler Verabreichung von *Stovarsol*.

NICOLAU gibt 1 g Stovarsol 4—9 Tage, darauf die übliche intramuskuläre Bi-Spritzkur mit 2—3 g Bi pro Kur. Das *Stovarsol* dient hier als *Angriffsmittel*. Die *Dauerwirkung* gibt das *Bi* (hier Trépol und Néotrépol) (Rezidiv-freie Beobachtung 6—18 Monate).

b) Wismut + Quecksilber.

Diese Kombination findet zweifellos seltener statt als Bi- + As-Behandlung. Doch ist die Bedeutung dieser Vereinigung schon betont worden, vor allem bei Viscerallues, wenn Salvarsan aus besonderen Gründen nicht verwendet werden kann. Ebenso notwendig ist die Kombination, wenn klinische und serologische Resistenz trotz Bi + As besteht.

Zur Zeit darf wohl als feststehend gelten, daß die allgemein üblich gewesenen schwächeren unlöslichen Hg-Salze vom Typus des Hg sal. ihre wesentliche Bedeutung verloren haben. Aber zwei altbewährte Hg-Präparate dürften sich trotz Bi weiter behaupten.

1. Die Jahrhunderte alte *Schmierkur* mit ihrer von HOFFMANN stets betonten esophylaktischen Wirkung wird dem erfahrenen Syphilistherapeuten auch jetzt ein wichtiges Rüstzeug bleiben. Hier sei nur verwiesen auf die Bedeutung für Lues congenitalis.

2. Das *graue Öl* mit seiner intensiven Depotwirkung wird bei den auch nach Bi- + As-Kuren nicht seltenen Spätfällen der seropositiven Latenz, wie auch bei Viscerallues seinen Wert behalten. Die Auffassung der Unersetzlichkeit des Hg durch Bi wird auch von HECHT an der Hand der bis 1925 bekannten Literatur und eigener Fälle festgehalten. Immerhin ist zu berücksichtigen, daß die deutsche zu niedrige Dosierung des Bi zum Teil entschieden die weniger günstigen Ergebnisse verschuldet haben dürfte. Die Wege der Kombination sind mannigfaltig und ergeben sich von selbst. Nur ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Bi nicht der Vorzug der Salvarsanprophylaxe gegen Stomatitis gegeben, sondern die beträchtliche Erhöhung des Risikos. Auch der Nieren wegen ist doppelte Vorsicht vonnöten. Dagegen kann das Wismut nach MILLAN die Gefahren der Enteritis durch Kalomel bei *gleichzeitiger Darreichung beider Mittel per os herabsetzen*. Er glaubt dabei neben der antiidiarrhoischen Wirkung des Bi auch die spirillicide Komponente desselben mit berechnen zu dürfen. Das dürfte wohl nur bei zugleich vorhandener Magenstörung (Milchsäure!) in Frage kommen. MILLAN ordiniert Kalomel 0,01, Calc. glycerinophosphat. 0,25, Bismut. subnitr. 1,0. Ähnlich zusammengesetzte Tabletten sind als *Bismhydrol* in Amerika bekannt (SUTTON, a). MATURANA bevorzugt Bi-Präcipitat in keratinisierten Pillen + Hydr. bijodat.

Neoby-Hg (auch Neoby-Kalomeltabletten genannt) bestehen aus 0,01 Kalomel, 0,05 Jodwismut, 0,0005 Vanadium. 4 Wochen 2—3 Tabletten täglich (SUTTON, a).

Schmierkur nach vorhergegangener Bi + As-Kur hat sich uns in Verbindung mit ZITTMANN-Dekokt bei renitenten Fällen bewährt.

Graues Öl ist in seiner Bedeutung bei Wismutbehandlung bereits gewürdigt (S. 396). Im Anfang der Bi-Ära hat HUERRE vom gleichen Gesichts-

punkt sein *Bi-Amalgam* hergestellt (25% Hg + 75% Bi), in Öl und Lanolin; 1 ccm der Flüssigkeit = 0,1 Amalgam = 0,075 Bi + 0,025 Hg. Mit BARTHÉLEMY-Spritze pro Woche 0,15 Amalgam = 0,11 Bi + 0,04 Hg. Wenn LACAPÈRE diese Mengen im Vergleich zu den üblichen Dosierungen bei Alleinbehandlung mit Hg bzw. Bi als zu klein bezeichnet, ist doch auf die Möglichkeit stärkerer Wirkung bei Addition zweier Präparate hinzuweisen.

Mit dem *Biamalgam* identisch ist *Bisermol*.

HECHT, FOUQUET und MICHAUX verwenden eine *Kalomel-Bi-Emulsion*.

Mervisin bringt eine kolloidale Wismutanreicherung an RICHTERS Kontraluesin; diese wird letzterem entsprechend in Dosis von 0,3—0,5 tief intramuskulär gespritzt. Weitere ausländische Hg- und Bi-Präparate sind aus der Tabelle zu entnehmen, ebenso die Verbindungen von Bi mit *Cerium*, *Uran* und *Vanadium*.

Wir glauben, trotz der vielen und nur zum Teil hier besprochenen Hg-Bi-Verbindungen bei der kombinierten Bi- + Hg-Behandlung aus den oben angegebenen Gründen ein *Nacheinander* empfehlen zu müssen. Es handelt sich ja auch hier um zwei im Mechanismus ihrer Wirkung sehr ähnliche Präparate, wo von Schlägen keine Rede ist. Somit geht auch durch das Prinzip „*nacheinander*“ nichts an Zeit und Wirkung verloren.

e) Wismut + Jod.

Die Kombination dieser Mittel ist beliebt und von guter Verträglichkeit. Deutlich wahrnehmbar ist die Verstärkung des therapeutischen Effekts, wenn zuerst ausschließlich Jod angewendet wurde und dann zur kombinierten Bi- + Jodbehandlung übergegangen wird. Weniger bemerkbar ist der Erfolg bei nachträglich dem Bi beigefügten Jod, wie es ja auch entsprechend der therapeutisch geringeren Wirkung des Jod anzunehmen ist.

Über die Einwirkung beider Präparate aufeinander und damit auch auf den Organismus sind Versuche von MARIANI gemacht. Sie ergaben, daß bei gleichzeitiger Verwendung das Bi in größeren Dosen als sonst verabreicht werden kann, ohne im Experiment toxische Wirkung auszuüben. Ob damit eine Steigerung des medikamentösen Effekts verbunden ist, läßt sich zur Zeit noch nicht sagen. GORDON und FELDMANN berichten zwar ausdrücklich über die Steigerung der Durchlässigkeit der Gewebe für Bi durch Jodkalimedikation, sowie auf diesem Wege erzielte beträchtliche Erhöhung der spirociden Kraft neben der Beeinflussung der Wa.R.

Quinby und die deutschen *Spirobismole* („in Suspension“ und „solubile“), neben zahlreichen ausländischen Jod-Chinin-Bi-Präparaten, enthalten eine nicht unbeträchtliche Jodmenge. Ihre vorzügliche Wirkung bei relativ niedrigem Bi-Gehalt könnte als Stütze für GORDON-FELDMANNs Theorie gelten.

36. Wismut und Reiz- bzw. Fieberbehandlung.

Vorwiegend von Wien aus wurde die Bedeutung der Reizwirkung für die Syphilistherapie betont, und es wurden dabei neben spezifischen Reizpräparaten wie *Mirion* in gleicher Weise die unspezifischen Reizmittel erprobt. Wenn man mit Wismut kombiniert zweizeitig behandelt, so ist das *Phlogetan* besonders geeignet, abgesehen von den bei allen analogen Mitteln nicht absolut vermeidbaren anaphylaktischen Zufällen.

Einzeitige Behandlung erzielt man mit den *Bismuto-Yatrenpräparaten*, sowie mit Wismut-Eiweiß- bzw. Milchkompositionen, wie NAVARRO und BEJANAROS *Bismutproteol* (vgl. Tabelle). Auch LEVADITIS *Bismoxyl* gehört streng genommen in diese Gruppe. Bei diesen Eiweißverbindungen ist naturgemäß trotz zum Teil günstiger Berichte immerhin die Gefahr eines anaphylaktischen Shocks nicht ganz abzulehnen (vgl. S. 371).

Die Kombination von Bi mit *Fiebertherapie* wird voraussichtlich eine größere Bedeutung behalten. MARIE-KOHN und PELACANI verwendeten *Tuberkulin* (S. 354—355), VONKENNELs umfassende Versuche, die nach *Malariaimpfung* eine erhöhte Durchlässigkeit der Hirnhäute für Bi ergaben, und damit zu der Förderung der kombinierten Bi- (an fieberlosem Intervalltag) + Malariakur führten, sind eingehend besprochen (S. 355).

37. Wismut und Prophylaxe.

a) Persönliche Prophylaxe.

Die Versuche SAZERACS und LEVADITIS mit oraler Darreichung von Bi und lokaler Anwendung von Bi-Salben gehören in den experimentellen Teil, im besonderen, weil sie für die Praxis keine hervorragend ermutigenden Resultate gaben. Auch KOLLES Kaninchenversuche, die nur entwicklungshemmende aber nicht unmittelbar vernichtende Wirkung des Bi auf die Pallida bewiesen, waren nicht dazu beschaffen, weitere Prüfungen am Menschen vorzunehmen. Trotzdem sind während der Inkubationszeit der Lues beim Menschen als Präventivmittel Bi-Spritzen gegeben worden, ohne daß ein Auftreten der Krankheit sich angeschlossen hätte. Bei dem heutigen Stande unserer Kenntnis muß aber unbedingt das Bi infolge seiner chemotherapeutisch nicht geeigneten Einstellung als sicheres Präventivmittel abgelehnt werden.

Nur wäre entsprechend KOLLES Versuchen, soweit bei den gefährdeten Frauenspersonen sog. Schutzkuren für zweckmäßig angesehen werden, dieselben vorzugsweise mit Wismut durchzuführen.

b) Allgemeine Prophylaxe.

„Eine ganz wesentliche prophylaktische Maßregel ist die Behandlung des Geschlechtskranken. Die Behandlung wirkt prophylaktisch in doppeltem Sinne. Einmal dadurch, daß durch die Behandlung bestehende Krankheitserscheinungen beseitigt, damit deren Kontagiosität behoben, die Dauer der Erkrankung, damit die Zeit, innerhalb welcher das Individuum kontagiös ist, wesentlich abgekürzt ist.“ So lautet Punkt 4 von FINGERS „*Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten*“.

Hier ist zu unterscheiden zwischen den Gefahren für die Allgemeinheit durch die schwer infektiösen Frühercheinungen der Lueskranken und den nach Ablauf der mehr oder weniger stürmischen Frühperiode bleibenden Gefahren für spätere Nachkommen während der seropositiven oft langjährigen latenten mütterlichen Lues.

Nur für die letztgenannten Fälle ist das Bi als ein Prophylaktikum im FINGERSchen Sinne anzusehen. Und gerade hier bewährt sich, auch wenn eine Negativierung der Wa.R. nicht mehr gelingen sollte, die entwicklungshemmende Bi-Wirkung KOLLES. Es ist anzunehmen, daß wiederholte Depotkuren wesentlich die noch vorhandenen latenten Spirochätennester schädigen werden. Bei der Wahl des geeignetsten Bi-Präparats sind hier hoher Metallgehalt und protrahierte Depotwirkung (Intervall 1 Woche) zu berücksichtigen.

38. Wismutpräparate.

(Zusammengestellt von HUGO MÜLLER und KOHLENBERGER.)

Das Neuerscheinen von Wismutpräparaten, das Zurückziehen mancher zum Teil bewährter Präparate aus dem Handel, sowie die oft ungenügenden chemischen Angaben machen eine vollkommene Zusammenstellung zur Zeit nicht möglich. Neben der periodischen Fachliteratur dienen als Unterlagen: Jahresbericht 1924 und Wissenschaftliche Abhandlungen Nr. 41, Wismutverbindungen, 1924 der Firma Merck, Lacapère, le traitement de la Syphilis, Tabelle S. 70—71 sowie die Tabelle ANTON FABIANS-Preßburg (Klassifikation und Übersicht der bei der Luestherapie verwendeten Wismutpräparate. [Bratislavské lekárske listy. Jg. 7, H. 5, S. 557—583. 1927. Tschecho-slowakisch]).

Tabelle I. Wismutpräparate¹.

Name	Chemische Konstitution, Bi-Metallgehalt des Präparates	Präparation	Bi-Kon- zentration des Prä- parates	Anwen- dungs- weise
I. Reines Bi-Metall.				
Néotrépol	Bi metall	{ Suspension in Zuckerwasser	10%	i. m.
Sorbismal*	„	susp. in Öl	10%	„
Bismution	„	„ „ „	20%	„
Bismuthyl	Bi präzipitat (96%)	Traubenzuckerlös.	12,5%	„
Bicreol	Bi metall fein verteilt	—	15%	„
Bismol	metallisches oder kolloid. Bi	—	—	„
Neobismoluol	Kolloidales Bi	—	ca. 10%	„
Hypoloid	Bi metall	isoton. Trauben- zuckerlösung	20%	„
Bismuthoidol	Kolloid. Bi (80%)	Zuckerwasser	0,4%	i. v. u. i. m.
Jonoide de Fouard	Kolloid. Bi (80%)	{ Wasser + Stärke- zusatz	0,3%	„ „ „
Colmuthol	Kolloid. Bi (80%)	Wasser	1%	i. m.
II. Bi-Hydroxyde.				
Bismucol	Kolloid. Bi	—	—	i. m.
Casbis*	Bi hydroxyd (80%)	susp. in Öl	10%	„
Wismut-Diasporal*	Kolloid. Bi hydroxyd (80%)	Wasser	{ 1,5 ccm Ampulle = 0,05 Bi	i. v. u. i. m.
Curalues	{ Bi hydroxyd (80%) wasserunlöslich	susp. in Öl	8—16%	i. m.
Suspension d'oxyde de Bismuthe hy- draté (Franz. Phar- macopoe)	{ Bi hydroxyd (80%) wasserunlöslich	{ Suspension von Bi- hydroxyd 9,3 in Ad. lan. anhydric. 6,1, + Ol. oliv. 90	8%	„
B. J. A.	Bi hydroxyd (80%)	susp. in Öl	10%	„
Spirillan	Bi hydroxyd (80%)	susp. in Öl	8% bzw. ca. 10%	„
Muthanol	Bi hydroxyd (80%) durch Mesothorium radioakti- viert	susp. in Öl	6%	„
Bistan	Bi hydroxyd (80%)	{ susp. in Öl + Lecithin	8%	„
Oxymuth	Bi hydroxyd	susp. in Öl	7,5%	„
Sobiase	Bi hydroxyd (80%)	{ susp. in Öl + Lecithin	8%	i. m.
Biscam	Bi hydroxyd (80%)	+ Schwefel susp. in Öl	7,5%	„
III. Bi-Salze.				
A. Tartrate.				
Trépol	Ka-Na-Bi tartrat (ca. 60%)	susp. in Öl	5%	i. m.
Luatol	Ka-Na-Bi tartrat (35%)	Glukosewasser + Phenol	3,5%	i. v. u. i. m.
Nadisan* ²	Ka-Bi tartrat + Kolloid. Bi hydroxyd (48—54%)	sup. in Olivenöl	5%	i. m.
Nadisan solut.*	Ka-Bi tartrat + Kolloid. Bi hydroxyd (48—54%)	Kolloidale Sättigung in Wasser	5%	i. v.
Neonadisan solut.*	Na-Bismutyltartrat	Wasser	„	„

¹ Die deutschen Präparate sind durch ein Sternchen (*) gekennzeichnet.² Die Nadisanpräparate sind aus dem Handel gezogen. Wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung für das Studium des Bi sind sie trotzdem hier angeführt.

Name	Chemische Konstitution, Bi-Metallgehalt des Präparates	Präparation	Bi-Kon- zentration des Prä- parates	Anwen- dungs- weise
Pallicid = Bi 5*	Na-tri-Bismutyltartrat (71%)	a) susp. in Öl b) wässrige Lös.	10% 1%	i. m. i. v.
Natrol	Bismutyltartrat + Na-tar- trat im Überschuß (73%)	wässrige Lösung	10%	i. m.
Bismoluol	Di-Kal-Bitartrat	susp. in Öl	5%	i. m.
Sigmuth	{ Ka-Na-Bitartrat + Schwefelverbind. (25%)	wässrige Lösung	2,5%	i. v. u. i. m.
Tartro Bi	Ka-Na-Bitartrat (32%)	wässrige Lösung	3,5%	„ „ „
Tarbisol I	Ka-Na-Bitartrat	wässrige Lösung	—	i. m.
„ II	Diäthylamin Bitartrat	Wasser + Guajacol	{ 5,7% 1-2 cm pro dosi	„
Bismocorol	Oxy-Bitartramid	susp. in Öl	7,5%	„
Bismutogwi (russ.) ¹	nach Merck wahrscheinlich Bismutyltartrat	—	1 ccm pro dosi	„
Bismuthine	Metahydroxyltartrat-Bi-Ka	—	—	„
B. Andere Salze.				
Bismogenol*	bas. Bi oxybenzoic. = Bi subsalicyl. (50%)	susp. in Öl	5%	„
Bisuspen*	Bi subsalicyl. (56,4%)	susp. in Öl	6%	„
Bisal (dänisch)	Bi subsalicyl.	susp. in Campheröl	10%	„
Bismosalin	Bi subsalicyl.	susp. in Öl	2%	„
Bizol	Bismutohydrobenzoic.	susp. in Öl	7%	„
Mesurolo*	{ guajacolcarbonsaures Bi = Bisalz des Dioxybenzoe- säuremethyläthers (54%)	susp. in Öl	11%	„
Milanol*	{ bas. trichlorbutylmalon- saures Bi (wasserunlöslich)	susp. in Öl	6%	„
Wismulen*	{ Bi-Ammon. citric. (Am- mon-Bi-Verbindung mit Oxytricarballylsäure)	wäss. Lösung	4%	i. v.
Embial*	organ. Bi-Verbindung	gelöst in Öl	10%	i. m.
Bismophanol*	Bi salz der Phenyloino- hinsäure (26%)	susp. in Paraffinöl	5%	„
Olesal* (aus dem Handel gezogen)	{ Bismutylodioxypropylami- nooxybenzoesäureverbin- dung	susp. in Oliven-Öl	2%	i. m.
Bismuto Yatren A*	Bismutyljodoxychinolin- sulfosaures Natr. (38%)	wäss. Lösung	1%	i. v.
Bismuto Yatren B*	Bismutyljodoxychinolin- sulfosäure	susp. in Öl	3,6%	i. m.
Cutren*	jodoxychinolinsulfosaur. Bi	susp. in Paraffinöl	10%	„
Neocutren*	jodoxychinolinsulfosaures Bi durch Cu aktiviert	susp. in Paraffinöl	5%	„
Bi subcarbonat	wasserunlöslich (90%)	Bi subcarb. 3, Natr. carbon. 3, Lanolin 15, Aq. ros. 5. Sus- pendiert.	—	lokal (luet. Ulcer) nach SICILIA
Bi trijodat	{ wasserlöslich 0,025 Bitrijodid + 0,25 Kaliumjodid	wäss. Lösung	ca. 2%	i. v. u. i. m. (schmerz- haft)
Bismiode	Oxy-Jod-Bi	susp. in Öl	{ ca. 3% pro dosi 0,03-0,05	i. m.
Bi subgallic. (Der- matol)	durch Alkal. lösl. i. Wasser, dann toxisch (46,6%)	susp. in Öl	10%	„
Airol	Bi subgallic. oxyjodat.	susp. in Öl	10%	„
Bigarol	Airolstäbchen	löslich in Wärme	—	„

¹ Über das russische Präparat *Bismoverol-Kedroca* ist nichts Näheres zu erfahren.

Name	Chemische Konstitution, Bi-Metallgehalt des Präparates	Präparation	Bi-Kon- zentration des Prä- parates	Anwen- dungs- weise
Bismodin	Bismutooxyjodgallat	susp. in Öl	{ 1 ccm = 0,04 Bi + 0,03 Jod	i. m.
Bi citricum	wasserlösl. u. -unlösl. Ver- bindung bekannt (52,39%)	—	—	„
Bi citro boricum	wasserlöslich	wäss. Lösung	—	„
Bi natr. citric. (vielleicht identisch mit Spironal)	{ vgl. mit Bi citric.	mit Öl	—	„
Oleo Bi	neutral. ölsaures Bi (20%)	susp. in Öl	5%	„
Ercepalmin	neutral. palmitinsaures Bi (20%)	susp. in Öl	5%	„
Treposan	bernsteinsaures Bi (succini- midat.) (70%)	susp. in Öl	7%	„
Galismut	Äthylendiamin-Bi subgalli- cum, wasserlöslich, dsgl. in Alkalien, aber dann toxisch (vgl. Dermatol) (46,6%)	Zuckerwasser	4%	„
Bisclorol	Bi oxychlorat.	lösl. in Campher- wasser	pro dosi 0,04—0,08	„
Bisiacol	keine nähere Angabe	ölige Suspension	{ 6% pro dosi 1—2 ccm	„
C. Jod - Bi-chinin.				
Quinby	Bi-Jod-Chinin (20%)	susp. in Öl	2%	„
Spirobismol*	{ Ka-Na-Bitartrat (wasser- löslich) + Jod-Chinin-Bi	susp. in Campheröl	{ 3,0% Bi 2,5 Jod 1,5 Chinin	„
Spirobismol solub.*	Bi-Jod-Chinin + Lecithin	gelöst in Öl	{ 3% Bi ca. 7,5% Jod, ca. 4,5% Chinin	„
Sel fraisse	Bi-Jod-Chinin (20%)	susp. in Öl	2%	„
Quiniobismuth	Bi-Jod-Chinin (20%)	susp. in Öl	2%	„
Rubyl	Bi-Jod-Chinin (20%)	susp. in Öl	2%	„
Vijochin	Bi-Jod-Chinin (20%)	susp. in Öl	2%	„
Suspension d'io- dobismuthate de quinine = Susp. d'iodure double de Bismuthe et de quinine (französ. Pharmakopoe).	Bi-Jod-Chinin	Bi-Jod-Chinin 17, Ad. lan. anh. 5, Ol. oliv. 87	4%	„
Bijochinol (russisch)	nach Merck wahrscheinlich Bi-Jod-Chinin	—	—	—
Solubyl	Bi-Ka-Na tartrat + Bi- Chin.-Jod	susp. in Öl	2,3%	i. m.
Erythrolyes	Bihydroxyd + Bi-Chin.- Jod (wasserunlöslich)	susp. in Öl	8%	„
Bijonin	Bi-Jod-Chinin	susp. in Öl	2% pro dosi bis 3 ccm	„
Trepoquinol	Bi-Jod-Chinin	susp. in Öl	2,6%	„
Quiniomuthol	Bi-Jod-Chinin	susp. in Öl	2,8%	„
Bismosalvan	Bi-Jod-Chinin	susp. in Öl	—	„
Neobismosalvan	Bi-Jod-Chinin	susp. in Öl + Lecithin	pro dosi 0,03—0,05	„
Bismjochin (rumän.) Saidac-Oprescu	—	—	—	—
Bisinin	Bi-Chinin	susp. i. Öl + Lecithin	—	i. m.

Name	Chemische Konstitution, Bi-Metallgehalt des Präparates	Präparation	Bi-Konzentration des Prä- parates	Anwen- dungs- weise
D. Bi + andere Metalle und Metallverbindungen.				
Salluen*	Adsorption von Bi u. As an nicht eiweißhaltigen organ. Kolloidkomplex (Legierung von Bi u. As)	—	4% Bi 0,5% As	i.v. u. i.m.
Artsy-Bismol	Bi + Acetylooxyamino- phenylarsinat	susp. in Öl	{ pro dosi 2,5 ccm = 0,039 Bi + 0,014 As	i. m.
Bistoval	Bi + Acetylooxyamino- phenylarsinat	susp. in Öl	—	„
Wismutstovarsol	basisches Bi stovarsol wasserunlöslich	—	15% As + 41% Bi	—
Ercedylate = Bi- kakodyl.	wasserlöslich 28% Bi + As	Zuckerwasser- lösung	{ 1% Bi pro dosi 1—2 ccm	i. m.
Arseno-Bi	vgl. Bi kakodyl	—	—	„
Cytarsan	vgl. Bi kakodyl	—	—	„
Na-Bi-methylarsen- citrat	—	—	2 cbm = 0,034 Bi	„
Bismarsol	As-Bi-Na	—	—	„
Emmysol	As-Bi-nitrat	—	—	„
Neo-Biol	5% Bi + 18% As, wasser- löslich, schwach alkalisch	—	—	—
Asbisan	Bi salicyl + Calc. arsenic.	—	—	—
Merlusin*	Kontraluesin + kolloid. Bi	—	{ pro dosi 0,3—0,5	i. m.
Bi-Amalgama	75% Bi + 25% Hg	susp. in Lanolin + Guajacolcampher Süßmandelöl	1 ccm Am- pulle = 0,075 Bi + 0,025 Hg	„
Hermomuthol	Bi subnitrat + HgJ ₂	—	—	—
Luargyre	Bi-Natr.-Tartrat + Uran + Hg bromid	—	5% Bi	i. m.
Lual	Bi-Natr.-Tartrat + Uran	—	—	—
Neoby	Bi jodat vanadic. (20% Bi)	susp. in Öl	2% 0,02 pro dosi	i. m.
Calomel Neoby	—	Tabletten	{ Calomel 0,01, Bi- salz 0,05 Vanad.- salz 0,0005	per os 2—3 Tbl. tgl. 1 Monat
Bismhydral	—	Tabletten	{ Calomel 0,01, Bi nitr. 0,48	per os 4 Tbl. tgl. 20 Tage
Lorosol Moura	B ₂ S ₃	—	—	—
Bisphol Valisnieri	Bi-phosphorverbind.	—	—	—
E. Bi + Eiweißorganverbindungen.				
Bismoxyll	Bi als Salz oder fein ver- teiltes Metall + Organ- extrakt (z. B. Leber)	—	—	—
Bismutproteol	Bi metall 0,0032 (bzw. 0,0016) : 1 ccm Milch	Milcheiweiß- verbindung	2—3 ccm jeden 2. Tag	i. m.
Bismoprotin	Bi + Protein	Öl	0,019 pro dosi der Verbin- dung	„

Literatur (vgl. Nachtrag S. 979).

- ABRAHAMSOHN, HANS: Über Neo-Cutren (Krankenhaus Moabit Berlin.) Med. Klinik Jg. 20, Nr. 45, S. 1580—1581. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 449.
- ACUNA, MAMERTO und PAUL MAGGI: BANTIS kongenitaleluetische Ätiologie. Semana méd. Jg. 32, Nr. 30, S. 165—169. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 80. — ACUNA, MAMERTO u. FLORENCIO BAZAN: Erbsyphilitischer chronischer Rheumatismus bei Kindern. Semana méd. Jg. 31, Nr. 47, S. 1159—1186. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 574. — AHLWEDE, EDWARD: The treatment of syphilis with bismuth. Urol. a. cut. review. Vol. 27, Nr. 2, p. 92—93. — AHLWEDE, H. EDWARD and WERNER BUSCH: Observations on the bismuth therapy of syphilis with the oxybenzoic acid compound. Med. Journ. a. record Vol. 120, Nr. 6, p. 95—96. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 726. — AKAMUTSU, MUNEJI: Vergleichende Untersuchung über die Pharmakologie einiger Wismutpräparate, insbesondere über die Wismutverteilung im tierischen Organismus und die Erscheinungen seitens des Verdauungstraktes. Pharmakol. Inst., Univ. Kyoto. Acta scholae med. univ. imp. Kyoto. Bd. 4, H. 2, S. 295—305. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 425. — ALBRECHT, BRUNO und EVERS: Über die Wirkung von Wismut- und Quecksilberschmierkuren bei experimenteller Kaninchensyphilis. Med. Klinik Jg. 21, Nr. 48, S. 1807—1808. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 883. — ALEIXO: (a) Neue Beobachtungen über „Bismuthion“. Soc. dermatol. Bello Horizonte, 22. 9. 1923. Brazil-med. Bd. 1, Nr. 13, S. 180—181. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 385. (b) Gelenkknoten und ihre Behandlung mit Wismut. (Soc. dermatol., Bello Horizonte, 12. 10. 1923. Brazil-med. Bd. 1, Nr. 8, S. 104. (Portugiesisch.)) (c) Behandlung der Syphilis durch ein neues Wismutpräparat (Bismuthion). Injektion in die Muskeln. Brazil-med. Bd. 1, Nr. 25, S. 342—345. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 111. — ALGORA, J.: Wismutsalze bei Lues. Med. iberica. Bd. 16, Nr. 266, S. 478. (Spanisch.) — ALKER, ALFRED und EDUARD WALDMANN: Über intravenöse Wismutbehandlung der Syphilis. (Kathol. Krankenh. Erfurt.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 44, S. 1510—1511. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 448. — AMODEI, P.: Per la ricerca dei bismuto nei liquidi organici. Istit. di clin. dermosifilopat., univ. Napoli. Policlinico, sez. prat. Jg. 31, H. 44, p. 1427—1433. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 924.
- ANDERTON, WALTER P.: Syphilis of the central vascular system. Med. clin. of North America. Vol. 9, Nr. 2, p. 437—454. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 65. — ANDO, R. and K. YAMAMOTO: On the therapy of syphilis by a bismuth preparation „Mutanol“. Dermato-urolog. soc., Nagoya, 27. 10. 1923. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. Bd. 24, Nr. 11, S. 63. — ANWYL-DAVIES, THOMAS: Bismuth in the treatment of syphilis. Lancet. Venereal dis. dep. St. Thomas's hosp. London. Vol. 212, Nr. 4, p. 199—201. 1927. — ARÈNE, S. P.: La prophylaxie de la syphilis par le traitement préventif. Arch. de méd. et de pharm. milit. Tome 79, Nr. 6, p. 808—824. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 398. — ARTOM, MARIO: Über die Bismuttherapie der Nervensyphilis. (Abt. f. Hautkrankh. Zivilhosp. Alessandria.) Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 55, H. 2, S. 111—132. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 83. — AUBAN, MANUEL: Die Wismuttherapie der Lues. Rev. española de urol. y de dermatol. Bd. 25, Nr. 295, S. 366—374. (Spanisch.) — AUBRIOT-DEJEAN, P.: L'hydroxyde de bismuth radifère en syphiligraphie. Avec préface de PAUL L. GASTOU. Paris, L. Béresniak 1926. VIII. 66 S. — AUBRY, PIERRE: Analyse d'un dépôt organique recueilli à l'ouverture d'un abcès consécutif à une injection intramuscul. d'hydroxyde de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 33, Nr. 1, p. 36—40. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 494. — Aussprache zu den Vorträgen über neuartige chemotherapeutische Wege (Vanadium, Stovarsol, Spirocid, Albert 102 und Salluen.) (88. Vers. d. Ges. dtsh. Naturforscher und Ärzte, Innsbruck, Sitzg. v. 24. 9. 1924.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 404. — AUTENRIETH und MEYER: Über die Bestimmung des Wismuts in Organen. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 19. (Dasselbst weitere Literatur.) — AYRES, SAMUEL jr.: The present status of bismuth in anti-syphilitic treatment. California a. Western med. Bd. 25, Nr. 2, S. 198—201. 1926. — AZOULAY, ROBERT: Un cas de syphilis maligne traitée par l'iodobismuthate de quinine. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1922, Nr. 2, p. 57—60. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 82. — BÄCKER, BÉLA: (a) Beobachtungen über die Wismuttherapie der Syphilis. (Abt. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., St. Stephan-Spital, Budapest.) Therapie d. Gegenw. Jg. 64, H. 6, S. 228—232. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 400. (b) Erfahrungen bei der Wismuttherapie der Syphilis. Orvosi Hetilap. Jg. 67, Nr. 7, S. 78—80. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 365. — BAER, TH.: Zur Frage der Wismutbehandlung der Syphilis. Fortschr. d. Med. Jg. 42, Nr. 1, S. 7—8. Zentralbl. f.

Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 293. — BALZER, F.: Le bismuth dans le traitement de la syphilis et de la blennorrhagie. Paris méd. Jg. 12, Nr. 29, p. 81—83. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 309. (b) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1889, Juli. — BANG, HENRIK und DORFF KJELDSEN: Versuche mit Trépol bei der Syphilisbehandlung am Marselisborg Hospital in Aarhus. Verhandl. d. Dän. dermatol. Ges. 1921—1922, S. 44—46, Hospitalstidende. Jg. 65, Nr. 48. (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 527. (b) Die bisherigen Ergebnisse der Trépolbehandlung der Syphilis im Hospital Marselisborg zu Aarhus. Bibliotek f. laeger. Jg. 116, Nr. 5, S. 259—266. (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 391. — BANU, G.: Traitement de la syphilis par le tartrobismuthate de soude et de potasse. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Bucarest. Jg. 4, Nr. 6, p. 180—182.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 537. — BARA, BÉLA: Bizol Dr. EGGER. Therapia. Jg. 3, Nr. 8, S. 231—232. 1926. (Ungarisch.) — BARBAGLIA, VITTORIO: Sulla permeabilità meningea al bismuti Osservazioni sperimentali. Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. Vol. 66, H. 6, p. 1540—1547. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 806. — BARBIER, G.: Mercure, arsenic, bismuth dans le traitement de la syphilis (chez l'adulte). Ann. des maladies vénér. Jg. 19, Nr. 4, p. 294—295. — BARDACH, KURT: Erfahrungen über intravenöse Luesbehandlung mit kolloidalem Kalomel und kolloidalem Wismut. Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 48, S. 1433. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 365. — BARDUZZI, D.: Sulla terapia antisifilitica Osservazioni critiche. Rass. internaz. di clin. e terap. Jg. 6, Nr. 9, p. 597—598. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 96. — BARRIO de MEDINA, J.: (a) Wismut intravenös bei Lues. Med. iber. Bd. 18, Nr. 373, S. 1159—1163 (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 927. (b) Gegenwärtiger Stand der Luesbehandlung mit Wismut. Siglo med. Bd. 70, Nr. 3599, S. 536—538. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 79. (c) Das Wismut in der Luesbehandlung. (Siglo med. Bd. 71, Nr. 3619, S. 387—388. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 295. (d) Zum vergleichenden Studium der verschiedenen Wismutpräparate in der Luesbehandlung. Med. iber. Bd. 17, Nr. 302, S. 127—131. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 401. (e) Luesbehandlung mit Wismutsalzen (Trépol). Med. iber. Bd. 16, Nr. 227, S. 221—223; Actas dermo-sifiliogr. Jg. 14, Nr. 3, S. 226. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 257 u. Bd. 6, S. 54. (f) Das Wismut in der Luesbehandlung. Ecos españ. de dermatol. y sifiliogr. Jg. 2, Nr. 5, S. 405—410. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, H. 1—2. — BARTHÉLEMY, R.: (a) Embolie artérielle par injection intramusculaire de carbonate de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 33, Nr. 5, p. 372—375. 1926. (b) Récidives et doses dans le traitement de la syphilis par le bismuth. Ann. des maladies vénér. Jg. 19, Nr. 11, p. 819—822. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 926. (c) Accidents locaux des injections intramusculaires de produits bismuthiques insolubles en suspension huileuse. Ann. des maladies vénér. Jg. 20, Nr. 8, p. 570—577. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 90. — BASCH, JULIUS: Erfahrungen mit Bismogenol-Tosse in der Praxis. Fortschr. d. Med. Jg. 42, Nr. 8/9, S. 108—109. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 727. — BAUER, HUGO: Zur Chemie der Wismutverbindungen. (Georg. Speyer-Haus, Frankfurt a. M.) Med. Klinik Jg. 20, Nr. 33, S. 1146—1148. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 384. — BAUER, RICHARD: Zur Behandlung der postluetischen Erkrankungen der inneren Organe mit Embial. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 39, Nr. 4, S. 104—106. 1926. — BEJARANO: (a) Ein seltener Fall von angeborener Lues. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 16, Nr. 2, S. 47—48. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 428. (b) Solitäres, schankerartiges Syphilid. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 17, Nr. 1, S. 70—71. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 470. (c) Arsen- und wismutresistente Lues. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 17, Nr. 2, S. 97. 1925. — BEINHAUER, L. G. and J. M. JACOB: The relative absorption and therapeutic efficiency of some bismuth preparations. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 9, Nr. 2, p. 213 bis 224. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 431. — BELGODÈRE, G.: Action tonique du bismuth. Ann. des maladies vénér. Jg. 20, Nr. 7, p. 504—514. 1925. DE BELLA, A.: (a) Sulla nuova cura della sifilide coi sali di bismuto. Sez. dermosifilopat., osp. civ., Genova. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, H. 3, p. 827—833.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 481. (b) Sul valore del bismuto nella cura sterilizzante iniziale della sifilide. Primo contributo. Soc. ital. di dermatol. e sifiliogr., Roma. 14. bis 16. 12. 1922. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, H. 2, p. 388—393. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 206. — BENECH, J.: (a) Traitement des syphilis viscérales par les injections intraveineuses des sels de bismuth. Rev. méd. de l'est. Tome 50, Nr. 16, p. 524—525. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 74. (b) Mille injections intraveineuses de sels de bismuth. Arch. internat. de neurol. Tome 1, Nr. 4, p. 137—138. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechts-

krankh. Bd. 9, S. 146. (c) Les injections intraveineuses de sels de bismuth. Rev. méd. de l'est. Tome 50, Nr. 17, p. 546—552. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 297. (d) Injections intraveineuses de sels de bismuth (1000 injections). Soc. de méd., Nancy, 24. 1. 1922. Rev. méd. de l'est. Tome 51, Nr. 8, p. 279—281. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 145. — BENTIVOGLIO, GIAN CARLO: Contributo alla terapia della sifilide col bismuto. Istit. di clin. pediatr., univ., Pavia. Riv. di clin. pediatr. Vol. 22, H. 7, p. 478—489. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 246. (b) Contributo alla terapia della sifilide congenita col bismuto. Boll. d. soc. med.-chirurg., Pavia. Jg. 36, H. 3, p. 247—258. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 98. (c) La eliminazione del bismuto attraverso il latte muliebri. Istit. di clin. pediatr., univ., Pavia. Pediatria Jg. 32, H. 19, p. 1155—1167. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 265. — BERETERVIDE, ENRIQUE A. und JORGE THÉNON: Wismuttherapie bei Kindern. Semana méd. Jg. 31, Nr. 8, S. 331—339. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 395. — BERETERVIDE, E. JERN. POZZO, G. MONGARDINI: Nekrotische Syphilis an der Nasenwurzel bei einem 8 jährigen Kinde. Arch. latino-amer. de pediatria. Bd. 19, Nr. 10, S. 1186—1187. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 360. — BERGER, ZOLTÁN: Erfahrungen mit Bismosalvarsan Richter. Gyógyászat. Jg. 65, Nr. 20, S. 469. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 85. — BERGNER, J.: Über Mesuroil (ein Beitrag zur Wismuttherapie). Therapie d. Gegenw. Jg. 66, H. 6, S. 322—323. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 435. — BERNATZIK: Wismut. EULENBURGS Realencyklop. — BERNHARDT, ROBERT: Die Behandlung der Syphilis mit dem Arsen-Wismut-Präparat „Bias“. Polska gazeta lekarska. Jg. 4, Nr. 52, S. 1093—1096. 1925. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 806. (b) Luesbehandlung mit Wismutcitrat. Polska gazeta lekarska. Bd. 1, Nr. 23, S. 473—474. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 308. — BERNHEIM-KARRER, J.: Die moderne Behandlung der Syphilis congenita und ihre Resultate. (Kanton. Säuglingsheim, Zürich.) Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 53, Nr. 29, S. 681—684. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 301. — BERNOUILLI: Wismutpräparate in der Syphilistherapie. Praxis, Jg. 12, Nr. 2, S. 1—3. — BERNARD et PINCHART: Brux. méd. Tome 4, p. 1179. 1923. — BERNARD: Brux. méd. 15. November 1921. — BERON et POPOFF: Annal. de l'Union de méd. bulgar. 1922. Nr. 15. — BERTARELLI, ERNESTO: Beobachtungen über die Wirkung von Natrium bismuthocitricum. Brazil. med. Bd. 2, Nr. 39, S. 191. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 357. BERTHET: Syphilis et bismute. Dissertation: Paris 1922. — BEUC, IVAN: Bismuloil in der Luestherapie. Liječnicki vjesnik. Jg. 46, Nr. 1, S. 28. (Kroatisch). — BEUTL, PAVEL: (a) Wismut gegen Syphilis. Česka Dermatologie. Jg. 4, H. 8, S. 220 bis 224. (Tschechisch.) (b) Über Wismut. (Bezirksverein d. tschech. Ärzte, Brünn, 14. I. 1923.) (Časopis lékařův českých. Jg. 62, Nr. 25, S. 692.) (Tschechisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 207. (c) Wismuttherapie. Časopis lékařův českých. Jg. 62, Nr. 25, S. 692. (Tschechisch.) — BIBERSTEIN, HANS: (a) Wismutbehandlung bei Syphilis. Med. Sect., schles. Ges. f. vaterländ. Kultur, Breslau, Sitzg. 27. VII. 1923. Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 42, S. 1959—1960. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 80. (b) Über die Wismutbehandlung der Syphilis. Mit einem Nachwort von J. JADASSON. (Dermatol. Univ.-Klin., Breslau.) Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Jg. 49, Nr. 50, S. 1518—1519. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 388. (c) Über Wismutbehandlung der Syphilis. (Schles. Ges. f. vaterländ. Kultur, Breslau, Sitzg. v. 13. 7. 1923.) Med. Klinik. Jg. 19, Nr. 42, S. 1414. Bicrool: (Ohne Autorengabe). A new bismuth preparation for intramuscular injection. Brit. med. journ. 1924. Nr. 3294, p. 283. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 477. — BIEDER, HERMANN: Zur Wismutbehandlung der Syphilis. (Univ.-Klin. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Würzburg.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 37, S. 1275—1277. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 346. BIRNBAUM, J.: Wismuttherapie der Syphilis mit Bismogenol und Mesuroil. (Allerheiligen Hosp., Breslau.) Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 45, S. 2051—2053. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 268. — Bisiacol un nuovo preparato di bismuto dell'istituto sieroterapia milanese. Terapia pt. prat. Jg. 14, Nr. 61, S. 215—216. 1924. (Ohne Autorennamen.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 727. Bismuth in the treatment of syphilis. Brit. med. journ. Nr. 3194, p. 443—444. — Bismuto: (a) Il-nella sifilide. Morgagni. Pt. II, Jg. 64, Nr. 26, S. 401—403. (b) nella dura della sifilide. Rif. med. Jg. 38, Nr. 22, p. 513—515. — BIZARD, LÉON: Traitement de la syphilis par les injections intra-musculaires de camphorate huileux de bismuth. Ann. des maladies vénér. Jg. 21, Nr. 10, p. 754—757. 1926. — BIZARD, L. et L. JOLIVET: Deux observations d'échec du traitement par le bismuth dans la grossesse. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 1925. Jg. 32, Nr. 8, p. 413—415. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 234. — BLOCH, BR.: Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 38, S. 1883—1885. Zentralbl. f. Haut- u.

Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 286. — BLUM, LÉON: L'action diurétique du bismuth, mécanisme de cette action. Clin. méd. B, Strassbourg. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, Nr. 6, p. 461—463. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 256. — BOESCH, H.: Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten an der dermatologischen Universitätsklinik in Bern, nebst einigen Erörterungen über Resorptionsfragen. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 53, Nr. 46, S. 1059—1064 u. Nr. 47, S. 1088—1092. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 81. — BODO, LASZLO: Über die Wirkung des „Neobismosalvan“ bei Lues. Orvosi Hetilap. Jg. 70, Nr. 16, S. 412—414. 1926 (Ungarisch.) — BOGDANOW, S.: Versuche der Behandlung der Syphilis mit Spirobismol. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 1, S. 25—26. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 726. — BONNAMOUR et DELORE: Syphilis spinale avec amyotrophie à type ARAN-DUCHENNE et ataxie. Empoisonnement aigu par l'arsenic. Apparition d'une gomme au cours du traitement bismuthé. Lyon méd. Tome 134, Nr. 40, p. 459—463. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 259. — BONTA: L'iodo bismutato di chinino come antilueticico. Riv. sud. americana. 15. 12. 1922. — BORDER, FRANCIS: Le traitement des aortites syphilitiques par le bismuth. Journ. de méd. de Paris. Jg. 41, Nr. 11, p. 216—219. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 536. — BORKOWSKI, WITOLD: Zur Behandlung der Syphilis mit Luatol. Klin. dermatol. Univ., Warszawa. Polska gazeta lekarska. Jg. 3, Nr. 34, S. 470—472. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 728. — BORY, LOUIS: Diabète et traitement bismuthé. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 38, Nr. 26, p. 1232—1237. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 227. — BRACKMEYER, C.: Über Spirochätenbefunde bei der Lues congenitalis der Neugeborenen sowie Bemerkungen über einen mit Wismut behandelten Fall. (Dermatol. Stadtkrankenh. II, Hannover.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, Nr. 4, S. 100—104. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 198. — BRAUN, GÜNTHER: Beitrag zur „Linslerbehandlung der Syphilis.“ Dermatol. Zeitschr. Bd. 38, H. 6, S. 333—342. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 306. — BRIN et LEGRAIN: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Tome 1, p. 95. Paris: D. Doin 1924. — BRISOTTO, P.: Della cura della sifilide dell'orecchio interno. Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. Vol. 66, H. 2, p. 925—928. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 161. — BRUNER, EDWARD und ZOFJA KRAKOWSKA: Der Einfluß der Wismutpräparate auf das Blutbild im Verlauf der Syphilis. Przegląd dermatol. Jg. 20, Nr. 3/4, S. 172—176. 1925. — BRUCK, A. W.: Über Säuglingslues. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 39, H. 2/3, S. 249—257. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 684. — BRUCK, C.: Ein Fall von enormer Wismutüberdosierung ohne schädliche Folgen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 43, H. 3/4, S. 178—179. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 719. — BRUCK, C. und H. WEINBERG: Beiträge zur Wismutbehandlung der Syphilis mit Bismogenol und Wismulen. (Städt. Krankenh., Altona.) Dermatol. Zeitschr. Bd. 34, H. 5, S. 257—268. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 362. — BUY WENNINGER, L. M. DE: (a) Le traitement de la syphilis par les sels bismuthiques. Acta dermatovenerol. Bd. 3, H. 1/2, S. 256—262. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 419. (b) Wismuttherapie bei Syphilis. (65. Sitzg. d. Niederl. Dermatologenver., v. 25. 3. 1923.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 109. BRYTSCHIEFF, A. A.: (a) Über die Behandlung der Syphilis mit Trépol. Venerol. u. Dermatol. Jg. 1924, Nr. 1, S. 3—12. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 384. (b) Die Wismutbehandlung der Syphilis mit dem russischen Präparat Bijochinol. Venerologija i dermatologija. Jg. 1925, Nr. 1, S. 5—11. 1925. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 433. — CABELLERO FERNANDEZ, JUSTO: Die Wismutsalze bei der Lues. Rev. española de urol. y de dermatol. Bd. 25, Nr. 292, S. 193—202. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 206. — CACIOPPO, L.: L'uso del bismuto nella cura della sifilide. Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Roma, 14. bis 16. 12. 1922. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, H. 2, p. 372—388. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 205. — MC CAFFERTY, LAWRENCE K.: Wismuth in the treatment of syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 8, Nr. 4, p. 469—482. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 491. — MC CAFFERTY, LAWRENCE K. and J. ARNOT MC GREGOR: Wassermann-fast syphilitics treated with bismuth. Americ. journ. of the med. sciences. Vol. 170, Nr. 1, p. 22—27. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 718. CAJAL, M. et H. SPIERER: Bismuthotherapie dans la syphilis héréditaire. Presse méd. Jg. 31, Nr. 31, p. 354—356. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 458. CALCAGNO, ORESTE: (a) Wismut-Kali-Natron-Tartrat. Semana méd. Jg. 29, Nr. 3, S. 95 bis 98. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 124. (b) Über weinsteinsaures Wismut-Kali-Natron. Semana méd. Jg. 29, Nr. 1, S. 5—9. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 124. — CANELLI, ADOLFO F.: Osservazione sulla terapia bismutica nella sifilide congenita. Istit. di clin. pediatr., Univ., Torino. Pediatria. 1923. Jg. 31, H. 18, p. 975—988. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.

Bd. 13, S. 292. — CAPELLI, J.: Osservazioni sopra la terapia bismutica della sifilide. Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Firenze, 20. bis 22. 12. 1923. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, H. 2, p. 491—496. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 387. — CARLE: A propos des traitements par les sels de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1922, Nr. 3, p. 113—115. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 335. — CARLE, M.: Sur la syphilis héréditaire. Prophylaxie et traitement. 3. mém. Journ. de méd. de Lyon. Jg. 5, Nr. 114, p. 579—585. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 575. — CARTER, J. R. (NICHOLAS): Congenital syphilis. Urol. a. cut. review. Vol. 29, Nr. 4, p. 204—209. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 274. — CARUSI: Il bismuto nella sifilide, specie viscerale e sua influenza sul rene. Policlinico, sez. prat. Jg. 31, H. 45, p. 1473—1474. — CASSEL: Erfahrungen mit Milanolöl (Wismutpräparat) bei der Behandlung der Lues congenita. Therapie d. Gegenw. 1925. Jg. 66, H. 10, S. 476—480. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 281. — CASTANA, V.: Contributo alla terapia dell' eredolue con preparati di arsenico, di antimonio e bismuto. Atti del II. congr. pediatr. ital. 1925. p. 617—619. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 824. — CATTANEO, DONATO: Il bismuto nella sifilide oculare. Clin. oculist. Univ., Roma. Ann. di ottalmol. e clin. oculist. Jg. 53, Nr. 2, p. 138—173. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 902. — CATTANEO: Il bismuto nella sifilide oculare. Roma, 27. bis 30. 10. 1924. Atti del congr. d. soc. ital. di oftalmol. 1925. p. 287—290. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 898. — CATZEFLIS, A.: A propos de trois préparations bismuthiques: Tartrobismuthate de soude et de potasse, luatol et iodo-bismuthate de quinine. Ann. des maladies vénér. Jg. 19, Nr. 4, p. 265—270. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 728. — ČAUVY, GEORGES: Contribution à la thérapeutique du tabès. Evolution méd. chir. Jg. 6, Nr. 8, p. 277—280. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 828. — CEBRIAN, JULIO: Die Luesbehandlung mit Wismutsalzen. Progr. de la clin. Jg. 10, Nr. 123, S. 320—322. (Spanisch.) — CHASSEVANT: Wismut, Dictionnaire de Physiol. von RICHEL. — CHEINISSE, L.: (a) A propos de récidives syphilitiques après traitement par le bismuth. Presse méd. Jg. 32, Nr. 44, p. 478—479. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 110. (b) Syphilitische Rezidive nach der Behandlung mit Wismut. Rev. española de urol. y de dermatol. Jg. 26, Nr. 311, S. 605—611. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 448. — CHENOY, C. F.: (a) The treatment of syphilis by „bismuth“. Indian med. gaz. Vol. 59, Nr. 1, p. 28—29. (b) A case of death due to bismuth injection. Indian med. gaz. Vol. 61, Nr. 5, p. 234. 1926. — CHISTONI, ALFREDO: Ricerche farmacologiche sopra un colloide di bismuto. Arch. di farmacol. sperm. e scienze aff. Vol. 40, H. 1, p. 23 bis 32 u. H. 2, p. 33—48. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 907. CHRA, J.: Lues condylomatosa et mucosa oris mit Jodchininwismutpräparat Quinby behandelt. (Tschechoslowakische Dermato-venerol. Ges. Prag, Sitzg. v. 14. 10. 1923.) — CHURÁ, ALOJZ: Histologisches Studium über die Resorption und Ausscheidung des Wismuts. (Histol.-embryonal., ustav prof. Dr. ZDENKO FRANKENBERGER, Bratislava.) Bratislavské lekárské listy. Jg. 3, Nr. 10, S. 509—513. 1924. (Slowakisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 265. — CICILE, HENRI: Contribution à l'étude de la bismuthothérapie dans les syphilis cutanéomuqueuses et viscérales. (Arch. internat. de neurol. Tome 2, Nr. 1, p. 15.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 388. CIGNOZZI, ORESTE: I sali arsenicali di bismuto nella cura della sifilide, della malaria e delle tubercolosi chirurgiche. Rif. med. Jg. 41, Nr. 19, p. 437—438. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 435. — CIMOCA, V.: Tertiäres tubero-ulceroserpiginöses Syphilid. Med. Ges., Cluj. Sitzg. v. 19. 5. 1923. Clujul med. Jg. 4, Nr. 9/10, S. 288. 1923. (Rumänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 246. — CITRON, JULIUS: (a) Die Wismutbehandlung der Syphilis. (II. med. Univ.-Klin., Charité, Berlin.) Med. Klinik. Jg. 19, Nr. 38/39, S. 1279—1283 u. Nr. 28, S. 997—999. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 360. (b) Erwiderung auf die „Richtigstellung“ des Herrn Dr. Moos. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 21, Nr. 17, S. 525—526. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 726. (c) Die Therapie der Syphilis. Die Indikationen der Quecksilber-Salvarsan- und Wismut- (Spirobismol-)Therapie. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 21, Nr. 7, S. 196—203. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 399. — CÍVATTE: Deux incidents après des injections intramusculaires d'hydroxyde de bismuth en suspension dans l'eau. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 31, Nr. 8, S. 423—428. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 928. — COLE, H. N., HARRY L. JARMER and HAGOPE MISKDJIAN: Intramuscular absorption of some insoluble bismuth-compounds as revealed by the Roentgen ray. Arch. of dermatol. a. syphilil. Vol. 13, Nr. 2, p. 219—229. 1926. — COLLIER, W. A.: Über ein autosteriles Wismutpräparat. Prensa méd. argentina. Jg. 13, Nr. 2, S. 73—75. 1926. (Spanisch.) — CONFÉRENCE de la syphilis héréditaire, Paris, 5. bis 7. 10. 1925. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tome 6 et 12, p. 750—765. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Ge-

schlechtskrankh. Bd. 20, S. 618. — CORRADO, CANESTRO: La cure de la syphilis de l'oreille, du nez et de la gorge par les sels bismuth. Soc. ital. de laryngol., d'otol. et de rhinol., Pérouse, 2. bis 4. 10. 1922. Arch. internat. de laryngol. otol.-rhinol. et broncho-oesophagoscopie. Jg. 29, Tome 2, p. 1012. — COVISA: Luesbehandlung mit Néotrèpol. Soc. española de dermatol. y sifiliogr., 13. 11. 1922. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 15, Nr. 1, S. 5. (Spanisch.) — COVISA, JOSÈ S.: Die Luesbehandlung mit Wismutsalzen. Med. iberica. Bd. 16, Nr. 225, S. 161—163; Rev. española de urol. y de dermatol. Bd. 24, Nr. 279, S. 131—137. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 184 u. Bd. 7, S. 227. COWLEY: Chemist a. Druggist. Vol. 82, p. 212. 1913. — CRIADO: Tod durch Néotrèpol? Actas dermo-sifiliogr. Jg. 15, Nr. 4, S. 176—177. 1923. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 363. — CRIADO, J.: (a) Neurosyphilis nach Wismut. Med. iberica. Bd. 18, Nr. 346, S. 577—578. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 111. (b) Neurosyphilis nach Wismutbehandlung. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 17, Nr. 1, S. 56—59. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 130. — CRITCHLEY, MACDONALD: Bismuth polyneuritis. Brit. journ. of venereal dis. Vol. 2, Nr. 5, p. 83—85. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 494. CRIVELLI, L. P.: Treatment of syphilis by bismuth salts. Med. journ. of Australia. Vol. 2, Nr. 1, p. 8. — LA CRUZ, FERNANDEZ DE: Experimentelles und klinisches Studium des Bismuxel. Med. iberica. Bd. 17, Nr. 277, S. 157—160. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 145. — DALCHÈ et VILJEAN: Arch. gén. de med. Tome 160. 1887. — DEBRÉ, ROBERT: Le traitement de la syphilis congenitale. Pédiatrie prat. Jg. 23, Nr. 9, p. 75—78. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 615. — DEBRÉ, ROBERT et CRÉMIEU ALCAN: Sur le traitement de la syphilis héréditaire par le bismuth. Journ. des praticiens. Jg. 38, Nr. 47, p. 769—771. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 723. — DECROP et SALLE: Erythrodermie consécutive à un traitement par l'arsénobenzol. Intolérance absolue aux arsenicaux, accidents secondaires au cours d'un traitement mercuriel. Emploi efficace du tartrobismuthate de sodium et de potassium. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1922, Nr. 6, p. 290 bis 292. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 286. — DEFINI, GIACOMO: (a) Il tartaro bismutato nella terapia della sifilide. (Nota prev.) Osp. Umberto I., S., S. Paulo. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, H. 3, p. 834—838. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 146. (b) Il tarto-bismutato acido di potassio contro la sifilide. Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Roma, 14. bis 16. 12. 1922. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, H. 2, p. 393—409. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 206. — DEJACE, L.: (a) La bismuthotherapie dans la syphilis héréditaire. Scalpel. Jg. 76, Nr. 20, p. 544—545. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 412. — DELBANCO, ERNST: Nachtrag zu meiner Arbeit „Über Mercutin, einen Quecksilberpuder und über Quecksilberleitpuder“. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 4, S. 131—132. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 923. — DEL BUSTO, ALVAREZ und MUNIZ: Über intravenöse Iodide des Wismuts. (Soc. española de dermatol. y sifilogr., 14. 12. 1923. Actas dermo-sifilogr. Jg. 16, Nr. 2, S. 41. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 86. — DENTI, A. V.: (a) Sull'azione dei sali di bismuto nella terapia della cheratite parenchimatosa eredo-luetica. Div. oculist., osp. magg., Milano. Boll. d'oculist. Jg. 2, Nr. 8, p. 433—434. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 315. (b) La terapia bismutica nelle manifestazioni luetiche oculari. Div. ocul., osp. magg., Milano. Giorn. di ocul. Jg. 5, Nr. 2, p. 21—29. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 472. (c) La terapia bismutica nella manifestazioni luetiche oculari. Div. ocul., osp. magg., Milano. Giorn. di ocul. Jg. 5, Nr. 2, p. 21—29. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 472. — DESELAERS, H.: (a) Weitere Beiträge zur Bismogenoltherapie der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, Nr. 27, S. 785—787. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 108. (b) Wismutinjektionen in der Syphilistherapie mit Bismogenol Tosse. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, Nr. 38, S. 949—951. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 226. — DESESQUELLE, ED.: Traitement de la syphilis par le bismuth. Bull. des sciences pharmacol. Vol. 29, Nr. 1, p. 36—45. — DESSERT: Thèse de Paris. 1921. Nr. 21. — DEWIRITZ, A.: Wismutbehandlung der Syphilis. Venerologija i dermatologija. Jg. 1925. Nr. 6, p. 14—15, 1925. (Russisch.) — DIETEL, FRIEDRICH: (a) Mesurool, ein neues, gut wirkendes Wismutpräparat. (Univ.-Hautklin. Erlangen.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 27, S. 903 bis 904. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 383. (b) Wismut in der Syphilistherapie. (Univ.-Hautklin. Erlangen.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 40, S. 1250—1251. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 80. — DIETRICH, LASZLO: Therapeutische Versuche mit einem lipoidhaltigen Wismutpräparat. Orvosi Hetilap. Jg. 70, Nr. 29, S. 788—790. (Ungarisch.) — DOHI, K. und H. KANO: Wismutpräparate gegen die Syphilis. (Dermato-urol. Univ.-Klin., Tokyo.) Japan. journ. of dermatol. a. urol. Vol. 24, Nr. 6, p. 47—49. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 268. — DOHI, S. and K. TAKAHASHI: A study on „wismut-diasporal“. (Japan. dermatol.

urol. assoc., syphilol. sect., Niigata, 26. a. 27. 3. 1924.) Japan. Journ. of dermatol. a. urol. Vol. 24, Nr. 8, p. 42. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 269.

DORFF KJÆLDSEN: Demonstration des Natrium- und Kaliumsalzes des Wismuttartrats. Hospitalstidende. Jg. 65, Nr. 21, S. 50—51. (Dänisch.) — DROUOT GEORGES: (a) Comment traiter les syphilitiques intolérants aux injections intraveineuses de sels arsénicaux. Journ. de méd. de Paris. Jg. 41, Nr. 47, p. 941—943. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 105. (b) Comment ordonner le traitement bismuthé dans les cas de syphilis ancienne ou récente. Journ. des praticiens. Jg. 38, Nr. 33, p. 543—544. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 388. (c) Le traitement de la syphilis par le bismuth. 2. édit. Paris: Maloine 1924. (d) Le traitement de la syphilis par le bismuth. Journ. de méd. de Paris. Jg. 42, Nr. 40, p. 813—822 et Nr. 41, p. 837—840. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 177. — DU BOIS: Syphilis arsénio-résistante ayant cédé au bismuth en injections intraveineuses. Soc. méd., Genève, 24, 5. 1923. Rev. méd. de la Suisse romande. Jg. 43, Nr. 10, p. 701—702. — DUCREY, CESARE: (a) La cura della sifilide col bismuto. Clin. dermo-sifilipat., univ., Roma. Policlinico, sez. prat. Jg. 29, H. 15, p. 473—480. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 529. (b) Sulla cura della sifilide col bismuto. Policlinico, sez. prat. Jg. 29, H. 28, p. 914—915. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 394. (c) La cura della sifilide col bismuto. Policlinico, sez. prat. Jg. 29, H. 10, p. 313—315. — DUFOUR, HENRI: Traitement associé medico-chirurgical (eraniotomie et bismuth.) dans la syph. cérébrale et la paralysie générale. Bull. méd. Jg. 38, Nr. 2, p. 39—41. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 479. — DUFOUR, H., DUCHON et PAUL DURAND: (a) Rhumatisme chronique déformant polyarticulaire syphilitique très amélioré par le traitement bismuthé. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 39, Nr. 18, p. 732—735. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 110. (b) Un cas de polyarthrite déformante chronique (type rhumatisme chronique syphilitique) très amélioré par le traitement bismuthé. Journ. des praticiens. Jg. 37, Nr. 21, p. 350. — DUHOT, ROBERT: (a) Essai de traitement de la syphilis par les sels de bismuth. Rev. belge d'urol. et de dermatosyphiligr. Jg. 5, Nr. 1, p. 14—19. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 426. (b) Faut-il employer le mercure ou le bismuth dans le traitement mixte de la syphilis? Rev. belge d'urol. et de dermatosyphiligr. Jg. 16, Nr. 1, p. 8—16. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 130. — DYBOSKI, THADDAEUS: (a) Intravenöse Verwendung von Kalomel und Wismut. Przegląd dermatol. Jg. 19, Nr. 1, S. 36—44. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 347. (b) Über intravenöse Einspritzungen von Kalomel und Wismut-Diasporal. (Dermat. Klin., Univers. Krakau.) Dermatol. Zeitschr. Bd. 41, H. 1/2, S. 33—42. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 117. — EFRON, N. C. und S. N. GRSHEBIN: Zur Frage der therapeutischen Wirkung des Bijochinol und des „Bismutogwi“ auf Lues cerebrospinalis. Venerologija i dermatologija. Jg. 1925. Nr. 1, S. 11—21. 1925. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 438. — EFRON, N. S. und KURT ROSENTHAL: Über die symptomatische Wirkung des Wismuts auf syphilitische Erscheinungen. Astr. med. Zeitschr. Nr. 7/9. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 361. — EHRLICH und KARRER: Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. 1913. H. 46. — ELIASCHEFF, OLGA: Gommès syphilitiques tertiaires précoces. Résultat obtenu par le traitement bismuthique. (Réun. dermatol., Strasbourg, 13. 5. 1923.) Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1923, Nr. 6, p. 77—78. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 110. — ELIASSOW, ALFRED und ADOLF STERNBERG: (a) Kritisches zur Wismuttherapie der Syphilis. Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 50, S. 2282—2283. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 80. (b) Erwiderung. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 9, S. 360. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 89. (c) Erwiderung. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 27, S. 1225. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 269. — ELSCHNIG, A.: Therapie der tabischen Sehnervenatrophie. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 75, Nov.-Dez. H., S. 773. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 898. — EMÉRY, E. et ALEXANDRE MORIN: (a) Le bismuth va-t-il remplacer le mercure et l'arsenic dans le traitement de la syphilis? Clinique. Jg. 17, Nr. 1, p. 15—16. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 256. (b) État actuel de la thérapeutique de la syphilis. Paris méd. Jg. 12, Nr. 48, p. 509—515. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 426. — ENGELHARDT, W.: (a) Schädigungen der Niere und der ableitenden Harnwege durch Wismut. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 9, S. 338—341 u. Nr. 10, S. 372—376. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 347. (b) Wismuttherapie der Syphilis mit einzeitig intravenös-intramuskulären Injektionen von Wismutsalzen. (Univ.-Hautklin., Gießen.) Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 17, S. 570—572. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 478. — ERRECART, PEDRO, L. und HERNÁN ZUBIZARRETA: Neurorezidiv des Acusticus. Semana méd. Jg. 31. Nr. 44, S. 953—956. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 904. — ESCHER: Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis.

Ann. de l'inst. Pasteur. Jg. 36, Nr. 12, p. 859—872. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 78. — ESCUDER-NUÑEZ und B. VIGNALE: Beitrag zum Studium der Luesbehandlung mit Wismut-Kalinatron-Tartrat. Rev. méd. de Uruguay, Montevideo, Nr. 3, März 1922. — ESQUIER: Syphilis nerveuse et bismuth. Arch. de méd. et pharmacie navales. Tome 113, Nr. 3, p. 248—251. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 298. — ETIENNE, G.: Traitement de la syphilis par les sels de bismuth. (A propos de la communication de BENECH.) Soc. de méd., Nancy, 24. I. 1923. Rev. méd. de l'est. Tome 51, Nr. 8, p. 281. — ETIENNE, G. et J. BENECH: Ostéo-periostite de la voûte crânienne. Guérison rapide par les sels solubles de bismuth par voi intraveineuse. Rev. méd. de l'est. Tome 50, Nr. 16, p. 521—522. — EVENING: Über Wismuttherapie. Klin. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., med. Akad., Düsseldorf. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 42, S. 1234—1238. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 390. — EYERS, ELSA und BRUNO ALBRECHT: Versuche mit Salluen und kolloidalen Wismutpräparaten bei experimenteller Kaninchensyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, Nr. 40, S. 1654—1655. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 883. FABIAN, ANT.: Bemerkungen zur Wismutbehandlung der Syphilis. Bratislavské lékařské listy. Jg. 4, Nr. 7, S. 177—182. 1925. (Tschechisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 129. — FABRÈGUE: Sur l'utilisation thérapeutique des citrates doubles de bismuth. (Laborat. du prof. suppl. de pharmacie, école de méd., Marseille.) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 86, Nr. 3, p. 139—141. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 465. — FABRÈGUE et J. BRESSIER: Note sur la recherche du bismuth dans les urines et le liquide céphalo-rachidien. Journ. de pharmacie et de chim. Tome 29, Nr. 13, p. 11—12. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 266. FALCHI, G.: Risultati terapeutici nella cura della sifilide nervosa coi preparati bismutici. Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. Vol. 66, H. 2, p. 915—925. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 114. — FALCHI, G. et J. HARER: Ricerche sulla funzionalità epatica nei vari stadi della sifilide. (Clin. dermosifilopat. univ. Pavia.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, H. 3, p. 1076—1109. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 459. — FARGIN-JAYOLLE, P.: Le traitement rapide du liséré bismuthique. Paris méd. Jg. 15, Nr. 36, p. 209—210. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 89. — FARINA, S.: Considerazioni generali sopra la terapia bismutica nella sifilide ed in altre affezioni cutanee. (Soc. ital. di dermatol. e sifiligr., Firenze, 20. bis 22. 12. 1923.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, H. 2, p. 512—527. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 388. — DE FAVENTO, P.: (a) La cura della sifilide col bismuto. (Soc. ital. di dermatol. e sifiligr., Firenze, 20. bis 22. 12. 1923.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, H. 2, p. 485—491. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 385. (b) I sali di bismuto nella cura sifilide. (Policlinico, sez. prat. Jg. 30, H. 8, p. 233—236.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 366. (c) Les sels de Bismuth dans le traitement de la syphilis. (Arch. internat. de neurop. Tome 2, Nr. 3/4, p. 63—70.) (d) Sulla cura della sifilide col bismuto. (Assoc. med. Triestina, 14. bis 21. 1. 1924.) Rif. med. Jg. 40, Nr. 30, p. 713.) — FEDER-MAYER: Dissert. Würzburg 1879. — FELDMANN, VLADIMIR: Sur la toxicologie d'un composé bismuthique de la série des bismuthates. Annal. d. dermat. et de syphiligr. Vol. 7, Nr. 6, p. 344—361. 1926. — FELKE: (a) Wismut bei Syphilis. (Trépol und Milanol.) (Univ. Hautklin., Rostock.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, Nr. 39, S. 1411—1412.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 356. (b) Wismut bei Syphilis. (Univ. Hautklin., Rostock.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, Nr. 52, S. 1781—1782. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 256. (c) Wismut bei Syphilis, seine Wirkung, Nebenerscheinungen und Dosierung. (Univ. Hautklin., Rostock.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 20, S. 627—628.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 420. (d) Die Wismutbehandlung der Syphilis. (Naturforsch. u. med. Ges., Med. Sekt., Rostock, Sitzg. v. 26. 1. 1923.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 7, S. 226. (e) Die Wismutbehandlung der Syphilis. Rev. méd. de Hamburgo. Jg. 5, Nr. 4, S. 105—110. (Spanisch.) — FENJÓ, JÁNOS: Unsere Erfahrungen mit der Bismosalvanbehandlung. Bőrgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 2, Nr. 11, S. 249—251. 1924. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 926. — FERREIRA DA ROSA: Wismut in der Syphilisbehandlung. (Soc. de med. e cir., Riv. de Janeiro, 18. 11. 1924.) Brazil. med. Bd. 2, Nr. 23, S. 328. (Portugiesisch.) — FERMIN, CUBERO D.: Meine ersten Beobachtungen über Neotrépol bei Lues. Med. iberá. Bd. 17, Nr. 299, S. 68—70. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 207. — FERNANDEZ, VALENTIN: Wismut bei luischen Schwangeren. Med. iberá. Bd. 18, Nr. 354, S. 736—738. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 345. — FERNANDEZ DE LA PORTILLA Y DAUDÉN: Unsere ersten Eindrücke über Neotrépol bei Lues. Actas dermo-sifiligr. Jg. 15, Nr. 3, S. 129 bis 130 u. Nr. 4, S. 145—154; Med. iberá. Bd. 17, Nr. 285, S. 337—341. 1923. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 362 u. Bd. 13, S. 295. — FERNANDEZ DE LA PORTILLA, JOSÉ: (a) Jetziger Stand der Wismuttherapie. Ein Fall von stürmischer,

rasch vorübergehender Vergiftung. *Actas-dermo-sifiliogr.* Jg. 16, Nr. 3, S. 68—72. 1924. (Spanisch.) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 391. (b) Das Eparsen bei einem Falle von Arsenintoleranz. *Med. iberica.* Bd. 18, Nr. 351, S. 684—685. 1924. (Spanisch.) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 15, S. 253. — FIMIANTI, ANTONIO: La terapia della sifilide col bismuto. Napoli: Vittorio Idelson 1925. p. 96. L. 10.— *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 17, S. 485. — FISCHER: Salvarsan-resistente Lues. (*Köln. dermatol. Ges., Sitzg. v. 23. 2. 1923.*) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 11, S. 393. — FISCHER, AD.: Nierenbefunde bei Luesbehandlung mit Wismut. *Wien. klin. Wochenschr.* Jg. 37, Nr. 27, S. 674—675. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 15, S. 110. — FISCHER, OTTO: Ein Fall von Wismutintoxikation mit schweren Darmerscheinungen. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 82, Nr. 8, S. 268—271. 1926. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 494. — FORCONI, GIOVANNI: Sull' azione dei sali di bismuto nella terapia antisifilitica. *Atti d. reale accad. dei fisiocrit. in Sienna.* Bd. 17, Nr. 5/6, S. 249—252. 1926. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 233. — FOSTER, L. J. and W. A. SMITH: The use of bismuth preparations in the treatment of tabes dorsalis and paresis. *Journ. of nerv. a. ment. dis.* Vol. 60, Nr. 5, p. 472—478. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 17, S. 113. — FOURNIER, L. et A. SCHWARTZ. Action curative de l'acétyloxyamino-phénylarsinate basique de bismuth dans la syphilis. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tome 180, Nr. 25, p. 1973—1974. 1925. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 430. — FOURNIER, LOUIS et L. GUÉNOT: (a) Traitement de la syphilis par le bismuth. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tome 173, Nr. 16, p. 674—676. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 3, S. 542. (b) Traitement de la syphilis par le bismuth. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Jg. 36, Nr. 1, p. 14—33. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 6, S. 393. (c) Traitement de la syphilis par les sels de bismuth. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.* Jg. 1921, Nr. 9, p. 475—482. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 81. — FOURNIER, L., GUÉNOT, SCHWARTZ et YOVANOVITCH: Traitement de la syphilis par le bismoxyl et par le complexe bismuth-nucléine. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tome 38, Nr. 3, p. 240—257. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 389. FOURCADE, JALOUSTRE et P. LEMAY: Le bismuth dans la syphilis. (*Arch. internat. de neurol.* Tome 1, Nr. 4, p. 144—151.) — FOUQUET, CHARLES et JEAN MICHAUX: Essai d'une nouvelle préparation bismuthomercurielle dans le traitement de la syphilis. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.* Jg. 34, Nr. 2, p. 115—121. 1927. — FRAENCKEL, P.: Zwei plötzliche Todesfälle nach intravenöser Wismutinjektion. *Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med.* Bd. 5, H. 1, S. 5—11. 1925. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 731. — FRANCOIS, MAURICE et LAURE SEGUIN: Sur la préparation d'un iodo-bismuthate de quinine amorphe et son analyse. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tome 2, Nr. 2, p. 59—69. 1925. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 716. — FRANK, MAX: Über die Behandlung der kongenitalen Lues mit Tarbis. (*Bismutum tartaricum solubile.* *Dtsch. Univ.-Kinderklin., böhm. Landesfindelamt, Prag.*) *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 74, H. 2/3, S. 106—115. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 15, S. 246. — FRAULINI, MARIO: Un interessante caso di lesione sifilomatosa del labbro inferiore, mercurio-arseno-resistente, guarita col bismuto. *Giorn. ital. di dermatol. e sifilol.* Vol. 66, H. 6, p. 1512—1518. 1925. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 808. — FROST, A. T.: Bismuth therapy in the treatment of syphilis. (*Med. soc. for the study of vener. dis., London,* 25. 4. 1924.) *Lancet.* Vol. 206, Nr. 18, p. 901 bis 902. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 15, S. 109. — FRÜHWALD: Behandlung der Syphilis mit Wismut. (88. Vers. d. Ges. dtsch. Naturforscher u. Ärzte, Innsbruck, Sitzg. v. 25. 9. 1924.) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 411. — FUCHS, DORA: Neurorezidive nach Bismogenolbehandlung. (*Schles. dermatol. Ges., Sitzg. v. 2. 2. 1924.*) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 12, S. 130. — FUNFACK: Ostitis gummosa ulnae mit Spirobismol geheilt. (*Vereinig. Dresdener Dermatol. u. Urol., Sitzg. v. 5. 11. 1924.*) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 23. — GAÁL, ANDREAS: Zur Behandlung der Syphilis ausschließlich mit Wismut. (*Klin. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Univ. Budapest.*) *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 78, Nr. 2, S. 50—53. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 12, S. 490. — GAL, JENÓ: Über das Bisol. *Gyógyászat.* Jg. 66, Nr. 14, S. 332. 1926. (Ungarisch.) — GALEWSKY: Über die Wismutbehandlung der Syphilis. (*Ges. f. Natur- u. Heilk., Dresden, Sitzg. v. 26. 3. 1923.*) *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 70, Nr. 36, S. 1164. — GALLARDO, SALVAD: Behandlung der Neurosyphilis. *Actas dermo-sifiliogr.* Jg. 16, Nr. 5. 1924. (Spanisch.) — GALLIOT, A.: Paralysie de la VI. paire au cours d'un traitement par le bismuth. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.* Jg. 1924, Nr. 5, p. 282—284. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 391. — GALLIOT, M.: Traitement de la syphilis par des injections intraveineuses de bismuth colloidal. *Journ. de méd. de Paris.* Tome 41, Nr. 26, p. 513—514. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 6, S. 393. — GANASSINI, DOMENICO: (a) Risposta alla critica fatta ai metodi moderni di riceca del bismuto nei

liquidi organici. (Istit. di ig., univ., Pavia.) Policlinico, sez. prat. Jg. 32, H. 1, p. 11—13. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 925. (b) Sul citrobismutate di sodio. Rif. med. Jg. 39, Nr. 17, p. 401. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 260. — GARCIA, CASAL: Frühtabes während einer Behandlung. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 16, Nr. 1, p. 23—24. 1923. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 475. — GARCIA CASAL, CARLOS: (a) Das Neotrèpol in der Luesbehandlung. Rev. española de urol. y dermatol. Jg. 26, Nr. 304, S. 187—192. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 392. (b) Rheumatoide Schmerzen im Verlauf einer Wismutbehandlung. Rev. española de urol. y dermatol. Jg. 26, Nr. 303, p. 119—121. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 271. GARRAGHAN, EDWARD F.: Ocular manifestation of syphilis. Illinois med. journ. Vol. 41, Nr. 4, p. 272—273. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 511. GARRIGA, MANUEL: (a) Die löslichen Wismutpräparate in der Luesbehandlung. Med. iberica. Bd. 17, Nr. 305, S. 179—184. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 402. (b) Über Luesbehandlung mit Wismutpräparaten. Med. iberica. Bd. 17, Nr. 276, S. 133—134. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 296. (c) Luesbehandlung mit Natron-Kalitartrobinmutat. Progr. de la clin. Jg. 10, Nr. 126, S. 273—283. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 296. — GASTOU: Traitement de la syphilis par l'hydroxyde de bismuth radifère. (Soc. de méd., Paris, 11. 5. 1923.) Presse méd. Jg. 31, Nr. 41, p. 470. — GASTOU, P. L. et E. M. M. PONTOIZEAU: Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. Arch. de méd. et de pharm. milit. Tome 79, Nr. 6, p. 777—807. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 449. — GASTOU et TISSOT: L'ictère syphilitique primaire. Rev. franç. de dermatol. et de venerol. Jg. 1, Nr. 1, p. 26—30. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 677. — GATÉ, J. et M. PILLON: En présence d'un syphilitique, quel médicament employer pour le traiter. Journ. de méd. de Lyon. Jg. 4, Nr. 81, p. 313 bis 317. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 303. — GAVINO, PERANTONI SATTA: Ricerche sperimentali su alcuni preparati bismutici. Biochem. e terap. sperim. Jg. 12, H. 4, p. 137—191. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 124. — GENOESE, G.: Sulla permeabilità meningeal al bismuto. (Clin. pediatr., univ., Roma.) Rinascenza med. Jg. 1, Nr. 22, p. 519. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 925. — GENOESE, G. et G. MAZZACUVA: Bismutoterapia ed erodosifilid. Istit. di clin. pediatr., univ., Roma.) Pediatria. Vol. 31, Nr. 20, p. 1081—1090. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 168. — GÉRARD et DAUNIC: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1897. Tome 4. — GILBERT, A., HENRI BÉNARD et E. JATOU: Un cas de polyarthrite hérédo-syphilitique tardive. Bull. et mém. de la soc. med. des hôp. de Paris. Jg. 39, Nr. 37, p. 1768—1778. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 109. — GIMENO: Über den Wert des Wismuts bei der Lues. Siglo méd. Bd. 13, Nr. 3662, S. 178—179. (Spanisch.) — GIMENO, VICENTE: Das Treposan bei Lues. Rev. española de urol. y dermatol. Jg. 26, Nr. 305, p. 225—233. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 384. — GIEMSA, G.: (a) Zur Wismuttherapie der Syphilis. (Institut. f. Schiffs- u. Tropenkrankh., Hamburg.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 24, S. 523—525. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 268. (b) Über die Wirkung von Wismutschmierkuren bei experimenteller Kaninchensyphilis. Med. Klinik. Jg. 22, Nr. 2, S. 60—61. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 883. — GIROUX, RENÉ et LOUIS DEGLAUE: Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. La stomatite bismuthique. Gaz. des hôp. Jg. 95, Nr. 61, p. 981—988. — GLUCKMAN HENRY: Bismuth in the treatment of syphilis. Med. journ. of South Africa. Vol. 20, Nr. 8, p. 219—226. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 718. — GOLAY, J.: Note sur le traitement de la syphilis par le bismuth, et spécialement par le Neotrèpol. Rev. méd. de la Suisse romande. Jg. 43, Nr. 9, p. 557—563. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 82. — GORDON, WILLIAM, H. and MILTON, S. FELDMAN: Bismut. Americ. journ. of syphilis. Vol. 10, Nr. 4, p. 588—603. 1926. — GORLA, CARLO: Indagini e considerazioni sul decorso della paralisi progressiva trattata colla pietroterapia in associazione coi preparati di bismuto. Note e riv. di psichiatri. Vol. 13, Nr. 1, p. 77—104. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 115. — GÖRL, L. und L. VOGT: Zur Wismutbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 5, S. 143. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 295. GOUGEROT, H.: (a) Comparaison des arsenic, bismuth, mercure en syphilithérapie. Les cures plurimédicamenteuses. (Journ. des praticiens. Jg. 38, Nr. 27, p. 433—439 u. Nr. 28, p. 450 bis 456.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 723. (b) Polyintolérances aux antisyphilitiques. Syphilitiques polyintolérants au mercure, arsenic, bismuth. Paris méd. Jg. 16, Nr. 10, p. 220—225. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 491. — GOUGEROT, H. et P. FERNET: (a) Syphilis arsénorécidivante et arsénorésistante, avec exacerbation de l'éruption à chaque injection d'arsenic (réaction de résistance. Guérison rapide par le bismuth. Ann. des maladies vénér. Jg. 19, Nr. 7, p. 502—505.

Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 389. (b) Réinfection syphilitique après un traitement bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1923. Nr. 5, p. 247—250. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 77. — GOUGEROT, H. et GILBERT GÉRAY: Syphilis arséno-résistante guérie par le bismuth. Virus „spécialisé.“ (L'hôp. St. Louis, Paris.) Paris méd. Jg. 13, Nr. 9, p. 209—212. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 482. — GOUGEROT, M.: Etat actuel de la bismuthothérapie. Clin. opht. Tome 14, Nr. 5, p. 263—267. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 129. — GOUIN, J. et Y. JÉGAT: (a) Le sigmuth (sel soluble de bismuth) dans les syphilis cutanées secondaires et tertiaires. (Réunion dermatol., Strassbourg, 12. 1. 1923.) Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1293, Nr. 3, p. 39—45. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 259. (b) Le sigmuth (sel soluble de bismuth) dans les syphilis secondaires et tertiaires. Arch. internat. de neurol. Tome 1, Nr. 4, p. 140. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 147. (c) Insuffisance de traitement préventif. Syphilis et séro réaction retardée. Arséno-mercuro-résistance cédant au bismuth. Ann. des maladies vénér. Jg. 18, Nr. 5, p. 368—373. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 420. — GOUIN, J. et ALLANIC: Trois cas d'abcès bismuthiques. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 32, Nr. 9, p. 445—449. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 908. — GOUIN, J. et M. R. Aoustin: Syphilis indifférence, résistance et recidive (sels de bismuth, insoluble et soluble). Deux observations. Ann. des maladies vénér. Jg. 19, Nr. 12, p. 881—886. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 730. — GOURFEIN, D.: (a) L'efficacité des sels de bismuth dans le traitement des affections oculaires d'origine syphilitique. Rev. gen. d'opht. Jg. 37, Nr. 4, p. 149—159. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 400. (b) L'efficacité du tarto-bismuthate de potassium et de sodium dans le traitement des affections oculaires d'origine luétique. Rev. gén. d'opht. Tome 36, Nr. 1, p. 5—9. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 511. — GRECO, NICOLAS V. und ADOLFO H. MUSCHIETTI: Das Wismut in der Syphilistherapie. Semana méd. Jg. 28, Nr. 51, p. 849—861. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 466. — GREIF: Ausgedehntes Gumma der Glans und des Penis mit Fistelbildung, mit Bismogenol behandelt. (Versammlung südwestdeutscher Dermatologen 14. und 15. Oktober 1922 zu Frankfurt a. M.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 168. — GRENET, H.: (a) Le traitement de la syphilis en particulier par le bismuth. (Progr. méd. Jg. 51, Nr. 11, p. 124—127.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 257. (b) Syphilis et tube digestif. Progr. méd. Jg. 51, Nr. 44, p. 555—559. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 602. — GRENET, H. et J. PEIGNAUX: Sur un cas de syphilis de la rate. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 39, Nr. 37, p. 1756—1762. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 308. — GRENET, H., H. DROUIN et L. RICHON: Sur l'emploi à un composé bismuthique de la série aromatique en thérapeutique antisiphilitique. Bull. de l'acad. de méd. Tome 87, Nr. 24, p. 658—661. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 308. — GRIMME, CL.: (a) Die neue Wismuttherapie mit besonderer Berücksichtigung von Bismogenol „Tosse“. Fortschr. d. Med. Jg. 41, Nr. 4, S. 59—61. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 363. (b) Allgemeines über Bismogenol. (Univ. Laborat. f. Warenkunde, Hamburg.) Fortschr. d. Med. Jg. 40, Nr. 39/40, S. 585. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 226. — GROEDEL und HUBERT: Leitsätze für die antisiphilitische Behandlung bei visceraler Syphilis, speziell bei Erkrankungen des Kreislaufapparates. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 12, S. 368—371. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 110. — GRØN, KR.: (a) Wismut in der Luestherapie. Norsk magaz. f. laegevidenskaben. Jg. 85, Nr. 1, S. 108—112. (Norwegisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 321. (b) Wismut in der Luestherapie. (Verhandl. med. Ges. Kristiania, 26. 9. 1923.) Norsk magaz. f. laegevidenskaben. Jg. 85, Nr. 2, S. 113—115. (Norwegisch.) — GRØNROOS, BONDE: Über Wismutbehandlung der Lues. Duodecim. Jg. 40, Nr. 6/7, S. 277—286. (Finnisch.) GRSEBIN, S. N.: Histo-pathologische Veränderungen der Syphilisercheinungen bei der Wismutbehandlung. Venerologija u. dermatologija. Jg. 1925. Nr. 2, p. 16—24. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 717. — GRUMACH, LENE: (a) Experimentelles und Klinisches zur Wismuttherapie. Dermatol. Zeitschr. Bd. 44, H. 4/5, S. 221—234. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 717. (b) Experimentelles und Klinisches zur Wismuttherapie. (Resorption von Wismutpräparaten, Dosierung, Wirkung auf Spirochäten u. Wassermann). Dermatol. Zeitschr. Bd. 49, H. 5, S. 328—341. 1927. — GRUND, JACOB L.: (a) The value of bismuth in arsenic-resistant and mercury-resistant syphilis. Urol. a. cut. review. Vol. 30 a. 5, p. 284—287. 1926. (b) The treatment of syphilis with bismuth. Boston med. a. surg. journ. Vol. 192 a. 8, p. 340—350. — GRÜNBLATT, G. N.: Zur Frage der Mikroskopie und Mikrochemie der Harnsedimente bei Wismutbehandlung. Venerol. u. Dermat. Jg. 1924, Nr. 3, S. 84—85. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 725. — GRYGIEL: Die

Wismutbehandlung der Syphilis. (Med. Ver., Greifswald, Sitzg. v. 9. 5. 1924.) Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 22, S. 767. — GUSZMAN, JOSEF und M. PÓGANY: Die Behandlung der Syphilis mit Wismut. (Abt. f. Geschlechtskrankh., hauptstädt. St. Johannes-Spit., Budapest.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 6, S. 125—133. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 197. — GUSZMAN, JOSEF und EUGEN RUBIN: Die Behandlung der Syphilis mit Jodchininwismut. (Hauptstädt. St. Johannes-Hosp., Budapest.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 51/52, S. 1467—1472. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 81. — GUSZMAN, JOSEF und JENŐ RUBIN: Die Therapie der Syphilis mit Jodchininwismut. („Wismosalvan“.) Orvosi Hetilap. Jg. 67, Nr. 40, S. 511—513. (Ungarisch.) — GUTMANN, C.: (a) Erfahrungen mit dem Wismutpräparat Nadisan, in Kombination mit Neosalvarsan bei der Behandlung der Syphilis. (Städt. Krankenhaus., Wiesbaden.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 28, S. 861—873 u. Nr. 29, S. 892—900. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 390. (b) Die intravenöse Wismuttherapie mit Nadisan-Kalle. (Städt. Krankenh., Wiesbaden.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, Nr. 3, S. 73—82. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 320. — HABERMANN: Die Wismutbehandlung der Syphilis. (Vortrag.) (Kölner dermatol. Ges., Sitzg. v. 27. 6. 1924.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 377. HALBRON, P. R. BARTHÉLEMY et ISAAC-GEORGES: La syphilis et son traitement actuel dans un dispensaire prophylactique. Presse méd. Jg. 32, Nr. 17, p. 180—181. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 398. — HAUSHALLER, P.: De la poliomyélite diffuse, avec amyotrophie d'origine hérédosyphilitique. Arch. de méd. des enfants. Tome 27, Nr. 12, p. 739—746. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 572. — HAXTHAUSEN, H.: Über die Wismutbehandlung der Syphilis. Eindrücke von einer Studienreise nach Paris. (Hospitalstidende. Jg. 65, Nr. 21, S. 342—347.) (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 481. — HECHT, HUGO: Kann Wismut das Quecksilber in der Syphilisbehandlung vollständig ersetzen? Dermatol. Wochenschr. Bd. 81, Nr. 27, S. 1005—1009. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 434. — HEIMANN-TROSIEN, ANNEMARIE: Über Gewöhnungserscheinungen an der Niere bei Wismutbehandlung. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 41, S. 1963—1964. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 88. — HEINDL, A.: Schwerer gummoser Prozeß in der linken Rachenhöhle, Nasenrachenraum und Zunge, mit Trepol geheilt. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. Jg. 57, H. 8, S. 710—711. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 400. — HEINER, LAJOS: (a) Behandlung der Syphilis mit „Bismoluol“. Gyógyászat. Jg. 1923, Nr. 18, S. 252—254. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 420. (b) Weitere Beiträge zur Therapie der Syphilis mit Wismutsalzen. Orvosi Hetilap. Jg. 68, H. 9, S. 129—132. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 294. — HELLER, O.: Die Mortalität kongenital-luetischer Kinder während der Dauer ihrer antiluetischen Behandlung. (Kinderklin., Heidelberg.) Mitt. d. dtsh. Ges. z. Bekämpf. d. Geschlechtskrankh. Bd. 21, Nr. 6, S. 26—27. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 246. — HELMANN, MAURICIO: Über das Wismut bei Syphilis. Semana méd. Jg. 31, Nr. 15, S. 665—666. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 389. — HENNEBERG, R.: Die Therapie der Lues cerebrospinalis. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 28, S. 1359—1364. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 818. — HERMANN, RENÉ (a) Bi bei Opticusatrophie. Ann. d'oculist. Bd. 160, H. 12, p. 961—972. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 409. (b) Du traitement des atrophies optiques spécifiques par le bismuth. (Clin. optht., Hôtel-Dieu, Marseille.) Ann. d'oculist. Tome 160, H. 12, p. 961—972. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 409. — HERZ, OSKAR: Trennung der Lues congenita in eine maligne (= fetal anbehandelte) und in eine benigne Form und deren Therapie. (Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 28, H. 2, S. 159—163. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 245. — HERZOG, FRIEDRICH: Pharmakologie der Wismutpräparate in bezug auf die Therapie der Lues. Unter Berücksichtigung der Anwendung des Wismutsubsalicylats in der Praxis. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 38, S. 1333—1335. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 267. — HESCHELES, S.: Über die angeborene Syphilis im Lichte neuerer Untersuchungen. Polska gazeta lekarska. Jg. 4, Nr. 19, S. 447—450. 1925. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 258. — HEUCK: Erfahrungen über Wismuttherapie. (XIII. Kongr. d. dtsh. dermatol. Ges., München, Sitzg. v. 20. bis 24. 5. 1923.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145, S. 338—341. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 478. — HEYMANN, KURT: Wismutbehandlung der Syphilis. Verlag Pusch. 1925. — HOFFMANN, EDM. und ERICH UHLMANN: Die kolloidale Wismutarsenverbindung „Salluen“ in ihrer Wirkung auf die Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, Nr. 35, S. 1443—1444. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 86. — HOFFMANN, ERICH: (a) The bismuth treatment of syphilis with comments on various preparations. Urol. a. cut. review. Vol. 29, Nr. 1, p. 46—54. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 128. (b) Über die Wismutbehandlung

der Syphilis. *Klin. Wochenschr.* Jg. 3, Nr. 34, S. 1541—1546. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 15, S. 387. (c) Über die Wismutbehandlung der Syphilis. (Rhein.-westfäl. Ges. f. inn. Med., Nerv. u. Kinderheilk., Köln, Sitzg. v. 29. 6. 1924.) *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 71, Nr. 38, S. 1343—1344. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 128. — HOFFMANN, ERICH und HOFMANN, EDM.: Maximale Frühbehandlung der erworbenen und angeborenen Syphilis zwecks voller Ausnutzung der Frühheilungschancen. (Hautklin. Univ. Bonn.) *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 39, H. 3, S. 129 bis 136. 1923. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 10, S. 397. — HOFFMANN, ERICH und H. TH. SCHREUS: Erfahrungen mit dem neuen Wismutpräparat „Mesuröl“. (Univ. Hautklin., Bonn.) *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 50, Nr. 25, S. 830—832. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 448. — HOFFMANN, ERICH und R. STREMPER: Unzulänglichkeit der Mischspritzenbehandlung mittels einzeitiger intravenöser Hg oder Bi-Salvarsaneinspritzungen. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 71, Nr. 38, S. 1320—1321. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 618. — HOLLAND, WILHELM: Wismut in der Luestherapie. *Norsk magaz. f. laegevidenskaben.* Jg. 84, Nr. 11, S. 955 bis 961. (Norwegisch.) — HOLLÄNDER, ALFRED: (a) Über die Behandlung der Syphilis mit dem Wismutpräparat Bismogenol und seine Bedeutung für eine ausgiebig wirkende Zwischenkur. (Dermato-venerol. Praxis u. serol. Laborat. v. Dr. WITTEMANN, M.-Gladbach.) *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 77, Nr. 40, S. 1173—1175.) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 12, S. 81. (b) Richtigstellende Bemerkungen zu GRIESBACHS „Beitrag zur Luestherapie“ in Nr. 32 der *Münch. med. Wochenschr.* (Klin. Prof. P. G. UNNA, HAMBURG.) *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 79, Nr. 38, S. 1129—1130. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 17, S. 110. — HOPKINS, J. G.: Bismuth in the treatment of syphilis. (Med. clin. of Presbyterian hosp. a. dep. of bacteriol., dep. of med., Columbia univ., New-York.) *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 7, Nr. 6, p. 745—762. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 9, S. 481. — HUBER, JULIEN et JACQUES DE MASSARY: Un cas de syphilis maligne précoce traitée par le bismuth. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Jg. 39, Nr. 8, p. 348—353. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 9, S. 68. — HÜBSCHMANN, K.: Luesbehandlung in den letzten 2 Jahren. *Česká Dermatologie.* Jg. 7, Nr. 5, S. 125—136. 1926. (Tschechisch.) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 489. — HUCHARD, G. L.: Quelques considérations sur l'emploi du „trépol“ dans le traitement de la syphilis. *Bull. de la soc. de pathol. de exot.* Tome 15, Nr. 5, p. 364—368. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 7, S. 75. — HUDELO et RABUT: Résultats sérologiques de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis. (II. congr. de dermatol. et de vénéréol. de langue franç., Strassbourg, 25. bis 27. 7. 1923.) *Presse méd.* Jg. 31, Nr. 67, p. 727. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 10, S. 399. — JADASSOHN, J.: (a) Zur Kasuistik der Arzneischädigungen. (Salvarsan, Quecksilber, Wismut), besonders über „extracutane fixe Nebenwirkungen“. *Med. Klinik.* Jg. 21, Nr. 10, S. 362—366. 1925. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 622. (b) Syphilisbehandlung. Therapie der Gegenwart. Jg. 66, H. 12, S. 559 bis 565. 1925. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 798. (c) Syphilisrückgang und Salvarsan. Eine Enquete. *Klin. Wochenschr.* Jg. 5 u. 48, S. 2248—2252. 1926. — JÄHNKE, GUSTAV und ERICH SCHÄCKER: Über Wismutbehandlung der Syphilis und die Aufnahme des Wismuts in den Liquor cerebrospinalis. (Städt. Krankenh. Charlottenburg.) *Med. Klinik.* Jg. 20, Nr. 22, S. 742—744. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 382. — JEANSELME: A propos du procès-verbal, sur l'élimination du bismuth par les urines. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.* Jg. 1924, Nr. 7, p. 348 bis 349. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 266. — JEANSELME et BLAMOUTIER: Ictère préoséolique et réaction de HERXHEIMER postbismuthique. *Bull. méd.* Jg. 36, Nr. 17, p. 317. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 6, S. 208. — JEANSELME, E., P. CHEVALLIER, M. POMARET, P. BLAMOUTIER et P. JOANNON: Sur l'emploi du tartro-bismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. *Bull. de la soc. franc. de dermatol. et de syphiligr.* Jg. 29, Nr. 1, p. 13—21. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 336. — JEANSELME, GEORGES LÉVY et LEON HUET: Placard ecchymotique et phlycténulaire, consécutif à une injection intra-fessière de curalues. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.* Jg. 33, Nr. 2, p. 96—98. 1926. — JESSNER, MAX: (a) Resistente Lues. (Schles. dermatol. Ges., Breslau, Sitzg. v. 24. 11. 1923.) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 11, S. 401. (b) Kritisches zur Wismuttherapie der Syphilis. *Klin. Wochenschr.* Jg. 3, Nr. 9, S. 360. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 13, S. 89. — JMELIK, J.: Über die Behandlung der Syphilis mit Wismut. *Eesti Arst.* Jg. 2, Nr. 7, p. 181—186. (Estnisch.) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 10, S. 402. — JORDAN, A.: (a) Versuche mit Bismuthine Nr. 101. *Moskowski Medizinski Journal.* Nr. 5. 1924. (Russisch.) *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 268. — JOSEPH, MAX: Über Spirobismol. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 49, Nr. 46, S. 1442. 1923. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 11, S. 177. — JSHIMARU, H.: Über die Wismuttherapie bei Syphilis. *Acta dermatol.* Vol. 2, H. 1, p. 127

bis 132. (Japanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 83. — JSNARD, E.: Contribution à l'étude des iodures doubles d'émétine et de bismuth. Bull. des sciences pharmacol. Tome 32, Nr. 2, p. 78—83. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 344. — JUARROS, CÉSAR: Symptomenbild der Rückenmarkskompression durch Wismut geheilt. Med. iberica. (Spanisch.) Bd. 19, Nr. 386, p. 313—315. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 433. — JULIUSBERG, FRITZ: Remarks on the bismuth treatment of syphilis. Urol. a. cut. review. Vol. 29, Nr. 1, p. 57—59. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 926. — KADISCH, E.: Beitrag zur Kenntnis des Einflusses von Wismutverbindungen in vitro auf die Spirochaeta pallida, Spirochaeta dentium und Naganatrypanosomen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, Nr. 11, S. 369—371. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 492. — KAGAWA, T.: Wismutbehandlung der Syphilis. Japan. journ. of dermatol. a. urol. Vol. 24, Nr. 1, p. 74—82, 191—201 a. Nr. 3, p. 302—313. (Japanisch.) — KALLMANN, CURT: Über die Behandlung der Syphilis mit „Wismulen“. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 8, S. 248. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 419. — KATZENELBOGEN, S.: Recherches sur la perméabilité méningée au bismuth. Contribution à l'étude des rapports entre la présence de médicaments dans le liquide céphalorachidien et leur action sur le système nerveux. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 55, Nr. 21, S. 458—461. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 821. — KAUCZYŃSKI, (a) Airol in der Syphilistherapie. (Lemberger dermatol. Ges., Sitzg. v. 20. 3. 1924.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 522. — (b) Airol als antisiphilitisches Mittel. Polska gazeta lekarska. Jg. 3, Nr. 7, p. 80—81. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 729. — KEDROW, G. I.: Bismoverol bei Syphilis. (Moskauer dermatol. dermatol. u. venerol. Ges., Sitzg. v. 3. 4. 1924.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 132. — KISLITSCHENKO, L.: (a) Cutren und Neo-Cutren. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 2, S. 55—61. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 345. (b) Sur les récurrences de la syphilis dans son traitement par le bismuth. Ann. des maladies vénér. Jg. 19, Nr. 6, p. 442—455. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 393. — KISSMEYER, A.: Wässrige oder ölige Aufschwemmungen von Wismut. Ugeskrift f. laeger. Jg. 87, Nr. 11, S. 270—271. 1925. (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 127. — KLAFTEN, E.: Über die antisiphilitische Behandlung der Graviden und die Präventivkur der Neugeborenen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 128, H. 1/2, S. 371—390. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 822. — KLAUDER, JOSEPH V.: Bismuth in the treatment of syphilis. Report of clinical and experimental studies. (Dep. of dermatol. a. syphilol., Graduate school., a. research inst. of cutaneous med., univ. of Pennsylvania, Philadelphia.) Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, Nr. 6, p. 721—744. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 204. — KLEEFELD: Bismuthotherapie de la Kératite parenchymateuse. Bull. de la soc. belge d'opt. Jg. 1924, Nr. 50, p. 71—76. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 263. — KOBERT: Lehrbuch der Intoxikationen. — KOBLIGK: Erfahrungen mit Bisuspens-Heyden. Fortschr. d. Med. Jg. 43, Nr. 10, S. 137—138. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 435. — KOGUTOWA, ANNA: Wismutbehandlung der Lues. Polska gazeta lekarska. Jg. 2, Nr. 12, S. 213—214. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 486. — KOHEN, A. MARIE et V. KOHEN: Traitement de la paralysie générale et du tabès par le bismuth associé à la leucopyrétotherapie. Arch. internat. de neurol. Tome 2, Nr. 5, p. 204—209. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 115. — KOHEN, V.: Modifications exercées sur les réactions humorales des P. G. par les injections intramusculaires de bismuth. Essai de thérapie bismuthique comparée dans la paralysie générale. Arch. internat. de neurol. Tome 2, Nr. 6, p. 135—138. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 360. — KOLLE, W.: (a) Über die Schutzwirkung der Antisiphilitica (Arsenderivate, Quecksilber und Wismut) gegenüber der experimentellen Syphilisinfektion. (Georg Speyer Haus, Frankfurt a. M.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 32, S. 1074—1077. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 264. (b) Wismut als Antisiphiliticum. (Versammlung südwestdeutscher Dermatologen am 14. u. 15. 10. 1922 zu Frankfurt a. M.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 171. (c) Chemotherapeutische Studien über Wismut. Med. Klinik. Jg. 20, H. 32, S. 1026. 1924. — KOLLE-RITZ: Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 18. — KOLLERT, V., U. STRASSER und R. ROSNER: Trépol und Niere. (II. med. Univ.-Klin. u. Klin. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Wien.) Wien. klin. Wochenschr. Jg. 36, Nr. 3, S. 49—50. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 197. — KORSBJERG, A.: Die Wismutbehandlung von Syphilis und Framboesie. (Poliklin. v. d. B. G. D. ven. ziekten Soerabaia.) Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 63, H. 5, S. 751—766. (Holländisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 82. — KRAUL, L. und L. BODNAR: Über die Wirkung der antiluëtischen Behandlung auf den Fetus. Arch. f. Gynäkol. Bd. 128, H. 1/2, S. 238—249. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 823. — KRETZMER, E.: Kurze Mitteilung über Salluen. Med. Klinik. Jg. 22,

Nr. 12, S. 459. 1926. — KROPP: Bisherige Ergebnisse der Wismutbehandlung bei Augenerkrankungen. (Ges. f. Wiss. u. Leben im Rhein.-Westf. Industriebezirk, ophth. Abt., Essen, 8. Sitzg. v. 10. 1. 1925.) Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 55, H. 4, S. 258—259. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 903. — KRUPNIKOFF, D. P.: Wismut, eine neue Eigenschaft für die Behandlung der Syphilis. (Dermatol. Klin., I. Univ. Moskau, Direkt. Prof. W. Iwanow.) Russki estnik dermatologii. Vol. 1, Nr. 2, p. 131—139. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 295. — KUNKEL: Handb. d. Toxikol. Bd. 2, S. 225. — LACAPÈRE, G.: (a) Sur les injections bismuthées solubles. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1924, Nr. 4, p. 204—208. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 266. (b) Le bismuth colloidal dans le traitement de la syphilis. Ann. des maladies vénér. Jg. 18, Nr. 4, p. 285—286. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 258. (c) Vorteile der kombinierten Arsen-Wismut-Behandlung der Lues. Actas dermo-sifiligr. Jg. 18, Nr. 1, p. 3—6. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 490. (d) Le traitement de la syphilis par les composés arsénicaux et les préparations bismuthiques avec l'exposé des nouvelles méthodes de laboratoire. 4. édit. entièrement refondue. Paris: Masson et Cie. — LACAPÈRE et GALLIOT: A propos des accidents locaux consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 32, Nr. 9, p. 449—454. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 909. — LAFAY, L.: Recherches sur l'élimination du bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 31, Nr. 9, p. 471—473. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 925. — LAFORA, GONZALO: Die intrarachideale Tabesbehandlung mit Wismut. Med. iberica. Vol. 20, Nr. 458. 1920. — LANDAU, A., J. MARJANKO et M. JERGIN: Traitement de l'empoisonnement par le mercure. Presse méd. Jg. 33, Nr. 98, p. 1619—1620. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 724. — LANGER, ERICH: (a) Über therapieresistente Lues. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 34, S. 1171—1174. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 108. (b) Die Behandlung der kongenitalen Lues mit Wismut. (Rudolf Virchow-Krankenhaus, Berlin.) Med. Klinik. Jg. 21, Nr. 30, S. 1115 bis 1116. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 282. — LAROCHE, GUY et MARC BODSON: Intoxication bismuthique fébrile avec hémorragies intestinales au cours d'une série d'injections de cura-lues. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 40, Nr. 15, p. 615—620. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 392. — LASZ, D. J.: Bismocoral bei der Behandlung der Syphilis. Wratschebnoje Djelo. Jg. 8, Nr. 4, p. 284—286. 1925. Russisch. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 433. — LAUBRY, CH. et FRANCIS BORDET: De la valeur de la médication bismuthée et de la place quelle doit tenir dans le traitement des aortites spécifiques. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 38, Nr. 37, p. 1760—1769. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 480. — LAUERBACH, FRITZ: Weitere Ergebnisse der ausschließlichen Bismogenolbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 72, Nr. 13, S. 514—515. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 130. LAVROV, A.: Über die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. Medizinskaja Myssl. Vol. 3, p. 75—82. 1925. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 807. — LEBEDEF: vgl. CHASSEVANT. — LEDER, G.: Erfahrungen mit Bismophan. (Städt. Krankenh. und Privatpraxis STEIN und LEDER, Görnitz.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 23, S. 752—753. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 388. LEDERMANN, REINHOLD: (a) A few critical remarks upon modern syphilis therapy. Urol. a. cut. review. Vol. 29, Nr. 1, p. 1—5. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 111. (b) Die Arzneimittel zur Behandlung der Syphilis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 22, Nr. 6, S. 161—168. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 111. LEHNER, JMRE: Durch Northovan geheilter Fall eines gegen Hg-, Bi- und Salvarsan resistenten Syphilids. Bőrgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 3, Nr. 8, S. 211—213. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 910. — LEHNER, EMMERICH und ERNST RADNAI: (a) Die Behandlung der Syphilis mit „Trépol“. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, Nr. 42, S. 1041—1045. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 286. — (b) Therapie der Syphilis mit „Trépol“. Gőgyászat. Jg. 1922, Nr. 38, S. 532—534. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 123. (c) Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. Bőrgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 1, H. 12, S. 283—286. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 82. (d) Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. II. Bismodin. Bőrgyógyászati, urol. és venerol. szemle. Jg. 2, Nr. 2, S. 39 bis 41. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 269. (e) Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. III. Neotrépol. Bőrgyógyászati, urol. és venerol. szemle. Jg. 2, Nr. 3, S. 64—67. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 269. (f) Syphilistherapie mit Wismutpräparaten. IV. Bismosalvan. (APPONYI Albertpoliklin., Budapest.) Bőrgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 2, Nr. 4/5, p. 87—89. 1924. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16,

S. 270. (g) Über Syphilistherapie mit Wismutpräparaten. V. Bismogenol. (Apponyi Albertpoliklin., Budapest.) Börgyógyászati, urol. és venerol. szemle. Jg. 2, Nr. 6, p. 124—126. 1924. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 270. (h) Über Syphilistherapie mit Wismutpräparaten. VI. Bisuspen. (Apponyi Albertpoliklin., Budapest.) Börgyógyászati, urol. és venerol. szemle. Jg. 2, Nr. 9, p. 199—200. 1924. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 270. (i) Über Syphilistherapie mit Wismutpräparaten. VII. Bizol. Apponyi Albertpoliklin., Budapest) Börgyógyászati, urol. és venerol. szemle. Jg. 2, Nr. 10, p. 221—222. 1924. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 270. (k) Syphilistherapie durch Wismutpräparate. VIII. Nadisan. Börgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 3, Nr. 2, p. 45—46. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 346. (l) Syphilistherapie mit Bismutpräparaten, Bi-Yatren. Börgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 3, Nr. 6, p. 155—157. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 718. LEISSNER, OTTO und WILLY REICHENBÄCHER: Wismut in der Syphilisbehandlung. (Rudolf-Virchow-Krankenh., Berlin.) (Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 6, S. 182—183.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 89. — LEMAY, P.: La radio-activité adjuvant du bismuth dans le traitement de la syphilis. Scalpel. Jg. 77, Nr. 38, p. 1047—1048. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 264. — LEMEŠIĆ, M.: Wismut als Diureticum. (Exp. Teil.) Serb. Arch. f. d. ges. Med. Jg. 27, Nr. 11, S. 613—616. 1925. (Serbokroatisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 807. — LENNARTZ, A.: 3 Jahre Bismogenolbehandlung. Fortschr. d. Therapie. Jg. 2, H. 2, S. 49—50. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 908. — LEPORE, MARIANO: Influenza della gravidanza sulla sifilide e della sifilide sulla gravidanza. Riv. d'ostetr. e ginecol. prat. Jg. 7, Nr. 7, p. 309—314. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 261. — LEREBoulLES, P.: (a) Traitement de l'hérédo-syphilis (1. leçon.) Progr. méd. Jg. 53, Nr. 30, p. 1119—1131. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 615. (b) Traitement de l'hérédo-syphilis. II. Progr. méd. Jg. 53, Nr. 32, p. 1185—1195. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 279. — LÉRI, ANDRÉ et R. BARTHÉLEMY: Sclérodémie progressive chez une syphilitique. Bons effets du traitement bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1924, Nr. 4, p. 186 bis 188. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 569. — LÉRI, ANDRÉ, TZANCK et PÉRON: Statistiques sur la valeur comparée de l'arsenic intraveineux et de bismuth intramusculaire. (II. congr. de dermatol. et de vénér. de langue franç., Strasbourg, 25.—27. 7. 1923.) Presse méd. Jg. 31, Nr. 67, p. 726. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 399. — LÉRI, ANDRÉ, ARNAULT TZANCK et R. WEISMANN-NETTER: Syphilis maligne précoce atypique. Guérison par bismuth. Lésion linguale de nature indéterminée. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1922, Nr. 2, p. 56—57. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 247. — LERSEY, P. und P. C. T. BARFOD: Behandlung der Syphilis mit Wismuthhydroxyd. (Univ. dermatol. Klin., Rigshosp., Kopenhag.) Bibliothek f. laeger. Jg. 116, Nr. 5, p. 354—356. (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 391. — LESTOCQUOY, CH.: Les notions récentes sur le traitement de la syphilis héréditaire. Journ. des praticiens. Jg. 38, Nr. 51, p. 841—845 et Nr. 52, p. 857—859. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 575. — LEVADITI, C.: (a) Therapeutische Wirkung des Wismuts bei der Lues. Semana méd. Jg. 30, Nr. 15, p. 673—678. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 290. (b) Absorption des Wismuts. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 18, Nr. 4, p. 166 bis 167. 1925. (Spanisch.) (c) Le bismuth dans le traitement de la syphilis. (Paris: Masson & Cie. 1924. 316 S. u. 1. Taf.) (d) Le bismuth dans la syphilis. (Presse méd. Jg. 30, Nr. 59, p. 633—636.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 481. (e) The therapeutic action of bismuth in syphilis. (Inst., Pasteur, Paris.) Lancet. Vol. 204, Nr. 13, p. 639—642. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 257. — (f) Bismuth et syphilis nerveux. Arch. internat. de neurol. Tome 1, Nr. 3, p. 88—91. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 83. (g) Action curative de l'acétyloxyamino-phénylarsinate basique de bismuth dans la syphilis expérimentale. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 180, Nr. 25, p. 1971—1972. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 430. — LEVADITI, C. et S. NICOLAU: (a) Mode d'action du bismuth dans les trypanosomiasés et les spirilloses. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 176, Nr. 17, p. 1189—1192. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 144. (b) Le mécanisme d'action des dérivés bismuthiques dans les trypanosomiasés et les spirilloses. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 38, Nr. 3, p. 179 bis 239. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 476. — LEVADITI, NICOLAU, SALGUÉ, SCHÖN: Mécanisme d'action du Bismuth. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 179, Nr. 18, p. 939—942. 1924. — LEVIN, OSCAR L.: Bismuththerapy in syphilis. (Cornell univ., med. coll. a. clin., New-York.) Americ. med. Vol. 30, Nr. 12, p. 717—721. — LEVI, I.: (a) Il bismuto nella terapia della sifilide. (Assoc. med. Triestina 14.—21. 1. 1924.) Rif. med. Jg. 40, Nr. 30, p. 713. (b) Esperienze con

Trépol ed il Bismogenol. Soc. ital. d. malatt. vener. e d. pelle Vol. 65, H. 2, p. 534—552. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 390. — LEVY-BING et BARTHÉLEMY. (a) Attention aux hydroxydes de bismuth. Grand abcès tardif du au muthanol. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 33, Nr. 8, p. 673—679. 1926. (b) Attention aux hydroxydes des bismuth. Grand abcès tardif du au muthanol. Ann. des maladies vénér. Jg. 21, Nr. 11, p. 856—860. 1926. — LEVY, D. M.: Eine neue Luestherapie mit durch Kupfer aktiviertem Wismut. (Poliklinik von Prof. P. G. UNNA, Hamburg.) Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 12, S. 480—481. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 478. — LÉVY-BING, GÉRBAÏ et PHILIPPEAU: Premiers essais de thérapeutique bismuthique. Ann. des maladies vénér. Jg. 17, Nr. 3, p. 174—190. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 335. — LÉVY, G. et METZGER: Chancres syphilitiques arséno- et bismutho-résistants; guérison rapide par le cyanure de mercure. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 32, Nr. 6, p. 111—115. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 18, S. 626. — LEVY, SIEGFRIED und EMIL SELTER: (a) Über die Behandlung der Lues congenita mit Wismut (Spirobismol). I. Mitt. (Univers.-Kinderklinik Frankfurt a. M.) Arch. f. Kinderheilk. Bd. 75, H. 4, S. 241—255. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 684. (b) Über die Behandlung der Lues congenita mit Wismut (Spirobismol). II. Mitt. (Univ.-Kinderklin., Frankfurt a. M.) Arch. f. Kinderheilk. Bd. 75, H. 4, S. 81—301. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 429. — LEWENSTEIN, J.: Wismut gegen Sublimatvergiftung. Polska gazeta lekarska. Jg. 2, Nr. 3, p. 41—42. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 295. LEWIN: Nebenwirkungen der Arzneimittel. — LEWITT, M.: Embial, ein neues Wismutpräparat zur Injektionsbehandlung der Syphilis. Med. Klinik. Jg. 22, Nr. 3, S. 105. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 908. — LICOPPE: Notes relatives à l'emploi de certains sels de bismut dans le traitement de la syphilis. Scalpel. Jg. 76, Nr. 18, p. 477—482. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 419. — LIMA, CARVALHO: Behandlung der Syphilis mit Wismut. Brazil-med. Bd. 2, Nr. 20, S. 300 bis 302 und Nr. 21, S. 327—328. 1921. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 81. — LIMA, JOSÉ CORDEIRO: Moderne Syphilisbehandlung. (Bismogenol.) Bahia: Dissertat. 1923. S. 106. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 392. — LINDENBERG, ADOLPHO: Zur Behandlung der Syphilis mit Wismut. Soc. de med. e chirurg., S. Paola, 3. 11. 1921. Brazil-med. Vol. 2, Nr. 18, p. 277. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 336. — LIPPERT, HANS: Bismophanol-Riedel in der Hand des Praktikers. Med. Klinik. Jg. 22, Nr. 20, S. 778—779. 1926. — LOEPER, M. et R. TURPIA: Sténose medio-gastrique syphilitique guérie en 2 mois par le traitement spécifique. Progr. méd. Jg. 52, Nr. 36, p. 537—538. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 256. — LOMHOLT, SVEND: (a) Eine brauchbare und billige Wismutemulsion zur intramuskulären Behandlung der Syphilis. Ugeskrift f. laeger. Jg. 86, Nr. 30, S. 569. (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 391. (b) Notes on the pharmacology of bismut, with reference to its employment in the therapy of syphilis. Brit. journ. of vener. dis. Vol. 1, Nr. 1, p. 50—51. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 123. (c) Einige moderne Wismutpräparate. (Med. Ges. Kopenhagen 11. 12. 1923.) Hospitalstidende. Jg. 67, Nr. 13, S. 72. (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 386. — LÓPEZ, MUELLEDES FRANCISCO: Über Wismutpräparate. Med. iberica. Vol. 17, Nr. 278, p. 183—185. (Spanisch.) — LORTAT, JACOB: A propos du traitement bismuthé dans la syphilis. (Soc. de méd. Paris 11. 5. 1923.) Presse méd. Jg. 31, Nr. 41, p. 470. — LORTAT, JACOB L. et J. ROBERTI: (a) Abcès aseptiques profonds consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 32, Nr. 7, p. 345—351. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 89. (b) Collections bismuthiques, rétentions, fistulisations. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 32, Nr. 8, p. 400—401. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 908. (c) Un cas de bismutho-résistance. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 38, Nr. 28, p. 1361—1362. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 261. — LORTAT, JACOB L. et LÉGRAIN: Bismuth et syphilis nerveuse. Progr. méd. Jg. 52, Nr. 42, p. 636—638. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 928. — LOUSTE, THIBAUT et G. BARBIER: (a) A propos d'une nouvelle préparation de bismuth colloidal. (II. Congr. de dermatol. et de vénér. de langue franç., Strasbourg 25.—27. 7. 1923.) Presse méd. Jg. 31, Nr. 67, p. 726. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 399. (b) L'efficacité du bismuth chez les arséno-résistants. (II. Congr. de dermatol. et de vénér. de langue franç., Strasbourg 25.—27. 7. 1923.) Presse méd. Jg. 31, Nr. 67, p. 726—727. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 399. — LUCKE: Die Behandlung der Lues mit der Bismuto-Yatren-Salvarsan-Mischspritze. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, Nr. 2, S. 51—55. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 802. — LUCHSINGER, MARTI, MORY: Korresp.-Bl. Schweizer Ärzte 1883. — LUMME, GEORG: Bemerkungen zur Wismutbehandlung der Syphilis. Über die Bedeutung des Wismutsaumes des Zahnfleisches. Med. Klinik.

Jg. 19, Nr. 31, S. 1083—1084. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 206.

LUTZ, W.: Zur Wismuttherapie der Syphilis. (Med. Ges. Basel, Sitzungsber. v. 21. 6. 1923.) Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 54, Nr. 6, S. 158—159. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 88. — LYONNET, B.: Simple réflexion à propos de la bismuthotherapie. Lyon méd. Tome 133, Nr. 7, p. 224—227. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 320. — MADON, VITTORIO FILIPPO: (a) La terapia della sifilide congenita. Prat. pediatr. Vol. 2, Nr. 5, p. 134—137. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 278. (b) La terapia della sifilide congenita nell'infanzia. Prat. pediatr. Vol. 1, Nr. 2, p. 39—48. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 576. — MALIWA, EDMUND: Beiträge zur experimentellen Balneologie der Schwefelbäder. II. Über die percutane Sulfidresorption. Med. Klinik. Jg. 22 u. 46, S. 1764. 1926. — MALUSARDI, U.: Contributo alla cura sifilide con i preparati di bismuto. (Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Firenze 20—22. 12. 1923.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, Fasc. 2, p. 496—498. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 386. — MANOLESCU und PETALA: Wismuttherapie bei Augensyphilis Clujul med. Jg. 5, Nr. 11/12, p. 336. (Rumänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 903. — MANTOVANI, C.: Contributo alla bismutoterapia della sifilide. Osservazioni cliniche. Terapia parte prat. Jg. 15, Nr. 75, p. 257—267. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 492. — MARAÑON, G.: Ein neuer Fall von paroxystischer Hämoglobinurieluetischen Ursprungs. Arch. de cardiol. y hematol. Tome 5, Nr. 11, p. 390—392. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 417. — MARCOZZI, ALDO: Di certe modificazioni degli elementi morfologici del sangue, verificate durante il trattamento bismutico, in luetici. Giorn. di clin. med. Jg. 6, Fasc. 7, p. 250—259. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 85. — MARCUS, KARL: (a) Die neue französische Behandlung mit Wismut. (5. Kongr. d. nord. dermatol. Verein. Stockholm 6.—8. 6. 1922.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 143. (b) Einige erste Erfahrungen über die Behandlung der Syphilis mit Wismutsalzen. Svenska läkartidningen. Jg. 19, Nr. 39, p. 863—871. 5. Vers. d. nordischen dermatol. Ges. Stockholm, Sitzung vom 6.—8. 6. 1922. Acta dermato-venereol. Vol. 3, H. 3/4, p. 373—383. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 355 und Bd. 11, S. 361. — MAREFAN: (a) Prophylaxie de la syphilis congénitale. Journ. des praticiens. Jg. 39, Nr. 22, p. 353—356. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 268. (b) Le traitement de la syphilis congénitale du nouveau-né et du nourisson. Journ. des praticiens. Jg. 39, Nr. 17, p. 273—277. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 18, S. 268. (c) Traitement de la syphilis congénitale du nouveau-né et du nourisson. Journ. des praticiens. Jg. 39, Nr. 18, p. 289—292. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 280. — MARIANI, G.: Recerche sperimentali sull'azione farmacologica dei preparati di bismuto. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, Fasc. 2, p. 503—512. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 382. — MARIE, A.: A propos du traitement par le bismuth. Arch. internat. de neurol. Tome 1, Nr. 5, p. 196—202. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 208. — MARIE, A. et V. KOHEN: Le succinate de bismuth associé à la pyretothérapie dans le traitement de la paralysie générale. Arch. internat. de neurol. Tome 1, Nr. 2, p. 57—62. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 259. — MARIN, AMAT MANUEL: (a) Die neuen antiluetischen Wismutpräparate (Trépol und Neotrépol) in der Augentherapie. Siglo méd. Tome 71, Nr. 3625, p. 528—532 und Nr. 3626, p. 552—555. (Spanisch). (b) Die neuen antiluetischen Wismutpräparate (Trépol und Neotrépol) in der Augenbehandlung. Arch. de oft. Vol. 24, Nr. 278, p. 76—94. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 390. — MARIN, AGRAMUNT, JESUS: Die Wismutsalze bei der Neurosyphilis. Siglo méd. Tome 69, Nr. 3566, p. 397—401; Med. prat. Jg. 29, Nr. 36, p. 81 bis 87; Rev. española de urol. y dermatol. Vol. 24, Nr. 288, p. 617—627; Rev. méd. de Sevilla. Jg. 41, Septemberh. S. 17—24; Med. iberica. Vol. 16, Nr. 240, p. 556. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 310; Bd. 8, S. 158 und 298. — MARTIN, HANS: Über die „positive Schwankung“ der Seroreaktion im Primärstadium der Lues bei Wismutbehandlung und Bemerkungen über die Frage der Möglichkeit einer Abortivheilung der Syphilis mit Wismut. (Dermatol. Univ.-Klinik Frankfurt a. M.) Dermatol. Zeitschr. Bd. 40, H. 3, S. 139—150. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 489. — MARTINO, GIUSEPPE C.: (a) Bericht über die Bismutpräparate in der Behandlung der Syphilis. Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., sez. Piemontese 3. 4. 1923. (b) Preparati di bismuto e di antimonio nelle cura della sifilide: tesi di libera docenza. (Istit. di farmac. ol. sperim. univ. Torino.) Torino: Tip. soc. torinese 1923. p. 228. MARTINOTTI, L.: Sull'azione dei sali di bismuto nella terapia della sifilide. (Nota prelim.) Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Roma 14.—16. 12. 1922. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, H. 2, p. 357—359. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 109. (b) Sull'azione dei sali di bismuto nella terapia della sifilide. (Nota II.) Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Firenze 20.—22. 12. 1923. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, H. 2, p. 498—503. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.

Bd. 14, S. 387. (c) Nuovi perfezionamenti nella terapia bismutica della sifilide. Arch. ital. di dermatol. sifilogr. e venerole. Vol. 1, H. 2, p. 178—180. 1925. — MARTINS, MOREIRA, A.: 12 Luesfälle mit Wismut behandelt. Portugal medico. Vol. 8, Jg. 15, Nr. 5; Med. iberica. Vol. 16, Nr. 254, p. 218. — MARQUÉS, BERTRAN, V. und J. MUÑOZ ARBAT: (a) Arsen, Wismut und Quecksilber in der Behandlung der luetischen Schwangeren. Rev. méd. de Barcelona. Vol. 4, Nr. 23, p. 428—441. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 100. (b) Arsen, Wismut und Quecksilber bei luetischer Schwangerschaft. Rev. española de obstetr. y ginecol. Jg. 11, Nr. 121, p. 14—27. 1926. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 490. — MASCHMANN, ERNST: (a) Notizen über Wismutverbindungen. Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 263, H. 2, S. 99—107. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 806. (b) Notizen über Wismutverbindungen. II. Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 263, Jg. 35, H. 9, S. 721—726. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 807. MASSIA, G. et M. PILLON: Le traitement antisypilitique d'épreuve. Journ. de méd. de Lyon. Jg. 6, Nr. 129, p. 303—308. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 710. — MASUCCI: Rassegna internat. della malad. del naso. 1889. Jan. — MATEESCU, EM.: L'action thérapeutique d'un nouveau sel de bismuth (emmysol) sur la syphilis. Paris méd. Jg. 15, Nr. 38, p. 233—235. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 86. MATTHIAS, FRANZ: Die alten Indikationen der Schwefelthermen. Zeitschr. f. wiss. Bäderkuren. Jg. 1, H. 3, S. 158—162. 1926. — MATORANA, VARGAS, C.: Zur Wismuttherapie der Syphilis. Rev. espanola de urol. y dermatol. Jg. 27, Nr. 320, p. 411—427. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 808. — MAUBERT, A. L., JALOUSTRE, P. LEMEY et G. ANDREOLY: Sur les propriétés catalytiques du bismoxyl. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 180, Nr. 7, p. 539—542. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 344. — MAY, JOSÉ: (a) Wismuttherapie der Lues. Ann. de la fac. de med. Vol. 7, Nr. 9/10, p. 637—682. (Spanisch.) (b) Ictères tardifs au cours du traitement des sypilitiques par le bismuth. Ann. de dermatol. et de sypphiligr. Tome 5, Nr. 2, p. 89—92. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 420. — MAYR, J.: Die Wismuttherapie der Syphilis. Münch. dermatol. Ges. Sitzg. v. 5. 2. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 234. — MENDES DA COSTA und PAPEGAAIJ: Das Wismut in der Syphilisbehandlung. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Jg. 70, 1. Hälfte, p. 2324—2346. 1926. (Holländisch.) — MERENLENDER, J.: (a) Wismut gegen Lues. Polska gazeta lekarska. Vol. 1, Nr. 29, p. 592—594. (Polnisch.) (b) Wismut als antiluetisches Mittel. Polska gazeta lekarska. Jg. 1, Nr. 29, p. 592—594. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 110. (c) Zwei Jahre Wismuttherapie der Syphilis. Warszawskie czasopismo lekarski. Jg. 1, Nr. 3, p. 88—93. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 295. — MEYER, H. und STEINFELD: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20. 1886. — MEYNET, S. et F. SEVIN: Syphilis hépatique à gros foie lisse, forme douloureuse et icterique; amélioration rapide et surprenante par le bismuth. (II. Congr. de dermatol. et de vénér. de langue franç., Strasbourg 25.—27. 7. 1923.) Presse méd. Jg. 31, Nr. 67, S. 727. — MIENICKI, MARJAN und AURELLI MANKOWSKI: Behandlungsversuche der Syphilis mit dem Arsen-Wismutpräparat „Bias“. Polska gazeta lekarska. Jg. 5, Nr. 45, p. 845—847. 1926. (Polnisch.) — MILIAN, G.: (a) Mercure et bismuth. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 37, Nr. 32, p. 1486—1489. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 543. (b) Mercure et bismuth. Rev. internat de méd. et de chirurg. Jg. 32, Nr. 12, S. 151—153. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 290. (c) Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisypilitique. Presse méd. Jg. 12, Nr. 9, p. 189—191. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 336. (d) Les voies d'introduction des médicaments dans la thérapeutique antisypilitique. Paris méd. Jg. 31, Nr. 66, p. 721—723. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 304. MINASSIAN, P.: Notevole caso di manifestazioni sifilitiche arseno resistenti guarito col bismuto. Giorn. ital. d. malatt. vener. e. d. pelle. Vol. 65, H. 1, p. 96—99. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 420. — MITTERDORFER, AUREL: Das „Bizol“ als Wismutmittel des praktischen Arztes. Bór gyógyászati urol. és vénér. szemle. Jg. 4, Nr. 4, p. 89—90. 1926. — MOLESWORTH, E. H.: Resistant syphilis controlled by bismuth injections. Med. journ. of Australia. Vol. 1, Nr. 19, p. 528—530. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 206. — MOLNÁR, ELEK: Wismut als Diureticum. Orvosi Hetilap. Jg. 69, Nr. 33, S. 801—802. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 717. — MOLNÁR, A. L.: Über die diuretische Wirkung der Wismut-salze. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 26, S. 1287. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 432. — MONNERET: Centralzeit. 1849. Nr. 43. — MONTESANO, VICENZO: Sul bismuto nella cura della sifilide. (Soc. ital. per lo studio d. questioni sess., Roma 19. 3. 1924.) Rass. di studi sess. Jg. 4, Nr. 2, p. 102. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 385. — MONTLAUR, H.: Un cas d'enkystement grave après injections intramusculaires d'hydroxyde de bismuth en suspension huileuse. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de sypphiligr. Jg. 32, Nr. 6, p. 294—298. 1925. Zentralbl. f. Haut-

u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 436. — MOOS: Über Wismutbehandlung, Richtigstellung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 21, Nr. 17, S. 525. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 726. — MORAES CARDOSO, J. A. DE: Über die Einwirkung von Bismogenol und Spirobismol auf die Spirochaeta pallida mit Bemerkungen über den Wismutnachweis im Urin. (Dermatol. Univ.-Klinik Breslau.) Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 37, S. 1674—1677. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 266. — MOREL, L.: L'hydroxyde de bismuth en syphiligraphie. Journ. des praticiens. Jg. 40, Nr. 3, p. 41—42. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 492. — MORGENSTERN, E.: Über Spirobismolbehandlung bei Spätsyphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 72, Nr. 18, S. 730 bis 731. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 129. — MORÓN, JOSÉ: Das Wismut in der Augenheilk. Arch. de oft. Tome 25, Nr. 296, S. 443—450. 1925. (Spanisch). Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 908. — MORY: Diss. Bern. 1883. — MOSES, FELIX: Moderne Syphilistherapie im Umriß. Therapie d. Gegenw. Jg. 66, H. 6, S. 308—311. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 797. — MOURA, COSTA GILBERTO: Behandlung der Syphilis mit Wismut (Bi_2S_3). Sorosol. Brazil. med. Vol. 1, Nr. 19, p. 250. — MRAS, FRITZ: (a) Über Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. (Heilanstalt Klosterneuburg-Wien.) Wien. klin. Wochenschr. Jg. 36, Nr. 8, S. 146—147. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 320. (b) Weitere Erfahrungen mit der Bismogenolbehandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 38, Nr. 30, S. 841—843. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 434. (c) Zur Klinik der intravenösen Wismutbehandlung. (Heilanstalt Klosterneuburg-Wien.) Wien. klin. Wochenschr. Jg. 37, Nr. 29, S. 724—726. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 389. (d) Spirochätenresistenz gegen Wismut. Wien. dermatol. Ges. Sitzg. v. 23. 10. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 380. — MRAS, FRITZ und REGINA KOHANE: Zur Dosierungsfrage der Wismutpräparate. (Heilanstalt Klosterneuburg-Wien.) Wien. klin. Wochenschr. Jg. 37, Nr. 50, S. 1285—1286. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 726. — MÜHLE, K.: Über Bismogenol zur Luesbehandlung. (Städt. Krankenhaus Bremen.) Dermatol. Zeitschr. Bd. 38, H. 5, S. 283 bis 285. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 259. — MÜLLER, HUGO: (a) Die Behandlung der Syphilis mit Wismut. (Städt. Krankenhaus und St. Rochushospital Mainz.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, Nr. 15, S. 547—549. 1. Mitteil. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 228. (b) Weitere Versuche der Syphilisbehandlung mit Wismut. 2. Mitteil. (Städt. Krankenhaus und St. Rochushospital Mainz.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, Nr. 48, S. 1659—1661. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 526. (c) Wismutbehandlung der Syphilis. (13. Kongr. d. dtsh. dermatol. Ges. München, Sitzg. v. 20.—24. 5. 1923.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145, S. 341—345. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 344. (d) Ein Fall von tertiärer Lues bei einer 60jähr. mit einem Wismutpräparat behandelt. (Versamml. südwestdeutsch. Dermatologen vom 14.—15. 10. 1922 zu Frankfurt a. M.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 166. (e) Wismutbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 289. (f) Wismutbehandlung der Syphilis. (Abt. f. Hautkranke, Städt. Krankenhaus und St. Rochusspital Mainz.) Ugeskrift f. laeger. Jg. 84, Nr. 45, p. 1547—1550. (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 527. (g) Die Wismutbehandlung der Syphilis. (Versamml. südwestdeutsch. Dermatologen v. 14.—15. 10. 1922 zu Frankfurt a. M.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 171. — MÜLLER, HUGO und BLASS: Demonstrationen zur Wismutbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145, S. 345 bis 349. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 344. — MÜLLER, HUGO, BLASS und KRATZEISEN: Experimentelles, Mikroskopisches und Klinisches zur Wismutbehandlung bei Syphilis (NADISAN-KALLE). 3. Mitt. (Städt. Krankenhaus Mainz.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 20, S. 625—627. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 418. — MÜLLER, HUGO und KOHLENBERGER: Ein praktischer Fortschritt bei der Lues-therapie mit lipoidlöslicher Bi-Verbindung. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 35, S. 1491. — MUSSER, J. H.: The treatment of visceral syphilis with bismuth. Americ. journ. of syphilis. Vol. 9, Nr. 4, p. 589—599. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 808. — NADEL, A.: Schwere Stomatitis nach Wismutbehandlung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, Nr. 13, S. 433—437. 1926. — NAGEL, V.: (a) Therapeutische Wirkung des Bismogenols in der Syphilisbehandlung. (Univ.-Hautklinik Halle a. d. S. u. Geschlechtskrankenabt., Schutzpolizei, Reg.-Bez. Merseburg.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 34, S. 1116—1118. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 400. (b) Therapeutische Wirkung des Bismogenols in der Syphilisbehandlung. (Univ.-Hautklinik Halle.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 37, S. 1237—1238. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 267. — NAEGELI: Über die Verwendung von Wismutpräparaten bei der Syphilisbehandlung. (Med. Bezirksverein Bern, Sitzg. v. 23. 2. 1922.) Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 53, Nr. 12, S. 319. — NARA, CLAUDIO: Pronta efficacia antiluetica del bismuto in due casi di pertinenza ostetrica. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Modena. Jg. 26, H. 1, p. 73—76. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechts-

krankh. Bd. 20, S. 233. — NARDI, GIONA: Bismuto-terapia nella sifilide congenita. (Dispensario celtico governativo municipalizzato, Vicenza.) Rif. med. Jg. 41, Nr. 8, p. 175—178. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 577. — NATHAN, E.: (a) Über Spirobismolbehandlung der Frühsyphilis. (Städt. Krankenhaus Nürnberg.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 20, S. 647—648. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 109. (b) Neurorezidive nach Wismutbehandlung. Münch. med. Wochenschrift. Jg. 72, Nr. 34, S. 1420—1422. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 721. — NATHAN und HERMANN, Beiträge zur Theorie der Bi-Wirkung. XIV. Kongreß, deutsche Dermat. Ges., Dresden 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 511. — NATHAN, E. und H. MARTIN: Das Verhalten der Serumreaktion bei der Wismutbehandlung der Syphilis. (Dermatol. Univ.-Klinik Frankfurt a. M.) Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 22, S. 1016—1020. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 464. — NAVARRO, MARTIN A. und J. BEJARANO: (a) Experimentelle und klinische Studien über Wismut-Proteinkörperkombination bei Lues. Actadermo-sifiliogr. Jg. 17, Nr. 3, p. 117—125. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 84. (b) Klinische und experimentelle Studien über die Kombination von Wismut- und Proteintherapie bei Lues. Rev. española de urol. y dermatol. Jg. 28, Nr. 333, p. 469—478. 1926. (Spanisch.) (c) Experimentelles und Klinisches über Wismut-Proteinbehandlung der Lues. Progr. de la clin. Vol. 31, Nr. 160, p. 433—442. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 127. — NEUBER, ED.: Über die Unspezifität der Antisyphilitica. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 147, H. 3, S. 489—498. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 112. (b) Über die Wirkung der Wismutpräparate auf denluetischen Organismus. Orvosi Hetilap. Jg. 68, H. 6, p. 81—85. (Ungarisch.) Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 293. (c) Über die Wirkung der Wismutpräparate auf den syphilitischen Organismus. (Klinik f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Univers. Debreczen.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, Nr. 7, S. 185—192 und Nr. 8, S. 237 bis 241. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 419. — NEUENDORFF, RICHARD: (a) Wismutbehandlung bei Syphilis (Bismogenol). Gesundheitsamt, Halle a. S. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 14, S. 301—303. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 69. (b) Weitere Erfahrungen mit der Wismutbehandlung bei Syphilis und Bemerkungen über Vanadiumbehandlung. (Städt. Abt. f. geschlechtskranke Frauen, Halle a. d. S.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, Nr. 19, S. 532—536. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 384. — NEUMANN, ANT.: Zur Wismutbehandlung. Česka Dermatologie. Jg. 5, H. 2, S. 71—73. (Tschechisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 360. — NICOLAS, J. G., MASSIA et J. GATÉ: Note préliminaire sur l'emploi de bismuth dans le traitement de la syphilis à la clinique dermatologique de l'Antiquaille. (Réun. dermatol. Strasbourg 12. 3. 1922.) Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1922, Nr. 4, p. 29—34. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 120. — NICOLAU, S.: Quelques cas de syphilis traités par le bismuth et le stovarsol (acide acétyloxyaminophénylarsinique). Paris méd. Jg. 13, Nr. 21, p. 467—473. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 485. — NICOLAU, S. und M. BLUMENTHAL: Beitrag zum Studium der Syphilisbehandlung durch Wismutpräparate. Untersuchungen über die Behandlung mit Airof (Wismutoxyjodogallic.). (Dermatol. Klinik d. Univ. Bukarest.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 143, H. 3, S. 446—460. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 419. — NIN POSADAS, J.: (a) Erste Versuche zur Luesbehandlung mit Wismut-Kali-Natronartrat. Semana méd. Jg. 29, Nr. 2, p. 37—42. (Spanisch.) Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 530. (b) Einige Worte über das Wismut-Kali-Natronartrat. Semana méd. Jg. 29, Nr. 3, p. 100—101. (Spanisch.) 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 124. (c) Das Wismut-Kali-Natronartrat in der Luesbehandlung. Semana méd. Jg. 29, Nr. 35, p. 421—440. 1922. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 157. — NOGUER, MORÉ: Wismuttherapie der Syphilis. (Hospital de Santa Cruz, Barcelona.) Rev. española de urol. y de dermatol. Vol. 26, Nr. 310, p. 505—514. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 87. — NOGUERA, JUAN: Die Wismutsalze bei der Syphilis. Med. iberica. Vol. 16, Nr. 254, p. 207—208. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 110. ODIER: Journ. de méd. Tome 68. 1768. — OELZE, F. W.: Über Wismutschmierkuren bei Syphilis. (Dermatol. Klinik d. Univ. Leipzig.) Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 20, S. 883 bis 884. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 477. — OLMER, D., A. ARNOUX et MARC MASSOT: Note sur le passage de bismuth dans le liquide céphalorachidien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 91, Nr. 25, p. 310—312. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 108. — OLTRAMARE: Discussion sur le traitement par les sels de bismuth. (6. Congr. de la soc. suisse de dermatol. et de syphiligr., Genève 5. et 6. 7. 1922.) Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 53, Nr. 27, S. 652—663. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 481. — OMNÉS, CARLOS, J.: Syphilis und Wismutsalze. Rev. méd. del Rosario de Santa Fé Jg. 12, Nr. 1, p. 23—29. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 529. — ONORATO, RAFFAËLE: Il bismuto nella cura

della sifilide. (Rev. di chirurg. gen., osp. civ. Vittorio Emanuele III. Tripolis.) Arch. ital. di scienze med. colon. Jg. 4, H. 2, p. 56—63; H. 3, p. 78—95 und H. 4, p. 106—127. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 809. — ORFILA: Traité de toxicol. Tome 2, 1843; Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég. 1842; Deutsche Ausgabe der Toxikologie ORFILA-KÜHN: Leipzig bei Lehnhold 1839. — ORO, A.: Bismuto e crasi sanguigna. (Clin. dermosifilopat., univ. Napoli.) Rinascenza med. Jg. 1, Nr. 20, p. 467—470. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 264. — ORO, A. et G. CASO: Un caso die eritrodermia da bismuto in eredoluetica. Rinascenza med. Jg. 1, Nr. 15, p. 354—355. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 247. — OROL, ARIAS, CEFERINO: Gegen Arsen, Wismut und Quecksilber resistente Lues. Pressa méd. argentina. Jg. 10, Nr. 35, p. 907—910. (Spanisch.) — OTERO, LOUIS M.: (a) Das Natron-Kali-Wismuttartrat. Ann. de la fac. de méd. Tome 7, Nr. 1/2, p. 93—95. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 227. (b) Luatol bei Syphilis. Ann. de la fac. de méd. Tome 7, Nr. 4/5, p. 267 bis 271. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 358. — PADOVANI, SABATINO: (a) Il bismuto nella terapia oculare antiluetica. Nota prev. (Istit. di clin. ocul., univ., Napoli.) Arch. di ottalmol. Vol. 30, Nr. 11, p. 551—552. (b) Il bismuto nella terapia oculare antiluetica. (Istit. di clin. oculist, univ., Napoli.) Arch. di ottalmol. Vol. 32, Nr. 2, p. 49—70. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 422. — PAIS, LUIGI: Contributo alla bismuto-terapia della sifilide. (Osservazioni clinico-terapeutiche.) (Clin. dermosifilopat., univ., Sassari.) Sonderdruck aus: Studi Sassaesi, Ser. 2, Vol. 2, H. 6, p. 28. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 389. — PAPASOGLOU, A. N.: Zur Bismogenoltherapie der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, Nr. 2, S. 53—54. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 293. — PARANHOS, ULYSSES: Ein neues antisiphilitisches Medikament (Bismutum natriocitricum). Nota prev. Brazil-med. Vol. 1, Nr. 23, p. 311. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 309. PARDO-CASTELLO, V.: The value of bismuth salts in the treatment of syphilis, with a review of the literature and results obtained in the treatment of nine cases. Arch. of dermatol. e. syphiligr. Vol. 7, Nr. 5, p. 586—591. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 259. — PARREIRAS, HORTA: Le tartro-bismuthate de sodium ou natrol en dermatologie et en syphiligraphie. Ann. des maladies vénér. Jg. 18, Nr. 7, p. 520—525. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 37. — PARREIRAS HORTA, P. de F. und PAULO GANNS: (a) Ein neues Wismutsalz, spirillentötend; seine Wirkung bei der Syphilis und anderen Hautkrankheiten. Vorl. Mitt. Brazil-med. Vol. 1, Nr. 7, p. 81—83. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 257. (b) Über Bismuthum kaliotartaricum oder „Natrol“. (2. Mitt.) Brazil-med. Vol. 1, Nr. 15, p. 183—184. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 208. — PARNELL, R. J. G.: (a) Bismuth in the treatment of syphilis. Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 17, Nr. 6, war sect., p. 19 bis 26. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 389. (b) Bismuth in the treatment of syphilis. Journ. of state med. Vol. 34, Nr. 1, p. 49—57. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 808. — PASINI, A.: (a) I preparati di bismuto nella cura della sifilide. (Osservazioni cliniche, Clin. di perfezion. e clin. dermosifilopat., istit. dermosifilopat., osp. magg., Milano.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, H. 3, p. 814—826. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 535. (b) Il bismuto nella cura della sifilide. (Clin. dermosifilopat., istit. clin. perfezionamento e stit. dermosifilopat., osp. maggiore. Milano.) Policlinico, sez. prat. Jg. 30, H. 49, p. 1581—1587. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 209. — PATZSCHKE, W.: Zur Behandlung von primärer Syphilis mit Wismutpräparaten. (Univ.-Hautklinik d. allgm. Krankenh. Hamburg-Eppendorf.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 30, S. 984—985. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 205. — PAULIAN, D.: Paraplégie spasmodique et syphilides circinées psoriasiformes du dos et de la nuque. Rev. neurol. Tome 1, Jg. 32, Nr. 1, p. 89. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 103. — PAUTRIER, L. M.: (a) Les injections intraveineuses de bismuth. (II. congr. de dermatol. et de vénér. de langue franç. Strasbourg. 25.—27. 7. 1923.) Presse méd. Jg. 31, Nr. 67, p. 726. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 82. (b) Traitement de la syphilis par une nouvelle préparation de bismuth injectable par voi intramusculaire et intraveineuses (Réunion dermatol. Strasbourg 12. 1. 1923.) Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1923. Nr. 3, S. 24—39. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 258. (c) Traitement de la syphilis par une nouvelle préparation de bismuth injectable par voi intramusculaire et intraveineuse. Arch. internat. de neurol. Tome 1, Nr. 4, p. 138—139. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 147. — PAVLOVIĆ, R. A.: (a) Wismut als Diureticum. (Klin. Tl.) Serb. Arch. f. d. ges. Med. Jg. 27, Nr. 11, S. 612—613. 1925. (Serbisch-kroatisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 807. (b) Wismut als Diureticum. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 52, Nr. 22, S. 993. 1926. — PAWLAS, TADEUSZ: Behandlungsversuche der Syphilis mit gleichzeitigen intravenösen Injektionen von Wismutsalzen und Neosalvarsan. Przegląd dermatol. Jg. 19, Nr. 4, p. 242—265. 1924. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18,

- S. 127. — PÉHU, M.: Brèves considérations sur les diverses étapes de la syphilis congenitale. Journ. de méd. de Lyon. Jg. 6, Nr. 123, p. 109—116. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 423. — PERRIN, GABRIEL: Le bismuth dans les aortites. Scalpel. Jg. 78, Nr. 16, p. 374—384. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 435. PERRIN, GABRIEL et FOURCADE: Le bismuth dans les aortites. Clinique. Jg. 19, Nr. 29, p. 126—131. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 392. — PERRIN, MAURICE: Quelles garanties présentent les nouvelles préparations de bismuth? (Soc. de méd. Nancy 24. 1. 1923.) Rev. méd. de l'est. Tome 51, Nr. 8, p. 282. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 45. — PESENTI: Giorn. internat. delle science med. Vol. 10, p. 750. 1888. — PETROSINO DI VITO, ANTONIO: La bismuto-terapia insufficiente. Arch. ital. di dermatol. sifilogr. e venerol. Vol. 1, H. 5, p. 485—490. 1926. — PEYRUS, JOSEPH: Essai sur la bismuthothérapie dans la neurosyphilis. Rev. méd. de l'est. Tome 52, Nr. 8, p. 266 bis 269. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 392. — PHILIPPSON, LUIGI: Confronto fra mercurio e bismuto nella sifilo-terapia. Policlinico, sez. prat. Jg. 33, H. 12, p. 397—401. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 490. — PICON: Sur les salicylates et benzoates neutres et basiques de bismuth. Tome 3 u. 4, p. 145 bis 150. 1926. — PIERKIEWICZ: Nettoyage de la bouche et des dents en vue des traitements mercuriels et bismuthiques. Rev. franç. de dermatol. et de vénér. Jg. 2, Nr. 6, S. 350 bis 355. 1926. — PINARD, MARCEL: Le traitement de la syphilis chez le nourrisson. Bull. méd. Jg. 37, Nr. 31, p. 894—897. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 301. — PINARD, MARCEL et RABUT: 6 cas de rétention bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 32, Nr. 8, p. 401—407. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 452. — PINKUS, FELIX: Über die Behandlung der Syphilis mit Wismut. Med. Klinik. Jg. 19, Nr. 13, S. 437—438. — PLOSS: Kolloidales Kalomel und Wismut bei Syphilis. (4. Tag. d. mitteldeutsch. Dermatol. Chemnitz, Sitzg. v. 29. 6. 1924.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 414. — POHLMANN, HANS: (a) Über kombinierte Casbis-Salvarsanbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, Nr. 20, S. 823—825. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 721. (b) Über ein neues Wismutpräparat zur Behandlung der Syphilis. (Dermatol. Univ.-Klin. Frankfurt a. M.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 2, S. 44. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 319. (c) Über Wismutbehandlung der Syphilis. Ärztl. Verein. Frankfurt a. M., Sitzg. v. 21. 1. 1924.) Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 11, S. 362; Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 8, S. 252. POLAK, EMERICH und ARNOS MLÁDEK: Zur Wismutbehandlung. Casopis lékaruv českých. Jg. 63, Nr. 43, p. 1549—1551. (Tschechisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 128. — POLLAND, R.: Über „Bisulphen“ Heyden“. Wien. med. Wochenschr. Jg. 77, Nr. 15, S. 497. 1927. — PONTOPPIDAN, B.: Bac. Bigaroli, ein Wismutpräparat zur intramuskulären Injektion. (Städt. Klinik f. kostenl. Behandlung v. Geschlechtskrankh. Kopenhagen.) Ugeskrift f. læger. Jg. 85, Nr. 51, S. 941—942. (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 490. — POPA, RADU, C.: Un cas de paralysie générale, à forme maniacale, traité par le mécol et l'iodobismuthate de quinine. Bull. de la soc. roumaine de neurol., psychiatrie, psychol. et endocrinol. Jg. 2, Nr. 1, p. 20—21. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 170. — POROSZ, MOR: Das intramuskulöse Wismutdepot ist unzweckmäßig. Das Wismut ist ein ausgezeichnetes Antiluicum. Gyógyászat. Jg. 65, H. 11, p. 250—253. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 346. — POSCHACHER, ANTON: Über „Mesurolo“, ein unlösliches Wismutpräparat. Acta dermato-venereol. Vol. 6, H. 1, p. 118 bis 124. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 129. — POUGET, ÉMILE: Syphilis et grossesse. Traitement par le bismuth. Insuccès. Bull. de la soc. d'obstétr. et de gynécol. Jg. 13, Nr. 9, p. 741—742. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 449. — PRATER, FRIEDRICH: Überdosierung mit Bismogenol. Ein Beitrag zur relativen Ungiftigkeit dieser Wismutverbindung. (Univ.-Klin. f. Haut- u. Geschlechtskrankh., Krankenhaus St. Georg, Hamburg.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 14, S. 299—301. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 68. — *Preparati di bismuto, I nuovi-italiani pel trattamento della sifilide.* Gazz. internaz. med. chirurg. Jg. 28, Nr. 13, p. 152—153. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 718. PUCKNER, W. A.: (a) Potassium bismuth tartrate-D.R.L. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82, Nr. 3, p. 209. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 319. (b) Bismuth preparation in the treatment of syphilis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 81, Nr. 8, p. 661. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 401. — PULAWSKI, A.: (a) Beitrag zur Wismutbehandlung der Syphilis. Polska gazeta lekarska. Jg. 3, Nr. 37, p. 518—519. (Polnisch.) Ref. Zentralbl. Bd. 16, S. 728. (b) Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par le bismuth. Rev. de méd. Jg. 41, Nr. 8, p. 513—516. 1924. Ref. Zentralbl. Bd. 16, S. 270. — RABELLO, EDUARDO: (a) Kalium- und Natrium-Bismut. tartaricum bei der Behandlung der Syphilis. Brazil-med. Jg. 35, Nr. 21, p. 325. (Portugiesisch.) (b) Kalium- und Natrium-Bismut. tartaricum in der Syphilisbehandlung.

Arch. Rio-Grandenses de méd. Jg. 3, Nr. 1, p. 16—18 e Nr. 2, p. 37—38. (Portugiesisch.) Ref. Zentralbl. Bd. 5, S. 529. — RABUT, ROBERT: L'emploi du bismuth dans le traitement de la syphilis. Arch. internat. de laryngol., otol.-rhinol. et broncho-oesophagoscopie. Tome 2, Jg. 29, p. 491—497. — RABUTEAU: Zit. nach CHASSEVANT; vgl. daselbst. — RACINOWSKI, ALBIN: Über den Einfluß der Wismutsalze auf die Bordet-Wassermannsche Reaktion bei Syphilitikern. Przeglad dermatol. Jg. 19, Nr. 3, S. 186—189. 1924. (Polnisch.) Ref. Zentralbl. Bd. 16, S. 928. — RADAELLI, ALESSANDRO: Il valore bismuto nella terapia della sifilide. Istit. di clin. dermo-sifilopat., univ., Genova. Giorn. d. ital. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, H. 5, p. 1043—1062. Ref. Zentralbl. Bd. 7, S. 356. — RADOVCI, A.: Wismutbehandlung der Nervensyphilis. Rev. stiintelor med. Jg. 15, Nr. 10, S. 849 bis 859. 1926. (Rumänisch.) — RAMEL, E.: A propos du traitement de la syphilis par un nouveau sel de bismuth (Oléobismuth „Roche“). Clin. dermatol., Zürich. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 53, Nr. 12, S. 316—317. Ref. Zentralbl. Bd. 9, S. 146. — RAMOS, NICHOLAS: Bismuth treatment of syphilis where arsenic fails. Med. times. Vol. 53, Nr. 11, p. 270—271. 1925. — RATHERY, J. et CH. JACQUES RICHARD: De l'influence de la médication bismuthique sur le rein. Paris méd. Jg. 13, Nr. 31, p. 101—106. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 489. — RAVAUT, P.: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Ann. de dermatol. et desyphiligr. Tome 5, Nr. 12, p. 740. — REICHER, K.: Zur Wismuttherapie der Syphilis. Therapie d. Gegenw. Jg. 64, H. 12, S. 450—455. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 346. — RENTZ: Behandlung syphilitischer Augenkrankheiten mit Spirobismol. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 75. Juli-Aug.-H., S. 179—186. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 908. — RESNIK, WILLIAM H.: Bismuth poisoning following oral administration of bismuth subnitrate. Bull. of the Johns Hopkins hosp. Vol. 38 Nr. 5, S. 333—338. 1926. — REYNOLD: Americ. journ. of pharmakol. Vol. 58, Nr. 12. — RICHE: Journ. de pharmacie et de chim. 1878. Nr. 28. — RICHTER: (a) Über die Wismuttherapie. (Poliklinik f. Hautkrankh., Prof. Dr. MAX JOSEPH, Berlin.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 28, S. 912—913. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 402. (b) Grundlagen und Erfahrungen bei der Wismutbehandlung. (Nordostdeutsch. dermatol. Ges. Königsberg, Sitzg. v. 25. 11. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 134. (c) Über die Wismutbehandlung der Lues. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 18, S. 619. — RIÓBÓ, JULIO F.: Wismuttherapie bei frischer Lues. Semana méd. Jg. 31, Nr. 8, p. 340—346. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 385. — RIQUIER, G. C.: Su alcune questioni inerenti alla terapia bismutica della neurosifilide. Studi sassaresi. Vol. 4, H. 3, p. 205—216. 1926. RITTER, HANS: Über die Behandlung der Syphilis mit Bismogenol. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 77, Nr. 36, S. 1077—1080. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 130. — RJABINOWSKY, M.: Ein Fall von gegen Wismut und Salvarsan refraktärer Syphilis mit drohendem Zungenverlust. Venerologia i dermatologia. Jg. 1926. Nr. 5, p. 725—726. 1926. (Russisch.) — ROBERT und SAUTON: Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 30, p. 261. 1916. — RORIVE: Quelques cas d'observation dans l'emploi du bismuth dans le traitement de la syphilis. Arch. méd. belges. Jg. 77, Nr. 6, p. 463—467. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 728. — ROSENBERG, HANS und PAUL PERDELWITZ: Die Behandlung der Syphilis mit reinem Wismut (Sorbismal Agfa.) (Stadt. Obdach, Berlin.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, Nr. 15, S. 422—428. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 384. — ROSENBERG, NICHOLAS: Bismuth in syphilis. Urol. a cut. review. Vol. 30, Nr. 8, p. 456—457. 1926. — ROSNER, RUDOLF: Die Behandlung der Syphilis mit Trépol. (Klinik f. Geschlechts- u. Hautkrankh. Wien.) Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, Nr. 47, S. 919—921. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 527. — RUBIN, JENÖ: Wirkung der kolloidalen Wismutpräparate in der Syphilis-therapie. Orvosi Hetilap. Jg. 68, Nr. 35, p. 582—583. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 391. — RUETE, A. und A. SCHWENKENBECHER: Über die Behandlung der durch Nephritis komplizierten Syphilis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 21, Nr. 14, S. 417—420. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 434. — RUMMO, R.: Il bismuto nella terapia della sifilide. (Accad. med. chirurg., Napoli, 28, 1. 1923.) Rif. med. Jg. 39, Nr. 10, p. 230. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 80. — SAETHRE, HAAKON: Wismutbehandlung der Nervensyphilis. (Nervenabt. Rikshosp. Kristiania.) Norsk. magaz. f. laegevidenskaben. Jg. 85, Nr. 2, p. 126—134. 1924. (Norwegisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 392. — SAIDAC, J. und N. OPRESCU: Die Behandlung der Syphilis mit „Bismjochin“. Rev. sanit. milit. Jg. 25, Nr. 10, p. 327—330. 1926. (Rumänisch.) — SÁNZ DE AJA: (a) Der intravenöse und intramusk. Weg bei der Luesbehandlung. Siglo méd. Vol. 74, Nr. 3689, p. 184—187. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 108. (b) Ein Fall von Neurosyphilis. Actas dermo-sifilogr. Jg. 16, Nr. 3, p. 77—78. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 466. (c) Die Behandlung der Syphilis auf venösem und intramuskulärem Wege. Actas dermo-sifilogr. Vol. 16, Nr. 4, p. 157—158. 1924. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 687. — SAKURANE, K.,

S. YAMADA and K. HAMADA: An experience of bismuth of syphilis. (Japan. dermatol. assoc., syphilol. sect., Niigata 26. and 27. 3. 1924.) Japan. journ. of dermatol. a. urol. Vol. 24, Nr. 8, S. 42. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 269. — SALA, TORVO: Über Wismut, Kollargol, und Fieberbehandlung der Lues. Duodecim. Jg. 40, Nr. 6/7, p. 287—300. (Finnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 433. SALKIND, EUGEN: Über die Behandlung der Lues mit Wismut bzw. mit Wismut-Diaporal. Dermatol. Wochenschr. Bd. 81, Nr. 34, S. 1232—1237. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 718. — SAMPELAYO, JESÚS H.: Wert der intravenösen Wismutbehandlung bei Lues. Siglo méd. Vol. 74, Nr. 3703, p. 517—520. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 725. — SÁNCHEZ-COVISA, D. JOSÉ: (a) Das Wismut in der Luesbehandlung. Ann. de la acad. med.-quirúrg. española. Vol. 11, p. 6—44. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 294. (b) Das Wismut in der Luesbehandlung. Rev. española de urol. y dermatol. Jg. 25, Nr. 299, p. 561 bis 598. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 926. (c) Das Wismut in der Luesbehandlung. Med. iberica. Vol. 17, Nr. 314, p. 375—376, Nr. 315, p. 398—399, Nr. 316, p. 421—422, Nr. 317, p. 443—446 und Nr. 318, p. 469—472. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 449. — SANTA CECILIA, J.: Wismut endovenös zugeführt. (Dermatol. Ges. Bello Horizonte, Sitzg. v. 20. 3. 1923.) Brazil-med Vol. 2, Nr. 12, p. 198—199. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 176. — SANTIÑÁ: (a) Über das Auftreten von Eiweiß im Urin bei Kranken mit Lues während der kombinierten Neosalvarsan-Wismutbehandlung. Med. iberica. Vdl. 19, Nr. 420, p. 494—495. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 99. (b) Das Sulfoxyalsalvarsan bei 5 gegen Arsen, Wismut und Quecksilber resistenten Fällen mit positivem Wassermann, Mutermilch und Sachs-Georgi. Med. iberica. Vol. 19, Nr. 420, p. 495. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 99. — SAROWSKY, S.: Die Behandlung der Nervensyphilis mit Wismut. Jg. 1, Nr. 8, p. 97—105. 1925. (Russisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 828. — SATO, K., I. ISHII and K. MOMOSA: Die Wirkung des Mesurools auf Syphilis. Japan. journ. of dermatol. a. urol. Vol. 26, Nr. 5/6, p. 35. 1926. — SAUTON: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1914. p. 76. — SAZERAC, R. et C. LEVADITI: (a) Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du Nagana. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 172, Nr. 22, p. 1391—1392. (b) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 85, p. 482. 1921. (c) Traitement de la syphilis par le bismuth. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 137, Nr. 5, p. 338—340. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 100. (d) Action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 173, Nr. 23, p. 1201—1204. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 199. (e) Emploi du bismuth dans la prophylaxie de la syphilis. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 174, Nr. 2, p. 128—131. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 529. (f) Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. Ann. de l'inst. Pasteur. Jg. 36, Nr. 1, p. 1—13. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 53. — SBERNA, S. e B. LO VULLO: Contributo casistico alla cura bismutica nella sifilide degli adulti. (Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Firenze 20.—22. 12. 1923.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, H. 2, p. 528 bis 534. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 389. — SCHERBER, G.: (a) Die Trépoltherapie der Syphilis und die Behandlung dieser Erkrankung im allgemeinen. Wien. med. Wochenschr. Jg. 72, Nr. 45, S. 1825—1830; Nr. 46, S. 1881—1887; Nr. 47, S. 1929 bis 1935 und Nr. 48, S. 1982—1987. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 356. (b) Übersicht über die therapeutische Wirksamkeit der gebräuchlichen Wismutpräparate unter Berücksichtigung eines neuen deutschen Präparates, des Mesurool-Bayer. Wien. med. Wochenschr. Jg. 74, Nr. 40, S. 2093—2098. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 268. — SCHILLER, ARTUR E.: Bismuth salicylate as an antisyphilitic agent. Journ. of the Michigan state med. soc. Vol. 24, Nr. 2, p. 86—89. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 345. — SCHMIDT, FRANZ: Mesurool in der Syphilisbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, Nr. 8, S. 319. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 345. — SCHOLTZ: Die Syphilisbehandlung mit Albert 102, Stovarsol und Wismut. (8. Sitzung d. nordostdeutsch. dermatol. Vereinig. Danzig, Sitzg. v. 19. 9. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 878. — SCHOLTZ, W.: Über Resultate und Zukunft der Wismuttherapie der Lues. Med. germano-hispano-america. Jg. 3, Nr. 3, p. 194—200. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 808. SCHREIBER, GEORGES: Le traitement actuel de la syphilis héréditaire du nourrisson. Clinique. Jg. 20, Nr. 37, p. 22—23. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 217. — SCHREUS, HANS TH.: (a) Über Wismutbehandlung der Syphilis. (Univ.-Hautklinik Bonn.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 15, S. 473—476. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 257. (b) Über Wismutbehandlung der Lues. (Univ.-Hautklinik Bonn.) Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 20, Nr. 16, S. 483—487. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 490. — SCHUBERT, JOH.: (a) Syphilis und Wismut.

(Dtsch. dermatol. Klin. Prag.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 23, S. 503—506. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 400. (b) Weitere Erfahrungen über Wismutbehandlung. (Dtsch. dermatol. Ges. i. d. tschechoslow. Republik, Sitzg. v. 10. 6. 1923.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 377. (c) Über die Wirkungsweise der verschiedenen in der letzten Zeit in den Handel gebrachten deutschen und französischen Wismutpräparate. Dtsch. dermatol. Ges. in der tschechoslow. Republik, Sitzg. v. 4. 3. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 85. — SCHULMANN, E. und E. TERRIS: Le traitement des méningites syphilitiques. Progr. méd. Jg. 52, Nr. 51, p. 775—779. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 114. — SCHUMACHER, C.: Gemeinsam mit SPATZ-München erhobene Erfahrungen mit der intravenös-intramuskulären Bismuto-Yatren-Behandlung. (8. Sitzg. d. nordostdeutsch. dermatol. Vereinigung Danzig, Sitzg. v. 19. 9. 1924.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 878. — SCHUMACHER, CARL und K. W. SPATZ: Unsere Erfahrungen über Bismuto-Yatren. (Dermatol. Klinik u. Poliklinik München.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 52, S. 1819 bis 1820. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 728. — SCHWAB, SIDNEY I. and LEE D. CADY: Tryparsamide in syphilis of the nervous system. prelim. report. Arch. of neurol. a. psychiatry. Vol. 13, Nr. 1, p. 80—85. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 928. — SCHWARTZ, HANS J. and OSCAR L. LEVIN: Bismuth in the treatment of syphilis. (Dep. of dermatol. a. syphilol., Sornell univ. med. school a. clin. New York.) New York med. journ. a. med. record. Vol. 120, Nr. 11, p. 547—550 and Nr. 12, p. 600—602. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 128. — SCIARRA, OLINTO: L'action antiluétique du bismuth en rapport à son influence sur les séroréactions positives. Journ. des praticiens. Jg. 38, Nr. 14, p. 637—644. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 87. — SEDLÁK, VICTOR: Neues Antilueticum Wismut. (Dermatol. Klin. Prof. V. REINSBERGA, Bratislava.) Česká Dermatologie. Jg. 4, H. 1, p. 10—15. (Tschechisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 357. — SEEDORF: Beiträge zur Wismutbehandlung der Syphilis mit Bismogenol und Spirobismol. (Standortlazarett Braunschweig.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, Nr. 42b, S. 1300—1304. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 449. — SEQUEIRA, J. H.: Case showing results of treatment by trepol. Proc. of the roy. of med. Vol. 16, Nr. 1, sect. of dermatol. p. 21. — SERRA-COSTA, PIETRO: Contributo alla terapia della sifilide con i composti bismuto-arsenobenzolici. Sonderdruck aus: Pensiero med. Jg. 14, p. 28. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 452. — ŠERF, IIRI: Behandlung luischer Enderteriitis mit Wismut. Česká Dermatologie. Jg. 6, H. 3, p. 75—81. (Tschechisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 726. — SÉZARY, A. et E. POMARET: Principes du traitement arséno-bismuthique de la syphilis. Progr. méd. Jg. 49, Nr. 8, p. 85—86. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 183. — SHIVERS, CHARLES H. de T.: The clinical value of bismuth in the treatment of syphilis. The report of some unusual reactions following its administration. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 10, Nr. 4, p. 414—423. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 926. — SICILIA: (a) Wismutbehandlung der Lues. Arch. dermo-sifilogr. Jg. 3, Nr. 9, p. 24—25. (Spanisch.) (b) Wismutpräparate bei Lues. Rev. méd. de Sevilla. Jg. 41, H. 1, p. 13—18. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 81. (c) Syphilis treated with bismuth salts. Soc. of dermatol. a. syphilol., Madrid 3. 2. 1922. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 5, Nr. 6, p. 811. (d) 5%ige Emulsion von salicylsaurem Wismut-Cerium. Arch. dermo-sifilogr. y rev. de la especialidad. Jg. 2, Nr. 8, p. 35. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 393. (e) Wismutnatron-Glycerinat. Arch. dermo-sifilogr. Jg. 3, Nr. 10, p. 34—37. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 296. (f) Der Wismutäther des Propanotriols. Spanische Ges. f. Dermatol. u. Syphilis, San Juan de Dios, Sitzg. v. 17. 11. 1922. Actas dermo-sifilogr. Jg. 15, Nr. 2, p. 72. (Spanisch.) Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 420. (g) Behandlung einer papulösen Syphilis mit ammoniakalischem Wismutcitrat. Med. iberica. Tome 16, Nr. 222, p. 105. (Spanisch.) (h) Klinische und experimentelle Resultate bei Behandlung mit löslichen Wismutsalzen. Actas dermo-sifilogr. Jg. 14, Nr. 3, S. 226 (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 54. (i) Lokale Wismutanwendung bei Syphilis. Arch. dermo-sifilogr. y rev. de la especialidad. Jg. 3, Nr. 9, p. 12. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 394. — SIMON, CLÉMENT: (a) Chanere et roséole syphilitique. Traitement par le bismuth. Néphrite aiguë. Reprise du traitement bismuthique avec tolérance parfaite. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1922. Nr. 7, p. 336—338. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 527. (b) À propos du procès-verbal des séances du 9. novembre et du 14. decembre 1922. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1923. Nr. 3, p. 109—111. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 147. (c) Le traitement de la syphilis par le bismuth. Journ. méd. franç. Tome 12, Nr. 3, p. 98—109. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 257. — SIMON, CLÉMENT et J. BRALEZ: (a) Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Bull. méd. Jg. 36, Nr. 26, p. 523—527. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 74. (b) Récidives de manifestations syphilitiques après traitement par le bismuth.

Bull. méd. Jg. 38, Nr. 27, p. 732—735. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 730. (c) Manifestations syphilitiques secondaires apparues en plein traitement bismuthique, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 32, Nr. 3, p. 130—133. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 485. — SIMON, CLEMENT, RABREAU et BRALEZ: Action de la bismuthothérapie sur l'évolution de la réaction de Wassermann. (2. Congr. de dermatol. et de vénér. de langue franç. Strasbourg, 25.—27. 7. 1923.) Presse méd. Jg. 31, Nr. 67, p. 726. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 176. — SLOTH, THYRA: Wismutbehandlung der Syphilis. Verhandl. d. dan. dermatol. Ges. 1921/1922. p. 50—54. Hospitalstidende. Jg. 65, Nr. 49) (Dänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 297. — SMECHULA: Unterschiede in den Wirkungen und Nebenwirkungen kombinierter Salvarsan-Bi- und Salvarsan-Hg-Kuren. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 31, S. 1493—1496. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 714. (b) Über unsere Erfahrungen mit der Wismutbehandlung der Syphilis. (Dermatol. Stadtkrankenhaus II, Hannover.) Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 24, S. 821—823 und Nr. 25, S. 860 bis 862. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 729. — SMITH jr., J. HOLMES: Bismuth in the treatment of visceral syphilis. Med. clin. of North America. Vol. 9, Nr. 4, p. 1173—1179. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 234. — SMITH, W. A. and L. J. FOSTER: Bismuth treatment of cerebrospinal syphilis. Journ. of nerv. a. ment. dis. Vol. 62, Nr. 2, p. 113—118. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 722. — SMILYANITCH: Thèse de Paris. 1924. — SOMMELET, M.: Sur le traitement de la syphilis par les sels de bismuth. Bull. des sciences pharmacol. Tome 30, Nr. 10, p. 554—559. — SONENBERG, E.: (a) Über die langdauernde Resorption des basischen Wismutnitrats und über die sich daraus ergebenden Folgen vom therapeutischen Standpunkt. Warszawskie czasopismo lekarskie. Jg. 2, Nr. 12, p. 499—504. 1925. (b) Beitrag zur Resorption des subcutan eingespritzten alkalischen Wismutnitrates mittels Röntgenuntersuchung. Przegląd dermatol. Jg. 20, Nr. 3/4, p. 177—189. 1925. (c) Über die Verwendung des Magisterium Bismuthi in der Therapie der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, Nr. 37, S. 1530—1531. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 86. — SPARACTO, BENEDETTO: Sulla terapia bismutica della sifilide. Rif. med. Roma. Jg. 42, Nr. 32, p. 989 bis 993. 1926. — SPIETHOFF, BODO: Questions of fundamental importance in syphilis therapy. Urol. a. cut. review. Vol. 29, Nr. 2, p. 97—102. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 220. — SPILLMANN, L.: Un cas de syphilides cutanées tertiaires précoces; intolérance arsenicale; guérison par le traitement bismuthé. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 31, Nr. 1, p. 51—53. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 320. — SPILLMANN, CORNIL, DROUET: Ostéite syphil. de la clavicule, compression du creux sus-clavic. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1924, Nr. 5, p. 11—14. — SPILLMANN, L., DROUET et SMILYANITCH: Le traitement de la syphilis par les sels de bismuth. Rev. méd. de l'est. Tome 50, Nr. 16, p. 523 bis 524 et Nr. 17, p. 536—545. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 297. — SPINDLER: Wismuterfahrungen. (Verein. Dresdener Dermatol. u. Urol., Sitzg. v. 3. 10. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 298. — STAGNETTO, LÓPEZ, A.: Quecksilber und Wismut. Semana méd. Jg. 29, Nr. 8, p. 315. (Spanisch.) — STAMM CARL: Bemerkungen zur Behandlung der Lues congenita. (Kinderkrankenhaus Hamburg-Rothenburgsort.) Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 31, H. 1, S. 63—64. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 281. — STEFANI, G. B. DE: Die Wismutpräparate in der Behandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 21, S. 746—748. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 129. — STEEGMÜLLER: Zur Wismutbehandlung der Syphilis. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 14, S. 650 bis 651. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 485. — STEFANOFF, WLAD.: Erfahrungen mit der Wismuttherapie der Lues. Letopissi na lekar. sajus. Jg. 19, H. 1, p. 31—41. 1926. (Bulgarisch.) STEFANOWITSCH vgl. CHASSEVANT. — STEINCKE, R.: Ist Bismogenol frei von ernstlichen Nebenwirkungen? Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 12, S. 442—445. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 348. — STEINFELD: Dissert. Dorpat 1884. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1885. — STERLING, WACLAW: Wismut bei Lues. Warszawski czasopismo lekarskie. Jg. 1, Nr. 6, p. 233—236. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 388. (b) Histologie des lésions syphilitiques secondaires sous l'influence du traitement au bismuth. Rev. franç. de dermatol. et de vénér. Jg. 2, Nr. 2, p. 83—88. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 20, S. 232. (c) Beitrag zur Klinik und Prophylaxe der Wismutexantheme. Kwartalnik Kliniczny szpitala starozakonnych. Vol. 4, H. 1. 1925. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 88. — STREMPPEL, RUDOLF: Erfahrungen mit der Wismuttherapie der Lues. (Univ.-Hautklinik Bonn.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, Nr. 41, S. 1205—1213. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 727. — STOYE, W.: Über die Wismutbehandlung der Lues congenita. (Univ.-Kinderklinik Halle a. d. S.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 41, S. 1431—1432. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 609. — STRUVE, H.: Wismut in der Syphilisbehandlung.

Geneesk. gids. Jg. 1, H. 22, p. 553. — Suspension d'oxyde de bismuth hydraté. Bull. des sciences pharmacol. Tome 33, Nr. 2, p. 33—34. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 492. — Suspension d'iodobismuthate de quinine. Suspension d'iodure double de bismuth et de quinine. Bull. des sciences pharmacol. Tome 33, Nr. 2, p. 33. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 492. — SUTTON, IRWIN C.: (a) The bismuth treatment for syphilis. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 9, Nr. 4, p. 600—641 and Vol. 10, Nr. 1, p. 29—63. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 498. (b) Experiences with the bismuth treatment for syphilis. California a. western med. Vol. 26, Nr. 2, p. 197—201. 1927. — SUTTON, RICHARD L.: The treatment of syphilis. Med. clin. of North America (Kansas-Nr.) Vol. 7, Nr. 4, p. 1211—1218. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 411. — SVEJCAR, J.: Wismut bei hereditärer Lues. Česká Dermatologie. Jg. 5, H. 8, p. 307—312. 1924. (Tschech.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 358. — Syphilis: La tertiaire du larynx traitée par le bismuth. Journ. des praticiens. Jg. 38, Nr. 36, p. 591—592. — SZERZENIEWSKI, STANISLAW: Einige Bemerkungen über kombinierte Behandlung der Lues mit Wismut, Quecksilber und Arsenbenzol. Warszawskie czasopismo lekarskie. Jg. 1, Nr. 8, p. 311 bis 314. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 87. — SZENTKIRÁLYI, S. v.: (a) Wismutpräparat in der Praxis. Gyógyászat. Jg. 64, Nr. 28, S. 436—437. (Ungar.) (b) Das Verhalten der Spirochaeta pallida während der Wismutbehandlung. Jg. 4, Nr. 3, p. 57—59. 1926. (c) Über die Lebensdauer der Spirochaeta pallida unter der Einwirkung der Wismutbehandlung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, Nr. 1, S. 22—24. 1927. — TAKAGI, M.: On a new antilueticum „milanol“. (Japan. dermatol.-urol. assoc., syphilol. sect., Niigata, 26. a. 27. 3. 1924.) Japan. Journ. of dermatol. u. urol. Vol. 24, Nr. 8, p. 43. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 267. — TATARU, C.: Die Behandlung der Syphilis mit Trépol. Clujul méd. Jg. 3, Nr. 7/8, p. 208—211. (Rumänisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 124. — Technique: Ou en est la — du traitement de la syphilis par le bismuth. Journ. des praticiens. Jg. 36, Nr. 52, p. 860—861. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 298. — TIXIER, LÉON: (a) La prophylaxie et le traitement de la syphilis infantile. Presse méd. Jg. 32, Nr. 83, p. 818—822. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 108. (b) Le rôle du bismuth dans le traitement de la syphilis héréditaire. Bull. méd. Jg. 39, Nr. 5, p. 114—117. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 268. (c) Le traitement de la syphilis héréditaire patente et latente. Journ. méd. franç. Tome 12, Nr. 3, p. 126—136. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 411. — TOMMASI, LODOVICO: (a) La cura della sifilide col bismuto. (Accad. med.-fisica, Firenze 8. 2. 1923.) Policlinico, sez. prat. Jg. 30, H. 26, p. 843. (b) La cura della sifilide col bismuto. (Accad. med.-fisica Fiorentina, 8. 2. 1923.) Sperimentale. Jg. 77, H. 1/2, p. 104—105. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 482. (c) Esperienze di cura della sifilide con bismuto. (Soc. ital. di dermatol. et sifilogr., Roma 14.—16. 12. 1922.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, H. 2, p. 359—372. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 109. — TOMESCU, P.: Die Behandlung der Syphilis mit Wismutsalzen. Spitalul. Jg. 42, Nr. 3, p. 87—89. (Rumänisch.) — Traitement de la syphilis par le bismuth. (I. Congr. des dermatolog. et syphiligr. de langue franç., Paris 6.—8. 6. 1922.) Presse méd. Jg. 30, Nr. 54, p. 583—584. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 123. — Traitement de la syphilis héréditaire du nourrisson de la première enfance. Presse méd. Jg. 33, Nr. 83, p. 1379—1382. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 615. — TRAVAGLI, JURIO: La bismuto terapia della sifilide. (Monogr. med.-chirurg. d'attualita collez. del „Policlinico“.) Roma: Luigi Pozzi. Vol. 7, p. 69, L. 12. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 128. TROISIER, J.: Guérison par le bismuth d'une laryngitis ulcéreuse tertiaire. Gaz. des hôp. civ. et milit. Jg. 96, Nr. 11, p. 175—176. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 470. — TRONCONI, SANDRO e CARLO RQUIER: Iniezioni endorachidee di medicamenti in sospensione. (Clin. pediatri. degli istit. di perfezion., Milano e clin. malat. nerv. e ment., univ. Sassari.) Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia. Jg. 36, H. 1, p. 1—4. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 379. — TRUFFI, M.: (a) Il bismuto nella terapia della sifilide. (Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Roma 16. 12. 1921.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, H. 2, p. 369—372. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 6, S. 120. (b) I preparati di bismuto nella cura della sifilide. (Soc. ital. di dermatol. e sifilogr., Firenze 20.—22. 12. 1923.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, H. 2, p. 399—485. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 386. — TRYB, ANT.: Syphilistherapie mit Bismut. Časopis lékařův českých. Jg. 64, Nr. 10, S. 385 bis 387. (Tschechisch.) — TRYB und BEUTL: Trépol in der Syphilistherapie. (Dermatol. Klinik Brünn.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 27, S. 831—839. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 82. — TUDÓS, ANDREAS: Die Wismutbehandlung bei kongenitaler Syphilis. (Stefanie-Kinderspital, Univ.-Kinderklinik Budapest.) Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 108, 3. Folge: Bd. 58, H. 3/4, S. 236—344. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 281. — TUDÓS, ENDRE und v. PAUL V. KISS: (a) Die

Wirkung von Wismut auf das Blutbildluetischer Kinder. Orvosi Hetilap. Jg. 69, Nr. 37, p. 879—881. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 282. (b) Über den Einfluß des Wismuts auf das Blutbildluetischer Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 111, 3. Folge: Bd. 61, H. 3/4, S. 219—224. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 359. — TZANCK, A.: A propos du procès verbal. syphilis maligne précoce traitée par le bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1922, Nr. 5, p. 197—198, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 208. — UGON, ARMAND: Erworbene Syphilis bei einem Säugling. (Ges. f. Geburtsh. Montivideo, Sitzg. v. 17. 7. 1923.) Arch. latino-amer. de pediatria. Vol. 17, Nr. 8, p. 619. 1923. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 348. — UHLENHUTH: Arb. a. d. Reichsgesundheitsamte. Bd. 37, H. 2. 1908. — VALISNIERI, E.: Il bisphol nello cura della sifilide. Fosfo-bismutato di bismuto. Arch. ital. di dermatol. sifilogr. venerole. Vol. 1, H. 2, p. 181. 1925. — VALK, J. W. VAN DER: Der heutige Stand der Syphilisbehandlung. Vlaamsch geneesk. tijdschr. Jg. 5, Nr. 29/30, p. 511—524. (Flämisches.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 109. — VAZ, LUIZ: Einige Beobachtungen über die Verwendung von „Aspirin“ bei der Behandlung der Syphilis und des venerischen Granuloms. Brazil-med. Vol. 1, Nr. 20, p. 279—280. (Portugiesisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 111. — VEBER, T.: Le tartrobismuthate de potassium et de sodium dans le traitement de la syphilis. (Höp. milit. centr. Bucarest.) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 86, Nr. 15, p. 891—893. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 208. — VEJDOVSKY, V.: (a) Traitement des affections oculaires syphilitiques par les produits bismuthiques. (Clin. ophth. univ. Brno.) Bull. et mém. de la soc. franç. d'ophth. Tome 37, p. 623—631. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 422. (b) Wismut beiluetischen Augenkrankheiten. Časopis lékařův. českých. Jg. 63, Nr. 28, p. 1096—1101. (Tschechisch.) (c) Traitement des affections oculaires syphilitiques par les produits bismuthiques. (Clin. ophth. univ. Brno.) Bull. et mém. de la soc. franç. d'ophth. Tome 37, p. 623—631. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 422. — VEILLET, L.: Radio-contrôle du traitement bismuthé. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 39, Nr. 1, p. 35—36. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 259. — VELASCO, PAJAREW, JOSÉ: Über angeborene Lues. Pediatr. española. Jg. 12, Nr. 132, p. 277—278; Nr. 133, p. 297—321; Nr. 134, p. 333—363 und Nr. 135, p. 381 bis 411. 1923. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 831. (b) Vorlesung über Syphilis congenita. Madrid: Hospital del Niño Jesús. 1923. p. 104. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 409. — VIALARD: Sur un cas de méningo-radicalite syphilitique mercurio- et arséno-résistante guérie par injection de sel de bismuth. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 39, Nr. 7, p. 288—294. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 482. — VIGNE, ARTAUD et CREISSON: Syphilome du testicule traité par le citrate de bismuth. (Comité méd. des Bouches du Rhône, 9. 2. 1923.) Marseille méd. Jg. 60, Nr. 11, p. 606. — VIGNE et MOUTTE: Syphilides arséno- et mercurio-résistantes guéries par l'iodobismuthate de quinine. (Com. méd. Bouches-di Rhône, 10. 11. 1922.) Marseille méd. Jg. 60, Nr. 2, p. 75—78. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 297. — VIGNES, H. et GALLIOT: (a) La prophylaxie des accidents hérédosyphilitiques dans les maternités parisiennes. Progr. méd. Jg. 1923, Nr. 1, p. 1—2. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 139. (b) Traitement de la syphilis à la maternité de l'hôpital Lariboisière. Bull. de la soc. d'obstétr. et de gynécol. de Paris. Jg. 11, Nr. 8, p. 625—627. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 256. — VILLAREJO: Luesche Rezidive bei der Arsen-Wismutbehandlung. Med. iberica. Vol. 18, Nr. 364, p. 947 bis 948. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 730. — VILLEMIN, RENÉ: The salts of bismuth in the treatment of syphilis. Urol. a. cut. review. Vol. 27, Nr. 1, p. 11—13. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 260. — VINALS, JOSÉ GARCIA: Mineralwasserkuren bei Lues. Siglo méd. Vol. 76, Nr. 3758, p. 608—610. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 725. — VOEHL, JULIUS: (a) Zur Therapie der Syphilis mit Wismutpräparaten. (Dermatol. Univ.-Klinik Frankfurt a. M.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 7, S. 210—212. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 8, S. 365. (b) Erfahrungen mit der Wismuttherapie der Lues. (Dermatol. Univers.-Klinik Frankfurt a. M.) Therapie d. Gegenw. Jg. 64, H. 6, S. 225—228. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 402. (c) Über Wismutbehandlung. Vers. südwestdeutsch. Dermatologen 14. u. 15. 10. 1922 zu Frankfurt a. M.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 172. — VOIGT: Über Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. (Med. Ges. u. Poliklinik Nürnberg, Sitzg. v. 26. 10. 1922.) Münch. med. Wochenschrift. Jg. 70, Nr. 3, S. 102. — VONKENNEL: Wismutbehandlung zwischen den Fieberattacken der Impfmalaria. Münch. med. Wochenschr. 1927. Jg. 64, Nr. 2. — VONKENNEL-HEUCK: Malariabehandlung der Frühluës. Berlin: S. Karger 1927. — VOGEL: Maligne Lues. Schles. dermatol. Ges. Ref.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 737. — WALLON, P.: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Diss. Paris 1922. — WALLON, EMILIE: Bismuth et composés bismuthiques dans le traitement de la syphilis. Paris: Presses

universitaires de France. — WATRIN, J.: Stomatite bismuthique intense. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 1924. Nr. 7, p. 27—28. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 271. — WEBER, JÓZSEF: Wismutbehandlung der Spätluës der Kreislauforgane. Therapia Budapest. Jg. 2, Nr. 8, p. 320—321. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 87. — WECKESSER, PAUL: Über Wismuttherapie. Dermatol. Klin. d. Univ. Marburg.) Dermatol. Zeitschr. Bd. 41, H. 6, S. 369 bis 372. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 389. — WERTHER: (a) Schwere Lues mit Spirobismol behandelt. (Verein. Dresdener Dermatol. u. Urol., Sitzg. v. 5. 3. 1924.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 302. (b) Hypertrophische Papeln ad anum. (Verein. Dresdener Dermatol. u. Urol., Sitzg. v. 4. 4. 1923.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 298. — WILLMANN: Kritisches zur Wismuttherapie der Syphilis. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 27, S. 1224—1225. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 269. — WISMUT, Behandlung mit. Arch. dermatosifiliogr. y rev. de la especialidad. Jg. 3, Nr. 10, p. 32. (Spanisch.) — WODKE, GERHARDT: Zur Behandlung der Aortitis luica. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 144, H. 6, S. 357—370. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 90. — WOLF, MAX: Über seltene Nebenerscheinungen bei kombinierter Bismut-Salvarsanbehandlung der Lues. Dermatol. Zeitschr. Bd. 45, H. 5/6, S. 306—313. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 804. — WOLFER, P.: Zur Wismuttherapie der Lues. (Pharmakol. Inst. d. Univ. Zürich.) Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 52, Nr. 28, S. 703—705. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 480. — WURTZ, J. et C. COLBERT: Sur un cas de syphilis tertiaire du larynx traité par le bismuth. Rev. de laryngol., d'otol. et de rhinol. Jg. 45, Nr. 13, p. 436—438. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 492. — YAQUE Y ESPINOSA, J. LUIS: Magenerscheinungen nach antiluetischen Wismutpräparaten. Med. ibera. Vol. 17, Nr. 320, p. 515—516. 1923. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 209. — YOVANOVIĆ, M.: Quinby gegen Lues. Serb. Arch. f. d. ges. Med. Jg. 27, Nr. 12, S. 682—687. 1925. (Serbo-kroatisch.) — ZIELER, KARL: Early treatment and early cure of syphilis the so-called abortive treatment. Urol. a cut. review. Vol. 29, Nr. 3, p. 133—136. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 686. — ZIMMERN, F.: Erfahrungen mit Bismogenol in der Praxis. (Dermatol. Ambulat. d. Drs. DELBANCO, HAAS und ZIMMERN Hamburg.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 21, S. 461—464. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 146. — ZINSSER: Ulceröse salvarsanresistente Lues beider Nasenflügel. Köln. dermatol. Ges., Sitzg. v. 6. 7. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 397. — ZÖLLINGER: Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 77. 1912. — ZOLTÁN, GY. ROKAY: Beiträge zur Wismutbehandlung der Lues congenita. Budapesti orvosi ujság. Jg. 23, Nr. 25, p. 733—734. 1925. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 429. — ZBOŘILEK, O.: Neotrèpol bei Erwachsenen. Česká Dermatologie. Jg. 6, H. 2, p. 47—49. (Tschechisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 448.

Siehe auch Nachtrag auf S. 979.

Die Nebenwirkungen der Wismutbehandlung.

Von

FRITZ JULIUSBERG - Braunschweig.

Mit 2 Abbildungen.

Die Nebenwirkungen der Wismutbehandlung der Syphilis, gegenübergestellt den in etwa 1½ Jahrhunderten gesammelten Erfahrungen bei der Verwendung dieses Metalles zu verschiedenen therapeutischen und diagnostischen Zwecken, die noch in einigen tierexperimentellen Arbeiten eine Ergänzung fanden, tragen in mehrfacher Hinsicht ein besonderes Gepräge. Wohl gehört die Mehrzahl der Nebenwirkungen der Wismutbehandlung der Syphilis in das Gebiet der direkten toxischen Schädigungen, aber diese Nebenwirkungen rein toxischer Natur sind vor allem dadurch gekennzeichnet, daß sie nach relativ kleinen, in bestimmten Abständen gegebenen Wismutgaben auftreten und im allgemeinen einen viel harmloseren Charakter zeigen, als die Wismutvergiftungen aus früherer Zeit und die entsprechenden Tierversuche hätten erwarten lassen. Neben diesen direkten toxischen Schädigungen kennen wir eine besondere Gruppe indirekter toxischer Nebenwirkungen, bei denen ein primär geschädigtes Organ die Ausscheidung durch andere Organe ungünstig beeinflusst, resp. sie der Giftwirkung mehr aussetzt — toxische Nierenschädigungen als Folge einer primären Bi-Schädigung der Mund- oder Darmschleimhaut, Wismutexantheme nach Lebererkrankungen, und eine weitere Gruppe indirekter Schädigungen, bei denen das primär toxisch geschädigte Organ als Eingangspforte für infektiöse Keime an anderen Organen zu entzündlichen Vorgängen führt — bakterielle Nephritiden nach einer vorausgegangenen Bi-Stomatitis; gerade Fälle dieser Art stellen besonders schwere Wismutfolgen dar. Eine weitere Gruppe von Nebenwirkungen beruht auf der Tatsache, daß gerade *Syphilitiker* den Gegenstand der Wismutbehandlung darstellen; es handelt sich um Nebenwirkungen nicht toxischer Natur, wie sie auch bei anderen Antisyphiliticis vorkommen; sie tragen durch die Wechselwirkung zwischen der Krankheit und der Behandlung ihre besonderen Charaktere; die Häufigkeit und die Art ihres Auftretens weisen je nach den verwendeten antisyphilitischen Mitteln gewisse Verschiedenheiten auf; hierher gehören manche als Schädigungen zu bezeichnende Erscheinungen vom Typus der JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion und die Neurorezidive. Bei einer anderen Gruppe spielt weder das Wismut noch die Syphilis die entscheidende Rolle, sondern die Art der Darreichung; in dieses Gebiet fallen zwei so verschiedene Erscheinungen, wie der anaphylaktische Shock nach intravenösen Bi-Injektionen und die arteriellen Embolien am Orte intramuskulärer Wismuteinspritzungen. Nebenwirkungen komplizierterer, manchmal nicht klar liegender Natur, kommen dadurch zustande, daß die Wismutdarreichung mit einer vorausgehenden Schädigung anderer Organe zusammenfällt, sei es, daß diese

primären Schädigungen durch die Syphilis, sei es daß sie durch eine andere Krankheit entstanden sind; das gilt z. B. für einen Teil der hämorrhagischen Erscheinungen an den verschiedensten Organen. Leider liegt für eine Reihe der Nebenwirkungen die Pathogenese noch nicht so offen zutage, um auf Grund solcher Beziehungen eine Einteilung der Wismutschädigungen vorzunehmen. Wir sind daher gezwungen, die Schädigungen nach Organen geordnet darzustellen und innerhalb einer solchen Beschreibung, wo dies möglich ist, anzudeuten, daß ein gemeinsames Band ursächlich zusammengehörige Nebenwirkungen verschiedener Organe vereinigt.

Für die folgende Darstellung waren im wesentlichen klinische Gesichtspunkte maßgebend. Die Chemie und experimentelle Seite der Wismutforschung wurden nur andeutungsweise gestreift, da dieses Gebiet schon von anderer Seite eingehend behandelt wurde (vgl. diesen Band LOMHOLT, H. MÜLLER). Daß die geschilderten Nebenwirkungen zwecks ihrer Hintanhaltung bestimmte Lehren für die Praxis der Syphilisbehandlung mit Wismut ergeben, ist ohne weiteres klar; diese Einwirkung auf die Praxis der Wismutbehandlung konnte ebenfalls nur auf Hinweise beschränkt werden, die in dem Kapitel über die praktische Seite der Wismutbehandlung ihre Berücksichtigung fanden.

Wismut-Nebenwirkungen in der Mundhöhle.

Schon vor Anwendung des Wismuts in der Syphilistherapie stellten KERNER und LUSANA den Wismutsaum beim Menschen, DALCHÉ und VILLEJEAN beim Tiere fest. Die ersten Versuche von SAZERAC und LEVADITI und die klinischen Erfahrungen von FOURNIER und GUÉNOT mit Trépol ergaben ein gehäuftes Vorkommen dieser Nebenwirkung; fast regelmäßig trat bei den Patienten nach einigen Injektionen ein schwärzlicher Saum am Zahnfleischumschlag, bald nur an einzelnen Zähnen, bald als die ganze Zahnreihe begleitendes Band, vor allem in der Nachbarschaft kranker Zähne und Zahnstümpfe, auf; es kam auch zu Verfärbungen an anderen Stellen der Mundhöhle. Der Wismutsaum, die sonstigen Wismutverfärbungen im Munde und die aus ihnen entstehenden entzündlichen Vorgänge wurden der Gegenstand einer Reihe ausführlicherer Mitteilungen (MILIAN und PÉRIN, AZOULAY, HUDELO, BORDET und BOULANGER-PILET, SIMON und BRALEZ, BOELEN, KLARE, LÖHE und ROSENFELD).

Fast alle Autoren sind sich darüber einig, daß ein schlechter Zustand des Gebisses und ungenügende Mundpflege diese Nebenerscheinungen begünstigen, und daß die entzündlichen Veränderungen auf der Grundlage der Imprägnation entstehen. Einen Widerspruch zu der Annahme, daß ohne vorausgegangene Pigmentierung keine Wismutstomatitis entsteht, stellen auch die Angaben von BUSCHKE und SIMON nicht dar, daß entzündliche Veränderungen ohne warnenden Wismutsaum auftraten; nach BUSCHKE begannen die gezeigten Nekrosen mit graulichen Verfärbungen, also an imprägnierten Schleimhautstellen; der Wismutsaum ist eben nur eine, allerdings die bei weitem häufigste Lokalisation der Wismutsulfidniederschläge. HUCHARD stellt wohl eine Wismutstomatitis auch bei den gesunden und gutgepflegten Zähnen der Marokkaner fest; aber — s. spätere Bemerkungen — die prädisponierenden entzündlichen Veränderungen an den Zähnen können sehr geringfügige sein, und es ist auch nicht außer acht zu lassen, daß HUCHARD mit dem besonders kräftigen Trépol behandelte.

BOELEN erklärt auf das bestimmteste, daß die Wismutverfärbung stets an einer Stelle auftritt, an der das Zahnfleisch bereits leicht gereizt ist, meist an den unteren Schneidezähnen, dort „wo sich hauptsächlich der Zahnstein absetzt, von dem aus wieder mechanische und septische Reize — infolge seines Reichtums an organischen Substanzen — auf das Zahnfleisch einwirken und die

Ursache einer Gingivitis bilden können“. LACAPÈRE sah bei einem Patienten, der die Zähne verloren hatte, eine Ulzeration dort, wo das künstliche Gebiß die Wangenschleimhaut berührte. Auch andere Autoren beobachteten die verschiedenen Wismutimprägnationen der Mundhöhle gerade an Stellen vorausgegangener Reizung. BOELSEN verweist als Platz besonderer Gefährdung auf den pterygo-gingivalen Winkel, an dem auch sonst gerne sich entzündliche Prozesse lokalisieren; an einer normalen, straff anliegenden Gingiva kommt es nach BOELSEN nach nicht zu starken Wismutdosen niemals zu einem Wismutsaume, vielmehr erscheinen die ersten Stadien dieser Wismutschädigung nur dort, wo das Zahnfleisch durch eine vorher bestehende leichte Gingivitis bereits etwas gelockert und retrahiert ist oder sich infolge Zahnsteinansatzes zurückgezogen hat; auch bei fortgeschrittenen Fällen findet man die stärksten Veränderungen stets an einem Wurzelrest oder tiefer zerstörten Zahn; auch in der Nähe von Metallfüllungen und Kronen treten leicht Wismutniederschläge auf (LÖHE und ROSENFELD); allerdings kann die vorher bestehende Gingivitis so unscheinbar sein, daß sie nur ein sehr geübter Untersucher erkennt. DÉR weist auf die frühzeitige Entwicklung des Bi-Saumes an der Stelle von Hg-Ulcerationen und in ihrer Umgebung hin; er konnte auch durch künstliche Schädigung der Schleimhaut mit Schmirgelpapier sowohl beim Menschen wie im Tierversuch die Entstehung des Bi-Saumes provozieren. Für die Tonsillen verdeutlicht eine Beobachtung von BURNET und HOUDART den Zusammenhang der vorausgehenden Schleimhautschädigung und Bi-Imprägnation:

Ohne Auftreten eines Wismutsaumes entstand als Folge einer Bi-Behandlung in und um die Krypten hypertrophischer Tonsillen die charakteristische blauschwärzliche Verfärbung; die von käsigen Sekretmassen freien Krypten wiesen auch keine Wismutimprägnation auf; ähnliche Beobachtungen machten LÖHE und ROSENFELD.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn der Körper in besonders starker Weise mit Wismut überschwemmt wird oder wenn Krankheitszustände verschiedener Art die Wismutresorption fördern oder wenn anormale Verhältnisse an den Capillaren vorliegen; dann kommt es auch an vorher gesunder Schleimhaut zu einer Wismutniederschlagsbildung (LÖHE und ROSENFELD).

Der Wismutsaum beginnt als halbmondförmiger Saum an der Papillenbasis und begleitet bei weiterer Entwicklung als schiefergraues, blaugraues oder blauschwärzliches Band die Umschlagsstelle der Gingiva bald in begrenzten Abschnitten, bald in der ganzen Ausdehnung der Zahnreihe und kommt sowohl an der Außenseite wie an der Innenseite des Gebisses vor. Umschriebene Pigmentierungen von gleicher Farbe treten am sonstigen Zahnfleisch, auf den Lippen, der Wangenschleimhaut, besonders den Plicae intermaxillares, dem Gaumengewölbe, den Mandeln, der Zunge und Regio sublingualis auf. Die Farbe hängt von dem Grade der Bi-Imprägnation und dem Blutgehalte des Zahnfleisches ab; aus der Kombination des schwarzbraunen Bi_2S_3 mit der blaß- resp. dunkelroten Zahnfleischfarbe resultieren

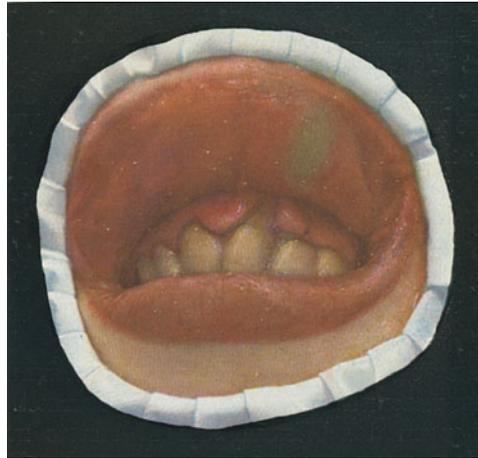


Abb. 1. Wismutsaum und Wismutpigmentierung der Oberlippe.
(Moulage der Kölner Hautklinik, Prof. ZINSSER.)

die hell- bis dunkelvioletten Mischfarben (LÖHE und ROSENFELD). Bei einem Falle von KLARE entstanden Pigmentierungen beiderseits hinter den Mundwinkeln, wahrscheinlich auf dem Boden einer Leukoplakie. Da die Ablagerungen, wie die mikroskopische Untersuchung (s. später) zeigt, an der Spitze der Papillen erfolgen, so treten die Pigmentierungen häufig als kleine Punkte oder als feine schwärzliche Streifungen auf. MILIAN und PÉRIN beschrieben an der Zunge und Regio sublingualis punktförmige schwärzliche Pigmentierungen in ganz symmetrischer Ausdehnung von der Zungenspitze zum Zungenrande verlaufend, ebenso COVISA; in einem Falle BOESENS war das Gaumendach mit regelmäßig angeordneten stecknadelkopfgroßen blauschwarzen Pünktchen besät; bei einem Fall von PINKUS waren die Lippenschleimdrüsen von einem feinen schwarzen Ringe umgeben, der an einer Drüse sogar konzentrisch dreifach war; bei demselben Falle erschienen an der Zungenspitze viele Papillae fungiformes als runde tiefschwarze Punkte. Besonders ausgedehnte Wismutverfärbungen teilten DUCREY und JADASSOHN mit. Bei den ersten mit Trépol behandelten Fällen traten Imprägnierungen in der Mundhöhle mit ziemlicher Regelmäßigkeit zwischen der 4. und 5. Injektion auf. Mit der Zeit ist die Wismutimprägnation durch allmählich sich einbürgernde, mildere Behandlung und wohl auch sorgfältigere Überwachung der Mundhöhle nicht mehr die notwendige Begleiterscheinung der Wismutkur geblieben, gehört aber immer noch den relativ häufig beobachteten Nebenwirkungen.

Die Wismutimprägnationen haben nach einigen Autoren die unangenehme Eigenschaft, sehr stabil zu sein. GUSZMAN und POGANY weisen auf die Hartnäckigkeit des Wismutsaumes hin, KOBERT sah in einem Falle ein Schwinden erst nach 6 Monaten. JUGELT konnte durch Feststellung eines Wismutsaumes bei einer Patientin auf eine frühere antisiphilitische Behandlung schließen, die in der Tat vor $\frac{3}{4}$ Jahren stattgefunden hatte. LUMME betont ausdrücklich den verräterischen Charakter des Wismutsaums und fürchtet, daß es sich um ein unzerstörbares Kennzeichen handelt. ROSENBERG und PERDELWITZ sahen dagegen den Wismutsaum sich stets zurückbilden, allerdings erst bis nach $\frac{1}{2}$ Jahre; nach MÜLLER gehen die Pigmentierungen an Gaumen, Zunge, Mandeln und der übrigen Mundschleimhaut spontan nach einigen Wochen unter Umwandlung der tief dunklen Farbe in eine allmählich sich aufhellende Bräunung zurück; nach DIETEL verschwinden der Wismutsaum und die sonstigen Wismutimprägnationen stets in kurzer Zeit. LÖHE und ROSENFELD konnten mit dem Capillarmikroskop an der Zunge den Rückgang der Pigmentierungen verfolgen; an Stelle der massigen Füllung der Capillaren und der vollständigen Pigmentmäntel in den Wandungen der größeren Gefäße ist eine netzartige Aufsplitterung der Pigmentschollen wahrzunehmen, während gleichzeitig die Blutfarbe und die Strömung in den Gefäßen wieder deutlich in Erscheinung tritt.

Die *Histologie des Wismutsaumes* wurde zuerst von LETULLE und AZOULAY beschrieben:

In den obersten Schichten des Coriums der Schleimhaut, in den fixen Bindegewebszellen und um dieselben in den Spitzen der Papillen amorphe Körnelungen, welche sich als inselförmige Anhäufungen herausheben. Die Wandungen einiger Gefäße sind wie tätowiert, und um die Gefäße mit imprägniertem Endothel sind die schwarzen Körnelungen noch reichlicher. An der nach außen zu gerichteten Fläche der Gingiva ist das Epithel intakt und nicht mit Bi imprägniert; das durch die Gefäße zugeführte Wismut dringt also offenbar hier durch das Rete nicht hindurch. Dagegen ist die den Zähnen zugekehrte Fläche der Gingiva gereizt; hier finden sich im Epithel Anhäufungen von Polynucleären und Körnelungen, welche das Epithel verlassen haben; an dieser Fläche ist auch die vorhandene Wismutmenge eine viel reichlichere; starke Imprägnation der Capillaren und Imprägnation der Bindegewebszellen bis zur Unkenntlichkeit; diese Beobachtungen veranlassen LETULLE und AZOULAY zu der Deutung, daß die Elimination des Wismuts an der den Zähnen zu

gerichteten Fläche der Gingiva erfolgt. Die Angaben von MILLAN und PÉRIN (Pigmentherd der Unterlippe), LÖWENFELD (Wismutsaum), BOELSEN; STREMPER und ARMUZZI (Wismutsaum und Pigmentierungen der Wange), BURNET und HOUDART (Pigmentierungen auf hypertrophischen Mandeln), KLARE (Imprägnationen auf Zunge und Wange) ergeben ganz dieselben Verhältnisse, nur werden manchmal auch ausgesprochenere entzündliche Vorgänge schon bei diesen Pigmentierungen gefunden. Ebenso wie AZOULAY und LETULLE nehmen auch PASINI und MILLAN und PÉRIN, letztere erst später, an, daß die Körnelungen in der Schleimhaut aus Wismutsulfid bestehen. Die Niederschläge sind löslich in 50%iger Salpetersäure, unlöslich in 1%iger Salzsäure und 10%iger Kalilauge. Auch nach DÉR erwiesen sich die Bi-Körnchen der Schnittpräparate als löslich in warmer verdünnter Salpetersäure; die salpetersaure Lösung gab mit Jodkali orangefarbene, nadelförmige Krystalle. Nach MILLAN und PÉRIN gelangt das Wismut auf dem Zirkulationswege in die Capillaren und wird aus diesen durch die Gefäßendothelien resorbiert. ROTHMAN und KURZ stellten fest, daß das Wismut in der Mundhöhle mit Wismut behandelter Hunde in Form einer wasserunlöslichen, schwefelhaltigen Verbindung enthalten war. Die salpetersaure Lösung ergab starke Sulfatreaktion, während das Vorhandensein des Wismuts zum Teil durch Gruppenreaktionen, zum Teil durch die Mikroreaktion mit Natriumjodid und Calciumchlorid sichergestellt wurde. Da bei der verwendeten Methode das Sulfid in Sulfat übergeht, war der chemische Nachweis erbracht, daß die schwefelhaltige Verbindung in der Mundschleimhaut in der Tat Wismutsulfid darstellt. Mikrochemisch läßt sich das schwarzbraune Sulfid durch Wasserstoffsuperoxyd in weißes Wismutsulfat verwandeln und dieses wieder durch Schwefelwasserstoff zu der ursprünglichen Verbindung reduzieren (LÖWENFELD).

Zwischen der Wismutimprägnation und der Wismutstomatitis besteht insofern eine unscharfe Grenze, als die Wismutimprägnation nur bei besonders genauer Untersuchung und mikroskopisch entzündliche Vorgänge erkennen läßt; klinisch hat BOELSEN auf diese entzündlichen Veränderungen aufmerksam gemacht, und histologisch werden sie durch die Befunde von LETULLE und AZOULAY und die von STREMPER und ARMUZZI demonstriert. Aber diesen Tatsachen gegenüber, welche die Wismutimprägnation als den Vorläufer der Wismutstomatitis deutlich zum Ausdruck bringen, lehrt die klinische Beobachtung, daß die häufige Wismutverfärbung viel seltener zu klinisch erkennbaren Stomatitiden Anlaß gibt. FOURNIER und GUÉNOT unterscheiden — in Analogie zu A. FOURNIERS Einteilung der Quecksilberstomatitiden — partielle Wismutstomatitiden, unter diesen eine Gingivitis retromolaris, eine Gingivitis mediana inferior, eine periphere Gingivitis im Bereiche cariöser Zähne und Zahnstümpfe und eine Stomatitis der Wangenschleimhaut in der Gegend des letzten großen Molarzahnes und stellen diesen leichteren und gutartigen Formen die schweren ulcerösen Formen mit diphtheroidem Belag, mit ausgesprochenem Ödem und Drüsenschwellungen gegenüber. MILLAN und PÉRIN bezeichnen als erstes Stadium der Nebenerscheinungen in der Mundhöhle den Wismutsaum (der bei ihren Patienten konstant nach mehr als 5 Injektionen auftrat) und die sonstigen Pigmentierungen; das zweite Stadium, das der Entzündung, äußert sich in Speichelfluß, übelriechendem Atem und in einer lokalisierten oder generalisierten, evtl. ulcerösen Gingivitis. Die Geschwürsbildungen können circumscripirt und oberflächlich auftreten; sie weisen häufig einen weißen Belag auf; manchmal kommt es zu lokalen Lymphdrüsenschwellungen; das Orificium des Ductus Stenonianus bleibt immer intakt; auch eine diffuse Stomatitis kommt vor, ähnlich wie nach Hg, aber sie gibt eine viel günstigere Prognose. BOELSEN stellt die Stufenleiter: lokale Gingivitis, allgemeine Gingivitis, Stomatitis ulcerosa auf und schildert die Vorgänge folgendermaßen: An den umschriebenen Pigmentierungen wird die Schleimhaut nekrotisch und stößt sich nach dem Zentrum des Pigmentherdes zu ab, so daß schließlich eine umschriebene Ulceration vorliegt. An der Gingiva können diese entzündlichen Veränderungen lokal bleiben und äußern sich dann in einer stärkeren Rötung und Schwellung der Gingiva, einer Eiterung aus den Zahnfleischtaschen; das Zahnfleisch ist von einem gelblichen, schmierigen Belage bedeckt. Die allgemeine Gingivitis zeigt die erwähnten Entzündungserscheinungen in ausgedehnterer Weise und

verstärktem Grade und führt auch zu sensiblen und funktionellen Störungen: Zahnschmerzen, Behinderung der Kautätigkeit, Schmerzhaftigkeit bei Aufnahme fester Nahrung; manchmal leichter Foetor ex ore. Nur bei großer Vernachlässigung der Mundpflege kommt es zu der von stärkeren funktionellen Störungen begleiteten Stomatitis ulcerosa, bei der periostale Prozesse auftreten, und die Zähne sich lockern und ausfallen können; in schweren Fällen tritt Kieferklemme auf; es besteht Foetor ex ore; manchmal ausgesprochen zäher Speichelfluß, doch wird das Orificium der Speicheldrüsen, wie schon den französischen Autoren auffiel, nicht entzündlich verändert. Die regionären Lymphdrüsen sind schmerzhaft und geschwollen. Diese schwersten, außerordentlich seltenen Fälle werden von Allgemeinstörungen, wie Appetitlosigkeit, Verstopfung, allgemeiner Mattigkeit, Fieber, Schüttelfrösten begleitet. Die Ulcerationen an den übrigen Stellen der Mundhöhle entwickeln sich in ganz ähnlicher Weise. Immer ist eine Wismutimprägation der Ausgangspunkt; die Geschwüre sind dementsprechend von einer Zone von stahlgrauer Farbe umgeben, die sich scharf von der gesunden Schleimhaut abhebt, und auch der leicht blutende Geschwürsgrund zeigt nach Entfernung seines schmierigen Belages eine stahlgraue Farbe. Die Geschwüre haben unregelmäßige, leicht ausgezackte Ränder. Die Zunge zeigt, ebenfalls nach BOELEN, gleichzeitig mit der Salivation eine Schwellung mit einem schmierig grauen Belag auf der Dorsalfläche; den Zähnen entsprechen Einkerbungen mit erhabenem bläulich verfärbtem Rand.

Die Verschiedenheiten der Stomatitiden nach Hg und Bi beschreibt AZOULAY in ihren Hauptcharakteren: Die *Quecksilberstomatitis* ist schon bei Beginn von übelriechendem Atem und Speichelfluß begleitet; die Ulcerationen treten frühzeitig auf, die Gingiven sind entzündet, im ganzen geschwellt; der Allgemeinzustand weist auf eine schwere Intoxikation hin; es besteht Albuminurie. Die *Wismutstomatitis* beginnt mit einer metallischen Imprägation der Mucosa gingivalis; Speichelfluß und Fetidität des Atems sind geringer; die Entwicklung geht viel schneller vor sich; sie stellt keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Behandlung dar, nur sind die Intervalle zwischen den Injektionen zu verlängern und die Mundpflege ist gut zu überwachen. SABRAZÈS und GRAILLY (zit. nach LEVADITI S. 240) stellen auf Grund von Blutuntersuchungen folgende Differenzen im Blute zwischen dem Bleisaum und dem Wismutsaume auf: Beim Bleisaume enthält das Blut granuliert und basophile rote Blutkörperchen, während bei den mit Bi behandelten Patienten der Prozentsatz der Granulocyten normal ist (1:900—1000); globuläre Basophilie fehlt völlig.

Die Abhängigkeit der Wismutstomatitis und Wismutimprägation von der Mundpflege wird in der Literatur vielfach betont und durch mehrere Statistiken erhärtet (MILIAN und PÉRIN, SIMON und BRALEZ u. a.). Den Einfluß der Häufung der Injektion auf diese Nebenerscheinungen veranschaulicht die Zusammenstellung von MILIAN und PÉRIN, die bei alle zwei Tage gegebenen Injektionen von TRÉPOL viel häufiger Schädigungen in der Mundhöhle beobachteten, als wenn dieselben Dosen alle drei Tage verabfolgt wurden; im letzteren Falle kam es relativ selten zu circumscribten Ulcerationen und nie zu diffusen Stomatitiden. LÖHE und ROSENFELD unterscheiden scharf zwischen dem auf das Zahnfleisch lokalisierten Wismutsaum und dem generalisierten Saum der Mundhöhle unter hervorragender Beteiligung der Zunge. Der erstere tritt „normal“ nach der 8.—10. (Mesuro-) Injektion auf, „vorzeitig“ schon nach den ersten Injektionen bei schlechtem Zustand der Mundhöhle, bei erhöhter, durch das Fehlen der Magensalzsäure bedingter Fäulnis, nach Nierenstörungen, auch solchen syphilitischer Natur, bei angeborener oder erworbener Überempfindlichkeit und außer bei diesen meist exogenen Störungen auch bei endogener Anomalie der Capillaren

und Blutverteilung (Vasoneurose, Akrocyanose, Livedo racemosa). Ein Ausbleiben des Wismutsaumes stellten diese Autoren in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft (Vermehrung der Blutmenge, Placentabildung), bei Kindern und bei zahnlosen Individuen fest. Gegenüber dem auf das Zahnfleisch lokalisierten Wismutsaum, einer für den Gesamtorganismus relativ harmlosen Erscheinung, zeigt die Ausbreitung des Saumes über das Zahnfleisch heraus (Zunge, Mundschleimhaut) eine Übersättigung des Organismus mit Bi an und erfordert Aussetzen der Bi-Zufuhr. Alle Fälle mit generalisiertem Wismutsaum bekamen, ohne daß es zu einer Stomatitis kam, eine Albuminurie mit granulierten Zylindern; bei der Mehrzahl dieser Fälle wurde das vorher negative Endothelsymptom deutlich positiv; oft traten auch spontane Petechien am harten und weichen Gaumen, Uvula, Wangenschleimhaut und Zungenunterseite auf. Fortsetzung der Therapie verstärkte die Symptome, zu frühe Aufnahme der Bi-Behandlung veranlaßte Rezidive der toxischen Erscheinungen. Diese sind die Folge einer Sättigung des Organismus mit Bi und traten auch bei einem Falle besonders früh auf, der die Kur erst vor 8 Wochen beendet hatte; auch andere Beobachter weisen auf die kumulative Wirkung durch bei nicht zu lange zurückliegenden Kuren aufgenommene Bi-Mengen und dadurch bedingte erhöhte Intoxikationsgefahr hin (FROMENT und GATÉ, GATÉ und GARDÈRE).

AZOULAY und LETULLE beschrieben zuerst das histologische Bild der ulcerösen Prozesse an den Gingiven nach Wismutbehandlung:

Die Ulcerationen weisen auf ihrer Oberfläche einen aus Zelltrümmern, polynucleären Leukocyten und Mikroben zusammengesetzten Belag auf, darunter eine nekrotische fibrinartige Masse, welche Leukocytenhauften im Stadium des Unterganges einschließt. Die angrenzenden Gefäße sind erweitert und teilweise mortifiziert; sie sind zum Teil mit Wismut imprägniert. Das Bindegewebe zeigt Proliferationsvorgänge an Zellen und Gefäßen. Die die Ulceration begrenzenden intakten Papillarkörper geben das typische histologische Bild des Wismutsaumes. *Bakteriologisch* ist die Gingivitis charakterisiert durch eine oberflächliche Lage, welche den Polymikrobismus der Mundhöhle wiedergibt, eine mittlere Zone, in der es von fusiformen Bacillen wimmelt und eine tiefe Schicht, die alleine Spirillen enthält. STREMPPEL und ARMUZZI fanden schon beim beginnenden Wismutsaum und bei einem Wismutleck recht ausgesprochene, entzündliche Veränderungen: im Epithel: Ödem mit Auseinanderdrängung der Intercellularspalten und teilweiser Vakuolisierung, Degenerationserscheinungen an den Zellen, vielfach durchwandernde Leukocyten, in der Cutis: Dilatation der Gefäße und deutliche, auch Leukocyten enthaltende Rundzelleninfiltrate; die Wismutablagerungen verhielten sich, wie es AZOULAY beschrieb. Die ulceröse Stomatitis ergab gesteigerte Entzündungsvorgänge: Epithel in der Nachbarschaft des Ulcus verbreitert mit geringer Akanthose; Ödem in dem von Wanderzellen reichlich durchsetzten Epithel; an den Epithelzellen teilweiser Kernverlust und Abnahme der Färbbarkeit; in der infiltrierten Mucosa starke Gefäßdilataationen, auch Blutungen im Gewebe. Im Bereiche der Ulceration ist das Epithel völlig zerstört; auf dem Geschwürsgrund Zelltrümmer, Leukocyten, massenhaft Bakterien, Kokken, fusiforme Bacillen und Spirochäten. Die erhaltenen Papillen sind strotzend von Wismutniederschlägen durchsetzt, die teils in den erweiterten starren Kapillarwänden, teils in den Endothelien liegen. Das Epithel ist frei von Wismut. Deutliche Wismutablagerungen in den nekrotischen Partien in Form von Schollen und Körnchen.

Die Befunde über die Bakterienflora der durch Wismut veränderten Mundschleimhaut von AZOULAY und LETULLE wurden auch von den meisten anderen Untersuchern bestätigt. MILIAN und BOELSEN fanden außerdem ein Stäbchen, welches bald isoliert, bald in Kettenform auftrat, und von MILIAN als *Bacillus perfringens* bezeichnet wurde. BOELSEN glaubte auch einmal den *Bacillus putrificus* gefunden zu haben. FRANÇOIS-DAINVILLE und CLERCY bemerkten, daß die Wismutulcerationen eine fuso-spirilläre Flora zeigen. Nach LEVADITI ist die Anwesenheit von Spirillen für das Entstehen einer Stomatitis nicht unerlässlich, denn SABRAZÈS und GRALLY fanden bei einer Wismutstomatitis zahlreiche fusiforme Bacillen, Diplokokken und Leptothrix, aber keine Spirochäten.

Die Pathogenese der Wismutimpränationen und Wismutstomatitis: Über die Entstehung der Wismutimpränationen besteht völlige Klarheit. Es handelt sich um eine Impränation der Endothel- und Bindegewebszellen der Papillen-

spitzen mit Wismutsulfid. Es haben also, wie ROTHMAN und KURZ bemerken, ganz ähnliche Vorgänge stattgefunden, wie sie ALMKVIST als ursächlich für die Quecksilberstomatitis erkannt hatte. Der in der Mundhöhle durch die bakterielle Zersetzung der Nahrungsmittel entstehende Schwefelwasserstoff, vielleicht auch Schwefelwasserstoff der dem Sulfoeyankalium des Speichels entstammt (DUCREY), schlägt das zirkulierende, farblose, wahrscheinlich an Eiweiß gebundene Wismutoxyd in den Capillarendothelien, und zwar in den Capillarscheiteln, wo die Strömung am geringsten ist, als unlösliches, schwarzgefärbtes Wismutsulfid (Bi_2S_3) nieder. LÖHE und ROSENFELD beobachteten im Capillarmikroskop die intercapilläre Anordnung, wie die Körnchenstruktur des Wismutsaumes. Daß die Darreichung des Hg im Gegensatz zu der von Bi keine richtige Saumentwicklung zur Folge hat, könnte nach DÉR darauf beruhen, daß die Hg S-Körnchen viel gewebstreizender wirken als die Bi S-Körnchen, so daß die Hg S-Ablagerung einen sofortigen Gewebserfall nach sich zieht.

Komplizierter gestaltet sich die Pathogenese der entzündlichen Veränderungen. DUCREY nahm an, daß die Stomatitis im wesentlichen mechanisch durch den Verschuß der Gefäßcapillaren zustande käme, den ja histologische Untersuchungen sicher gestellt haben. LEVADITI gibt zwar zu, daß die Gefäßveränderungen mit Aufhebung der Durchgängigkeit der Gefäße zu nekrotischen Erscheinungen Anlaß geben; aber daneben kämen folgende Vorgänge in Betracht: Der Niederschlag von Schwefelwismut rufe rein mechanisch gerade dort akute entzündliche Veränderungen hervor, wo schon chronische Entzündungsvorgänge (Zahnstümpfe, peridentale Eiterungen usw.) beständen, und ferner stelle die mechanisch ausgelöste Entzündung einen Anreiz („centre d'appel“) für die Mikroben der Mundhöhle, die Spirillen, fusiformen Bacillen, Kokken usw. dar. Die Mikrobenansammlung auf der entzündeten Schleimhaut steigert die Entzündungsvorgänge und veranlaßt Ulcerationsbildung. Von Interesse ist es, daß nach LE BLAYE und LAGARDE die Wismutstomatitis — ebenso wie die Quecksilberstomatitis — bei Hund und Katze häufig vorkommt, während sie beim Kaninchen nicht auftritt; die Autoren führen diese Differenz auf das Fehlen der Spirillen und fusiformen Bacillen beim Kaninchen zurück; vielleicht aber findet bei den Pflanzenfressern keine so starke Schwefelwasserstoffbildung statt. BOELSEN, auch ARMUZZI u. STREMPPEL und HECKELMANN stimmen LEVADITI bei; sie fügen hinzu, daß bei Aufnahme größerer Wismutmengen auch mit einer zentral bedingten Reizung des vasomotorischen Apparates, einer direkten Einwirkung auf das vegetative System zu rechnen sei, derzufolge die Gefäße bis zur völligen Lähmung alteriert werden können. Durch diese zentrale Einwirkung erklärt BOELSEN den bei schweren Fällen auftretenden Speichelfluß und die gleichzeitige Schwellung der Zunge. Alle Autoren sind sich aber mit LEVADITI darüber einig, daß die Gewebsschädigungen den primären Vorgang darstellen, der erst den Anlaß zu der sekundären Bakterienwirkung gibt.

Als eigenartige Form der Wismutstomatitis beschrieben SIMON und BRALEZ und MÜLLER eine *Stomatitis vegetans*, die sich bei den beiden ersten Autoren am Gaumen, bei MÜLLER zwischen den Schneidezähnen als etwa $\frac{1}{2}$ cm das Niveau überragende papillomatöse Wucherung entwickelte, keine subjektiven Beschwerden machte, aber erst nach 2 Monaten abheilte. Eine von LÉRI, TZANK und WEISSMANN-NETTER nach 6 Injektionen von 0,2 Chinin-Wismut beobachtete Zungenaffektion bei einem Falle von Syphilis maligna praecox: auf dem hinteren Drittel der Zunge eine schmerzlose, nicht infiltrierte, gelbe, glatte, glänzende, scharfbegrenzte, durch eine scharfe Furche in der Mitte geteilte Plaque soll als ungeklärte Erscheinung hier Erwähnung finden; es lag nach den Autoren wohl keine eigenartige Wismutglossitis vor.

Besonders schwere Stomatitiden teilen TRIBET, NEUMANN, ROSNER, SCHERBER, VILANOVA, BARRIO DE MEDINA, SPACK, SÁINZ DE AJA, ARON, WATRIN, GATÉ und GARDÈRE, OLIVER und FINNERUD mit. HEIMBURGERS Patientin bekam nach vier intramuskulären Einspritzungen von je 2 cm einer 10%igen Wismutsalicylat-Olivenöl-Emulsion eine schwere hämorrhagische Gingivitis und Glossitis, an die sich eine kleinfleckige Purpura mit folgender sekundärer Anämie anschloß; schnelle Besserung aller Symptome nach einer Natriumthiosulfatbehandlung. Bei dem Falle CRIADOS (schwere Stomatitis mit heftigen Schmerzen nach 4 Néotrépolinjektionen) wurde der Exitus nicht durch die Stomatitis, sondern durch Bluterbrechen verursacht. Folgende drei Fälle mit klinisch ähnlichen Charakteren verdienen eine kurze Erwähnung:

Bei SMECHULAS Fall trat nach fünf Bismogenolspritzen eine leichte Stomatitis auf, die keine Unterbrechung der Kur zu erfordern schien. Nach der 7. Injektion rapide Verschlechterung der Stomatitis: Das Zahnfleisch war von den Zähnen weit zurückgezogen, blaurot verfärbt und wies graugrüne Nekrosen auf; trotz lokaler Behandlung und guter Pflege entstanden an der Gingiva des Ober- und Unterkiefers und in der Regio sublingualis tiefe Nekrosen. 10 Tage nach der Exacerbation Krankenhausaufnahme zwecks partieller Resektion des Unterkiefers. Exitus auf dem Operationstisch bei Beginn der Äthernarkose. SMECHULA sieht in starkem Tabakmißbrauch die Ursache für die rapide einsetzende Stomatitis, deren Verlauf in den letzten Stadien durch wohl nicht einheitliche Sekundärinfektionen beherrscht wurde. SEEDORFS Patient hatte schon vor der Kur kleine Drucknekrosen durch ein künstliches Gebiß; nach der 6. Bismogenolinjektion Influenza und eine anfangs sehr geringgradige Stomatitis, die mit Chromsäure behandelt wurde; plötzlich starke Verschlimmerung der Stomatitis; das Krankheitsbild nahm einen septischen Charakter mit hohen Temperaturen, Kieferklemme, Atemnot, Schwellung der Halslymphdrüsen an. Übergang der Stomatitis in eine große Teile beider Unterkiefer befallende Nekrose. Erst nach und nach Besserung; Heilung mit Verlust mehrerer Zähne. NADELS Patient hatte eine Kur mit Bismutum salicylicum (16 Injektionen mit zusammen 2,5 Bi) und Neosalvarsan durchgemacht. Acht Tage nach beendeter Kur schwere Angina mit achttägigem ununterbrochenen Fieber, Somnolenz, Stockung der Nahrungsaufnahme, Blutungen aus dem Munde. Schon während der Kur war eine Wismutimpragnation an den Zähnen vorhanden gewesen; nach der Angina traten Schmerzen am Zahnfleisch auf; es entwickelte sich eine schwere Stomatitis mit Lockerung des nekrotisch gewordenen Zahnfleisches; das Zahnfleisch ließ sich in Fetzen abheben; Nekrose sämtlicher Alveolen; außer fünf Molaren mußten sämtliche Zähne entfernt werden.

Bei einigen Fällen waren alleine oder im wesentlichen die Mandeln der Sitz der Schädigungen. Bei dem Falle von CHATELIER und HUDE traten nach 5 Néotrépolinjektionen zu anhaltenden Blutungen führende Geschwürsbildungen auf den Tonsillen auf (keine PLAUT-VINCENTSche Symbiose); bei zwei Patienten CALDERINS, die wegen Angina VINCENTI eine Wismutkur durchmachten, traten örtliche Hämorrhagien auf; LÖHE und ROSENFELD beobachteten einen deutlich schwarzbraunen Wismutsaum nur um einen in der oberen Circumferenz der rechten Tonsille sitzenden kirschkerngroßen Tonsillarpfropf, bei einem anderen Falle eine intensive Pigmentierung an der linken Tonsille mit Albuminurie und Cylindrurie. In Analogie zur Angina mercurialis könnte man diese Fälle als Angina bismutica bezeichnen. GATÉ, GAILLARD und BERTOIN sahen bei einem an chronischer syphilitischer Nephritis leidenden Patienten nach Wismuthydroxyd eine Schädigung vom Typus der Angina VINCENTI: ulceröse Prozesse auf der einen Mandel, die schnell abheilten; die Ulceration war von einem bläulichen Saume umgeben. FRANÇOIS-DAINVILLE und CLERCY beobachteten bei einer Patientin nach Bi auf der einen Mandel schmerzhaft pseudomembranöse Ulcerationen mit zähem, festhaftenden grauweißen Überzug; starke Salivation, Wismutsaum; Heilung unter örtlicher Salvarsanbehandlung. Es fällt den Autoren auf, daß die Wismutulcerationen die gleiche Mikrobenflora: reichliche Spirochäten und fusiforme Bacillen aufweisen, wie die Angina VINCENTI, die erfahrungsgemäß unter örtlicher Wismutapplikation heilt und auch durch Wismutinjektionen gut beeinflußt wird. Den Einfluß schon vorher bestehender (auch syphilitischer) Veränderungen der Mundhöhle auf das Auftreten schwerer Wismutschädigungen der Mundschleimhaut beleuchtet der Fall FERNETS, bei dem sich auf dem Boden einer Spätsyphilis des Gaumens und der Tonsillen nach Bi eine schwere Stomatitis mit brandigen Geschwüren der Tonsillargegend und ersten Blutungen entwickelte.

Vermehrung der Salivation ohne stomatitische Veränderungen, resp. bei nicht zu schweren Schädigungen der Mundhöhle kommt offenbar seltener vor:

Ein Patient von HUDELO und RABUT bekam nach jeder Sigmuthinjektion starke Salivation; ein von SOUQUES und TERRIS behandelter Tabeskranker wies nach drei Trépolinjektionen starke Vermehrung des Speichelflusses ohne Stomatitis auf; die Salivation blieb noch ein Jahr nach diesen Injektionen verstärkt und steigert sich erneut nach Einspritzungen von Quinby. Bei den schweren Stomatitiden kommt es allerdings meist zu erheblichem Speichelfluß.

Prophylaxe und Therapie: Eine Prophylaxe der Wismutimprägnation und der Stomatitis kann nur in einer guten Instandsetzung der Mundhöhle resp. des Gebisses vor Beginn der Kur durch sachverständige Hand (Entfernung des Zahnsteins, Beseitigung aller cariösen Defekte und Zahnstümpfe usw.) und in einer guten Pflege des Mundes und der Zähne während und auch nach der Kur bestehen. Auftretende Imprägnationen erfordern mit Rücksicht auf den manchmal recht plötzlichen Übergang in schwere Stomatitiden eine besonders aufmerksame Überwachung der Mundpflege. Rücksicht zu nehmen ist nicht nur auf den Zustand des Gebisses, sondern auch auf anderweitige Krankheitsprozesse der Mundhöhle — Anginen, Tonsillarabszesse usw. —, die erfahrungsgemäß öfter den Ausgang für schwere Schädigungen in der Mundhöhle nach Bi darstellen. Die Vorschriften für eine geeignete Zahn- und Mundpflege können hier übergangen werden; ob die von BERNHARDT besonders empfohlene 25⁰/₀ige Tanninpaste und 2⁰/₀ige Tanninlösung in dieser Beziehung mehr leistet, als die üblichen Pasten und Mundwässer, soweit sie rationell zusammengesetzt sind, ist kaum zu entscheiden. PIETKIEWICZ empfiehlt folgendes Zahnpulver: Natr. borac. 10,0, Kal. chlor., Calc. carbon., Magn. carbon. āā 30,0, Menth. 0,5.

Gegen den sehr hartnäckigen Wismutsaum empfehlen EMERY und MORIN Galvanokauterisation des Zahnfleisches. FARGIN-FAYOLLE gibt ein schnelles Verfahren zur Beseitigung des Wismutsaumes (nicht der Wismutstomatitis) an, eine Kombination von Trichloressigsäureätzungen mit Randincisionen des Zahnfleisches, letztere um eine Exfoliation der oberflächlichen und Zugang zu den tieferen Wismutniederschläge führenden Schichten zu erreichen: nach sorgfältiger Trocknung des Zahnfleisches, Einführung eines Körnchens kristallinischer Trichloressigsäure mit einem platinisierten Goldfaden, unter Zurückbiegen des Zahnfleischrandes, in den Alveolarraum; der entstehende Schorf stößt sich in 24—48 Stunden ab. Am folgenden Tage erfolgen mit einem scharfen Skalpell alle 5—6 mm Incisionen, besonders in den Zwischenräumen zwischen den Zähnen. Die Blutung hält nur wenige Minuten an. Wiederholung der Behandlung alle 2—3 Tage. Indem er auf diese Weise immer nur einzelne Partien des Zahnfleisches behandelt, beseitigt er in leichteren Fällen den Wismutsaum in 8 Tagen, in schwereren in etwa 14 Tagen. Bei Blutern und Anämischen beschränkt er sich alleine auf die Anwendung der Trichloressigsäure. Der wenig schmerzhaft Eingriff erfolgt ohne Lokalanästhesie, da diese Nekrosen des Zahnfleisches verursachen könnte. Diese Behandlung erwies sich auch PIETKIEWICZ als wirksam.

Ob bei Imprägnationen oder leichten Stomatitiden die Kur zu unterbrechen ist, läßt sich nur von Fall zu Fall entscheiden. Manche Autoren äußern sich unter Hinweis auf die Gutartigkeit der Wismutimprägnationen und der -stomatitiden in den Sinne, daß im allgemeinen eine Unterbrechung der Kur nicht erforderlich ist, daß es genügt, neben guter Überwachung der Mundpflege etwas längere Pausen zwischen die einzelnen Injektionen einzuschieben. Vielleicht empfiehlt es sich aber, in dieser Beziehung mit Rücksicht auf den evtl. schnellen Übergang der gutartigen Munderscheinungen in schwerere Schädigungen eher zu vorsichtig zu sein und besonders den Zustand der Ausscheidungsorgane mit zu berücksichtigen; bei *ausgedehnten* Wismutpigmentierungen ist mit Rücksicht auf die Angaben von LÖHE und ROSENFELD immer eine mehr oder weniger lange Unterbrechung der Wismutzufuhr streng indiziert.

Ob die Kombination der Wismutbehandlung mit einer Neosalvarsankur, letztere als Gegenwirkung gegen die Fusospirose, wie POMARET und DIDRY, LACAPÈRE u. a. meinen, wirklich ein erhebliches Gegengewicht gegen die Stomatitis darstellt, ist zweifelhaft; KLARE und SPACK machten gegenteilige Erfahrungen. Immerhin empfehlen MILIAN und PÉRIN, SÉZARY und GARRIGA Salvarsanpräparate lokal und intravenös; LACAPÈRE pinselt zwei- bis dreimal täglich mit alle 8 Tage frisch hergestelltem: Neosalvarsan 0,45, Resorcin 0,15, Glycerin 20,0. LEMAY macht alle zwei Tage submuköse Injektionen von 40⁰/₀-igem Wasserstoffsperoxyd, um durch Abspaltung von Sauerstoff die Entwicklung der fusiformen Bacillen und Spirillen zu hemmen. Weiter werden empfohlen: Jodtinktur, Jodglycerin, Chromsäure und Argentum nitricum in verschiedener Konzentration, evtl. kombiniert, Ichthyolglycerin, Methylenblau und Puderung mit Wismut (FOURNIER und GUÉNOT), 10–15⁰/₀iges Tanninglycerin, Tinctura gallarum mit 2⁰/₀ Tannin (BERNHARDT), Wasserstoffsperoxyd mit Thymol (NIN POSADAS), Zahnpulver mit Natriumperborat oder Aluminium (DUCREY), Liqueur Labarraque und Kaliumchlorat (SÉZARY und SMILYANITCH) die PFANNENSTIELSche Behandlung: Jodnatrium innerlich, Wasserstoffsperoxyd lokal (SPACK), Natrii chlorati 6,0, Spiritus cochleariae 30,0, Sirup. Chinae 80,0, Decocti Chinae 250,0 (AZOULAY). MC BRIDE und DENNIE raten zu intravenösen Injektionen von Natriumthiosulfat 0,45–0,9:10,0 Aquae dest., jeden zweiten Tag eine Einspritzung in steigender Dosis.

Fast nur nach intravenösen Injektionen, manchmal auch nach intramuskulären Einspritzungen löslicher Salze, selten nach intramuskulärer Injektion unlöslicher Wismutverbindungen, bei intravenösen Einspritzungen von gewissen Dosen an mit ziemlicher Regelmäßigkeit, treten eigenartige schmerzhaft empfindungen von neuralgischem Charakter in der Mundhöhle auf, als Odontalgien oder als „choc dentaire“ bezeichnet. Zuerst von MARIE und FOURCADE beobachtet, wurden sie von BENECH nach löslichem Wismuttartrat, von BARDACH, ALKER und WALDMANN nach Wismutdiasporal, von GUTMANN nach Nadisan, von KALLMANN, BRUCK und WEINBERG, EVENING nach Wismulen, von LACAPÈRE und GALLIOT nach kolloidalem Wismut, von BERNHARDT nach Bias, von ENGELHARDT nach Wismutyatren, von DE LA PORTILLA nach Sigmuth, von GRENET, DROUIN und RICHON nach einer aromatischen triphenolischen Wismutverbindung und noch von anderen Autoren mehr beschrieben. Nach BENECH treten sie nach der 4.–5. Injektion in Form heftiger Schmerzen am Kiefer und den inneren Zahnfleischrändern auf; sie haben einen neuralgischen Charakter und befallen besonders die absteigenden Unterkieferäste. Die Schmerzen treten entweder sofort auf oder bis 3–5 Minuten nach der Injektion, um meist nach einigen Sekunden zu verschwinden; sie können aber auch länger anhalten und so heftig werden, daß der Patient sich niederlegen muß; eine Dauer der Schmerzen bis zu drei Tagen, wie sie LICOPPE beobachtete, gehört zu den Ausnahmen. BENECH empfiehlt bei ihrem Auftreten Heißwassermundspülungen mit Opiumzusatz. Bei MERENLENDERS Patienten traten die Schmerzen, wie ausdrücklich betont wird, bei gesunden Zähnen, sofort oder spätestens bis 10 Minuten nach der Injektion auf und hielten 1/2–1 Stunde an. BERNARD, DE GRAEVE, PAUTRIER, LACAPÈRE und GALLIOT geben an, daß die Schmerzen entlang dem Trigeminus und Facialis einige Minuten nach der Injektion auftreten und gewöhnlich in einigen Sekunden wieder verschwinden. Nach GUTMANNs Angaben sind die schmerzhaften Empfindungen überwiegend in den Zähnen lokalisiert, werden aber auch von manchen Kranken in die Kieferknochen und in das Zahnfleisch verlegt und sind bei letzterer Lokalisation von einem mehr brennenden Gefühle begleitet. Manchmal werden auch die Tonsillen als schmerzhaft angegeben. Die Schmerzen treten nie nach der ersten Injektion

auf, in der Regel erst nach der zweiten, manchmal auch erst nach der dritten, dann aber nach jeder weiteren Einspritzung von neuem. GUTMANN empfiehlt, wie BENECH, Heißwassermundspülungen eventuell mit Opiumzusatz; noch besser sei es, den Patienten etwa $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Einspritzung ein Antineuralgicum, etwa 0,25 Trigemini, nehmen zu lassen.

Die eigenartigen Schmerzen werden verschieden erklärt. LEVADITI führt sie auf eine elektive Affinität des Wismuts zu den Speicheldrüsen und der Gingivalschleimhaut zurück. MERENLENDER nimmt eine spezifische Affinität des Wismuts zum Trigeminus an. VARGAS erklärt die Schmerzen mit der sofortigen Ausscheidung des Wismuts durch den Mundspeichel. TRUFFI stellt sich vor, daß die Gingivalgegend eine Anlockungsstelle für das im Blut zirkulierende Metall darstelle, welches durch die dort mit dem Schwefelwasserstoff vor sich gehenden Reaktionen die Möglichkeit hätte, sich unmittelbar unter heftiger Reizung der Nervenendigungen zu fixieren. GUTMANN gibt zwar keine besondere Erklärung an, nimmt aber an, daß das gehäufte Auftreten von Zahn- und Kieferschmerzen bei seinen intravenösen Nadisaninjektionen nicht dem speziellen Präparate zur Last falle, sondern der hohen Dosierung und bei allen intravenös gegebenen Wismutverbindungen vorkäme, sobald man bei der Dosierung eine gewisse Grenze überschreitet; dieser Behauptung gegenüber erklärt PORTMANN, daß nicht der Wismutgehalt alleine in Betracht käme, sondern daß ein erhöhter Dispersionsgrad diese intensive, elektive, neurotrope Wirkung auslöse. Er verglich zwei Wismut-Diasporal-Präparate, von denen das zweite nach Natriumcitratzusatz eine Erhöhung des Dispersionsgrades aufwies. Während beim ersten Präparate die Zahnschmerzen nur selten und schwach auftraten, setzten sie bei dem zweiten Präparate mit großer Heftigkeit ein, Trigemini und Morphium brachten keine Linderung, so daß bei einigen Fällen die Kur abgebrochen werden mußte. Neben dem erhöhten Dispersionsgrad sind aber für diese Nebenwirkung die Beschaffenheit des Gebisses, der Zustand des Nervensystems und überhaupt die allgemeine Konstitution von Bedeutung, wie GUTMANN und PORTMANN übereinstimmend angeben.

Wismut-Nebenwirkungen an Magen und Darm.

Gegenüber den Wismutschädigungen der Mundhöhle treten Nebenwirkungen am übrigen Verdauungstraktus ganz in den Hintergrund und zeigen auch keinen charakteristischen Symptomenkomplex, vielmehr handelt es sich meist nur um sehr unbestimmte Krankheitserscheinungen. TOMMASI, wie auch andere, geben nach den ersten Trépol-Injektionen Appetitlosigkeit an; bei einer Patientin trat von der zweiten Injektion an Erbrechen auf, um sich 4—8 Stunden nach jeder Injektion zu wiederholen; auch Luatol und andere Bi-Präparate führten bei diesem Falle zum Erbrechen, nur kolloidales Bi nicht. SMECHULA sah nach Bismogenol unbestimmte Magenbeschwerden, Appetitmangel und Erbrechen; MÜLLER, BLASS, KRATZEISEN bemerkten nach Nadisan zweimal Übelkeit, einmal 12 Stunden anhaltendes Erbrechen; ähnliche Beobachtungen teilt GUTMANN mit. HUDELO und RABUT sahen vom einfachen Gähnen mit dem Gefühl der Schwere im Magen bis zum Erbrechen mit epigastrischen Schmerzen, ja sogar bis zu eigentlichen gastrischen Krisen alle Übergänge. YAGUE und ESPINOSA führen gastrische Krisen mit Anämie nach Wismutbehandlung auf die Wirkung der Wismutanämie zurück. Ob die Fälle von MARAÑON, CRIADO und DE LA PORTILLA — gastrische Störungen mit Hämatemesis — als toxische Magenschädigungen aufzufassen sind, ist kaum entscheidbar; zum Teil handelte es sich um schon vorher Magenranke; BEJARANO hält keinen dieser Fälle für überzeugend im Sinne einer reinen Wismutschädigung; auch

DE LA PORTILLA bemerkt bezüglich seines Falles, daß das Vorhandensein einer Hyperchlorhydrie wichtiger war als die Wismutbehandlung. DIXON, der sehr hohe Dosen Natrium-Wismut-Tartrat intravenös verabfolgte, erwähnt, daß das mehrfach vorkommende Erbrechen bei schwereren Intoxikationen 2 bis 3 Tage dauerte und gewöhnlich von diffusen Gliederschmerzen begleitet war.

Von Darmbeschwerden nach Wismutbehandlung wurde seltener Obstipation angegeben, häufiger traten Durchfälle auf.

FOURCADE, JALOUSTRE und LEMAY beobachteten solche nach Wismuthydroxyd, TRAVAGLI nach Quinby, ROSNER nach Trépol, NEUENDORF nach Bismogenol, SMECHULA ebenfalls nach Bismogenol, mehrere Male mit leichten, einmal mit fünftägigen, hohen Temperaturerhöhungen einhergehend, KALLMANN und EVENING nach Wismulen intravenös (erst Leibscherzen und mehrtägiges Erbrechen, dann Durchfälle), SIMON und BRALEZ, HUDELO und RABUT nach Trépol, ROSENBERG und PERDELWITZ nach Sorbismal (starker, wässriger, niemals blutiger Durchfall, etwa alle Stunden spritzerartig), DIXON nach intravenös gegebenem Natrium-Wismut-Tartrat, DE LA PORTILLA nach intravenös gegebenem Sigmuth, während Sigmuth intramuskulär später gut vertragen wurde. VARGAS sah nach intravenöser Wismutbehandlung vier Stunden anhaltende Durchfälle mit etwa 50 Entleerungen. SUCHAREW mußte wegen heftiger Durchfälle nach einem nicht genannten Wismutpräparat die Kur vorübergehend unterbrechen. Eine schwere Enteritis nach Bismogenol teilt NEUBER mit; über blutige Durchfälle berichten BIRNBAUM und GLUCKMANN.

Gegenüber diesen relativ leichten Darmerscheinungen teilt DUCREY zwei Fälle von Colitis ulcerosa nach Trépolbehandlung mit. Eine Patientin von LAROCHE, GUY und BODSON, die früher Quinby gut vertragen hatte, bekam nach 7 Injektionen von Curaloes (0,25—0,3 Bi die Woche) anhaltendes hektisches Fieber mit starken Leibscherzen, Stomatitis und blutige Diarrhöen nach kurzdauernden Bauchkoliken; die drei Autoren nehmen als Grundlage der blutigen Durchfälle ulceröse Darmveränderungen an; LORTAT-JACOB erklärt solche plötzliche Intoxikationen nach intramuskulären Bi-Injektionen mit der zufälligen Injektion von Bi in die Blutbahn. Eine schwere, aber schnell vorübergehende Vergiftung mit Darmerscheinungen nach der ersten intravenösen Wismuleninjektion von 1 ccm teilt EVENING mit: Sofort nach der Injektion Übelkeit und Schwindel, dann Erbrechen und heftige Leibscherzen mit folgendem heftigen Durchfall und Fieber bis zu 40°. Erst vom 3. Tage an schnelle Erholung. Ein Patient PULAWSKIS starb nach 10 Trépolinjektionen zu 0,1 unter klinischen Erscheinungen von seiten des Nierenbeckens; die Sektion ergab eine Colitis ulcerosa und gangraenosa. Einen besonders schweren Fall von Wismutschädigung mit Darmerscheinungen teilt FISCHER mit: Einen Tag nach der letzten intravenösen Wismutdiasporalinjektion (er hatte im ganzen 4 Injektionen zu je 50 mg und 3 Injektionen von 100 mg erhalten), die erst 5 Tage nach der sechsten erfolgte, kolikartige, besonders schmerzhaft Leibscherzen und dünne, wässrige, reichlich Blut enthaltende Darmentleerungen; starke Druckempfindlichkeit der Bauchgegend; häufiges, heftiges, sehr schmerzhaftes Aufstoßen; Erbrechen nur einmal ohne Blut. Leibscherzen und Durchfälle hielten die nächsten Tage noch an; erst allmähliches Abklingen der Schmerzen und Fäkalentwerden des Stuhles. Die Rectoskopie ergab teilweise mit schmierigen Belägen bedeckte Ulcerationen mit dunkelrotem nekrotischen Grunde. Neben der schweren Darmerkrankung bestand nur eine leichte Stomatitis; die Nieren waren nicht geschädigt; der Verfasser warnt vor intravenösen Injektionen größerer Wismutmengen, doch handelt es sich beim vorliegenden Falle nicht um eine kumulative Wirkung von den früheren Injektionen her, da die letzte erst 5 Tage nach der vorherigen erfolgte.

Die Darmerscheinungen werden nach FISCHER durch die Tierversuche von MEYER und STEINFELD erklärt, nach denen die Anwesenheit von H_2S im Darm eine vermehrte Ausscheidung von Bi durch H_2S zur Folge hat. Dieses sammelt sich in den Capillaren und führt zu tiefgreifenden Veränderungen der Schleimhaut. Die Menge des im Darmkanal vorhandenen H_2S schwankt außerordentlich; seine zufällige Vermehrung kann bei entsprechend hohen Wismutdosen Fälle, wie den beschriebenen, erklären.

MUNCKS Fall von *Wismutvergiftung mit tödlichem Ausgang* soll hier seine Erwähnung finden, da die Darm- und Lebererscheinungen im Vordergrund des Krankheitsbildes standen. Der Fall weist aber auch schwere Nierenschädigungen auf und zeigte schon bei Beginn Stomatitis mit nachfolgenden Ulcerationen der Schleimhäute, so daß er eigentlich das Bild mehrfacher Organschädigungen durch Bi darstellte, und mindestens auch bei den Folgeerscheinungen der Bi-Stomatitis mit Recht hätte genannt werden können.

Der Patient hatte drei Wismutkuren mit langsam resorbierbaren Präparaten (Vijochin, Muthanol, ein anderes Wismuthydroxyd) durchgemacht und dabei im ganzen 5,13 metallisches

Bi bekommen. 12 Tage nach der letzten Kur: Beginn der Intoxikation mit leichtem Ikterus und Stomatitis. Die Stomatitis nahm einen schweren Charakter mit ausgedehnter Ulcerationsbildung an. Starke Abmagerung, Delirien, Kräfteverfall; Tod 23 Tage nach Beendigung der Kur. Gekennzeichnet war die vorliegende Wismutintoxikation durch die Stomatitis mit Ulcerationen und Wismutsaum, eine Nephrose mit Oligurie, Zylindrurie und Albuminurie und bei der Sektion festgestellter Fettdegeneration, eine Colitis mit starker Leukocyteninfiltration durch alle Schichten, sehr starke Cirrhose und fettige Degeneration der Leber und der Herzmuskulatur, Abmagerung. Nach MUNCK ist es möglicherweise zu einer plötzlichen Mobilisation des Bi aus den zahlreichen Depots gekommen; ob die Lebercirrhose als primäre Schädigung durch eine Herabsetzung der Ausscheidungsfähigkeit der Leberzellen für Bi die Ausscheidungsfähigkeit der übrigen Organe überlastet hat, oder ob die Intoxikation der Leber, Nieren und der übrigen Organe koordinierte Phänomene waren, läßt der Verfasser unentschieden.

FRANK sah bei Behandlung der Lues congenita mit Tarbis vereinzelte Diarrhöen. DEBRÉ und CRÉMIEU verloren bei der Behandlung der Lues congenita mit Quinby ein Kind mit Milzvergrößerung durch profuse Darmblutungen nach der 3. Injektion. Fälle mit Erkrankung der Milz sind nach ihrer Ansicht besonders durch Bi gefährdet, da dieses Metall sich vor allem in der Milz ablagert. Bei drei Säuglingen ZOLTÁNS verursachte die Dosis von 0,12 cem pro Kilogramm (ZOLTÁN verwendete Bismosalvan, eine 10%ige Suspension von Jodchininwismut, von der sich nach seiner Angabe 0,06 cem pro Kilo als entsprechend erwiesen) schwere Haut- und Schleimhautblutungen und führte bei allen dreien zum Tode.

Wismut-Leberschädigungen.

Daß bei der Vergiftung mit Wismut Veränderungen an der Leber vorkommen, ist durch Tierversuche erwiesen. Dagegen wissen wir wenig Gesichertes über die durch Bi verursachten Nebenwirkungen an der Leber nach den relativ geringen Dosen, wie sie in der Syphilistherapie zur Anwendung kommen. Gelegentlich wurde Ikterus leichten und mittleren Grades, Leberschwellung und Urobilinogenurie während und nach der Wismutbehandlung gesehen; aber vielfach blieb es zweifelhaft, ob es sich um das Aufflackern einer prä-existierenden syphilitischen oder nicht syphilitischen Lebererkrankung, um einen einfachen katarrhalischen Ikterus oder um einen durch Bi bedingten toxischen Ikterus handelte.

FOURNIER und GUÉNOT sahen solche Ikterusfälle; JEANSELME und BLAMOUTIER beobachteten bei einem Falle von vorausgegangenem, scheinbar abgeheiltem Ikterus eine HERXHEIMERSche Reaktion der Haut und ein Wiederpositivwerden der vordem negativen HAYSCHEN und GMELINSCHEN Proben für 24 Stunden, nach der ersten Einspritzung eines Wismuttartrats; Auftreten des Ikterus bei wohl nicht vorausgegangener Lebererkrankung sahen HUDELO und RABUT, DROUET, BÄCKER, NEUENDORF, BIRNBAUM, DREYER und NICOLAU und BLUMENTHAL; der letzte genau verfolgte Fall heilte in einem Monat ab. MAY teilt drei Fälle von Spätikterus nach Wismutbehandlung mit, wagt es aber nicht zu entscheiden, ob eine toxische Leberschädigung durch Bi vorlag, was ihm unwahrscheinlich erscheint. GALLIOT bemerkt, daß oft Patienten, die zu Wismutnebenerscheinungen neigen, geringfügige Leberstörungen aufweisen, ähnlich wie gegen Salvarsan empfindliche Menschen. Es gelang ihm bei einem Falle von Urticaria, die stets der Wismutinjektion folgte, durch Verabreichung von Leberpräparaten diese Hauterscheinungen hintanzuhalten. Eine Stütze für die Annahme GALLIOTS stellt der Fall von HOLZAMER und SCHULTZ-HEUBACH dar: Hartnäckiges, fast universelles Wismutexanthem mit folgender Lichenifikation bei Leberinsuffizienz. Der Anamnese nach hatte der Patient während seiner 3. Neosalvarsankur eine Leberanschwellung mit Ikterus und schweren Allgemeinerscheinungen durchgemacht. Es lag also eine schon vorher geschädigte Leber vor; es ist nicht sicher, ob das Wieder-aufflackern der Leberschädigung ebenso wie die Hauterscheinungen, auf die Wismutdarreichung zurückzuführen waren. DROUET empfiehlt zwar bei der Lebersyphilis eine vorsichtige Wismutbehandlung, aber bei Bi-toxischem Ikterus ist von der weiteren Wismutbehandlung Abstand zu nehmen.

Mehrere Autoren führen ganz summarisch die nach Wismut beobachteten hämorrhagischen Erscheinungen an den verschiedensten Organen auf Leberschädigungen zurück. In dieser Form ist diese Auffassung sicherlich nicht haltbar, denn manche hämorrhagischen Erscheinungen lassen sich zwanglos durch örtliche ulceröse Prozesse erklären, so die wenigen Beobachtungen von

Darmblutungen und auch bei einer Reihe anderer hämorrhagischer Erscheinungen, auf die ich später zurückkomme, handelt es sich wohl meist um rein örtlich bedingte Blutungen. Dagegen ist es sicher, daß eine vorausgegangene Leberschädigung die Ausscheidungsverhältnisse der anderen Eliminationsorgane ungünstig beeinflußt und so indirekt zu Wismutschädigungen führen kann (so vielleicht bei dem Falle MUNCKS und einem Fall von GATÉ und GARDÈRE).

Schwierig ist die Deutung des Falles von ALBERT: Die Patientin hatte etwa 6 Wochen nach einer Neosalvarsan-Bismogenolkur ein Lichen ruber verrucosus-ähnliches Exanthem, wohl ein Salvarsanexanthem, bekommen. Später eine zweite Neosalvarsan-Cyarsalkur. Die 3. Kur wurde mit intravenösen Wismulenspritzen begonnen. Nach drei Injektionen Ikterus; 14 Tage später Exitus letalis. Der Tod erfolgte an akuter gelber Leberatrophie, wie die Sektion bestätigte. Der Autor nimmt wohl mit Recht an, daß hier das Wismut die Lebererkrankung veranlaßte.

Wismut-Nebenwirkungen an Nieren und Harnwegen.

Eine mitunter vorkommende *Dunkelfärbung des Harns* als Folge der Wismutbehandlung fiel schon FOURNIER und GUÉNOT auf; der Urin wird einige Zeit nach der Entleerung erst grau, dann schwarz. Es bilden sich tiefdunkle Wolken und ein feinschwarzer Niederschlag, der nach einigen Autoren dem dunklen Niederschlag nach dem Kochen diabetischer Harne mit NYLANDERScher Lösung gleicht. NIN POSADAS sah nach der Injektion von 0,2 Wismut-Natrium-Kalium-Tartrat eine tiefe Olivenfärbung des Urins, ähnlich wie nach hohen Salolgaben; dieselben Angaben bei FRANKEL und MÜLLER. MILIAN und PÉRIN, die in ganz seltenen Fällen während der Wismutbehandlung eine Schwarzfärbung des eiweiß- und blutfreien Urins fanden, nahmen ursprünglich an, daß diese Färbung auf der Elimination feinsten Partikelchen metallischen Wismuts beruhe, welche das Nierenfilter passieren; aber das erst einige Stunden nach der Entleerung sich bildende Präcipitat kann, wie LEVADITI bemerkt, kein metallisches Bi sein, da dann der Urin schon bei der Entleerung schwarz sein müßte, sondern es handle sich wohl um Wismutsulfat. Nach LEVADITI bewirkt nach den Versuchen von FOURNIER und GUÉNOT die Bakterienflora des Urins die Bildung dieses Körpers. DÉMELIN, der einen abnormen Indolgehalt dieser Harne fand, nimmt an, daß das Wismut als Indoxylsulfat ausgeschieden wird; die Bakterien zersetzen diesen Körper und schlagen das Wismut als Sulfat nieder.

Ebenfalls eine Nebenwirkung, nicht eine Schädigung, ist die zuerst von FOURNIER und GUÉNOT festgestellte Polyurie bei mit Trépol behandelten Kranken, eine diuretische Wirkung, die auch andere Wismutpräparate zeigen. Bei den ersten relativ energisch behandelten Fällen handelte es sich um eine mittelstarke Polyurie von 2—4 Liter pro Tag (FOURNIER und GUÉNOT, AZOULAY, NIN POSADAS). Die Polyurie kommt nach intramuskulärer und intravenöser Injektion (DAY), nach löslichen und unlöslichen, intramuskulär injizierten Präparaten vor (BOESCH, LORTAT-JACOB, FRANKEL). Nach BLUM ist bei der Wismutdiurese, wie bei der Quecksilberdiurese, der Chlornatriumgehalt des Urins unter dem Einflusse des Diureticums erhöht, die Harnstoffmenge vermindert. Die Harnstoffverminderung erfolgt wahrscheinlich durch eine direkte Einwirkung auf die Nierenzelle und ist wohl keine sekundäre Wirkung der vermehrten Wasser- und Chlornatriumdiurese (BLUM). Die Diurese nach Wismutpräparaten ist so energisch, daß sie zu therapeutischen Zwecken Verwendung finden kann. (ROBITSCHHECK, PAVLOVIĆ, MOLNÁR, LENŠIĆ.) ROBITSCHHECK verwendet als Diuretica: Spirobismol, Bismosalvan, Bismoluol und Bismuto-Yatren.

Das Verständnis der rein toxischen Nierenschädigungen wurde durch eine Reihe tierexperimenteller Arbeiten gefördert, die schon an anderer Stelle

ausführliche Erwähnung fanden. Hier sei nur bemerkt, daß die Nierenschädigungen nach diesen Versuchen (BLUM, KOLLERT, STRASSER und ROSNER, LUCKE, BALDWIN und KLAUDER, RATHERBY und RICHARDS) sich vor allem an den Epithelien der Tubuli contorti abspielen, welche alle Degenerationsstufen von der feinkörnigen Trübung bis zur Nekrose aufweisen. KOLLERT, STRASSER und ROSNER erklären nach Versuchen an mit toxischen Dosen behandelten Kaninchen und nach ihren Erfahrungen mit Trépol beim Menschen die durch Wismut an der Niere entstehenden Veränderungen als eine Nephrose, die nur den teilweisen Symptomenkomplex der wahren Nephrosen aufweist — denn ihr fehlen die zugehörigen Kardinalsymptome der hochgradigen Albuminurie und der Ödeme. Die Wismutnephrose läßt ferner eine Vermehrung des Fibrinogens im Plasma, eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und eine Vermehrung des Cholesteringehaltes des Serums vermissen; in Anlehnung an die Nomenklatur ASCHOFFS sei die Nierenschädigung durch Wismut, die nur eine degenerative Reizung des Nierenfilters ohne Einfluß auf das Allgemeinbefinden darstelle, als *Nephropathia bismutica* zu bezeichnen. Bei der enormen Regenerationsfähigkeit des epithelialen Gewebes dürfte meist eine vollständige Wiederherstellung eintreten, so daß der Prozeß nicht zu ernst zu nehmen sei; allerdings sei bei vorher stattgehabter Nierenschädigung von der Anwendung des Wismuts abzusehen.

In der Literatur haben die Nebenwirkungen an den Nieren besondere Aufmerksamkeit gefunden, und die meisten Arbeiten über Wismut lassen mindestens kurze Angaben über die Harnbefunde nicht vermissen. Diese Angaben ergeben im allgemeinen ein viel harmloseres Bild der Nebenwirkungen des Bi am uropoetischen Apparat, als manche Tierversuche hätten erwarten lassen. Beim Menschen läßt sich bei den in der Syphilistherapie üblichen Dosen eine Stufenleiter der Schädigungen aufstellen, die mit der Abstoßung manchmal sehr reichlicher Epithelien beginnt; ein zweites Stadium stellt der Befund ebenfalls oft sehr zahlreicher, meist hyaliner, seltener granulierter Zylinder im Harn dar; die dritte Stufe ist durch das Auftreten von Eiweiß im Urin gekennzeichnet. Der Eintritt der meist allein durch das pathologische Harnsediment erkennbaren Nierenschädigung ist in hohem Grade abhängig von der Resorptionsmenge und damit von der Dosis und der chemischen Struktur des verwendeten Präparates. Genau wie für die Mundschädigungen nach Bi ist auch für die Nebenwirkungen an der Nieren neben dem Einfluß höherer Dosen auch der gehäufte Injektionen sicher gestellt (NICOLAU und BLUMENTHAL, FELKE u. a.), und die Praxis der Syphilisbehandlung hat diesen Abhängigkeiten ebenso Rechnung zu tragen, wie den Ergebnissen der Untersuchungen LOMHOLTS, daß die verschiedenen Präparate zu ganz verschiedenem Prozentsatz — im Gegensatz zu der Elimination durch den Darm — den Körper verlassen. Am wenigsten belasten die Hydroxyde die Nieren, in höherem Grade die Jod-Chinin-Wismutverbindungen, noch mehr die Wismuttartrate. Auch HERMANN und NATHAN geben an, daß das an Jodchinin gebundene Wismut den Körper zum größten Teil durch den Darm verläßt, während andere Verbindungen, die „ein leichter bewegliches Bi enthalten“, viel eher zur Bildung harnlöslicher Salze neigen und daher vorzugsweise durch die Nieren zur Ausscheidung kommen. Dementsprechend hat auch HEIMANN-TROSSIEN nach Bismogenol (trotz der geringeren Gesamt-Bi-Dosis) viel häufiger pathologische Sedimentbefunde auftreten sehen, als nach Spirobismol. Sehr deutlich geben die Statistiken von MRAS und KOHANE das Auftreten von Nierenschädigungen in ihrer Abhängigkeit von der chemischen Natur der Präparate, von der Dosierung, von der Art der Darreichung — intravenös oder intramuskulär — wieder. LÖHE und ROSENFELD beobachteten, daß 80% der bei Wismutbehandlung auftretenden

Albuminurien in die Wintermonate fielen. Wenn auch Erkältungskrankheiten die Zunahme der entzündlichen Nierenerkrankungen in dieser Jahreszeit gut erklären, so sei doch vielleicht auch die Neigung der Capillaren zu Angiospasmen mit langsamer Strömung während der Wintermonate zu berücksichtigen.

Zu berücksichtigen ist ferner die zuerst von BLUM, später auch von anderen Seiten (FELKE, SIMON) festgestellte Tatsache, daß stärkere Albuminurien nach Bi mit schweren Schädigungen der Mundhöhle und manchmal auch des Darmtractus auffallend häufig zusammenfielen, resp. daß die Schädigungen der Verdauungsorgane denen der Nieren vorausgingen. BLUM nimmt an, daß die Erschwerung der Ausscheidung durch den Verdauungstractus eine stärkere Ausscheidung durch die Nieren zur Folge habe und daß dann die Überlastung der Niere das Auftreten der Nierenschädigung bedinge. Diese Annahme steht ganz im Einklang mit der größeren Gefährdung der Niere durch Präparate, die weniger durch den Darm ausgeschieden werden und zeigt, daß die Sedimentbefunde im Harn ein gut verwertbares Reagens für das die Nieren passierende Bi darstellen (MRAS). BLUM, LEVADITI, FELKE und SIMON weisen ferner darauf hin, daß die größere Bereitschaft der Niere bei Vorhandensein einer Wismutstomatitis Schädigungen aufzuweisen, auch dadurch bedingt sein kann, daß durch die erkrankte Schleimhaut leichter pathogene Keime in den Körper gelangen, daß also die Wismutstomatitis die Ursache einer infektiösen Nephritis bilden kann, und ENGELHARDT konnte bei zwei Fällen nach Bi-Behandlung eine echte hämatogene Nephritis durch den Nachweis der Staphylokokken im Ureteren- und Katheterurin sicher stellen, also für diese Annahme die sichere Grundlage geben; vielleicht gehört auch die von DREYER beobachtete Pyelitis nach Bi hierher. Von der prognostisch viel günstigeren Nephropathia bismutica ist diese echte hämatogene Nephritis als mehr indirekte Wismutschädigung streng zu scheiden. Die für den Allgemeinzustand weniger schwer zu bewertende Epitheliurie und Zylindrurie, die direkte Wismutschädigung der Niere, zeichnet sich nach HEIMANN-TROSSIEN auch dadurch aus, daß trotz fortgesetzter Bi-Behandlung der pathologische Sedimentbefund sich in der Mehrzahl der Fälle wieder bessert, daß also — im Gegensatz zur Quecksilberbehandlung — eine Art Gewöhnung der Niere an die durch das Bi gesetzte Schädigung eintritt.

Wie erwähnt, beginnt die Wismutnephrose mit einer Ausscheidung von Epithelien; diese zahlreichen, im frisch gelassenen Harn gleichmäßig suspendierten Epithelien lassen sich nach FELKE schon makroskopisch dadurch erkennen, daß sie dem Harn eine eigentümlich schillernde Trübung verleihen. KOLLERT, STRASSER und ROSNER stellten nach Einspritzung von 10—12 cm Trépol ein reichliches Sediment aus polygonalen granulierten, teils isolierten, teils gruppierten Epithelien, Epithelzylindern und manchmal auch granulierten Zylindern fest. In den Epithelien fehlen Fettkörnchen. Als „Wismutzellen“ bezeichnet GRÜNBLATT 15—20 μ große, polymorphe gekörnte Zellen mit einem zentral oder peripher gelegenen, stark lichtbrechenden Einschuß; die Zellen geben keine Fettreaktion; die Einschlüsse lassen sich mikrochemisch durch die Reaktion mit 30%iger Jodkalilösung und Essigsäure als wismuthaltig nachweisen: gelbgrünliche Färbung; sie kommen durch die Einwirkung des Wismuts auf die Nucleinsäure des Zellkernes zustande (GRÜNBLATT). In den übrigen Epithelien ist Wismut nicht nachweisbar, nur in diesen „Wismutzellen“, die auch BRYTSCHIEFF und HEIMANN-TROSSIEN fanden; nach FELDMANN treten diese Wismutzellen beim Kaninchen, ebenso wie die Zylindrurie, um so eher auf, je höher die Dosis ist. Im Stadium der einfachen Epitheliurie sind auch vereinzelte rote Blutkörperchen im Harn zu finden. Die ein erhöhtes Stadium der Nierenschädigung kennzeichnende Zylindrurie kann, wie erwähnt, auch bei Fortsetzung der Wismutbehandlung verschwinden, dann bleibt noch längere

Zeit eine verstärkte Epitheliurie zurück. Die Autoren, die regelmäßige Sedimentkontrollen anstellten, geben an, daß die Fälle mit Zylindrurie an Zahl gegenüber den Fällen mit einfacher Epitheliurie zurücktreten. Bei der Zylindrurie handelt es sich vorwiegend um granulierten Zylinder, deren Zahl manchmal sehr groß sein kann und um spärliche hyaline Zylinder (LEVADITI); neben diesen Formelementen finden sich auch einige Leukocyten und vereinzelte rote Blutkörperchen, die einige Untersucher allerdings ganz vermißten. Derartige Untersuchungen stammen außer von den ersten französischen Untersuchern von FELKE, SCHREUS, MRAS, KOLLERT, STRASSER und ROSNER u. a. Noch seltener ist eine Albuminurie festzustellen, die einige Autoren ganz vermißten. FOURNIER und GUÉNOT sahen bei ihren zahlreichen Kuren nur selten leichte und stets vorübergehende Eiweißausscheidungen. LICHTENBERG beobachtete unter 65 mit Nadisan, Spirobismol, meist mit Bismogenol behandelten Fällen bei einem Drittel der Fälle meist leichte Nierenschädigungen: Epitheliurie, Zylindrurie, Albumen und Erythrocyten. Bei drei mit Bismogenol behandelten Fällen verschlechterte sich der Zustand, als trotz des während der Kur aufgetretenen pathologischen Sedimentbefundes Bi weiter gegeben wurde. Aber auch diese Fälle sind kaum als besonders schwere zu bezeichnen. Unter den Fällen, welche die Ansicht BLUMS stützen, daß besonders hochgradiger Albumengehalt des Urins mit Schädigungen der Mund- und Darmschleimhaut im ursächlichen Zusammenhang stehen, ist der schwerste Fall eine Beobachtung BLUMS selbst: nach schwerer Stomatitis Albuminurie mit epithelialen, granulierten und hyalinen Zylindern; Albuminurie und Zylindrurie schwanden nach 20 Tagen.

Bei einigen Fällen wurde die Nierenschädigung als HERXHEIMERSche Reaktion gedeutet.

Hierher gehört ein Fall SIMONS: Nach vier Injektionen von 0,2 Wismuthydroxyd starke Albuminurie mit heftigen Kopfschmerzen und rasch vorübergehenden urämischen Delirien. Abklingen der Nephritis in 3 Wochen; die wieder aufgenommene Wismutbehandlung wird gut vertragen. Eine ähnliche Beobachtung teilt BÜELER mit. Auch einige weitere Fälle aus der Literatur könnten in dieser Weise gedeutet werden; den schwersten Fall dieser Art repräsentiert die Beobachtung SIMONS.

Nur folgende Fälle von rein toxischer Wismutschädigung der Niere können als ernster bezeichnet werden: Bei 4 Patienten NEUENDORFS traten nach Bismogenolbehandlung Nierenschädigungen mit Kopfschmerzen, starker Eiweißausscheidung, granulierten Zylindern, Leukocyten, Nierenepithelien und vereinzelten roten Blutkörperchen auf; bei dreien dieser Fälle war weder eine Stomatitis noch eine Darmschädigung vorausgegangen. Zwei der 4 Fälle zeigten nach vierwöchentlicher Dauer noch eine ungenügende Konzentrationsfähigkeit, die beiden anderen Fälle waren klinisch geheilt. Ein Patient NADELS bekam nach der 2. Airolspritze (2 ccm einer 12 $\frac{0}{100}$ igen Airolsuspension in Olivenöl) eine akute Nephritis mit starkem Ödem des Gesichtes und der unteren Extremitäten, Ascites und Anasarka am Scrotum; Eiweißgehalt 2 $\frac{0}{100}$; im Sediment neben Nierenepithelien und wenigen Leukocyten viele hyaline und granulierten Zylinder. Ansteigen des Eiweißgehaltes (wohl infolge eines Diätfehlers) auf 12 $\frac{0}{100}$. In den nächsten Tagen Verringerung der Harnmenge. Nach 10 Tagen Ödeme geschwunden; kein Eiweiß im Urin; erneute Airolbehandlung führt wieder zu reichlichem Albumengehalt des Urins, nachdem ein lösliches Wismutpräparat (Luatol) ohne Nierenreizung vertragen wurde. Später konnte Hg salicylicum ohne Schädigung gegeben werden, so daß eine völlige Abheilung der Nephritis anzunehmen war.

Zwei Todesfälle nach Wismutbehandlung, bei denen die Nierenschädigungen in dem Vordergrund standen, sollen hier Erwähnung finden, es sind dies der Fall von AUBERTIN und DESTOUCHES und der Fall GALLIOTS:

Der 37jährige Patient von AUBERTIN und DESTOUCHES, bis auf seine vor fünf Jahren erworbene Lues völlig gesund (niemals früher Zeichen einer Nierenschädigung), bekam nach einer einzigen Injektion von Quinby schon am nächsten Tage eine schwere Stomatitis mit schweren Ulcerationen der Mundhöhle und sehr ausgesprochenen Funktionsstörungen: Dysphagie, Erschwerung der Phonation. Die Stomatitis besserte sich trotz Behandlung nicht; die Ulcerationen nahmen einen nekrotischen Charakter an. Am 4. Tage Oligurie; in 24 Stunden 250 ccm blasser, nicht blutiger Harn mit einem Albumengehalt von 0,5 pro Liter. Kein Ödem, keine Kopfschmerzen, keine Darmerscheinungen. Die Oligurie ging

schließlich in Anurie über. Blutharnstoff am 9. Tage, an dem der Exitus erfolgte, 4,70 g. Keine Sektion. GALLIOTS Patient, der mehrere Wismutkuren gut vertragen hatte, bekam nach der 5. Injektion von Wismutcarbonat plötzlich eine schwere Hämaturie. Die Blasenblutungen dauerten fort. Keine Stomatitis, kein Fieber. Exitus im Koma nach 8 Tagen. Der Patient hatte 6 Wochen vorher eine schwere Grippe durchgemacht; vielleicht lag eine nicht erkannte Grippenephritis vor.

MILIAN nimmt für GALLIOTS Fall eine infektiöse Nephritis an, wofür auch einige von GALLIOT beobachtete ekchymotische Flecken, wohl die Zeichen einer infektiösen Purpura, sprechen; auch bei dem Falle von AUBERTIN und DES-TOUCHES handelte es sich nach MILIAN wohl um eine infektiöse Erkrankung; dafür spricht die gangränöse Stomatitis. Natürlich würde auch bei Annahme dieser sehr naheliegenden Erklärung für diesen Fall immerhin eine Wismutschädigung, bei der die Stomatitis die primäre Nebenwirkung darstellte, vorliegen, Fälle, wie sie in leichterer Form von BLUM, ENGELHARDT und VILANOVA beobachtet wurden. Der Fall GALLIOTS liegt weniger klar, auch wenn man GALLIOTS Angaben, daß die Injektion sehr schmerzhaft war, eine starke Blutung an der Injektionsstelle erfolgte, und die Injektion wohl in ein Gefäß geschah, mit berücksichtigt.

Über Nierenschädigungen durch gleichzeitige Behandlung mit Wismut und Neosalvarsan wissen wir wenig; daraus ist zu schließen, daß diese vielgebrauchte kombinierte Behandlung die Nieren nicht in zu hohem Grade mehr als die einfache Wismutbehandlung gefährdet. Erwähnenswert ist allein der Fall von MUNTER und STEINITZ, der allerdings eine schon vorher geschädigte Niere betraf:

Bei dem an einer alten Nephritis leidenden Patienten trat unter dem Einfluß einer Neosalvarsan-Wismutbehandlung nach drei Neosalvarsaninjektionen von 0,15–0,3 und drei Injektionen von 0,06 Bisuspen intramuskulär eine schwere Blutschädigung (Hämolyse in vivo mit Methämoglobinurie) mit eigenartigen, schmerzhaften, chronischen Krampfzuständen der Beinmuskulatur auf. Dann verschwanden die Symptome der Blutschädigung; eine Nierenerkrankung trat in den Vordergrund und führte unter urämischen Erscheinungen nach siebentägiger Krankheitsdauer zum Tode.

Die Nierenschädigungen als Folge einer Wismutbehandlung sind nach dem Vorhergehenden ganz verschieden zu bewerten. Die Mehrzahl der Fälle gehört der Nephropathia bismutica an und ist im allgemeinen als eine leichte Nebenwirkung zu bezeichnen; nur sehr selten gibt sie die Grundlage für ein bedrohlicheres Krankheitsbild ab; es ist ganz auffallend, wie selten bedrohliche, schwere Zustände sich aus ihr entwickeln. Nierenschädigungen vorübergehender Natur, auf der Grundlage der HERXHEIMERSchen Reaktion, stellen ebenfalls nicht zu schwer zu bewertende Schädigungen dar. Wir wissen aus mehreren Mitteilungen, daß Wismut mit Nutzen bei syphilitischen Nephritiden gegeben wurde; Fälle mit durch Syphilis geschädigten Nieren verlangen demnach zunächst nur ein besonders vorsichtiges Vorgehen. Die bakteriellen Nephritiden bei Wismutbehandlung, die durch Infektion von einer durch Bi geschädigten Mund- oder Darmschleimhaut aus entstanden sind, stellen schwere und ernst zu nehmende Wismutfolgen dar.

Über *Nierenstörungen bei Behandlung der Lues congenita* liegen wenige Angaben vor. FRANK verwendete Tarbis; drei Kinder bekamen Nierenstörungen; eines derselben starb; die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab interstitielle Infiltrate, wie bei unbehandelten syphilitischen Nieren, daneben eine Degeneration der Tubuli contorti, die stellenweise bis zu vollständiger Nekrose vorgeschritten war. Ein 3½monatlicher Säugling STOYERS bekam eine leichte hämorrhagische Nephritis, die nach 5 Tagen abklang, und der eine mittelschwere Pyelocystitis folgte. LEVY und SELTER stellten bei einigen Fällen pathologische Befunde fest: hyaline und granuliert Zylinder, Leukocyten und Erythrocyten; aber diese Veränderungen verschwanden bei allen Fällen nach 2–3 Tagen, ohne daß die Kur unterbrochen wurde; die Autoren nehmen lokale HERXHEIMERSche Reaktionen der Nieren an. Bei einem Falle, der an einer Bronchopneumonie starb, ergab die histologische Untersuchung der Nieren einen ganz normalen Befund. Nur bei einem ihrer Fälle, bei dem mit

der Dosierung nach ihrer Ansicht zu schnell gestiegen wurde, trat vorübergehend Albumen auf; dem Verlaufe nach handelte es sich um eine leichte Nierenschädigung.

ENGELHARDT konnte bei einer Anzahl von Fällen von Albuminurie nach Bi cystoskopisch Schädigungen der Blasenschleimhaut feststellen, die das Vorhandensein des Eiweißes erklärten. Das cystoskopische Bild zeigte stärkere Rötung und Auflockerung der Schleimhaut, die trübe und sammetartig war und ein deutliches Gefäßnetz nicht erkennen ließ. Der Vergleich zwischen Blasenkatheterurin und Ureterenurin gestattete bei diesen Fällen den Ausschluß einer auch nur geringfügigen Nierenschädigung und die Annahme einer einfachen Cystitis. ENGELHARDT nimmt an, daß die Cystitiden durch die Reizwirkung des wismuthaltigen Harnes bedingt waren; es könnte aber auch nach ENGELHARDT das mit Vorliebe in den Capillarendothelien deponierte Metall Ernährungsstörungen der Schleimhaut verursacht haben. Diesen Beobachtungen nach kann es bei der Wismutbehandlung ohne jede Nierenschädigung zu einer *Wismutcystitis* kommen, die, meist lediglich durch den cystoskopischen Befund und die Albuminurie gekennzeichnet, nur dann an Bedeutung gewinnen kann, wenn zu dieser primären Schädigung noch eine bakterielle Infektion hinzutritt. Auch zwei Fälle dieser letzten Art teilt ENGELHARDT mit; die Befunde zeigen, daß die Wismutbehandlung neben den sicher wenig bedeutungsvollen toxischen Nebenerscheinungen auf indirekte Weise zu infektiösen Schädigungen der ableitenden Harnwege — ebenso wie der Nieren — den Anlaß geben kann.

Es wird mehrfach darauf aufmerksam gemacht, daß schon bestehende Nierenerkrankungen nicht syphilitischer Natur eine strenge Kontraindikation gegen die Wismutanwendung überhaupt darstellen.

Ein Fall SPACKS, der eine chronische Nephritis und geringgradige Albuminurie aufwies, bekam nach Trépol eine auf 15⁰/₀₀ gesteigerte Eiweißausscheidung.

Aber es sei bemerkt, daß bei von vorneherein geschädigten Nieren — wenn eine syphilitische Nierenerkrankung nicht vorliegt — von den drei zu Kuren verwendbaren Mitteln, dem Hg, dem Salvarsan und dem Wismut, das Wismut keineswegs das die Nieren am meisten gefährdende Mittel darstellt. Wenn Hg die Nieren ungünstig beeinflußt, so geschieht dies meist in bedrohlicherer Weise, als dies bei den Wismutpräparaten bisher beobachtet wurde; die Salvarsanpräparate haben öfters bei mangelhafter Funktion der Eliminationsorgane toxische Wirkungen in schwerster Weise erwiesen. Ich glaube, daß man unter solchen Umständen den Wismutpräparaten manchmal den Vorzug geben wird. Natürlich erfordert eine Wismutbehandlung bei geschädigten Nieren besondere Rücksichtnahme auf dieses Organ, regelmäßige Sedimentuntersuchung, eventuell Funktionsprüfung während der Kur, vor allem aber die Wahl von Präparaten, die eher durch den Darm zur Ausscheidung kommen; doch darüber ist in den Abschnitten: „Wismut, Chemisches und Experimentelles“ (dieser Band LOMHOLT) und „Praxis der Wismutbehandlung“ (dieser Band H. MÜLLER) das Nötige mitgeteilt.

Von einer sorgfältigen Kontrolle des Harnes entbinden uns auch die Tatsachen nicht, daß die Nephropathia bismutica fast nie zu schweren Nierenschädigungen Anlaß gibt, und daß bei einem großen Prozentsatz der Fälle eine Gewöhnung der Niere an das Wismut stattfindet. Ob wir gelegentlich die Kur für einige Zeit aussetzen, die Dosen kleiner wählen, die Pausen zwischen den Injektionen verlängern, ein anderes Wismutpräparat wählen, wird sich immer nur nach besonderer Prüfung des einzelnen Falles entscheiden lassen. Daß es in der Tat gelingt, durch eine zweckmäßigere Organisation der Kur die Nierennebenwirkungen mehr in den Hintergrund treten zu lassen, lehrten uns schon die Arbeiten von FELKE. Bei hämatogener infektiöser Nephritis auf der Grundlage von Schleimhautschädigungen des Verdauungstractus und bei der seltenen

Steigerung der Nephropathia bismutica zu einer eigentlichen Nephrose kommen neben der Sistierung der Behandlung die allgemeinen diätetischen und arzneilichen Vorschriften für die Nierenbehandlung in Betracht.

Wismut-Nebenwirkungen an der Haut.

Die Mannigfaltigkeit der nach der Wismutbehandlung auftretenden Hauterscheinungen erschwert eine brauchbare Einteilung, welchem Prinzipie man auch die bekannt gewordenen Schädigungen unterordnen will. Die Unterscheidung nach klinischen Typen gestattet auch nur eine ungefähre Übersicht, denn wir haben es vielfach mit fließenden Übergängen zwischen den einzelnen Gruppen zu tun. Die von HUDELO und RABUT als erste Gruppe zusammengefaßten JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktionen haben auf der Haut als Schädigungen nur eine untergeordnete Bedeutung. Die zweite Gruppe dieser Autoren: subjektive Störungen ohne objektive Erscheinungen sind nur kurz zu berücksichtigen; die meisten Fälle von Pruritus stellen nur Vorläufer objektiv wahrnehmbarer Hautveränderungen dar. Die eigentlichen Exantheme nach Bi werden vielfach als Früh- und Spätexantheme geschieden. Auch diese Einteilung hat nur einen bedingten Wert, denn die Schwere des Exanthems wird weniger durch das Auftreten nach kleineren oder größeren Bi-Mengen bestimmt, als durch die Bi-Empfindlichkeit des betroffenen Individuums, und die leichteren Fälle — meist sog. Frühexantheme, gehen klinisch ganz allmählich in die schwereren Formen — teils Früh-, teils Spätexantheme — über. Ich beschreibe im folgenden in Anlehnung an die Einteilung BÜELERS die einzelnen Formen nach grobklinischen Charakteren, um einige besonders schwere Fälle und einige eigenartige Formen gesondert hervorzuheben.

Die Bewertung einiger während einer Wismutbehandlung aufgetretenen Exantheme wird dadurch erschwert, daß die Toxidermien nach kombinierter Behandlung erschienen, manchmal bei gleichzeitiger Bi- und Hg-Behandlung, noch häufiger nach gleichzeitigem Gebrauch von Bi- und Salvarsanpräparaten. Aus diesem Grund müssen gerade einige besonders schwere Fälle in ihrer Beziehung zum Bi mit einem Fragezeichen versehen werden. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß vielfach die Wismutexantheme bei Patienten auftraten, die früher nach Sarvarsan und Hg mit Toxidermien geantwortet hatten, daß also relativ häufig eine gleichzeitige Überempfindlichkeit der Haut gegen Salvarsan, resp. Hg und Bi vorkommt, resp. daß die Toxidermie durch ein Antisyphiliticum die Haut für ein *anderes* sensibilisiert.

Mehrfach wurde einfacher Juckreiz ohne objektive Erscheinungen nach Bi festgestellt. HUDELO und RABUT geben an, daß sie Juckreiz ohne objektive Erscheinungen, seltener verallgemeinert, häufiger lokalisiert, sei es an der Stelle der Injektion, sei es an anderen Stellen mehrfach beobachteten; der Juckreiz geht meist schnell vorüber, kann aber auch länger anhalten. Einer ihrer Patienten bekam nach jeder Injektion unerträgliche Schmerzen in der Anosakralgegend. Ein Patient MAYRS bekam nach fünf Bismogenolspritzen Juckreiz an den Penisherden (HERXHEIMERSche Reaktion?). ALEIXO bemerkt, daß zahlreiche Patienten Juckreiz nach der Injektion von Bi salicylicum bekamen (bei dem von ALEIXO zitierten Fall LEPINAYS handelt es sich um eine Urticaria nach Jodehinwismut, nicht um einfachen Pruritus). LEGEWIE berichtet über eine durch unerträglichen Juckreiz eingeleitete universelle Purpura nach Bismogenol. Von starkem Juckreiz werden auch manche andere Eruptionsformen eingeleitet.

Urticaria, meist in Form kurzdauernder Ausbrüche, wurde häufig beobachtet: von TRYB und BEUTL nach Trépol, von LEPINAY nach Quinby, von GALLIOT nach kolloidalem Bi und Wismuthydroxyd, von FUERESZ nach Bismosalvan,

von STERLING und PAWLAS nach Luatol, von NAVARRO und BEJARANO nach Bismutprotein, einer Lösung von Kalium-Natrium-Bismuttartrat in Milch, von FOUQUET und MACHOU nach Quini-Bismut, von MÜLLER, BLASS, KRATZEISEN nach Nadisan, von NEUENDORF, LEISSNER und REICHENBÄCHER, SMECHULA, SLOTH nach Bismogenol, von HELFER nach Mesurol, von GRUND nach Kalium-Wismut-Tartrat.

Es können also die verschiedensten Wismutverbindungen, lösliche, wie unlösliche Präparate, Anlaß zu urticariellen Schüben geben. Meist treten die Urticariaschübe erst nach mehreren Injektionen, der dritten bis fünften, auf, aber sie wurden auch schon nach der ersten Injektion und relativ geringen Dosen gesehen. Mehrfach wiederholten sie sich bei weiteren Injektionen, um nach und nach an Intensität abzunehmen. Manchmal begleiteten sie meist geringe Allgemeinerscheinungen, wie mäßige Abgeschlagenheit und Fieber. Bei einem Falle von LEISSNER und REICHENBÄCHER kam es eine Woche nach Wiederaufnahme der Wismutbehandlung, nachdem die vorherige Injektion zu einer deutlichen Urticaria geführt hatte, zu einem Fieberanstieg ohne Quaddelbildung. Das allmähliche Schwächerwerden der urticariellen Schübe verdeutlicht ein Fall LEPINAYS: nach 2 ccm Quinby ausgebreitete Urticaria mit Fieber bis zu 38,5°. Abheilung in 4 Tagen; eine Woche später Injektion eines löslichen Salzes mit sehr kleiner Bi-Dosis (0,015 Bi). Die Latenzzeit ist entsprechend der schnelleren Resorption auf einige Stunden verkürzt; die Urticaria klingt schon nach 3 Stunden ab; nach der dritten Injektion dieselben Erscheinungen. Nach HUDELO und RABUT ist die Urticaria nach Bi zuweilen von Fieber und Ödemen begleitet; sie verschwindet durchschnittlich nach 10–12 Stunden, dauerte jedoch bei einem Falle GALLIOTS 10 Tage. Mehrfach wurde eine Urticaria durch die JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion eines syphilitischen Exanthems vorgetäuscht, so der später zu erwähnende Fall CIPRIANIS.

Die von NAGEL beobachtete elephantiasische Anschwellung an Scrotum und Penis bei eiweißfreiem Harn nach der 12. Bismogenolinjektion (zugleich Fieber bis zu 40,3°, Schwindelanfälle, Kopfschmerzen) ist in ihrem Wesen nicht ganz erklärt; die Verdickung blieb unverändert weiter bestehen; nach wiederholter Injektion 14 Tage später wieder Schüttelfrost und Fieber. Den urticariellen Ausbrüchen stehen kurzdauernde Erytheme nahe: HUDELO und RABUT: nach intravenösen Injektionen von Sigmuth und kolloidalem Wismut einige Stunden dauernde Erytheme; GALLIOT: rasch verschwindende Flecken nach zwei Injektionen von Benzo-Bi bei einem Säugling von 6 Monaten. Das fixe Erythem SCHMITZERS, welches nach jeder Injektion von Jodchininwismut am Handrücken auftrat, ist entsprechend der Auffassung SCHMITZERS als Chininexanthem anzusehen (der Patient bekam früher nach Chinin intern dieselben Erscheinungen). Dasselbe gilt für die Beobachtung von MGBROV und OREČKIN, bei der ebenfalls die Empfindlichkeit gegen Chinin sicher gestellt war, während bei FREIS nodösem Exanthem nach Salvarsan und Spirobismol es fraglich ist, ob Bi oder eine der anderen Komponenten des Spirobismols, Chinin bzw. Jod, das nodöse Exanthem verursachte. Dagegen ist der Fall GATÉS: Gesichtsoedem nach 0,15 und 0,3 Novarsenobenzol, nach 5 Tagen abklingend; 8 Tage später erneutes Gesichtsoedem nach einer Jod-Chinin-Wismutinjektion, 2 Tage später Urticaria — wohl als Wismuturticaria aufzufassen. GRUNDS siebenjährige Patientin bekam dreimal, immer eine Woche nach der intramuskulären Injektion von 0,1 Jod-Chinin-Bismutat, *an der Stelle der Einspritzung* einen leicht erhabenen, indurierten, dunkelroten, nicht schmerzenden, nicht juckenden Krankheitsherd.

Purpura nach Bi kann sowohl in Form einer diskreten Pünktchenaussaat (FOURNIER und GUÉNOT, SIMON und BRALEZ, BAUM), oder in Form größerer

Herde (bei MÜLLER nach Nadisan, bei HUDELO und RABUT nach Muthanol), auftreten. Die von HUDELO und RABUT beobachtete Purpura war auf die oberen Extremitäten beschränkt. Bei dem schon erwähnten Falle von LEGEWIE: universelle Purpura, eingeleitet und begleitet von heftigen Kopfschmerzen, führt LEGEWIE die Kopfschmerzen auf eine Purpura der Meningen oder eine HERXHEIMERSche Reaktion zurück. Bei HEIMBURGERS Patientin erfolgte die Urticaria im Anschluß an eine schwere hämorrhagische Gingivitis und Glossitis.

In die Purpuragruppe gehören auch die Beobachtungen STERNBERGS: Der erste Fall war allein mit Bi behandelt (Casbis und ein nicht genanntes Bi-Präparat), die anderen Fälle traten nach einer kombinierten Casbis-Salvarsankur auf. Das Exanthem erschien in Form unregelmäßig gestalteter, blaßrot bis dunkelbraunrot gefärbter Hautpartien, in denen der Glasdruck punktförmige Blutungen erkennen ließ. Die Fälle erinnerten an die sog. Stauungsdermatosen, an DARIERS „dermite jaune d'ocre“ an den Unterschenkeln, auch etwas an die Purpura annularis teleangiectodes MAJOCCHI. Die Hauterscheinungen verschwanden bei Fortsetzung der Behandlung spontan. Mikroskopisch: zellige Infiltration mäßigen Grades im Corium, besonders um die erweiterten Blutgefäße und perivasculäre kleine Blutungen. Vielleicht gehört auch ein Fall von WIRZ in diese Gruppe: nach drei Wismutinjektionen verstreut am Körper pfennig- bis handtellergröße Hämorrhagien in Form von Sugillationen. Die gleichen Blutungen traten auch nach einer alleinigen Salvarsaninjektion auf, während vordem Salvarsan anstandslos vertragen wurde.

Über das Auftreten *skarlatiniformer Exantheme* berichten eine Anzahl von Autoren. BUY WENNIGER und GRÖN sahen derartige Exantheme nach Trépol, der erste nach 10 ccm Trépol in einer Woche, der zweite nach der fünften Injektion. Ähnliche Beobachtungen nach Nadisan von MÜLLER, BLASS und KRATZEISEN, nach Quinby und Jodchinwismut von LÉVY-FRÄNKEL; das letzte trat nach der zweiten Injektion auf und ging in eine Purpura über. Bei einem Falle GALLIOTS entstanden in der Nähe der Injektionsstelle nach der zweiten Injektion Benzo-Bi schnell abheilende skarlatiniforme Plaques; 14 Tage später ähnliche Herde an beiden Oberschenkeln. JÄHNKE und SCHÄCKER teilen skarlatiniforme Exantheme nach Bismogenol, DECROP nach Muthanol mit. PAWLAS sah nach Luatol mehrere unter hohem Fieber auftretende scharlachartige Exantheme, die ohne ernstliche Folgen abheilten. Ein sehr stark juckendes skarlatiniformes Exanthem nach Muthanol, das sich über den ganzen Körper ausbreitete, um nach 14 Tagen abzuheilen, teilen FOUQUET und MACHTOU mit. HUDELO und RABUT bemerken, daß die skarlatiniformen Exantheme im allgemeinen zu den Frühexanthenen gehören, jedoch von längerer Dauer sein und in Purpura und nässende Exantheme übergehen können. Solche zögernd abheilende Eruptionen beobachteten FOUQUET und MACHTOU mehrere Male. Die Exantheme traten nach Quinio-Wismut und Muthanol teils als erythemato-squamöse Plaques verschiedener Lokalisation, teils als juckende skarlatiniforme Exantheme auf und heilten manchmal langsam ab. Teilweise waren die Eruptionen durch das Auftreten kleiner Bläschen kompliziert. Meist traten diese langsam abheilenden Exantheme am Ende der Behandlung auf, nachdem die Patienten 16–20 Injektionen erhalten hatten. Bei einem Falle, der gleichzeitig Quinio-Wismut und Hg cyanatum bekommen hatte, trat als fein vesiculäre Eruption beginnend eine desquamative skarlatiniforme Erythrodermie auf, die den Typus einer exfoliierenden Dermatitis annahm.

MÜLLER und ENGELHARDT berichten über Exantheme, die einen mehr morbilliformen Charakter trugen. GASTOU und PONTOIZEAU sahen nach der dritten Injektion von 3 ccm kolloidalem Wismut ein leicht juckendes papulo-

squamöses Exanthem mit Einzelefflorescenzen bis zu 4 mm Durchmesser und Hauptlokalisation am Rumpf. Die folgenden Fälle entsprechen mehr dem Typus der *Dermatitis exfoliativa* und werden von BÜELER den Spätexanthenen zugerechnet. PINARD und MARASSI beobachteten nach 13 in wöchentlichen Intervallen verabfolgten intramuskulären Injektionen von 0,15 Bi-Hydroxyd das plötzliche, unter heftigem Juckreiz erfolgende Auftreten einer Erythrodermie besonders an Rumpf, Achselhöhlen und Inguinalgegend; gleichzeitig leichte Albuminurie und starker Bi-Saum. HUDELO, SIMON und RICHON berichten von einer Patientin, die schon früher ein Salvarsanexanthem bekommen hatte; nach acht Injektionen von Bi-Hydroxyd (zweimal wöchentlich 0,2—0,4) trat eine Erythrodermie auf; das besonders in den großen Gelenkbeugen sitzende Exanthem bestand aus großen kleienförmig schuppenden, unscharf begrenzten, absolut trockenen Herden und heilte schnell ab. Zu den Spätexanthenen rechnen FROMENT und GATÉ und GATÉ und GARDÈRE ihre Fälle von Erythrodermie; sie traten nach der zweiten Injektion der Kur auf, während die letzte Kur nur 1, resp. 1½ Monate zurücklag, so daß ein Überschreiten der Verträglichkeitsgrenze bei dem kurzen Intervall zwischen den beiden Kuren wahrscheinlich war. Der erste der beiden besonders langsam abheilenden Fälle wies an Handtellern und Fußsohlen Veränderungen auf, die an ein fissurales hyperkeratotisches Ekzem erinnerten. Eine 74jährige Patientin von SÉZARY und BENOIST bekam nach nur einer Injektion von Jodchinwismut eine schwere Erythrodermie; Tod an einer interkurrenten Bronchopneumonie. Eine Patientin BUY WENNIGERS bekam ein ähnliches Exanthem, aber schon nach der dritten Trépolinjektion, also ein Frühexanthem; es trat von Fieber, Halsschmerzen und Stomatitis begleitet auf und wird als papulo-erythematöser Ausschlag im Gesicht, auf Rumpf und Gliedmaßen beschrieben.

Einige Exantheme zeigten einen mehr *lichenoiden Typus*. Der Patient von NICOLAS, GATÉ und LEBEUF bekam nach Neosalvarsan ein generalisiertes skarlatiniformes Exanthem, das nach 3 Tagen abheilte. Weiterbehandlung nur mit Trépol; nach zwei Injektionen von je 0,1 Trépol lichenoides Exanthem; befallen waren hauptsächlich Bauch und Lendengegend; die Einzelefflorescenz besteht aus einer peripilären, stecknadelkopfgroßen, leicht zugespitzten, harten Papel von rosaroter bis dunkelroter Farbe mit feiner oberflächlicher Schuppenbildung. NANDER berichtet über eine ausgedehnte Dermatitis mit lichenoiden Elementen nach Vijochin. Eine Wismut-Erythrodermie nach Casbis ohne weitere Angaben teilt POHLMANN mit.

Folgende Fälle sind als schwere Exantheme resp. eigenartige Typen bemerkenswert: Der Fall von PINARD, WEIL und LOUVEL, aufgetreten nach einer wiederholten Behandlung mit Curalues, glich ganz dem Bilde eines Salvarsanexanthems. Die schwere exfoliative Dermatitis befiel eine 70jährige Frau und war nach zweimonatlicher Dauer noch nicht geheilt. SĂRĂTEANUS Patient bekam nach einer Néotrépolkur eine *generalisierte Erythrodermie*, die sich über 6 Monate hinzog, auch die Nägel befiel und durch eine geringgradige Nierenreizung kompliziert war. Starke Eosinophilie (16%). KERLS Patientin erhielt 15 Injektionen Bismogenol in 3—4tägigen Abständen. Schon nach der siebenten oder achten Injektion trat ein stark juckender Ausschlag in Form zerstreuter Efflorescenzen auf der Brust auf, der sich besserte. 14 Tage später erneutes Exanthem, ausgehend von der Innenfläche der Arme und Waden, welches in 8 Tagen den ganzen übrigen Körper, zuletzt den Kopf befiel. An den Beinen starke seröse Exsudation und Krustenbildung; tiefe Rhagaden an den Gelenken; Hinzutreten einer Furunculose. Langsame Besserung der schweren Dermatitis, die zeitweisen Aufenthalt im Wasserbett erforderte; im Verlaufe immer mehr zunehmende ikterische Verfärbung der Haut. Bei MILIANS und LENORMANDS

Patienten trat im Anschluß an eine aus 25 Muthanolinjektionen bestehende Kur eine *universelle Erythrodermie* mit lamellöser Schuppung auf; verschiedene mit Bläschen besetzte Herde kamen hinzu, später Ödem der Haut. Bis auf eine diffuse Bronchitis keine sonstigen Krankheitserscheinungen, insbesondere keine Albuminurie. 5 Monate nach Auftreten des Arzneiexanthems ist der Patient von Kopf bis zu Fuß rot und weist überall Nässen auf, welches nach Krystallviolettanwendung verschwindet; die rote Haut bedecken große dünne Schuppen, welche an den ödematösen Unterschenkeln bis Handtellergröße erreichen. Röntgologisch in beiden Gesäßbacken die noch bestehenden Bi-Depots festzustellen. BERNARD beobachtete eine *exfolierende Erythrodermie* nach Bi; nach ihrer Abheilung trat nach Injektion von grauem Öl wiederum eine ausgebreitete Dermatitis auf; Abheilung derselben nach Eigenblutinjektionen schon in 2 Wochen. Eine Injektion von Sulfarsenol 0,12 zusammen mit 15 ccm Eigenblut führte von neuem das Bild einer exfoliativen Erythrodermie herbei. Offenbar hatten die Arzneiexantheme durch Bi und Hg sensibilisierend gewirkt, denn der Patient hatte früher As vertragen. MARCHISIOS eigenartige, als „*Akroerythrodermie*“ bezeichnete Wismuttoxidermie trat im Anschluß an Neo-Luatol-Injektionen auf; nach zwei Einspritzungen entstand beide Male ein symmetrisches Erythem an beiden Händen und Füßen, nur auf die angrenzenden Teile der Unterarme und Unterschenkel übergehend, mit folgender, z. T. großlamellöser Schuppung, welches jedesmal in etwa 10 Tagen abheilte. Das Exanthem war von Fieberschauer, Kopfschmerzen, Trockenheit im Halse, Gefühl von Ameisenlaufen am ganzen Körper, besonders aber an den Spitzen der Extremitäten begleitet. Nach der zweiten Injektion als weitere Nebenwirkung Schmerzen in den Schultergelenken, wie sie als Wismutfolgen an anderer Stelle Erwähnung finden werden. GRUNDS Patientin, die wiederholt nach Arsphenamin Erytheme aufgewiesen hatte, bekam nach Kalium-Wismut-Tartrat ein ausgedehntes erythemato-papulöses Exanthem mit blasigen, schnell eitrig werdenden Abhebungen an Händen und Füßen. Besserung durch Natriumthiosulfat; völlige Abheilung erst nach wochenlanger Röntgenbehandlung. Der Fall von NATHAN-BOAS trat nach der dritten Spirobismolinjektion auf — die Patientin hatte 5 ccm erhalten —, und zwar ganz plötzlich unter Schüttelfrost, hohem Fieber, allgemeinem Unwohlsein und Kopfschmerzen; das blaßrote Exanthem zeigte teils scheibenförmige Flecke, teils Papeln. *Gleichzeitiges Enanthem* an Tonsillen, Uvula, Wangenschleimhaut und Pharynx. Nach und nach fast völlige Konfluenz der Krankheitsherde; Rückgang der Erscheinungen unter Schuppung. Der Fall von HOLZAMER und SCHULTZE-HEUBACH — im Gegensatz zum vorigen ein Spätexanthem — trat 8 Tage nach Beendigung einer Wismutkur (15 Injektionen Casbis) auf. Ausgehend von der Innenseite der Oberschenkel, besonders die großen Gelenkbeugen befallend, entstand eine ausgebreitete, aber nicht universelle, stark juckende, exfolierende Dermatitis, die sich über 7 Monate hinzog. Besserung durch Teer und Röntgenbehandlung; im Verlaufe der Heilung Übergang in eine teilweise gitterförmig angeordnete Neurodermitis. Die Verfasser nehmen für diesen Fall einen Zusammenhang zwischen einer vorhandenen Leberinsuffizienz und der Dermatitis an.

Sudamina-ähnliche Eruptionen erwähnte zuerst MÜLLER. BIBERSTEIN beobachtete bei einer Patientin nach der 2. Bismogenolinjektion ein sudaminaähnliches Exanthem am Bauche, welches unter einer Trockenpinslung verschwand. Am Ende der Kur trat eine stark juckende Dermatitis in kleineren und größeren, zum Teil infiltrierte Herden auf, welche die Stellen am Bauche frei ließ, wo das sudaminaähnliche Exanthem gesessen hatte und jedenfalls noch vier Wochen unverändert bestehen blieb. STERNE sah nach einer Wismutbehandlung den ganzen Körper mit kleinsten, von einem hochroten Hofe umgebenen, Pusteln übersät; die Pusteln verschwanden in 14 Tagen, um großen, roten, leicht nässenden Herden Platz zu machen, die unter Pigmenthinterlassung abheilten. MÜLLER sah ein

bullöses Exanthem vom Typus der Dermatitis herpetiformis, CATZEFLIES eine bullöse Eruption nach der 4. Trépolinjektion.

Über das Auftreten von *Herpes zoster* im Zusammenhange mit Wismutinjektionen liegen folgende Beobachtungen vor: Ein tabeskranker Patient von LÉRI, TZANK und LINOSSIER bekam während einer Kur mit Quinio-Wismut einen Zoster der Regio thoracica inferior; ZADECK-KAHN und NETTER geben an, mehrere derartige Fälle gesehen zu haben. Ein ebenfalls tabeskranker Patient LEHNERS bekam nach der Injektion von 2 ccm Bismolul ein toxisches Exanthem und einen Zoster der rechten Glutaealgegend, dort, wo die Injektion erfolgt war. FREUDENTHAL (s. später) läßt es zweifelhaft, ob der Fall LEHNERS ein Zoster war oder einer arteriellen Embolie entsprach. Eine 19jährige Patientin von BOAS (ohne Tabes) bekam nach der 5. Bismogenolinjektion einen typischen Herpes zoster an der Injektionsstelle. Zwei ähnliche Fälle teilt SÁINZ DE AJA mit. Bei dem ersten Fall, einem Syphilitiker, erschien bei den drei letzten Wismutkuren jedesmal nach der ersten Injektion in der Gegend der Injektionsstelle eine Gruppe von Herpesbläschen; der Herpes verschwand trotz Fortsetzung der Kur nach 3—4 Wochen. Das Bi als Ursache nimmt der Verf. deshalb an, weil bei den intramuskulären Hg-Injektionen früher nie ein Herpes aufgetreten war. Bei dem zweiten Fall, einem Tabeskranken, entwickelte sich nach der ersten Bi-Injektion, von starken Schmerzen eingeleitet, ein typischer Herpes zoster gangraenosus. Wohl zu unterscheiden von diesen Zosterfällen am Orte der Injektion sind die mehrfach beobachteten Zostereruptionen an entfernter gelegenen Stellen, besonders am Thorax, aber auch an anderer Lokalisation. Sie wurden sowohl während, als nach beendeter Wismutkur, auch mehrere Monate später beobachtet — Fälle dieser Art erwähnen GALLIOT, MARTINEAU, SÉZARY, PERNET und GALLERAND —; die letzten drei Autoren werfen die Frage auf, ob es überhaupt einen Wismutzoster gäbe, eine Frage, die bisher offenbar entscheidend noch nicht beantwortet werden konnte. SÉZARY bemerkt, daß es sich bei den Zosterfällen nach einer Wismutbehandlung nicht um einen toxischen Ursprung des Zoster handeln brauche. Es kann sich um das Erwecken des noch unbekanntes Virus des Zoster durch das Wismut handeln, welches ähnlich wirken könnte, wie das Arsenobenzol gegenüber manchen infektiösen Agentien.

Ob das Auftreten von Furunkeln während einer Wismutbehandlung, wie es MÜLLER und BIBERSTEIN beobachteten, mit der Wismutdarreichung in Zusammenhang stand, ist nicht zu entscheiden. Über ein bezüglich des Bi als Ursache nicht sicher gestelltes nodöses Exanthem berichtet FREI (s. S. 462). HELLER (briefliche Mitteilung) sah nach Bi Exantheme vom Typus des Erythema multiforme.

Einige Beobachtungen beziehen sich auf *Pigmentierungen* durch die Wismutbehandlung. Teils handelt es sich um spontane Verfärbungen, teils um mit Pigmenthinterlassung abheilende syphilitische Exantheme oder durch Bi verursachte Toxidermien.

Bei einer Patientin von COURCOUX und BOUTELIER trat im Laufe einer Salvarsan-Wismutbehandlung eine Urticaria auf, bei der die einzelnen Schübe den Wismutinjektionen folgten, nach Salvarsanspritzen aber ausblieben. Die Quaddeln bildeten sich langsam unter Hinterlassung von bald mehr rundlichen, bald mehr ovalen, meist blaubraunen Pigmentierungen zurück. QUEYRAT sah nach Sigmuthinjektionen diffuse, handteller-große Pigmentflecken der Glutaealgegend auftreten. BUSCHKE'S Patient bekam nach einer kombinierten Neosalvarsan-Wismutkur an den Stellen eines ausgedehnten großpapulösen Syphilis schwarze, nach mehreren Monaten noch bestehende Pigmentierungen. Ähnliche Beobachtungen machten GUSZMAN und POGANY an nach Bi abheilenden Papeln. NEUBER bemerkt, daß die während der Involution nässender syphilitischer Erscheinungen auftretende Pigmentierung nach Bi viel intensiver ist als nach Salvarsan- oder Hg-Behandlung. Histologische Untersuchung ermöglichte es, diese Pigmentniederschläge als Wismut zu erkennen. Bei STERNES (s. o.) pustulösem Exanthem heilten die aus den Pusteln entstandenen Herde mit Pigmenthinterlassung ab.

BRYTSCHIEFF gibt an, daß nach Salvarsanexanthenen, die unter der Fortsetzung einer reinen Wismutkur abheilen, starke Pigmentierungen auftreten, die durch Wismutablagerungen in der Haut hervorgerufen werden.

Bei FELDMANN'S Patientin trat zu Beginn einer 2. Salvarsankur ein makulöses Exanthem auf. Als die Kranke weitere 10 Injektionen eines Wismutpräparates und gleichzeitig noch 3 Salvarsaninjektionen erhielt, riefen letztere eine Verstärkung der Erythemflecke und des Juckreizes hervor, während die Bi-Injektionen diese Beeinflussung nicht zeigten; nach 3 Monaten hatten die Flecke eine tiefdunkelbraune Farbe und unregelmäßige zackige Formen angenommen; sie wurden nach weiterer Bi-Zufuhr noch dunkler und ließen sich bei Lupenbeobachtung in zahllose kleine Stippchen zergliedern. Histologisch fanden sich in der Subpapillarschicht ziemlich grobe, dunkelbraune, körnige Massen, welche die Gefäßendothelien imprägnierten und von dem Verfasser als Bi-Niederschläge angesehen wurden, obwohl die chemische Untersuchung negativ ausfiel.

SCHREUS stellte bei einem mit Trépol und zwei mit Bisan behandelten Fällen eine mehr oder weniger ausgedehnte Balanitis erosiva fest; dabei zeigte das Smegma eine gelbliche bis schwärzliche Verfärbung, die vielleicht durch den zersetzten Bi-haltigen Harn bedingt, mit dem Auftreten der Balanitis in Zusammenhang zu bringen ist.

Ähnliche lokale Nebenerscheinungen sind die Fälle von Conjunctivitis, die wohl zu den fixen Bi-Exanthenen gehören. SPILLMANN, DROUET und SMYLIANTCH bemerkten nach jeder Bi-Spritze bei einem Mädchen eine sich wiederholende gutartige Conjunctivitis; einen gleichen Fall teilten MÜLLER, BLASS und KRATZEISEN mit. DROUET beobachtete später noch drei gleiche Fälle. Das Eigentümliche dieser Bindehautentzündung besteht darin, daß sie nach Wismutinjektionen stets wieder aufflackerte, nach intramuskulären Injektionen nach 5—6 Stunden, nach intravenösen schon nach 30 Minuten. Wismut konnte in der Tränenflüssigkeit nicht nachgewiesen werden. Nach Aussetzen der Behandlung rasches Abklingen der Erscheinung, die nach erneuter Wismutzufuhr wieder auftritt.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können besonders bei den skarlatiniformen Exanthenen dem Scharlach gegenüber bestehen. Allerdings werden die für Scharlach bis zu gewissem Grade charakteristischen Halserscheinungen meist einen Entscheid gestatten. Bei kombinierten Kuren werden manchmal Zweifel bestehen, ob das Exanthem auf Hg, Salvarsan oder Bi zurückzuführen ist; mehrfach wurde versucht, durch Hautprüfung zu entscheiden, gegen welches Medikament die Überempfindlichkeit bestand; diese Klärung kann für die Weiterbehandlung oft von Wichtigkeit sein. Den infektiösen Exanthenen, besonders dem Scharlach gegenüber, haben wir in der Kontrolle des Blutbildes ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Die Befunde des Blutbildes bei toxischen Exanthenen und bei exanthematischen Erkrankungen, wie sie NATHAN mitteilt, sind auch in der Folge von anderer Seite mit Berücksichtigung der Wismutexantheme nachgeprüft worden. BOAS konnte bei einem Falle von skarlatiniformem Exanthem nach Bi, der differentialdiagnostische Schwierigkeiten dem Scharlach gegenüber bot, die Angaben von NATHAN bestätigen, daß der Blutbildtypus der Arzneiexantheme charakterisiert ist durch das Vorhandensein einer Leukopenie, bedingt durch die Abnahme der polynucleären Leukocyten, während die Zahl der eosinophilen nicht erhöht ist. Auch KERL gibt bei seinem schweren Falle eine Bestätigung dieser Befunde an. Die Behandlung der Wismutexantheme beschränkt sich bei den leichten, stark juckenden Formen auf eine Stillung des Juckreizes; die schweren Formen erfordern alle die Maßregeln, die uns die allgemeine Hauttherapie für die Behandlung der toxischen universellen Erythrodermien liefert. Ob es gelingt, durch intravenöse Natriumthiosulfatinjektionen den Verlauf der schwersten Formen abzukürzen, ist noch nicht entschieden.

Wismut-Nebenwirkungen am Nervensystem.

Die Nebenwirkungen am Nervensystem sind sehr verschieden zu bewerten. Bei den beobachteten subjektiven Empfindungen nach Bi-Behandlung ist es manchmal ganz unsicher, ob es sich um primäre Nervenschädigungen handelt, oder ob irgendwelche Schädigungen anderer Organe oder Gewebe nur durch die Schmerzempfindung zum Ausdruck kommen. Aber auch die objektiven Nervenschädigungen haben insofern eine ganz verschiedene Bedeutung, je nachdem es sich um Reaktionen im Sinne der JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion handelt oder um rein toxische Wismutwirkungen; eine besonders zu bewertende Gruppe stellen die Neurorezidive dar.

Eine Reihe von Autoren stellten Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen (SIMON und BRALEZ), Mattigkeit, Schlaflosigkeit, Herzklopfen und Angstzustände — besonders nach löslichen Präparaten (SCHUBERT), aber auch nach unlöslichen — fest. GÖRL und VOIGT beobachteten bei vier Fällen nach Bismogenol besonders im Hinterkopf lokalisierte Kopfschmerzen — diese Hinterkopf-

schmerzen wurden auch von einer ganzen Reihe anderer Autoren nach den verschiedensten Bi-Präparaten bemerkt —, Abgeschlagenheit, Kribbeln in den Fingerspitzen, allgemeine Unlust, Depressionszustände. Bei einem ihrer Fälle von visceraler Lues mit einer spezifischen Erkrankung der der Herz-erregung dienenden Überleitungsfasern trat einige Tage nach der Injektion von 0,4 Bismogenol ein bedrohlicher Zustand auf: Herzschwäche und Dissoziierung der Herztätigkeit, Herzangst, hin und wieder aussetzende unregelmäßige Herzaktion; Besserung des Zustandes durch Strophantin und kalte Umschläge; bei Fortsetzung der Kur mit geringen Dosen Hinterkopfschmerzen, Depressionszustände, andauernde Schlaflosigkeit, dabei Herabsetzung der Pulsfrequenz. Während GÖRL und VOIGT für diesen Fall eine stark spezifische Wirkung des Bismogenols und eine dadurch bedingte zu rasche Einschmelzung des erkrankten Gewebes annehmen, ehe sich neue Fasern bildeten, also die Schädigung als eine Art JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion auffassen, hält es HECKELMANN für wahrscheinlicher, daß ein Fall von Wismutidiosynkrasie vorlag. Die Annahme einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion wäre aber auch für einige der anderen Fälle von GÖRL und VOIGT möglich, wenn auch diese Autoren von einer direkten Vergiftung der zentralen nervösen Elemente sprechen.

Schmerzempfindungen der verschiedensten Art und Lokalisation kommen nach Bi vor; auch die erwähnten Odontalgien gehören hierher. Die schon angeführten Hinterkopfschmerzen werden häufiger nach intravenösen Injektionen erwähnt, kommen aber auch nach intramuskulären Injektionen unlöslicher, häufiger löslicher Präparate (wie auch nach Wismutbehandlung per os, BENSANDE, CAIN, OURY) vor. JADASSOHN beobachtete $\frac{1}{2}$ Stunde nach einer Bismogenolinjektion 3 Stunden lang anhaltende Schmerzen im Gebiete des rechten Nervus frontalis; nach weiteren Bismogenol- und Sorbismalinjektionen Auftreten der gleichen Schmerzen, aber im Laufe der Behandlung immer schwächer werdend und schließlich ganz wegbleibend — also allmähliche Desensibilisierung. Eine JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion lag offenbar nicht vor, denn die erste Salvarsaninjektion löste die Reaktion nicht aus; das Auftreten nach verschiedenen Präparaten beweist, daß es sich um eine Schädigung durch Bi als solches handelte.

BERGER beobachtete nach intravenösen Wismuleninjektionen Schmerzen im Pharynx und in der Nackenmuskulatur. Ob Wismuteinflüsse nervöser Natur bei gesundem Herzen vorkommen, ist nicht sicher; daß bei einer vorherigen Störung der Herznervation oder -muskulatur Wismut schädigen kann, zeigt der Fall von GÖRL und VOIGT; dafür spricht auch die kurze Angabe von VERSTRAETEN, daß die intravenöse Injektion löslicher Wismutsalze bei zwei mit Malaria behandelten Paralytikern tödliche Synkope veranlaßte. HABERMANN rät bei Spätprozessen mit latenten Herzerscheinungen zur Vorsicht, denn er sah bei einem dieser Fälle nach intramuskulärer Injektion schwere stenokardische Anfälle mit arhythmischen Puls auftreten. Als „colique sèche“ bezeichnet MILIAN nach Wismutbehandlung auftretende intestinale Schmerzen ohne Diarrhöen; Adrenalin erleichtert die Schmerzen schneller als Morphium. Die akuten Schmerzempfindungen strahlen von den hinteren Wurzeln aus; offenbar spielt ein sympathisches Element bei ihnen eine Rolle. MILIAN unterscheidet eine colique sèche thoracique und abdominale.

Rheumatismusartige Muskel- und Gelenkschmerzen, ohne objektiven Befund, finden vielfach Erwähnung. DECROP macht auf rheumatische Schmerzen aufmerksam, die nach einer bis mehreren Bi-Injektionen auftreten und ihren Hauptsitz in den Knochen der unteren Extremitäten, besonders der Tibien haben. Es sind nicht ausstrahlende Schmerzen von der Injektionsstelle, denn sie treten auch an der anderen Seite auf, sie gehören auch nicht der JARISCH-

HERXHEIMERSchen Reaktion an, denn sie wurden nach Salvarsan nicht bemerkt. Sie kommen ziemlich häufig vor und zwangen zweimal zu einem Aussetzen der Bi-Behandlung. Auch CASAL macht auf diese Schmerzen aufmerksam. Sie treten nach CASAL besonders an den unteren Extremitäten, Wirbelsäule und Thorax auf, flackern nach erneuter Bi-Zufuhr immer wieder auf, sind aber weder durch Druck auszulösen, noch zeigen sie Klopfempfindlichkeit. Die meist nach der ersten Injektion schon auftretenden Beschwerden steigern sich nach jeder Injektion und können so heftig sein, daß sie Pantopon erfordern; ähnliche Nebenerscheinungen sahen BEJARANO und BARRIO DI MEDINA. Ein Patient von DESTÉFANO und AGUIRRE bekam nach jeder Jodchinwismutinjektion Schmerzen der Lumbal- und Oberschenkelmuskulatur, die bei den beiden ersten Injektionen am nächsten Tage abklangen; von der 3. Injektion an noch dazu Schmerzen in den Hand- und Kniegelenken und im Kreuz, die mehrere Tage anhielten; dabei weder Stomatitis noch Eiweiß im Harn. WOLF teilt sechs Fälle von Gelenkschmerzen ohne objektiven Befund (nur bei zwei Fällen geringe Schwellungen) nach einer Nadisan-Salvarsanbehandlung mit; unter Hinweis auf ähnliche Beobachtungen nach Salvarsan ohne Bi (durch KUZNITZKY und FUCHS, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 138, S. 226) nimmt er an, daß sie auf die vorangegangene Wismut-Salvarsanbehandlung zurückzuführen seien, vielleicht würden sie aber nicht direkt durch diese hervorgerufen, sondern (bei drei der sechs Fälle trat im Anschluß an die Gelenkschmerzen ein Ikterus auf, bei zwei weiteren konnte eine gestörte Leberfunktion nachgewiesen werden) erst auf dem Umwege über die Leber, indem es unter Einfluß der in der Leber aufgespeicherten Medikamente zur Bildung von Zerfallsprodukten kommt, die in den Organismus gelangen und bei besonders dazu disponierten Individuen lokale Reaktionen in den Gelenken auslösen. Aber diese Gelenkschmerzen wurden von mehreren Autoren nach reinen Wismutkuren, ohne daß Leberstörungen beobachtet wurden, nicht selten gesehen, so daß sie wohl als direkte Wismutnebenwirkungen anzusehen sind. SCHERBER sah sie bei seinen Patienten erst auf der Höhe der Kur auftreten. Die Vorstellung eines Falles von FREI mit Gelenkschwellungen nach einer Salvarsan-Wismutbehandlung gaben SPITZER und DORA FUCHS Gelegenheit, weitere Beobachtungen über Gelenkschmerzen ohne objektiven Befund nach Bi mitzuteilen. HUDELO und RABUT geben Schmerzen in den Knien, den sakrolumbalen Muskeln und den Armen an, MILIAN rheumatoide Schmerzen im Rücken, MÜLLER im Bereiche des N. ischiadicus. Charakteristische Merkmale dieser verschiedenartigen Schmerzen sind das regelmäßige Aufflackern nach jeder neuen Injektion und das vollkommene Schwinden nach Aussetzen der Wismutbehandlung (BÜELER).

Einige Beobachtungen beziehen sich auf den *angioneurotischen Symptomenkomplex* (die „*crise nitritoide*“ der Franzosen). Ob der Fall von NIN POSADAS: Schwächezustände am Abend der Injektion, hierher gehört, ist zweifelhaft; aber die folgende erste Beobachtung dieses Symptomenkomplexes von SIMON und BRALEZ ist ganz charakteristisch: Unmittelbar nach der Injektion eines unlöslichen Wismutsalzes Gesichtsröte und -schwellung, Tränenträufeln, Kopfschmerzen, Erstickungsgefühl. EMÉRY und MORIN sahen nach intravenösen Einspritzungen mit kolloidalem Wismut ausgesprochene nitritoide Krisen, so daß sie nur die intramuskuläre Injektion befürworten. NARDIS Patient, welcher Salvarsan, Hg salicylicum und auch die Injektionen anderer intramuskulärer Wismutpräparate stets gut vertrug, bekommt nach der Injektion von 2 ccm Wismutoleat sofort nach der Injektion: Kitzeln im Hals, hartnäckigen Husten, Erstickungsgefühl im Hals, Tränenträufeln, Rötung des Gesichts; die Erscheinungen schwinden nach einigen Minuten. Zwei nochmalige gleiche Injektionen führen, nachdem dazwischen und auch später andere Bi-Präparate anstandslos getragen werden, zu denselben Erscheinungen, nur nach jeder erneuten Injektion immer stärker. GARRIGA sah zweimal nach intravenösen Wismutinjektionen den angioneurotischen Symptomenkomplex; die Anfälle sistieren nach Adrenalin; es gelang bei den folgenden Injektionen durch Adrenalin per os den Anfall zu verhüten. Auch LACAPÈRE bemerkt, daß nicht selten die intravenöse Einspritzung kolloidaler Lösung den kolloidoklassischen

Shock hervorruft; je kleiner die kolloidalen Teilchen, desto geringer der Shock. Eine besonders schwere nitritoide Krise beobachtete LEREDDE: Schwere Zustand mit Bewußtlosigkeit, Gewebststörungen, Krämpfen, der etwa 2 Stunden anhielt; noch mehrere Tage allgemeines Schwächegefühl. LEREDDE hält die Erscheinungen nicht für die Folgen des Wismuts, sondern anderer chemischer Stoffe, die bei der Herstellung benutzt wurden. Bei zwei Patienten CIVATTES trat 1—2 Minuten nach der Injektion von Wismuthydroxyd in wässriger Lösung plötzlich folgender Symptomenkomplex auf: Angstgefühl, Schwäche der Herzaktion, sehr ausgesprochene Cyanose; der zweite Fall zeigte diese Erscheinungen in noch beängstigender Weise und Schmerzgefühl in den Beinen: nach 20 Minuten war die Gefahr vorüber. Seinen ersten Fall hielt CIVATTE zunächst für eine nitritoide Krise, später erklärte er beide Fälle für eine akute Wismutintoxikation. Er stellt seine Fälle neben die von BERTHET in seiner These erwähnten Zufälle nach Einspritzung eines löslichen Wismutsalzes und neben den später zu erwähnenden Fall von MAGNUS. Wahrscheinlich ist bei der Injektion Bi in die Blutbahn gelangt. EMERY nimmt eine akute Vergiftung nicht an, sondern sieht nur in dem Eindringen von Bi in die Blutbahn die Ursache der beängstigenden Zufälle, eine Annahme, die meiner Ansicht nach einen kolloido-klassischen Shock nicht ausschließt. MÜHLFORDTS Patientin, die eine Reihe von Neosalvarsaneinspritzungen anstandslos vertragen hatte, bekam 10 Minuten nach der zweiten intravenösen Injektion von Salluen einen schweren erethischen Shock mit allen klassischen Symptomen in zahlreichen Anfällen; langsame Erholung nach Aderlaß und Coffein. Ganz ungeklärt ist der Todesfall von CHENOY nach einer intramuskulären Injektion von Néotrépol. Nach der Injektion: Schmerzen im Thorax und Wadenkrämpfe, dann Herzpalpitationen und Erstickengefühl, Lähmung beider Beine und Bewußtlosigkeit. CHENOY sah den Patienten 1½ Stunden nach der Injektion; er war bewußtlos, ausgesprochene Dyspnoe, Puls und Atmung schnell und schwach, Pupillen kontrahiert, Gesicht blaß, reichlicher Schweißausbruch, beide Beine gelähmt. In diesem Zustand erfolgte der Tod nach 10 Minuten. Nach CHENOY war die Todesursache die unbeabsichtigte Injektion in eine Vene der Glutaealgegend; zwei Möglichkeiten kommen nach CHENOY in Betracht: Die Intoxikation durch eventl. intravenös in den Körper gelangtes Bi und der Venenverschluß. Das unbeabsichtigte Eindringen in die Venen möchte ich zugeben, würde aber dann am ersten an einen kolloido-klassischen Shock denken. Die Folgen einer alleinigen venösen Embolie nach intramuskulären Injektionen sind gut bekannt und äußern sich anders, wie beim vorliegenden Fall. Wenn auch das Bi intravenös gegeben sicher toxischer wirkt, als bei intramuskulärer Injektion, so kann ich mir den tödlichen Ausgang einer akuten Wismutintoxikation in so kurzer Zeit schwer vorstellen.

Auch die Fälle von MAGNUS und Dr. L. (s. FRÄNCKEL) sind nicht geklärt. Der Patient von MAGNUS, 20 Jahre alt, bis auf die Lues gesund, hatte acht intravenöse Neosalvarsaninjektionen zu je 0,6, 1 ccm Kalomel-Diasporal und ebenfalls intravenös sechsmal 1 ccm Wismulen erhalten; 14 Tage später erneute intravenöse Injektion von 1 ccm Wismulen. Sofort nach der Injektion stürzt der Patient zusammen; Aussetzen von Puls und Atmung; Krämpfe in Armen und Beinen, die unter leichtem Brechreiz etwa 1 Minute dauern; Ätherspritzen und künstliche Atmung mit Zuhilfenahme des Sauerstoffapparates ohne Erfolg. Die meisten Diskussionsredner nehmen einen kolloido-klassischen Shocktod an, wenn auch die Möglichkeit einer Embolie in ein lebenswichtiges Zentrum von BUSCHKE in Betracht gezogen wird. Ganz ähnlich verlief der Fall Dr. L. nach einer intravenösen Injektion von Solvitren (einer Lösung von Wismut- und Kupfersalicylat, wobei das Kupfer als Katalysator dienen soll. Die Ampulle von 5 ccm enthält 0,084 Bi). Auch hier erfolgte der Tod ganz kurz nach der Injektion, trotzdem der Arzt alle Hilfsmittel verwendete, um die stillstehende Atmung wieder in Gang zu bringen. Bei beiden Fällen lieferte die Sektion dem obduzierenden Arzt wohl einige Anhaltspunkte für die konstitutionelle und konditionale Erklärung des Todes (bei Fall I Status lymphaticus mit Aortenhypoplasie, bei Fall II beträchtlich vergrößerte Schilddrüse, kein ausgeprägter Status lymphaticus), aber die Befunde genügen ihm nicht, die Todesfälle genügend zu erklären.

Trotz dieser mangelnden Aufklärung demonstrieren die Fälle, ebenso wie der Fall MÜHLFORDTS, in sehr eindringlicher Weise, daß den intravenösen Injektionen wohl überhaupt eine gewisse Gefahrmöglichkeit inne wohnt (siehe die Warnungen von HANDOVSKY und HANZLICK und ihrer Mitarbeiter vor der intravenösen Injektion überhaupt). Bei der intramuskulären Injektion bestehen derartige Gefahren wohl nur in ganz geringem Grade und lassen sich durch die üblichen Maßregeln (Abnahme der Spritze vor der Injektion, Aspiration und langsame Injektion), so gut wie immer vermeiden.

Einige wenige Beobachtungen stellen das Vorkommen einer rein toxischen *Wismutpolymyuritis* sicher. Der Fall von ROSNIK hat hier kein so großes

Interesse, weil es sich um eine Behandlung per os mit großen Wismutnitrat-dosen handelte und die Erscheinungen am Nervensystem sehr gering ausgesprochen waren. Dagegen gehören zwei Fälle von CRIADO mit großer Wahrscheinlichkeit hierher.

Beim 1. Falle traten die polyneuritischen Erscheinungen bei der 12. Wismutinjektion (Jodchininwismut) auf: Sensation des Einschlafens und verschiedene Parästhesien an den Händen und Fingerspitzen; Reflexe und Sensibilität normal bis auf eine hyperästhetische Zone an der Streckseite des Unterarmes und heftige Schmerzen beim Heben des Armes. Heilung in 6—7 Wochen. Der 2. Fall betrifft eine Tabes incipiens. Eine Polyneuritis vom sensiblen Typus wird auf folgende Erscheinungen hin angenommen: Sich steigende Beschwerden in den Armen, lähmendes Gefühl in den Gliedmaßen, Schwerfälligkeit der Bewegung. Objektiv ist die Sensibilität normal, trotzdem wird paradoxerweise alles als kalt empfunden; Kältegefühl der Füße; Ameisenlaufen und kaltes Rieselfühl auf Armen und Beinen. Während der erste Fall wohl sicher erscheint, ist bei dem zweiten auch die Möglichkeit einer syphilitischen Ätiologie der Polyneuritis nicht auszuschließen (BEJARANO, PORTILLA, MARTIN). Ganz einwandfrei ist folgende Beobachtung CRITCHLEYS: Der 38jährige Patient erhielt wegen einer Lähmung des 4. und 6. Hirnnerven, deren syphilitische Natur nicht sicher stand, acht Injektionen eines Wismutpräparates. Vier Wochen nach der 1. Injektion traten sich allmählich steigende und auf die Muskeln aller Extremitäten übergehende Schmerzen auf; Verlust der Muskelkraft, so daß der Patient nicht stehen konnte; starkes Prickeln in Händen und Füßen. Die Untersuchung ergab: Herabsetzung des Muskeltonus, Empfindlichkeit der Muskulatur; Fehlen verschiedener Reflexe, darunter des Biceps, Triceps, Supinators; sehr geringe sensibilatorische Störungen. Nach Aussetzen der Wismutinjektionen und diuretischer Behandlung (Patient litt an einer schon früher bestehenden Nephritis) schnelle Besserung der Polyneuritis; Heilung in 14 Tagen.

Die wenigen Beobachtungen sichern zwar das Vorkommen einer Wismutpolyneuritis, gestatten aber nicht, einen für diese Polyneuritis charakteristischen Symptomenkomplex aufzustellen. CRITCHLEY nimmt für seinen Fall an, daß die durch die starken Muskelschmerzen, die mäßige motorische Ataxie, die geringen objektiven sensibilatorischen Störungen gekennzeichnete Polyneuritis sich deutlich von der Bleineuritis unterscheidet und mehr dem Bilde der Alkohol- und Arsenneuritis entspricht.

Nebenerscheinungen am Nervensystem als Ausdruck einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion nach Bi haben schon im Laufe der Darstellung öfter Erwähnung gefunden. Sie kommen vor allem bei den verschiedenen Formen der Nervenlues vor, wurden aber auch bei vorher von Nervensymptomen freier Lues beobachtet. MARIE und FOURCADE sahen bei Nervenlues gelegentlich leichten Kopfschmerz und Fieber, Verstärkung vorhandener Kopfschmerzen und lancinierender Schmerzen, bei tabischer Blindheit das Auftreten von Phosphenen, flüchtiges Wiederauftauchen von Sprachstörungen bei Hemiparesen.

Bei einem Falle AGRAMUNTS veranlaßte Wismutserum, intralumbal injiziert, heftige Schmerzen und Zeichen von Meningismus. NIN POSADAS berichtet über Verstärkung lancinierender Schmerzen bei Tabes, ebenso MAY. MÜLLER teilt eine Lokalreaktion bei ausgedehnter Oculomotoriuslähmung mit Ptosis mit. Auch zwei Fälle von SIMON und BRALEZ gehören wahrscheinlich hierher: I. Bei sekundärer Lues nach 11 intramuskulären Injektionen von 0,2 Wismuthydroxyd Auftreten einer akuten Neuritis optica, die rechts zu völliger Sehnervenatrophie führt. II. nach 12 gleichen Injektionen Auftreten von paraplegischen Erscheinungen; 14 Tage später Exitus. Sektionsbefund: Meningitis cerebralis und spinalis. Myelitischer Erweichungsherd im 6. und 7. Cervicalsegment. BÄKER erwähnt bei Encephalitis syphilitica intensiven Kopfschmerz mit Sehstörungen neben Ikterus.

Folgende Fälle stellen *Neurorezidive* nach Wismutbehandlung dar:

DORA FUCHS: 1. Facialislähmung bei 21jährigem Mädchen mit Lues II nach 16 cem Bismogenol, 2. nach einer Bismogenolkur wie bei 1. heftige Kopfschmerzen und Schwindelanfälle; nach der darauf folgenden 1. Salvarsaninjektion Auftreten eines korymbiformen Syphilids (ist vielleicht einfaches Rezidiv mit Cerebralerscheinungen, da bei Neurorezidiven Hauterscheinungen so gut wie nie beobachtet wurden). 3. wie Fall 2, doch ohne Hauterscheinungen. KUZNETZKY und BIRNBAUM: 1. nach 15 Bismogenolspritzen 10 Wochen später Kopfschmerzen, Übelkeit, Neuritis optica duplex. 2. Nach kombinierter Neosalvarsan-Bismogenolkur Kopfschmerzen, Pupillendifferenz, im Liquor: Zunahme der

Zellen, NONNE-APELT opalescent. VOGEL: Wegen Lues I 2,1 Neosalvarsan und 10 ccm Bismogenol; nach 4—6 Wochen rechts Neuritis optica, I. Opticusatrophie. CRIADO: Einen Monat nach einer wegen Lues in vollem Ausbruch gegebenen Kur von 12 Injektionen eines Jodchininwismutpräparates (30 cg pro dosi) Lähmung des N. VII und VIII. NADEL: Patient mit Lues I und negativem Wassermann erhält 4,0 Neosalvarsan und 4,0 Wismut, 3 Monate später gibt Patient seit 14 Tagen bestehende nächtliche Kopfschmerzen an; das Lumbalpunktat, unter starkem Druck entleert, gibt bei negativem Blutwassermann positive Wa.R. GALLIOT: 17 Tage nach 10 intramuskulären Wismuthydroxydinjektionen Doppelsehen und Abducenslähmung. Im Lumbalpunktat leichte Druckerhöhung; Wa.R. negativ; rasche Besserung durch Hg cyanatum. FRESE: Schnell wieder abklingende Neuroretinitis nach einer Salluenbehandlung. NATHAN: 1. Drei Monate nach einer wegen frischer Sekundärlues vorgenommenen Kur von 12 Bismogenolspritzen zu je 0,1: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, gelegentlicher Brechreiz und Ohrensausen. Im unter erhöhtem Druck entleerten Lumbalpunktat NONNE-APELT und PANDY-Reaktion opalescent, Vermehrung der Lymphocyten und des Eiweißes, positive Wa.R. Restlose Heilung des Meningorezidivs nach einer Silbersalvarsan-Spirobismolbehandlung; auch der Liquor wurde normal. 2. Etwa 6 Monate nach Abschluß einer wegen frischer Lues beendeten Wismutkur (3,6 Bismophanol und 9,0 Bismogenol) starke Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Müdigkeit. Objektiv: Entrundung der I. Pupille, herabgesetzte Konvergenz, geringe und träge Reaktion auf Licht. Lumbalpunktat: Opalescenz der NONNE-APELT- und PANDY-Reaktion, erhöhte Zellzahl, positive Wa.R. Klinische Abheilung nach einer kombinierten Silbersalvarsan-Jodchininwismutlecithinbehandlung. Bei beiden Fällen war nach NATHAN die Kur zu schwach; ausreichend wären nach NATHAN 20—24 ccm Bismogenol in Einzeldosen von 2 ccm oder entsprechende Mengen anderer Bi Präparate. KÖNIGSBERG: 6 Wochen nach beendeter I. Wismutkur von insgesamt 3,8 Bi Lähmung des N. recurrens. COVISA: Einen Monat nach beendeter Neosalvarsan-Néotrépolkur basilare Meningitis mit beiderseitiger Facialisparalyse und Schwindelanfällen. Blutwassermann positiv; Lumbalpunktion: Wassermann positiv, Lymphocytose; Quecksilbercyanür intravenös führt rapide Besserung herbei.

Auffallend ist es nach NATHAN, daß während nach Salvarsan die Neurorezidive im allgemeinen 4—6 Wochen nach Abschluß der Behandlung auftreten, sie erst 3—6 Monate nach der Wismutkur erscheinen (doch auch einige gegenteilige Beobachtungen) und noch 2 Monate sich weiter bis zur Notwendigkeit der klinischen Behandlung entwickeln. Das große Intervall zwischen dem Schluß der Kur und dem Auftreten des Neurorezidivs beruht wohl auf der langen Remanenz des Bi in den Depots und läßt sich vielleicht auch mit der Tatsache erklären, daß das Bi im wesentlichen eine Entwicklungshemmung der Spirochäten veranlaßt.

Veränderungen des Blutes und Schädigung blutbildender Organe durch Wismut.

Veränderungen im Blutbilde nach Wismut, wie sie sich nach den Tierversuchen von PENTIMALLI, AMANTEA, MARIANI, BERNSTEIN ergaben, fanden an anderer Stelle ihre Darstellung. Beim Menschen untersuchte zuerst BETZ eingehender die Blutveränderungen und fand eine meist mäßige Störung der Erythropoese: Herabsetzung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes, so daß der Färbeindex besonders gegen Ende der Kur stets kleiner als 1 ist (bei einem Falle sank das Hämoglobin für kurze Zeit unter 40% der Norm, wobei gleichzeitig auch Anisocytose beobachtet wurde; zugleich entstand eine kleinfleckige Wismutpurpura an den unteren Extremitäten) und Veränderungen der Leukopoese: die Zahl der weißen Blutkörperchen steigert sich besonders im Anfange der Wismutkur meist gradatim nach jeder Injektion; das Ansteigen der Leukocytenzahl ist im Beginne der Kur bedingt durch Vermehrung der Neutrophilen und eosinophilen Leukocyten, gegen Ende der Behandlung durch eine Zunahme der Lymphocyten. Poikilocytose und schlechte Färbbarkeit der Erythrocyten, auf die ROSNER hinwies, fand BETZ nicht, jedoch eine zum Teil starke Abnahme des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl, Anisocytose, Leukocytose und Eosinophilie.

MARCOZZI sah an den roten Blutkörperchen im allgemeinen nur leichte quantitative Veränderungen, Anisocytose und Poikilocytose. Die Verminderung der Zahl ist die Folge einer Anämie, welche man als toxische Erythrolyse ansprechen kann. Eine ausgesprochene Leukocytose tritt immer wenige Stunden nach der Injektion auf und erreicht manchmal hohe Zahlen. Die Leukocytose bleibt 2—3 Tage bestehen und geht dann langsam und allmählich zur Norm zurück. Im gefärbten Blutbild bemerkenswerte neutrophile Polynucleose mit entsprechender Verminderung der Lymphocyten; manchmal veranlaßt Bi eine nie sehr starke Mononucleose; eine Eosinophilie findet sich nicht immer und dann sehr leichten Grades. Das Bi verursacht also zunächst eine Reizung der Verteidigungskräfte des Organismus durch immer deutliche Polynucleose und dann erst eine Rückkehr der Leukocytenformel zur Norm. Nur lange Kuren führen zu Anämie. MARTINO sah bei Trépolbehandlung zunächst eine Verminderung des Hämoglobins, dann eine Rückkehr zur Norm, ferner eine Vermehrung der neutrophilen Leukocyten und Lymphocyten, sowie insbesondere der Eosinophilen. BÜELER prüfte die mitgeteilten Veränderungen nach: Die Störungen der Erythropoese sind nach seinen Erfahrungen sehr geringgradige und äußern sich keineswegs konstant in einer Herabsetzung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins; wenn er — nur selten — eine Hämoglobinabnahme feststellte, so handelte es sich um eine sehr kurz dauernde negative Phase nach der ersten bis höchstens zweiten Injektion. Die vielfach angegebene Blässe ist nach BÜELER nicht auf Anämie zurückzuführen. Den Färbeindex fand BÜELER konstant gleichbleibend, auch eine Zunahme der Erythrocyten und des Hämoglobins am Ende der Kur konnte er nicht feststellen. Von morphologischen Veränderungen sah er meist leichtgradige Anisocytose, nie eine Poikilocytose. In gleicher Weise äußerten sich BRUNER und KRAKOWSKA. Bei einer 18jährigen Patientin BÜELERs traten nach den ersten Trépolspritzen geringe Polychromasie und basophile Punktierung, auch einige Myeloblasten auf. Die Leukopoese ist wenig gegen die Norm verändert, nach jeder Injektion Vermehrung der weißen Blutkörperchen, besonders der Neutrophilen. Mit der zunehmenden Zahl der Injektionen nimmt diese Leukocytensteigerung ab. Die Lymphocyten verhalten sich während der Kur sehr schwankend, um am Ende der Kur eine leichte Vermehrung zu zeigen. Bisweilen leichte Zunahme der Eosinophilen; ähnlich verhalten sich die Monocyten. Die Kernsegmentierung verschiebt sich im Laufe der Kur, der ARNETHschen Einteilung entsprechend, ausgesprochen nach rechts. Als Intoxikationserscheinungen sind: plumpe Kernformen, Kernpyknosen, grobe Granulationen, Vakuolenbildung im Protoplasma und große Zellformen aufzufassen. MARTELLI fand (nur einmal beim Menschen) nach Bi im Protoplasma sonst wohlentwickelter Leukocyten mit der Panchromfärbung degenerative Erscheinungen, gekennzeichnet durch Vakuolen mit Bildung einer homogenen hyalinen, acidophilen Substanz.

AHLWEDE und BUSCH verlangen bei Wismutkuren genaue Blutkontrolle: Plötzlicher Abfall der Leuko-, besonders der Lymphocyten, ebenso wie der roten Blutkörperchen, erfordert sofortigen Abbruch der Behandlung.

Eine eigentliche Blutschädigung kennen wir nur, und zwar nach einer kombinierten Salvarsan-Wismutbehandlung, aus der Arbeit von CITRON und HIRSCHFELD. Bei dem 33jährigen Patienten, der bereits drei Quecksilber-Salvarsankuren durchgemacht hatte, traten bald nach Beginn der 4. Kur, bei der er im ganzen 9,5 Bismogenol und 2,8 Neosalvarsan erhielt, Zeichen einer hämorrhagischen Diathese: Zahnfleischblutungen mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefinders und Fieber auf. Nach kurzer Besserung erneut starke Zahnfleischblutungen und Verschlechterung des Allgemeinbefinders. Die Blutuntersuchung deckte eine schwere Anämie mit 25% Hämoglobin, 2 Millionen roten, 4218 weißen Blutkörperchen, Lymphocytose von 61% auf. Verschlechterung des Blutbefundes. Exitus. Die Sektion ergab eine *aplastische Anämie*, denn das Femurmark zeigte kein Zeichen von Regeneration, das Rippenmark war ausgesprochen atrophisch, und nirgends wurden leukämische Infiltrate festgestellt, so daß eine klinisch noch in Betracht kommende pseudo-leukämische Lymphadenose ausgeschlossen werden konnte. Die Verfasser nehmen an, daß der schwere Verlauf des Falles, ebenso wie der der entsprechenden Fälle nach Neosalvarsan und Hg, auf die kombinierte Schädigung durch Salvarsan und Wismut zurückzuführen wäre. Eine gleichzeitig vorhandene Nierentuberkulose ist als Hilfsursache anzusehen.

Verschiedene Nebenerscheinungen zum Teil noch nicht geklärter Natur durch Wismut und zusammenfassende Bemerkungen über vorher an verschiedenen Stellen mitgeteilte Nebenwirkungen.

1. Die sog. *Wismutgrippe*. Der einige Stunden nach der Injektion ungelöster Quecksilberpräparate auftretende, an das Krankheitsbild der Grippe erinnernde Symptomenkomplex: Schüttelfrost, Temperaturerhöhung, allgemeine Mattigkeit,

eventuell belegte Zunge, der im allgemeinen schnell und völlig wieder verschwindet, die sog. „merkuriale Grippe“ wurde in ähnlicher Form auch nach Wismuteinspritzungen als „Wismutgrippe“ beschrieben, so von LACAPÈRE, SIMON, CATZEFLIES, EMERY und MORIN, GOUGEROT, BIBERSTEIN, NOGUERA, LEHNER und RADNAI. Es scheint, daß unter dem Begriffe der Wismutgrippe zwei verschiedene Vorkommnisse, wie auch unter dem Begriffe der Quecksilbergrippe beschrieben werden. Ein Teil der Fälle, wohl die Mehrzahl, bei welchem zu dem obigen Symptomenkomplex noch Hustenreiz mit bestimmter Lokalisation entsprechend einem Pleuragebiet, Brustbeklemmungen, eventuell röntgenologisch nachweisbare Schatten im Lungenbilde hinzutreten (Fall BIBERSTEIN u. a.), ist auf zufälliges Eindringen des Präparates in eine Vene bei der intramuskulären Injektion zurückzuführen; es handelt sich also um Lungenembolien. Einen besonders schweren Fall teilen GATÉ und GARDÈRE mit: Bei dem 54 jährigen Tabeskranken, der früher an Asthmaanfällen gelitten hatte, traten nach der Injektion allgemeine Steifigkeit, Dyspnoe, unstillbarer Husten und Asthmaanfälle auf; die festgestellte Broncho-Alveolitis heilte in 14 Tagen ab. (Weitere Bemerkungen über die Folgen einer zufälligen Einspritzung in die Venen s. später bei der Darstellung der örtlichen Nebenwirkungen.) Bei anderen Fällen werden die Erscheinungen von seiten der Lungen völlig vermißt; die Erscheinungen treten *mit Regelmäßigkeit nach jeder Injektion* auf und lassen sich in diesen Fällen nach LACAPÈRE durch eine präventive Adrenalindarreichung (20 Tropfen einer Lösung 1: 1000) bei dazu Prädisponierten vermeiden. LACAPÈRE nimmt für diese Fälle an, daß individuelle Eigenschaften in der Zusammensetzung der das Wismutdepot umgebenden Gewebsflüssigkeit und damit eigenartige Resorptionsverhältnisse die Ursache für den grippeähnlichen Symptomenkomplex abgeben. Diese Fälle fallen also nicht unter den Begriff der Lungenembolie, sondern sind der Ausdruck einer persönlichen Überempfindlichkeit gegen Bi und werden vielleicht durch die Annahme LACAPÈRES geklärt. Einzelne Fälle von sog. Wismutgrippe sind wahrscheinlich als Ausdruck der JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion zu deuten.

2. Die JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion (J.H.R.) wurde als Nebenerscheinung dort erwähnt, wo Nebenwirkungen an den einzelnen Organen sicher oder mit Wahrscheinlichkeit auf diese Reaktion zu beziehen waren. BÖHME hat die J.H.R. nach Bismogenol und Wismutkaliumtartrat untersucht und festgestellt, daß die J.H.R. etwa 5 Stunden nach der Wismutinjektion deutlich einsetzt; sie erreicht etwa 36 Stunden nach der Injektion ihren Höhepunkt, der dann etwa bis zur 55. Stunde anhält; langsames Nachlassen, das sich über Tage hinzog, und meist bis zum 8., auch 9. Tage dauerte. Die Reaktion trat nach Bi-Injektionen langsamer auf, als nach Hg-Injektionen, und klang, nachdem sie eine gewisse Höhe erreicht hatte, sehr langsam ab, ohne intermittierendes Aufflackern wie nach Hg. Nach LACAPÈRE und LAURENT ist die Reaktion nach der ersten intravenösen Wismutinjektion weniger ausgesprochen als nach der ersten Salvarsaninjektion; nach unlöslichen Wismutsalzen tritt sie stark verzögert auf: nach der 3. und 4. Injektion von Wismuthydroxyd, nach der 5. bis 10. Injektion von Jodchininwismut (MILLAN). Die Reaktion, die an der Haut wohl als Nebenerscheinung gelten kann (manchmal die Ursache anscheinend Bi-toxischer, urticarieller Exantheme!), aber nicht als eine Schädigung, kann die Bedeutung einer solchen erreichen, wenn sie an lebenswichtigen Organen, an denen Erweiterung der Blutgefäße und Ödematisierung gefahrdrohende Zustände veranlassen kann, in die Erscheinung tritt. Daher die öftere Mahnung der Autoren, Wismut mit Vorsicht bei Herz- und Nervenleiden anzuwenden. Die Schädigungen am Nervensystem, die als J.H.R. gedeutet werden können, haben schon früher Erwähnung gefunden. Das

Aufflackern der lancinierenden Schmerzen bei Tabes als Ausdruck der J.H.R. erfolgt zögernder als nach Salvarsan, aber die schmerzhaften Krisen dauern oft 3—4 Tage (LACAPÈRE).

Besondere Erwähnung verdienen die Fälle CIPRIANIS und WERTHERS mit sehr ausgesprochener HERXHEIMERScher Reaktion.

Bei CIPRIANIS Fall:

Infektion vor 9 Monaten, 5 intravenöse Neosalvarsaninjektionen, dann 7 Monate ohne Behandlung. Wassermann und Meinecke positiv. Nach der 1. Injektion von kolloidalem Wismut nur starke örtliche Beschwerden, keine allgemeine Reaktion; wenige Stunden nach der zweiten gleichen Injektion, 4 Tage später, vom Schüttelfrost eingeleitetes Fieber, heftiger Kopfschmerz, Erbrechen, Knochen- und Gelenkschmerzen, teilweise urticariell erscheinendes Exanthem an den Beinen, Papeln an den Handtellern; eine Woche später nach Abklingen der Erscheinungen, nach der 3. Injektion Fieber bis 41°, von Schüttelfrost eingeleitet, schwere Erregungszustände und Delirien, starke Kopf-, Rücken- und Gelenkschmerzen, Aufflackern der Hauterscheinungen; im Urin Spuren von Albumen und spärliche Zylinder. Nach Abklingen der Erscheinungen wurde die Kur ohne Störung mit einem anderen Wismutpräparat in öligem Suspension fortgesetzt.

Bei WERTHERS vor fünf Jahren infizierten Patienten traten nach der ersten Wismutinjektion, einen Tag später, Sprachstörung, Lähmung der linken Gesichtshälfte und des linken Armes auf; Liquor normal; die Armlähmung ging rasch spontan zurück, die Hypoglossus- und Facialissymptome schwanden allmählich unter Silbersalvarsanbehandlung; es handelt sich um eine Provokation eines cerebralen Herdes der inneren Kapsel durch die Wismutinjektion.

3. Eine Reihe *hämorrhagischer Erscheinungen* haben ebenfalls schon an anderer Stelle Erwähnung gefunden. Die mit der Wismutbehandlung in Verbindung gesetzten Blutungen: verstärkte Menses bis zu deutlichen Metrorrhagien, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, hämorrhagische Zustände an Mandeln, Darm usw. (BONILLA, CRIADO, COVISA, CHATELIER u. HUDE, CALDERIN, MARAÑON, MÜLLER, SIMON, BRALEZ, SAMPELAYO u. a.) sind einerseits die Folgen örtlicher Veränderungen, die teils auf Syphilis beruhen, teils an anderweitig geschädigten Organen vorkamen, teils die Komplikation bestimmter Wismutschädigungen, welche schon Erwähnung fanden; die große Zahl dieser Fälle von Blutungen läßt aber andererseits doch die Möglichkeit bestehen, daß die Wismutbehandlung dort, wo leicht zu Blutungen neigende Zustände vorliegen, diese Blutungen befördert (s. BONILLA). Ein Teil der Fälle dieser Art wird von manchen Autoren mit Leberstörungen in Zusammenhang gebracht.

4. Vielfach werden *Allgemeinerscheinungen verschiedener Art*: vor allem Abmagerung, allgemeine Mattigkeit, leichte Ermüdbarkeit und Temperaturerhöhungen mit der Wismutbehandlung in Zusammenhang gebracht (EMERY und MORIN u. a.). Diese allgemeinen Erscheinungen sind nicht einheitlich und nur zum Teil als Intoxikationswirkungen zu erklären. Die Temperaturerhöhungen bei Beginn der Behandlung können zum Teil auf eine J.H.R. bezogen werden, deren der Wismutbehandlung eigentümlicher Typus schon Erwähnung gefunden hat. Es scheint, als ob diese durch den Zerfall von Spirochäten und syphilitischem Gewebe („Spirochätenfieber“) erklärten Temperaturerhöhungen den größeren Teil der bekannt gewordenen Temperaturerhöhungen umfassen, und daß Fieber als Ausdruck einer Intoxikation viel seltener beobachtet wurde; zu dieser letzteren Annahme sind wir nur dann berechtigt, wenn noch andere Intoxikationserscheinungen sie begleiten; auch vorausgegangene Wismutschädigungen (Stomatitis, Colitis usw.) können mehr oder weniger hohes Fieber bedingen. Manche Patienten magern im Laufe der Behandlung progressiv ab, fühlen sich kraftloser und weisen eine auffallende Blässe auf. Diese Abmagerung, der Kräfteverlust, die blasse Hautfarbe sind keineswegs eine regelmäßige Begleiterscheinung der Wismutkuren überhaupt. Vielfach wird betont, daß an und für sich geschwächte Individuen diese Nebenwirkungen zeigen, daß bei solchen Fällen die üblichen Stärkungs- und Kräftigungsmittel

nicht genügen, um den Verfall der Körperkräfte aufzuhalten, und daß eine Unterbrechung der Wismutbehandlung notwendig ist. Demgegenüber berichten andere Autoren von regelmäßiger Gewichtszunahme im Laufe einer Wismutkur, die dann besonders auffällig ist, wenn ein vorheriger Kräfteverfall unter der Einwirkung syphilitischer Erscheinungen erfolgte.

5. Ein Fall SMECHULAS, Exitus letalis einer Patientin an Coma diabeticum, die vorher drei Spritzen Bismogenol und eine Neosalvarsanspritze erhalten hatte, und die bei der Sektion bis auf eine starke Injektion der Schleimhäute des Magendarmtractus keine Erscheinungen einer Bi-Intoxikation aufwies, ist wegen der Kürze der SMECHULA zur Verfügung stehenden Angaben im Sinne einer Wismutschädigung kaum verwertbar.

6. Bei einem Patienten STERNES, der gleichzeitig an Gonorrhöe litt, trat nach sieben Wismutinjektionen eine akute Prostatitis auf, die bei Aufnahme der deswegen unterbrochenen Wismutkur neu aufflackerte.

7. Zwei seltene Vorkommnisse im Anschluß an eine gangränöse Stomatitis nach Wismutbehandlung beobachtete KISTJAKOVSKI: Eine fast gleichzeitig mit der Stomatitis auftretende *Vulvitis gangraenosa*, welche in Heilung ausging, und bei einem Patienten mit vorher bestehenden Leukoplakien der Mundhöhle und Störungen der Geschmacksinnervation die Umwandlung eines der Herde der Stomatitis in ein Ulcus; auf diesem Ulcus entwickelte sich nach Anwendung von Ka. permang. ein *Cancroid*, welches durch eine plötzliche, unstillbare Blutung den Tod des Patienten verursachte.

Wismut-Nebenwirkungen an der Injektionsstelle.

Schmerzen und Infiltratbildungen an der Injektionsstelle waren nach den erstverwendeten Präparaten manchmal so schwer, vor allem die Schmerzhaftigkeit, daß manche Autoren vor ihrer weiteren Anwendung zurückschreckten, und verschiedene Vorschriften veröffentlicht wurden, um sie milder und erträglicher zu gestalten. Im Laufe der Zeit haben sich in allen Ländern Präparate eingebürgert, die so gut wie keine Schmerzen und nur höchst selten Infiltrate verursachen. Im Literaturverzeichnis haben auch die Arbeiten Erwähnung gefunden, welche auf die Schmerzhaftigkeit des einen oder anderen Präparates hinweisen; diese Angaben haben heute nur mehr historisches Interesse. Von deutschen Präparaten sind nach den einheitlichen Erfahrungen — wenigstens fand ich in Übereinstimmung mit meinen eigenen Erfahrungen keine gegenteiligen Angaben — Bismogenol, Milanol, Mesurolo, Casbis, Sorbimal im allgemeinen nicht schmerzhaft und geben auch nur selten zu anderen lokalen Nebenwirkungen Anlaß; MÜLLER gibt an, daß das jetzt hergestellte Nadisan ebenfalls schmerzlos sei.

Die örtlichen unerwünschten Nebenerscheinungen haben BARTHÉLEMY und GOUGEROT zum Gegenstande zusammenfassender Arbeiten gemacht, wobei auch seltene Beobachtungen ihren Platz gefunden haben.

Die zwei wichtigsten dieser Nebenwirkungen sollen am Schlusse etwas ausführlicher zur Erwähnung kommen.

Sehr selten schließt sich an die Injektion ein *septischer Absceß* an, so selten, daß ihn BARTHÉLEMY überhaupt nicht erwähnt. Die Infektion erfolgt primär während der Injektion oder es wird sekundär eine der später zu erwähnenden Knotenbildungen infiziert. Offenbar ist die primäre Infektion bei den ohnehin seltenen Vorkommnissen noch die häufigere. Die durch banale Eiterkokken verursachten Abscesse verlangen, wenn kein Rückgang unter feuchten Verbänden oder ähnlichen Maßnahmen eintritt, tiefe und ausgiebige Incisionen.

GOUGEROT erwähnt ferner als Vorkommnis: das anaphylaktische Ödem an der Injektionsstelle; es tritt wenige Stunden nach der Injektion als sehr harte phlegmonöse Schwellung in der Gegend der Stichstelle mit plötzlichem

hohen Fieber auf; Verschwinden aller Erscheinungen nach 1—2 Tagen. Es kommt selten nach Bi vor und tritt nach jeder Injektion des gleichen Medikamentes auf, manchmal auch verspätet, erst nach 2 Tagen, um dann langsamer zu verschwinden; durch kleine Dosen läßt sich eventuell eine Gewöhnung erzielen. Ich kenne diese Nebenwirkung aus eigener Erfahrung ebensowenig wie die folgende Erscheinung, die sklerosierende Myositis nach Wismutinjektionen, obwohl sie mir von den Quecksilberinjektionen her wohlbekannt ist. Aber sie wurde nach Bi, wie GOUGEROT angibt, wenn auch offenbar sehr selten, beobachtet. Die brettharte Verhärtung der Muskulatur, „fesses en bois“ bei Patienten, die schon eine Anzahl von Injektionen in das Gesäß bekommen haben, erschwert bei weiteren Injektionen das Eindringen der Nadel und des Medikamentes, scheint aber nach GOUGEROT die Resorption des eingespritzten Medikamentes nicht zu verhindern. BARTHÉLEMY nimmt an, daß für ihr Zustandekommen das Medikament kaum eine Rolle spielt, sondern die Neigung der Muskeln, diese Umwandlung einzugehen; er beobachtete einen solchen fibrösen Herd auch nach Chininspritzen. Die sklerosierende Myositis ist manchmal von Cystenbildungen begleitet.

Intramuskuläre ölige Cysten bilden sich durch Nichtresorption der Grundlage und nicht durch das Wismutsalz. Die Behandlung besteht in einfacher Punktion. Ihnen nahe stehen, aber prinzipiell doch verschieden sind, GOUGEROTS medikamentöse Nekrosen, als Folgen zu oberflächlicher Injektion oder verminderter Reaktionsfähigkeit des Gewebes (bei Tabeskranken, Kachektikern); sie entwickeln sich allmählich zu wenig schmerzhaften Knoten und können schließlich nach 2—12 Monaten exulcerieren. GOUGEROT erwähnt die posttraumatischen Syphilide nach der Injektion, Gummen, die sich an den Depots meist wohl erst längere Zeit nach der Injektion entwickeln. Es scheint, als ob die Wismutbehandlung noch zu jungen Datums ist, als daß derartige Fälle häufiger zur Beobachtung gelangen könnten, vielleicht geben auch die Wismutinjektionen im allgemeinen nicht zu so lange nachwirkenden Traumen Veranlassung. Der einzige mir in dieser Hinsicht bekannte, nicht ganz beweiskräftige, Fall ist der LANGERS:

Infektion vor 27 Jahren. Patient erhält wegen eines tertiären Hautsyphils JK und Bi-Injektionen. Nach der 6. Injektion Klagen über Schmerzen in beiden Hüftgelenken bei aktiver und passiver Bewegung; objektiv nichts feststellbar. Zunahme der Schmerzen bei den folgenden Einspritzungen, so daß nach der 10. Bi-Injektion die Bi-Behandlung abgebrochen und eine Schmierkur eingeleitet wird. Röntgologisch beide Hüftgelenke frei, keine periostalen Veränderungen, keine sichtbaren Wismutablagerungen in der Glutäalmuskulatur. Erhebliche Atrophie der Glutäalmuskulatur, die sich infiltriert und ödematös anfühlt; in dem diffusen Infiltrat sind zahlreiche, harte, bis kinderfaustgroße, sehr schmerzhaft fühlbar; nach LANGER soll es sich um *multiple Gummen* auf dem Boden der früher vorgenommenen Wismutinjektionen und um eine damit in Verbindung stehende hochgradige Atrophie der Glutäen zu handeln.

Der Fall unterscheidet sich von den mehrfach veröffentlichten Fällen von Gummen am Orte früherer Hg-Injektionen dadurch, daß bei diesen letzteren Fällen die sicheren (oder vermeintlichen) Gummen (offenbar finden sich in dieser Gruppe neben echten Gummen auch andere Bildungen, sarkoide Tumoren usw.) Monate bis Jahre nach der Injektion auftraten.

Infiltratbildungen, wie sie nach Quecksilberpräparaten sehr häufig an den Stellen der Injektionen auftreten, kommen nach Wismuteinspritzungen offenbar selten vor, wenn auch einige der ersten schmerzhaften Präparate öfters zu Knotenbildungen Anlaß gaben.

KRETZMER teilt einen Fall von sehr schmerzhafter, brettharter Infiltration der ganzen Gesäßhälfte nach einer intramuskulären Sallueneinspritzung mit, die zu dreitägiger Arbeitsunfähigkeit führte, dann aber ziemlich schnell ohne Folgen zurückging; das Salluen führt, wie KRETZMER und auch andere bemerken, intramuskulär gegeben, manchmal zu recht starken örtlichen Schmerzen.

Der Fall KRETZMERS erinnert an GOUGEROTS anaphylaktisches Ödem an der Injektionsstelle; ich wagte nicht ihn dort einzureihen, weil das charakteristische Immerwiederauftreten nicht angegeben war.

Folgende zwei örtliche Einspritzungsfolgen bedürfen einer eingehenderen Betrachtung:

1. Der „*abcès aseptique profond*“ LORTAT-JACOB und ROBERTI, das „*enkystement grave*“ MONTLAUR, die „*rétenion bismuthique*“ PINARD und RABUT ist eine Nebenwirkung, die nur nach bestimmten Präparaten, gehäuft in Frankreich, seltener anderwärts zur Beobachtung kam, bei der Fülle der mitgeteilten Fälle einige Zeit alarmierend wirkte und in der französischen dermatologischen Gesellschaft zu Aussprachen Anlaß gab. Erst mehr vereinzelt, dann immer gehäuft wurden *nur nach bestimmten Wismutpräparaten* an Abscesse erinnernde Knotenbildungen bemerkt, die unter Fistelbildung einen sehr langsamen Heilverlauf annahmen oder vielmehr ohne chirurgische Eingriffe in der Regel allen heilenden Maßnahmen trotzten.

Den ersten derartigen Fall teilt MONTLAUR als „*enkystement grave après injections intramusculaires de hydroxyd de bismuth en suspension huileuse*“ mit; BALZER gibt an, nach öligen Suspensionen von ammoniakalischem Wismutcitrat ähnliche Encystierungen erlebt zu haben, und LAFAY bemerkt, offenbar mit Recht, daß sich die Wismuthydroxyde wegen ihrer relativen Unlöslichkeit und starken Dichte zur Injektion weniger eignen als leichte, pulveröse, nicht polymerisierte Salze. Der Mitteilung von MONTLAUR folgten drei ähnliche Beobachtungen von LORTAT-JACOB und ROBERTI, die von tiefen aseptischen Abscessen als Folge von Wismuthydroxydiinjektionen sprechen. PINARD und RABUT teilen 61 Fälle von „*rétenion bismuthique*“ als Folge der Anwendung eines Wismutoxydes mit hohem metallischen Bi-Gehalt mit. Weitere gleiche Beobachtungen von LACAPÈRE und GALLIOT, GOUIN und ALLANIC, nochmals von LORTAT-JACOB und ROBERTI, von MAGGIULLI, von LÉVY-BING und BARTHÉLEMY, von GALLIOT; ob die Fälle von FOGED aus Dänemark zum Teil hierher gehören, ist mir zweifelhaft. Vielleicht entspricht der Fall von SÁNCHEZ BORDALLO den französischen Fällen: 36 Tage nach der 12. Bisuspen-Injektion (Pat. erhielt früher auch Bi-Spritzen) an der Stelle der letzten Einspritzung Schmerzen; innerhalb von drei Wochen unter schlechtem Allgemeinbefinden Entwicklung einer mandarinengroßen Geschwulst, die, eröffnet, 4—6 ccm weiße, ölige, mikroskopisch und kulturell sterile Flüssigkeit entleert; wegen Fistelbildung und mangelnder Heiltendenz Excision. Alle Fälle aus Paris traten nach Wismutoxyden und Wismuthydroxyden auf, nur bei dem ganz identischen Falle von GALLIOT wurde ein Wismutcarbonat injiziert. LÉVY-BING und BARTHÉLEMY bemerken bei ihrem nach Muthanol erfolgten Fall, daß dieses früher stets gut vertragene Präparat offenbar durch eine Fabrikationsveränderung eine Verschlechterung erfahren hätte; demgegenüber erklären LEMAY und FERMÉ, daß die Zusammensetzung des Muthanols dieselbe geblieben sei, daß einzig die Reinigung des Olivenöls, dem französischen Kodex entsprechend, sich geändert habe.

Alle Fälle zeigten mit geringen Variationen den gleichen Verlauf: Die Knotenbildungen entstanden und entwickelten sich allmählich; erst 1, 2 und sogar 3 Monate nach beendeter Kur traten harte voluminöse Bildungen auf, teils ohne Schmerzen, teils von Schmerzen begleitet; manchmal leichte Temperaturerhöhungen. Die Schwellungen brechen, sich selbst überlassen, nach langsamer Asceßbildung in 4—8 Wochen nach außen durch; eine deutliche Fluktuation ist in der Regel vorher nicht festzustellen. Aus den Öffnungen entleert sich eine in den ersten Tagen milchkaffeeähnliche, dann ölige Flüssigkeit. Die Fistelbildung kann 4—5 Monate, auch Jahre lang bestehen; aus den Fisteln entleeren sich wismuthaltige Massen. Nach GOUIN und ALLANIC ermöglicht die Frühdiagnose dieser Nebenwirkung eine frühzeitige Behandlung, die den Verlauf erheblich abkürzen läßt. Eine frühzeitige Diagnose gestatten nach GOUIN und ALLANIC 1. Allgemeinerscheinungen von der Art der Wismutgrippe: Übelkeit, Erbrechen, Fieber, 2. ein Sakrolumbalschmerz, welcher mehrere Tage vor den am BARTHÉLEMYSchen Punkte auftretenden Schmerzen erscheint; diese Schmerzausstrahlung steht wohl in Beziehung zu der kanalartigen Ausdehnung der Flüssigkeit. Die Frühbehandlung besteht in der Drainage oder Drainage und Punktion noch vor der Fluktuationsbildung. Nach GOUIN und ALLANIC verlaufen die Wismutretentionen in zwei verschiedenen Phasen oder richtiger Formen: Reaktion der Flüssigkeit und Ausbildung eines wahren „*Wismutoms*“. Bei den ersten Fällen wurden breite Incisionen vorgenommen, ohne daß es gelang die Fistelbildung zu verhüten. Bei den Incisionen entleerte sich eine weiße ölige Flüssigkeit, aussehend wie Wismuthydroxyd, und flüssiges, zur Nekrose neigendes Öl aus der Subcutis. Bei Incisionen und Exstirpationen der ganzen Geschwülste wurde festgestellt, daß sich inmitten der Muskulatur eine Anzahl von

Hohlräumen mit nekrotischen Wandungen befand, die eine Mischung von Serum, Öl und Wismutoxyd enthielten. Jeder Injektion entsprach ein besonderer Hohlraum, dessen Inhalt in seiner Gesamtheit als eine kittähnliche Masse bezeichnet wird. Kulturversuche mit dem Inhalt der Höhlen ergaben stets negative Resultate; bei lange bestehenden aseptischen Abscessen dieser Art kann es aber durch Sekundärinfektionen zu starken Eiterbildungen und Fieberschüben kommen (PINARD und RABUT). Abgesehen von der von GOUIN und ALLANIC empfohlenen Frühbehandlung kann bei später festgestellter Encystierung nur die Totalexstirpation des ganzen Herdes vor der Fistelbildung schützen. RABUT und PINARD wandten ursprünglich breite Incisionen an, gingen aber wegen der häufigen Sekundärinfektionen, die immer wieder neue Incisionen erforderten, zu einer konservativen Behandlung über und machen jetzt höchstens Stichincisionen; nur im äußersten Falle wird die Totalexstirpation in Frage gezogen.

Die Fälle gaben Gelegenheit zu längeren Aussprachen über die Ursache dieser Nebenwirkungen. In der französischen dermatologischen Gesellschaft wurde eingehend erwogen, ob das ölige Substrat oder spezielle Wismutverbindungen die Ursache dieser Retentionen darstellten. Das Ergebnis der Meinungsäußerungen ist zweifelsohne, daß bestimmte Wismuthydroxyde und -oxyde die Ursache dieser unerwünschten Nebenwirkungen sind und daß die öligen Vehikel kaum eine Rolle spielen. Manche Autoren geben weniger der Art der Wismutverbindung, als der Herstellungsweise die Schuld. PICON fand, daß die Absceßbildung in der Glutäalmuskulatur bei Einspritzung von Wismuthydroxyd wahrscheinlich dadurch verursacht wird, daß sich eine Wismutseife durch die Einwirkung von Wismuthydroxyd auf die Fettsäure des Pflanzenöls, in welchem es suspendiert ist, bildet und daß diese so voluminös ausfällt, daß eben dadurch die Absorption sehr schwierig wird. GUBERTEAU kommt auf Grund von Tierversuchen zu ganz ähnlichen Ergebnissen, wie PICON. Es handelt sich bei den Retentionen um eine mechanische Reizung durch die Verseifung. Man soll also die Bi-Hydroxyde nur in nichtöliger Lösung oder in öligiger Lösung andere Nichthydroxydverbindungen des Bi verwenden. Wie LAFAY betont, liefert ein nach den Vorschriften der Pharmazie hergestelltes Wismuthydroxyd ein unreines Produkt; die den verschiedenen Präparaten anhaftenden Mengen von Salpetersäure, Schwefelsäure usw. sind nicht unbeträchtlich, und auch PICON weist auf die vielen Schwierigkeiten, mit denen die Herstellung eines reinen Wismuthydroxyds verknüpft ist, hin. PINARD und RABUT bemerken, daß diese Absceßbildungen nur nach Wismutoxyd und -hydroxyd vorkommen; auch scheint als Ursache die Verteilungsweise, und zwar eher die Größe der ungelösten Teilchen als das Öl eine Rolle zu spielen, ebenso eine gewisse persönliche Disposition. Letztere nimmt auch MAGGIULLI an, wenn er bemerkt, daß neben dem chemischen Zustand des Präparates auch die individuell verschiedene Spaltung desselben und präexistierende Veränderungen im Muskel (evtl. trophischer Natur) eine Rolle spielen.

2. *Embolia cutis medicamentosa (exanthematica, bullosa, gangraenosa)*. Erst durch eine Arbeit FREUDENTHALS wurde eine örtliche Folgeerscheinung intramuskulärer Wismutinjektionen bekannt und gleichzeitig in ihrer Pathogenese klar gestellt, nachdem ganz ähnliche Vorkommnisse früher nach intramuskulären Einspritzungen von Quecksilberverbindungen (auch nach anderen Präparaten) wiederholt beschrieben und gar nicht oder falsch gedeutet waren (s. Angaben über diese Fälle bei FREUDENTHAL und NICOLAU). Die drei Fälle FREUDENTHALS traten nach Bismogenoleinspritzungen auf; er bezeichnete seine Fälle, bei denen er als Ursache der folgenden Erscheinungen die Verstopfung einer Anzahl von Hautarterien durch Bismogenolkrystalle feststellte, als „lokales embolisches Bismogenolexanthem“, neuerdings als „Embolia cutis medicamentosa (exanthematica, bullosa, gangraenosa) — „Medikamentöse Hautembolien“ (mit Exanthem, Blasenbildung, Gangrän). Nach der Mitteilung FREUDENTHALS erschienen gleiche Beobachtungen von NICOLAU, NAGEL, BETTMANN, BRACK, BARTHÉLEMY, JEANSELME, LÉVY, HUET, LIEBNER, WOLF, FOGED, NADEL, SÉZARY, LOUSTE, CAHEN und VANBOCKSTAELE, GAMMEL, GOUGEROT und QUÉNU, PICCARDI, GLINER, NARDI u. a. Die Fälle traten nach den verschiedensten Wismutpräparaten: Bismogenol, Airol, Oleo-Bi, Roche, Casbis, Spirobismol, einem Wismutkarbonat, einem nicht näher angegebenen Wismutoxyd, Curalues, Bi subsalicylicum, Quinby usw. auf und fanden teils als „arterielle Embolie“, teils als „livedoide und gangränöse Dermatitis des Gesäßes als Folge intramuskulärer Wismutinjektionen“, teils unter anderen beschreibenden Bezeichnungen Erwähnung. Der Vorgang ist, abgesehen von sehr weitgehenden

Variationen, was die Schwere des Prozesses betrifft, annähernd der gleiche, seine Hauptsymptome sind die heftigen Schmerzen, das netzförmige Exanthem am Glutaeus mit Neigung zur Nekrose und eine leichtere oder stärkere Störung des Allgemeinbefindens, evtl. mit Schüttelfrost und Temperaturanstieg bis 39°. Unmittelbar nach der Injektion oder einige Minuten bis einige Stunden später treten heftige in das entsprechende Bein ausstrahlende Schmerzen auf, die das Gehen unmöglich machen. Die Schmerzen werden meist als unerträglich geschildert und erfordern oft Anwendung von Narcoticis (jüngst sah FREUDENTHAL das Auftreten des gleich zu erwähnenden typischen netzförmigen Exanthems am Glutaeus *ohne* jede Schmerzen nach der Injektion; der Nachweis des Embolus gelang nicht, doch könnte es sich nach FREUDENTHAL um einen hierher gehörigen Fall handeln). Bald nachher erfolgt eine Schwellung der betroffenen Gesäßhälfte und eine eigenartige Hautverfärbung, das für diese Fälle charakteristische Symptom. Die erkrankte Haut läßt bei den schwersten Fällen (Fall BARTHÉLEMY) drei deutliche Zonen unterscheiden, die die leichteren Fälle nicht so scharf getrennt aufweisen: zu innerst ein erst blasses, dann rotviolett verfärbtes Gebiet, umgeben von der für diese Fälle besonders eigentümlichen, an eine Livedo erinnernden Marmorierung, nach außen zu ein mehr urticarieller Zustand der Haut. In dem erwähnten, durch die Marmorierung ausgezeichneten Netzwerk finden sich in den zentralen Partien eine Verfärbung, die als matt-rubinrot oder blauviolett-purpurrot beschrieben wird. Nach FREUDENTHAL (Fälle von geringerer Intensität) bilden das der Livedo racemosa ähnelnde Netzwerk schmale, bläulichrote, kaum infiltrierte Streifen mit rundlichen, ovalen oder unregelmäßig zackigen Maschen normaler Haut in Münzengröße. Bei NICOLAUS Fall (nach Jodobismuthol): am ersten Tage blaurote Marmorierung, am folgenden Tage Ausbildung eines unregelmäßig zackig begrenzten, fast handgroßen purpurroten Fleckes, umgeben von ausgestreuten, stecknadelkopfgroßen roten Pünktchen, an Stelle der Marmorierung blaurotes Netzwerk. Während die Marmorierung zunächst meist noch etwas deutlicher wird, um dann nach und nach unschärfer, schließlich unkenntlich zu werden, lassen die Schmerzen in den nächsten Tagen nach, während es in den zentralen Partien entweder unter Hinterlassung von Pigmentierungen zu einer Heilung ohne Substanzverlust kommt, oder sich nach vorübergehender Phlyktänenbildung mehr oder weniger ausgedehnte, manchmal recht schwere Nekrosen entwickeln. Die meisten der Fälle kamen in 8 Tagen bis 4 Wochen zur Heilung. Bei dem besonders schweren Fall von GOUGEROT und QUÉNU (nach der Injektion von Bi-Hydroxyd), im Verlaufe dem Falle NICOLAUS zunächst ähnlich, bestand einen Monat nach der Injektion noch eine zweihandbreite Ulceration mit grauschwarzem zerfaserten Grunde; ein faustgroßes Zentrum ist etwas erhaben und von einem breiten, reichlich Eiter absondernden Demarkationsgraben umgeben; trotz Berieselung mit DAKINScher Lösung keine Fortschritte in der Elimination des gangränösen Blockes, so daß 8 Wochen post injectionem Exstirpation bis auf die Muskulaponeurose mit Nachcurettage erfolgen muß. Heilung nach weiteren 4 Wochen. Der ebenfalls zu den schweren Fällen zählende Fall GAMMELS (nach Kalium-Wismut-Tartrat) war dadurch eigenartig, daß sich zu den schweren Erscheinungen in der Haut und Muskulatur eine Peroneuslähmung (Fuß in Equinovarusstellung, Dorsalflexion des Fußes und der Zehen und Abduction unmöglich, in den Knöchel ausstrahlende Schmerzen, etwas verringerte Sensibilität gegen Berührung an der Plantarfläche und auf und hinter der dritten und vierten Zehe des Fußrückens) hinzugesellte; noch nach 3 Monaten war die Peroneuslähmung nicht ganz beseitigt. GAMMEL nimmt an, daß die Injektion so nahe dem Nervus peroneus communis erfolgte, daß dadurch die Paralyse zustande kam; da sich röntgenologisch diffuse Wismutdepots fanden, war es nicht möglich, das in Betracht

kommende Depot zu lokalisieren; es ist auch möglich, daß durch die Arteria comitans des Nervus ischiadicus Wismut von der Arteria glutaealis inferior den Peroneus erreichte.

FREUDENTHAL stellte als der erste die Ursache der hier behandelten Nebenerscheinung fest; er fand das Lumen einiger Arterien der mittleren und tieferen Cutis durch Bismogenolkrystalle verstopft; das Salz war also bei der Injektion in eine tiefer gelegene Arterie, von dort in die cutanen Arterien gelangt und hatte auf diese Weise zur Bildung teils vollständiger, teils partiell obturierender Embolien Anlaß gegeben. Der Befund FREUDENTHALS wurde in der Folge mehrfach, zuerst durch NICOLAU, bestätigt, der dieselben Erscheinungen künstlich am Kaninchenohr hervorrufen konnte. BRACK bemerkt, daß es sich nicht um eine direkte Injektion in die Arterie handeln könnte, da meist zwischen der Injektion und dem ersten Auftreten der Symptome ein Intervall von Minuten bis Stunden angegeben wird. Für diese verzögert ($1\frac{1}{2}$ —3 Stunden nach der

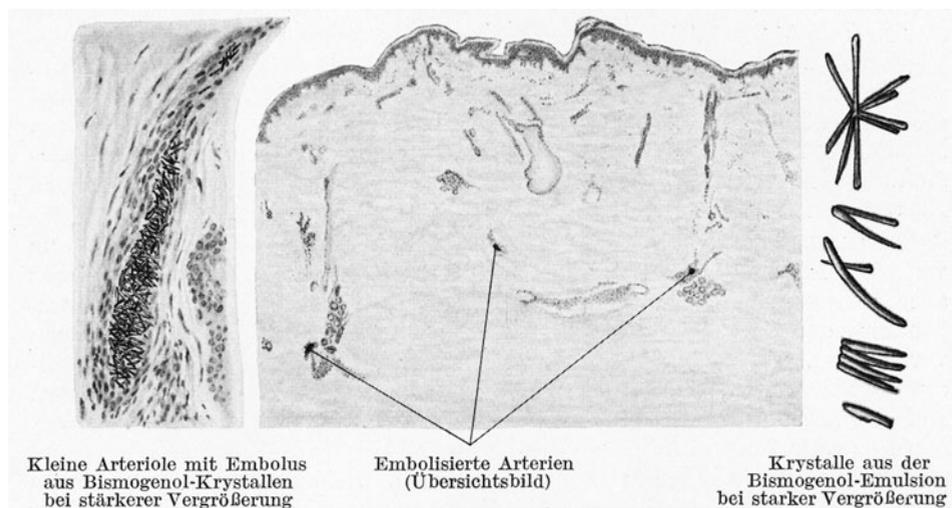


Abb. 2. Bismogenol-Ablagerungen.
(Präparat von Dr. W. FREUDENTHAL, Univ.-Hautklinik Breslau.)

Injektion) auftretenden Fälle nimmt FREUDENTHAL eine Injektion in die Wand der Arterie an; dieses „*intramurale Depot*“ hat eine Gefäßwandnekrose mit Zerstörung der Intima und nachfolgendem Einbruch in die Arterie zur Folge. Die eigenartige purpurrote Verfärbung einzelner Gebiete kommt nach NICOLAU durch eine Lösung des Hämoglobins innerhalb der oberflächlichen Hautgefäße und eine Imbibition der Umgebung der Gefäße mit dem gelösten Hämoglobin zustande.

NICOLAU betrachtet im Zusammenhange die Folge des Eindringens der injizierten Masse in die Gefäße und kommt zu folgenden Schlüssen: Erfolgt die Injektion unbeabsichtigt in eine Vene, so gelangt der medikamentöse Thrombus zentripetal, ohne Widerstand zu finden, in das rechte Herz und von da in die Lungen, um dort die bekannten Erscheinungen der Lungenembolie hervorzurufen. Diese Lungenembolien nach Wismuteinspritzungen haben oben in dem kurzen Abschnitt über die „Wismutgrippe“ Erwähnung gefunden; BRACK beobachtete sie mit dem Symptome des mehr oder weniger dauernden Hustenreizes. Die bisher nicht erklärten, erst Stunden nach der Injektion (nicht so selten nach ungelösten Hg-Präparaten) beobachteten Fälle von Lungenembolie lassen sich nach JADASSOHN im Einklang mit der Annahme FREUDENTHALS, daß manchmal primär die Injektion in die Gefäßwand erfolgt — erst später Einbruch in die Vene („*intramurale Injektion*“), gut deuten; auch wäre dann verständlich, daß es sich nicht um *einen* Infarkt, sondern um multiple Herde handele.

Erfolgt die Injektion in eine Arterie, so kommt es zu lokalen Erscheinungen: Handelt es sich um ungelöste Salze, so gelangt nach NICOLAU der zentrifugal fortgeschleppte Embolus

in immer engere Arterien, um diese nach Art einer anatomischen Injektion auszufüllen; die feinen Hautcapillaren werden aber nicht verstopft. Im allgemeinen ist der Verschuß eines großen Gebietes nicht vollständig, weil einige Äste immer noch eine relative Durchgängigkeit bewahren und vielleicht auch der kollaterale Kreislauf eintritt; daher ist die nekrotische Zone bei ungelösten Salzen meist eine beschränkte. Bei löslichen Salzen (bei Bi noch nicht vorgekommen, aber mehrfach nach löslichen Hg-Salzen) tritt eine kaustische Capillaritis und Arteriitis ein mit Nekrose und folgender Thrombose; in diesem Falle sind auch die von Nekrose ergriffenen Hautbezirke viel ausgedehnter. OLESSOV hat NICOLAUS Versuche an Fröschen und Kaninchen wiederholt. Er kommt zu ganz denselben Ergebnissen wie NICOLAUS, und betont den Unterschied zwischen dem Eindringen in die Arterien und Venen einerseits, andererseits die Differenzen, je nachdem es sich um gelöste oder ungelöste Präparate handelt. КОГЭВНИКОВ hat, angeregt durch NICOLSKY, die Folgen der intraarteriellen Injektion von Hg, Bi und anderen Substanzen bei Kaninchen und Hunden zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht; seine Ergebnisse entsprechen ganz der medikamentösen Embolie beim Menschen; er weist auf das Vorkommen abortiver Formen hin.

Den heftigen Schmerz bei Beginn der arteriellen Embolien faßt FREUDENTHAL als ischämischen auf; NICOLAUS bemerkt, er entstehe durch den embolischen Prozeß selbst und sei eine Begleiterscheinung jeder plötzlichen arteriellen Obliteration. BRACK nimmt in Anlehnung an ODERMATT (BRUNS Beitr. z. klin. Chirurg., Bd. 127, H. 1) an, daß der Schmerz durch den Druck des Embolus auf die Gefäßwände und die Reizung der perivaskulären Nerven zustande käme. Nach FREUDENTHAL könnte man auch an eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration oder an eine chemische Wirkung auf die pericapillären Nervenfasern denken.

NICOLAUS hält es, um das Eindringen der Injektionsmasse in ein Gefäß zu verhüten, für erforderlich, vor der Injektion mit leerer Spritze zu aspirieren; aber BRACK u. a. sahen auch trotz Aspiration derartige Embolien. MILIAN bemerkt, daß diese Embolien immer erst nach einer Anzahl von Injektionen vorkommen, nie nach der ersten Einspritzung, offenbar infolge einer periarteriellen Sklerose, welche die Arterie fixiert und ihr Ausweichen verhindert. Auf jeden Fall aber dürfte eine Aspiration einen Teil der Fälle vermeiden lassen. Mit Rücksicht auf die Annahme MILIANS sollte bei dem geringsten Widerstand eine andere Stelle zur Injektion gewählt werden. Vielleicht empfiehlt sich auch eine sehr langsame Injektion, wie dies SABOURAUD und BROcq zur Vermeidung der tiefen Abscesse verlangen, um jede Gewebszerreißung zu vermeiden. SÉZARY schlägt vor, die tief eingestochene Nadel vor der Entleerung der Spritze etwas zurückzuziehen; hat man in der Tat eine Arterie angestochen, so macht der Zurückzug die Arterie frei, deren Lumen sich dann durch die Elastizität der Wandungen sogleich wieder schließt.

Bei Erscheinen der Arbeit FREUDENTHALS schien es sich bei der arteriellen Embolie um ein seltenes Vorkommnis zu handeln; die weiteren Veröffentlichungen zeigten, daß diese Nebenerscheinung relativ oft — bei Männern anscheinend häufiger als bei Frauen — vorkommt; auch die Fälle NARDIS mit der nicht entsprechenden Bezeichnung „emorragie interstiziali“ gehören hierher. SÁINZ DE AJA faßt Fälle von diesem Typus als interstitielle Hämorrhagien oder lokale Zosteren auf. Warum dieser Autor das Entstehen von Embolien im oberen äußeren Quadranten der Glutäalgegend anatomisch für nicht möglich hält, ist mir nicht verständlich. Nach den mehrfach bestätigten Befunden von FREUDENTHAL besteht kein Zweifel mehr an der Pathogenese dieser Nebenwirkung; viel eher ist es umgekehrt möglich, daß mancher als gangränöser Zoster der Glutäalhaut aufgefaßter Fall in Wirklichkeit eine „*Embolia cutis medicamentosa*“ darstellt.

Literatur.

AGRAMUNT: Die Wismutsalze in der Neurosyphilis. *Siglo méd.* Vol. 69, Nr. 3566, p. 397 1922 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 6, S. 310. — AHLSEWEDE und BUSCH: Observations on the bismuth therapy of syphilis with the oxybenzoic acid compound. *Med. journ. a. record.* Vol. 120, Nr. 6, p. 95. 1924. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten.* Bd. 16, S. 726. — SÁINZ DE AJA: (a) Ein Fall von Neurosyphilis. *Actas dermosifiliogr.* Jg. 16, Nr. 3, p. 77. 1924 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten.* Bd. 15, S. 466. (b) Wismustomatitis von ungewöhnlicher Form. *Actas dermo-sifiliogr.* Jg. 18, Nr. 1, p. 6. 1925 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 493. (c) Wismut-Stomatitis. *Actas dermo-sifiliogr.* Jg. 18, Nr. 4, p. 174. 1925 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 105. (d) Seltene Form der Wismutstomatitis. *Actas dermo-sifiliogr.* Jg. 18, Nr. 3, S. 119. 1926 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 509. (e) Zoster und Herpes als lokale und regionäre Zufälle bei Wismutmedikation. *Actas dermo-sifiliogr.* Jg. 19, Nr. 1, p. 3. 1921 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 24, S. 131. — AKAMATSU: Vergleichende Untersuchungen über die Pharmakologie einiger Wismutpräparate, insbesondere über die Wismutverteilung im tierischen Organismus und die Erscheinungen seitens des Verdauungstraktus. *Acta scholae med. univ. imp. Kioto.* Vol. 4, H. 2, p. 295. 1921. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 7, S. 425. — ALBERT: Lichen verrucosus-artiges Salvarsanexanthem. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 77, Nr. 51/52, S. 1461. 1923. — ALEIXO: Pruritus nach Wismutbehandlung. *Brazil-med.* Vol. 1, Nr. 8, p. 104. 1924 (portugiesisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 17, S. 347. — ALKER und WALDMANN: Über die intravenöse Wismutbehandlung der Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 50, Nr. 44, S. 1410. 1924. — AMANTEA: Azione del bismuto sul sangue e sugli organi empoietici. Nota I. Le variazioni della formula emoleucocitaria, in seguito ad iniezioni di bismuto. *Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff.* Vol. 37, H. 5, p. 125, H. 6, p. 129, H. 7, p. 145. 1924. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 15, S. 386. D'AMATO: (a) Giftigkeit des kolloidalen Wismuts bei intravenöser Anwendung. *Semana méd.* Jg. 32, Nr. 24, p. 1257. 1925 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 85. (b) Giftigkeit des kolloidalen Wismuts bei intravenöser Injektion. *Anales del inst. modelo de clin. méd.* Vol. 9, Nr. 1, p. 140. 1925 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 232. — ARNING: Bemerkungen zu FRÜHWALDS Vortrag: Behandlung der Syphilis mit Wismut. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 412. 1924. — ARON: Wismutstomatitis. *Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 23. 1926. — ARZT: Bemerkungen zu FRÜHWALDS Vortrag: Behandlung der Syphilis mit Wismut. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 412. 1924. — AUBERTIN und DESTOUCHES: Un cas mortel d'intoxication bismuthique par stomatite et néphrite azotémique aigue. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Jg. 43, Nr. 5, p. 199. 1927. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 23, S. 719. — AUBRY: Analyse d'un dépôt organique recueilli à l'ouverture d'un abcès consécutif à une injection intramusculaire d'hydroxyde de bismuth. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.* Jg. 33, Nr. 1, p. 36. 1926. — AZOULAY: Stomatitie bismuthique. *Presse méd.* Jg. 30, Nr. 13, p. 134. 1922. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 255. — BAECKER: (a) Beobachtungen über Wismuttherapie der Syphilis. *Therapie d. Gegenwart.* Jg. 64, H. 6, S. 228. 1923. (b) Erfahrungen bei der Wismuttherapie der Syphilis. *Orvosi Hetilap.* Jg. 67, Nr. 7, S. 78. 1923 (ungarisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 8, S. 365. — BALZER: (a) *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 42, p. 537. 1889. (b) Le bismuth dans le traitement de la syphilis et de la blennorrhagie. *Paris méd.* Jg. 12, Nr. 29, p. 81. 1922. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 6, S. 309. — BANG und DORFF: (a) Versuche mit Trepol bei der Syphilisbehandlung am Marselisborg Hospital in AARHUS. *Hospitalstidende.* Jg. 65, Nr. 48. 1922 (dänisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 7, S. 527. (b) Die bisherigen Ergebnisse der Trepolbehandlung der Syphilis im Hospital Marselisborg zu Aarhus. *Bibliotek f. laeger.* Jg. 116, Nr. 5, S. 259. 1924 (dänisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 15, S. 391. BARDACH: Erfahrungen über intravenöse Luesbehandlung mit kolloidalem Kalomel und kolloidalem Wismut. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 70, Nr. 48, S. 1433. 1923. — BARDET: *Jodobismuthates alcaloidiques.* Thèse de Paris, nach LEVADITI. — BARTHÉLEMY: (a) Accidents locaux des injections intramusculaires de produits bismuthiques insolubles en suspension huileuse. *Ann. des maladies vénér.* Jg. 20, Nr. 8, p. 570. 1925. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 90. (b) Embolie artérielle par injection intramusculaire de carbonate de bismuth. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 33, Nr. 5, p. 372. 1926. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 106. (c) Bismuth compounds in the treatment of syphilis. *Urol. a. cut. review.* Vol. 30, Nr. 5, p. 310. 1926. Ref. *Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 506. (d) Gefäßschädigungen nach intramuskulären Bi-Injektionen. *Dem. von Bildern und histologischen Präparaten.* *Zentralbl. f. Haut-*

u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 804. — BAUM: Erythem nach Wismut. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 407. 1925. — BEINHAEUER und JACOB: The relative absorption and therapeutic efficiency of some bismuth preparations. Americ. Journ. of Syphilis. Vol. 9, Nr. 2, p. 213. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 431. — DE BELLA: Sulla nuova cura della sifilide coi sali di bismuto. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, Nr. 3, p. 827. 1922. — BENECH: (a) Traitement des syphilis viscérales par les injections intraveineuses des sels de bismuth. Rev. méd. de l'est. Tom. 50, Nr. 16, p. 524. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 74. (b) Les injections intraveineuses de sels de bismuth. Ebenda. Bd. 50, Nr. 17, S. 546. 1922. — BENSANDE, CAIN, OURY: La céphalée bismuthique (Petit signe d'intoxication au cours du traitement des affections gastro-intestinales par les sels de bismuth). Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 39, Nr. 39, p. 1852. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 322. — BERGER: Bemerkungen zu HABERMANN'S Vortrag: Die Wismutbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 378. 1926. — BERNARD: (a) Policlinique du parc LÉOPOLD. 28. Mai 1923, nach LEVADITI. (b) Erythrodermie exfoliatrice récidivante consécutive aux différents antisyphilitiques. Ann. des maladies vénér. Jg. 21, Nr. 9, p. 692. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 439. — BERNHARDT: (a) Luesbehandlung mit Wismutcitrat. Polska gazeta lekarska. Vol. 1, Nr. 23, p. 473. 1922 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 308. (b) Die Behandlung der Syphilis mit dem Arsen-Wismut-Präparat „Bias“. Polska gazeta lekarska. Jg. 4, Nr. 52, p. 1093. 1925 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 806. — BERNSTEIN: Zur Frage über die Einwirkung von Wismut auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 19, S. 685. 1925. — BETZ: Veränderungen des Blutbildes bei Wismutbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 28, S. 913. 1923. — BIBERSTEIN: (a) Wismutbehandlung bei Syphilis. Med. Sekt. der Schles. Ges. f. vaterländische Kultur zu Breslau. Klin. Wochenschrift. Jg. 2, Nr. 42, S. 1959. 1923. (b) Über die Wismutbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 50, S. 1518. 1923. — BIEDER: Zur Wismutbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 37, S. 1275. 1924. — BINET: Recherches physiologiques sur la résorption de l'huile injectée sous la peau. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 41, Nr. 35, p. 1458. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 433. — BIRNBAUM: Wismuttherapie der Syphilis mit Bismogenol und Mesurol. Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 45, S. 2051. 1924. — BLUM: (a) Intoxication bismuthique et albuminurie. Diskussion pathogénique. Paris méd. Jg. 12, Nr. 30, p. 105. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 394. (b) L'action diurétique du bismuth, mécanisme de cette action. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, Nr. 6, p. 461. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 256. — BLOCH: Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 38, S. 1883. 1922. — BOAS: Über toxische Hauterscheinungen im Verlaufe der Wismutbehandlung der Syphilis. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 44, 45, S. 1533, 1571. 1921. — BOEISEN: Die Mundschleimhauterkrankungen bei Bismogenolbehandlung. Med. Klinik. Jg. 19, Nr. 22, 23, S. 757, 793. 1923. — BOEHME: JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion und Dermographismus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 146, H. 1, S. 69. 1923. — BOESCH: Die Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten an der dermatologischen Universitätsklinik in Bern, nebst einigen Erörterungen über Resorptionsfragen. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 53, Nr. 46, S. 1059 u. Nr. 47, S. 1088. 1923. — BOGDANOFF: Versuche der Behandlung der Syphilis mit Spirobismol. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 1, S. 25. 1925. — BONILLA: Hämoptyse bei einem mit Wismut Behandelten. Med. iberica. Vol. 18, Nr. 349, p. 637. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 394. — BORDALLO SÁNCHEZ: Tiefer aseptischer Absceß der Glutäalgegend nach intramuskulären Injektionen von subsalicylsaurem Wismut. Rev. española de urol. y de dermatol. 1926. Jg. 28, Nr. 329, p. 233 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 131. — BOURGES: Soc. de thérapeutique. Tom. 27, p. 258. 1922. Zit. nach LEVADITI. — BRACK: Über arterielle Embolien der Haut und der unterliegenden Gewebe nach intramuskulären Wismutinjektionen. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 55, Nr. 30, S. 681. 1925. — BRADSK: Erfahrungen mit Wismut in der Syphilistherapie. Inaug.-Diss. Erlangen. — BROWN, SALEEBY, SCHAMBERG: A study of the blood chemistry and the histo-pathology of the kidneys after experimental bismuth injections. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 28, Nr. 2, p. 165. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 896. — BRUCK: (a) Ein Fall von enormer Wismutüberdosierung ohne schädliche Folgen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 43, H. 3/4, S. 178. 1925. (b) Beiträge zur Wismutbehandlung der Syphilis mit Bismogenol und Wismulen. Ebenda. Bd. 39, H. 5, S. 257. 1923. — BRUCK und WEINBERG: Beiträge zur Wismutbehandlung der Syphilis mit Bismogenol und Wismulen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 39, H. 5, S. 257. 1923. — BRÜNER und KRAKOWSKA: (a) Der Einfluß der Wismutpräparate auf das Blutbild im Verlaufe der Syphilis. Przegląd dermatol. Jg. 20, Nr. 3/4, p. 172. 1925

(polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 98. (b) Die Einwirkungen von Wismutverbindungen auf das hämatologische Blutbild während des Verlaufs der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, Nr. 52a, S. 1929. 1926. — BÜELER: (a) Bemerkung zum Referat SIMON. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 527/528. 1923. (b) Wismutschädigungen. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 281. 1924. — BRYTSCHJEFF: Die Wismutbehandlung der Syphilis mit dem russischen Präparat Bijochinol. Venerologija i dermatologija. Jg. 1925, Nr. 1, p. 5. 1925 (russisch). Ref. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 433. — BURNET et HOUDART: Présence de dépôt bismuthique dans la muqueuse d'amygdales hypertrophiques à la suite d'injections de bismuth. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis. Tom. 15, Nr. 2, p. 163. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21. 900. — BUSCHKE: Veränderungen der Mundschleimhaut nach Wismutbehandlung. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 9. 1924. — BUY WENNIGER: (a) Le traitement de la syphilis par les sels bismuthiques. Acta dermato-venereol. Vol. 3, H. 1/2, p. 256. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 419. (b) Bismuttherapie bei Syphilis. 65. Sitzg. d. Niederl. Dermatologenver., Sitzg. v. 25. 3. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 109. — CABALLERO: Die Wismutsalze bei der Lues. Rev. española de urol. y de dermatol. Vol. 25, Nr. 292, p. 193. 1923 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 206. — CACIOPPO: L'uso del bismuto nella cura della sifilide. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, H. 2, p. 372. 1923. — CALDERIN: (a) Hämorrhagische Veränderungen an den Mandeln durch Wismuttherapie. Med. iber. Vol. 19, Nr. 381, p. 190. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 486. (b) Hämorrhagische Mandelläsionen nach Wismutbehandlung. Rev. española y americ. de laring., oto. y rinol. Jg. 16, Nr. 3, S. 166. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 809. (c) Hämorrhagische Mandelläsionen bei Wismutbehandlung. Anales de la acad. med.-quirurg. española. Vol. 12, p. 279. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 106. — CARLE: A propos des traitements par les sels de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1922, Nr. 3, p. 113. 1922. — CASAL: (a) Das Néotrépol in der Luesbehandlung. Rev. española de urol. y de dermatol. Jg. 26, Nr. 304, p. 187. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 392. (b) Rheumatoide Schmerzen im Verlauf der Wismutbehandlung. Ebenda. Jg. 26, Nr. 303, S. 119. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 271. (c) Rheumatoide Schmerzen im Verlaufe einer Wismutbehandlung. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 16, Nr. 2, p. 45. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 436. — CATZELIS: A propos de trois préparations bismuthiques; Tartrobismuthate de soude et de potasse, luatol et jodobismuthate de quinine. Ann. des maladies vénér. Jg. 19, Nr. 4, S. 265. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 728. — CEBRIÁN PONS: Neue Luesbehandlung. Progr. de la clin. Jg. 10, Nr. 125, p. 165. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 226). CHATELLIER: Douleurs rhumatismales au cours du traitement mixte arsenical et bismuthé. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 33, Nr. 5, p. 391. 1926. — CHATELLIER und HUDE: Un cas grave de stomatite bismuthique diffuse. Arch. internat. de laryngol. otol.-rhinol. et broncho-oesophagoscopie. Tom. 3, Nr. 7, p. 809. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 394. — CHENOY: A case of death due to bismuth injection. Indian med. gaz. Vol. 61, Nr. 5, p. 234. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 106. — CHURA: Histologisches Studium über die Resorption und Ausscheidung des Wismuts. Bratislavské lekárske listy. Jg. 3, Nr. 10, p. 509. 1924 (slowakisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 265. — CIPRIANI: Reazione di HERXHEIMER, in seguito a iniezioni endomuscolari di bismuto colloidale. Dermatosifilograf. Jg. 1, Nr. 6, p. 277. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 437. — CTRON und HIRSCHFELD: Über hämorrhagische Diathesen und aplastische Anämie bei Syphilisbehandlung. Med. Klinik. Jg. 21, Nr. 22, S. 805. 1925. — CIVATTE: Deux incidents après des injections intramusculaires d'hydroxyde de bismuth en suspension dans l'eau. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 31, Nr. 8, p. 423. 1924. — COLE, FARMER, MISKDJIAN: Intramusculair absorption of some insoluble bismuth compounds as revealed by the Röntgen ray. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 13, Nr. 2, p. 219. 1926. Ref. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 99. — CONTERNO: Minerva medica, 15. August 1924. Ref. nach TRAVAGLI. — COURCOUX und BOUTELIER: Eruption pigmentée survenue au cours d'un traitement arsenico-bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1924, Nr. 2, p. 59. 1924. — COVISA: (a) Die Luesbehandlung mit Wismutsalzen. Med. iber. Vol. 16, Nr. 225, p. 161. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 184. (b) Das Wismut in der Luesbehandlung. Anales de la acad. med.-quirurg. española. Vol. 11, p. 6. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 294. (c) Neurorezidiv nach einer Behandlung mit Treparsol. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 18, Nr. 4, p. 171. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 717. (d) Tratamiento de la sifilis por el bismuto. Madrid 1923. — CRIADO: (a) Tod durch

Neotrépol? Actas dermo-sifiliogr. Jg. 15, Nr. 4, p. 176. 1923 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 363. (b) Neurosyphilis nach Wismutbehandlung. Ebenda. Jg. 17, Nr. 1, S. 56. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 130. (c) Hämatemese im Laufe einer Wismutbehandlung und Diskussion. Ebenda. Jg. 16, Nr. 2, S. 50. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 437. (d) Wismutpolyneuritis. Ebenda. Jg. 17, Nr. 3, S. 131. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 91. (e) Neurosyphilis nach Wismut. Med. iberica. Bd. 18, Nr. 346, p. 577. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 111. — CRITCHLEY: Bismuth polyneuritis. Brit. Journ. of venereal dis. Vol. 2, Nr. 5, p. 83. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 494. — DAHMEN: Embial ein neues Wismutpräparat. Münch. med. Wochenschr. Jg. 72, Nr. 37, S. 1548. 1925. — DALCHÉ und VILLEJEAN: Recherches experimentales sur la toxicité du bismuth. Arch. gén. de méd. Vol. 160, p. 129. 1887. — DANNENBAUM: Über die Verträglichkeit verschiedener Wismutpräparate bei Lues des Zentralnervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 12, S. 471. — DAY: A note on the effect of bismuth on the kidneys. Lancet. Vol. 203, Nr. 7, p. 328. 1922. Ref. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 480. — DEBRÉ und CRÉMIEU: Sur le traitement de la syphilis héréditaire par le bismuth. Journ. des praticiens. Jg. 38, Nr. 47, p. 769. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 723. — DECROP: (a) Douleurs rhumatoïdes au cours de la médication bismuthique. Ann. des maladies vénér. Jg. 18, Nr. 11, p. 858. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 363. (b) Accidents de la médication bismuthique, éruption scarlatiniforme après une injection de muthanol. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1924, Nr. 8, p. 456. 1924. — DÉMELIN: Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse de Paris 1922, nach LEVADITI. — DENNIE und Mc BRIDE: Treatment of arsenamin dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. Further observations. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, Nr. 26, p. 2082. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 230. — DÉR: Entstehung und Histologie des Wismutsaumes. Gyógyászat. Jg. 66, Nr. 25, S. 582. 1926 (ungarisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 509. — DESELAERS: Wismutinjektionen in der Syphilistherapie mit Bismogenol Tosse. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, Nr. 38, S. 949. 1927. — DESTÉFANO und AGUIRRE: Ein seltener Zufall bei der Wismuttherapie. Semana méd. 1922. Jg. 34, Nr. 7, p. 401 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 434. — DIETEL: (a) Wismut in der Syphilistherapie. Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 40, S. 1250. 1923. (b) Mesurool, ein neues, gut wirkendes Wismutpräparat. Ebenda. Jg. 71, Nr. 27, S. 903. 1924. (c) Über die Nierenschädigung durch Wismut. (Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von W. LICHTENBERG in der Dermatol. Wochenschr. 1926. Nr. 22, S. 746.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, Nr. 44, S. 1608. 1926). DIXON: Some toxic effects of sodium bismuth tartrate. Transact. of the roy. soc. of trop. med. a. hyg. Vol. 20, Nr. 4, p. 305. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 838. — DREYER: Bemerkungen zum Vortrag HABERMANN: Die Wismutbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 377/378. 1925. DROUET: (a) Réaction conjonctivale au cours d'un traitement bismuthé. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 31, Nr. 1, p. 44. 1924. (b) Un cas d'ictère chez un syphilitique traité par le bismuth. Journ. de méd. de Paris. 1924. Nr. 25, p. 518. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, S. 1452. 1924. (c) Comment ordonner le traitement bismuthé dans les cas de syphilis ancienne ou récente. Journ. des praticiens. Jg. 38, Nr. 33, p. 543. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, 388. (d) Le traitement de la syphilis par le bismuth. Paris 1926. — DUCHATEAU und VERSTRAETEN: Les injections intraveineuses de Bi dans la paralisis générale. Journ. de neurol. et de psychiat. Jg. 25, Nr. 9, p. 567. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 692. — DUCREY: La cura della sifilide col bismuto. Policlinico, sez. prat. Jg. 29, Nr. 15, p. 473. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 529. — DUHOT: Revue belge d'urologie et de dermato-syphiligraphie. Tom. 5, p. 1. 1922. Zit. nach LEVADITI. — DYBOSKI: Über intravenöse Einspritzungen von Calomel- und Bismut-Diasporal. Dermatol. Zeitschr. Bd. 41, Nr. 1/2, S. 33. 1924. — EHLERS: Bruxelles méd. 1923. Nr. 21. Zit. nach LEVADITI. — EMERY und MORIN: (a) Le bismuth va-t-il remplacer le mercure et l'arsenic dans le traitement de la syphilis? Clinique. Jg. 17, Nr. 1, p. 15. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 256. (b) Etat actuel de la thérapeutique bismuthique de la syphilis. Paris méd. Jg. 12, Nr. 48, p. 509. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. VII, S. 426. — ENGELHARDT: (a) Wismuttherapie der Syphilis mit einseitig intravenös-(intramuskulären Injektionen von Wismutsalzen. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 17, S. 570. 1924. (b) Schädigungen der Niere und der ableitenden Harnwege durch Wismut. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 9, 10, S. 338, 372. 1924. — ESCHER: Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. Ann. de l'inst. Pasteur. Jg. 36, Nr. 12, p. 859. 1922. Ref. Zentralblattf. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 78. — ESQUIER: Syphilis nerveuse et bismuth. Arch. de méd. et pharmacie navales. Tom. 113, Nr. 3, p. 248. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut-

u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 298. — EVENING: Über Wismuttherapie. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 77, Nr. 42, S. 1234. 1923. — FARAUT: Contribution à l'étude de la stomatite bismuthique. Thèse de Montpellier, zit. nach COVISA. — FARGIN-FAYOLLE: (a) Le traitement rapide du liséré bismuthique. *Paris méd.* Jg. 15, Nr. 36, p. 209. 1925. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 89. b) Traitement rapide du liséré bismuthique. *Presse méd.* Jg. 33, Nr. 91, p. 1511. 1925. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 692. — DE FAVENTO: La cura della sifilide col bismuto. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* Vol. 65, p. 485. 1924. — FARINA: Considerazioni generali sopra la terapia bismutica nella sifilide e in altre affezioni cutanee. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* Vol. 65, p. 512. 1924. — FELDMANN, Z. J.: (a) Pigmentation de la peau, survenue après le traitement arséno-bismuthique. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.* Tom. 6, Nr. 5, p. 386. 1925. (b) Sur la toxicologie d'un composé bismuthique de la série des bismuthates. *Ebenda.* Bd. 7, Nr. 6, S. 344. 1926. (c) Hautschädigung nach Neosalvarsan-Wismutkur. *Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 414. 1925. — FELDMANN, A. A. und PERKEL: Das Wismut in der Therapie der Nervensyphilis. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 46, H. 5/6, S. 306. 1926. — FELKE: (a) Wismut bei Syphilis, *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 69, Nr. 52, S. 1781. 1922. (b) Wismut bei Syphilis, seine Wirkung, Nebenerscheinungen und Dosierung. *Ebenda* Jg. 70, Nr. 20, S. 627. 1923. — FERNET: Accidents sphacéliques de la région amygdaliennè au cours d'un traitement par le bismuth. *Presse méd.* 1923. Jg. 31, Nr. 67, p. 727. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 10, S. 403. — FIMIANI: La terapia della sifilide col bismuto. *Neapel* 1925. — FINSEN: Bismutrand auf Wangenschleimhaut. *Dem. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 82, S. 550. 1926. — FISCHER, A.: Nierenbefunde bei Behandlung der Lues mit Wismutpräparaten. *Wien. klin. Wochenschr.* Jg. 37, Nr. 27, S. 674. 1924. — FISCHER, O.: Ein Fall von Wismutintoxikation mit schweren Darmerscheinungen. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 82, Nr. 8, S. 268, 1926. — FJUNJKIN: Über die Nebenwirkungen des Wismuts. *Venerelogija i dermatologia.* Jg. 1925, Nr. 3, S. 23. 1925 (russisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 107. — FOGED: Wismutabscesse. *Dän. dermatol. Ges.* 4. 5. 1927. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 23, S. 126. FOUQUET und MACHTOU: Manifestations cutanées au cours des traitements par le bismuth seul ou associé au mercure. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 32, Nr. 6, p. 289. 1925. FOURCADE: La question des kystes bismuthiques. *Méd. d'Alsace et de Lorraine.* Jg. 5, Nr. 5, p. 88. 1926. Ref. mit folgender Arbeit zusammen. — FOURCADE, LEMAY, JALOUSTRE: Sels solubles ou insolubles. Kystes bismuthiques. *Journ. des praticiens.* Jg. 40, Nr. 15, p. 756. 1926. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 107. — FOURNIER und GUÉNOT: (a) Traitement de la syphilis par le bismuth. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Jg. 36, Nr. 1, p. 14. 1922. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 6, S. 393. (b) Traitement de la syphilis par le bismuth. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 1921, Nr. 9, p. 475. 1921. — FOURNIER, GUÉNOT, SCHWARTZ, YOVANOVITCH: Traitement de la syphilis par le bismoxyl et par le complexe bismuth-nucléine. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 38, Nr. 3, p. 240. 1924. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 389. — FOURNIER und SCHWARTZ: Action curative de l'acetyloxyaminophénylarsinate basique de bismuth dans la syphilis. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 180, Nr. 25, p. 1973. 1925. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 430. — FRANÇOIS-DAINVILLE und CLERCY: Angine de Vincent et traitement bismuthique. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 32, Nr. 7, S. 338. 1925. — FRANK: Über die Behandlung der kongenitalen Lues mit Tarbis (Bismutum tartaricum solubile). *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 74, H. 2/3, S. 106. 1924. — FRANKEL: Wismuttherapie der Lues des Nervensystems. *Magyar Orvos.* 1924, Nr. 3 (ungarisch). Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 79, S. 1240. 1924. — FRAENCKEL: Zwei plötzliche Todesfälle nach intravenöser Wismutinjektion. *Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med.* Bd. 5, Nr. 1, S. 5. 1925. — FREI: Gelenkschwellungen bei Salvarsan-Wismutbehandlung. *Dem. u. Diskussion.* *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 360. 1926. — FRESE: „Salluen“ (ein neues Wismut-Arsen-Antilueticum) in der Augenheilkunde. *Klin. Wochenschr.* Jg. 4, Nr. 38, S. 1846. 1925. — FREUDENTHAL: (a) Lokales embolisches Bismogenol-Exanthem. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 147, H. 1, S. 155. 1924. (b) Lokales embolisches Bismogenol-Exanthem. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 11, S. 401. 1924. (c) Hautembolien nach intraglutäaler Injektion von Wismut- usw.-Präparaten. *Embolia cutis medicamentosa.* *Schles. Ges. f. vaterländische Kultur. med. Sektion.* Sitzg. v. 11. 3. 1927. *Med. Klinik.* Jg. 23, Nr. 15, S. 577. 1927. — FREUND: Zur Behandlung der Syphilis mit Spirobismol. Mit Bemerkungen über Spirocid. *Wien. med. Wochenschr.* Jg. 75, Nr. 47, S. 2615. 1925. — FRITZ: Die Untersuchung der Resorption des Wismuts mit Rücksicht auf die Symptome der Wismutintoxikation. *Orvosi Hetilap.* Jg. 67, Nr. 28, S. 333. 1923 (ungarisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 11, S. 176. — FROMENT et GATÉ: Un cas d'érythrodermie tardive avec lésions hyperkératosiques et fissuraires des régions palmaires et plantaires. *Lyon méd.* Tome 139, Nr. 21, p. 100. 1927. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 24, S. 869. — FROST: Bismuth therapy in the treatment

of syphilis. *Lancet*. Vol. 206, Nr. 18, p. 901. 1924. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 15, S. 109. — FRÜHWALD: Behandlung der Syphilis mit Wismut. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 411. 1924. — FUCHS: Neurorezidive nach Bismogenolbehandlung. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr.* Bd. 12, S. 130. 1924. FÜRÉSZ: Toxische Urticaria infolge Bismosalvaninjektionen. *Gyógyászat*. Jg. 64, Nr. 23, S. 355. 1924 (ungarisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 89. — GABELOV: Über die Nebenwirkungen bei der Behandlung der Syphilis mit basisch salzylsaurem Wismut. *Russki vestnik dermatologii*. Vol. 3, Nr. 4, p. 318. 1925 (russisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 22, S. 437. — GALLIOT: (a) Trois cas d'érythème bismuthique. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 1923. Nr. 4, S. 203, 1923. (b) Paralysie de la VIe paire au cours d'un traitement par le bismuth. *Ebenda*. Jg. 1924. Nr. 5, p. 282. 1924. (c) Les éruptions consécutives aux injections des produits bismuthés. *Journ. de méd. de Paris*. Jg. 42, Nr. 25, p. 509. 1923. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 10, S. 111. (d) Abscès bismuthique du au carbonate de bismuth. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 34, Nr. 1, p. 29. 1927. (e) Mort par néphrite hémorragique au cours d'un traitement bismuthé. *Ebenda*. Jg. 34, Nr. 3, S. 174. 1927. (f) Deux cas de zona survenus chez des malades soumis au traitement bismuthé. *Ebenda*. Jg. 34, Nr. 1, p. 27. 1927. — GAMMEL: Arterial embolism. An unusual complication following the intramuscular administration of bismuth. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 88, Nr. 13, p. 998. 1927. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 24, S. 869. — GARRIGA: Luesbehandlung mit Natron-Kalitartribismutat. *Progr. de la clin.* Jg. 10, Nr. 126, p. 273. 1922 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 8, S. 296. (b) *Med. iberica*. Vol. 17, Nr. 286, p. 363. 1923 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 12, S. 209. — GASTOU et PONTOIZEAU: Erythrodermie consécutive au traitement bismuthique colloidal intraveineux. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 1922. Nr. 8, S. 382. 1922. — GATÉ: Oedème facial à répétition consécutive aux médications novarsénobenzoliques, puis bismuthiques, successivement instituées. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 33, Nr. 8, p. 671. 1926. — GATÉ, CAILLARD, BERTOIN: Un cas de bismuthide à type d'angina de Vincent. *Lyon méd.* Tom. 137, Nr. 1, p. 19. 1926. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 493. — GATÉ und GARDÈRE: Accidents bismuthiques multiples: Stomatite ulcéreuse, manifestations pulmonaires (Groupe bismuthique à forme thoracique; erythrodermie. *Lyon méd.* Tome 140, Nr. 31, p. 109. 1927. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 25, S. 361. — GESCHWIND: Réunion dermatol. de Strassbourg. 12. 3. 1922, nach LEVADITI. — GIORGIO: Il bismuto nella terapia della sifilide. *Pol. clinico*. 1925. Fasc. 28, p. 969, 1612. — GLINER: Zur Kasuistik der Fälle von sogenannter tiefer Gewebsnekrose nach Einspritzung der gangbaren Quecksilber- und Wismutpräparate bei Syphilis. *Venerologija i dermalogija*. Jg. 4, Nr. 2, p. 119. 1927 (russisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 24, S. 691. — GLUCKMANN: Bismuth in the treatment of syphilis. *South African med. record*. Vol. 23, Nr. 10, p. 203. 1925. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 86. — GÖRL und VOIGT: (a) Zur Wismutbehandlung der Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 70, Nr. 5, S. 143. 1923. (b) Über toxische Hauterscheinungen nach Wismutbehandlung. *Ebenda*. Jg. 71, Nr. 27, S. 904. 1924. — GORDON und FELDMAN: Bismuth. *Americ. journ. of syphilis*. Vol. 10, Nr. 4, p. 588. 1926. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 22, S. 835. — GORDONOFF: Zur Toxizität einiger Wismutverbindungen. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*. Bd. 150, H. 2, S. 280. 1926. — GOUGEROT: (a) Polyintolérances aux antisiphilitiques. Syphilitiques polyintolérants au mercure, arsenic, bismuth. *Paris méd.* Jg. 16, Nr. 10, p. 220. 1926. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 491. (b) Les accidents des injections musculaires antisiphilitiques. *Journ. des praticiens*. Jg. 39, Nr. 24, p. 385. 1925. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 720. — GOUGEROT und QUÉNU: Traitement chirurgical de la gangrène massive par injection artérielle de bismuth. *Ann. des maladies vénér.* Jg. 21, Nr. 10, p. 741. 1926. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 23, S. 446. — GOUIN und ALLANIC: Trois abscès bismuthiques. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 32, Nr. 9, p. 445. 1925. — DE GRAEVE: *Soc. belge de dermatol.* 1922. p. 12 und *Bruxelles méd.* 1923. p. 648, nach LEVADITI. — GRECO und MUSCHIETTI: Das Wismut in der Syphilistherapie. *Semana méd.* Jg. 28, Nr. 51, p. 849. 1921 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 4, S. 466. — GRENET, DROUTIN, RICHON: Sur l'emploi d'un composé bismuthique de la série aromatique en thérapeutique antisiphilitique. *Bull. de l'acad. de méd.* Tom. 87, Nr. 24, p. 658. 1922. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. VI, S. 308. — GRIMME: Die neue Wismuttherapie mit besonderer Berücksichtigung von Bismogenol Tosse. *Fortschr. d. Med.* Jg. 40, Nr. 39/40, S. 585. 1922. GROEN: Wismut in der Luestherapie. *Norsk magaz. f. laegevidenskaben*. Jg. 85, Nr. 1, p. 108. 1924 (norwegisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 12, S. 321. — GRUMACH: (a) Über Wismutresorption. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 878. 1925. (b) Experimentelles und Klinisches zur Wismuttherapie. *Dermatol. Zeitschr.*

Bd. 44, Nr. 4/5, S. 221. 1925. — GRUND: (a) The treatment of syphilis with bismuth. Boston med. a. surg. journ. Vol. 192, Nr. 8, p. 340. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 103. (b) Bismuth eruptions. Disorders of the skin following the intramuscular administration of bismuth compounds in the treatment of syphilis. Ebenda. Bd. 196, Nr. 4, S. 996. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 690. — GRÜNBLATT: Zur Frage der Mikroskopie und Mikrochemie der Harnsedimente bei Wismutbehandlung. Venerol. u. Dermatol. Jg. 1924. Nr. 1/3, S. 84. 1924 (russisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 725. — GUIBERTAN: Les rétentions bismuthiques. Thèse de Paris 1927. Presse méd. 1927. Nr. 6, p. 90. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 85, Nr. 41, S. 1434. — GUSZMAN und POGANY: Experimente zur Behandlung der Syphilis mit Wismut. Orvosi Hetilap. Jg. 66, Nr. 44, S. 419 u. Nr. 45, S. 433. 1922 (ungarisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 355. (b) Die Behandlung der Syphilis mit Wismut. Dermatol. Wochenschrift Bd. 76, Nr. 6, S. 125. 1923. — GUTMANN: (a) Erfahrungen mit dem Wismutpräparat Nadisan, in Kombination mit Neosalvarsan bei der Behandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 28, 29, S. 851, 892. 1923. (b) Die intravenöse Wismuttherapie mit Nadisan-Kalle. Ebenda. Bd. 78, Nr. 3, S. 73. 1924. — HABERMANN: Die Wismutbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 377. 1925. — HECKELMANN: Zur Pharmakologie und Toxikologie des Wismuts. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 14, 15, 16, S. 508, 546, 584. 1925. — HEIMANN-TROSSIEN: Über Gewöhnungserscheinungen an der Niere bei Wismut-Behandlung. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 41, S. 1963. 1925. — HEIMBURGER: Severe bismuth poisoning. A case successfully treated with sodium thrio-sulphat. Chin. med. journ. Vol. 40, Nr. 9, p. 842. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 837. — HELFER: Zwei Fälle von urticariellem Mesurolexanthem. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, Nr. 37, S. 1358. 1926. HELMANN: Über das Wismut bei Syphilis. Semana méd. Jg. 31, Nr. 15, p. 665. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 389. — HEYMANN: Die Wismutbehandlung der Syphilis. Berlin 1925. — HOFFMANN: (a) Über die Wismutbehandlung der Syphilis. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 34, S. 1541. 1924. (b) Moulagen von Stomatitis nach Wismut. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 39. 1925. — HOFFMANN und SCHREUS: Erfahrungen mit dem neuen Wismutpräparat „Mesuröl“. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 25, S. 830. 1924. — HOFMANN und UHLMANN: Die kolloidale Wismut-Arsenverbindung. „Salluen“ in ihrer Wirkung auf die Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, Nr. 35, S. 1443. 1925. — HOLLÄNDER: Über die Behandlung der Syphilis mit dem Wismutpräparat Bismogenol und seine Bedeutung für eine ausgiebig wirkende Zwischenkur. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 40, S. 1173. 1923. — HOLZAMER: Wismutoxiddermie. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 50. 1925. — HOLZAMER und SCHULTZE-HEUBACH: Ein Fall von hartnäckigem, fast universellem Wismutexanthem mit folgender Neurodermisierung (Lichenifikation) bei einem Patienten mit Leberinsuffizienz. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 30, S. 1448. 1925. — HOPKINS: Bismuth in the treatment of syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, Nr. 6, p. 745. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 481. — HUCHARD: Quelques considérations sur l'emploi du „trépol“ dans le traitement de la syphilis. Bull. de la soc. de pathol. de exot. Tom. 15, Nr. 5, p. 364. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 75. — HUDELO, BORDET, BOULANGER-PLETT: Stomatite bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 29, Nr. 1, p. 10. 1922. — HUDELO und RABUT: Réactions de la bismutthérapie antisiphilitique sur le tube digestif, la peau et le système nerveux. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 31, Nr. 1, p. 34. 1924. — HUDELO, SIMON, RICHON: Stomatite bismuthique avec érythrodermie cutanée. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1923. Nr. 2, p. 72. 1923. — JADASSOHN: (a) Bemerkungen zu MÜLLER und BLASS: Demonstration zur Wismutbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145, S. 348. 1924. (b) Zur Kasuistik der Arzneyschädigungen (Salvarsan, Quecksilber, Wismut), besonders über „extracutane Nebenwirkungen“. Med. Klinik. Jg. 21, Nr. 10, S. 362. 1925. JAEHNKE und SCHÄCKER: Über Wismutbehandlung der Syphilis und die Aufnahme des Wismuts in den Liquor cerebrospinalis. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 20, S. 742. 1924. — JAFFÉ: Über Gewebsveränderungen nach Wismutinjektionen. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 33, S. 1135. 1924. — JAULIN und LIMOUZI: Lenteur d'absorption d'un sel insoluble de bismuth. Contrôle radiographique. Journ. belge de radiol. Tom. 15, H. 4, p. 387. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 433. — JAUREGUY: Erworbene Lues beim Kind. Arch. latino-amer. de pediatria. Vol. 17, Nr. 2, p. 139. 1923 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 470. — JEANSELME und BLAMOUTIER: Ictère pré-réolique et réaction de Herxheimer post-bismuthique. Bull. méd. Jg. 36, Nr. 17, p. 317. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 208. — JEANSELME, CHEVALIER, POMARET, BLAMOUTIER, JOANNON: Sur l'emploi du tartro-bismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 29, Nr. 1, p. 13. 1922. JEANSELME, LÉVY, HUET: Placard, ecchymotique et phlycténulaire, consécutif à une

injection intra-fessière de curalues. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 33, Nr. 2, p. 96. 1926. — JUGELT: Wismutstomatitis. Dem. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, Nr. 14, S. 480. 1926. — KALLMANN: Über die Behandlung der Syphilis mit „Wismulen“. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 8, S. 248. 1924. — KAUCZYŃSKI: (a) Zur Frage der Komplikationen nach Wismut. Polska gazeta lekarska. Jg. 3, Nr. 47, p. 718. 1924 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 719. (b) Über Komplikationen nach Airoolverwendung. Ebenda. Jg. 3, Nr. 51, S. 807. 1924 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 720. — KERL: Über Hautschädigung nach Bismogenolbehandlung. Wien. med. Wochenschr. Jg. 75, Nr. 6, S. 352. 1925. — KISSMEYER: Wässrige oder ölige Aufschwemmungen von Wismut. Ugeskrift f. laeger. Jg. 87, Nr. 11, S. 270. 1925 (dänisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 127. — KLARE: Über Wismutablagerungen in der Schleimhaut der Zunge und Wange nach Bismogenolbehandlung. Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 49, S. 1722. 1924. — KOENIGSBREG: Kasustik der Neurorezidive bei Wismutbehandlung. Venereologija i dermatologija. Jg. 1925. Nr. 6, p. 16. 1925 (russisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 484. — KOHN: Bemerkungen zum Vortrag FRÜHWALD: Behandlung der Syphilis mit Wismut. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 412. 1924. — KOLLERT, STRASSER, ROSNER: Trépol und Niere. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 36, Nr. 3, S. 49. 1923. — KOTIERS: Stomatitis ulcerosa und Erythema toxicum nach Luatol. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 148. 1925. — KOŽEVNIKOV: Über die Ursache der Gangrän nach Einspritzung von Quecksilberpräparaten. Venerologija i dermatologija. Jg. 1925. Nr. 2, p. 12. 1925. Ref. Zentralbl. f. Hautkrankh. Bd. 18, S. 626. — KRETZMER: Kurze Mitteilung über Salluen. Med. Klinik. Jg. 22, Nr. 12, S. 459. 1926. — KRÖSL: Diskussionsbemerkungen zum Vortrag FRÜHWALD: Behandlung der Syphilis mit Wismut. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 412. 1924. — KRUPNIKOFF: Wismut, eine neue Errungenschaft für die Behandlung der Syphilis. Russki wiestnik Dermatologii. Vol. 1, Nr. 2, p. 131. 1924 (russisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 295. — KÜLBS: Bemerkungen zum Vortrag HOFFMANN: Über die Wismutbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 128. 1926. — KURZ: Chemische Untersuchungen über die Wismutstomatitis. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1925. — KUZNITZKY: Diskussionsbemerkungen zum Vortrag FUCHS: Die Neurorezidive nach Bismogenolbehandlung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 131. 1924. — LACAPÈRE: (a) Les médications pures. Presse méd. Jg. 31, Nr. 65, p. 712. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 210. (b) Le bismuth colloidal dans le traitement de la syphilis. Ann. des maladies vénér. Jg. 18, Nr. 4, p. 285. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 258. — LACAPÈRE und GALLIOT: (a) Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines. Premiers résultats. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1922. Nr. 5, p. 210. 1922. (b) A propos des accidents locaux consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 32, Nr. 9, p. 449. 1925. — LACAPÈRE und LAURENT: Le traitement de la syphilis. 4. Aufl. Paris 1925. — LACAPÈRE, RESTOUX, BUGÉARD: Recherches sur l'élimination du bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1924. Nr. 6, p. 331. 1924. — LANGER: Gummata an Stelle von Wismutinjektionen. Berlin. dermatol. Ges. 8. 3. 1927. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 510. 1927. — LAROCHE et BODSON: Intoxication bismuthique fébrile avec hémorragies intestinales au cours d'une série d'injections de cura-lues. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 40, Nr. 15, p. 615. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 392. — LEGEWIE: Nebenerscheinungen bei Bismogenol-Behandlung. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 17, S. 767. 1924. — LEHNER: (a) Toxisches Erythem und Herpes zoster nach intramuskulärer Bismutinjektion. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 37, S. 1107. 1923. (b) Ein Fall von toxischem Erythema und Herpes zoster nach Wismutinjektion. Bőrgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 1, Nr. 7, S. 131. 1923 (ungarisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 177. — LEHNER und RADNAI: Die Behandlung der Syphilis mit „Trépol“. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, Nr. 42, S. 1041. 1921. — LEISSNER und REICHENBÄCHER. Wismut in der Syphilisbehandlung. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 6, S. 182. 1924. — LEMAY und FERMÉ: A propos des injections de muthanol. Ann. des maladies vénér. Jg. 21, Nr. 12, p. 951. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 443. — LEMESTIC: Wismut als Diureticum. Serb. Arch. f. d. ges. Med. Jg. 27, Nr. 11, S. 613. 1925 (serbo-kroatisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 807. — LEONARD: (a) The toxicity and urinary elimination of various bismuth preparation. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 23, Nr. 7, p. 557. 1926. (b) The toxicity and urinary elimination of dipotassium bismut. tartrate. Ebenda. Bd. 23, Nr. 7, S. 560. 1926. Beides Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 897. — LEPINAY: Urticaire provoquée par des injections de sel de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1923. Nr. 3, p. 150. 1923. LEREDDE: Sur un cas de crise nitritoide après une injection bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 31, Nr. 3, p. 152. 1924. — LÉRI, TZANK, LINOSSIER:

Zonas survenues au cours de traitements antisypilitiques: 1. 3 heures après une injection d'arsénobenzol; 2. au cours d'un traitement bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1924, Nr. 4, p. 203. 1924. — LÉRI, ANDRÉ, TZANK, WEISSMANN-NETTER: Syphilis maligne précoce atypique. Guérison par bismuth. Lésion linguale de nature indéterminée. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1922, Nr. 2, p. 56. 1922. — LEVADITI: (a) Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Paris 1924. (b) Resorptionsmechanismus der Wismutderivate. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 17, Nr. 5, p. 193. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 446. — LEVADITI, NICOLAU, SÂLGUE, SCHOEN: Mécanisme d'action du bismuth dans la syphilis. Cpt. rend. des séances hebdom. de l'acad. des sciences. Tom. 179, Nr. 18, p. 939. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 724. — LEVI: Esperienze con il Trepol ed il Bismogenol. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, p. 534. 1924. — LEVIN: Fixed eruption from bismuth. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 12, Nr. 6, p. 902. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 105. — LEVY und SELTER: Über die Behandlung der Lues congenita mit Wismut (Spirobismol). Arch. f. Kinderheilk. Bd. 75, H. 4, Nr. 74, S. 241. 1925. — LÉVY-BING et BARTHÉLEMY: (a) Attention aux hydroxydes de bismuth! Grand abcès tardif du au muthanol. Ann. des maladies vénér. Jg. 21, Nr. 11, p. 856. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 838. (b) Attention aux hydroxydes de bismuth. Grand abcès tardif dû à un hydroxyde de bismuth radifère. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 33, Nr. 8, p. 673. 1926. — LÉVY-BING, BELGODÈRE, AUCLAIR: Recherches radiographique sur absorption des médicaments et plus spécialement des préparations insolubles de bismuth par la voie intra-musculaire. Ann. des malad. vénér. Jg. 17, Nr. 12, p. 887. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 78. LÉVY-BING, GERBAY, PHILIPPEAU: Premiers essais de thérapeutique bismuthique. Ann. des malad. vénér. Jg. 17, Nr. 3, p. 174. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 335. — LEVY-FRANCKEL: Diskussionsbemerkungen zu HUDELO, SIMON, RICHON: Stomatites bismuthique avec Erythrodermie cutanée. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923. Nr. 2, p. 72. — LICHTENBERG: Über die Nierenschädigung durch Wismut. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, Nr. 22, S. 747. 1926. — LICOFFE: Notes relatives à l'emploi de certain sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. Scalpel. Jg. 76, Nr. 18, p. 477. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 419. — LIEBNER: Hautgangrän nach Wismutinjektion. Bőrgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 4, Nr. 4, p. 97. 1926 (ungarisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 403. LINDENBERG: Zur Behandlung der Syphilis mit Wismut. Brazil-med. Vol. 2, Nr. 18, p. 277. 1921 (portugiesisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 336. LÖHE und ROSENFELD: (a) Untersuchungen über den Wismutsaum und seine Beziehungen zum Gesamtorganismus. Dermatol. Zeitschr. Bd. 50, H. 6, S. 409. 1927. (b) Ein einfaches Symptom zur Erkennung der Wismut-Intoxikation bei der Syphilisbehandlung. Med. Klinik. Jg. 23, Nr. 34, S. 1295. 1927. — LOEWENFELD: Wismutsaum nach Nadisanjektionen. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 36. 1926. — LOMHOLT: (a) Investigations into the circulation of some heavy metals in the organism. (Mercury, bismuth and lead.) Biochem. Journ. Vol. 18, Nr. 3/4, p. 693. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 387. (b) Notes on the pharmacology of bismuth, with reference to its employment in the treatment of syphilis. Brit. Journ. of venereal dis. Vol. 1, Nr. 1, p. 50. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 123. (c) Quelle préparation de bismuth doit-on préférer dans le traitement de la syphilis? Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 6, Nr. 3, p. 170. 1925. (d) Wismutundersoelger. Ugeskrift f. laeger. Nr. 7, 8, 9. 1925. — LORTAT-JACOB und ROBERTI: (a) Abcès aseptiques profonds consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 32, Nr. 7, p. 345. 1925. (b) Collections bismuthiques, rétentions, fistulisations. Ebenda. Jg. 32, Nr. 8, S. 400. 1925. — LOUSTE, CAHEN, VANBOCKSTAEL: Accidents locaux graves, à tendance sphacélique, provoqués par une injection intramusculaire d'un sel insoluble de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 34, Nr. 5, p. 330. 1927. — LUCKE, BALDWIN, KLAUDER: Histological changes produced experimentally in rabbits by bismuth. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 21, Nr. 5, p. 313. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 80. LUMME: Bemerkungen zur Wismutbehandlung der Syphilis. Über die Bedeutung des Wismutsaums des Zahnfleisches. Med. Klinik. Jg. 19, Nr. 31, S. 1083. 1923. — MAGGIULI: Sugli accessi intramuscolari da bismuto. Rinascenza med. Jg. 3, Nr. 19, p. 415. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 438. — MAGNUS: (a) Über einen plötzlichen Todesfall nach intravenöser Wismuteinspritzung. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 28, S. 1275. 1924. (b) Über einen plötzlichen Todesfall nach intravenöser Wismuleneinspritzung. Dort Diskussion. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 125. 1924. — MALUSARDI: Contributo alla cura della sifilide con i preparati di bismuto. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, p. 496. 1924. — MARAÑÓN: Hämorrhagische Erscheinungen bei Behandlung mit Wismutsalzen. Anales de la acad. méd. quirurg. española.

Vol. 10, p. 379. 1923 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 83. — MARCHISIO: Acroeritrodermia consecutiva ad injectione di bismuto. — Contributo allo studio delle tossidermie bismuthiques. Arch. ital. di dermatol., sifiligr. e venerol. Vol. 2, Nr. 3, p. 253. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 691. — MARCOZZI: Di certi modificazioni degli elementi morfologici del sangue, verificate durante il trattamento bismutico, in luetici. Giorn. di clin. med. Parma. Jg. 6, H. 7, p. 250. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 85. — MARCUS: Einige erste Erfahrungen über die Behandlung der Syphilis mit Wismutsalzen. Svenska läkartidningen. Jg. 19, Nr. 39, S. 863. 1922 (schwedisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 355. — MARIANI: Ricerche sperimentali sull'azione farmacologica dei preparati di bismuto. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, p. 503. 1924. — MARIÉ: Über die Lues-Behandlungsversuche mit Nadisan. Liječnički vjesnik. Jg. 48, Nr. 2, S. 93. 1926 (serbo-kroatisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 493. — MARIE und FOURCADE: (a) Note concernant le traitement des syphilis nerveuses par le tartrobismuthate de soude et de potasse. Ann. de l'inst. Pasteur. Jg. 36, Nr. 1, p. 34. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 196. (b) Traitement des syphilis nerveuses par le tartrobismuthate de soude et de potasse. Arch. internat. de neurol. Jg. 41, Tom. 1, Nr. 2, p. 58. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 476. — MARKUS: Das Wismut bei der Behandlung der Syphilis. Wratschebnojedjelo. Jg. 1925. Nr. 10/11, p. 819. 1925 (russisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 451. — MARTELLI: Di una speciale alterazione del sangue nel trattamento bismutico. Rinascenza med. Jg. 3, Nr. 6, p. 125. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 506. — MARTINEAU: Sur un cas de zona survenu après un traitement bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 33, Nr. 8, p. 657. 1926. — MARTINO: Preparati di bismuto et di antimonio proposti e studiati per la cura della sifilide. Inaug.-Diss. Turin 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 358. — MARTINOTTI: Sull'azione dei sali di bismuto nella terapia della sifilide. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, p. 357. 1923. — MAY: (a) Annales de la faculté de med. de Montevideo. 1922. p. 637, nach LEVADITI. (b) Ictères tardifs au cours du traitement des syphilitiques par le bismuth. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 5, Nr. 2, p. 89. 1924. — MAYR: Die Wismuttherapie der Syphilis und Diskussion. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 234. 1923. — DE MEDINA, BARRIO: (a) Ein Fall von schwerer Wismutstomatitis. Med. iberica. Vol. 17, Nr. 296, p. 4. 1923 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 207. (b) Zum vergleichenden Studium der verschiedenen Wismutpräparate in der Luesbehandlung. Ebenda. Bd. 17, Nr. 302, S. 127. 1923. (spanisch) Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 401. (c) Schwere Wismutstomatitis. Dem. Actas dermosifilogr Jg. 15, Nr. 4, p. 160, 171. 1923 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 363. (d) Luesbehandlung mit Wismutsalzen (Trepol). Ebenda. Bd. 16, Nr. 227, S. 221. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 257. (e) Gegenwärtiger Stand der Luesbehandlung mit Wismut. Siglo med. Bd. 70, Nr. 3599, p. 536. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 79. — MENDES DA COSTA und PAPEGAU: Das Wismut in der Syphilisbehandlung. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Jg. 70, 1. Hälfte, Nr. 23, p. 2324. 1926 (holländisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 102. — LA MENDOLA: Influenza dei preparati di bismuto sugli elementi figurati del sangue e sullo schema di Arneth. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Vol. 39, H. 5, p. 104. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 124. — MERENLENDER: Wismut als antiluetisches Mittel. Polska gazeta lekarska. Jg. 1, Nr. 29, p. 592. 1922 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 110. — MILLAN: Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisiphilitique. Paris méd. Jg. 12, Nr. 9, p. 189. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 336. — MILLAN und LENORMAND: Erythrodermie oedémato-vesiculeuse bismuthique, prolongée. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 34, Nr. 3, p. 162. 1927. — MILLAN und PÉRIN: (a) Stomatite bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 29, Nr. 1, p. 7. 1922. (b) La stomatite bismuthique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 38, Nr. 3, p. 135. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 81. (c) La stomatite bismuthique. Rev. internat. de méd. et de chirurg. Jg. 33, Nr. 2, p. 15. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 209. — MORÉ NOGUER: Wismuttherapie der Syphilis. Rev. española de urol. y de dermatol. Vol. 26, Nr. 310, p. 505. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 87. — MOLLNÉRY: Syphilis et eaux minérales. Paris méd. Jg. 13, Nr. 30, p. 90. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 85. — MOLNÁR: Über die diuretische Wirkung der Wismutsalze. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 26, S. 1287. 1925. — MONTLAUR: Un cas d'enkystement grave après injections intramusculaires d'hydroxyde de bismuth en suspension huileuse. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 32, Nr. 6, p. 294. 1925. — MOTTA: Fall zur Diagnose. Dem. Ann. brasileiros de dermatol. e syphilogr. Jg. 1, Nr. 5, p. 41. 1925 (portugiesisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 105.

MÜLLER: (a) Wismutbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 289. 1922. (b) Die Behandlung der Syphilis mit Wismut. Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, Nr. 15, S. 547. 1922. (c) Weitere Versuche der Syphilisbehandlung mit Wismut. Ebenda. Jg. 69, Nr. 48, S. 1659. 1922. (d) Wismutbehandlung der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145, S. 342. 1924. — MÜLLER, BLASS, KRATZEISEN: Experimentelles, Mikroskopisches und Klinisches zur Wismutbehandlung bei Syphilis (Nadisan-Kalle). Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, Nr. 20, p. 625. 1923. — MRAS: (a) Weitere Erfahrungen mit der intravenösen Wismutbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 149, H. 2, S. 292. 1925. (b) Über den Wert von Provokationsverfahren bei latenter Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 37, Nr. 29. 1924. (c) Weitere Erfahrungen mit der Bismogenolbehandlung der Syphilis. Ebenda. Jg. 38, Nr. 30. 1925. — MRAS und KOHANE: Zur Dosierungsfrage der Wismutpräparate. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 37, Nr. 50, S. 1285. 1924. MÜHLFFORDT: Schwer Shock nach Salluen. Münch. med. Wochenschr. Jg. 74, Nr. 3, S. 108. 1927. — MUNCK: (a) Ein Fall von Wismutvergiftung mit Tod während einer antiluetischen Behandlung. Ugeskrift f. laeger. Jg. 88, Nr. 27, p. 637. 1926 (dänisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 439. (b) Ein Fall von Wismutvergiftung mit tödlichem Ausgang bei antisypilitischer Behandlung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, Nr. 11, S. 367. 1927. — MUNTER und STEINITZ: Hämoglobinurie und Nephritis bei Neosalvarsan-Wismutkur. Klin. Wochenschr. Jg. 5, Nr. 7, S. 263. 1926. — MYERS und CORBITT: Toxicity and trypanocidal activity of bismuth salts injected intramuscularly and their reaktion to the treatment of syphilis. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 8, Nr. 3, p. 578. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 383. — NADEL: (a) Akute Nephritis nach „Ainol“. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, Nr. 43, S. 1418. 1924. (b) Schwere Stomatitis nach Wismutbehandlung. Ebenda. Bd. 82, Nr. 13, S. 433. 1926. (c) Über Komplikationen nach Ainolverwendung. Polska gazeta lekarska. Jg. 3, Nr. 51, p. 806. 1924 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 720. (d) Lokales embolisches Exanthem nach einer intramuskulären Wismutinjektion. Lemberger dermatol. Ges. 5. 1. 1927. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 626. — NAGEL: (a) Therapeutische Wirkung des Bismogenols in der Syphilisbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 37, S. 1237. 1924. (b) Lokales embolisches Bismogenol-Exanthem. Beitrag zum gleichnamigen Aufsatz von FREUDENTHAL in Band 147, Heft 1 des Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Ebenda. Bd. 148, H. 1, S. 42. 1924. — NANDER: Lichenoider Ausschlag nach VJOCIN. Hospitalstidende. Jg. 67. Nr. 20. 1924 (dänisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 392. — NARDI: (a) Le emorragie interstiziali: Raro accidente in seguito alle iniezioni endomuscolari. Dermosifilograf. Jg. 1, Nr. 4, p. 173. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 900. (b) Gli accidenti della terapia bismutica nella sifilide. Rif. med. Jg. 42, Nr. 34, p. 812. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 437. — NATHAN: (a) Die Spirobismolbehandlung der Frühsyphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 20, S. 647. 1924. (b) Neurorezidive nach Wismutbehandlung. Ebenda. Jg. 72, Nr. 34, S. 1420. 1925. (c) Das Verhalten des Blutbildes bei toxischen Exanthemen nach Quecksilber und Salvarsan und seine allgemeopathologische Bedeutung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, S. 246. 1922. — NAVARRO und BEJARANO: (a) Experimentelles und Klinisches über Wismut-Protein-Behandlung der Lues. Progr. de la clin. Vol. 31, Nr. 160, p. 433. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 127. (b) Experimentelle und klinische Studien über Wismut-Proteinkombination bei Lues. Actas dermo-sifilogr. Jg. 17, Nr. 3, p. 117. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 84 und Rev. española de urol. y dermatol. Jg. 28, Nr. 333, p. 469. 1926 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 718. — NEUBER: (a) Über die Wirkung der Wismutpräparate auf den sypilitischen Organismus. Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, Nr. 7, 8, S. 185, 237. 1924. (b) Über die Wirkung der Wismutpräparate auf den luetischen Organismus. Orvosi Hetilap. Jg. 68, H. 6, S. 81. 1924 (ungarisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 293. NEUENDORFF: (a) Wismutbehandlung bei Syphilis (Bismogenol). Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 14, S. 301. 1923. (b) Weitere Erfahrungen mit der Wismutbehandlung bei Syphilis und Bemerkungen über Vanadiumbehandlung. Ebenda. Bd. 76, Nr. 19, S. 532. 1924. — NEUMANN: Wismutexantheme. Česká Dermatologie. Jg. 5, Nr. 10. 1924 (tschechisch). Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, S. 145. — NICOLAU, GATÉ, LEBEUF: Eruption lichénoide d'origine bismuthique chez une malade ayant présenté antérieurement un érythème scarlatiniforme post-arsénobenzolique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1923, Nr. 5, p. 275. 1923. — NICOLAS, MASSIA, GATÉ u. a.: Traitement de la syphilis par le bismuth. Diskussion. Presse méd. Jg. 30, Nr. 54, p. 583. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 123. — NICOLAU: Dermite livédoide et gangréneuse de la fesse, consécutive aux injections intra-musculaires, dans la syphilis. Ann. des maladies vénér. Jg. 20, Nr. 5, p. 321. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 107. — NICOLAU und BLUMENTHAL: Beitrag zum Studium der Syphilisbehandlung durch Wismutpräparate. Untersuchungen über die Behandlung mit Ainol (Bismutoxy-

jodogallic). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 143, H. 3, S. 446. 1923. — NIN POSADAS: (a) Erste Versuche zur Luesbehandlung mit Wismut-Kali-Natrontritartrat. *Semana méd.* Jg. 29, Nr. 2, p. 37. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 530. (b) Das Wismut-Kali-Natrontritartrat in der Luesbehandlung. *Ebenda.* Jg. 29, Nr. 35, S. 421. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 157. — NOGUERA: Die Wismutsalze bei der Syphilis. *Med. iberica.* Vol. 16, Nr. 254, p. 207. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 110. — OLESSOV: Ätiologie der Gangrän der Glutäen nach intramuskulären Injektionen bei Syphilis. *Venerologia i dermatologija.* Jg. 1926, Nr. 4, p. 610. 1926 (russisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 438. — OLTRAMARE: Discussion sur le traitement par les sels de bismuth. *Schweiz. med. Wochenschr.* Jg. 53, Nr. 27, S. 652. 1923. — ONORATO: Il bismuto nella cura della sifilide. *Arch. ital. di scienze med. colon.* Jg. 4, H. 2, p. 56, H. 3, p. 78, H. 4, p. 106. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 809. ORO: Bismuto e crasi sanguigna. *Rinascenza med.* Jg. 1, Nr. 20, p. 467. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 264. — OTERO: Das Natron-Kali-Wismuttartrat. *Anales de fac. de med.* Vol. 7, Nr. 1/2, p. 93. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 227. (b) Luatol bei Syphilis. *Ebenda.* Bd. 7, Nr. 4/5, S. 267. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 358. — PACELLA: Toxicité du tartrobismuthate sodico-potassique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 88, Nr. 5, p. 388. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 83. — PALAZZI: *Stomatologica.* 1922. Nr. 6. Zit. nach TRAVAGLI. — PASINI: I preparati di bismuto nella cura della sifilide. *Giorn. ital. de malatt. vener. e d. pelle.* Vol. 63, p. 814. 1922. — PAUTRIER: Les injections intravéneuses de bismuth. *Presse méd.* Jg. 31, Nr. 67, p. 726. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 82. PAVLOVIĆ: Wismut als Diureticum. *Serb. Arch. f. d. ges. Med.* Jg. 27, Nr. 11, S. 612. 1925 serbo-kroatisch. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 807. — PAWLAS: Behandlungsversuche der Syphilis mit gleichzeitigen intravenösen Injektionen von Wismutsalzen und Neosalvarsan. *Przegląd dermatol.* Jg. 19, Nr. 4, p. 242. 1924 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 127. — PENNETTI: La lesioni renali nell' intossicazione cronica da bismuto studiate col metodo della colorazione vitale. *Arch. di scienze biol.* Vol. 7, Nr. 3/4, p. 431. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 451. — PENTMALLI: Zur Frage der chemotherapeutischen Versuche auf dem Gebiete der experimentellen Krebsforschungen, nebst einer Mitteilung über die Wirkungen des kolloidalen Wismuts. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 40, Nr. 29, S. 1468. 1914. — PICCARDI: Accidente locale da iniezione intramuscolare di bismuto. *Giorn. ital. d. dermatol. e siphilol.* Vol. 67, H. 6, p. 1633. 1926. — PICON: (a) Sur la préparation des suspensions huileuses d'oxyde et de carbonate de bismuth pour injections intramusculaires. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tom. 4, Nr. 1, p. 5. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 435. (b) Sur la pureté et l'emploi de l'oxyde et de carbonate de bismuth. *Journ. de pharmacie et de chim.* Tom. 3, Nr. 2, p. 58. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 435. — PIETKIEWICZ: Nettoyage de la bouche et des dents en vue des traitements mercuriels et bismuthiques. *Rev. franç. de dermatol. et de vénéréol.* Jg. 2, Nr. 6, p. 350. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 836. — PINARD und MARASSI: Dermatitis exfoliatrice consécutive à des injections intramusculaires de bismuth. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Jg. 38, Nr. 30, p. 1434. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 425. — PINARD und RABUT: (a) 61 cas de rétention bismuthique. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de vénéréol.* Jg. 2, Nr. 2, p. 89. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 438. PINARD, WEIL, LOUVEL: Un cas de dermite exfoliatrice d'origine bismuthique. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Jg. 40, Nr. 16, p. 660. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 391. — PINKUS: Wismutsaum. *Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 13, S. 126. 1924. (b) Dem. verschiedener Formen des Wismutsaumes. *Ebenda.* Bd. 14, S. 412. 1924. — PLÖGER: Bemerkungen zum Vortrag MAYR: Die Wismuttherapie der Syphilis. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 8, S. 234. 1923. — POHLMANN: Über kombinierte Casbis-Salvarsanbehandlung der Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 51, Nr. 20, S. 823. 1925. — POMARET und DIDRY: Mercure et bismuth; étude expérimentale de leur activité spirillicide et de leur toxicité comparées. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 1925, Nr. 4, p. 197. 1923. — DE LA PORTILLA: Jetziger Stand der Wismuttherapie. Ein Fall von stürmischer, rasch vorübergehender Vergiftung. *Actas dermo-sifiliogr.* Jg. 16, Nr. 3, p. 68. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 391. (b) Ein Fall von rasch eintretender und verschwindender Wismutvergiftung. *Ebenda.* Jg. 16, Nr. 2, S. 41. 1924 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 437. — DE LA PORTILLA und DAUDEN: Unsere ersten Eindrücke über Neotrépol bei Lues. *Actas dermo-sifiliogr.* Jg. 15, Nr. 3, p. 129 u. Nr. 4, p. 145. 1923 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.

Bd. 11, S. 362. (b) Dasselbe Thema. *Med. iber.* Vol. 17, p. 285, p. 337. 1923 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 13, S. 295. — PORTMANN: Erfahrungen mit Wismut-Diasporal. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 81, Nr. 49, S. 1781. 1925. — PRATER: Überdosierung mit Bismogenol. Ein Beitrag zur relativen Ungiftigkeit dieser Wismutverbindung. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 76, Nr. 14, S. 299. 1923. — PULAWSKI: (a) Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par le bismuth. *Rev. de méd.* Jg. 41, Nr. 8, p. 513. 1924. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 270. (b) Beitrag zur Wismutbehandlung der Syphilis. *Polska gazeta lekarska.* Jg. 3, Nr. 37, p. 518. 1924 (polnisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 728. — QUEYRAT: Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1924, H. 2, p. 622. 1924. — RABELLO: Kalium- und Natrium-Bismuttartaricum in der Syphilisbehandlung. *Arch. Rio-Grandenses de méd.* Jg. 3, Nr. 1, p. 16 u. Nr. 2, p. 37. 1922 (portugiesisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 529. — RADAELI: Il valore del bismuto nella terapia della sifilide. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* Vol. 63, p. 1043. 1922. — RAIZISS und BROWN: Toxicity and reactions caused by arsphenamin and neoarsphenamin. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 10, Nr. 1, p. 1. 1924. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 79, S. 1427. — RATHERBY und RICHARD: De influence de la médication bismuthique sur le rein. *Paris méd.* Jg. 13, Nr. 31, p. 101. 1923. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 12, S. 489. — REICHER: Zur Wismuttherapie der Syphilis. *Therapie d. Gegenw.* Jg. 64, H. 12, p. 450. 1923. — RESNIK: Bismuth poisoning following oral administration of bismuth subnitrate. *Bull. of Johns Hopkins hosp.* Vol. 38, Nr. 5, p. 333. 1926. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 106. — ROBITSCHKEK: (a) Ein neues Anwendungsgebiet der Wismutsalze als diuretica. *Med. Klinik.* Jg. 21, Nr. 17, p. 626. 1925. (b) Über die diuretische Wirkung der Wismutsalze. *Ebenda.* Jg. 22, Nr. 27, S. 1034. 1926. — ROKAY: Beiträge zur Wismutbehandlung der Lues congenita. *Budapesti orvosi ujság.* Jg. 23, Nr. 25, S. 733. 1925 (ungarisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 429. — RORIVE: Quelques cas d'observation dans l'emploi du bismuth dans le traitement de la syphilis. *Arch. méd. belges.* Jg. 77, Nr. 6, p. 463. 1924. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 728. — ROSENBERG und PERDELWITZ: Die Behandlung der Syphilis mit reinem Wismut (Sorbismal Agfa). *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 78, Nr. 15, S. 422. 1924. — ROSNER: Die Behandlung der Syphilis mit Trépol. *Wien. klin. Wochenschr.* Jg. 35, Nr. 47, S. 919. 1922. — ROTHMAN und KURZ: Über den Chemismus des Wismutsaumes. *Klin. Wochenschrift.* Jg. 5, Nr. 21, S. 943. 1926. (b) Chemische Untersuchungen über Wismutstomatitis. *Börgyószáti urol. és venerol. szemle.* Jg. 4, Nr. 1, p. 10. 1926 (ungarisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 22, S. 232. — SABOURAUD: A propos des abcès bismuthique. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 33, Nr. 2, p. 74. 1926. — SABRAZÈS et GRAILLY: Soc. de méd. et de chirurg. de Bordeaux, 20. 7. 1923. Zitiert nach LEVADITI. SALKIND: Über die Behandlung der Lues mit Wismut bzw. mit Wismut-Diasporal. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 81, Nr. 34, S. 1232. 1925. — SAMPelayo: Wert der intra-venösen Wismutbehandlung bei Lues. *Siglo méd.* Vol. 74, Nr. 3703, p. 517. 1924 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 725. — SANTIÑA: Über das Auftreten von Eiweiß im Urin bei Kranken mit Lues während der kombinierten Neosalvarsan-Bismutbehandlung. *Med. iber.* Vol. 19, Nr. 420, p. 494. 1925 (spanisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 99. — SARATEANU: Ein Fall von generalisierter Erythrodermie nach Wismut (Neotrèpol). *Clujul med.* Jg. 5, Nr. 1/2, p. 21. 1924 (rumänisch). Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 392. — SAYER: Bismuth gingivitis. *Dem. Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 13, Nr. 5, p. 714. 1926. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 105. — SAZERAC und LEVADITI: Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Jg. 36, Nr. 1, p. 1. 1922. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 6, S. 53. — SEEDORF: Beiträge zur Wismutbehandlung der Syphilis mit Bismogenol und Spirobismol. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 79, Nr. 42b, S. 1300. 1924. — SEELIGMANN: Bemerkungen zum Vortrag HABERMANN: Die Wismutbehandlung der Syphilis. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 377. 1925. — SEI: (a) Über das Verhalten von Lösungen einiger Bismutyltartrate bzw. deren Mischungen mit Blutserum bei der Ultrafiltration. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 146, H. 1, S. 48. 1923. (b) Experimentelle Studien mit Natriumtribismutyltartrat (Bi 5) am Syphiliskaninchen. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 49, Nr. 42, S. 1327. 1923. (c) Untersuchungen über die Ausscheidung von Wismut durch den Harn bei parenteralen Injektionen von Natriumtribismutyltartrat (Bi 5). *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 77, Nr. 44, S. 1290. 1923. SEMON: An antidote for arsenic, bismuth, and mercury poisoning. *Brit. med. journ.* 1924. Nr. 3302, p. 662. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 13, S. 296. — SÉZARY: Embolie artérielle de la fesse consécutive à une injection intramusculaire d'hydrolyse de bismuth. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 33, Nr. 7, p. 488. 1926. — SÉZARY et BENOIST: Erythrodermie grave après une seule injection d'iodobismuthate de quinine. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 34, Nr. 6, p. 419. 1927. — SÉZARY und POMARET: Principes du traitement arséno-bismuthique de la syphilis. *Progr. méd.*

Jg. 49, Nr. 8, p. 85. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 183. SÉZARY, PERNET, GALLERAND: Existe-t-il un „Zona bismuthique“? Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 33, Nr. 8, p. 654. 1926. — SHIVRES: The clinical value of bismuth in the treatment of syphilis. The report of some unusual reactions following its administration. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 10, Nr. 4, p. 414. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 926. — SICARD: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tom. 38, p. 149. 1922. Zitiert nach LEVADITI. — SICILIA: Wismutnatron-Glycerinat. Arch. dermo-sifiligr. y rez. de la especialidad. Jg. 3, Nr. 10, p. 34. 1922 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 296. — SIMON: (a) Chancre et roséole syphilitiques. Traitement par le bismuth. Néphrite aigue. Reprise du traitement bismuthique avec tolérance parfaite. Bull. de la soc. franç. de dermatol. J. 1922, Nr. 7, p. 336. 1922. (b) A propos de la néphrite bismuthique. Bull. méd. Jg. 36, Nr. 52, p. 1052. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 427. (c) Le traitement de la syphilis par le bismuth. Journ. méd. franç. Tom. 12, Nr. 3, p. 98. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 257. — SIMON und BRALEZ: (a) Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Bull. méd. Jg. 36, Nr. 26, p. 523. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 74. (b) Névrite optique aigue au cours d'un traitement par le bismuth. Méningo-myélite aigue mortelle au cours d'un traitement par le bismuth — Méningite aigue survenue un mois après la fin d'une série de vingt injections de 132. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1922, Nr. 8, p. 354. 1922. — SIMON SÄNDER: (a) Die Wirkung des Wismuts auf die roten Blutkörperchen. Orvosi Hetilap. Jg. 69, H. 11, S. 218. 1925 (ungarisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 344. (b) Über die Wirkung des Wismuts auf die roten Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 159, H. 5/6, S. 424. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 431. — SMECHULA: Über unsere Erfahrungen mit der Wismutbehandlung der Syphilis. Med. Klinik. Jg. 20, Nr. 24, 25, S. 821, 860. 1924. — SMILYANITCH: Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse de Nancy. 1922. Zitiert nach LEVADITI. — SLOTH: Wismutbehandlung der Syphilis. Hospitalstidende. Jg. 65, Nr. 49. 1922 (dänisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 297. — SONNENBERG: (a) Beitrag zur Resorption des subcutan eingespritzten alkalischen Wismutnitrates mittels Röntgenuntersuchung. Przegląd dermatol. Jg. 20, Nr. 3/4, p. 177. 1924 (polnisch). (b) Über die langdauernde Resorption des basischen Wismutnitrates und über die sich daraus ergebenden Folgen von therapeutischen Standpunkt. Warszawskie czasopismo lekarskie. Jg. 2, Nr. 12, p. 499. 1925 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21, S. 98, 99. (c) Beitrag zur Frage der Resorption von subcutan eingespritzten Magisterinn bismuti auf Grund von röntgenologischen Untersuchungen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, Nr. 36, S. 1299. 1926. — ŠPAK: Ein Fall von schwerer Wismutstomatitis mit Jodnatrium und Wasserstoffsperoxyd behandelt. Svenska läkartidningen. Jg. 20, Nr. 14, p. 321. 1923 (schwedisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 260. — SPARACIO: Sulla terapia bismutica della sifilide. Rif. med. Jg. 42, Nr. 32, p. 989. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 837. — SPILLMANN, DROUET, SMILYANITCH: Le traitement de la syphilis par les sels de bismuth. Rev. méd. de l'est. Tom. 50, Nr. 17, p. 536. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 297. — SOUQUES und TERRIS: Un cas de sialorrhée chronique au cours d'un traitement bismuthique. Rev. neurol. Jg. 31, Tom. 2, Nr. 1, p. 85. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 393. — SPINDLER: Wismut-Erfahrungen. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 298. 1924. — SSUCHAREV: Beobachtungen an Syphilitikern, die gleichzeitig mit Wismut-Neosalvarsan behandelt wurden. Venereologija i dermatologija. Jg. 1925, Nr. 3, p. 19. 1925 (russisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 691. — STEEGMÜLLER: Zur Wismutbehandlung der Syphilis. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 14, S. 650. 1925. — STEINECKE: Ist Bismogenol frei von ernstlichen Nebenwirkungen? Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 12, S. 442. 1925. STERLING: Beitrag zur Klinik und Prophylaxe der Wismutexantheme. Kwartalnik kliniczny szpitala starozakonných. Vol. 4, H. 1, 1925 (polnisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 88. — STERNBERG: (a) Wismutschädigung. Dem. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 34. 1924. (b) Über eine Wismutschädigung der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 148, H. 1, S. 28. 1924. — STERNE: Deux observations de réaction bismuthique. Rev. méd. de l'est. Tom. 51, Nr. 11, p. 369. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 111. — STOYE: Über Wismutbehandlung der Lues congenita. Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, Nr. 41, S. 1431. 1924. STREMPER und ARMUZZI: Zur Histopathologie der Wismutstomatitis mit experimentellen Beiträgen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 42, H. 1, S. 1. 1924. — SUTTON: The bismuth treatment for syphilis. Americ. journ. of syphilis. Vol. 9, Nr. 4, p. 600 u. Vol. 10, Nr. 1, p. 29. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 492. — SCHERBER: (a) Die Trépoltherapie der Syphilis und die Behandlung dieser Erkrankung im allgemeinen. Wien. med. Wochenschr. Jg. 72, Nr. 45—48, S. 1825, 1881, 1929, 1982. 1922. (b) Übersicht über die therapeutischen Wirksamkeit der gebräuchlichen Wismutpräparate unter Berücksichtigung

eines neuen deutschen Präparates, des Mesurool-Bayer. Ebenda. Jg. 74, Nr. 40, S. 2093. 1924. — SCHMITZER: Fixes Erythem nach Chinin (Jodwismut-Chinin). Spitalul. Jg. 44, Nr. 1, p. 16. 1924 (rumänisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 420. SCHÖNSTEIN: Salvarsan- oder Wismutexanthem mit Empfindlichkeitsversuch. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 266. 1926. — SCHREUS: Über Wismutbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 15, S. 473. 1923. — SCHUBERT: (a) Weitere Erfahrungen über Wismutbehandlung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 377. 1924. (b) Syphilis und Wismut. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, Nr. 23, S. 503. 1923. — TÄRTARU: Die Behandlung der Syphilis mit Trepol. Clujul med. Jg. 3, Nr. 7/8. p. 208. 1922 (rumänisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 124. — TOMMASI: La cura della sifilide col bismuto. Sperimentale. Jg. 77, H. 1/2, p. 104. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 482. (b) Esperienze di cura della sifilide con bismuto. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64, p. 359. 1923. TORRE BLANCO: Hematuria después de una inyección de neotrepol. Ana. de la acad. med.-quirurg. española. Mai 1923 (spanisch). Zitiert nach COVISA. — TRAVAGLI: La bismuto-terapia della sifilide. Rom 1925. — TRIBET: Stomatite bismuthique. Marseille méd. Jg. 59, Nr. 18, p. 888. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 427. — TRUFFI: (a) Il bismuto nella terapia della sifilide. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, p. 369. 1922. (b) I preparati di bismuto nella cura della sifilide. Ebenda. Bd. 65, S. 399. 1924. — TRÝB und BEUTL: Trepol in der Syphilistherapie. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 27, S. 831. 1923. — TÜDÖS und KRSS: Die Wismutbehandlung bei kongenitaler Syphilis. Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 58, H. 3/4, S. 236. 1925 und Bd. 61, H. 3/4, S. 219. 1926. (b) Die Wirkung von Wismut auf das Blutbildluetischer Kinder. Orvosi Hetilap. Jg. 69, Nr. 37, S. 879. 1925 (ungarisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 282. — VARGAS: Zur Wismuttherapie der Syphilis. Rev. española de urol. y de dermatol. Jg. 27, Nr. 320, p. 411. 1925 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 808. — VEILLET: Radio-contrôle du traitement bismuthé. Bull. et mém. de la soc. des hôp. de Paris. Jg. 39, Nr. 1, p. 35. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 259. — VERSTRAETEN: Bismuth et paralysie générale. Scalpel. Jg. 78, Nr. 41, p. 1060. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 451. — VILANOVA: Considérations sur un cas d'intoxication aigue par le bismuth. Ann. des maladies vénér. Jg. 20, Nr. 1, p. 25. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 347. — VILLEMIN: The salts of bismuth in the treatment of syphilis. Urol. a. cut. review. Vol. 27, Nr. 1, p. 11. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 260. — VOGEL: Bemerkungen zum Vortrag FUCHS: Neurorezidive nach Bismogenolbehandlung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 131. 1924. — VÖHL: (a) Über Wismutbehandlung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 172. 1923. (b) Zur Therapie der Syphilis mit Wismutpräparaten. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 7, S. 210. 1923. (c) Erfahrungen mit der Wismuttherapie der Lues. Therapie d. Gegenw. Jg. 64, H. 6, S. 225. 1923. — WALLON: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse de Paris. Zitiert nach LEVADITI. — WATRIN: Stomatite bismuthique intense. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1924, Nr. 7, p. 27. 1924. — WECKESSER: Über Wismuttherapie. Dermatol. Zeitschr. Bd. 41, H. 6, S. 369. 1924. — WERTHER: (a) Bi-Ablagerung. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 298. 1924. (b) Wismutablagerung an der Unterlippe. Ebenda. Bd. 14, S. 300. 1924. (c) Acneiforme zum Teil papulo-vesiculöse Wismutdermatitis. Ebenda. Bd. 14, S. 301. 1924. (d) Ulcerierte Bi-Stomatitis. Dem. Ebenda. Bd. 14, S. 302. 1924. — WIRZ: Wismutexanthem. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 28. 1926. — WOLF: (a) Lokale embolische Bismutschädigung. Dem. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 131. 1925. (b) Über lokale embolische Bismutschädigungen. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 38, Nr. 43, S. 1160. 1925. (c) Über seltene Nebenerscheinungen bei kombinierter Bismut-Salvarsanbehandlung der Lues. Dermatol. Zeitschr. Bd. 45, Nr. 28, S. 703. 1922. — WOLFER: Zur Wismuttherapie der Lues. Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 52, Nr. 28, S. 703. 1922. — YAGUE y ESPINOSA: Magenerscheinungen nach antiluetischen Wismutpräparaten. Med. iberica. Vol. 17, Nr. 320, p. 515. 1923 (spanisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 209. — ZOLTÁN: Beiträge zur Wismutbehandlung der Lues congenita. Budapesti orvosi ujság. Jg. 23, Nr. 25, S. 733. 1925 (ungarisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 429.

Nachtrag.

FREI, F. W.: Nodöse Exantheme nach Salvarsan und Spirobismol. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25, S. 401. — FREUDENTHAL, W.: Medikamentöse Hautembolien (mit Exanthem, Blasenbildung, Gangrän). Embolia cutis medicamentosa (exanthematica, bullosa, gangraenosa). (Lokales embolisches Bismogenol-Exanthem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153, H. 3, S. 730. 1927. — KISTJAKOVSKI: Gangränöse Erkrankungen

der Mundhöhle und der äußeren Genitalien nach Wismutbehandlung. Russkij vestnik dermatologii. Bd. 5, Nr. 5, S. 495 u. franz. Zusammenfassung, S. 497. 1927 (russisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 26, S. 318. — MGEBROV und OREČKIN: Wiederholtes Exanthem nach Anwendung von Chinin und Bijochinol. Vracebnie delo. Jg. 10, Nr. 12, S. 905. 1927 (russisch). Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25, S. 361. — MORA: Bismuth poisoning in the treatment of syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 16, Nr. 4, p. 456. 1927. — MULOT: Skin affections in cases of syphilis treated with bismuth. New York med. journ. a. med. record. Vol. 126, Nr. 2, p. 103. 1927. — NICOLSKY: Sur les causes de la gangrène profonde à la suite d'injections mercurielles et bismuthiques. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Jg. 34, Nr. 7, p. 463. 1927. — OLIVER et FINNERUD: Stomatitis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 16, Nr. 1, p. 93. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25, S. 361. — WERTHER, J.: Durch Wismut provozierte Hirnlues. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25, S. 179.

Salvarsan.

Chemisches und Experimentelles.

Von

W. WEISE-Hamburg.

Einleitung.

Das *Salvarsan* und die ihm chemisch verwandten Heilmittel bilden eine Gruppe von Arzneistoffen, die zu den in neuerer Zeit wissenschaftlich am meisten bearbeiteten gehören. Das besondere Interesse für diese Stoffe, das sich darin bekundet, erklärt sich außer durch die große praktische Bedeutung vor allem durch die bemerkenswerte Tatsache, daß das *Salvarsan* das erste Produkt einer systematisch fortschreitenden experimentell-therapeutischen Forschungsarbeit darstellt, welches sich in der menschlichen Therapie als Heilmittel von größtem Werte dauernd behauptet hat. Die Anwendung des *Arsens* in der Behandlung der Syphilis, schon vor langer Zeit von manchen geahnt und bald nach der Entdeckung der *Spirochaeta pallida* auch experimentell in Angriff genommen, vermochte sich damit endgültig durchzusetzen und erwies sich sogar den älteren Prinzipien gegenüber von vornherein als überlegen. So konnte PAUL EHRLICH, dessen unermüdlicher, an Intuitionen reicher Forscherarbeit das Präparat seine Entstehung verdankt, mit dieser seiner Schöpfung zugleich den glänzendsten Beweis für die Fruchtbarkeit der hauptsächlich von ihm ausgebildeten *Chemotherapie* der Infektionskrankheiten liefern.

Das von KOLLE und ZIELER herausgegebene *Handbuch der Salvarsantherapie* hat die wichtige Aufgabe gelöst, die ungeheure und verstreute Literatur dieses Forschungsgebietes zu sammeln und zu ordnen. Daher kann in der vorliegenden Zusammenstellung, die andere Ziele verfolgt, auf eine über den gesteckten Rahmen doch weit hinausgehende Vollständigkeit verzichtet und dafür der Versuch gemacht werden, eine klare und übersichtliche Einführung zu geben, die auch dem Fernerstehenden eine rasche Orientierung erlaubt. In Übereinstimmung damit sind in der am Schlusse angefügten Literaturzusammenstellung zusammenfassende Darstellungen und Übersichtsreferate bevorzugt, während bezüglich der Spezialarbeiten auf die Literaturübersichten des genannten Handbuches verwiesen sei¹.

Im *chemischen Teile* ist eine kurze Übersicht über die Chemie der organischen Arsenverbindungen gegeben, wobei die zu den *Salvarsanpräparaten* nicht in näherer Beziehung stehenden Verbindungen nur in begrenztem Maße Berücksichtigung fanden; dagegen wurde versucht, vom chemischen Charakter des *Salvarsans* und seiner Derivate eine möglichst vollständige Darstellung zu geben und die Methoden seiner Gewinnung ausführlich zu beschreiben. Der

¹ Besonders die Beiträge von BAUER und BENDA sowie von SCHLOSSBERGER bringen die für die vorliegende Übersicht maßgebende Literatur.

experimentell-therapeutische Teil schildert die Entwicklung der systematischen Chemotherapie der Protozoenkrankheiten, im besonderen mittels Arsenverbindungen, sowie die Wirkung der einschlägigen Stoffe am experimentell infizierten Tier und die biologische Prüfung der in den Handel gelangenden Präparate. Schließlich gibt ein *pharmakologischer Teil* Aufschluß über die Toxikologie der Salvarsanpräparate, ihre Verteilung im Organismus, Ausscheidung usw.

A. Chemischer Teil.

Allgemeines.

Die Chemie der organischen Arsenverbindungen ist in ihrer Entwicklung durch drei wichtige Etappen gekennzeichnet: Die erste stellt die Entdeckung der *Kakodylverbindungen* in der CADETSchen Flüssigkeit und ihre wissenschaftliche Untersuchung durch ROBERT BUNSEN dar; die zweite ist gekennzeichnet durch die systematischen Untersuchungen von A. MICHAELIS und seinen Mitarbeitern über die *aromatischen Arsenverbindungen*; und schließlich die letzte wird eingeleitet durch die strukturelle Aufklärung des *Atoxyls* durch EHRLICH und BERTHEIM (a), der sich dann die Forschungen von EHRLICH und seinen Mitarbeitern zum weiteren Ausbau der Chemie der aromatischen Arsenverbindungen anschließen.

BUNSEN klärte in einer Reihe mühsamer und gefahrvoller Experimentaluntersuchungen, die von 1837 bis 1843 unternommen wurden, die Zusammensetzung der sog. CADETSchen Flüssigkeit auf und legte damit den Grund zur Chemie der aliphatischen Arsenverbindungen. Das Ausgangsmaterial, zuerst im Jahre 1760 von CADET durch Destillation von Arsenik mit essigsauerm Kalium gewonnen, enthält eine Reihe von Verbindungen, in denen das gleiche arsenhaltige Radikal $(\text{CH}_3)_2\text{As}$ wiederkehrt, das auf den Vorschlag von BERZELIUS den Namen Kakodyl (von $\kappa\alpha\kappa\acute{\omega}\delta\eta\varsigma$ = stinkend) erhielt. Die Verbindungen, die BUNSEN direkt aus der CADETSchen Flüssigkeit erhielt oder durch weitere Umsetzungen gewann, stellten die ersten Repräsentanten einiger wichtiger Gruppen von organischen Arsenverbindungen dar: Das Kakodylchlorid als Vertreter der Arsinchloride, das Kakodyloxyd als Vertreter der Arsenoxyde und die Kakodylsäure als erste Arsinsäure. Um die weitere Erforschung der aliphatischen Arsenverbindungen haben sich dann vor allem BAEYER und in neuerer Zeit PALMER und DEHN verdient gemacht.

In aller Stille, kann man sagen, baute MICHAELIS mit seinen Mitarbeitern während der letzten Dezennien des vorigen Jahrhunderts das System der aromatischen Arsenverbindungen auf, darunter die seit der Salvarsanära so sehr in den Mittelpunkt des Interesses gerückten aromatischen Arsinsäuren, Arsenoxyde und Arsenobenzole. Die Darstellungsmethoden waren allerdings teils umständlich, teils führten sie nur in Spezialfällen zu den neuen Verbindungstypen. Da die neuen Stoffe weder praktisch noch wissenschaftlich besondere Anregung boten, blieb das von MICHAELIS erschlossene Gebiet zunächst weitab von den großen Straßen, auf denen Forschung und Technik vordrangen, unbeachtet liegen.

Im Jahre 1901 erweckte LANDSBERGER einen lange bekannten, fast wieder vergessenen Stoff zu neuem Leben. Er arbeitete für die von BÉCHAMP beschriebene als Orthoarsensäureanilid gedeutete Verbindung ein technisches Darstellungsverfahren aus und führte sie unter dem Namen „*Atoxyl*“ der therapeutischen Verwendung zu. Daß dieser Stoff gegen protozoische Infektionen eine ausgesprochene Wirkung hervorbringt, wurde bald erkannt, aber erst durch die grundlegende Arbeit von EHRLICH und BERTHEIM (a) wurde offenbar,

daß in dem p-aminophenylarsinsäuren Natrium, als welches diese Forscher das Atoxyl erkannten, eine Verbindung vorliegt, welche sich auszeichnet als Ausgangsmaterial für die Darstellung zahlreicher aromatischer Arsenverbindungen eignet. So wurde durch diese Entdeckung der Anstoß gegeben zu einem systematischen Ausbau dieses Gebietes, das durch EHRLICHSs chemotherapeutische Forschungen ständig an Bedeutung gewann. Auch verschiedene andere Methoden zur Synthese dieser Stoffe wurden aufgefunden, von denen diejenige von BART durch ihre Einfachheit und allgemeine Anwendbarkeit einen großen Fortschritt bezeichnet.

In der folgenden Tabelle 1 ist eine Übersicht gegeben über die wichtigsten Typen organischer Arsenverbindungen. Die Anordnung ist so getroffen, daß die organischen Verbindungen als Derivate anorganischer aufgefaßt sind. Dadurch kommt klar zum Ausdruck, wie aus den anorganischen Grundkörpern durch Ersatz von Wasserstoff, Chlor oder Hydroxyl durch je ein, zwei oder drei organische Radikale, z. B. Methyl, die primären, sekundären und tertiären organischen Arsenverbindungen sich ableiten. Die Benennung ist auch sonst ziemlich klar und konsequent. Vom Arsenwasserstoff leiten sich — analog wie vom Ammoniak die Amine — die Arsine ab, vom Arsenrichlorid die Arsinchloride, von der arsenigen Säure die Arsenoxyde und von der Arsensäure die Arsinsäuren. Die Ableitung der Arsenobenzole vom festen Arsenwasserstoff ist theoretisch weniger sichergestellt, wenn sie sich auch nicht ganz von der Hand weisen läßt.

Beim Vergleich mit den organischen Stickstoffverbindungen fällt zunächst auf, daß die Anzahl der bekannten Grundtypen dort viel größer ist. Außerdem sind beim Vergleich entsprechender Typen die Arsenverbindungen erheblich elektronegativer als die entsprechenden des Stickstoffs; so sind die Arsine kaum noch basisch, nur bei den Tetraalkylarsoniumverbindungen treffen wir stark dissoziierende, positiv geladene Ionen an. Andererseits sind die Arsin-säuren, im Gegensatz zu den Nitroverbindungen, kräftige Säuren, lassen sich aber, in Übereinstimmung mit diesen, leicht und in abgestufter Weise reduzieren. Die metallische Natur des Arsens kommt in einer im Gegensatz zum Stickstoff weit größeren Affinität zu den Halogenen und zum Schwefel zum Ausdruck, so daß z. B. zu den meisten sauerstoffhaltigen Verbindungen entsprechende mit Schwefel bekannt oder doch theoretisch denkbar sind.

Bei der im folgenden gegebenen systematischen Übersicht sind die nicht zur Gruppe der antiluetisch wirkenden aromatischen Arsenderivate gehörenden Verbindungen nur insoweit besprochen, als sie zum chemischen und pharmakologischen Verständnis des ganzen Gebietes von Bedeutung sind.

Aliphatische Arsenverbindungen.

Die sonst sehr zweckmäßige Einteilung nach primären, sekundären usw. Arsenverbindungen soll bei der folgenden Betrachtung nicht angewandt werden, da die chemischen und pharmakologischen Zusammenhänge dabei nicht genügend zum Ausdruck kommen. Dagegen bieten die von den anorganischen Stammkörpern abgeleiteten Grundtypen eine sehr geeignete Grundlage für eine vergleichende Übersicht.

Die aliphatischen Arsine

lassen sich meist nicht direkt darstellen, sondern, so wie die primären und sekundären Verbindungen, durch Reduktion aus den entsprechenden Chloriden bzw. Arsinsäuren; nur die tertiären Arsine erhält man nach verschiedenen Methoden direkt, z. B. durch Austausch der Chloratome im Arsenchlorid (AsCl_3)

Tabelle 1. Systematische Übersicht über die wichtigsten Gruppen organischer Arsenverbindungen.

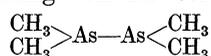
An-organischer Grundtypus	III AsH ₃ Arsenwasserstoff	III AsCl ₃ Arsen trichlorid	V AsCl ₅ Arsenpentachlorid	III III HAs = AsH Fester Arsenwasserstoff	III As<O OH OH OH OH Arsenige Säure	V As<O OH OH OH OH Arsensäure
Aliphatische Substitutionsprodukte	CH ₃ · AsH ₂ Methylarsin	CH ₃ · AsCl ₂ Methylarsin- dichlorid	CH ₃ · AsCl ₄ Methylarsin- tetrachlorid	CH ₃ · As = As · CH ₃ Arsenomonthan (?)	CH ₃ · AsO Methylarsenoxyd	CH ₃ · AsO ₃ H ₂ Methylarsinsäure
	(CH ₃) ₂ · AsH Dimethylarsin	(CH ₃) ₂ · AsCl Dimethylarsin- chlorid	(CH ₃) ₂ · AsCl ₃ Dimethylarsin- trichlorid	(CH ₃) ₂ · As > O (CH ₃) ₂ · As [hypothet.] dimethyl- arsinigen Säure	(CH ₃) ₂ · AsO ₃ H Dimethylarsin- säure	(CH ₃) ₂ · AsO ₃ H Dimethylarsin- säure
	(CH ₃) ₃ · As Trimethylarsin	(CH ₃) ₃ · As Trimethylarsin	(CH ₃) ₃ · AsCl ₂ Trimethylarsin- dichlorid	(CH ₃) ₃ · As Pentamethylarsin	(CH ₃) ₃ · AsO Trimethylarsin- oxyd	(CH ₃) ₃ · AsO Trimethylarsin- oxyd
Aromatische Substitutionsprodukte	C ₆ H ₅ · AsH ₂ Phenylarsin	C ₆ H ₅ · AsCl ₂ Phenylarsin- dichlorid	C ₆ H ₅ · AsCl ₄ Phenylarsin- tetrachlorid	C ₆ H ₅ · As = As · C ₆ H ₅ Arsenobenzol	C ₆ H ₅ · AsO Phenylarsenoxyd	C ₆ H ₅ · AsO ₃ H ₂ Phenylarsinsäure
	(C ₆ H ₅) ₂ · AsH Diphenylarsin	(C ₆ H ₅) ₂ · AsCl Diphenylarsin- chlorid	(C ₆ H ₅) ₂ · AsCl ₃ Diphenylarsin- trichlorid	(C ₆ H ₅) ₂ · As > O (C ₆ H ₅) ₂ · As Diphenylarsenoxyd	(C ₆ H ₅) ₂ · AsO ₃ H Diphenylarsin- säure	(C ₆ H ₅) ₂ · AsO ₃ H Diphenylarsin- säure
	(C ₆ H ₅) ₃ · As Triphenylarsin	(C ₆ H ₅) ₃ · As Triphenylarsin	(C ₆ H ₅) ₃ · AsCl ₂ Triphenylarsin- dichlorid	(C ₆ H ₅) ₃ · As Triphenylarsin	(C ₆ H ₅) ₃ · AsO Triphenylarsin- oxyd	(C ₆ H ₅) ₃ · AsO Triphenylarsin- oxyd

Bemerkungen: Die Wertigkeit des Arsens in den einzelnen Gruppen ist durch römische Ziffern bezeichnet. Als Vertreter jedes Typus werden in der aliphatischen Reihe die Methyl-, in der aromatischen die Phenyl-Derivate aufgeführt. Statt „Arsenoxyde“ wird vielfach auch die Bezeichnung „Arsinoxyde“ gebraucht. Die Arsinsäuren werden in der englisch geschriebenen Literatur als „arsonic acids“ bezeichnet, wodurch die Analogie mit den Sulfonsäuren besser zum Ausdruck kommt — allerdings müßte dann folgerichtig auch Methan-arsonsäure bzw. Benzolarsonsäure gesagt werden.

gegen organische Reste. Es sind meist Gase oder Flüssigkeiten von unerträglichem Geruch, die an der Luft stark rauchen und sich zum Teil selbst entzünden. Im Wasser sind sie sehr wenig oder unlöslich, leicht löslich in Alkohol und Äther. An Giftigkeit stehen die Arsine, soweit darüber Untersuchungen angestellt sind, der anorganischen Stammverbindung, dem Arsenwasserstoff, bedeutend nach; auch scheinen sie keine hämolytische Wirkung zu besitzen. Auf die Schleimhäute wirken sie stark reizend.

Diäthylarsin ist biologisch interessant, weil es offenbar diejenige Verbindung ist, die von manchen Schimmelpilzen (z. B. *Penicillium brevicaulis*) beim Wachstum auf arsenhaltigen Nährböden gebildet wird; es zeichnet sich durch einen widerlichen, knoblauchähnlichen Geruch aus.

Die im Dimethylarsin vorkommende Gruppe $(\text{CH}_3)_2\text{As}$ - wird, wie schon erwähnt, als „*Kakodyl*“ bezeichnet. Es ist nun interessant, daß sich zwei solcher Kakodylreste zu einer Verbindung von der Struktur



vereinigen können, welche als „*freies Kakodyl*“ bezeichnet wird. Die aus den beiden Arsenatomen bestehende Gruppe ist hier aber eine andere als in den Arsenverbindungen; bei diesen sind die beiden As durch eine Doppelbindung vereinigt, so daß nach jeder Seite nur noch eine freie Valenz zur Verfügung steht. Ob es richtige Arsenverbindungen in der aliphatischen Reihe gibt, ist nicht ganz sicher. Allerdings ist kein Einwand zu erheben, daß man das sog. „Arsenmethyl“ (vgl. Tabelle 1) als *Arsenomethan* auffaßt.

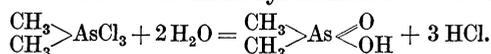
Die tertiären Arsine vermögen Halogenalkyl zu addieren und gehen dabei in „Arsoniumverbindungen“ über: so vereinigt sich Trimethylarsin, $(\text{CH}_3)_3\text{As}$, mit einem Molekül Methyljodid, CH_3J , zu *Tetramethylarsoniumjodid*, $(\text{CH}_3)_4\text{AsJ}$. Es liegt hier ein Salz der stark alkalischen Tetramethylarsoniumbase vor. Pharmakologisch interessant ist, daß diese Verbindungen ganz wie die entsprechenden des Stickstoffs *Curarewirkung* besitzen, während die eigentliche Arsenwirkung fehlt. In Einklang damit wird der größere Teil dieser Stoffe vom Körper unverändert wieder ausgeschieden.

Aliphatische Arsinchloride.

Diese Verbindungen, die sich theoretisch vom Arsentrichlorid ableiten, sind im allgemeinen leichter erhältlich als die Arsine. An sich bietet diese Gruppe kein besonderes Interesse; aber einige Reaktionen, die zu Verbindungen eines anderen Typus führen, sind erwähnenswert. Die Arsinchloride addieren zwei Atome Chlor, und man gelangt so zu Stoffen mit fünfwertigem Arsen, die sich vom Arsenpentachlorid, AsCl_5 , ableiten. Beide Gruppen von Chlorverbindungen lassen sich nun durch Einwirkung von Wasser oder alkalischer Flüssigkeiten in sauerstoffhaltige Substanzen überführen. So entsteht aus dem Methylarsindichlorid das Methylarsenoxyd:



und analog erhält man aus dem Kakodyltrichlorid die Kakodylsäure:

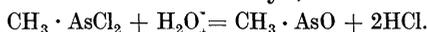


Damit kommen wir zu sauerstoffhaltigen aliphatischen Arsenverbindungen, unter denen sich auch eine Reihe therapeutisch angewandter Stoffe befinden.

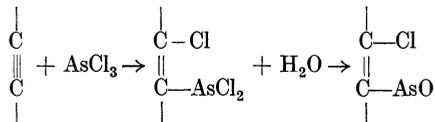
Unter den **aliphatischen Arsenoxyden** sind die einfachen Vertreter, wie etwa das Methylarsenoxyd, CH_3AsO , ohne Bedeutung. Bei der Ableitung dieser Verbindungen von der arsenigen Säure muß man sich darüber im klaren sein, daß die Beziehungen zur Stammsubstanz nur recht formale sind; den

Arsenoxyden fehlt nämlich — im Gegensatz zu den Arsinsäuren — gänzlich der saure Charakter, manche verhalten sich sogar starken Säuren gegenüber wie Basen. Die sekundären Arsenoxyde lassen sich auch rein schematisch weniger gut dem Grundtypus unterordnen.

Bei der Einwirkung von Alkalien auf die Arsindichloride werden die beiden Chloratome durch Sauerstoff ersetzt — man bezeichnet diesen Vorgang als Verseifung — und es entsteht ein Arsenoxyd, z. B.



Zur Darstellung der therapeutisch angewandten aliphatischen Arsenoxyde ist nun eine Reaktion von Bedeutung, bei der man zunächst zu Arsindichloriden gelangt, die dann durch „Verseifung“ in die entsprechenden Arsenoxyde übergeführt werden. Diese von EMIL FISCHER entdeckte Methode besteht darin, daß sich Arsentrichlorid an aliphatische Verbindungen mit einer dreifachen Bindung (sog. Acetylenbindung) anlagert, wobei das eine Chloratom an das eine, die Gruppe AsCl_2 an das andere Kohlenstoffatom geht:

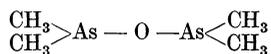


Bei der anschließenden Verseifung entsteht dann das Arsenoxyd, oder, wie EMIL FISCHER in Analogie zu den entsprechenden Verbindungen des Stickstoffs ($\text{NO} =$ Nitrosogruppe) sagte: die Arsinosoverbindung. Praktisch wurde das Verfahren angewandt auf die Behenolsäure, eine Fettsäure mit dreifacher Bindung; man gelangte so zur *Chlorarsinosobehenolsäure*. Das Strontiumsalz dieser Säure ist unter dem Namen „Elarson“ in die Therapie eingeführt worden.

Da das Elarson eine in Wasser unlösliche Substanz ist, ist es für Injektionen ungeeignet. Dieser Nachteil ist behoben bei Stoffen, die in gleicher Weise gewonnen, aber durch Oxydation in Arsinsäuren übergeführt werden (z. B. Solarson, s. u.).

Von der arsenigen Säure ließen sich zwar theoretisch organische Verbindungen der Struktur $\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R} \end{array} > \text{AsOH}$ ($\text{R} =$ aliphatisches Radikal) ableiten, aber tatsächlich bekannt sind nur Stoffe, die man durch Vereinigung von zwei solchen Molekülen unter Wasseraustritt entstanden denken kann.

Das *Kakodyloxyd*



ist der am längsten bekannte Vertreter dieser Gruppe. Es bildet den Hauptbestandteil der von CADET im Jahre 1760 durch Destillation von Arsenik mit essigsaurem Kalium erhaltenen Flüssigkeit. Diese raucht an der Luft und ist selbstentzündlich infolge einer Beimengung von freiem Kakodyl. Dagegen kommen dem reinen Kakodyloxyd diese Eigenschaften nicht zu; es ist eine farblose Flüssigkeit von unerträglichem, heftig reizendem Geruch. Es wirkt dadurch giftig, daß es im Organismus unter Ausscheidung von Arsenik zersetzt wird. Paramaecien werden schon durch sehr verdünnte Lösungen in kurzer Zeit getötet.

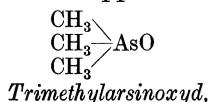
Das *Kakodylsulfid* hat die gleiche Struktur wie das Kakodyloxyd, nur daß der Sauerstoff durch Schwefel ersetzt ist. Überhaupt sind zu den meisten sauerstoffhaltigen organischen Arsenverbindungen entsprechende mit Schwefel bekannt oder doch denkbar. Auch durch diese Tatsache bekundet sich die metallische Natur des Arsens — im Gegensatz zum Stickstoff.

Die aliphatischen Arsinsäuren

enthalten das Arsen in fünfwertiger und am höchsten oxydierter Form. Man leitet sie am besten, wie in Tabelle 1 geschehen, von der Arsensäure ab, wenn auch theoretische Bedenken dagegen erhoben werden können (es ist nämlich eigentlich nicht statthaft, Hydroxylgruppen durch organische Radikale zu ersetzen). Eine enge Verwandtschaft mit der Arsensäure ist auch bei den primären Arsinsäuren unverkennbar; anders liegt es bei den sekundären Säuren doch ist die gleichartige Benennung, gegen die theoretische Bedenken bestehen, vom pharmakologischen Standpunkte aus sehr wünschenswert. Wir haben es hier also mit zwei Gruppen von Verbindungen zu tun, deren einfachste Vertreter folgende Struktur besitzen:

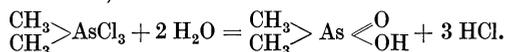


Wie aus diesen Formeln hervorgeht, sind die primären Arsinsäuren zweibasisch (d. h. sie enthalten zwei durch Metall ersetzbare Wasserstoffatome), dagegen sind die sekundären Arsinsäuren einbasisch. Wenn man sich auch noch die dritte OH-Gruppe der Arsensäure durch einen organischen Rest ersetzt denkt, gelangt man zu Verbindungen, die überhaupt keine Säuren mehr sind; diese enthalten wie die Arsenoxyde die Gruppe AsO, z. B.

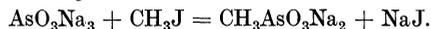


aber *fünfwertiges* Arsen. Die Bezeichnung ist den analogen Stickstoffverbindungen nachgebildet, die den Namen Aminoxyde führen. In therapeutischer Beziehung sind diese Stoffe ohne Bedeutung, aber es ist notwendig, auf die Gefahr der Verwechslung mit den Arsenoxyden hinzuweisen.

Die aliphatischen Arsinsäuren lassen sich im allgemeinen durch Oxydation der entsprechenden Verbindungen mit dreiwertigen Arsen erhalten. So entsteht durch Einwirkung von Quecksilberoxyd auf Methylarsenoxyd die Methylarsinsäure. Ein anderer Weg ist die Verseifung der fünfwertigen Halogen-derivate; als Beispiel diene die Überführung des Kakodyltrichlorids in Kakodylsäure (Dimethylarsinsäure):



Von großer praktischer Bedeutung ist die von G. MEYER aufgefundene und dann von DEHN sowie von AUGER weiter ausgebaute Methode der direkten Alkylierung der arsenigen Säure. MEYER benutzte Methyljodid, das er in wässrig-alkoholischer Lösung auf tertiäres Natriumarsenit einwirken ließ. Man erhält so in guter Ausbeute *methylarsinsaures Natrium*:



Bei dieser Reaktion ist theoretisch bemerkenswert, daß aus der arsenigen Säure mit dreiwertigem Arsen die Arsinsäure mit fünfwertigem Arsen hervorgeht. In der Tat begegnet die Deutung auch Schwierigkeiten, auf die hier nicht eingegangen werden soll. Es mag der Hinweis genügen, daß *formal* bei der MEYERSchen *Reaktion* nicht eine OH-Gruppe — wie bei der Ableitung in Tabelle 1 — sondern ein H- (bzw. Na-) Atom durch das organische Radikal ersetzt wird, wobei dann weiter eine Umlagerung der Struktur anzunehmen ist.

Methylarsinsäure ist eine therapeutisch interessante Substanz, deren Natriumsalz nach der zuletzt genannten Methode technisch dargestellt wird. Sie kristallisiert in monoklinen Tafeln vom Schmelzpunkt 161° und löst sich sehr leicht in Wasser mit stark saurer Reaktion. Die ammoniakalische Lösung der Säure gibt mit Magnesiamixtur in der Kälte keinen Niederschlag (Arsensäure liefert

bekanntlich unter gleichen Bedingungen eine krystallinische Fällung von Magnesium-Ammoniumarseniat); dagegen fällt beim Erhitzen das Magnesiumsalz der Methylarsinsäure aus. Dieses Verhalten ist für die meisten primären Arsinsäuren charakteristisch und kann zu ihrem Nachweis dienen. Vgl. A. BERTHEIM (a).

Das Dinatriumsalz der Methylarsinsäure, $\text{CH}_3\text{AsO}_3\text{Na} + 6 \text{H}_2\text{O}$, findet unter mannigfachen Bezeichnungen („Arrhenal“, „Arsamon“ usw.) therapeutische Anwendung, und zwar hauptsächlich als Ersatz für anorganische Arsenpräparate. Es ist ein weißes Krystallpulver, das in Wasser mit alkalischer Reaktion leicht löslich ist. Die Lösung läßt sich subcutan injizieren. Gegen künstlich mit Trypanosomen infizierte Tiere ist das Salz unwirksam.

Die *Heptinchlorarsinsäure* wird gewonnen, indem man auf Heptin, einen Kohlenwasserstoff mit einer Acetylenbindung Arsen trichlorid einwirken läßt (FISCHERSche Reaktion). Aus dem gewonnenen Additionsprodukt wird durch Oxydation die Heptinchlorarsinsäure erhalten.



Von den *Elberfelder Farbwerken*, denen die Darstellung geschützt ist (D.R.P. 296 915, HÖRLEIN), wird das Ammoniumsalz unter dem Namen „*Solarson*“ in den Handel gebracht. Die wäßrige Lösung ist in Ampullen erhältlich und wird bei subcutaner Injektion gut vertragen (1 ccm der 1%igen Lösung entspricht 0,004 g As_2O_3). Solarson hat sich bei den meisten Indikationen für Arsenotherapie vorzüglich bewährt (Anämien, Leukämie, Hautkrankheiten usw.). In der Kombination mit Strychninnitrat ist es unter dem Namen „*Optarson*“ im Handel und wird besonders als Roborans sowie bei Herzmuskelerkrankungen angewandt.

Die *Dimethylarsinsäure* oder *Kakodylsäure*, $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}_2\text{H}$, ist eine der am längsten bekannten organischen Arsenverbindungen; sie wurde zuerst von BUNSEN aus dem Kakodyloxyd durch Oxydation mittels Quecksilberoxyd erhalten. Es ist eine in farblosen Prismen krystallisierende Substanz, die in Wasser und Alkohol leicht löslich ist. Die wässerige Lösung reagiert schwach sauer. Die Metallsalze sind meist in Wasser löslich. Gegen chemische Einwirkungen ist die Kakodylsäure recht beständig, nur der Reduktion ist sie ziemlich leicht zugänglich. Starken Säuren gegenüber zeigt die Kakodylsäure basische Eigenschaften, gehört also zu den „amphoteren“ Elektrolyten. Durch Phosphor-pentoxyd wird sie in Kakodyltrichlorid (Dimethylarsintrichlorid) übergeführt. Während Kakodyl und Kakodyloxyd sehr giftig sind, ist Kakodylsäure eine ziemlich indifferente Substanz; dies erklärt sich einmal aus ihrer großen Beständigkeit, außerdem aber macht sich hier die vor allem von EHRLICH (a) an umfassendem Material erhärtete Regel geltend, daß die Verbindungen des fünfwertigen Arsens stets weniger giftig sind als die entsprechenden des dreiwertigen.

Das *kakodylsaure Natrium*, $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}_2\text{Na} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, ein in Wasser sehr leicht lösliches Salz, ist vor allem früher sehr viel zu subcutanen Injektionen verwandt worden. Ein großer Nachteil dieses Mittels ist, daß in geringer Menge entstehende Reduktionsprodukte der Atemluft einen unangenehmen Geruch verleihen. Der größte Teil wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden.

Aromatische Arsenverbindungen.

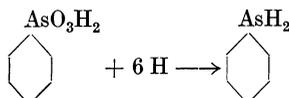
Die Zahl der bekannten aromatischen Arsenverbindungen übertrifft diejenige der aliphatischen ganz außerordentlich. Dies erklärt sich einmal aus der mannigfaltigen Substituierbarkeit des Benzolrings, des weiteren aber auch aus dem starken Antriebe, den die grundlegenden EHRLICHschen Arbeiten zum Ausbau dieses Gebietes gegeben haben. Unter den zahlreichen in Tabelle I

aufgeführten Typen nehmen an Bedeutung die aromatischen Arsinsäuren, Arsenoxyde und Arsenobenzole bei weitem den ersten Platz ein. Diese sind hier in erster Linie zu berücksichtigen unter möglichster Beschränkung auf diejenigen Verbindungen, welche selbst therapeutische Anwendung finden oder zu solchen in wichtigen chemischen oder biologischen Beziehungen stehen. Über die aromatischen Arsine und Arsinchloride soll nur mit einigen Worten das Wichtigste mitgeteilt werden.

Aromatische Arsine und Arsinchloride.

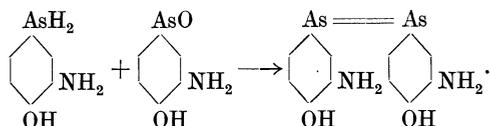
Primäre und sekundäre aromatische Arsine werden aus den entsprechenden Arsenoxyden oder Arsinsäuren durch Reduktion erhalten. So entsteht das

Phenylarsin aus der Phenylarsinsäure durch Einwirkung von Zinkstaub und Salzsäure:

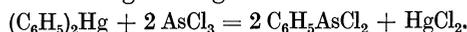


Die Verbindung ist eine stark lichtbrechende, unangenehm riechende Flüssigkeit, die sehr giftig ist und die Schleimhäute heftig reizt. Durch den Sauerstoff der Luft wird es oxydiert.

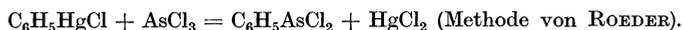
Nur theoretisch von Interesse ist die Kupplung der primären aromatischen Arsine mit Arsenoxyden zu Arsenobenzolen (D.R.P. 254 187, *Höchst*). So entsteht aus 3-Amino-4-oxyphenylarsin und 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd die Salvarsanbase:



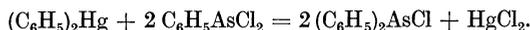
Zur Gewinnung der *primären aromatischen Arsindichloride* stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. So findet zwischen Quecksilberdiphenyl und Arsen-trichlorid doppelte Umsetzung in folgendem Sinne statt:



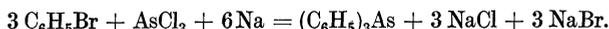
Sehr geeignet als Ausgangsmaterial sind auch die sog. Arylmercurichloride, die selbst leicht erhältlich sind:



Sekundäre Arsinchloride sind zuerst von MICHAELIS und seinen Mitarbeitern ebenfalls mit Hilfe von Quecksilberdiphenyl erhalten worden, das man in diesem Falle auf das primäre Arsindichlorid einwirken läßt:



Triphenylarsin ist eine Substanz, die nach verschiedenen Methoden leicht gewonnen werden kann, und die sich in den Händen von MICHAELIS als geeignetes Ausgangsmaterial zur Darstellung primärer und sekundärer Arsinverbindungen erwies. Dieser Forscher erhielt das Triphenylarsin zuerst durch Einwirkung von metallischem Natrium auf ein Gemisch von Brombenzol und Arsen-trichlorid:



Triphenylarsin bildet große farblose Krystalle, die bei 58–59° schmelzen. Es zeichnet sich durch große Additionsfähigkeit aus, wobei Verbindungen mit fünfwertigem Arsen entstehen.

Aromatische Arsinsäuren.

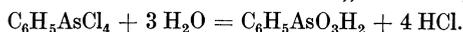
Die am längsten bekannte aromatische Arsinsäure ist die *Arsanilsäure*, die zuerst im Jahre 1863 von BÉCHAMP dargestellt wurde. Er deutete jedoch

die erhaltene Verbindung als Orthoarsensäureanilid, ein Irrtum, der erst mehr als 40 Jahre später von EHRlich und BERTHEIM (a) richtiggestellt wurde. Im wissenschaftlichen Sinne hat daher MICHAELIS als Entdecker der aromatischen Arsinsäuren zu gelten, der diese Verbindungen aus den Arsinchloriden erhielt.

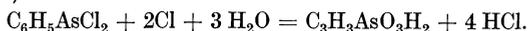
Die aromatischen Arsinsäuren sind im allgemeinen schön krystallisierende, recht stabile Substanzen, in denen das Arsen ziemlich fest an den Benzolkern gebunden ist. Sie sind daher mannigfacher chemischer Umsetzungen fähig unter völliger Erhaltung der Arsinsäuregruppe. Sind sie in dieser Hinsicht den Sulfosäuren ähnlich, so erinnert andererseits das Verhalten gegenüber Reduktionsmitteln sehr an die aromatischen Nitroverbindungen. Wie bei diesen vermag der Reduktionsvorgang je nach der Art des angewandten Mittels sehr mannigfach zu verlaufen. Bei der Einwirkung von Schwefelwasserstoff tritt der metallische Charakter des Arsens hervor, indem sich geschwefelte Verbindungen bilden.

Da die primären Arsinsäuren zweibasische Säuren sind, bilden sie zwei Reihen von Salzen; die gewöhnlichen sind diejenigen, in denen nur eines der beiden Wasserstoffatome durch Metall ersetzt ist. Die sekundären Arsinsäuren dagegen sind einbasisch. Die Alkalisalze sind im allgemeinen wasserlöslich, die Salze mit Schwermetallen unlöslich. Bei einer sehr großen Anzahl von einbasischen Arsinsäuren beobachtet man ein gleichartiges Verhalten gegenüber Magnesiamixtur: Beim Versetzen der Lösung mit diesem Reagens tritt *in der Kälte* kein Niederschlag auf; dagegen fallen *in der Hitze* die Magnesiumsalze aus (Unterschied von Arsensäure).

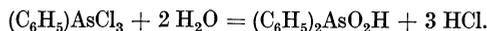
Die *Darstellung* der primären Arsinsäuren kann nach verschiedenen Verfahren erfolgen. MICHAELIS und seine Mitarbeiter gewannen sie zuerst durch Zersetzung der Verbindungen vom Typus des Phenylarsintetrachlorids mittels Wasser. Da in diesen Körpern das Arsen bereits in fünfwertigem Zustande vorliegt, handelt es sich um einen einfachen „Verseifungsvorgang“:



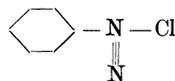
Die Darstellung der Tetrachloride, welche nur auf dem Wege über die gewöhnlichen Arsinchloride mit dreiwertigem Arsen zu erhalten sind, läßt sich umgehen, indem man auf letztere gleichzeitig Wasser und ein Oxydationsmittel einwirken läßt (z. B. Chlor):



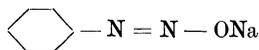
Sekundäre Arsinsäuren lassen sich in entsprechender Weise gewinnen wie die primären. So entsteht die Diphenylarsinsäure aus Diphenylarsintrichlorid durch Verseifung mit Wasser:



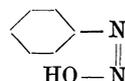
Eine sehr allgemein anwendbare und technisch hochbedeutsame Methode zur Darstellung primärer und sekundärer aromatischer Arsinsäuren ist von BART ausgearbeitet worden (unabhängig davon hat auch H. SCHMIDT den gleichen Weg zur Darstellung von Phenylarsinsäure eingeschlagen: *Heyden*, D.R.P. 264 924). Das Prinzip des BARTSchen Verfahrens beruht darauf, die Aminogruppe auf dem Wege über die Diazoverbindung durch den Arsinsäurerest zu ersetzen. Analoge Reaktionen finden nach den von SANDMEYER und GATTERMANN gegebenen Vorschriften in größtem Maße Anwendung in Wissenschaft und Technik. Dabei reagiert das diazotierte Amin in Form des *Diazoniumsalzes* (Formel I — als Beispiel ist diazotiertes Anilin gewählt). Wird eine solche



I.



II.



III.

Diazoniumsalzlösung mit Alkali übersättigt, so entsteht unter Umlagerung das sog. *Diazotat* (Formel II). Wie BART nun gefunden hat, läßt sich der Ersatz durch die Arsinsäuregruppe nur unter solchen Bedingungen durchführen, wo die Diazoverbindung weder an Säure noch an Alkali gebunden ist, sondern in Form des sog. *Syndiazohydrates* (Formel III) vorliegt. Dieses erhält man durch vorsichtiges Neutralisieren der ursprünglichen, sauren Diazoniumchloridlösung. Des weiteren ist an der Reaktion bemerkenswert, daß das Arsen in Form von arsenigsaurem Natrium, also in der *dreiwertigen* Form, angewandt wird, während ein Produkt mit *fünfwertigem* Arsen erhalten wird. Nach der recht gut gestützten Annahme von FÖLDI bildet sich zunächst das Diazoniumarsenit; dieses lagert sich in die Diazoarsinsäure um, welche dann unter Abspaltung von Stickstoff in die Arsinsäure übergeht:



Die erste Phase dieser Reaktion zeigt große Ähnlichkeit mit der Methode von EMIL FISCHER zur Darstellung aromatischer Hydrazine aus Diazoverbindungen mittels Bisulfit.

Nächst der Methode von BART hat das Verfahren der sog. „*Arsenierung*“ das größte technische und ganz besonders auch historisches Interesse. Nach diesem hat BÉCHAMP (1863), ohne es allerdings zu wissen, die erste aromatische Arsinsäure dargestellt. Die Einführung des Arsinsäurerestes in den aromatischen Kern geschieht hier auf direktem Wege mit Hilfe der Arsensäure. Allerdings handelt es sich nicht um ein allgemein brauchbares Verfahren; nur bestimmte Derivate aromatischer Kohlenwasserstoffe sind der Arsenierung fähig. Ein weiterer Nachteil ist die meist nur geringe Ausbeute.

BÉCHAMP sprach das Produkt, das er aus Anilin durch Zusammenschmelzen mit Arsensäure erhielt, als das Anilid der Orthoarsensäure an, also als eine Verbindung, bei der die Arsensäure mit der Aminogruppe des Anilins in Reaktion getreten ist (Formel I). Erst 42 Jahre später (1905) tauchten EHRlich (b) Zweifel an der Richtigkeit dieser Formel auf, als er fand, daß das „*Atoxyll*“ (unter diesem



Namen wurde das Natriumsalz der BÉCHAMPschen Verbindung seit 1902 in den Handel gebracht) ein chemisches Verhalten zeigte, das auf das Vorhandensein einer freien Aminogruppe schließen ließ. In Gemeinschaft mit BERTHEIM (a) klärte er dann die Struktur der Verbindung völlig auf und erkannte sie als Paraaminophenylarsinsäure (Formel II). Der Reaktionsmechanismus wurde so gedeutet, daß aus primär gebildetem arsenisaurem Anilin in der Hitze Umlagerung zur Aminophenylarsinsäure stattfände. Damit trat dieser Vorgang in engste Analogie zur Darstellung der p-Aminobenzolsulfosäure durch Erhitzen von schwefelsaurem Anilin. Diese Beziehung brachte EHRlich in der Nomenclatur zum Ausdruck; da die p-Aminobenzolsulfosäure als „*Sulfanilsäure*“ bezeichnet wird, gab er der entsprechenden Verbindung des Arsens den Namen „*Arsanilsäure*“.

Mit Hilfe der „*Arsensäureschmelze*“ lassen sich viele aromatische Aminoverbindungen in Arsinsäuren überführen. Der Arsinsäurerest tritt dabei in die Parastellung zur Aminogruppe. Falls diese besetzt ist, findet die Arsenierung, wenn überhaupt, in Orthostellung statt; die Ausbeuten sind in diesem Falle meist schlecht. Neben den primären Arsinsäuren bilden sich häufig in geringer Menge die sekundären Säuren. Da die Amino-arylarsinsäuren („*Aryl*“ = aromatischer Rest) sich glatt diazotieren lassen, ohne daß der Arsinsäurerest abgespalten wird, sind sie den mannigfachen Umwandlungen zugänglich, die

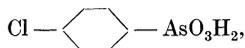
mit aromatischen Aminoverbindungen vorgenommen werden können. So hatten EHRlich und seine Mitarbeiter, als einmal der Vorgang der Arsenierung in seinem Verlaufe richtig erkannt war, ein wertvolles Mittel in der Hand, um zu einer großen Zahl aromatischer Arsinsäuren zu gelangen; und so hat denn auch die Methode der Arsenierung das chemische Fundament geliefert, auf dem die zum Salvarsan führenden Arbeiten aufgebaut wurden.

Auch aus Phenolen lassen sich Arsinsäuren durch Schmelzen mit Arsensäure gewinnen; doch sind die Ausbeuten recht schlecht. Aus dem einfachen Phenol gewinnt man auf diese Weise die p-Oxyphenylarsinsäure.

Eine Methode, die bei weiterer Durcharbeitung vielleicht Aussichten auf technische Verwertung bietet, ist die Darstellung von Arsinsäuren aus aromatischen Halogenverbindungen durch Umsetzung mit Alkaliarseniten. ROSEN-MUND gelangte zur Phenylarsinsäure durch Einwirkung von Trikaliumarsenit auf Brombenzol, und das Oe.P. 100 211 beschreibt die Darstellung gewisser substituierter aromatischer Arsinsäuren auf ähnliche Weise unter Verwendung von Kupferverbindungen als Katalysatoren.

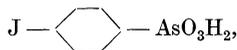
Phenylarsinsäure, $C_6H_5AsO_3H_2$, wurde zuerst von LA COSTE und MICHAELIS aus dem Phenylarsintetrachlorid durch Zerlegung mit Wasser gewonnen. Jetzt ist als zweckmäßigste Darstellungsmethode die Umsetzung von diazotiertem Anilin mit Natriumarsenit nach BART zu empfehlen. Die Säure bildet farblose Krystalle, die in Wasser leicht, in Alkohol mäßig löslich sind und gegen 158° schmelzen (unscharf). Gegen chemische Einwirkungen ist die Phenylarsinsäure recht beständig. Durch Nitrieren mit konzentrierter Salpetersäure wird sie in die m-Nitrophenylarsinsäure übergeführt, aus der dann durch Reduktion die m-Arsanilsäure erhältlich ist. Durch phosphorige Säure läßt sie sich bei höherer Temperatur in Arsenobenzol überführen (MICHAELIS und SCHULTE). In biologischer Beziehung ist die Phenylarsinsäure eine sehr wirksame Substanz. Kaninchen gehen schon bei subcutaner Verabfolgung von 0,1 g pro kg Körpergewicht in kurzer Zeit unter Krämpfen zugrunde. Für therapeutische Anwendung eignet sie sich nicht.

p-Chlorphenylarsinsäure,



ist wichtig als Zwischenprodukt bei mehreren der technisch gangbaren Wege der Salvarsanherstellung. Man erhält sie aus Arsanilsäure durch Diazotieren und Ersatz der Diazogruppe durch Chlor nach GATTERMANN. Außerdem kann sie aus p-Chloranilin nach dem BARTSchen Verfahren dargestellt werden.

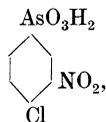
p-Jodphenylarsinsäure,



ist zuerst von BLUMENTHAL und HERSCHMANN aus Atoxyl, und zwar auf dem Wege über die Diazoverbindung dargestellt worden. Man erhält sie in feinen, rötlichweißen Nadeln, die in Alkalien und heißem Alkohol leicht löslich sind. Zu chemotherapeutischen Versuchen ist diese Verbindung vor allem von UHLENHUTH und MANTEUFEL herangezogen worden.

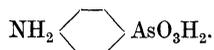
Die drei theoretisch möglichen *Nitrophenylarsinsäuren* sind sämtlich bekannt und vor allem nach dem BARTSchen Verfahren leicht erhältlich, beanspruchen aber biologisch kein besonderes Interesse.

3-Nitro-4-chlorphenylarsinsäure,



wird erhalten durch Nitrieren von 3-Nitrophenylarsinsäure und ist technisch wichtig als Zwischenprodukt für die Salvarsandarstellung. Die Säure bildet weiße Blättchen, die beim Erhitzen verpufen.

Von den *Aminophenylarsinsäuren* ist von größter Bedeutung die *p-Aminophenylarsinsäure*,



Wie schon näher ausgeführt wurde (vgl. S. 509), gab EHRlich aus chemischen Gründen dieser Verbindung den Namen *Arsanilsäure*. Der von EHRlich und BERTHEIM (a) durchgeführte Konstitutionsbeweis gründet sich auf folgende experimentelle Feststellungen:

1. Die Verbindung ist entgegen der Annahme von BÉCHAMP *kein* Anilid, denn sie läßt sich nicht wie andere Anilide, vor allem solche anorganischer Säuren, *verseifen* (d. h. beim Erhitzen mit Säuren, Alkalien usw. spalten).

2. Die Anwesenheit einer *primären Aminogruppe* (NH_2 -) ergibt sich aus der Diazotierbarkeit. Sämtliche aus der Diazoverbindung erhaltenen Derivate enthalten noch den *Arsensäurerest*; daher muß

3. der Arsensäurerest am *Benzolkern* verankert sein. Damit in Einklang steht das Verhalten gegen Magnesiummischung, das dem der meisten anderen Arsinsäuren entspricht, und weiter der Umstand, daß die Arsinsäuregruppe sich sehr leicht gegen Jod austauschen läßt. Dabei entsteht

4. *Para*jodanilin, woraus sich endgültig die Konstitution als die der *Para-Aminophenylarsinsäure* ergibt.

Die BÉCHAMPSche Methode ist zur Verbesserung der Ausbeute in den technischen Einzelheiten mannigfach modifiziert worden. Als Beispiel möge eine von E. ELKIND gegebene Vorschrift dienen:

400 g arsensaures Anilin (aus Arsensäure und Anilin in Alkohol erhalten) werden zusammen mit 200 g Anilin in einem Kolben mit Rückflußkühler im Ölbad (Temperatur: 180°) erhitzt, bis die Masse geschmolzen ist. Auf dieser Temperatur wird noch $\frac{5}{4}$ Std. gehalten und dann auf etwa 100° abkühlen lassen. Dann wird in 1 Liter kaltes Wasser gegossen und die Flüssigkeit auf dem Wasserbad durch Hinzufügen von 120 g calcinierter Soda in kleinen Portionen alkalisch gemacht. Nach dem Abkühlen wird im Scheidetrichter vom Anilin getrennt, die alkalische Lösung mit Tierkohle gekocht und filtriert. Man neutralisiert mit Salzsäure, bis Kongopapier gerade braun gefärbt wird, worauf die Arsanilsäure auskristallisiert. Ausbeute etwa 85 g.

Bei der Arsenierung von Anilin bildet sich in kleinen Mengen als Nebenprodukt 4,4'-Diamino-diphenylarsinsäure. Um diese abzutrennen, werden die Natriumsalze in Wasser gelöst und mit Alkohol das reine arsanilsaure Natrium gefällt.

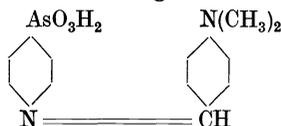
Nach dem Verfahren von BART gelangt man zur Arsanilsäure durch Reduktion der p-Nitrophenylarsinsäure, die aus p-Nitranilin über die Diazoverbindung gewonnen wird.

Arsanilsäure bildet weiße Nadeln, die sich wenig in kaltem Wasser, leicht in heißem, mit saurer Reaktion lösen. Auch in Methylalkohol löst sie sich leicht (wie übrigens viele aromatische Arsinsäuren), viel weniger in Äthylalkohol oder Eisessig. Infolge der Anwesenheit einer Aminogruppe im Molekül hat die Arsanilsäure nicht nur saure, sondern auch schwach basische Eigenschaften; in Einklang damit ist sie nicht nur in Laugen, sondern auch in verdünnten Mineralsäuren löslich. Beim Erhitzen der trockenen Verbindung entweicht bei 150° ein Mol. Wasser, um 300° tritt Zersetzung ein, ohne daß ein eigentlicher Schmelzpunkt zu beobachten ist.

Der Besitz der Aminogruppe macht die Arsanilsäure zum geeigneten Ausgangsmaterial für die Darstellung vieler anderer aromatischer Arsinsäuren; vor allem ist die glatte Diazotierbarkeit ein sehr günstiger Umstand. Man kann infolgedessen die Aminogruppe leicht gegen Halogen usw. austauschen. Läßt

man auf die Arsanilsäure selbst Halogen direkt einwirken, so tritt bemerkenswerterweise Abspaltung des Arsinsäurerestes ein, und es resultiert z. B. Tribromanilin. Doch lassen sich auf dem Umwege über die Acetylarsanilsäure leicht halogenierte Arsanilsäuren gewinnen.

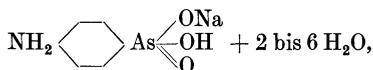
Die primäre Aminogruppe der Arsanilsäure gibt auch zu mancherlei Kondensationsreaktionen mit anderen Substanzen Anlaß. So vereinigt sie sich leicht mit dem Dimethylaminobenzaldehyd (Urobilinogen-Reagens von EHRlich) zu einer orangefarbenen Azomethinverbindung



Die glatte und quantitative Überführbarkeit in die Diazoverbindung läßt sich zur titrimetrischen Bestimmung der Arsanilsäure benutzen und gibt andererseits die Möglichkeit an die Hand, durch Bildung von Azofarbstoffen den qualitativen Nachweis sehr geringer Mengen zu führen. Da die Arsanilsäure nach subcutaner Injektion ihrer Salze zum größten Teil unverändert im Harn ausgeschieden wird, kann man sie darin leicht durch die Azofarbstoffreaktion nachweisen. Nach BLUMENTHAL verfährt man folgendermaßen:

10 cem Harn werden nach dem Ansäuern mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure mit 2 Tropfen Natriumnitritlösung (1 $\frac{1}{2}$ ig) versetzt und dann einige Tropfen einer ziemlich konzentrierten, mit Natronlauge alkalisch gemachten Naphthollösung zugefügt. Bei weiterem Zusatz von Natronlauge färbt sich der Harn tiefrot, wenn er Arsanilsäure enthält.

Von den Salzen der Arsanilsäure hat das Mononatriumsalz,



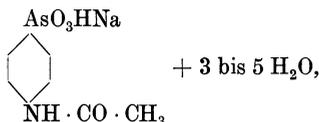
das unter dem geschützten Namen „Atoxyl“ (in England: „Soamin“) seit dem Jahre 1902 von den Vereinigten chemischen Werken, A.G., Charlottenburg, in den Handel gebracht wird, eine sehr große Bedeutung für die Therapie gewonnen. Speziell in der Geschichte der Chemotherapie hat es eine interessante Rolle gespielt, über die weiter unten zu berichten sein wird. Man erhält es durch Auflösen von Arsanilsäure in soviel Natronlauge, daß die Lösung gegen Lackmus neutral reagiert, und nachfolgendes Fällen mit Alkohol. Es ist ein weißes Krystallpulver, das in Wasser und Methylalkohol leicht, in Äthylalkohol sehr wenig löslich ist. Je nach den Entstehungsbedingungen enthält es 2 bis 6 Mol. Krystallwasser. Ein Nachteil für die praktische Anwendung ist der Umstand, daß sich Atoxylösungen nicht unzersetzt sterilisieren lassen. Man muß daher Lösungen für Injektionszwecke in der Weise herstellen, daß man das aus steriler Packung entnommene oder vorher durch trockenes Erhitzen sterilisierte Salz in sterilem Wasser löst.

Von historischem Interesse ist das saure arsanilsaure Quecksilber, $(\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H})_2 \cdot \text{Hg}$, das auch als „atoxylsaures Quecksilber“, „Aspirochyl“ oder „Asiphyl“ bezeichnet worden ist. Es wird erhalten durch Fällen von Atoxyl mit Sublimat in wässriger Lösung. Es bildet ein weißes Pulver, das in Wasser schwer löslich ist. Von UHLENHUTH (a) und seinen Mitarbeitern ist diese Verbindung zu Heilversuchen bei experimentellen Spirochätosen verwandt worden.

Die primäre Aminogruppe der Arsanilsäure läßt sich, wie schon erwähnt, in mannigfacher Weise chemisch abwandeln. In großer Menge sind sog. „Acyl-derivate“ dargestellt worden, in denen ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch einen Säurerest ersetzt ist. Maßgebend war bei der Herstellung dieser Substanzen der Gedanke, daß auf diese Weise vielleicht eine Herabsetzung der

Toxizität des Atoxyls zu erreichen wäre, wie dies z. B. beim Acetanilid gegenüber dem Anilin und noch in vielen anderen Fällen verwirklicht ist.

Das *Arsacetin*,



ist das wichtigste dieser Derivate der Arsanilsäure. Es ist das Natriumsalz der Acetylarsanilsäure, die man durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Atoxyl erhält. Die Verbindung bildet zarte weiße Nadelchen, die in Wasser leicht, in Äthylalkohol schwer löslich sind. Die wässrige Lösung läßt sich, im Gegensatz zum Atoxyl, durch Kochen sterilisieren. Auf Grund günstiger Ergebnisse im Tierexperiment ist das *Arsacetin* von EHLICH (c) in die menschliche Therapie eingeführt worden. Bei Trypanosomen- und Spirochätenkrankheiten hat es sich nicht bewährt, dagegen wird es bei sonstigen Indikationen für parenterale Arsenmedikation vielfach angewandt.

Unter dem Namen „*Hectine*“ ist das Natriumsalz der Benzolsulfonylarsanilsäure,



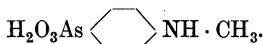
in Frankreich vorübergehend therapeutisch angewandt worden (Quecksilbersalz: „*Hectargyre*“).

Das von BERTHEIM (b) dargestellte Kupplungsprodukt der Oxalsäure mit Arsanilsäure, die *Oxanilarsinsäure*,

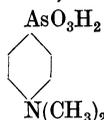


ist als Zwischenprodukt bei einer der Darstellungsmethoden des Salvarsans von technischer Bedeutung.

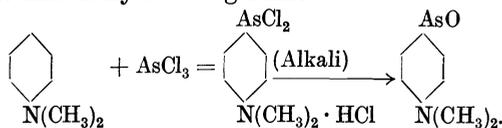
In der Aminogruppe der Arsanilsäure lassen sich die Wasserstoffatome auch durch *Alkyl-Gruppen* ersetzen. Als Beispiel der *einfach* alkylierten Arsanilsäuren sei die *Monomethyl-arsanilsäure* erwähnt:



Die *p-Dimethylamino-phenylarsinsäure*,



hat technische Bedeutung, da man von ihr aus zum Salvarsan gelangen kann. Man erhält sie am besten durch Oxydation des entsprechenden Arsenoxyds das nach einer Methode von MICHAELIS bequem zugänglich ist. Dieser Forscher fand mit seinen Mitarbeitern, daß tertiäre Amine sehr leicht mit Arsentrichlorid reagieren. Die dabei entstehenden *para*-substituierten Arsinchloride werden durch Alkali in die Arsenoxyde übergeführt:

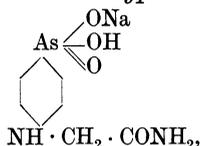


Die Oxydation des Arsenoxyds wird am besten in Natronlauge mit Wasserstoffsuperoxyd durchgeführt.

Als eine alkylierte Arsanilsäure, deren Alkylrest jedoch noch eine Carboxylgruppe enthält, ist die *p-Phenylglycinarsinsäure*,

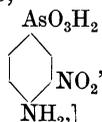


aufzufassen. Man erhält sie durch Einwirkung von Chloressigsäure auf Atoxyl oder auch nach anderen Methoden. Es ist eine in kaltem Wasser wenig, in heißem sowie in Alkalien leicht lösliche Verbindung. Durch Reduktion erhält man aus ihr das biologisch interessante *Arsenophenylglycin*. Das von JACOBS und HEIDELBERGER dargestellte Amid der Phenylglycinarbinsäure hat in Form des Natriumsalzes unter dem Namen *Tryparsamid*,



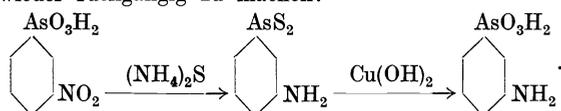
große Bedeutung als Mittel gegen Trypanosomen- und Spirochätenkrankheiten gewonnen.

3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure,



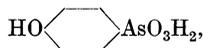
kann nicht durch direkte Nitrierung von Arsanilsäure erhalten werden, sehr glatt dagegen aus Oxanilarsinsäure mit Salpeter-Schwefelsäure und nachfolgender Abspaltung des Oxalsäurerestes. Durch die benachbarte Nitrogruppe ist die Aminogruppe so beweglich geworden, daß sie sich leicht abspalten und durch Hydroxyl ersetzen läßt. Es resultiert die für die Salvarsandarstellung sehr wichtige *3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure*.

Die beiden Isomeren der Arsanilsäure, bei denen die Aminogruppe in ortho- bzw. meta-Stellung zum Arsinsäurerest steht, sind ohne Bedeutung. Bei der meta-Verbindung, auch m-Arsanilsäure genannt, ist erwähnenswert, daß es MICHAELIS nicht gelang, diesen Körper durch Reduktion aus der von ihm dargestellten m-Nitro-phenylarsinsäure zu erhalten. Die Reduktion von Nitrophenylarsinsäuren zu Aminophenylarsinsäuren, also unter Erhaltung der Arsinsäuregruppe, war ein wissenschaftlich und technisch bedeutsames Problem, dessen Lösung viel Energie erfordert hat. Bei Anwendung von Schwefelammonium wird außer der Reduktion der Nitrogruppe der Sauerstoff des Arsinsäurerestes entzogen unter Bildung eines Disulfids. BERTHEIM (c) gelang es, diese Schwefelung mit Hilfe von Kupferhydroxyd wieder rückgängig zu machen:



Später fand dann BERTHEIM (d) im Natriumamalgam ein geeignetes Mittel, um die Nitrogruppe direkt ohne Veränderung des Arsinsäurerestes zu reduzieren. Es sind dann auch noch eine Reihe anderer Verfahren gefunden worden.

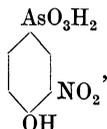
Von den *Phenolarsinsäuren* und ihren Derivaten sind einige von besonderem Interesse. Die Darstellung durch direkte Arsenierung von Phenolen hat kaum praktisches Interesse; im allgemeinen wird die Hydroxylgruppe auf indirektem Wege in den Benzolkern eingeführt. Wird Arsanilsäure diazotiert und die saure Lösung der Diazoverbindung erhitzt (in technischer Sprache: „verkocht“), so entweicht elementarer Stickstoff und es entsteht die *p-Oxyphenylarsinsäure*,



auch *Phenol-p-arsinsäure* genannt. Bei der direkten Arsenierung wird das Phenol mit Arsensäure mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Wasser ausgezogen, die Lösung zur Trockne eingedampft und die Arsinsäure durch Aceton extrahiert. Die Verbindung kristallisiert in Prismen, die schon in kaltem Wasser und in Alkohol leicht löslich sind. Schmelzpunkt 170–174°. Der Arsinsäurerest ist in der Oxyphenylarsinsäure ziemlich

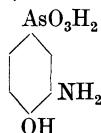
locker gebunden. Für EHRlich's chemotherapeutische Versuche spielte diese Verbindung eine bedeutende Rolle, da ihre spirochätocide Wirkung ihn veranlaßte, durch Modifikation des Moleküls zu einem optimalen Präparate zu gelangen. Das durch Reduktion entstehende *Arsenophenol* war eine vielversprechende Etappe auf diesem Wege, der schließlich zum Salvarsan führte.

3-Nitro-4-oxy-phenylarsinsäure,



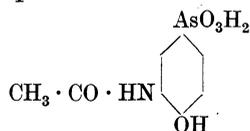
ist als wichtige Durchgangsstufe zum Salvarsan der Gegenstand zahlreicher technischer Bemühungen gewesen. Es gibt infolgedessen eine ganze Reihe von Darstellungsmethoden, von denen *eine* durch direkte Nitrierung der Phenol-p-arsinsäure zum Ziel gelangt. Von anderen Methoden benutzen verschiedene die auflockernde Wirkung, die eine benachbarte Nitrogruppe auf manche Substituenten des Benzolkerns ausübt. Meist bewirkt Erwärmen mit Natronlauge die Abspaltung. Folgende, bereits genannte Arsinsäuren lassen sich auf diese Weise in die 4-Oxy-Verbindung überführen: 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure, 3-Nitro-4-dimethylamino-phenylarsinsäure, 3-Nitro-4-chlor-phenylarsinsäure. Schließlich kommt auch die BARTSche Methode zur Gewinnung in Betracht. — Die freie 3-Nitro-4-oxy-phenylarsinsäure ist eine farblose Verbindung, die Alkalisalze, von denen drei Reihen bekannt sind, zeigen eine gelbe bis rote Farbe.

3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure,



ist die dem Salvarsan entsprechende Arsinsäure, die aus der entsprechenden Nitroverbindung durch Reduktion gewonnen wird. Als ein die Arsinsäuregruppe nicht angreifendes Mittel hat sich außer dem erwähnten Natriumamalgam vor allem das Natriumhydrosulfit ergeben, das in alkalischer Lösung angewandt wird. Wird das Natriumhydrosulfit im Überschuß angewandt, so wird außer der Nitrogruppe auch der Arsinsäurerest reduziert und man gelangt direkt zum Salvarsan. Die 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure ist eine farblose, krystallisierende Substanz, die in Wasser wenig löslich ist. Sie ist sehr leicht oxydabel, reduziert ammoniakalische Silberlösung und ist in alkalischer Lösung schon gegen den Sauerstoff der Luft empfindlich. Durch verschieden abgestufte Reduktionsverfahren läßt sie sich entweder in das entsprechende Arsenoxyd oder weitergehend in Salvarsan überführen.

Das Acetylierungsprodukt der 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure (Präparat „594“ von EHRlich) ist neuerdings von französischen Autoren (FOURNEAU, LEVADITI u. a.) in die Therapie unter dem Namen *Stovarsol*,



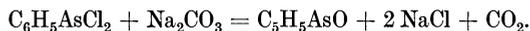
eingeführt worden, und zwar soll es im besonderen auch bei peroraler Zufuhr wirksam sein. Die gleiche Verbindung wird von der I. G. Farbenindustrie (Abteilung Höchst) unter dem Namen „*Spirocid*“ in den Handel gebracht.

Die sekundären aromatischen Arsinsäuren sind in therapeutischer Beziehung bedeutungslos. Daß sie bei der „Arsenierung“ als Nebenprodukte entstehen, wurde schon erwähnt.

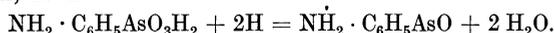
Nach der BARTSCHEN Methode können sie ebenfalls gewonnen werden, indem man auf diazotierte Amine aromatische Arsenoxyde einwirken läßt. In therapeutischer Beziehung sind die Verbindungen dieser Gruppe ohne Bedeutung.

Aromatische Arsenoxyde.

Allgemein lassen sich die aromatischen Arsenoxyde durch Zersetzung der Chlorarsine mit Alkali oder Alkalicarbonat erhalten:

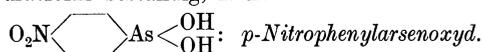


Technisch wichtiger, aber nur bei bestimmten im Benzolkern substituierten Arsenoxyden durchführbar ist die Bildung aus den entsprechenden Arsinsäuren durch Reduktion, z. B.:



Als Reduktionsmittel kommt vor allem schweflige Säure in Betracht, wobei geringe Mengen von Jodwasserstoff als Katalysator zugesetzt werden müssen, außerdem Phosphortrichlorid oder Phenylhydrazin.

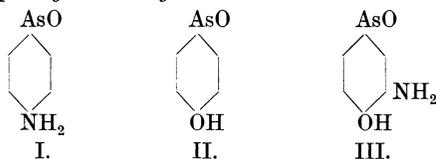
Wenn die Arsenoxyde sich auch in gewissem Sinne von der arsenigen Säure ableiten lassen, sind sie doch nicht als ausgesprochene Säuren aufzufassen. Sie sind zwar in Alkalien löslich, werden aber schon durch Kohlensäure aus diesen Lösungen wieder ausgefällt. Andererseits lösen sie sich auch in starken Säuren auf, sind also Verbindungen amphoterer Charakters. Bei Arsenoxyden mit einer negativen Gruppe im Benzolkern ist, wie MICHAELIS gezeigt hat, die Hydratform beständig, z. B.



Verbindungen dieser Art sind als echte, wenn auch schwache Säuren aufzufassen.

Die Arsenoxyde sind, wie später des näheren ausgeführt wird, biologisch sehr stark wirksame Verbindungen. Viele greifen die Schleimhäute stark an, so daß beim Arbeiten mit diesen Stoffen große Vorsicht geboten ist.

p-Amino-phenylarsenoxyl (Formel I), *p*-Oxy-phenylarsenoxyl (Formel II) und 3-Amino-4-oxy-phenylarsenoxyl sind Vertreter dieser Gruppe, die durch



ihre Beziehungen zu den entsprechenden Arsinsäuren und Arsenobenzolen biologisch und chemisch von Bedeutung sind. Das letztgenannte kann sowohl als Ausgangsmaterial zur Salvarsandarstellung dienen, als auch läßt es sich selbst aus Salvarsan durch Oxydation mit Quecksilberoxyd gewinnen (BINZ und BAUER).

Das *p*-Dimethylamino-phenylarsenoxyl wurde bereits bei der zugehörigen Arsinsäure (vgl. S. 513) erwähnt und dort auch die Darstellung dieser Verbindung beschrieben.

Aromatische Arsenverbindungen.

Die Arsenverbindungen haben ihren Namen in Analogie zu den Azoverbindungen erhalten. In der Tat zeigen die Formeln für Azobenzol (I) und Arsenobenzol (II) die große Übereinstimmung im Bau beider Verbindungen:



Durch Einführung bestimmter Gruppen in das Molekül des Azobenzols gelangt man zu organischen Farbstoffen, beim Arsenobenzol führen ähnliche Umwandlungen zu spirochätociden Heilmitteln. In geringem Maße kommt übrigens letzteren Verbindungen ebenfalls Farbstoffcharakter zu.

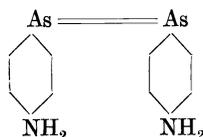
Für die Darstellung der Arsenobenzole war die Ausarbeitung abgestimmter Reduktionsmethoden erforderlich. Die phosphorige Säure, welche MICHAELIS und SCHULTE, von der Phenylarsinsäure oder dem Phenylarsenoxyd ausgehend, zum einfachen Arsenobenzol geführt hatte, erwies sich als für die chemotherapeutisch wichtigen Substitutionsprodukte ungeeignet. Als besonders nützlich hat sich das *Natriumhydrosulfit* herausgestellt, mit dem sich Nitrophenylarsinsäuren sogar in einem Gange zu den entsprechenden Aminoarsenobenzolen reduzieren lassen. Als sehr brauchbar hat sich auch die *unterphosphorige Säure* erwiesen. Mit dieser lassen sich übrigens auch Nitrophenylarsinsäuren zu Nitroarsenobenzolen reduzieren, während andererseits das Hydrosulfit dazu dienen kann, Nitrophenylarsinsäuren in die entsprechenden Aminophenylarsinsäuren überzuführen. So ist man also in der Lage, je nach den Erfordernissen entweder in der arsenhaltigen Seitenkette oder auf vorhandene Nitrogruppen Reduktionswirkungen auszuüben — oder aber in beiden Richtungen zugleich.

Andere Methoden zur Gewinnung von Arsenverbindungen, wie z. B. die Kondensation von primären Arsinen mit Arsenoxyden, haben nur untergeordnete Bedeutung.

Die *Arsenverbindungen* sind meist amorphe, gelb gefärbte Substanzen, die zum großen Teile in ihren Lösungen kolloidalen Charakter zeigen. Aus diesem Grunde sind sie sehr schwer rein darzustellen. Bei den Arsenobenzolen der Salvarsanreihe tritt sehr erschwerend die große Veränderlichkeit der Moleküle hinzu: diese Stoffe werden schon in *festem* Zustande durch den Sauerstoff der Luft zersetzt.

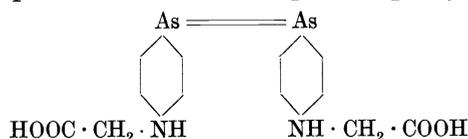
Arsenobenzol, $C_6H_5As = AsC_6H_5$, wird sehr leicht aus Phenylarsenoxyd durch Reduktion in alkoholischer Lösung mit phosphoriger Säure bei mäßiger Wärme erhalten. Es bildet schwach gelbgefärbte Nadeln, die bei 196° schmelzen. Sehr wenig löslich in Alkohol, leichter in Chloroform und Benzol.

4,4'-Diaminoarsenobenzol,



auch als p-Arsenoanilin bezeichnet, erhält man nach verschiedenen Methoden aus Arsanilsäure oder p-Aminophenylarsenoxyd entweder als freie Base, die ein hellgelbes, mikrokristallines Pulver darstellt, oder als zweifach salzsaures Salz. Die Base ist in den meisten Lösungsmitteln unlöslich; löslich in Eisessig und Pyridin. In sehr verdünnter Salzsäure löst sie sich als salzsaures Salz; durch Zusatz starker Salzsäure wird dieses ausgefällt. Die Verbindung ist sehr oxydabel, wirkt also reduzierend; z. B. auf ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte.

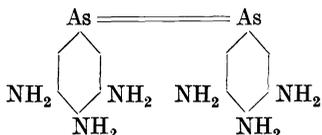
Ein Derivat des p-Arsenoanilins ist das *p-Arsenophenylglycin*,



das sich im Tierexperiment als ein sehr wirksames Heilmittel erwiesen hat. Die Verbindung wird dargestellt durch Reduktion der Phenylglycinarbinsäure (vgl. S. 513) in wässriger Lösung mittels Natriumhydrosulfit. Es wird auf dem Wege über die Natriumverbindung gereinigt. Rotbraunes, in Wasser und Alkohol unlösliches, in Alkalien leicht lösliches Pulver.

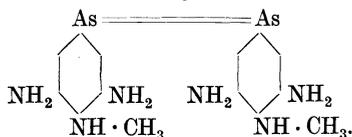
Das Dinatriumsalz des Arsenophenylglycins („*Spirarsyl*“) ist ein gelbes, in Wasser mit neutraler Reaktion leicht lösliches Pulver. Die wässrige Lösung wird durch den Sauerstoff der Luft rasch zersetzt.

3, 4, 5, 3', 4', 5'-Hexamino-arsenobenzol,

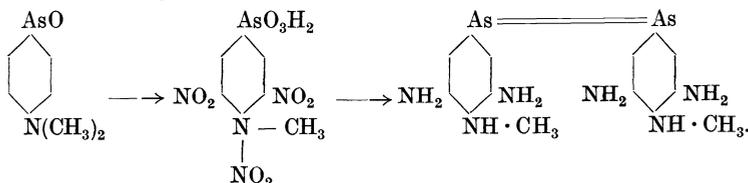


wurde durch stufenweise oder direkte Reduktion der Dinitroarsanilsäure erhalten. Wie sein Bismethylderivat (s. u.) zeigt auch das Hexaminoarsenobenzol die bemerkenswerte Eigenschaft, mit Natriumbicarbonat ein wasserlösliches Carbaminat zu liefern. Nach den Untersuchungen von KOLLE und SCHLOSSBERGER ist das Hexaminoarsenobenzol nicht nur bei Spirochätosen, sondern auch bei Schweinerotlauf wirksam.

Ein Derivat des Hexaminoarsenobenzols ist das von ACH und ROTHMANN (Boehringer, D.R.P. 285 572, 286 667) dargestellte und von GIEMSA (a) chemotherapeutisch ausgewertete 4,4'-Bismethyl-3, 4, 5, 3', 4', 5'-hexaminoarsenobenzol,



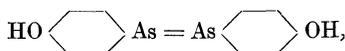
Der Weg zu seiner Gewinnung ist sehr eigenartig und interessant. Durch energische Nitrierung des p-Dimethylamino-phenylarsenoxyds (vgl. S. 513) wird die 3,5-Dinitro-4-methylnitramino-phenylarsinsäure erhalten, die durch Reduktion in das Bismethyl-hexamino-arsenobenzol übergeführt wird:



Wie GIEMSA (a) fand, gibt diese Verbindung beim Versetzen der wässrigen Lösung des vierfach salzsauren Salzes, das selbst wegen seiner stark sauren Reaktion zu Injektionen ungeeignet ist, mit der berechneten Menge Natriumcarbonat ein wasserlösliches Carbaminat. (Wie KARRER zeigte, ist dies eine allgemeine Eigenschaft der meta-Diamine.) Dieses ist unter dem Namen *Arsalyt* in die Therapie eingeführt worden. Ein großer Vorzug des *Arsalyt* ist die Beständigkeit seiner wässrigen Lösungen bei Ausschluß von Sauerstoff. Beim Stehen an der Luft färben sich die hellgelben Lösungen bald braun und zeigen dadurch die Bildung giftigerer Zersetzungsprodukte an. Als Derivat des m-Phenylendiamins wird *Arsalyt* durch salpetrige Säure in einen Farbstoff übergeführt (bei Zusatz von verdünnter Salzsäure und Natriumnitritlösung geben selbst stark verdünnte Lösungen intensive Rotfärbung). Da die *Arsalyt*-lösungen schwach alkalische Reaktion besitzen, tritt beim Vermischen mit Körperflüssigkeiten keine Ausfällung ein.

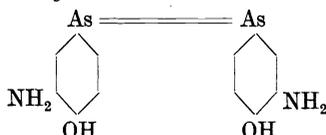
Von Derivaten des *Arsalyt* sind vor allem *Äthylarsalyt* und *Dichlorarsalyt* biologisch untersucht worden.

Das 4,4'-Dioxyarsenobenzol,



auch p-Arsenophenol genannt, wird aus p-Oxyphenylarsinsäure (vgl. S. 514) oder dem entsprechenden Arsenoxyd durch Reduktion mittels Natriumhydro-sulfit gewonnen. Es ist ein gelbbraunes Pulver, das in Alkohol und Äther sowie in Alkalien leicht löslich, in Wasser und Säuren unlöslich ist. Durch Fällen der Lösung in Natronlauge mit Alkohol kann das Di-Natriumsalz (Phenolat) erhalten werden. Die wässrige Lösung ist äußerst zersetzlich, wie dies übrigens auch bei den Lösungen der Alkaliverbindungen viel stabilerer Phenole der Fall ist. In der Geschichte der Chemotherapie nimmt die Verbindung einen wichtigen Platz ein, da die Entdeckung seiner Wirkung bei Mäusespirochätose der weiteren Arbeit EHRLICHs die entscheidende Richtung gab.

Das 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenbenzol

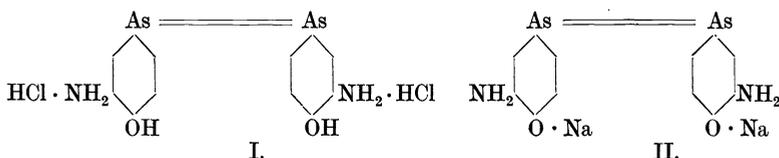


auch *Salvarsanbase* genannt, ist die Muttersubstanz des Salvarsans und seiner Derivate. Da die Chemie der therapeutisch wichtigen Salvarsanverbindungen in besonderen Abschnitten besprochen werden soll, wird anschließend nur die Struktur der hierher gehörenden Substanzen in ihren Grundzügen erörtert.

Die Stoffe der Salvarsangruppe sind, wie die obenstehende Formel zeigt, Abkömmlinge des ortho-Aminophenols. Infolgedessen sind es chemisch sehr reaktionsfähige und daher leicht zersetzliche Körper, deren Unbeständigkeit gegenüber allen möglichen chemischen Einwirkungen durch das Vorhandensein der Arsenogruppe noch erhöht wird. Die anwesenden Aminogruppen befähigen sie zur Salzbildung mit Säuren, andererseits geben die Phenolgruppen infolge ihres schwach sauren Charakters zur Salzbildung mit Alkalien Anlaß. Während nun aber die Salze der Amine beständiger sind als die freien Basen, sind die Alkaliverbindungen der Phenole, die sog. „Phenolate“, weit empfindlicher als die freien Phenole. Weiter ist zu bemerken, daß die Salze der aromatischen Amine und der Phenole in wässriger Lösung hydrolytisch gespalten sind; deshalb reagieren die Salze mit starken Säuren sauer, die Alkaliverbindungen dagegen alkalisch.

Salvarsan selbst (Formel I) ist das doppelt salzsaure Salz der Salvarsanbase. Es ist leicht löslich in Wasser; die Lösung reagiert sauer gegen Lackmus. Dagegen ist das schwefelsaure Salz in Wasser schwer löslich; deshalb geben selbst verdünnte Lösungen von Salvarsan einen Niederschlag bei Zusatz von Schwefelsäure.

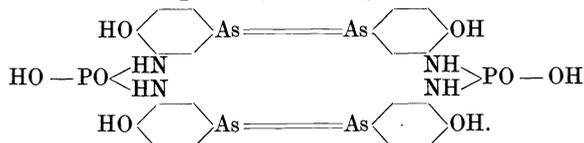
Salvarsan-Natrium (Formel II) entsteht durch Zusatz der berechneten Menge Natronlauge (4 Mol.) zu einer Salvarsanlösung, wobei intermediär ein Niederschlag von Salvarsanbase entsteht. Im Salvarsan-Natrium sind die beiden Phenol-Wasserstoffatome durch Natrium ersetzt. Die wässrige Lösung reagiert schwach alkalisch.



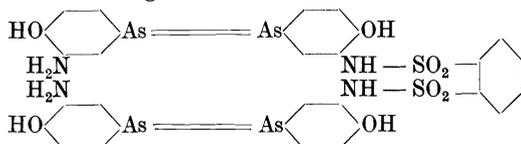
Von Derivaten des Salvarsans sind hauptsächlich solche hergestellt und zur Verwendung empfohlen worden, in denen die Aminogruppen (einzeln oder beide zugleich) abgewandelt sind. Durch Einführung von Acyl-Gruppen (R-CO-) gelingt es, den sauren Charakter der Salvarsanbase zu verstärken, so daß die

Alkaliverbindungen weniger stark alkalisch reagieren. MOUNEYRAT hat durch Einwirkenlassen von Chloriden mehrwertiger Säuren Verbindungen hergestellt, in denen zwei Moleküle Salvarsan zu einem größeren Komplex vereinigt sind. Zur therapeutischen Anwendung gelangten zwei Präparate:

Galyl, mit Hilfe von Phosphoroxychlorid gewonnen, soll die Formel haben

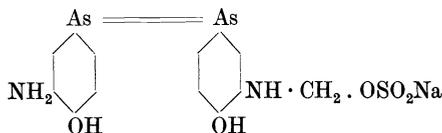


Ludyl besteht aus zwei Salvarsanmolekülen, die durch den Rest der meta-Benzoldisulfosäure zusammengehalten werden:



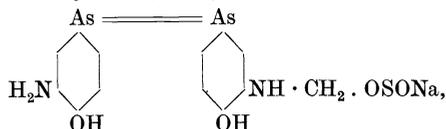
Von größerer Bedeutung sind Derivate des Salvarsans geworden, bei denen die Aminogruppen durch Seitenketten verlängert sind, die eine freie Säuregruppe tragen. Durch diese wird das Molekül befähigt, mit Alkalien wasserlösliche, neutral reagierende Salze zu bilden.

Durch Einwirkung von Formaldehyd und Natriumbisulfit auf Salvarsan entsteht eine Verbindung, die den Rest der methylenschwefligen Säure, $\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OSO}_2\text{H}$, enthält und deren Natriumsalz sich in Wasser mit neutraler Reaktion löst (D.R.P. 249 726, Höchst):



Sulfarsphenamine und *Sulfarsenol* sind Präparate, bei denen beide Aminogruppen des Salvarsanmoleküls in dieser Weise umgewandelt sind¹.

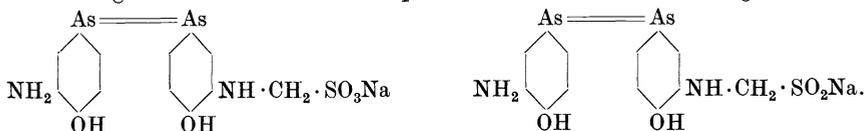
Wird anstatt Formaldehyd und Bisulfit das Natriumsalz der Formaldehydsulfoxyssäure (Rongalit, Hyraldit), angewandt, so entsteht *Neosalvarsan*,



das seiner chemischen Konstitution nach als *dioxy-diamino-arsenobenzol-monomethylensulfoxyssäures Natrium* aufzufassen ist¹.

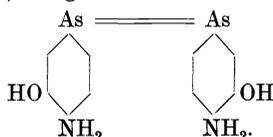
Wichtige Derivate des Salvarsans und des Neosalvarsans sind das *Silber-salvarsan* und *Neosilbersalvarsan*, auf deren noch nicht völlig geklärte Struktur später eingegangen werden soll. Silbersalvarsan enthält komplex gebundenes Silber und wird in Form des Natriumsalzes therapeutisch angewandt. Je ein

¹ Nach den Untersuchungen von F. RASCHIG sind Formaldehydbisulfit bzw. -sulfoxyolat als oxymethansulfonsaures bzw. oxymethansulfinsaures Natrium aufzufassen. Damit würden sich folgende Formeln für die entsprechenden Salvarsanderivate ergeben:



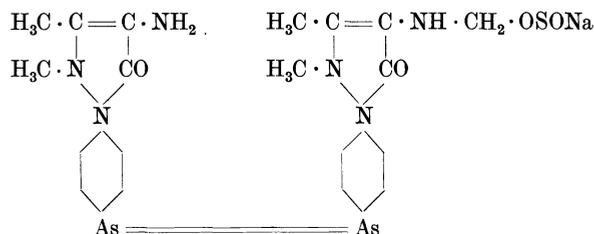
Molekül Silbersalvarsan und Neosalvarsan vereinigen sich zum Neosilbersalvarsan, dessen wässrige Lösungen ziemlich stabil sind.

Vom theoretischen Standpunkte mußte es sehr interessant sein, Isomere des Salvarsans, also Verbindungen mit den gleichen Atomgruppen, aber anderer Anordnung im Benzolkern, darzustellen und auf ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen. Vertauschen Amino- und Hydroxylgruppen ihre Plätze, so gelangt man zu dem von BENDA (a) dargestellten *4,4'-Diamino-3,3'-dioxxy-arsenobenzol*,



Im Heilversuch am infizierten Tier hat es sich dem Salvarsan entschieden unterlegen gezeigt.

Ein neuerdings in die Therapie eingeführtes Arsenobenzol ist das *Sulfoxylsalvarsan*,



Es ist ein Arsenobenzol, das in *para*-Stellung zwei Amino-antipyrim-Reste enthält und außerdem eine Methylsulfoxyssäure-Gruppe besitzt. Ein Vorzug dieses von KOLLE (a) biologisch durchgeprüften Präparates ist der Umstand, daß die wässrigen Lösungen durch den Luftsauerstoff nur langsam angegriffen werden und in Berührung mit einem indifferenten Gase haltbar sind. Auf die chemische Darstellung soll, da es sich um sehr komplizierte Umsetzungen handelt, nicht näher eingegangen werden.

Als „*Albert 102*“ wird ein Präparat bezeichnet, das von KALBERLAH im Tierexperiment, von ARNING u. a. bei menschlicher Syphilis geprüft worden ist. Die genaue Zusammensetzung ist nicht bekannt, doch gibt der Erfinder (ALBERT) an, daß es sich um ein Arsenobenzol handelt, das Hydracide von Ketonen als Seitenketten enthält. Bei der Darstellung war der Gedanke maßgebend, ein Präparat zu schaffen, das bei guter Wirksamkeit gegen Spirochäten und geringer Toxizität stabiler sein sollte als das leicht zersetzliche Salvarsan und seine Derivate. Die wässrigen Lösungen des Präparates reagieren alkalisch und sind unempfindlich gegen den Luftsauerstoff.

Luargol ist ein von DANYSZ dargestelltes Präparat, das aus Bromsilbersalvarsan durch Einwirkung von Antimontrichlorid und nachträgliches Fällen mit Schwefelsäure erhalten wird. Es enthält also als aktive Prinzipien Arsen, Antimon und Silber. Ob es sich um eine einheitliche Verbindung handelt, ist sehr zweifelhaft. Mit Hilfe von Alkalien erhält man Lösungen, die außer bei Syphilis auch bei Schlafkrankheit wirksam sein sollen.

Die Stoffe der Salvarsangruppe.

1. Die Salvarsanbase.

Allgemeines. Die Salvarsanbase (EHRLICHs Präparat „592“) ist der Stammkörper der eigentlichen Salvarsanverbindungen, deren Darstellung über diese Substanz führt. Da es sich um einen Stoff handelt, der sehr schwer rein zu

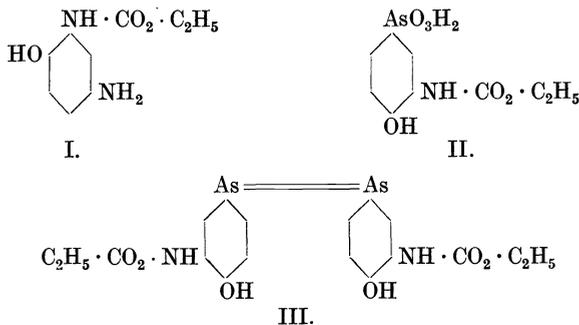
gewinnen ist, wurde die analytische Sicherstellung der Zusammensetzung mit Hilfe des doppelt salzsauren Salzes (Salvarsan) geführt; aus dem gleichen Grunde hat die Salvarsanbase auch keine Anwendung als pharmazeutisches Präparat gefunden.

Darstellung. Angesichts der großen praktischen Bedeutung und ausgedehnten Verwendung der Salvarsanpräparate ist sehr viel Erfindungsgeist und Mühe auf die Ausarbeitung geeigneter Darstellungsmethoden für diese Substanzen aufgewandt worden. Es ist im Rahmen dieser Darstellung ganz unmöglich, alle Wege, die dafür gefunden worden sind, auch nur in oberflächlicher Skizzierung aufzuzeichnen; es muß genügen, außer den zuerst von den Erfindern beschriebenen Verfahren die im Laufe der Zeit aufgefundenen wichtigeren Verbesserungen in Kürze vorzuführen.

Die ersten von EHRlich und BERTHEIM (d) angegebenen Methoden, die auch dem ursprünglichen Salvarsanpatent zugrunde liegen, gehen von der 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure aus, die über mehrere Stufen aus Arsanilsäure gewonnen wurde. Man kann dann die Reduktion in einem Zuge bis zum 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol (Salvarsanbase) durchführen, wobei man sich des Natriumhydrosulfit bedient; oder aber — und so erhält man reinere Produkte — man geht schrittweise vor: Zunächst wird die Nitro-oxy-phenylarsinsäure mit Hilfe von Natriumamalgam zur entsprechenden Aminoverbindung reduziert, daraus mittels Jodwasserstoff das 3-Amino-4-oxy-phenylarsenoxyd hergestellt und diese Verbindung schließlich durch Natriumhydrosulfit in die Salvarsanbase übergeführt.

Während EHRlich und BERTHEIM ihre Ausgangsmaterialien (Arsanilsäure) durch direkte Arsenierung gewonnen hatten, suchten später aufgefunden Modifikationen auf anderem Wege den Arsenrest in den aromatischen Kern einzuführen. So läßt sich nach MICHAELIS (s. o.) aus Dimethylanilin und Arsen-trichlorid das p-Dimethylamino-phenylarsenoxyd gewinnen, von dem aus man leicht zur 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure gelangt. Von größter Bedeutung ist aber die von BART aufgedundene Methode zur Darstellung aromatischer Arsinsäuren (vgl. S. 508) für die Salvarsanfabrikation geworden. Mit ihrer Hilfe hat BART (b) auch auf einem neuen Wege ein besonders reines Salvarsan gewonnen.

Aus dem leicht zugänglichen 3-Nitro-6-oxy-aminobenzol wird durch Einwirkung von Chlorkohlensäureester das 3-Nitro-6-oxy-carbäthoxyaminobenzol dargestellt, das durch Reduktion in das entsprechende 3-Amino-Derivat (I) übergeht. Mit Hilfe der BARTschen Methode läßt sich daraus über die Diazoverbindung die 3-Carbäthoxyamino-4-oxy-phenylarsinsäure (II) in guter Ausbeute gewinnen. Durch Eintragen in eine wässrige Lösung von unterphosphoriger Säure und Erhitzen wird die Arsinsäure- in die Arsenogruppe übergeführt, wobei 3,3'-Dicarbäthoxyamino-4,4'-oxy-arsenobenzol (III) entsteht. Daraus entsteht durch Einwirkung von heißer Kalilauge die Salvarsanbase.



Eigenschaften. Die Salvarsanbase stellt ein gelbes, amorphes Pulver dar, das in Wasser unlöslich, in Methyl- und Äthylalkohol leicht löslich ist. Mit Säuren bildet sie zwei Reihen von Salzen, je nachdem ob eine oder beide Aminogruppen an der Salzbildung beteiligt sind. Die salzsauren Salze (das doppelt salzsaure ist das Salvarsan) sind in Wasser leicht löslich; in starker Salzsäure fällt jedoch das Dichlorhydrat aus. Sehr wenig löslich in Wasser ist das normale schwefelsaure Salz; daher geben wässrige Salvarsanlösungen auf Zusatz von Schwefelsäure oder Sulfaten einen gelblichweißen Niederschlag. Mit Alkalien setzt sich die Salvarsanbase zu den wasserlöslichen Phenolaten um (das Dinatriumphenolat ist das „Salvarsannatrium“). Durch Kohlensäure werden die Lösungen wieder ausgefällt, wie das allgemein bei Phenolaten der Fall ist.

Chemische Reaktionen. Als chemisch sehr reaktionsfähige Substanz ist die Salvarsanbase mannigfacher Umsetzungen fähig. Soweit diese nicht in den Abschnitten über die eigentlichen Salvarsan-Präparate beschrieben werden, soll hier auf einige wesentliche Punkte kurz eingegangen werden.

Von besonderem Interesse sind die Veränderungen der Salvarsanbase durch Oxydation. Durch milde Oxydationswirkung (z. B. mittels Quecksilberchlorid) läßt sich das Diamino-dioxy-arsenobenzol in das entsprechende Arsenoxyd zurückverwandeln. Bei energischerer Einwirkung (etwa durch Wasserstoffsperoxyd in alkalischer oder durch Jod in saurer Lösung) erhält man die 3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure. Praktisch von größerer Bedeutung ist die Veränderung durch den Sauerstoff der Luft. Während Arsenobenzol, wie MASCHMANN beobachtete, sich in reinem Sauerstoff unter Explosion zersetzt, scheint die Salvarsanbase unter dieser Bedingung recht resistent zu sein (der genannte Forscher arbeitete mit Salvarsan und Salvarsannatrium, worüber weiter unten eingehender berichtet wird). Dagegen sind die wässrigen Lösungen seiner Salze sehr empfindlich gegen den Sauerstoff der Luft, eine Tatsache, die ja bei der Anwendung dieser Präparate große Sorgfalt erfordert. Während aber früher allgemein angenommen wurde, daß dabei in erster Linie das entsprechende Arsenoxyd entstände, auf das die erhöhte Giftigkeit solcher Lösungen zurückzuführen sei, haben die Arbeiten von MASCHMANN (l. c.) den Beweis erbracht, daß die Oxydation in erster Linie die Aminophenol-Gruppierung angreift, wobei erklärlicherweise die Veränderung in alkalischen Lösungen sehr viel schneller fortschreitet als in sauren.

Die Überführung von Salvarsan in stark gefärbte Stoffe ist verschiedentlich zum Nachweis und zur Bestimmung herangezogen worden. So fanden schon EHRlich und BERTHEIM (d), daß in saurer Lösung auf Zusatz von p-Dimethylaminobenzaldehyd ein orangegefärbtes Kondensationsprodukt entsteht; durch Zusatz von Sublimat kann die Reaktion so empfindlich gestaltet werden, daß sie für histochemische Zwecke brauchbar wird.

Beim Behandeln mit Natriumnitrit in salzsaurer Lösung werden die Aminogruppen der Salvarsanbase in Diazogruppen übergeführt, und die erhaltene Diazolösung vermag mit energisch kuppelnden Komponenten Azofarbstoffe zu bilden. Die Kuppelung mit Resorcin hat ABELIN (a) benutzt, um mit Hilfe des gebildeten intensiven Farbstoffs Salvarsan im Harn nachzuweisen.

2. Salvarsan.

Name und Zusammensetzung. Salvarsan ist der geschützte Name für das Dichlorhydrat des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzols, das Präparat Nr. 606 in EHRlich's Untersuchungsreihe. Seitdem die Zahl der therapeutisch angewandten Salvarsanpräparate recht erheblich geworden ist, wird das eigentliche Salvarsan vielfach als „Altsalvarsan“ bezeichnet. Ausländische Erzeugnisse,

die nach Angabe ihrer Hersteller die gleiche Zusammensetzung wie das Salvarsan haben sollen, sind seit Beginn des Weltkrieges in großer Zahl und unter den verschiedensten Namen auf den Markt gebracht worden, u. a.: Arsphenamine (U.S.A.), Arsénobenzol, Arsénobillon (Frankreich), Kharsivan (England), Jacol (Italien), Arsaminol, Arsemin (Japan) usw.

Salvarsan hat die Zusammensetzung eines doppelt salzsauren Salzes der Salvarsanbase, entsprechend der Bruttoformel $C_{12}H_{14}O_2N_2Cl_2As_2$. Ein von BART (b) hergestelltes, im Wasserstoffstrom bis zur Gewichtskonstanz getrocknetes Präparat ergab auf diese Formel stimmende Analysenzahlen, und zwar: 33,86% Arsen (ber. 34,16%), 15,98% Chlor (ber. 16,15%).

Dagegen enthielt das von EHRlich und BERTHEIM (d) dargestellte Salvarsan noch Methylalkohol, und zwar 1 Molekül auf je 2 Moleküle Salvarsan; entsprechend wurde ein niederer Arsengehalt von 31,99% (ber. 31,85%) gefunden. Das von der I. G. Farbenindustrie (Abt. Höchst) in den Handel gebrachte Präparat enthält nach Angabe der Firma 2 H₂O pro Molekül, woraus sich ein Arsengehalt von 31,57% berechnet. In Übereinstimmung damit verlangen die staatlichen Prüfungsvorschriften (vgl. KOLLE und LEUPOLD) einen Arsengehalt von $31,5 \pm 0,5\%$.

Nach Angabe der Monographie des holländischen Reichsinstituts („Salvarsan und verwandte Präparate“ — Leiden 1922) sollen auch die Höchster Präparate meist einen Gehalt von weniger als 31% haben. Wenn diese Angabe richtig ist, stellt die Höchster Fabrik offenbar jetzt ein hochwertigeres Präparat her als vor einigen Jahren (weitere Angaben über Zusammensetzung und Verunreinigungen im Abschnitt „Darstellung“).

Eigenschaften. Salvarsan ist ein hellgelbes, lockeres Pulver, das leicht in Wasser, Methylalkohol und Glycerin, weniger leicht in Äthylalkohol löslich, in Äther, Aceton und Salzsäure unlöslich ist. Beim Erhitzen zersetzt sich die Verbindung zwischen 185 und 195° unter Schwärzung. Die wässrigen Lösungen sind gelb und röten Lackmuspapier; dagegen wird Kongopapier nur eine Spur nach Violett verändert. Bei tropfenweisem Zusatz von Natronlauge entsteht anfangs kein Niederschlag, weil das zunächst entstehende einfach salzsaure Salz der Salvarsanbase auch noch in Wasser leicht löslich ist; bei weiterem Zusatz fällt die freie Salvarsanbase als gelber Niederschlag aus. Die Fällung ist vollständig, wenn auf 1 Mol. Salvarsan 2 Mol. Natriumhydroxyd verbraucht sind. Im Überschuß der Lauge löst sich dann die Base wieder auf unter Bildung des Phenolates.

Identitätsreaktionen des D.A.B. 6. In der wässrigen Lösung ruft Natronlauge einen gelben Niederschlag hervor, der in einem Überschuß des Fällungsmittels wieder löslich ist (s. o.). Löst man 0,1 g Salvarsan in 5 ccm Wasser und fügt 5 ccm $\frac{1}{10}$ -normal Silbernitratlösung hinzu, so entsteht eine klare, tiefrote Flüssigkeit. (Näheres darüber im Abschnitt „Silbersalvarsan“.) Setzt man hierzu noch 5 ccm rauchende Salpetersäure, so wird ein weißer, käsiger, in Ammoniakflüssigkeit löslicher Niederschlag erzeugt (Nachweis der Salzsäure). Trennt man die gelbe Flüssigkeit nach dem Aufkochen des Gemisches von dem Niederschlag durch Abgießen, versetzt mit 5 Tropfen Salzsäure und filtriert, so entsteht mit überschüssiger Ammoniakflüssigkeit und einem gleichen Raumteil Magnesiainmischung allmählich eine krystallinische Ausscheidung. Diese gibt nach dem Auswaschen mit verdünnter Ammoniakflüssigkeit, in Salzsäure gelöst, mit Natriumhypophosphitlösung beim Erwärmen einen braunen Niederschlag (Arsennachweis). Die citronengelbe Farbe einer Lösung von 0,02 g Salvarsan in 5 ccm Wasser schlägt mit 1 Tropfen Salzsäure in Hellgelb, darauf weiter mit 1 Tropfen Natriumnitritlösung in Rotgelb und endlich mit 10 Tropfen einer 4%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung in Tiefrot um.

Verhalten gegen Sauerstoff. Wie MASCHMANN nachgewiesen hat, ist Salvarsan viel widerstandsfähiger gegen die Einwirkung molekularen Sauerstoffs, als

man früher angenommen hat. Nach 7tägiger Aufbewahrung in einer Atmosphäre von reinem Sauerstoff zeigt sich nur eine geringfügige Adsorption dieses Gases; chemische Zusammensetzung und Toxizität waren unverändert. Auch in wässriger Lösung wirkt Sauerstoff nur sehr träge auf das Salvarsan ein (ganz anders liegen die Verhältnisse aber bei injektionsfertigen, alkalisierten Lösungen; Näheres unter „Salvarsannatrium“).

Zur Erklärung der bei Salvarsanlösungen oft beobachteten, unerwünschten Toxizitätssteigerungen hatte EHRLICH die Bildung von 3-Amino-4-oxy-phenylarsenoxyd durch Oxydation herangezogen. Nach den Untersuchungen von MASCHMANN muß man aber diese Auffassung fallen lassen; damit verliert auch die von EHRLICH und BERTHEIM angegebene Methode zur Bestimmung dieses Arsenoxyds im Salvarsan viel von ihrer praktischen Bedeutung:

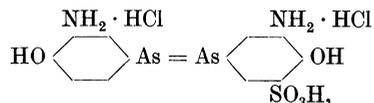
Man löst 1 g Salvarsan in 10 ccm Methylalkohol auf und spült diese Lösung mit Hilfe von Wasser in einen Meßkolben von 100 ccm Inhalt. Man gibt 1,5 g gefälltes Calciumcarbonat hinzu, mischt durch vorsichtiges Schütteln und füllt mit Wasser zur Marke auf. Dann wird filtriert und 50 ccm des Filtrates (genau abgemessen) mit 75 ccm Wasser und 5 ccm $\frac{1}{4}$ -normal-Salzsäure vermischt und mit $\frac{1}{20}$ -normal-Jodlösung titriert. Bei guten Präparaten übersteigt der Verbrauch nicht 0,5–0,8 ccm, was einem Gehalt von 0,5–0,8% Amino-oxy-phenylarsenoxyd entspricht.

Darstellung. Die Überführung der Salvarsanbase in ihr salzsaures Salz ist an sich eine einfache chemische Operation. Ihr kommt aber im Rahmen der fabrikatorischen wie präparativen Herstellung des Salvarsans eine besondere Bedeutung zu, weil mit dieser Phase zugleich eine Reinigung des Präparates durchgeführt werden muß, der die freie Salvarsanbase nicht zugänglich ist. EHRLICH und BERTHEIM (d) gingen in folgender Weise vor:

Der Niederschlag der rohen Salvarsanbase (aus 4,98 g Amino-oxy-phenylarsenoxyd) wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen, abgepreßt und in 60 ccm Methylalkohol eingetragen. Nach Zusatz der theoretischen Menge methylalkoholischer Salzsäure filtrierte man die entstandene Lösung und rührte sie in 700 ccm stark gekühlten Äthers ein. Dabei fiel das salzsaure Diamino-dioxyarsenobenzol als feiner, fahlgelber Niederschlag aus, der abgesaugt, mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin getrocknet wurde.

Ganz ähnlich lautet die Vorschrift von BART (b), der jedoch als Ausgangsmaterial eine offenbar reinere Salvarsanbase benutzte, als sie EHRLICH und BERTHEIM in Händen hatten. Sein Produkt enthielt keinen Methylalkohol mehr und gab mit den theoretischen übereinstimmende Analysenzahlen (s. o.).

Die nach beiden Verfahren gewonnenen Salvarsanpräparate enthalten meist noch geringe Mengen schwefelhaltiger Verunreinigungen, deren Natur von KING aufgeklärt worden ist. Es handelt sich der Hauptsache nach um das gemischte Arsenobenzol 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-5-sulfo-arsenobenzol-dichlorhydrat,



daneben um wechselnde Mengen von Salvarsansulfat.

Über die Arbeiten anderer Autoren, die sich mit der Zusammensetzung des Salvarsans befassen, sei noch folgendes erwähnt. FARGHER und PYMAN fanden, daß aus Methylalkohol durch Äther gefälltes Salvarsan keinen Krystall-Methylalkohol enthält; bei direkter Bestimmung wurden nur Spuren davon gefunden. Dagegen fanden sie, in Übereinstimmung mit den Angaben der *Höchster Farbwerke*, 2 Moleküle Krystallwasser, das im Vakuum entweicht. Der Schwefel des Handelssalvarsans (nach Angabe dieser Autoren bis zu 3%) soll zum Teil in Form der Sulfaminogruppe ($-\text{NH} \cdot \text{SO}_3\text{H}$) gebunden sein. KOBER versucht den vermutlichen Gehalt an Methylalkohol, auf dessen Gegenwart er eine erhöhte Toxizität

zurückführt, dadurch auszuschalten, daß er die Darstellung des Salvarsans in wässriger Lösung durchführt. Die Salvarsanbase wird in eiskalter Natronlauge gelöst, dann unter Ausschluß von Sauerstoff filtriert und schließlich mit eiskalter Salzsäure gefällt. Das salzsaure Salz fällt dabei als grauweißer Niederschlag aus, der nach Abfiltrieren im Vakuum über Calciumchlorid und festem Ätznatron getrocknet wird. KOBER nimmt an, daß ganz reines Salvarsan farblos ist, was jedoch im Widerspruch zu den Angaben aller anderen Autoren stände. Im A.P. 1 564 860, in dem eine etwas modifizierte Vorschrift gegeben ist, behauptet KOBER, daß das nach seiner Methode hergestellte Salvarsan frei von schwefelhaltigen Verunreinigungen sei.

Vorschriften für die staatliche Prüfung des Salvarsans. Mit der Aufnahme des Salvarsans in das D.A.B. 6 mußten Prüfungsmethoden angegeben werden, mit Hilfe derer mit Sicherheit festgestellt werden kann, ob eine vorliegende Probe einwandfrei ist oder nicht. Dazu reichen einfache chemische Untersuchungsmethoden nicht aus. Einerseits ist das Handelssalvarsan kein chemisch reines Präparat, und andererseits ist selbst eine eingehende chemische Analyse nicht in der Lage, geringe Verunreinigungen auszuschließen, die aber ihrerseits die biologischen Eigenschaften des Präparates wesentlich verändern können. Dabei ist weiter zu berücksichtigen, daß bei einem Arzneimittel, das eine ätiologische Wirkung gegen eine Infektionskrankheit entfalten soll, sowohl die parasitotrope wie die organotrope Wirkung geprüft werden müssen.

So ergibt sich eine Dreiteilung der staatlichen Prüfungsvorschriften in eine chemische Prüfung, eine Prüfung auf Toxizität und eine solche auf Heilwirkung. Die biologischen Prüfungen werden, um die unvermeidlichen Variationen des biologischen Versuchs möglichst auszuschalten, auf ein Standard-Salvarsan bezogen.

Die Vorschriften für die staatliche Prüfung der Salvarsanpräparate, mit deren Durchführung das Staatsinstitut für Experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. betraut worden ist, sind, wie aus der Zusammenstellung von KOLLE und LEUPOLD hervorgeht, aus internationalen Vereinbarungen hervorgegangen. Bezüglich besonderer Einzelheiten sei auf diese Veröffentlichung verwiesen. Im folgenden werden die chemischen Prüfungsvorschriften für das Salvarsan ausführlich wiedergegeben. Die Grundlagen der biologischen Prüfung werden später eingehend besprochen; um den Zusammenhang zu wahren, sollen im Anschluß an die chemischen Vorschriften kurz die biologischen Prüfungsbedingungen angegeben werden.

Als *Identitätsreaktionen* sind dieselben angeführt, die das Deutsche Arzneibuch vorschreibt (s. o.).

Zur Prüfung der *Löslichkeit* werden 0,2 g des Präparates auf die Oberfläche von 10 ccm Wasser von 20°, die sich in einem zylindrischen Gläschen von 40 mm lichter Weite und 55 mm Höhe (Wägegläschen) befinden, langsam in kleinen Mengen aufgestreut, wobei jedesmal gewartet wird, bis Lösung eingetreten ist. Die gesamte Lösungsdauer darf bei ruhigem Stehen höchstens 10 Minuten betragen.

0,2 g Salvarsan werden in einem Reagensglas mittels eines abgerundeten Glasstabes mit 6 Tropfen Alkohol absolutus angerieben und darauf allmählich mit 5 ccm Wasser versetzt; hierbei muß klare Lösung erfolgen. Werden hierzu 6,5 ccm $\frac{1}{5}$ -normal-Natronlauge hinzugegeben, so muß der größte Teil der hierbei entstandenen Ausflockung sich wieder lösen. Wird nach kurzem Absetzen die überstehende Flüssigkeit in einen Meßzylinder von 20 ccm Inhalt umgossen, so dürfen höchstens noch 0,3 ccm $\frac{1}{5}$ -normal-Natronlauge notwendig sein, um den gelösten Rest in Lösung zu bringen. Vereinigt man schließlich die Flüssigkeiten im Meßzylinder und ergänzt die Raummenge derselben durch Nachspülen des Reagensglases mit Wasser auf 20 ccm, so muß die Mischung vollkommen klar sein.

Der nach der Methode von KIRCHER und v. RUPPERT ermittelte *Arsengehalt* des Salvarsans soll 31,5% betragen. Abweichungen bis zu 0,5% nach oben und unten sind zulässig.

Der *Schwefelgehalt* darf 1,5% nicht überschreiten. Die Ermittlung erfolgt nach der modifizierten Methode von MANDEL und NEUBERG, wobei die Substanz mit Wasserstoffsuperoxyd oxydiert und der in Schwefelsäure übergeführte Schwefel als Bariumsulfat zur Wägung gebracht wird.

Im Rahmen der biologischen Prüfung wird die Feststellung der *Giftigkeit* an Mäusen und Ratten vorgenommen; dabei werden je 6 Tiere zu einer Serie verwendet, wobei an Mäusen drei Versuchsreihen von verschiedenen Untersuchern durchgeführt werden. Zur Verwendung gelangen vorschriftsmäßig hergestellte alkalisierte Lösungen. Davon erhalten die Mäuse je 1 ccm einer Verdünnung 1 : 500 auf je 20 g Körpergewicht intravenös injiziert; die Ratten erhalten in gleicher Weise 3,5 bzw. 4,0 ccm (je drei Tiere) auf 1 kg Körpergewicht einer Verdünnung 1 : 50. Die Beobachtungsdauer beträgt für Mäuse 3, für Ratten 6 Tage. Eine Herstellungsnummer ist brauchbar, wenn von den behandelten Mäusen und Ratten etwa 60% am Leben bleiben.

Zur Feststellung der *Heilwirkung* wird ein Vergleich mit dem Standard-salvarsan an Mäusen vorgenommen, die mit Trypanosomen infiziert sind (genaue Beschreibung der Methodik im Abschnitt über Chemotherapie). Dabei gilt das untersuchte Muster dann als einwandfrei, wenn es bei der Prüfung dieselbe Wirkung zeigt wie das Standardsalvarsan.

Bevor das geprüfte Präparat freigegeben wird, muß es in zwei öffentlichen Krankenanstalten auf seine *klinische Brauchbarkeit* untersucht worden sein.

3. Salvarsan-Natrium.

Da die Herstellung einer für die Injektion geeigneten Lösung von Salvarsan in der ärztlichen Praxis etwas umständlich ist, haben die Höchster Farbwerke auf Veranlassung EHRLICHS das Dinatriumphenolat der Salvarsanbase unter dem geschützten Namen „Salvarsan-Natrium“ in den Handel gebracht. Eine Lösung des Präparates in destilliertem Wasser entspricht in ihrer wesentlichen Zusammensetzung einer alkalisierten Lösung von Salvarsan.

Eigenschaften. Salvarsan-Natrium ist ein feines, goldgelbes Pulver, das sich in Wasser leicht löst. Die Lösung bläut Lackmuspapier.

Die Lösungen des Salvarsan-Natriums in Wasser und ebenso natürlich alkalisierte Salvarsanlösungen sind sehr zersetzlich. Phenolate sind im allgemeinen schon recht empfindliche Substanzen, und im Falle des Salvarsans wird diese Eigenschaft noch außerordentlich verstärkt durch die gleichzeitig vorhandenen Aminogruppen. Daher ist es kein Wunder, daß die Lösungen sich sehr rasch zersetzen und dabei an Toxizität zunehmen. Wenn das zur Lösung benutzte Wasser noch andere Stoffe enthält, kann der Prozeß noch beschleunigt werden („Wasserfehler“). Daher gilt allgemein die Vorschrift, zur Bereitung von Lösungen der Salvarsanpräparate nur doppelt destilliertes Wasser zu benutzen.

Daß bei der Einwirkung von Sauerstoff auf alkalische Salvarsanlösungen in der Tat die Oxydation tatsächlich in erster Linie an der o-Aminophenol-Gruppierung angreift und in weit geringerem Maße am Arseno-Komplex, haben die Untersuchungen von MASCHMANN in überzeugender Weise ergeben. Beim Schütteln solcher Lösungen mit reinem Sauerstoff geht die gelbe Farbe innerhalb weniger Minuten in Schwarzgrün und dann weiter in Schwarzbraun über; schließlich tritt ein Niederschlag auf. Genau die gleichen Erscheinungen werden beobachtet, wenn eine alkalische Lösung von o-Aminophenol in gleicher

Weise behandelt wird. Dagegen konnte der Nachweis der früher angenommenen Bildung von Amino-oxy-arsenoxyd nicht erbracht werden; nur von der entsprechenden Arsinsäure wurden kleine Mengen isoliert.

Durch Kohlensäure werden alkalische Salvarsanlösungen ausgefällt; infolgedessen trüben sie sich auch beim Stehen an der Luft.

Identitätsreaktionen des D.A.B. 6. In einer Lösung von 0,05 g Salvarsan-Natrium in 1 ccm Wasser erzeugt 1 Tropfen Normal-Salzsäure einen gelben Niederschlag, der nach weiterem Zusatz einiger Tropfen Normal-Salzsäure verschwindet. Versetzt man die klare Lösung mit 1 Tropfen Natriumnitritlösung, so entsteht eine rotgelbe Ausscheidung, die sich in Natronlauge mit tieferer Farbe löst. Versetzt man eine Lösung von 0,1 g Salvarsan-Natrium in 1 ccm Schwefelsäure unter Abkühlung nach und nach mit 20 Tropfen rauchender Salpetersäure, erwärmt die Mischung zuerst gelinde, dann stärker, bis rote Dämpfe nicht mehr entweichen, und verdünnt den Rückstand mit 5 ccm Wasser, so erhält man nach Zusatz von überschüssiger Ammoniakflüssigkeit mit gleichen Raumteilen Magnesiummischung allmählich eine krystallinische Ausscheidung. Diese gibt, mit verdünnter Ammoniakflüssigkeit ausgewaschen und in Salzsäure gelöst, mit Natriumhypophosphitlösung beim Erwärmen einen braunen Niederschlag.

Darstellung. Zur Darstellung des Salvarsan-Natriums wird eine alkalisierte Lösung von Salvarsan durch Eingießen in Alkohol gefällt; dabei ist allerdings Zusatz gewisser, als Stabilisatoren dienender Stoffe (Natriumhydrosulfit, Natriumformaldehydsulfoxylat, Mannit u. a.) erforderlich. Da diese z. T. mitgefällt werden, enthält das so dargestellte Präparat weniger Arsen als theoretisch zu erwarten wäre, und zwar etwa 20%. Es wird wie Salvarsan, in Ampullen luftfrei eingeschmolzen, in den Handel gebracht. Gelangt doch Luft an das Präparat infolge Beschädigung der Ampullen, so wird der Inhalt klebrig und zeigt nicht mehr vollkommene Löslichkeit.

Vorschriften für die staatliche Prüfung des Salvarsan-Natriums. Die Vorschriften sind ganz entsprechend wie diejenigen für Salvarsan; deshalb wird wegen Einzelheiten in der Ausführung auf die Beschreibung beim Salvarsan verwiesen.

Die *Löslichkeit* wird in derselben Weise geprüft wie für Salvarsan angegeben; 0,2 g sollen sich in 5 ccm Wasser von 20° innerhalb von 5 Minuten lösen.

Der nach KIRCHER und v. RUPPERT ermittelte *Arsengehalt* soll 19% betragen. Abweichungen bis zu 0,5% nach oben und unten sind zulässig.

Der *Schwefelgehalt* (Ermittlung wie beim Salvarsan) darf 1,0% nicht überschreiten.

Die Prüfung auf *Giftigkeit* wird in prinzipiell gleicher Weise durchgeführt wie beim Salvarsan. Es werden von drei verschiedenen Untersuchern je zwei Röhren von 0,3 g Inhalt geprüft, von denen jedes für eine Prüfungsreihe von je 5 Mäusen im Durchschnittsgewicht von 15 g dient. Außerdem wird noch ein weiteres Röhren an 6 Ratten geprüft. Die Mäuse erhalten zur Hälfte je 1 ccm einer Verdünnung 1 : 250; die übrigen je 1 ccm einer Verdünnung 1 : 200 (auf je 20 g Körpergewicht bezogen). Von den mit der schwächeren Lösung behandelten Tieren sollen etwa 66%, von den mit der stärkeren behandelten etwa 50% am Leben bleiben. Von den Ratten erhalten 3 je 3,5 ccm, die anderen 3 je 4,0 ccm einer Lösung 1 : 20 pro kg Körpergewicht injiziert. Etwa 60% der Ratten sollen am Leben bleiben.

Zur Feststellung der *Heilwirkung* werden in gleicher Weise wie beim Salvarsan 24 Mäuse mit Trypanosomen infiziert. 9 dienen zur Prüfung des eingesandten Präparates, die gleiche Anzahl zum Heilversuch mit einem Standard-Salvarsannatrium, und die übrigbleibenden 6 als Kontrolle. Das geprüfte Muster soll dieselbe Heilwirkung aufweisen wie das Standardpräparat.

4. Neosalvarsan.

Allgemeines. Auf der Suche nach Derivaten des Salvarsans, die in Wasser mit neutraler Reaktion löslich sind, gelangte EHRLICH zum Neosalvarsan, dem Präparat Nr. 914 seiner Reihe. Es entsteht durch Kondensation von je einem Molekül Salvarsan mit einem Molekül formaldehydsulfoxylsaurem Natrium.

Das formaldehydsulfoxylsaure Natrium hat die Konstitution



und findet unter dem Namen „Rongalit C“ technische Verwendung in der Küpenfärberei, und zwar als Reduktionsmittel für Indigo und verwandte Farbstoffe. Die Verbindung hat die Eigenschaft, mit Aminen in der Weise zu reagieren, daß die freie Hydroxylgruppe zusammen mit einem Wasserstoffatom der Aminogruppe als Wasser austritt und so an das Amin eine neue Seitenkette herantritt, die den basischen Charakter der Aminogruppe zum Verschwinden bringt und statt dessen durch den Sulfoxylsäurerest der Verbindung saure Eigenschaften verleiht. Damit hat dann das Kondensationsprodukt die Fähigkeit gewonnen, mit Alkalien neutral reagierende Salze zu bilden.

In dieser Weise ist nun beim Neosalvarsan die eine Aminogruppe der zugrundeliegenden Salvarsanbase verändert und in das Natriumsalz übergeführt worden. Die chemische Bezeichnung lautet demnach: 3,3'-diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol-mono-methylsulfoxylsaures Natrium (Strukturformel: s. S. 520). Das Handelsprodukt enthält aber außer dieser Verbindung noch Beimengungen (formaldehydsulfoxylsaures Natrium, Kochsalz), die durch den Fabrikationsprozeß bedingt sind. So kommt es, daß der Arsengehalt anstatt des theoretisch zu erwartenden Wertes von 32,2% nur etwa 19% beträgt. Deshalb gilt für die Dosierung die Regel, an Stelle von 1 g Salvarsan 1,5 g Neosalvarsan anzuwenden.

Die Gefahr, daß von der Fabrikation her dem Präparate Verunreinigungen anhaften, ist beim Neosalvarsan noch viel größer als beim Salvarsan. Verschiedene Untersucher haben sich bemüht festzustellen, um welche Stoffe es sich dabei handelt. Da zur Untersuchung meist auch ausländische Präparate von zum Teil fragwürdiger Beschaffenheit herangezogen wurden, sind die Ergebnisse nur sehr mit Vorsicht auf das deutsche Präparat zu beziehen.

MACALLUM hat durch kombinierte jodometrische Titration und Arsenbestimmung untersucht, ob die geprüften Präparate auf je ein Molekül Salvarsanbase tatsächlich nur ein Molekül Formaldehydsulfoxylsäure enthalten (an sich besteht natürlich die Möglichkeit, daß auch die zweite Aminogruppe des Salvarsans mit Rongalit reagiert). Er fand auch bei guten Präparaten keine genaue Übereinstimmung, doch lagen die gefundenen Werte dem theoretisch geforderten ziemlich nahe.

Sehr sorgfältige Analysen hat DE MYTTENAERE ausgeführt, aus denen u. a. hervorgeht, daß in allen untersuchten Mustern auch noch andere Arsenverbindungen vorhanden sein müssen als solche, die den eigentlichen Salvarsanderivaten zuzurechnen sind (der aus dem Arsengehalt einerseits, aus dem Stickstoffgehalt andererseits berechnete Gehalt an reiner Substanz ergab Werte, die um 3–12% voneinander abwichen).

Ausländische Ersatzpräparate für Neosalvarsan, die zum Teil auch zwei Methylsulfoxylsäuregruppen pro Molekül enthalten, sind u. a. folgende: Neoarsphenamine (U.S.A.), Novarsénobenzol, Novarsénobillon (Frankreich), Neokharsivan (England), Neojacol (Italien).

* Vgl. die Fußnote S. 520.

Eigenschaften. Neosalvarsan ist ein gelbes Pulver, das in Wasser leicht löslich, in absolutem Alkohol und in Äther unlöslich ist. Die Lösung ist gelb und verändert Lackmuspapier nicht oder bläut es höchstens schwach.

Bei Beschädigung der Ampullen, in denen Neosalvarsan geliefert wird, tritt eine rötliche Verfärbung des Inhaltes ein; ein in solcher Weise verändertes Präparat darf nicht verwendet werden.

Die Lösungen in destilliertem Wasser sind ohne weiteres zur Injektion geeignet; doch sind bezüglich des zu verwendenden Wassers dieselben Kautelen maßgebend wie beim Salvarsan.

Die Lösungen des Neosalvarsans sind gegen den Sauerstoff der Luft sehr empfindlich; die Oxydation geht mit einer roten bis braunen Verfärbung einher. Bei den Versuchen MASCHMANNs mit reinem Sauerstoff wurde die Lösung nach ungefähr $\frac{1}{4}$ Stunde mißfarben, trübte sich darauf und schied langsam einen gelbgrünen, feinen Niederschlag aus. Nach etwa 1 Stunde war die Lösung schwarzgrün geworden. Die im Handelssalvarsan befindliche Beimengung von freiem Formaldehydsulfoxylat erhöht den Sauerstoffverbrauch zwar, aber bedingt keine prinzipiellen Verschiedenheiten.

Identitätsreaktionen des D.A.B. 6. In der wässrigen Lösung (1 + 49) rufen einige Tropfen verdünnte Salzsäure einen gelben Niederschlag hervor. Die beim Erwärmen des Gemisches entweichenden Dämpfe bläuen vorübergehend Kaliumjodat-Stärke-Papier. Destilliert man die mit Phosphorsäure angesäuerte Lösung von 0,3 g Neosalvarsan in 10 ccm Wasser aus einem mit Kühler versehenen Kolben ab und unterschichtet das Destillat nach Zusatz von 5 Tropfen wässriger Phenollösung (1 + 99) mit Schwefelsäure, so entsteht an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten eine carminrote Zone (Nachweis von Formaldehyd). Bringt man ein inniges Gemisch von 0,1 g Neosalvarsan und 1 g Natriumnitrat nach und nach in einen erhitzten Porzellantiegel, so erhält man eine weiße, gleichmäßige Schmelze. Fügt man nach dem Erkalten 20 Tropfen Schwefelsäure hinzu und erwärmt vorsichtig solange, bis an Stelle der braunen Dämpfe sich weiße zeigen, und verreibt die abgekühlte Masse mit 5 ccm Natriumhypophosphitlösung, so entsteht nach kurzer Zeit ein brauner Niederschlag (Nachweis von Arsen).

Darstellung. Aus dem D.R.P. 245 756 der Höchster Farbwerke ist folgender Gang für die Herstellung des Neosalvarsans zu entnehmen: Beim Zugeben einer Formaldehydsulfoxylatlösung zu wässrigen Lösungen der Salze des Diaminodioxy-arsenobenzols mit Säuren entstehen Niederschläge, welche sich leicht in Alkali lösen. Die Menge des Formaldehydsulfates, die zur Erzielung klarer Lösung erforderlich ist, kann in weiten Grenzen schwanken. Fällt man eine so dargestellte Lösung mit verdünnter Salzsäure aus, so entstehen Niederschläge, welche die Eigenschaft einer Säure besitzen. Sie lösen sich leicht in Alkalien und Ammoniak. Die Zusammensetzung dieser Säuren ist verschieden, je nachdem das Sulfoxylat bei Zimmertemperatur oder bei 60–70° auf das Diaminodioxy-arsenobenzol eingewirkt hat; im ersteren Falle entsteht eine Säure, welche nur *eine* saure, schwefelhaltige Gruppe, im zweiten Falle eine solche, die diese Gruppe *zweimal* enthält. Die Alkalisalze erhält man, wenn man die Säuren in der berechneten Menge von Natronlauge, Kalilauge, Ammoniak, Natrium- oder Kaliumcarbonatlösungen zur Lösung bringt und diese Lösungen mit Alkohol oder Aceton fällt oder im Vakuum zur Trockne eindampft.

Während man nach den Angaben dieses Patentes annehmen muß, daß zur Darstellung des Neosalvarsans das unter der Bezeichnung „Rongalit C“ bekannte formaldehydsulfoxylsaure Natrium Verwendung findet, geht aus anderen Angaben hervor, daß im Handels-Neosalvarsan freier „Hyaldit“ vorhanden sei. Dies ist aber der geschützte Name für ein Natriumformaldehyd-hydrosulfit, und es wäre danach anzunehmen, daß dieser Stoff für die technische Darstellung des Neosalvarsans Verwendung findet.

Zur Darstellung eines von Beimengungen anorganischer Salze freien Präparates gibt KOBER im A.P. 1 649 465 Vorschriften. Man läßt formaldehydsulfoxylsaures Natrium auf eine derart stark saure Lösung des Diamino-dioxyarsenobenzols einwirken, daß die freie N-Monoformaldehydsulfoxyssäure der Arsenoverbindung ausfällt, entfernt die Mutterlauge und die Verunreinigungen, löst den Niederschlag in Alkali und dampft die alkalische Lösung zur Trockne ein oder fällt das Natriumsalz der Sulfoxyssäure mit einem indifferenten organischen Lösungsmittel. Das erhaltene Produkt ist ein dunkelorange oder braunrotes, bzw. bei Fällung durch Aceton gelbes Pulver, in Wasser langsamer löslich als gewöhnliches Neosalvarsan, da es wie reines Diamino-dioxyarsenobenzol die Neigung zeigt, zu gelatinieren. Der Arsengehalt beträgt je nach dem Reinheitsgrad und der Trockenheit 29,5—32%. Es krystallisiert mit 2 bzw. 1 Mol. Wasser, die beim Erwärmen völlig ausgetrieben werden.

Vorschriften für die staatliche Prüfung des Neosalvarsans. Die Vorschriften schließen sich auch hier eng an diejenigen für das Salvarsan an, so daß die Wiedergabe in größter Kürze erfolgen kann.

Zur Prüfung auf *Löslichkeit* werden 0,2 g des Präparates in der beschriebenen Weise auf die Oberfläche von 5 ccm destilliertem Wasser von 20° aufgestreut. Die Lösungsdauer darf bei ruhigem Stehen höchstens 5 Minuten betragen. Die vollständig klare Lösung sei neutral oder höchstens schwach alkalisch und werde durch einige Tropfen Natriumcarbonatlösung nicht getrübt.

Der in vorgeschriebener Weise bestimmte *Arsengehalt* soll 19% betragen. Abweichungen bis zu 0,5% nach oben und nach unten sind zulässig.

Die Höchstgrenze für den Gehalt an *Schwefel* ist 10% (Bestimmung wie beim Salvarsan).

Bestimmung der Sulfoxygruppe: Zum Verschwinden der Blaufärbung von 25 ccm Indigolösung dürfen höchstens 1,5 ccm einer Neosalvarsanlösung (0,1 : 10) verbraucht werden, die man tropfenweise zufließen läßt. Die Indigolösung ist gegen eine Salpeterlösung nach MAYRHOFER derart eingestellt, daß 5 ccm 0,5 mg KNO₃ entsprechen (vgl. Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel. Bd. 1, S. 174. 1922).

Zur *Feststellung der Giftigkeit* werden zwei Röhren von je 0,3 g benutzt, die an 30 Mäusen und 5 Ratten ausgewertet werden. Je ein Untersucher stellt zwei Serien von Versuchen an je 5 Mäusen an, bei denen zwei verschiedene Konzentrationen Anwendung finden. Ein weiterer Untersucher behandelt die Ratten mit je 4,5 ccm einer 5%igen Lösung.

Zur Herstellung der erforderlichen Lösungen werden 0,3 g des Präparates in ein kleines Kölbchen aus Jenaer Glas von etwa 10 ccm Inhalt, das mit 6,0 ccm Aqua bidestillata beschickt ist, hineingeschüttet, so daß das Pulver auf der Wasseroberfläche oder beim Untersinken leicht in Lösung geht. Etwaigen Bodensatz verteilt man durch leichtes Schwenken des Kölbchens oder mit Hilfe der Pipette. Von dieser 5%igen wässrigen Stammlösung werden die vorgeschriebenen Verdünnungen mit 0,6%iger Kochsalzlösung hergestellt.

Von den Mäusen erhält die eine Hälfte der Tiere je 1,0 ccm einer Verdünnung 1 : 135, die andere je 1,0 ccm einer Verdünnung 1 : 120 auf 20 g Körpergewicht intravenös injiziert.

Eine Herstellungsnummer ist brauchbar, wenn von den mit der unteren Grenz dosis behandelten Mäusen etwa 66%, von den mit der oberen Grenz dosis behandelten etwa 50% und von den Ratten 60% am Leben bleiben.

Die *Feststellung der Heilwirkung* erfolgt an 24 mit Trypanosomen infizierten Mäusen, von denen 9 mit dem zu prüfenden Präparate, die gleiche Anzahl mit einem Standard-Neosalvarsan behandelt werden, während die übrigen 6 als

Kontrollen dienen. Es werden drei verschiedene Dosen angewandt (je 1 ccm auf 20 g Maus von Lösungen 1 : 5000, 1 : 8000 und 1 : 12 000).

Das geprüfte Präparat gilt als einwandfrei, wenn es dieselbe Heilwirkung zeigt wie das Standard-Neosalvarsan.

5. Myosalvarsan (Sulfarsphenamine).

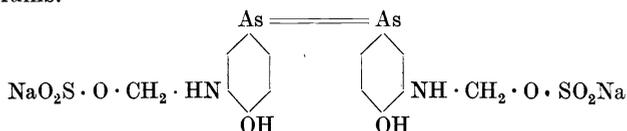
Allgemeines. In derselben Weise, wie beim Neosalvarsan eine Aminogruppe mit Formaldehydsulfoxylsäure kondensiert ist, können auch die Aminogruppen des Salvarsans einzeln oder beide mit formaldehydschwefliger Säure in Reaktion treten. Die so entstehenden Seitenketten unterscheiden sich vom Formaldehydsulfoxyrest nur durch den Mehrbesitz eines Atoms Sauerstoff; außerdem sind sie weniger leicht oxydabel. Die Kondensationsprodukte sind Säuren, die mit Alkalien in Wasser mit neutraler Reaktion lösliche Salze liefern.

Die Darstellung solcher Derivate des Salvarsans ist schon im D.R.P. 249 726 (1912) der Höchster Farbwerke beschrieben, und zwar einer Säure und ihrer Salze, die eine $\text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_2\text{H}$ -Gruppe im Molekül enthält.

Durch LEHNHOFF WYLD ist in Frankreich ein Präparat zur therapeutischen Anwendung empfohlen worden, das von PLUCHON unter dem Namen „Sulfarsénol“ hergestellt wird und das zwei Formaldehydschwefligsäure-Gruppen im Molekül enthalten soll. Die Angaben der holländischen Monographie (s. o.) über dieses Präparat lassen vermuten, daß es sich um ein Erzeugnis von nicht einheitlicher Zusammensetzung mit starker Verunreinigung durch andere Stoffe handelt.

Ebenfalls zwei Formaldehydschwefligsäure-Reste enthält das amerikanische „Sulfarsphenamine“. Wie VOEGTLIN und JOHNSON, die das Präparat dargestellt haben, zugeben, ist die Gewinnung in chemisch reiner Form bisher noch nicht gelungen. Im Tierversuche haben die Autoren eine starke Wirksamkeit bei subcutaner Injektion beobachtet; die Lösungen sollen haltbar sein.

Während das Sulfarsphenamine nach der Injektion noch Schmerzen verursacht, gelang es KOLLE (i) in Zusammenarbeit mit den Chemikern der Höchster Farbwerke ein Präparat herauszubringen, das intramuskulär wie subcutan fast reaktionslos vertragen wird. Es wird unter dem Namen „Myosalvarsan“ für die intramuskuläre Anwendung beim Menschen empfohlen und hat die Zusammensetzung eines 3,3'-diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol-di-methylschwefligsauren Natriums.



Eigenschaften. Myosalvarsan besteht aus einem gelben Pulver, das in Wasser leicht löslich, in Alkohol und Äther unlöslich ist. Die gelb gefärbte wässrige Lösung reagiert sauer. Abweichungen im Farbton sind auf physikalische Gründe zurückzuführen und für die Wirkung unbeachtlich. Myosalvarsan ist wie alle Salvarsane luftempfindlich und wird bei längerer Lufteinwirkung giftiger. Daher sind die Lösungen vor der Verwendung frisch zu bereiten und dürfen nicht erhitzt werden.

Der Arsengehalt beträgt 18,5–19,5%.

Erkennungsproben. Werden 5 ccm einer 2%igen Myosalvarsanlösung mit 5 Tropfen Salzsäure versetzt und erwärmt, so entsteht ein gelber Niederschlag, der beim Aufkochen wieder in Lösung geht. Die dabei sich entwickelnden Dämpfe bläuen vorübergehend Kaliumjodat-Stärkepapier (schweflige Säure).

Werden 10 Tropfen der abgekühlten und wieder trübe gewordenen Flüssigkeit mit 5 ccm einer frisch bereiteten 0,1%igen Lösung von Phloroglucin in $\frac{1}{1}$ -normal-Kalilauge gemischt, so färbt sich die Mischung bräunlich-rot.

Werden weitere 10 Tropfen der Lösung mit 5 ccm Wasser und 5 Tropfen $\frac{1}{2}$ -normal-Natriumnitrit-Lösung gemischt und mit verdünnter Natronlauge im Überschuß versetzt, so entsteht eine tiefrote Färbung.

Wird eine Mischung aus 1 ccm Myosalvarsanlösung, 2 ccm Schwefelsäure, 1 Tropfen Ferrosulfatlösung (1 : 10) und 10 Tropfen 30%iger Wasserstoff-superoxydlösung erwärmt, bis lebhafte Gasentwicklung eintritt, so wird die Mischung in kurzer Zeit entfärbt. Auf Zusatz von Zinnchlorürlösung zu der mit dem gleichen Raunteil Wasser vermischten Flüssigkeit entsteht langsam ein brauner Niederschlag (Arsen).

Staatliche Prüfungsvorschriften existieren für Myosalvarsan noch nicht. Nach Mitteilung von KOLLE (i) wird, bevor das Präparat in den Handel gelangt, die Toxizität an Mäusen und Ratten in derselben Weise bestimmt, wie es nach den staatlichen Vorschriften beim Neosalvarsan geschieht. Die Heilwirkung wird an mit Trypanosomen infizierten Mäusen sowie an syphilitischen Kaninchen geprüft.

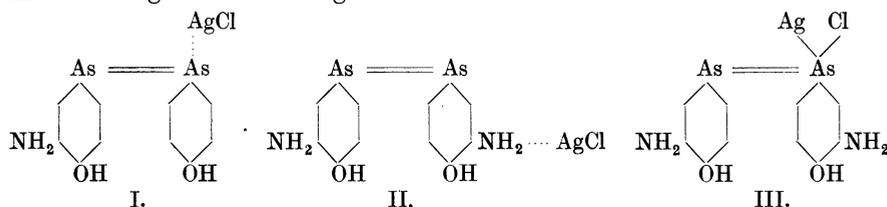
Zur *Herstellung der Lösungen* ist destilliertes steriles Wasser oder 0,4%ige Kochsalzlösung zu verwenden.

Nach FREEDMAN und SHERNDAL läßt sich eine 4%ige Lösung Metylenblau sehr gut zur Unterscheidung von Sulfarsphenamin und Neosalvarsan verwenden. Neosalvarsan reduziert den Farbstoff bei Zimmertemperatur schon nach einigen Minuten (desgleichen starke Lösungen von alkalischem Salvarsan); dagegen wirkt Sulfarsphenamine unter den gleichen Bedingungen nicht ein. Die zu prüfenden Stoffe werden am besten in 1%iger oder stärkerer Lösung angewandt.

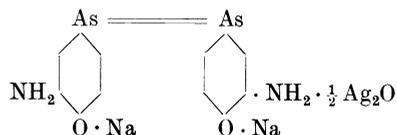
6. Silbersalvarsan.

Allgemeines, Struktur. Wie EHRLICH zuerst erkannt hat, sind Salvarsan und andere Arsenoverbindungen imstande, mit Schwermetallsalzen komplexe Verbindungen zu bilden. EHRLICH und KARRER haben darauf dieses Gebiet systematisch durchforscht und festgestellt, daß sich solche Komplexe in sehr mannigfacher Art und Zahl herstellen lassen. Die Vermutung, daß durch die Schwermetallkomponente in solchen Verbindungen ein weiteres wirksames Prinzip hinzutreten und die therapeutische Wertigkeit verstärken könnte, veranlaßte EHRLICH, die Heilwirkung dieser Stoffe im Tierexperiment zu erproben. Die von ihm sowie von KOLLE (b) erhaltenen günstigen Ergebnisse führten dann dazu, das Silbersalvarsan in die menschliche Therapie einzuführen.

Die Struktur des Silbersalvarsans ist trotz vieler Mühe, die darauf verwandt wurde, noch nicht restlos aufgeklärt. Es ist nicht möglich, auf die verschiedenen Theorien und ihr Für und Wider an dieser Stelle ausführlich einzugehen. Nur soviel sei gesagt, daß die meisten Untersucher Bindung durch Nebervalenzen annehmen; dabei wird entweder Bindung an Arsen (Formel I) oder an die Aminogruppen (Formel II), schließlich sogar an beide zugleich angenommen. Eine andersartige, durch gewichtige Argumente gestützte Auffassung vertritt neuerdings BINZ (Formel III), bei der Bindung durch echte chemische Valenzen und Übergang eines Arsenatoms aus dem dreiwertigen in den fünfwertigen Zustand angenommen wird.



Die angeführten Strukturformeln beziehen sich auf die Komplexverbindung, die entsteht, wenn Salvarsan in wässriger Lösung mit Silbersalzen zusammengebracht wird. Das Silbersalvarsan des Handels ist jedoch ein Natriumsalz, das aus der zuerst entstehenden Komplexverbindung durch Zusatz von überschüssiger Natronlauge gebildet wird. Es enthält auf je ein Molekül Salvarsanbase zwei Atome Natrium und ein Silberatom. Die Zusammensetzung entspricht annähernd folgender Formel (die jedoch nichts über die wahre Struktur aussagen soll):



Eigenschaften. Silbersalvarsan ist ein braunschwarzes Pulver, das sich in Wasser leicht löst. Die Lösung bläut Lackmuspapier. Beim Stehen an der Luft zieht die Lösung Kohlensäure an unter Abscheidung der Silbersalvarsanbase in Form einer braunen Haut.

Die zur Injektion dienenden Lösungen werden mit doppelt destilliertem, sterilen Wasser hergestellt. Wie BAUER gefunden hat, passieren derartige Lösungen Ultrafilter ohne Hinterlassung eines Rückstandes und zeigen im Ultramikroskop keine kolloiden Teilchen; auch dies spricht für eine einheitliche Zusammensetzung der Verbindung. Diffusionsversuche zeigten, daß das Silbersalvarsan in wässriger Lösung — ebenso wie das Salvarsan selbst — halbkolloide Eigenschaften hat.

Identitätsreaktionen des D.A.B. 6. Wird 0,1 g Silbersalvarsan in einem Schälchen mit 8 Tropfen Wasser befeuchtet und nach vorsichtigem Zusatz von 2 ccm rauchender Salpetersäure zur Trockne verdampft, so färbt der mit 2 ccm Wasser bereitete und filtrierte Auszug des Rückstandes die Flamme gelb (Natrium) und gibt mit 5 Tropfen Salzsäure einen weißen, in Ammoniakflüssigkeit löslichen Niederschlag (Silber). Das Filtrat gibt mit 1 ccm Ammoniakflüssigkeit und 3 ccm Magnesiainmischung allmählich eine krystallinische Ausscheidung, die, abfiltriert und mit verdünnter Ammoniakflüssigkeit ausgewaschen und darauf in wenig Salzsäure gelöst, mit Natriumhypophosphitlösung beim Erwärmen einen braunen Niederschlag bildet (Arsen).

Erhitzt man eine Lösung von 0,1 g Silbersalvarsan in 1 ccm Wasser mit 10 Tropfen Salzsäure zum Sieden, so wird die braune Flüssigkeit gelb. Neutralisiert man nach dem Verdünnen mit 9 ccm Wasser einen Teil des klaren Filtrats mit Natronlauge, so entsteht eine Trübung, die nach Zusatz von wenig überschüssiger Natronlauge verschwindet. Beim Ansäuern mit Essigsäure und Schwefelsäure treten wiederum Trübungen auf, nicht dagegen mit Salzsäure. Der Rest des salzsauren Filtrats, mit zwei Tropfen Natriumnitritlösung und darauf mit 0,5 g Natriumcarbonat versetzt, wird mit 5 Tropfen wässriger Resorcinlösung (1 + 9) rot gefärbt.

Die wässrige Lösung (1 + 9) wird durch Einleiten von Kohlendioxyd gefällt.

Darstellung. Nach dem D.R.P. 270 253 wird die Additionsverbindung von Salvarsan und Silbersalz in der Weise dargestellt, daß man Salvarsan und Silbernitrat in methylalkoholischer Lösung zusammenbringt und das Gemisch mit Äther fällt. Aus diesem Produkt wird das eigentliche Silbersalvarsan durch Einwirkung von Natronlauge gewonnen.

Vorschriften für die staatliche Prüfung des Silbersalvarsans. Bezüglich der Einzelheiten der Ausführung sei auch hier wieder auf den entsprechenden Abschnitt beim Salvarsan verwiesen.

Außer den im D.A.B. 6 beschriebenen Identitätsreaktionen werden in den Prüfungsvorschriften noch folgende angeführt: Säuert man die Lösung von 0,2 g Silbersalvarsan in 10 ccm Wasser mit verdünnter Essigsäure an, so darf das Filtrat weder durch Schwefelammoniumlösung verändert (Schwermetallsalze) noch nach Zusatz von gleichen Raumteilen rauchender Salzsäure und Zinnchlorürlösung innerhalb einer Stunde braun gefärbt werden (anorganische Arsenverbindungen).

Zur Bestimmung der *Löslichkeit* werden 0,2 g des Präparates in der beschriebenen Weise auf die Oberfläche von 5 ccm Wasser von 20° aufgestreut. Die gesamte Lösungsdauer darf hierbei höchstens 5 Minuten betragen.

Der nach der Methode von KIRCHER und v. RUPPERT bestimmte *Arsengehalt* des Silbersalvarsans soll 19% betragen. Abweichungen bis zu 0,5% sind zulässig.

Zur Ermittlung des *Silbergehalts* werden 0,25 g Silbersalvarsan mit Salpeterschwefelsäure verascht und dann nach Verdünnen mit Wasser das Silber mit $\frac{1}{20}$ -normal-Ammoniumrhodanid-Lösung unter Benutzung von Eisenalaun als Indicator titriert. Der so bestimmte Silbergehalt soll 12,5% betragen. Abweichungen bis zu 0,5% nach oben und unten sind zulässig.

Zur *Feststellung der Giftigkeit* werden von drei verschiedenen Untersuchern Versuche an Mäusen mit zwei Röhren zu 0,3 g angestellt, und zwar derart, daß zwei verschiedene Konzentrationen an je 5 Mäusen geprüft werden (insgesamt also 30 Mäuse). Außerdem wird der Inhalt eines weiteren Röhrens an 6 Ratten geprüft. Die benötigten Verdünnungen werden aus einer 5%igen Stammlösung in doppelt destilliertem Wasser durch Verdünnen mit 0,6%iger Kochsalzlösung hergestellt.

Von den Mäusen erhält die eine Hälfte je 1,0 ccm einer Verdünnung 1 : 325, die andere je 1,0 ccm einer Verdünnung 1 : 275 auf 20 g Körpergewicht intravenös injiziert. Von den Ratten erhalten drei je 2,5 ccm und die anderen drei je 2,2 ccm einer 5%igen Lösung pro kg Körpergewicht. Das geprüfte Präparat ist brauchbar, wenn von den mit der unteren Grenzdosis behandelten Mäusen etwa 66%, von den mit der oberen Grenzdosis behandelten etwa 50% und von den Ratten etwa 60% am Leben bleiben.

Die *Feststellung der Heilwirkung* erfolgt wie bei den anderen Salvarsanpräparaten an mit Trypanosomen infizierten Mäusen, wobei das zur Prüfung vorliegende Präparat mit einem Standard-Silbersalvarsan verglichen wird. Die Tiere werden mit Verdünnungen 1 : 20 000, 1 : 14 000 und 1 : 8 000 behandelt, und zwar mit je 1 ccm auf 20 g Maus. Das geprüfte Präparat ist brauchbar, wenn es dieselbe Heilwirkung zeigt wie das Standard-Silbersalvarsan.

7. Neosilbersalvarsan.

Allgemeines. Neosilbersalvarsan ist ein Präparat, das aus einer molekularen Verbindung von Silbersalvarsan und Neosalvarsan besteht. Die Geschichte seiner Entstehung ist sehr eigenartig; denn es wurde von KOLLE, BINZ und BAUER zufällig aufgefunden bei Untersuchungen, die ursprünglich auf rein wissenschaftliche Fragen über das chemische Verhalten der Arsenobenzole gerichtet waren. Es zeigte sich, daß molekulare Mengen von Silbersalvarsannatrium und Neosalvarsan beim Zusammenbringen ihrer Lösungen sich zu einer komplexen Verbindung vereinigen, so daß z. B. nach der Vereinigung die Ausfällung der Silbersalvarsanbase durch Kohlensäure ausbleibt. Da die Heilkraft des Präparates im Tierversuch sich derjenigen des Neosalvarsans erheblich überlegen erwies, wurde es als wertvolle Neuerung in die Therapie eingeführt.

Eigenschaften. Neosilbersalvarsan ist ein braunschwarzes Pulver, das sich sehr leicht in Wasser löst. Die Lösung bläut Lackmuspapier.

Identitätsreaktionen des D.A.B. 6. Wird eine Lösung von 0,1 g Neosilbersalvarsan in 1 ccm Wasser mit 5 Tropfen Salzsäure und 2 ccm roher Salpetersäure 3 Minuten lang zum Sieden erhitzt, so entsteht ein weißer, in Ammoniakflüssigkeit löslicher Niederschlag (Silber). Das gelbe Filtrat färbt die Flamme gelb (Natrium) und gibt, mit Ammoniakflüssigkeit bis zur Rotfärbung versetzt, mit 5 ccm Magnesiamixtur allmählich eine krystallinische Ausscheidung, die, gesammelt, mit verdünnter Ammoniakflüssigkeit gewaschen, und hierauf in Salzsäure gelöst, mit Natriumhyphosphitlösung beim Erwärmen einen braunen Niederschlag bildet (Arsen).

In einer Lösung von 0,05 g Neosilbersalvarsan in 3 ccm Wasser ruft 1 ccm Salzsäure eine bräunliche Fällung hervor, die beim Aufkochen der Flüssigkeit gelb wird. Die hierbei entweichenden Dämpfe bläuen Kaliumjodat-Stärkepapier (schweflige Säure). Die Hälfte des abgekühlten Filtrates wird nach Zusatz von 2 Tropfen Natriumnitritlösung und 0,5 g Natriumcarbonat durch 5 Tropfen wässrige Resorcinlösung (1 + 9) rot gefärbt. Der Rest des Filtrats gibt mit SCHIFFS Reagens eine rotviolette Färbung (Formaldehyd).

Darstellung. Wie bereits oben erwähnt entstehen Lösungen von Neosilbersalvarsan beim Zusammengeben von Lösungen beider Komponenten in äquimolekularen Mengen. Über die Methoden der fabrikatorischen Herstellung ist nichts bekannt.

Vorschriften über die staatliche Prüfung des Neosilbersalvarsans. Die Vorschriften für die chemische Prüfung beginnen auch hier zunächst mit den Identitätsreaktionen, die auch im D.A.B. 6 angeführt sind.

Zur Bestimmung der *Löslichkeit* werden 0,2 g des Präparates in der beim Salvarsan beschriebenen Weise in kleinen Mengen auf die Oberfläche von 5 ccm Wasser von 20° aufgestreut, wobei jedesmal gewartet wird, bis Lösung eingetreten ist. Die gesamte Lösungsdauer darf höchstens 5 Minuten betragen.

Der nach der Methode von KIRCHER und v. RUPPERT bestimmte *Arsengehalt* soll 19% betragen. Abweichungen bis zu 0,5% nach oben und unten sind zulässig.

Der *Silbergehalt* (Bestimmung in derselben Weise, wie beim Silbersalvarsan skizziert) soll 6,5% betragen. Abweichungen bis zu 0,5% nach oben und unten sind zulässig.

Der *Schwefelgehalt* (Bestimmung nach der für Neosalvarsan gegebenen Vorschrift) darf nicht mehr als 9% betragen.

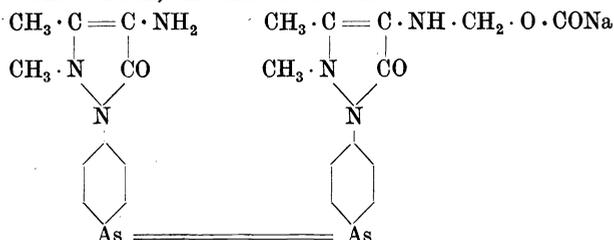
Die *Feststellung der Giftigkeit* erfolgt in prinzipiell gleicher Weise wie beim Silbersalvarsan. Die angewandten Dosen sind für Mäuse je 1 ccm auf 20 g Körpergewicht von Verdünnungen 1 : 200 bzw. 1 : 160, für Ratten je 2,6 bzw. 3,0 ccm der 5%igen wässrigen Lösung pro kg Körpergewicht. Von den Mäusen sollen etwa 66% von den mit der unteren, etwa 50% von den mit der oberen Grenz dosis behandelten Tieren am Leben bleiben, von den Ratten 60%.

Zur *Feststellung der Heilwirkung* werden in derselben Weise wie bei den anderen Salvarsanpräparaten mit Trypanosomen infizierte Mäuse verwandt. Die Behandlung erfolgt mit Verdünnungen von 1 : 6000, 1 : 4000 und 1 : 2500. Dabei soll das geprüfte Präparat dieselbe Wirkung zeigen, wie das Standard-Neosilbersalvarsan.

8. Sulfoxylsalvarsan.

Allgemeines. Unter dem Namen „Sulfoxylsalvarsan“ ist ein Präparat in den Arzneischatz und auch in das D.A.B. 6 übergegangen, das seiner Zusammensetzung nach nicht zu den Salvarsanderivaten gehört. Es leitet sich von dem durch Reduktion der Arsanilsäure erhältlichen 4,4-Diamino-arsenobenzol (EHR- LICHs „Arsenoanilin“) in der Weise ab, daß der Stickstoff der beiden Amino-

gruppen zum Gliede eines weiteren, und zwar heterocyclischen Ringsystems wird. Im ganzen Molekül treten also zwei solche Ringe auf, die jeder mit dem entsprechenden Benzolring zusammen die Konstitution eines Amino-antipyryns besitzen. Sulfoxylsalvarsan besteht also aus zwei Amino-antipyryn-Molekülen, die durch eine Arsenogruppe miteinander verbunden sind. Außerdem ist die eine der beiden Aminogruppen in derselben Weise abgewandelt, wie dies im Neosalvarsan der Fall ist: durch Kondensation mit Formaldehydsulfoxylsäure ist eine Säure entstanden, die mit Alkalien in Wasser lösliche Salze liefert.



Die auch unter der Bezeichnung „Präparat Nr. 1495“ bekannt gewordene Verbindung ist infolge der günstigen Ergebnisse, welche die von KOLLE (a) angestellten biologischen Versuche zeitigten, in die Therapie eingeführt worden.

Eigenschaften. Sulfoxylsalvarsan ist ein gelbes Pulver, das in Wasser leicht löslich, in Weingeist und Äther unlöslich ist. Es zeigt, ebenso wie das Arsalyt, die günstige Eigenschaft, in wässriger Lösung bei Sauerstoffabschluß haltbar zu sein.

Sulfoxylsalvarsan kommt in den Handel in Form einer wässrigen Lösung, die in 100 ccm 5 g der Verbindung und außerdem 12 g Milchzucker enthält. Diese Lösung ist gelb und verändert Lackmuspapier nicht oder bläut es nur schwach.

Identitätsreaktionen des D.A.B. 6. Versetzt man 1 ccm der handelsüblichen Lösung mit je 1 ccm Wasser und Bleiacetatlösung, so entsteht ein gelber Niederschlag, der auf einem Filter gesammelt und mit 2 ccm Wasser nachgewaschen wird. Die Lösung des Niederschlages in 2 ccm $\frac{1}{10}$ -normal-Natronlauge wird nach Zusatz von 3 ccm frisch bereitetem Bromwasser zunächst grün, dann blaßrosa und schließlich unter Abscheidung rötlicher Flocken gelb. Wird das Filtrat des Bleiniederschlages mit alkalischer Kupferartratlösung zum Sieden erhitzt, so tritt eine rote Fällung ein (Milchzucker).

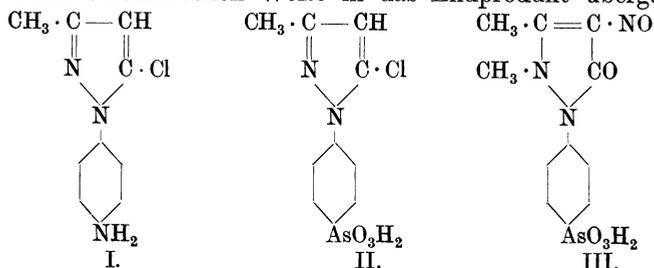
Verdünt man 2 ccm der handelsüblichen Lösung mit gleichen Raumteilen Wasser, gibt zu 1 ccm dieser Lösung 2 ccm Schwefelsäure und 10 Tropfen konzentrierte Wasserstoffsperoxydlösung und erwärmt bis zur lebhaften Gasentwicklung, so wird die Mischung gegebenenfalls nach nochmaligem Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Wasserstoffsperoxydlösung und erneutem Erwärmen allmählich nahezu entfärbt; bei vorsichtigem Mischen mit 5 ccm Natriumhypophosphitlösung fällt ein brauner Niederschlag aus (Arsen).

In 2 ccm der verdünnten Lösung ruft 1 Tropfen Salzsäure einen gelben Niederschlag hervor, der sich nach weiterem Zusatz von 1 ccm Salzsäure wieder löst. Die beim Aufkochen der Lösung entweichenden Dämpfe bläuen vorübergehend Kaliumjodat-Stärkepapier (schweflige Säure). Ein Teil der wieder erkalteten Flüssigkeit wird durch SCHIFFSches Reagens allmählich rotviolett (Formaldehyd), der andere nach Zusatz einiger Tropfen Natriumnitritlösung durch überschüssige Natronlauge tiefrot gefärbt.

Darstellung. Der Weg zur Gewinnung einer so komplizierten Substanz, wie sie das Sulfoxylsalvarsan darstellt, ist naturgemäß ein sehr verwickelter. Es sollen deshalb nur die prinzipiellen Möglichkeiten gestreift werden, nach denen man verfahren kann.

Die Arsansäure läßt sich, wie BENDA schon 1907 gezeigt hat, über die p-Hydrazino-phenylarsinsäure nach der KNORRSchen Methode mittels Acetessigester in ein Derivat überführen, in dem der Pyrazolring bereits geschlossen ist. Diese Stufe läßt sich dann verhältnismäßig leicht in die Nitroso-antipyrim-arsinsäure (III) überführen, aus der durch Reduktion das Amino-arsenoderivat gewonnen werden kann. Durch Kondensation mit Formaldehydsulfoxylat entsteht daraus das Sulfoxylsalvarsan.

Die andere Möglichkeit besteht darin, daß man von einer Substanz ausgeht, die das Ringsystem schon vorgebildet enthält; es ist dies das 1-[p-Aminophenyl]-3-methyl-5-chlorpyrazol (I), in dem dann die Aminogruppe nach der BARTSchen Reaktion durch den Arsinsäurerest ersetzt wird. Von dieser Arsinsäure (II) gelangt man dann über eine Zwischenstufe zur Nitroso-antipyrimarsinsäure (III), die in der oben beschriebenen Weise in das Endprodukt übergeführt wird.



Vorschriften für die staatliche Prüfung des Sulfoxylsalvarsans. Die chemischen Prüfungsvorschriften haben, da sie sich auf die feste Substanz beziehen, nur fabrikatorisches Interesse und sollen daher übergangen werden. Der Arsengehalt soll 18% betragen, der Schwefelgehalt 10% nicht überschreiten.

Die *biologischen Prüfungen* gehen von der handelsfertigen, 5%igen Lösung der Substanz aus.

Die Feststellung der Giftigkeit erfolgt auch hier an 30 Mäusen sowie 6 Ratten. Die Mäuse werden zur Hälfte mit einer Verdünnung 1 : 75, zur anderen Hälfte mit einer Verdünnung 1 : 50 intravenös behandelt, und zwar erhält jedes Tier je 1,0 ccm auf 20 g Körpergewicht. Von den Ratten erhalten 3 Tiere eine Dosis von 24 ccm, die übrigen 3 eine solche von 20 ccm der 5%igen wässrigen Lösung, je auf 1 kg Körpergewicht berechnet. Die Herstellungsnummer ist brauchbar, wenn von den mit der unteren Grenzdosis behandelten Mäusen etwa 66%, von den mit der oberen Grenzdosis behandelten etwa 50% und von den Ratten 50% am Leben bleiben.

Feststellung der Heilwirkung. Diese erfolgt an Mäusen, die mit Recurrens-spirochäten infiziert sind. 24 Mäuse werden mit einer frisch aus dem Blut einer stark infizierten Maus hergestellten Aufschwemmung infiziert, die mit 0,85%iger Kochsalzlösung derart verdünnt ist, daß 1—2 Spirochäten im Gesichtsfeld bei etwa 350facher Vergrößerung enthalten sind. Von dieser Aufschwemmung erhalten die Mäuse je 0,2 ccm intraperitoneal injiziert und werden, wenn sie am nächsten Tage eine + w-Infektion mit etwa 4—9 Spirochäten in 40 Gesichtsfeldern aufweisen, zur Prüfung auf Heilwirkung verwendet.

9 Mäuse werden mit dem zu prüfenden Präparate, die gleiche Anzahl mit einem Standard-Sulfoxylsalvarsan behandelt, und die übrigen 6 Tiere dienen als Kontrolle. Zum Heilversuch werden immer je drei Mäuse mit folgenden Konzentrationen des Mittels behandelt: 1 : 600, 1 : 400 und 1 : 250 (je 0,1 ccm auf 20 g Maus). Von allen Tieren wird täglich während einer Beobachtungsdauer von 10 Tagen das Blut mikroskopisch auf Spirochäten untersucht.

Als Maßstab für ausreichende Heilwirkung dient auch hier das Standard-Präparat; das zur Prüfung vorliegende Präparat soll die gleiche Wirkung zeigen.

B. Experimentell-therapeutischer Teil.

Geschichte der Chemotherapie, insbesondere der Spirochätosen.

PAUL EHRLICH, der Begründer der modernen Chemotherapie, hat dieses neue Forschungsgebiet wissenschaftlich begründet und zu großen Erfolgen geführt durch zwei neue, richtunggebende Gesichtspunkte. Der eine war das zielbewußte Hinarbeiten auf neue Heilmittel, die gegen bestimmte Infektionskrankheiten wirken sollten. Damit schlug er im Gegensatz zu der Arbeitsmethode der Pharmakologie einen durchaus neuen Weg ein. Diese sieht ihre Aufgabe darin, die bekannten Heilmittel und Gifte, sowie neue Stoffe, die die synthetische Arbeit des Chemikers ihr liefert, in ihrer Wirkung auf den Organismus in sorgfältiger Analyse aufzuklären. Die in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts mit großem Eifer einsetzende Arzneimittelsynthese schuf neue Stoffe zunächst in Analogie zu bekannten Naturprodukten; dabei wurden dann Stoffe mit wertvollen Wirkungen oft zufällig entdeckt. Heilmittel wie die Salicylsäure, das Antipyridin, das Acetanilid, wurden *nicht* dargestellt, um einen bestimmten therapeutischen Effekt zu erzielen, sondern verdanken anderen, zum Teil rein wissenschaftlich-chemischen Gesichtspunkten ihre Entstehung. Mit Hilfe einiger, früh erkannter und ziemlich allgemein gültiger Regeln der Arzneimittelsynthese wurden dann Analogiepräparate in großer Zahl geschaffen, von denen einige wenige sich als wertvolle Bereicherungen des Arzneischatzes eingebürgert haben.

Mit der Stellung des Problems sah sich EHRLICH genötigt, einen gangbaren Weg zu seiner Lösung aufzufinden. Dies gelang ihm, indem er die *chemotherapeutische* Methode schuf, eine systematisch vorgehende experimentelle Therapie, bei der der Ausfall des biologischen Experimentes die Richtung für die weitere chemisch-synthetische Arbeit gibt. Das eigenartige Zusammenwirken von chemischer und biologischer Forschung läßt es verständlich erscheinen, daß nur ein Mann wie EHRLICH, der zugleich hervorragender Biologe wie tüchtiger Chemiker war, eine solche Aufgabe lösen konnte. Wenn auch von den theoretischen Vorstellungen, die er im Laufe seines Werkes aufstellte, sich manche als nicht haltbar erwiesen haben, so bleiben doch die beiden fundamentalen Prinzipien der chemotherapeutischen Forschung, die Erprobung der ätiotropen Wirkung eines Mittels im Tierversuch und die Orientierung der chemischen Synthese nach den Ergebnissen des biologischen Experiments, auch heute noch die Grundlage für jede erfolgreiche Tätigkeit auf diesem Gebiete.

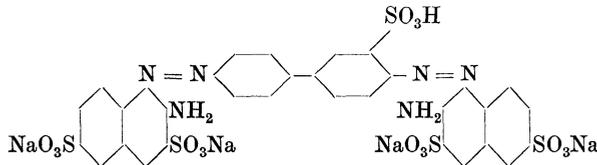
Bei der chemischen Variation eines Ausgangsmaterials, das gegen eine bestimmte Infektion sich als aussichtsreich erweist, kann die biologische Wirkung in zweifacher Richtung eine Änderung erfahren. Einmal kann in der Einwirkung auf den Parasiten eine Verstärkung oder Abschwächung eintreten, und zum anderen kann die unvermeidliche Giftwirkung auf den erkrankten Organismus quantitativ wie auch qualitativ modifiziert sein (meist wird beides zugleich eintreten). Um für diese beiden verschiedenartigen biologischen Effekte eine scharfe begriffliche Kennzeichnung zu schaffen, hat EHRLICH die Termini der *parasitotropen* und der *organotropen* Wirkung geschaffen und es als das Ziel der chemotherapeutischen Forschung bezeichnet, ein Maximum der parasitotropen Wirkung mit einem Minimum der organotropen Wirkung zu vereinigen. Als Ideal einer vollkommenen Lösung schwebte ihm die *Therapia magna sterilisans* vor, bei der es gelingen sollte, den erkrankten Organismus durch eine *einmalige* Verabreichung des Mittels zu heilen, ohne ihn selbst dabei zu schädigen.

Die Erfolge der Chemotherapie sind gegenüber protozoischen Erkrankungen einschließlich der Spirochätosen bisher sehr viel größere gewesen als gegenüber bakteriellen.

Die Spirochäten sind nun zwar eine Gruppe, die nach der Ansicht maßgebender Forscher nicht zu den Protozoen gehört, sondern mehr in der Mitte zwischen diesen und den Bakterien steht; aber bezüglich der therapeutischen Beeinflussung finden wir bei den Spirochäten gleiche Verhältnisse wie bei den eigentlichen Protozoen. Besonders nahe Beziehungen in dieser Hinsicht bestehen zwischen den Spirochäten und den Trypanosomen, und es ist ein ganz eigenartiger Zufall, daß die zeitweise geltende, irrtümliche Annahme, Trypanosomen und Spirochäten seien ganz nahe verwandte Formen, auf die Entwicklung der Chemotherapie einen entscheidenden Einfluß ausgeübt hat.

EHRlich begann seine chemotherapeutischen Studien mit Farbstoffen, deren biologische Eigenschaften er im Verlaufe seiner Untersuchungen über Vitalfärbung eingehend erforscht hatte. Als Versuchstiere dienten Mäuse, die mit Trypanosomen infiziert waren. Die Übertragung dieser Parasiten auf kleine Laboratoriumstiere hatten LAVERAN und MESNIL zu einer einfachen Technik ausgebildet. Die Möglichkeit, die Erreger in zahllosen Passagen von Tieren, die sich auf der Höhe der Infektion befanden, durch Infektion mit dem parasitenhaltigen Blute auf gesunde zu übertragen, sowie der rasche und mit geradezu mathematischer Gesetzmäßigkeit erfolgende Ablauf der Erkrankung waren die Grundlagen, die EHRlich in den Stand setzten, sein Problem auf breiter Basis in Angriff zu nehmen. Er benutzte zu seinen Versuchen zunächst das Trypanosoma equinum (Erreger des Mal de Caderas) und später vor allem Trypanosoma brucei (Erreger der Nagana-Krankheit der großen Haustiere), das bei der üblichen Art der Infektion die Versuchstiere in drei Tagen tötet.

Die ersten Versuche mit Benzidinfarbstoffen, die EHRlich in Gemeinschaft mit SHIGA durchführte, zeigten bei einem Farbstoff aus der Benzopurpurin-Gruppe einen schwachen Effekt. Da dieser Farbstoff sich als sehr schwer resorbierbar erwies, veranlaßte EHRlich auf Grund von Überlegungen, die er in Gemeinschaft mit v. WEINBERG anstellte, die Einführung von weiteren Sulfo-Gruppen in das Molekül. So entstand das *Trypanrot*; und in der Tat stellte dieses ein Mittel dar, das bei Mal de Caderas-Mäusen eine beträchtliche Heil-



wirkung entfaltete. Von großer theoretischer Bedeutung erwies sich die Feststellung, daß Trypanrot in vitro die Parasiten nicht abzutöten vermag. Damit war zum ersten Male gezeigt, daß für Stoffe, die eine „innere Desinfektion“ herbeiführen sollen, ganz andere Gesetze des Wirkungsmechanismus gelten als für äußere Desinfektionsmittel.

Aus der Gruppe der Benzidinfarbstoffe, die eine Wirkung auf Trypanosomen zeigen, mag noch das *Trypanblau* (Toluidinblau) erwähnt werden, das MESNIL und NICOLLE, auf den Ergebnissen EHRlich's fußend, im Verlaufe ihrer eigenen chemotherapeutischen Versuche auffanden. Dieser Stoff erlangte praktische Bedeutung durch die günstige Heilwirkung, die er bei Piroplasmose, einer in Afrika vor allem bei Rindern auftretenden Infektionskrankheit mit endoglobulären Erregern, auszuüben vermag.

Wie EHRlich gemeinsam mit v. WEINBERG feststellte, enthielten alle bei Trypanosomen wirksamen Benzidinfarbstoffe in der 3- und 6-Stellung der Naphthalinringe Sulfogruppen. Waren diese Gruppen mit anderen Kohlenstoffatomen verbunden, so wirkten derartige Farbstoffe nie. So fand EHRlich hier, was er bei seinen Arbeiten stets als Leitlinie suchte, nämlich Beziehungen zwischen chemisch-konstitutiven Eigenschaften der untersuchten Stoffe und ihrer Heilwirkung.

Chemotherapeutische Versuche mit Arsenverbindungen, die durch EHRLICHs geniale Tatkraft zu so großen Erfolgen führen sollten, waren frühzeitig auch schon von anderer Seite angestellt worden. LAVERAN und MESNIL, zwei Forscher, die sich große Verdienste um die Entwicklung der Chemotherapie erworben haben, fanden schon im Jahre 1902, daß arsenige Säure (Arsenik) bei Mäusen eine vorübergehende trypanocide Wirkung auszuüben vermag. Noch bessere Resultate erzielte LAVERAN später mit der Kombination von Trypanrot und arseniger Säure. Einen eigenartigen Anstoß erhielten dann die Versuche mit Arsenikalien durch die Einführung des Atoxyls in den Arzneischatz. Diese Verbindung hatte im Jahre 1901 LANDSBERGER ohne Kenntnis von der viel früheren Entdeckung BÉCHAMPs dargestellt, und BLUMENTHAL hatte zuerst die klinische Brauchbarkeit dieses Mittels erprobt und seine Anwendung in der inneren Medizin an Stelle der Solutio Fowleri empfohlen. Wie EHRlich später bekannt gegeben hat, sind auch von ihm schon frühzeitig therapeutische Versuche mit Atoxyl angestellt worden, ohne jedoch befriedigende Resultate zu zeitigen, da, wie sich später herausstellte, der von ihm benutzte Trypanosomenstamm eine sehr ausgeprägte Resistenz gegen Arsenikalien besaß.

Entscheidend für die weitere Entwicklung waren dann aber die Arbeiten von THOMAS, zum Teil in Gemeinschaft mit BREINL, die das Atoxyl bei Laboratoriumstieren, die mit den verschiedensten Trypanosomenarten infiziert waren, erprobten und fanden, daß es allen bisher bekannten Trypanosomenmitteln überlegen sei (unabhängig von THOMAS haben MESNIL und NICOLLE etwa gleichzeitig mit ähnlichen Versuchen begonnen). Der Anregung von THOMAS und BREINL, das Atoxyl bei menschlicher Schlafkrankheit zu versuchen, wurde bald stattgegeben, und im Kampfe gegen diese verheerende Seuche hat das Mittel in der Tat Beachtliches geleistet.

Diese Ergebnisse veranlaßten EHRlich, sich erneut mit dem Atoxyl zu befassen, und, bei seiner vielseitigen Veranlagung, griff er das Problem nicht nur von der biologischen, sondern auch von der chemischen Seite an. Mit Hilfe einfacher Reaktionen der organischen Chemie erkannte er bald, daß das Atoxyl (Formel S. 512) nicht die ihm zugeschriebene Struktur eines Arsensäure-anilides haben könne. In gemeinsamer Arbeit mit BERTHEIM (a) gelang es ihm bald, die wahre Struktur des Atoxyls aufzuklären. Diese Entdeckung war für die weitere Entwicklung von der allergrößten Tragweite. Wäre das Atoxyl wirklich das gewesen, wofür es bisher gehalten wurde, nämlich ein Arsensäureanilid, so wären die Möglichkeiten, diesen Stoff chemisch zu modifizieren, nicht sehr groß gewesen, aber, einmal als Natriumsalz der p-Amino-phenylarsinsäure erkannt, mußte es die chemische Phantasie eines PAUL EHRlich in höchstem Maße anregen, diese Verbindung durch Veränderung ihres Moleküls in therapeutisch wertvollere Produkte überzuführen.

Der erste Gedanke war, die bewährten Grundsätze der Arzneimittelsynthese auf die Arsanilsäure anzuwenden und durch Einführung von Säureresten in die Aminogruppe eine partielle Entgiftung herbeizuführen. So entstand das *Arsacetin* (S. 513), das p-acetamino-phenylarsinsäure Natrium — und in der Tat erwiesen die biologischen Versuche, daß damit ein Schritt vorwärts getan war. Der chemotherapeutische Index war beim Arsacetin, wenn auch nicht erheblich, so doch einwandfrei besser als beim Atoxyl.

Hier mögen einige Worte zum Begriff des *chemotherapeutischen Quotienten* (*Index*) eingeschaltet werden. Da EHRlich erkannt hatte, daß das Verhältnis der parasitotropen Wirkung einer Substanz zu ihrer organotropen — bzw. toxischen, wenn man dabei nur an die Toxizität gegenüber dem Wirtsorganismus denkt — von maßgebender Bedeutung für ihre chemotherapeutische Verwendbarkeit ist, suchte er nach einer scharfen begrifflichen Festlegung

dieses Verhältnisses. Er schuf zu diesem Zwecke den Terminus technicus des chemotherapeutischen Quotienten (Index) als des Verhältnisses der geringsten sicher heilenden Dosis (Dosis minima curativa) zu der höchsten Dosis, die vom Organismus ohne Schädigung vertragen wird (Dosis maxima tolerata).

$$I = \frac{C}{T}$$

Die Pharmakologie hat den Begriff der „Wirkungsbreite“ geprägt, der auch als ein Quotient zweier Dosen aufzufassen ist, von der die eine diejenige ist, die einen bestimmten pharmakologischen Effekt eben noch hervorruft, während die andere als die geringste sicher tödliche Dosis definiert ist. Fraglos ist die „Dosis minima letalis“ mit größerer Sicherheit festzustellen als die Dosis maxima tolerata, da im Tierversuch leichte, zumal vorübergehende Giftwirkungen der Beobachtung entgehen können; und doch ist EHRLICHs Festsetzung für den chemotherapeutischen Versuch die nützlichere, denn zwischen tödlicher und eben toxischer bzw. gerade nicht mehr toxischer Dosis kann eine sehr verschiedene große Spanne bestehen. — Es mag an dieser Stelle der Hinweis am Platze sein, daß als chemotherapeutischer Index manchmal irrtümlich das Verhältnis von geringster Heildosis zu letaler Dosis angegeben wird.

Von großer Bedeutung für die weitere Entwicklung war die Übertragung der chemotherapeutischen Versuche auf Spirochäten-Infektionen durch UHLENHUTH und seine Mitarbeiter. Im Jahre 1907 teilten UHLENHUTH, GROSS und BICKEL mit, daß Atoxyl bei Spirochätenseptikämie der Hühner eine günstige Wirkung entfalte und regten Versuche bei Syphilis an. Kurz darauf konnten UHLENHUTH, HOFFMANN, ROSCHER und WEIDANZ in der Tat über Erfolge bei luetisch infizierten Affen berichten. Da aber wirksame und toxische Dosen beim Atoxyl nicht sehr verschieden waren, bemühte sich UHLENHUTH um eine Verbesserung der Atoxylwirkung und ließ deshalb in geringem Umfange chemische Veränderungen des Atoxyl-Moleküls vornehmen. Am meisten Erfolg hatte er mit einem Kombinationspräparat, dem sog. „atoxylsauren Quecksilber“. Außer der Hühnerspirochätose (Erreger: Spirochaeta gallinarum) benutzte UHLENHUTH auch die experimentelle Spirochätose der Mäuse (Spirochäten des Rückfallfiebers: Spirochaeta Obermeieri bzw. Spirochaeta Duttoni). Eine besonders verdienstvolle Leistung war dann die Übertragung der menschlichen Syphilis auf Kaninchen durch BERTARALLI, UHLENHUTH und MULZER u. a.; von diesen Forschern stammt die auch heute noch angewandte Art der experimentellen Erzeugung von Hodensyphilis beim Kaninchen.

Für die weiteren Arbeiten EHRLICHs, der, dem Vorgange UHLENHUTHs folgend, bald auch die experimentellen Spirochäten-Infektionen zu seinen Versuchen heranzog, waren Beobachtungen maßgebend, die ein besonderes Licht auf den Mechanismus der Atoxylwirkung warfen. Einmal ergab sich auch hier derselbe überraschende Befund wie bei den Benzidinfarbstoffen, daß nämlich das Atoxyl in vitro kaum eine Wirkung auf die Trypanosomen entfaltet. Weiter war die Tatsache von Bedeutung, daß, wie EHRLICH beobachtet hatte, die Giftempfindlichkeit der Mäuse dem Atoxyl und seinen Derivaten gegenüber recht verschieden groß war und daß bei stärker atoxylempfindlichen Tieren die Wirkung dieses Mittels auf die Parasiten eine größere war als bei den weniger empfindlichen. Daraus leitete EHRLICH den scharfsinnigen Schluß ab, daß das Atoxyl im Organismus seine parasitentötende Wirkung nicht als solches ausübe, sondern daß erst ein Umwandlungsprodukt gebildet würde, das nicht nur der Träger der trypanociden Fähigkeit, sondern auch von besonderer Giftigkeit für den Wirtsorganismus sei. Bezüglich der Art der Umwandlung kam EHRLICH (f) bald zu der Vermutung, daß es sich um eine Reduktion des Moleküls, und zwar am Arsenatom handeln müsse. Die Verfolgung dieses Gedankens brachte dann

die experimentelle Gewißheit, daß nach diesem Gesichtspunkt hergestellte neue Verbindungen nicht nur einen gesteigerten chemotherapeutischen Effekt, sondern auch eine ausgesprochene Wirkung *in vitro* auf die Trypanosomen hervorriefen.

Nun sehen wir das großartige Schauspiel, wie ein genialer Forscher, von einer sicheren experimentellen Grundlage ausgehend und von einer theoretischen Auffassung von großem heuristischen Wert geleitet, im zielbewußten, gewissermaßen konzentrischen Angriff das große Ziel der Auffindung eines neuen, souveränen Heilmittels gegen die menschlichen Spirochätenerkrankungen in kurzer Zeit erreicht. Die aromatischen Arsenoxyde und Arsenverbindungen wurden auf ihre therapeutische Wirkung geprüft, aus dem Ergebnis neue Richtlinien für die chemische Synthese abgeleitet nach dem Grundsatz: „Am Arsenrest giften, am Benzolring entgiften“ — und so der Kreis immer enger gezogen um das 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol, das schließlich die ideale Lösung des Problems brachte.

Einige Daten aus der berühmten Monographie von EHRlich-HATA mögen noch einen etwas konkreteren Eindruck von dem wissenschaftlichen Werdegang dieser berühmten Entdeckung geben.

Verbindung	Dosis tolerata für Mäuse (angewandte Verdünnung, von der 1 ccm auf 20 g Maus gegeben wurde)	Dosis curativa bei Mäuse-Recurrens	$\frac{C}{T}$
Arsenophenylglycin (S. 517)	Nur mit maximaler Dosis unter günstigen Bedingungen Heilung		
p-Arsenophenol (S. 519)	1 : 1500	2 mal 1 : 2000	—
Dichlorphenolarsinsäure	1 : 75	1 : 100	1 : 1,3
Salvarsan	1 : 300	1 : 800	1 : 2,7
Jodarsenoaminophenol	1 : 1000	1 : 1200	1 : 1,2
Acetaminoarsenophenol	1 : 100	1 : 600	1 : 6
Aminophenolarsenoxyd	1 : 4000	1 : 3000	1 : 1,3
Aminophenolarsinsäure	1 : 40	1 : 60	1 : 1,5

	Dosis tolerata für Hühner (g pro kg)	Dosis curativa bei Hühner- Spirochätose	
Atoxyl	0,06	0,03	1 : 2
Arsacetin	0,1	0,03	1 : 3,3
Arsenophenylglycin	0,4	0,12	1 : 3,3
Salvarsan	0,2	0,0035	1 : 58
Aminophenolarsenoxyd	0,03	0,0015	1 : 20

	Dosis tolerata f. Kaninchen (g/kg)	Dosis curativa b. Hodensyphilis	
Salvarsan	0,1	0,01—0,015	1 : 7—1 : 10
Arsenophenylglycin	0,15	0,05—0,1	1 : 1,5—1 : 3
Aminophenolarsenoxyd	0,015	0,003	1 : 5

Nach diesem kurzen historischen Abriß ist es nun die Aufgabe der folgenden Abschnitte, eine Übersicht zu geben über die mit den Salvarsanpräparaten durchgeführten experimentell-therapeutischen Untersuchungen und über die Vorstellungen, die man sich auf Grund der Ergebnisse über den Mechanismus der Salvarsanwirkung gemacht hat. Als fundamentale Grundlage dieser Forschungen ist die Methodik des chemotherapeutischen Versuchs eingehend zu würdigen. Bezüglich der experimentellen Syphilis findet sich in diesem Werke¹ von berufenster Seite eine ausführliche Darstellung, die auch auf die Technik

¹ Vgl. den Beitrag von P. MULZER (Experimentelle Syphilis. Originäre Kaninchenspirochätose) in Band XV/1 dieses Handbuchs.

therapeutischer Untersuchungen eingeht. Aus diesem Grunde soll dieses Gebiet hier nur kurz behandelt, eingehender dagegen die Methoden des Arbeitens mit anderen Spirochäten, sowie mit Trypanosomen besprochen werden. Für die Auswahl der zu berücksichtigenden Arsenpräparate war der Gesichtspunkt leitend, daß außer den eigentlichen Salvarsanderivaten und verwandten Heilmitteln nur solche Verbindungen behandelt wurden, die aus historischen oder theoretischen Gründen erhöhtes Interesse beanspruchen:

Chemotherapeutische Methodik.

Es scheint zunächst selbstverständlich, daß für die chemotherapeutische Prüfung eines Präparates eine künstliche Infektion mit dem *gleichen* Erreger heranzuziehen ist, gegen den dieses Mittel eine Heilwirkung entfalten soll. Nun hat aber die Erfahrung gezeigt, daß gewisse Gruppen von Krankheitserregern eine weitgehende Übereinstimmung in der Empfindlichkeit gegenüber denselben Stoffen zeigen, so daß von den Wirkungen bei einer Parasitenart auf die Beeinflussung der anderen mit großer Wahrscheinlichkeit geschlossen werden kann. So wirken die antilueticischen Heilmittel mehr oder weniger auf alle Spirochäten ein, und man kann die ersten orientierenden Versuche deshalb mit einer anderen Spirochätenart durchführen. Eine andere Gruppe von Parasiten, bei denen die Übereinstimmung noch größer ist, stellen die Trypanosomen dar. Da die meisten Spirochätenheilmittel auch einen trypanociden Effekt zeigen, ist ihre Wirkung auch gegen Trypanosomen erprobt worden, und es ist sogar der

Tabelle 2. Wirkung des Neosilbersalvarsans auf

[Nach

Dos. tox. 0,15. Dos. tol. 0,13.

Kanninchen Nr.	Durchmesser der Schanker Spirochäten vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag		2. Tag	
			Spirochätenbefund	Schankergröße	Spirochätenbefund	Schankergröße
650	L. 1,7×1,8×1,3 L. +++ g. bew.	0,02	+ sw. unbew.	1,6×1,8×1,2	0	—
649	L. 1,4×1,8×1,1 R. 1,5×1,8×1,1 L. +++ g. bew. R. +++ g. bew.	0,015	R. + sw. unbew. L. + sw. z. T. unbew.	1,3×1,8×1,2 1,5×1,8×1,2	0 0	— —
646	R. 1,5×1,8×1,2 R. +++ g. bew.	0,01	++ g. bew.	1,5×1,8×1,1	+ g. bew.	1,5×1,6×1,1
1118	L. 1,7×1,9×1,4 L. ++ g. bew.	0,009	+ sw. unbew.	1,6×1,8×1,3	0	1,6×1,7×1,3
868	R. 2,3×2,4×1,2 R. +++ g. bew.	0,008	+ w. bew.	2,2×2,4×1,2	0	2,0×2,4×1,1
1131	R. 2,0×2,2×1,3 L. 1,7×1,7×1,2 R. ++ g. bew. L. +++ g. bew.	0,007	R. ++ bew. L. + w. g. bew.	1,8×1,8×1,3 1,7×1,7×1,2	+ sw. bew. + bew.	1,7×1,9×1,2 1,6×1,6×1,2
1108	R. 1,6×1,6×1,0 L. 1,6×2,0×1,2 R. ++ g. bew. L. ++ g. bew.	0,006	R. + bew. L. + unbew.	1,7×1,5×1,0 1,5×1,2×1,2	+ sw. unbew. + sw. unbew.	1,6×1,5×1,1 1,4×1,4×1,1

Vorschlag gemacht worden — allerdings nur für bekannte und therapeutisch angewandte Heilmittel — die Wirkungsstärke solcher Stoffe am trypanosomeninfizierten Tier zu ermitteln. Damit gewinnen auch die experimentellen Trypanosen Bedeutung für die Chemotherapie der Antilueticia.

Für die *Spirochaeta pallida* hat sich das Kaninchen als geeignetstes Versuchstier erwiesen. Je nach der Art der Infektion lassen sich verschiedene klinische Verlaufsformen hervorrufen. Die anfänglich benutzte *Keratitis syphilitica*, deren sich EHRLICH und HATA bei ihren grundlegenden Untersuchungen noch zum Teil bedient haben, hat sich auf die Dauer als ungeeignet erwiesen. Heute wird überwiegend der durch Überimpfung syphilitischen Materials unter die Scrotalhaut bei Kaninchen hervorgerufene *Schancker* als Objekt für chemotherapeutische Studien verwandt. Bei richtiger Technik gehen die Infektionen in einem sehr hohen Prozentsatz an und führen in einigen Wochen zu einem großen, derben Schanker, in dessen Punktat zahlreiche, gut bewegliche Spirochäten nachweisbar sind. Als Index für die therapeutische Wirkung dient einerseits der Nachweis der Spirochäten im Punktat, andererseits die durch Inspektion und Messung festzustellende Rückbildung der Schanker. Nach einigen Monaten bilden sich die Schanker spontan zurück; die Heilversuche sollen deshalb zum Zeitpunkt der vollen Entwicklung des Krankheitsbildes (etwa 4—6 Wochen nach der Infektion) angestellt werden.

Gewisse Variationen in der Form der Erkrankung und im Verlauf werden durch die Art des Impfmodus und die Besonderheiten des benutzten Stammes bedingt. EHRLICH hat bei seinen Untersuchungen den Stamm „*Truffi*“ benutzt,

den Syphillisschancker am Kaninchenhoden.

KOLLE (g).]

Dos. tox. 0,15. Dos. tol. 0,13.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
Spirochätenbefund	Schanckergröße	Spirochätenbefund	Schanckergröße	Spirochätenbefund	Schanckergröße	
0	1,4×1,4×1,0	0	1,3×1,4×1,0	0	1,2×1,3×1,0	am 21. Tage glatt
0	1,2×1,4×1,0	0	1,2×1,3×1,0	0	1,0×1,2×1,0	am 21. Tage glatt
0	1,1×1,3×0,9	0	1,1×1,3×0,9	0	1,1×1,2×0,8	
+ sw. bew.	1,3×1,5×1,1	+ w. bew.	1,2×1,4×1,0	—	—	am 31. Tage fast glatt
0	1,5×1,6×1,0	0	1,3×1,5×1,1	0	1,3×1,6×0,9	glatt
0	1,9×2,3×1,1	0	1,9×2,0×1,0	0	1,7×1,7×1,0	am 28. Tage Sp. +
0	1,6×2,0×1,1	+ sw. bew.	1,6×2,0×1,1	0	1,6×2,1×0,9	nicht ausgeheilt
0	1,2×1,5×0,9	0	1,3×1,3×0,8	+ w. bew.	1,4×1,4×0,9	
0	1,5×1,5×1,0	0	1,5×1,4×1,1	+ w. unbew.	1,5×1,5×1,0	am 22. Tage Sp. +
0	1,4×1,5×1,0	0	1,4×1,5×1,0	0	1,4×1,5×1,0	

und dieser wird auch heute noch in vielen deutschen Instituten verwandt. Nach neueren Untersuchungen lassen sich bei anscheinend geheilten Tieren oft noch Spirochäten in den Lymphdrüsen nachweisen; wie weit diese Tatsache bei der Auswertung chemotherapeutischer Versuche zu berücksichtigen ist, ist jetzt noch nicht zu übersehen.

Als Muster für die Art der Protokollierung möge die vorstehende Tabelle 2 dienen. Bezüglich der Veränderungen an den Schankern kann man Maßangaben machen oder aber die Umrisse in natürlicher Größe abzeichnen. Bei der Untersuchung auf Spirochäten im Punktat, die im Dunkelfeld vorgenommen wird, vermerkt man einmal, ob gefundene Parasiten lebend (beweglich) oder tot sind, und außerdem wird die Häufigkeit angegeben, etwa nach dem von EHRlich-HATA benutzten Schema:

- 0: Keine Spirochäten auffindbar.
- +w: 1 Spirochäte in mehr als 50 Gesichtsfeldern.
- + : 1 Spirochäte und mehr in 50 Gesichtsfeldern.
- ++: 1–2 Spirochäten durchschnittlich in jedem Gesichtsfeld.
- +++ : Mehrere Spirochäten in jedem Gesichtsfeld.
- ++++ : Zahlreiche Spirochäten in jedem Gesichtsfeld.

Das Zurückgehen des Schankers läßt sich auch gut durch photographische Aufnahmen belegen, wobei man zweckmäßig einen geeigneten Gegenstand zur Beurteilung des Größenmaßstabes (etwa ein Streichholz) mit auf das Bild bringt.

Von den zu chemotherapeutischen Versuchen herangezogenen experimentellen Spirochätosen ist am einfachsten zu handhaben die *Recurrans-Infektion* der Maus. Man unterscheidet bekanntlich verschiedene Arten von Rückfallfieber-Spirochäten: die *Spirochaeta Obermeieri* als Erreger des europäischen Rückfallfiebers, die in Afrika vorkommende *Spirochaeta Duttoni* (Erreger des Zeckenfiebers), die amerikanische *Spirochaeta Novyi* und vielleicht noch weitere Arten. Die genannten Arten lassen sich deutlich durch morphologische Merkmale und serologische Besonderheiten gegeneinander differenzieren. Für experimentelle Zwecke sind alle drei Arten geeignet. Gegenüber europäischer *Recurrans* zeigen sich Mäuse und Ratten zunächst ziemlich resistent; die Virulenz des Erregers läßt sich aber durch eine Reihe von Passagen sehr steigern. Man findet die Parasiten bei starken Infektionen sehr reichlich im peripherischen Blut (Untersuchung im frischen, eventuell etwas verdünnten Blutstropfen bei starker Vergrößerung, noch besser im Dunkelfeld. Die künstliche Übertragung geschieht durch subcutane Injektion von verdünntem spirochätenhaltigen Blut. In der Regel lassen sich am 2. Tage nach Infektion die Spirochäten nachweisen. Bei starker Infektion und hoher Virulenz des Erregers gehen die meisten Tiere während des ersten Anfalls zugrunde, bei milderem Verlauf endigt der erste Anfall am 4.–5. Tage nach der Überimpfung, und das Blut erweist sich als parasitenfrei, bis dann 3–5 Tage später das erste Rezidiv beginnt. Die Rezidive werden allmählich kürzer und leichter. Bei therapeutischen Versuchen wird das Blut der infizierten Tiere laufend auf Spirochäten untersucht und deren Zahl in gleicher Weise, wie oben beschrieben, protokollarisch festgelegt. Man verfolgt den Verlauf der Infektion etwa 2 Wochen lang.

Die folgende Tabelle gibt ein Beispiel für die chemotherapeutische Auswertung eines Präparates bei Mäuse-*Recurrans*.

Eine experimentelle Spirochäteninfektion, die früher viel zu chemotherapeutischen Untersuchungen herangezogen wurde, ist die Hühnerspirochätose. Es handelt sich um eine Seuche, die in Brasilien, Nord- und Südafrika und auch in Osteuropa heimisch ist. Die Tiere erkranken plötzlich mit hohem Fieber und Durchfällen, verhalten sich apathisch und somnolent, und im

Tabelle 3. Heilversuche mit Arsalyt bei Recurrens (Mäuse). (Benutzte Lösung 0,3%)
 [Nach GREMSA (a).]

Nr.	Kontrollen											17						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12	13	14	15	16	17
Gewicht	20	22	18	19	16	19	19	18	17	20	18	19	18	17	18	20	21	
Infektion mit je 0,2 cem pro Maus von einer Blutverdünnung (Spirochätenzahl: 2-3 pro Gesichtsfeld)																		
1. Tag nach Infektion	- +	- +	- +	- +	+ w.	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	+ w.	- +	- +	- +
2. " " "	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +
Dosis in g pro 20 g Maus																		
3. Tag nach Infektion	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	0,0018	0,0016	0,0016	0,0014	0,0014	0,0012	0,0012	0,0011	0,0011	0,001	0,001	0,001
4. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dosis in g pro 20 g Maus																		
6. Tag nach Infektion	- +	- +	- +	- +	- +	- +	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. " " "	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8. " " "	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13. " " "	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16. " " "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Weitere Rezidive:	eins	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	eins (+ w.)	-	eins (+ w.)	am 18. Tage tot	
Reinfektion nach 2 Monaten	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv	positiv	positiv	starb	positiv	negativ	positiv	negativ	-	starb	-	

Blute sind massenhaft Spirochäten nachzuweisen. Ein erheblicher Teil der Tiere erliegt der Infektion, die überlebenden erwerben eine meist lebenslängliche Immunität. Die künstliche Übertragung erfolgt durch Injektion spirochätenhaltigen Blutes in den Brustmuskeln. Zur Weiterführung des Stammes lassen sich auch Kanarienvögel verwenden. Die Krankheit läßt sich durch spirochätocide Stoffe sehr leicht beeinflussen, wohl weil die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus die Wirkung des Heilmittels verstärken. So entfaltet das Atoxyl eine sichere Heilwirkung bei der Hühnerspirochätose und, wie KOLLE, HARTOCH und ROTHERMUNDT gezeigt haben, lassen sich auch Quecksilberpräparate an dieser Infektion auswerten.

Von *Trypanosomen* werden eine ganze Reihe verschiedener Arten zu chemotherapeutischen Versuchen verwandt. Im allgemeinen sind die mit verschiedenen Arten erhaltenen Heilresultate ziemlich übereinstimmend. Am meisten wird mit *Trypanosoma Brucei*, dem Erreger der in Afrika heimischen Naganaseuche der Wiederkäuer und Huftiere, gearbeitet. Mäuse und Ratten lassen sich sehr leicht damit infizieren; bei dauernder Fortzucht in derselben Tierart läßt sich die Virulenz so sehr steigern, daß die akute Septikämie in wenigen Tagen zum Tode führt. Für die Beurteilung der Versuchsergebnisse ist sehr wichtig, daß die Trypanosomen in besonderem Maße zur Ausbildung einer weitgehenden Arzneifestigkeit neigen¹.

Viele Arzneistoffe wirken sowohl bei Trypanosomeninfektionen wie auch bei Spirochätosen. Doch verhalten sich chemisch nahe verwandte Stoffe in dieser Hinsicht oft ganz verschieden: gerade bei den Arsenobenzolen ist dies in hohem Maße der Fall.

Für die biologische Auswertung der Salvarsanpräparate haben VOEGTLIN und MILLER eine von ihnen als „trypanocidal test“ bezeichnete Methode angegeben, bei der die parasiticide Kraft des Mittels an der annähernd quantitativ bestimmten Anzahl der getöteten Parasiten gemessen wird. Albinoratten von 100–150 g Gewicht werden mit trypanosomenhaltigem Blute infiziert, das in solchem Verhältnis mit Natriumcitratlösung verdünnt ist, daß in dem intraperitoneal injizierten Volumen etwa 100 000 Parasiten enthalten sind. Die Infektionen (mit *Trypanosoma equiperdum*) verlaufen dann so gleichartig, daß die Ratten nach 24 Stunden in ihrem Blute ungefähr 100 000 Trypanosomen pro Kubikmillimeter aufweisen, und dementsprechend läßt sich auch die Heilwirkung sehr genau bestimmen.

Die Benutzung dieses Verfahrens als Standardisierungsmethode hat sich aber bei kritischer Prüfung nicht als angängig erwiesen, da die Giftempfindlichkeit ein und desselben Trypanosomenstammes auch bei gleichartiger Fortzucht sich als nicht völlig konstant erwiesen hat. Man ist deshalb durch internationale Vereinbarung zur Benutzung eines Standardsalvarsans übergegangen, mit dem die zu prüfenden Präparate verglichen werden (vgl. KOLLE und LEUPOLD). Als Vergleichsmethode ist dann der Trypanosomen-Test natürlich brauchbar; doch ist zu bedenken, daß er bei der Anwendung auf solche Arsenobenzole, die auf Trypanosomen keine oder nur eine minimale Wirkung ausüben, versagt.

Die Prüfung auf die *organotrope Wirkung* eines Mittels geschieht durch die Ermittlung der *Toxizität*. Die geringste, sicher tödliche Dosis (Dosis minima letalis), wird zunächst bestimmt, um eine sichere Grundlage zu erhalten. Meist läßt sich diese Dosis mit großer Sicherheit und geringer Schwankungsbreite

¹ Es mag an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß ernste Bedenken erhoben werden können, ob die Spirochäten- und Trypanosomeninfektionen der Maus wirklich als geeignetes Modell für Erkrankungen dieser Art beim Menschen anzusehen sind (vgl. R. FREUND).

feststellen. Nach SCHLOSSBERGER (b) unterscheidet man folgende Grade der toxischen Wirkung:

1. *Akut tödliche Dosis*: Der Tod tritt sofort oder kurze Zeit nach der Einspritzung ein infolge Shockwirkung.

2. *Subakut tödliche Dosis*: Tod innerhalb der ersten zwei Tage nach der Injektion.

3. *Chronisch tödliche Dosis*: Das Tier stirbt vom dritten Tage an nach der Einverleibung der Substanz.

4. *Erträgliche Dosis*: Die Tiere werden eventuell vorübergehend krank, bleiben aber am Leben.

Die Dosis minima letalis wird meist unter Fall 2 oder 3 fallen. Um sicher zu gehen, sollen die zu Toxizitätsversuchen verwendeten Tiere mindestens 4 Wochen lang überwacht werden.

Von der letalen Dosis ausgehend, sucht man dann die Menge des zu prüfenden Stoffes zu ermitteln, die eben vertragen wird, ohne Krankheitssymptome hervorzurufen: Dosis bene tolerata. Vorübergehende Vergiftungserscheinungen geringeren Grades, die sich beim Menschen ohne weiteres bemerkbar machen würden, werden beim Tier leicht übersehen. Deshalb muß bei Ermittlung der Dosis bene tolerata mit großer Sorgfalt vorgegangen werden. Für die Beurteilung des allgemeinen Befindens ist wichtig, ob die Tiere die gewohnte Freßlust zeigen, ob sie munter sind und die normale Beweglichkeit zeigen. Oft gibt das äußere Aussehen des Felles bzw. Gefieders einen guten Anhalt für den Gesundheitszustand: kranke Tiere sehen struppig und schmutzig aus, dem Felle fehlt der gewöhnliche Glanz; kranke Vögel sitzen dauernd aufgepustet an derselben Stelle. Sehr wichtig ist die laufende Kontrolle des Körpergewichtes; bei sonst fehlenden Symptomen läßt sich eine chronische Vergiftung durch Gewichtsverlust erkennen. Typische Merkmale einer akuten Vergiftung sind: Krämpfe, Lähmungen, Benommenheit (geringe oder fehlende Reaktion auf äußere Reize), veränderte Atmung, Drehbewegungen (Tanzmäuse), Ikterus usw. Bei etwa größeren Tieren ist die Untersuchung des Harns auf Eiweiß und andere pathologische Bestandteile unter Umständen angezeigt. Auch das Blutbild kann zur Beurteilung herangezogen werden. Bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion muß die Applikationsstelle auf Nekrosen, Geschwüre usw. beobachtet werden. Bei zugrunde gegangenen Tieren muß versucht werden, durch die Sektion Klarheit über die Todesursache zu erhalten.

Den *chemotherapeutischen Quotienten (Index)* berechnet man aus der Dosis curativa (D. c.) und der Dosis bene tolerata (D. t.):

$$I = \frac{D. c.}{D. t.}$$

Die Verhältnisse liegen naturgemäß um so günstiger, je kleiner der Wert des so erhaltenen Bruches ist. EHRlich hat je nach der Größe des chemotherapeutischen Quotienten verschiedene Fälle unterschieden:

1. *Casus infaustus*: $I > 1$. Die Heildosis ist größer als die erträgliche Dosis.

2. *Casus dubius*: I liegt nahe 1. Das Mittel vermag wohl Heilung zu erzielen, aber die erforderliche Dosis nähert sich sehr der toxischen.

3. *Casus faustus*: $I = 1 : 2$ bis $1 : 3$ oder höher.

Chemotherapie der organischen Arsenverbindungen, speziell des Salvarsans.

In der folgenden Tabelle sind die chemotherapeutisch wichtigen Dosen der praktisch angewandten aromatischen Arsenverbindungen, sowie noch einiger anderer, die historisch oder theoretisch von besonderem Interesse sind, zusammen-

gestellt. Man kann einige Hauptgruppen unterscheiden: die Arsinsäuren, die Arsenobenzole und die Schwermetall-Komplexverbindungen. Als Vertreter der Arsenoxyde ist dann noch das 3-Amino-4-oxyarsenoxyd aufgeführt.

Bei einer vergleichenden Betrachtung der gegebenen Zahlen ist zu berücksichtigen, daß die einzelnen Stoffe zum Teil sehr verschieden große Molekulargewichte haben; außerdem enthalten die Arsinsäuren und Arsenoxyde nur ein Arsenatom, die Arsenobenzole dagegen deren zwei. Ein wirklich exakter Vergleich müßte daher die Äquivalentgewichte zugrunde legen, wie das VOEGTLIN und SMITH bzw. VOEGTLIN und THOMPSON für ihren „trypanocidal test“ durchgeführt haben. Allerdings ist es für solche Zwecke auch notwendig, daß die Zahlenwerte durch denselben Untersucher ermittelt werden; deshalb soll hier auf eine Umrechnung verzichtet werden.

Jedenfalls zeigt sich recht deutlich, daß die entsprechenden Dosen bei den Arsinsäuren bedeutend höher liegen als bei den Arsenobenzolen. Die Arsinsäuren werden also einmal besser vertragen als die Arsenobenzole. Diese Tatsache steht in Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei anorganischen Arsenverbindungen: die Arsensäure ist viel weniger giftig als die arsenige Säure. Für die Erklärung spielt sicher der Umstand eine große Rolle, daß die Arsensäure wie auch die organischen Arsinsäuren ziemlich starke Säuren sind. Sie befinden sich daher im tierischen Körper größtenteils in Form ihrer Alkalisalze und damit in einer Form, die für die Ausscheidung durch die Nieren besonders günstige Verhältnisse bietet. Infolgedessen wirkt die Substanz nur kurze Zeit in der angewandten Konzentration und kann damit nicht so starke Gifffeffekte hervorrufen, als wenn die Ausscheidung nur sehr allmählich erfolgte. Aus dem gleichen Grunde wird aber auch die parasitotrope Wirkung geringer sein. Wäre die angeführte Tatsache die einzige Ursache für ein verschiedenes Verhalten, so müßte der chemotherapeutische Quotient den gleichen Wert behalten.

In Wirklichkeit sind jedoch die Quotienten für die Arsinsäuren viel ungünstiger — soweit sich überhaupt ein solcher ermitteln läßt — als für die entsprechenden Arsenobenzole. Man muß also mit EHRlich den Schluß ziehen, daß das Arsen in der Form der Arsenogruppe mit dreiwertigem As viel stärker auf die Spirochäten wirkt als in den fünfwertigen Arsinsäuren. Bei weitem am stärksten wirken die Arsenoxyde, wodurch die Theorie, daß die anderen Arsenverbindungen indirekt die Spirochäten beeinflussen, indem sie vorher in die entsprechenden Arsenoxyde umgewandelt werden, eine starke Stütze gewinnt. Allerdings ist der Index für diese Verbindungen nicht so günstig wie für die Arsenobenzole — Aminophenolarsenoxyd ist zehnmal so giftig wie Salvarsan, hat aber nur den fünffachen therapeutischen Effekt —, und außerdem sind diese Stoffe noch leichter zersetzlich als die Arsenobenzole. Sie eignen sich deshalb nicht für die direkte therapeutische Verwendung.

Auch unter den Arsenobenzolen gibt es wenig oder gar nicht wirksame Substanzen. Von den Körpern dieser Gruppe, für welche gerade eben der „casmus faustus“ zutrifft, ist das Arsenophenylglycin in der nachfolgenden Tabelle miterwähnt, weil es historisch von besonderem Interesse ist; war es doch das erste Präparat dieser Klasse, das EHRlich bei menschlicher Syphilis erproben ließ. Dagegen besitzen die praktisch verwendeten Arsenobenzole und ihre nächsten Verwandten einen chemotherapeutischen Index, der zwischen 1:10 und 1:30 liegt.

Für Recurrens-Mäuse sind die Ergebnisse allgemein weniger günstig, auch ist darauf hinzuweisen, daß es nach neuesten Untersuchungen zweifelhaft erscheinen muß, ob das Verschwinden der Spirochäten aus dem peripheren Blute der Mäuse immer einer wirklichen Heilung entspricht. Bei menschlichem

Tabelle 4. Toxische und heilende Dosen verschiedener aromatischer Arsenverbindungen.
(Dosen in g pro kg Tier.)

	Syphilis (Kaninchen)			Recurrans (Mäuse)			Trypanosomen (Mäuse) ¹	
	Dosis letalis	Dosis tolerata	Heil-Dosis	Index	Dosis letalis	Dosis tolerata	Heil-Dosis	Index
Atoxyyl	{ 0,4 (subc.) 0,2 (i. v.)	—	—	—	0,25	0,2 ²	—	—
Aminophenolarsin-säure ³	—	—	—	—	—	1,25	0,83	1:1,5
Stovarsol (Spirocid) ⁴	—	—	—	—	—	—	—	—
Tryparsamid ⁵	0,75—0,9	—	> 0,4	—	2,5—2,75	0,62	(1,5—2,25) ¹¹	1:2 ¹²
Aminophenolarsen-oxyl ³	—	0,015	0,003	1:5	—	—	—	—
Salvarsan ³	0,3	0,1	0,01—0,015	1:7 bis 1:10	0,175 ⁶	0,17	0,06	1:2,7
Neosalvarsan ⁷	—	0,225	0,02	1:10	0,5	0,37	0,17	1:2
Myosalvarsan ⁷	—	0,275—0,3	0,01—0,015	1:25 bis 1:30	—	—	—	—
Sulpharsphenamine ⁸	—	—	0,015	—	Ratten: 0,32—0,48	Ratten: 0,21—0,32	—	—
Arsenophenyglycin ³	0,23	0,15	0,05—0,1	1:1,5 bis 1:3	—	0,5	0,016—0,032	1:10 bis 1:20
Sulfoxylsalvarsan ⁷	—	0,25	0,02	1:12	—	0,5	0,2	1:2,5
Hexaminoarseno-benzol ⁷	—	0,15	0,015	1:10	—	0,2	—	—
Arsalyt ⁹	—	0,14	0,011	1:12,7	0,15	0,12	0,05	1:4
Dichlorarsalyt ⁹	0,22—0,25	0,18	0,01	1:18	—	0,12	0,07	1:1,7
Albert 102 ¹⁰	—	0,04—0,045	0,0015—0,003	1:15 bis 1:30	0,15	0,08—0,1	0,105	1:1,2
Silbersalvarsan ⁷	—	0,1	0,004	1:25	—	0,17	0,02—0,025	1:3 bis 1:5
Neosalvarsan ⁷	—	0,13	0,01	1:13	—	0,29	0,05	1:3,5
Neosalvarsan ⁷	—	—	—	—	—	—	0,01	1:22
Neosalvarsan ⁷	—	—	—	—	—	—	0,01	1:28,5

¹ Die Angaben beziehen sich meist auf Tryp. brucei und haben nur grob orientierenden Charakter, da je nach der Natur des benutzten Stammes mit der gleichen Trypanosomenart verschiedene Ergebnisse erzielt werden. ² Nach GIEMSA und MAYEDA. ³ Nach EHRLICH und HATA. ⁴ Nach LEVADITI. ⁵ Nach BROWN und PEARCE. ⁶ Nach LUTHELEN. ⁷ Nach KOLLE. ⁸ Nach LUTHELEN. ⁹ Nach LUTHELEN. ¹⁰ Nach KALBERLAH. ¹¹ Heilung in etwa 75% der Fälle. ¹² D. c. : D. l. = 1:12 bis 1:14. GIEMSA.

Rückfallfieber werden jedoch sehr günstige Heilerfolge mit den Arsenobenzolen erzielt.

Daß die Wirkung auf Trypanosomen dem spirochätociden Effekt keineswegs immer parallel läuft, ist a priori nicht verwunderlich. Neben solchen Stoffen, die bei Mäuse-Trypanosomiasis etwa den gleichen Index liefern wie bei Kaninchensyphilis, gibt es andere, die eine wesentlich schlechtere Heilwirkung aufweisen und schließlich wirken manche ausgezeichnete Spirochätenmittel, wie die Arsalyte, kaum auf Trypanosomen ein. Daraus ergibt sich, daß der Trypanosomenversuch nicht allgemein als biologische Prüfungsmethode für Arsenobenzole brauchbar ist.

Im folgenden werden nur diejenigen Präparate ausführlicher besprochen, die bei menschlicher Syphilis praktische Verwendung finden.

Salvarsan. Die ausgezeichnete Wirkung des Salvarsans (immer in Form der alkalisierten Lösung angewandt) bei den verschiedensten Arten experimenteller Spirochätosen ist in der EHRLICH-HATASchen Monographie ausführlich dargestellt. Bei Recurrens-Mäusen führte eine Verdünnung 1:700 (1 ccm auf 20 g Körpergewicht) in allen Fällen zur dauernden Heilung; als chemotherapeutischer Quotient ergab sich der Wert 1:2,7. Bei der therapeutisch wesentlich leichter beeinflussbaren Hühnerspirochätose wurde der außerordentlich günstige Quotient 1:58 gefunden, während das entsprechende Aminophenolarsenoxyd nur 1:20 ergab. Zur Prüfung der Wirkung auf die Spirochaeta pallida wurde anfänglich, wie bereits oben erwähnt, die Keratitis syphilitica des Kaninchenauges herangezogen. Es konnte Heilung erzielt werden, doch erwies sich diese Infektion als wenig geeignet für chemotherapeutische Untersuchungen. Deshalb wurden die weiteren Versuche an Kaninchen vorgenommen, bei denen experimentell ein Scrotalschanker erzeugt worden war. Bei intravenöser Injektion von 0,01 bis 0,015 g pro kg Körpergewicht wurde durch eine einzige Dosis dauernde Heilung erzielt. Die Spirochäten waren nach 1—2 Tagen verschwunden, und die Vernarbung des Schankers dauerte je nach dessen Größe 2—3 Wochen. Bei vergleichenden Untersuchungen fand KOLLE (a) 0,01 g pro kg als heilende Dosis und damit einen Index von 1:10.

Von großem Interesse für die Therapie der menschlichen Syphilis sind Untersuchungen, durch welche eine experimentelle Arzneifestigkeit der Spirochäten herbeizuführen versucht wurde, die bei Trypanosomen bekanntlich in vielen Fällen leicht zu erzielen ist. In der Tat gelang es GONDER nach vielen vergeblichen Versuchen, durch langdauernde Behandlung mit geringen Salvarsandosens eine gewisse Arzneifestigkeit bei Recurrens- und Hühner-Spirochäten hervorzurufen, die auch bei Passagen erhalten blieb. Doch beweist die Tatsache, daß sich nur mit großer Mühe eine mäßige Resistenz erzeugen läßt, die geringe Bedeutung, die dieser Erscheinung im Vergleich zu den Verhältnissen bei Trypanosomen zukommt. Für die salvarsanresistenten Fälle menschlicher Syphilis ist jedenfalls wohl die Erklärung wahrscheinlicher, daß es nach Eintritt ausgedehnter reaktiver Gewebsveränderungen nicht immer möglich ist, das Salvarsan in ausreichender Konzentration an die Erreger heranzubringen. In Einklang damit stehen Versuche von KOLLE (d), aus denen hervorgeht, daß bei Kaninchen, deren Infektion länger als etwa 100 Tage zurückliegt, eine völlige Heilung (nachgewiesen durch erfolgreiche Reinfektion) selbst bei intensiver Behandlung nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle gelingt.

Auch bei anderen experimentellen Spirochätosen hat das Salvarsan seine Wirksamkeit erwiesen, so bei experimenteller Framboesie des Kaninchens, gegenüber Spirochaeta anserina, Spirochaeta cuniculi u. a. m. Die einzige

bekannte Ausnahme stellt die Spirochäte der WEILSchen Krankheit (*Spirochaeta icterogenes*) dar¹.

Bei experimentellen Trypanosomeninfektionen kleiner Laboratoriumstiere entfaltet Salvarsan ebenfalls eine beträchtliche Wirksamkeit. Der ermittelte Index hat meist annähernd den Wert 1:10. Geprüft wurden außer den Erregern der Trypanosen der großen Haustiere (*Trypanosoma brucei*, *equinum*, *equiperdum*, *evansi*) auch die Erreger der menschlichen Schlafkrankheit, ebenfalls mit positivem Ergebnis. Demgegenüber sind die therapeutischen Erfolge bei den natürlichen Infektionen nicht sehr ermutigend gewesen, und das Salvarsan hat denn auch bei diesen keine nennenswerte Anwendung gefunden.

Bezüglich anderer protozoischer Erkrankungen ist zu erwähnen, daß YAKIMOFF, WASSILEVSKY und ZWIETKOFF die experimentelle Lambiose der Maus durch eine einmalige intravenöse Salvarsaninjektion (0,05 g pro kg) heilen konnten und daß ferner bei menschlicher Amöbiasis Salvarsan bzw. Neosalvarsan eine gewisse Wirkung zeigt. Bei der experimentellen Vogel-malaria (*Proteosoma*-Infektion des Kanarienvogels) fand KOPANARIS das Salvarsan wirkungslos (vgl. auch GIEMSA, WEISE und TROPP). Damit in Einklang steht das Versagen dieses Mittels bei menschlicher *Malaria tropica*, während bei *Malaria tertiana* ein therapeutischer Effekt zweifellos vorhanden ist.

Der therapeutische Wirkungsbereich des Salvarsans ist mit den genannten protozoischen Infektionen keineswegs erschöpft. Auch bei einer Reihe bakterieller Erkrankungen hat sich eine Heilwirkung feststellen lassen, so beim Milzbrand und beim Schweinerotlauf. Auch ist es ein ausgezeichnetes Mittel bei der durch einen unbekanntem Erreger hervorgerufenen Brustseuche der Pferde.

Neosalvarsan. Die therapeutischen Wirkungen des Neosalvarsans zeigen mit denen des Salvarsans eine so weitgehende Übereinstimmung, daß man mit Recht die Anwendung des Neosalvarsans nur als eine besondere Form der Salvarsantherapie anzusehen gewohnt ist. Entsprechend dem erheblich geringeren Arsengehalte des Neosalvarsans sind die entsprechenden Dosen höher, doch zeigen die chemotherapeutischen Quotienten kaum einen Unterschied. Mittels des Trypanosomen-Testes fanden VOEGTLIN und SMITH einen deutlichen Unterschied ihres „therapeutic ratio“ (Verhältnis der Dosis minima letalis zur Dosis minima efficax) zugunsten des Neosalvarsans. Bei annähernd gleicher Größe der wirksamen Dosen (berechnet als Arsen-Äquivalentgewichte) erwies sich die Dosis letalis für Neosalvarsan als fast doppelt so hoch wie für Salvarsan.

Myosalvarsan (Sulpharsphenamine). Diese beiden Präparate unterscheiden sich vom Neosalvarsan dadurch, daß sie statt des Formaldehydsulfoxylsäurerestes den Formaldehydschwefeligsäurerest enthalten; außerdem sind die beiden Aminogruppen des Salvarsans durch solche Reste substituiert, während im Neosalvarsan nur eine Aminogruppe verändert ist. Verbindungen dieser Art wurden schon im Jahre 1911 in einem Patente der Höchster Farbwerke beschrieben, fanden zunächst aber noch keine therapeutische Verwendung. VOEGTLIN, JOHNSON und DYER lenkten dann auf Grund ihrer günstigen experimentellen Resultate erneut die Aufmerksamkeit auf das Di-formaldehydsulfit-salvarsan, das sie unter dem Namen „Sulpharsphenamine“ besonders für die intramuskuläre Anwendung empfahlen. Auch wiesen sie darauf hin, daß die Lösungen dieses Präparates viel weniger empfindlich gegen Oxydation seien als diejenigen des Neosalvarsans. KOLLE (i) und seinen Mitarbeitern gelang es neuerdings im Verein mit den Höchster Farbwerken, ein besonders

¹ Die Ätiologie des Gelbfiebers muß nach den neuesten Untersuchungen wieder als ungeklärt gelten, da die von NOGUCHI untersuchte Spirochäte scheinbar *Spirochaeta icterogenes* war.

reines Formaldehyd-sulfit-salvarsan herzustellen, das unter dem Namen „Myosalvarsan“ für die intramuskuläre und subcutane Anwendung beim Menschen empfohlen wird. Beim Syphiliskaninchen entfaltet das Präparat eine vorzügliche Heilwirkung und verursacht keine örtlichen Reaktionen. Der chemotherapeutische Index weist den äußerst günstigen Wert 1:25 bis 1:30 auf.

Sulfoxylsalvarsan. Trotz seines Namens gehört das Sulfoxylsalvarsan seiner Zusammensetzung nach nicht in die Gruppe der Salvarsane. Es ist nicht ein Derivat des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzols, sondern leitet sich ab vom 4,4'-Diamino-arsenbenzol (vgl. S. 517). Das Mittel hat die günstige Eigenschaft, daß seine Lösungen in Berührung mit einem indifferenten Gase beständig sind, was die praktische Anwendung sehr vereinfacht. Wegen der dem Salvarsan und Neosalvarsan gegenüber abgeschwächten Wirkung sind ihm besondere Indikationen vorbehalten. Beim Syphiliskaninchen ist jedoch die Heildosis die gleiche wie für Neosalvarsan. Der Index beträgt 1:12.

Hexaminobenzol bildet mit den Arsalyten zusammen eine chemische Gruppe. Hexaminobenzol ist die Stammsubstanz dieser Präparate. Es hat weniger Bedeutung als Syphilismittel, ist aber von allen Arsenobenzolen das wirksamste bei Schweinerotlauf, (KOLLE und LEUPOLD, SCHLOSSBERGER und HUNDESHAGEN).

Arsalyt. Das von GIEMSA chemotherapeutisch bearbeitete Arsalyt war das erste für die menschliche Therapie geeignete Arsenobenzol, dessen wässrige Lösung sich, unter einem indifferenten Gase in Ampullen aufbewahrt, als jahrelang haltbar erwies. Die für jede Art parenteraler Injektion geeigneten Lösungen enthalten das ganz schwach alkalisch reagierende Carbaminat der Base, das, wie GIEMSA (a, b) fand, beim Versetzen der wässrigen Lösung des salzsauren Salzes mit der zur völligen Neutralisation notwendigen Menge Natriumcarbonat entsteht. Mit Blutserum ergeben diese Lösungen völlig klare Mischungen. Der ausgezeichnete spirochätocide Effekt ließ sich experimentell bei Hühnerspirochätose, Mäuse-Recurrens und Kaninchensyphilis erweisen. Im letzteren Falle ergab sich ein chemotherapeutischer Index von 1:12,7. Klinische Versuche haben die gute Wirksamkeit des Mittels bei Syphilis und Rückfallfieber erwiesen. Im Tierversuch als noch wirksamer fanden GIEMSA (c) wie auch KOLLE (a) das Dichlorarsalyt.

Albert 102. Für die wissenschaftliche Beurteilung dieses Präparates ist der Umstand sehr störend, daß die chemische Zusammensetzung dieser Verbindung nicht genau bekannt ist. Vom chemotherapeutischen Standpunkte sehr interessant ist das Prinzip, dem das Albert 102 seine Entstehung verdankt. ALBERT stellte sich nämlich die Aufgabe, ein Arsenobenzol herzustellen, das bei gleicher Spirochätenwirkung frei wäre von der chemischen Labilität des Salvarsans und seiner Derivate. Es gelang ihm, aus einer Reihe von Arsenobenzolen, deren paraständige Seitenkette eine Keton- und eine Hydrazingruppe trägt, eine solche Verbindung aufzufinden, deren chemotherapeutische Durchprüfung dann von KALBERLAH vorgenommen wurde. Die Resultate bei den üblichen Spirochäten- und Trypanosomeninfektionen waren recht günstig, der Index bei Kaninchensyphilis 1:15 bis 1:30. Die ersten Berichte über die klinische Anwendung lauteten sehr ermutigend (ARNING); die Urteile der Nachuntersucher gehen aber weit auseinander. Eine abschließende Beurteilung ist wohl noch nicht möglich.

Der Arsengehalt ist etwa derselbe wie beim Neosalvarsan (etwa 20%); gegen den Sauerstoff der Luft ist das Präparat sowohl in fester Form wie in Lösung weitgehend beständig.

Silbersalvarsan und *Neosilbersalvarsan.* Der hohe chemotherapeutische Index des Silbersalvarsans bei experimenteller Kaninchenlues (1:25) macht es

von vornherein wahrscheinlich, daß in diesem Präparate neben dem Salvarsan-komponente das Silber als selbständiger therapeutischer Faktor wirksam ist, und daß beide sich zu einer besonders günstigen Kombination vereinigen (KOLLE und RITZ). Bei anderen Metallkomplexen erhielt KOLLE (c) weit weniger günstige Resultate. Auch bei Trypanosomeninfektionen erweisen sich die Silberverbindungen dem Salvarsan überlegen und ergeben einen sehr hohen Index. Diese therapeutische Hochwertigkeit zeigt sich besonders auch bei bakteriellen Infektionen (vgl. MIESSNER, KOLLE und SCHLOSSBERGER, RITZ und SCHLOSSBERGER u. a.). Die Bedeutung des *Neosilbersalvarsans* liegt in seiner geringeren Giftigkeit gegenüber dem Silbersalvarsan und in seiner größeren chemischen Stabilität.

Es bleibt noch die Besprechung zweier Präparate, die im Gegensatz zu den bisher genannten nicht zu den Arsenobenzolen, sondern zur Gruppe der Arsinsäuren gehören. Für beide (*Stovarsol* und *Tryparsamid*) ist die Bedeutung als Heilmittel bei menschlicher Lues noch umstritten; aber theoretische Gesichtspunkte erwecken bei diesen Stoffen besonderes Interesse. — Die EHRlichsche Auffassung, daß die Arsenobenzole allgemein therapeutisch hochwertiger seien als die entsprechenden Arsinsäuren, ist vor allem von FOURNEAU, NAVARRO-MARTIN und TRÉFOUËL auf Grund experimenteller Befunde bekämpft worden. Nachdem schon FOURNEAU auf die günstigen therapeutischen Eigenschaften der dem Salvarsan entsprechenden Arsinsäure (3-Amino-4-oxy-phenylarsinsäure) hingewiesen hatte, fanden die genannten Autoren in dem Acetylderivat dieser Säure ein chemotherapeutisch sehr wirksames Produkt. Es handelt sich um eine Verbindung, die schon EHRlich als Präparat Nr. 594 untersucht, aber für nicht geeignet befunden hatte. Von den Höchster Farbwerken wird die gleiche Verbindung jetzt unter dem Namen „*Spirocid*“ hergestellt (s. oben).

Stovarsol (Spirocid). Die Besonderheit dieses Präparates liegt darin, daß es per os gegeben werden kann, und außerdem, daß es prophylaktisch wirken soll. Nach LEVADITIS Befunden soll diese prophylaktische Wirkung am Lueskaninchen auch bei Behandlung per os nachweisbar sein. Demgegenüber konnten KOLLE (f), COLLIER und EVERS, sowie auch andere Autoren keinen sicheren Schutz erzielen; auch soll die von LEVADITI angegebene Dosis tolerata bereits toxisch wirken. Das französische und deutsche Präparat erwiesen sich als biologisch gleichwertig. Bezüglich der Anwendung beim Menschen ist die prophylaktische Brauchbarkeit sehr umstritten; die Heilwirkung bei Syphilis wird von den meisten Autoren als der des Salvarsans unterlegen bezeichnet. Andererseits liegen noch günstige Mitteilungen über die Wirkung bei anderen Krankheiten vor, die zum Teil von großem Interesse für die Chemotherapie der organischen Arsenverbindungen sind. So soll das Mittel bei Amöbendysenterie wie auch bei Lambliose von guter Wirkung sein. MARCHOUX und COHEN berichten über Erfolge bei Malaria, andere Autoren über therapeutische Effekte bei Framboesie und bei Trypanosomenkrankheiten.

Tryparsamid. Auch bei diesem Präparate handelt es sich um eine Arsinsäure, und zwar um ein Derivat der Arsanilsäure. Das von JACOBS und HEIDELBERGER dargestellte Präparat (vgl. S. 514) wurde chemotherapeutisch von BROWN und PEARCE geprüft. Dabei erwies es sich als ein gutes Trypanosomenmittel, wirkte aber nur schwach auf Spirochäten (die Dosis tolerata vermochte nicht in allen Fällen Heilung herbeizuführen). Die Nachprüfung durch GIEMSA und MAYEDA ergab übrigens erheblich abweichende Zahlen. Das Tryparsamid hat sich als ein neues wichtiges Mittel bei menschlicher Schlafkrankheit erwiesen. Dagegen ist die Brauchbarkeit bei Neurosyphilis noch nicht hinreichend sicher gestellt. Als Derivat des Atoxyls verursacht es wie dieses nicht selten Schädigungen des Nervus opticus.

Die biologische Prüfung der Salvarsanpräparate.

Staatliche Vorschriften für die Prüfung der als menschliche Heilmittel zugelassenen Salvarsanpräparate bestehen in verschiedenen Ländern. Hier soll nur auf die deutschen Vorschriften eingegangen werden, wobei die Darstellung von KOLLE und LEUPOLD als Grundlage dient. Da die chemischen Prüfungsmethoden bereits im chemischen Teile besprochen sind, sind jetzt nur noch die biologischen, d. h. chemotherapeutischen Prüfungsvorschriften zu erörtern. Einer ausführlichen Darstellung für das Salvarsan schließen sich kurze Hinweise bezüglich der Abweichungen bei den anderen Präparaten an.

Salvarsan.

Feststellung der Giftigkeit. a) Die Prüfung findet an Mäusen und Ratten statt. Die Mäuse sollen ein Durchschnittsgewicht von 15 g, die Ratten ein solches von 150 g haben. Die Auswertung erfolgt durch intravenöse Injektion der sog. Grenzdosen (Schwellenwerte), d. h. solcher Mengen, bei denen ein Teil der Tiere eingehen muß. Die Dosen werden bei Mäusen auf je 20 g, bei Ratten auf je 1 kg Körpergewicht berechnet. Die Beobachtungsdauer beträgt bei Mäusen 3, bei Ratten 6 Tage.

b) Die Herstellung der Lösungen erfolgt mit je 0,2 g des Präparates nach einer genau gegebenen Vorschrift, ähnlich wie bei der Prüfung auf Löslichkeit (vgl. S. 526).

c) Über die anzuwendenden Dosen, die Anzahl der Tiere sowie die vorgeschriebenen Bedingungen vgl. S. 527. Die Injektion der auf 30° erwärmten Lösungen hat langsam in etwa 1/2 Minute zu erfolgen, damit Shockwirkung vermieden wird.

Feststellung der Heilwirkung. a) Die Heilwirkung wird durch Versuche an infizierten Mäusen im Vergleich mit einem Standardsalvarsan geprüft.

b) „Die erforderliche Anzahl Mäuse (24) wird mit einer frisch aus dem Blute einer mit Trypanosomen infizierten Maus hergestellten Aufschwemmung infiziert, die mit 0,85%iger Kochsalzlösung derart verdünnt ist, daß ungefähr 8–10 Trypanosomen in einem Gesichtsfeld bei etwa 400facher Vergrößerung enthalten sind. Jede Maus erhält von dieser Aufschwemmung 0,5 ccm subcutan injiziert. Am nächsten Tage müssen diese Mäuse eine sichere + w.-Infektion aufweisen, d. h. bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes müssen etwa 4 bis 9 Trypanosomen in 40 mikroskopischen Gesichtsfeldern nachzuweisen sein. Bei dieser Infektionsstärke werden die Tiere für die Prüfung auf Heilwirkung verwendet.

9 Mäuse werden mit dem Standardsalvarsan, die gleiche Zahl mit der zur Prüfung gestellten Herstellungsnummer, in beiden Versuchsreihen jeweils mit übereinstimmenden Dosen, intravenös injiziert, und zwar erhalten in beiden Prüfungsreihen immer je 3 Mäuse dieselbe Dosis. Die 6 übrigen Mäuse bleiben unbehandelt als Kontrollen für den Ablauf der Infektion.“

Als Durchschnittsdosen werden angewandt je 1 ccm auf 20 g Maus folgender Verdünnungen: 1:1000—1:7500—1:5000.

„Von allen Tieren wird täglich während einer Beobachtungsdauer von 10 Tagen eine mikroskopische Blutuntersuchung angestellt, wobei mindestens 40 Gesichtsfelder eines aus einem Tropfen Schwanzblut hergestellten Deckglaspräparates ebenfalls bei etwa 400facher Vergrößerung unter Vermerk des Ergebnisses der Zählung durchgesehen werden.“

Der Blutbefund wird folgendermaßen bezeichnet:

+ s. w.	1— 3	Parasiten in 40 Gesichtsfeldern
+ w.	4— 9	„ „ 40 „
+	10—40	„ „ 40 „
++	3— 8	„ „ jedem Gesichtsfeld
+++	9 und mehr	Parasiten in jedem Gesichtsfeld.

c) Eine Herstellungsnummer gilt hinsichtlich ihrer Wirkung als einwandfrei, wenn sie bei der Prüfung dieselbe Wirkung zeigt wie das Standardsalvarsan.

Neosalvarsan.

Feststellung der Giftigkeit (vgl. S. 531).

Feststellung der Heilwirkung. Die Prüfung erfolgt in der gleichen Weise wie beim Salvarsan; die angewandten Verdünnungen sind 1:12000—1:8000—1:5000.

Silbersalvarsan.

Feststellung der Giftigkeit (vgl. S. 535).

Feststellung der Heilwirkung. Wie beim Salvarsan. Angewandte Verdünnungen 1:20000—1:14000—1:8000.

Neosilbersalvarsan.

Feststellung der Giftigkeit (vgl. S. 536).

Feststellung der Heilwirkung. Wie beim Salvarsan. Angewandte Verdünnungen: 1:6000—1:4000—1:2500.

Salvarsan-Natrium.

Feststellung der Giftigkeit (vgl. S. 528).

Feststellung der Heilwirkung. Wie beim Salvarsan. Angewandte Verdünnungen: 1:8000—1:5000—1:2500.

Sulfoxylsalvarsan.

Feststellung der Giftigkeit (vgl. S. 538).

Feststellung der Heilwirkung. Wegen der geringen Wirkung des Sulfoxylsalvarsans auf Trypanosomen wird die Prüfung an Recurrens-Mäusen durchgeführt.

„Die erforderliche Anzahl Mäuse (24) wird mit einer frisch aus dem Blut einer stark recurrensinfizierten Maus hergestellten Aufschwemmung infiziert, die mit 0,85%iger Kochsalzlösung derart verdünnt ist, daß 1—2 Spirochäten im Gesichtsfeld bei etwa 350facher Vergrößerung enthalten sind. Von dieser Aufschwemmung erhalten die Mäuse je 0,2 ccm intraperitoneal injiziert und werden, wenn sie am nächsten Tage eine + w.-Infektion mit etwa 4—9 Spirochäten in 40 Gesichtsfeldern aufweisen, zur Prüfung auf Heilwirkung verwendet.“

Die Bezeichnung des Blutbefundes erfolgt in derselben Weise wie für die Trypanosomeninfektion angegeben.

Das geprüfte Präparat gilt als einwandfrei, wenn es dieselbe Heilwirkung zeigt wie das Standard-Sulfoxylsalvarsan.

Theorie der Salvarsanwirkung.

Es würde den Rahmen und das Thema dieser Darstellung erheblich überschreiten, wenn die zahlreichen Theorien, die über das Wesen der Salvarsanwirkung aufgestellt worden sind, auch nur in kurzer Form referiert werden sollten. Ihre große Zahl beweist, daß es bisher keine gibt, die allen Tatsachen gleichermaßen gerecht würde. So ist denn weitgehende Beschränkung unvermeidlich: außer einer kurzen Darstellung von EHRLICH'S Ansichten soll nur mit wenigen Strichen skizziert werden, in welchen Richtungen sich neuere Auffassungen bewegen.

Für die Entwicklung von EHRLICH'S chemotherapeutischen Theorien ist sein wissenschaftlicher Werdegang von fundamentaler Bedeutung. Von jeher hatten ihn Fragen der Verteilung und Fixierung von Arzneistoffen im Organismus

interessiert; seine Farbstoffstudien brachten ihm reiches Material für diese Gruppe von Problemen. Zum anderen aber entwickelte er bei seinen immunbiologischen Arbeiten Vorstellungen, deren großer heuristischer Wert ihn veranlaßte, sie in abgewandelter Form auch für seine chemotherapeutischen Forschungen als leitende Gedanken voranzustellen.

Während die Immunkörper nach EHRlich's Bezeichnungsweise ausgesprochen *monotrop* wirken, d. h. nur den Parasiten beeinflussen, ohne die Zellen und Gewebe des Wirtsorganismus zu schädigen oder von ihnen gebunden zu werden, ist ein solches Verhalten für ein synthetisch hergestelltes Heilmittel ein Idealzustand, der wohl kaum zu erreichen ist. Wir werden es also stets mit einer *Polytropie* zu tun haben, und als praktisches Ziel muß man sich damit begnügen, durch chemische Variation eines geeigneten Grundkörpers es dahin zu bringen, daß die Verwandtschaft zum Erreger (die *Ätiotropie*) diejenige zum Wirtsorganismus (*Organotropie*) möglichst weitgehend übertrifft. Als Maßstab für das Verhältnis dieser beiden Faktoren dient der *chemotherapeutische Quotient*. Im Sinne seiner *Rezeptoretheorie* der Antikörperwirkung stellte EHRlich den Begriff der *Chemozeptoren* auf als Sinnbild derjenigen Funktionen des Protoplasmas, mittels deren es mit bestimmten Gruppen des Chemikals in Reaktion tritt. Durch geeignete Auswahl dieser Gruppen läßt es sich erreichen, daß infolge der verschiedenartigen Verteilung dieser Chemozeptoren nach Menge bzw. „*Avidität*“ im Parasitenprotoplasma einerseits, im Protoplasma der Wirtszellen andererseits, eine elektive Wirkung, als Ersatz für die Spezifität der Immunkörper, erzielt wird.

Einen Anlaß, bestimmte (einfache) chemische Gruppen eines Heilmittels für eine Wechselwirkung nach Art einer chemischen Reaktion mit differenzierten Funktionen des Protoplasmas, eben den Chemozeptoren, verantwortlich zu machen, sah EHRlich in besonderem Maße in der Erscheinung der *Arzneifestigkeit*. Diese Veränderung des biologischen Verhaltens bestimmten Giften gegenüber läßt sich besonders leicht bei Trypanosomen erzeugen, und sie ist nicht nur durch die Vererbbarkeit über viele Generationen (durch viele Passagen hindurch) ausgezeichnet, sondern vor allem dadurch, daß dabei eine weitgehende Spezifität zu beobachten ist. Diese Spezifität zeigt sich darin, daß ein Trypanosomenstamm, der gegen Arsenikalien gefestigt ist, gegenüber einer anderen Gruppe chemotherapeutischer Substanzen, etwa Farbstoffen der Triphenylmethanreihe, eine unveränderte Empfindlichkeit aufweist. Den Mechanismus der Arzneifestigkeit erklärt EHRlich nun so, daß bei diesem Vorgang eine Aviditätsverminderung der auf die arsenhaltigen Gruppen eingestellten Chemozeptoren des Trypanosomen-Protoplasmas eingetreten ist.

Wenn wir uns mit dieser ganz flüchtigen Skizzierung der Grundauffassungen EHRlich's begnügen wollen, müssen doch zwei Punkte noch kurz erwähnt werden. Der eine ist die häufig zu beobachtende Diskrepanz zwischen der Wirkung *in vitro* und *in vivo*. Diese Tatsache, daß also ein Mittel die Parasiten im Reagensglas nicht abtötet, dagegen am infizierten Tier eine Heilwirkung hervorruft, wird von vielen Forschern als Beweis für eine sog. *indirekte Wirkung* angesehen, ohne daß damit im einzelnen immer konkrete Anschauungen über den Mechanismus dieses Vorganges entwickelt werden. EHRlich trat in solchen Fällen für die Annahme einer modifizierten direkten Wirkung ein, d. h. er vermutete, daß der Arzneistoff erst im Organismus des Wirtes in eine andere Form übergeführt wird, die dann direkt auf den Erreger wirkt. Daneben spielt offenbar in vielen Fällen eine Beeinflussung der Abwehrkräfte des Organismus durch das Heilmittel eine wichtige Rolle, indem entweder ein Teil der Parasiten zunächst abgetötet wird, deren freiwerdende Giftstoffe Antikörperbildung bewirken, oder indem das Mittel selbst die immunkörperbildenden

Zellen stimuliert. Den erstgenannten Vorgang bezeichnete EHRLICH als „*Ictus immunisatorius*“ und maß ihm eine große Bedeutung für die chemotherapeutische Heilwirkung bei.

Beim Salvarsan und anderen aromatischen Arsenverbindungen lag es nun nahe, die am Benzolkern haftenden Seitenketten als diejenigen Gruppen anzusehen, die mit spezifischen Chemozeptoren in Reaktion treten. Die in Orthostellung zueinander stehenden Amino- und Hydroxylgruppe faßte EHRLICH als eine Einheit auf, der ein bestimmter Chemozeptor der Spirochätenzelle entsprechen sollte. Die Art der Reaktion betrachtete er als eine einfache Verankerung und bezeichnete dementsprechend die beiden Gruppen als *haptophore*. Es lag nahe, andererseits die Arsenogruppe als das eigentlich abtötende Agens, als die *toxophore* Gruppe anzusehen. Somit ergibt sich folgendes Bild: Mit Hilfe des Orthoamidophenolozeptors wird zunächst das Salvarsan am Spirochäten-Protoplasma verankert; dann tritt die toxophore Arsenogruppe in Aktion und bewirkt die Abtötung des Parasiten.

Gegen die Auffassung, daß die „toxophore“ Arsenogruppe des Salvarsanmoleküls eine direkte Giftwirkung auf die Parasiten ausübt, sind aber eine Reihe von Einwänden erhoben worden. Besondere Bedeutung kommt der Feststellung zu, daß die Einwirkung des Salvarsans *in vitro* wie *in vivo* erst nach einer gewissen Latenzzeit eintritt. Diese seit langem bekannte und oft bestätigte Tatsache ist vor allem durch die Versuche von VOEGTLIN und SMITH (a) in ein besonderes Licht gerückt worden. Diese Forscher fanden nämlich, daß von allen untersuchten Typen aromatischer Arsenverbindungen nur die Arsenoxyde (R. As:O) imstande sind, im Reagensglas wie im Tierkörper eine schon *nach wenigen Minuten* nachweisbare Giftwirkung auf die Spirochäten auszuüben. Dagegen lassen die Arsenobenzole erst nach einigen Stunden einen therapeutischen Effekt am infizierten Tier erkennen, und die Arsinsäuren weisen eine noch längere Latenz auf.

Für die Beurteilung von Versuchen mit Arsenoxyden ist nun aber folgendes Moment von großer Bedeutung. Die Arsenobenzole der Salvarsanreihe erfahren bekanntlich beim Stehen ihrer Lösungen an der Luft, viel schneller noch beim Durchleiten von Sauerstoff, eine chemische Veränderung, die mit einer Erhöhung der Toxizität einhergeht. Nach dem Vorgange von EHRLICH und BERTHEIM (d) wurde angenommen, daß diese Veränderung in einer Oxydation zu dem entsprechenden Arsenoxyd bestände. MASCHMANN hat aber darauf hingewiesen, daß diese Auffassung nicht hinreichend begründet sei, und durch eigene Untersuchungen gezeigt, daß die oxydierende Wirkung des molekularen Sauerstoffes ganz überwiegend an der Aminophenol-Gruppierung angreift, während das Entstehen von Arsenoxyden überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte. Es verlieren daher alle diejenigen Untersuchungen über die biologische Bedeutung der Arsenoxyde ihre Beweiskraft, die mit oxydierten alkalischen Salvarsanlösungen ausgeführt worden sind. Die ersten entscheidenden Versuche von VOEGTLIN und SMITH sind mit synthetisch dargestellten Arsenoxyden gemacht worden und behalten daher ihre Bedeutung. Spätere Untersuchungen dieser Autoren sowie auch solche von SIMIČ unterliegen jedoch dem genannten Einwand.

Aus den Arbeiten von VOEGTLIN und SMITH ergibt sich also mit großer Wahrscheinlichkeit, daß wir den Arsenoxyd-Rest (AsO-) als die für Trypanosomen und Spirochäten eigentlich toxische Gruppe anzusehen haben. Über die Art und Weise, wie diese Giftwirkung im einzelnen verläuft, hat VOEGTLIN in Zusammenhang mit DYER und LEONARD sehr originelle Vorstellungen zu begründen versucht. Auf Grund der großen Verwandtschaft des Arsens zum Schwefel kam er zu der Vermutung, daß bei der Salvarsanwirkung eine chemische

Reaktion zwischen dem entstehenden Aminophenolarsenoxyd und gewissen Sulfhydryl-, d. h. die SH-Gruppe enthaltenden, Verbindungen der maßgebende Faktor sei. Bekanntlich hatte HOPKINS im Jahre 1921 das Glutathion aus tierischen Geweben und auch aus Hefe isoliert und damit die von HEFFTER u. a. in den Geweben vermutete Sulfhydrylverbindung aufgefunden. Die besondere Bedeutung dieses Stoffes für die Oxydationsvorgänge in den Zellen hatte HOPKINS durch weitere Untersuchungen mit DIXON aufgedeckt. Wie VOEGTLIN zeigen konnte, wird durch Sulfhydrylverbindungen die parasitotrope sowohl wie die organotrope Wirkung des Aminophenolarsenoxyds stark abgeschwächt. Andererseits ließ sich das Vorhandensein von Sulfhydrylgruppen in der Leibessubstanz der Trypanosomen nachweisen. VOEGTLIN diskutiert die Möglichkeit verschieden hoher Konzentration der Sulfhydrylverbindungen in den Parasiten- und Säugetierzellen, die bei Annahme einer geringeren Höhe in den Trypanosomen die größere Empfindlichkeit der letzteren gegenüber dem Arsenikale plausibel erscheinen ließen.

Auf eine Diskussion des Für und Wider der VOEGTLINSchen Hypothese kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Auf jeden Fall ist auch eine andere Deutung der Befunde durchaus möglich. R. L. MAYER hat mit Recht darauf hingewiesen, daß derselbe chemische Stoff im tierischen Organismus, je nach der gewählten Art, sich qualitativ und quantitativ ganz verschieden verhalten kann, und daß für das vorliegende Problem Versuche an verschiedenen Tierarten nach Infektion mit dem gleichen Spirochätenstamme wichtige Aufschlüsse liefern könnten. In vitro-Versuche zeigten, daß die Reaktionsgeschwindigkeit des Neosalvarsans gegenüber verschiedenen Hämoglobinantypen große Unterschiede aufweist. Ferner ergaben systematische Toxizitätsprüfungen an Mäusen und Paramaecien, daß bei der Oxydation neben der sehr bald einsetzenden Veränderung der Aminophenolgruppierung (vgl. die gleichzeitigen und unabhängigen Versuche von MASCHMANN!) auch eine Arsenoxydbildung stattzufinden scheint, die erst später merklichere Grade erreicht.

Von anderen Auffassungen über das Wesen der Salvarsanwirkung sind von besonderer Bedeutung noch diejenigen, welche eine aktive Mitwirkung des erkrankten Organismus bei der Abtötung der Parasiten annehmen. Für diese Ansicht sprechen z. B. die Beobachtungen von KRANTZ, der in Recurrens-Mäusen, die mit heilenden Dosen von Neosalvarsan behandelt und zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion des Mittels getötet waren, noch tagelang lebende Spirochäten fand, während die am Leben gebliebenen Kontrollen parasitenfrei wurden.

Im einzelnen läßt sich die Mitwirkung des Organismus beim Zustandekommen des Heileffektes noch in verschiedener Weise denken. Es kann ein Zusammenwirken in der Form stattfinden, daß Organismus und Heilmittel nach verschiedenen Prinzipien den Erreger angreifen; das Arsenobenzol etwa durch eine direkte toxische Wirkung des daraus entstehenden Arsenoxyds, das an der Parasitenzelle verankert wird, und der erkrankte Organismus durch Immunstoffe. Daß neben der Wirkung des Chemotherapeuticums auch Immunvorgänge einherlaufen können, würde noch kein hinreichender Grund dafür sein, dieser Tatsache für die theoretische Erklärung eine besondere Bedeutung beizumessen; aber manche Momente sprechen dafür, daß die Immunvorgänge durch die Wirkung des chemotherapeutischen Mittels in charakteristischer Weise beeinflusst werden. EHRLICH selbst hat diesen Fragen von jeher großes Interesse entgegengebracht und sehr einleuchtende Vorstellungen über die Art dieses Zusammenwirkens entwickelt. Danach soll durch die Wirkung des Heilmittels zunächst ein Teil der Erreger abgetötet werden, deren freiwerdende Endotoxine dann eine reaktive vermehrte Bildung von Antikörpern bewirken („*Ictus immunisatorius*“, s. o.). Vielleicht wirken die chemotherapeutischen Stoffe

in manchen Fällen aber auch direkt stimulierend auf die immunkörperbildenden Zellen ein.

Sehr interessant sind Befunde von KROÓ an mit Recurrens-Spirochäten infizierten Mäusen, wonach die therapeutische Beeinflußbarkeit durch Salvarsan umso größer ist, je virulenter der infizierende Stamm.

Eine andere Art des Zusammenwirkens von Heilmittel und Organismus, die gerade in jüngster Zeit im Brennpunkt des Interesses steht, läßt sich in der Weise denken, daß durch die aktive Tätigkeit bestimmter Zellen des erkrankten Organismus eine chemische Umwandlung des wirksamen Stoffes oder aber eine besondere Regelung der Verteilung und des Umlaufes herbeigeführt und dadurch erst der richtige therapeutische Effekt ermöglicht wird. In gewissem Sinne finden sich in den Ansichten VOEGTLINs bereits Anklänge an eine derartige Auffassung, und auch auf die Arbeiten SCHUMACHERs wäre hier hinzuweisen. Aber in besonders ausgeprägter Form sind solche Gedankengänge in Arbeiten aus jüngster Zeit entwickelt, die den Zellen des *retikulo-endothelialen Systems* eine besondere Bedeutung für das Zustandekommen der chemotherapeutischen Wirkung, im besonderen der Salvarsanwirkung, zuzuweisen versuchen.

Daß die Histiocyten eine besondere Speichermöglichkeit für das Salvarsan und andere Arsenbenzole besitzen, ist schon früher von verschiedenen Autoren, z. B. von SCHLOSSBERGER, betont worden. Nun scheint nach den Ergebnissen von KRITSCHIEWSKI und seinen Mitarbeitern, von JUNGBLUT sowie von FELDT und SCHOTT den Zellen des gesamten retikulo-endothelialen Systems, auch eine wichtige *aktive Rolle* für das Zustandekommen der Salvarsanwirkung zuzufallen. Nach den übereinstimmenden Befunden dieser Forscher wird nämlich die chemotherapeutische Wirkung weitgehend abgeschwächt, unter geeigneten Bedingungen sogar aufgehoben, wenn das genannte System ganz oder teilweise außer Funktion gesetzt wird. Das experimentelle Mittel, um diese Funktionsminderung zu bewirken, ist die Milzexstirpation, eventuell in Verbindung mit der sog. „Blockade“; weniger erfolgreich ist die Blockade allein. Da nach den Versuchen von FELDT und SCHOTT die Herabsetzung des Heileffektes bei ganz verschiedenen chemotherapeutischen Mitteln zu beobachten ist, liegt die Vermutung nahe, daß das Wesentliche dieser eigenartigen Befunde in einer für das Zustandekommen der Wirkung bedeutsamen *Regelung der Verteilung* des Chemikals zu suchen ist. Für die Beurteilung der Erscheinung ist zu berücksichtigen, daß auch die Abwehrkräfte des Körpers durch die gleichen Eingriffe geschwächt werden, so daß dem Retikulo-Endothel auch für die Immunitätsvorgänge eine grundlegende Bedeutung zuerkannt werden muß. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, wieweit es sich bei diesen beiden Effekten etwa um ein und denselben Vorgang handelt.

C. Pharmakologischer Teil.

Zu den für die Salvarsantherapie wichtigen experimentellen Grundlagen gehören auch die Ergebnisse pharmakologisch-toxikologischer Untersuchungen. Sie beschäftigen sich nach EHRLICHs Terminologie mit der Analyse der organotropen Wirkung. Da diese auch für die chemotherapeutische Beurteilung von grundlegender Bedeutung ist, finden sich viele Angaben pharmakologischer Art schon im voraufgehenden Teile verzeichnet, vor allem auch die Angaben der wichtigen Dosen. So bleibt noch ein kurzer Überblick über die fundamentalen Tatsachen der Pharmakologie des Salvarsans und seiner nächsten Verwandten. Dabei werden vor allem auch die Fragen der Resorption, Verteilung und Ausscheidung zusammenhängend zu erörtern sein.

Pharmakologische Wirkung der anorganischen Arsenverbindungen.

Da die pharmakologische Wirkung der organischen Arsenverbindungen zum großen Teile so zu erklären ist, daß im tierischen Körper Aufspaltung eintritt und dadurch entstehende anorganische Arsenverbindungen ihre typischen Giftwirkungen entfalten, ist es wohl angezeigt, die Toxikologie des anorganisch gebundenen Arsens in ihren Grundzügen zu skizzieren. Dabei kann man sich auf eine Betrachtung der *arsenigen Säure* (bzw. ihrer Salze) beschränken, da durch diese das Bild der Arsenvergiftung in besonders charakteristischer Form hervorgerufen wird. Die *Arsensäure*, an die mit Bezug auf die Wirkungen der Arsinsäuren auch zu denken wäre, scheint nur dadurch toxisch zu wirken, daß sie teilweise im Organismus zu arseniger Säure reduziert wird, während der pharmakologisch so interessante Arsenwasserstoff besondere Verhältnisse zeigt, die in diesem Rahmen weniger von Interesse sind.

Bei der *akuten Vergiftung* sind drei Komponenten im Symptomenbild vorherrschend: Die Wirkung auf das *Nervensystem*, die Wirkung auf den *Verdauungstractus* und schließlich die Wirkung auf das *Blutgefäßsystem*. Die Wirkung auf das Nervensystem äußert sich als Lähmung vornehmlich der zentralen Teile, so daß Bewußtlosigkeit und Koma eintritt und bei sehr hohen Dosen zuletzt auch die lebenswichtigen Zentren des verlängerten Markes ergriffen werden. Die Wirkung auf den Magendarmkanal ist nicht an die perorale Zufuhr gebunden, sondern tritt ebenso nach parenteraler auf. Die hervortretenden Symptome sind starke Schmerzen, Erbrechen und choleraartige Durchfälle. Die Gefäße der Splanchnicus-Gebietes werden maximal erweitert, so daß das Blut sich in den Mesenterialvenen ansammelt und als Folge davon der arterielle Blutdruck stark absinkt.

Bei *chronischer Vergiftung* tritt die Gefäßwirkung in Form einer ausgesprochenen *Capillarschädigung* deutlich in Erscheinung und führt zu Entzündungen der Schleimhäute sowie zu Exanthemen. Außerdem sind *motorische Lähmungen* häufig, die sich jedoch experimentell am Tier nur ausnahmsweise hervorrufen lassen. Die Wirkung auf den Stoffwechsel äußert sich durch Abmagerung und schließlich Kachexie, während bekanntlich therapeutische Dosen von Arsenikalien den Stoffwechsel günstig beeinflussen und den Ansatz befördern.

Die akut tödlichen Dosen sind für eine ganze Reihe von Tierarten festgestellt worden. Für perorale Gaben weisen die Angaben zum Teil erhebliche Schwankungen auf. Hier kommt es eben sehr auf die jeweiligen Resorptionsbedingungen an. Bei intravenöser Zufuhr sind die sicher tödlichen Dosen von Arsenik (As_2O_3) für Kaninchen 0,007 g pro kg, für Hunde 0,005 g pro kg, für Meerschweinchen subcutan 0,0068 g und für Mäuse bei gleicher Applikation 0,011–0,013 g pro kg (zitiert nach der Zusammenstellung bei HEFFTER und KEESER). Die Mäuse zeigen also eine nicht unerheblich größere Resistenz gegen anorganisches Arsen als andere Tiere.

Die Ausscheidung des anorganischen Arsens findet hauptsächlich durch die Nieren und den Darm statt. Auch Ausscheidung durch die Galle ist sicher nachgewiesen, aber geringfügig. Bei Organuntersuchungen findet sich prozentual der höchste Gehalt in Leber und Nieren.

Organische Arsenverbindungen.

Die organischen Verbindungen des Arsens, deren Struktur, wie im ersten Teile gezeigt wurde, sehr mannigfaltig ist, besitzen natürlich auch eine sehr verschiedenartige biologische Wirkung. Trotzdem finden sich im Wirkungsbilde dieser Stoffe gewisse übereinstimmende Züge, die auch dem Bilde der

Vergiftung durch organisches Arsen eigentümlich sind. Große Unterschiede zeigen sich natürlich in der Verteilung im Organismus sowie in der größeren oder geringeren Leichtigkeit, mit der das Arsen abgespalten wird. Ist letzteres sehr fest gebunden und ist die Verbindung in neutralem Medium leicht löslich, so kann die Toxizität solcher Stoffe außerordentlich gering sein, wie man etwa am Beispiel der kakodylsauren Salze sieht. Wegen der großen Löslichkeit sind überhaupt die Arsinsäuren verhältnismäßig wenig giftig.

Die überwiegende Mehrzahl der organischen Arsenverbindungen ist, berechnet auf den Arsengehalt, weniger giftig als Arsenik. Sehr brauchbare Vergleichszahlen haben die Untersuchungen von VOEGTLIN und SMITH (a) sowie von VOEGTLIN und THOMPSON geliefert. Die Versuchstiere waren Ratten, und die Dosen sind umgerechnet auf Kubikzentimeter einer $\frac{1}{100}$ Äquivalentlösung (berechnet auf Arsen) pro kg Körpergewicht. Die tödlichen Mindestdosen sind für einige wichtige Arsenverbindungen nachstehend aufgeführt:

Arsenige Säure	7,0 ccm	Arsanilsäure	150,0 ccm
Methylarsenoxyd	3,75 „	Arsacetin	750,0 „
Phenylarsenoxyd	3,75 „	Aminophenolarsinsäure	225,0 „
Arsensäure	50,0 „	Arsenophenylglycin	75,0 „
Methylarsensäure	375,0 „	Salvarsan	53,2 „
Kakodylsäure	1000,0 „	Neosalvarsan	96,5 „
Aminophenolarsenoxyd	10,0 „		

Giftiger als arsenige Säure sind also nur einige Verbindungen aus der Gruppe der Arsenoxyde; die Arsinsäuren und die Arsenobenzole sind dagegen wesentlich weniger giftig. Bei den Arsenoxyden beruht die hohe Giftigkeit vielleicht darauf, daß sie besonders leicht in empfindliche Gewebe eindringen, wo dann Arsen in anorganischer Form abgespalten wird.

Eine ausführlichere Darstellung der pharmakologischen Forschungsergebnisse wird im folgenden nur für das Salvarsan und seine nächsten Derivate gegeben; die anderen Verbindungen sind entweder noch nicht gründlich bearbeitet oder beanspruchen in diesem Rahmen kein besonderes Interesse. Nur ein Punkt soll hier kurz erwähnt werden, nämlich die Wirkung des *Atoxyls* auf den *Sehnerven*. Die häufig schon nach therapeutischen Dosen auftretenden Schädigungen des Opticus, die zu ernststen Sehstörungen und sogar Erblindungen führten, haben bekanntlich den Nutzen dieses Mittels bei menschlicher Schlafkrankheit sehr beeinträchtigt. Es scheint sich hier um einen pharmakologischen Effekt zu handeln, der an die Kombination von einer Aminogruppe mit einem Arsenrest in para-Stellung am Benzolring gebunden ist. Jedenfalls fanden YOUNG und LOEWENHART bei allen untersuchten Verbindungen dieser Art entsprechende Läsionen bei experimenteller Vergiftung (Kaninchen), während diese bei solchen Stoffen fehlten, die eine Aminogruppe in ortho- oder meta-Stellung enthielten.

Pharmakologie des Salvarsans.

Allgemeine Toxizität. Über die erträglichen, giftigen und tödlichen Dosen finden sich im chemotherapeutischen Teile ausführliche Angaben. Hier mag nachgetragen werden, daß durch verschiedene Zusätze die Toxizität herabgesetzt werden kann. In diesem Sinne soll nach v. SCHUBERT sowie SPIETHOFF Serumzusatz wirken, und auch Kalksalze sollen denselben Effekt haben (SPIETHOFF und WIESENACK). Wie SCHUMACHER gezeigt hat, beruht diese Erscheinung auf der Entstehung der freien Salvarsanbase. Einen ähnlichen Einfluß übt der Zusatz von Gelatine aus, wobei kolloidchemische Faktoren eine Rolle spielen. Wie FREUNDLICH, STERN und ZOCHER gezeigt haben, treten Salvarsan und Neosalvarsan in ihren Lösungen als Semikolloide auf, d. h. es sind darin sowohl

molekular- wie kolloiddisperse Anteile vorhanden. Demgemäß wird der physikalisch-chemische Zustand dieser Lösungen durch Schutzkolloide in einem Sinne beeinflusst, der sich auch auf die Toxizität auswirkt.

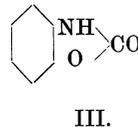
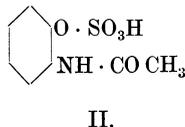
Über die entgiftende Wirkung des Zusatzes verschiedener Zuckerarten zu Lösungen von Arsenobenzolen hat KOLLE (g) eingehende Versuche angestellt, aus denen hervorgeht, daß die verschiedenen Stoffe sich dabei nicht einheitlich verhalten. Nebenbei sei erwähnt, daß die französischen Präparate Eparsénan und Glucarsénan chemische Verbindungen glucosidischer Art der Salvarsanbase mit Traubenzucker darstellen.

Verteilung im Organismus und Ausscheidung. Die Frage der *Resorption* ist für das *Salvarsan* und *Neosalvarsan* von geringer Bedeutung, da diese Heilmittel nur in Form der intravenösen Injektion angewendet werden. Für die intramuskuläre Anwendung kommen neuerdings besonders Myosalvarsan und Sulpharsphenamine in Betracht. Wenn es auch bei diesen Präparaten offenbar nicht zu so ausgesprochener Depotbildung kommt, wie dies beim Altsalvarsan der Fall ist, so dauert die vollständige Resorption doch eine gewisse Zeit, was sich in den Versuchen von VOEGTLIN, JOHNSON und DYER in einer verzögerten Wirkung bemerkbar machte.

Die perorale Zufuhr kann hier ganz übergangen werden. Für die Arsenobenzole kommt diese Methode kaum in Betracht, und über die Resorption von Arsin säuren (Stovarsol) liegen noch keine hinreichend sichergestellten Angaben quantitativer Art vor.

Die Fragen der *Verteilung* des Salvarsans und seiner Derivate im Organismus und ihrer *Ausscheidung* werden dadurch recht kompliziert, daß es für den Nachweis dieser Substanzen keine einfachen Reaktionen gibt. Ob man Arsen nachweist bzw. quantitativ bestimmt, oder Farbreaktionen ausführt, welche auf der Aminophenol-Gruppierung basieren, schließlich die Formaldehydkomponente des Neosalvarsans analytisch verwertet — in keinem Falle lassen sich die Ergebnisse auf die Grundsubstanz unmittelbar beziehen. Die größte Bedeutung kommt zweifellos den Arsenbestimmungen zu, da die für die organotrope wie parasitotrope Wirkung maßgebenden Stoffe dieses Element enthalten müssen. Dagegen sind rein qualitative Angaben, etwa über das Vorkommen von Arsen im Urin, nur sehr bedingt verwertbar, vor allem weil bei der großen Empfindlichkeit der gebräuchlichen Methoden zufällig anwesende geringe Arsenmengen (etwa aus der Nahrung) leicht zu falschen Schlüssen führen können.

Ein Weg, um über das Schicksal eines Heilmittels im Körper Näheres zu erfahren, ist die sorgfältige Aufarbeitung der Ausscheidungen, in erster Linie des Harnes, auf Produkte des Um- und Abbaus. Für das Salvarsan hat SIEBURG diesen Weg eingeschlagen. Dabei ließ sich unverändertes Salvarsan im Harn nicht nachweisen. Von Produkten, welche dem Ausgangsmaterial verhältnismäßig am nächsten standen, sind die Aminophenolarsinsäure und die Phenolarsinsäure zu nennen. Ein großer Teil des zugeführten Salvarsans wird aber offenbar unter Arsenabspaltung weiter verarbeitet, so daß von dem mit dem Urin ausgeschiedenen Arsen etwa ein Viertel in anorganischer Bindung vorliegt. Der aromatische Anteil des Moleküls wird nach bekannten Gesetzen entgiftet und ausgeschieden. Dementsprechend fand SIEBURG p-Aminophenol (I), o-Acetaminophenolschwefelsäure (II) und Oxycarbanil (III).



Viele Untersuchungen über Verteilung und Ausscheidung sind mit Hilfe der ABELINSchen Reaktion durchgeführt worden. Diese beruht darauf, daß Salvarsan nach Diazotierung seiner Aminogruppen mittels Natriumnitrit und Salzsäure in bekannter Weise mit alkalischer Resorcinlösung zu einem roten Farbstoff kuppelt. Da diese Reaktion auf das Vorhandensein einer aromatischen Aminogruppe gegründet ist, ist der positive Ausfall nur für diese, nicht für unverändertes Salvarsan beweisend — nur ein negativer Ausfall ist natürlich eindeutig. Immerhin ist der Befund von ABELIN (a, b, c), daß seine Reaktion fast unmittelbar nach der intravenösen Reaktion im Harn positiv ausfällt, wohl kaum anders zu deuten, als daß tatsächlich unverändertes Salvarsan in gewissen Mengen durch die Nieren ausgeschieden wird. Andererseits zeigt die Tatsache, daß die Reaktion nach 5–6 Stunden meist negativ wird, an, daß dann sicher kein Salvarsan im Harn mehr vorhanden ist. Weitere Schlüsse lassen sich aber aus diesen Befunden nicht ziehen. Daß nach Salvarsaninjektion Arsen im Harn länger ausgeschieden wird als Substanzen, welche positive ABELINSche Reaktion geben, geht aus den Untersuchungen von AUTENRIETH und TÄEGE sowie von DEL BAERE hervor.

Es ist schon seit langem bekannt, daß Salvarsan selbst oder arsenhaltige Abbauprodukte durch den Darm ausgeschieden werden. Den Anteil der Leber einerseits und der Darmschleimhaut andererseits an dieser Ausscheidung hat KURODA unter Ausschaltung der Fehlerquellen früherer Untersucher durch Arsenbestimmungen zu ermitteln gesucht. Dabei ergab sich eine 10mal größere Ausscheidung durch die Leber als durch den Darm. In Einklang mit diesen Befunden steht die früher erwähnte Speicherung des Salvarsans durch die Zellen des retikulo-endothelialen Systems.

Aus dem peripheren *Blute* verschwindet das Salvarsan nach der Injektion ziemlich rasch. Mittels der ABELINSchen Reaktion fanden SCHREUS und HOLLÄNDER nach drei Stunden kein Salvarsan mehr; Arsenbestimmungen ergaben schon innerhalb einer Stunde Abfall der Konzentration auf einen geringen, dann gleichbleibenden Wert. Die starken Ausflockungen, die saure Salvarsanlösungen im *Blute* hervorrufen, haben im Beginn der Salvarsanära großes Interesse erregt (vgl. z. B. L. MICHAELIS). Bei Anwendung alkalischer Lösungen sind sie viel geringfügiger. Erwähnung verdient noch die von FLEIG u. a. untersuchte Herabsetzung der Gerinnbarkeit des *Blutes*.

Wirkung auf die inneren Organe. Für die therapeutische Praxis ist von großem Interesse die Frage nach der Wirkung des Salvarsans auf die *Leber*. Die Deutung der klinischen Befunde ist sehr schwierig wegen der häufigen Mitbeteiligung der Leber an der luischen Infektion. Wie ja aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, nimmt die Leber durch ihre Sternzellen an der Speicherung des Salvarsans teil und ist außerdem auch hervorragend an der Ausscheidung der Arsenbenzole beteiligt. Daraus läßt sich schließen, daß sie zu den einer Schädigung am meisten ausgesetzten Organen gehört. Pathologisch-anatomisch hat ULLMANN (a, b) fettige Degeneration der Leber nach toxischen Salvarsandososen nachgewiesen; bei gut erträglichen Dosen fand dieser Forscher erhebliche Grade von Urobilinurie. KARTAMINSCHEW beobachtete das Auftreten von Leberlipase im *Blute* kurz nach der Injektion und schloß daraus auf eine Funktionsstörung.

Bezüglich der *anderen Organe* sollen mit wenigen Worten die wichtigsten Punkte erwähnt werden. Den Einfluß auf die *Niere* untersuchten RAIZISS und BROWN bei Kaninchen. Sie fanden keine Schädigung nach wiederholten therapeutischen Gaben. Dagegen verursachten hohe Dosen akute Nephritis, die in 10–16 Tagen ausheilte. Am *Froschherzen* fand JACOBSON auf Zusatz geringer Neosalvarsanmengen zur Durchspülungsflüssigkeit Zunahme der diastolischen

Füllung und entsprechend eine negativ inotrope Wirkung. Am ganzen Tier bzw. Menschen ist ebenfalls Erweiterung besonders des rechten Herzens mit Steigerung des Blutdrucks im Lungenkreislauf beobachtet worden (ULLMANN u. a.). Das Absinken des peripheren Blutdrucks ist hauptsächlich durch direkte Wirkung auf die Gefäße zu erklären; die Vasodilatation soll nach BUSACCA durch Lähmung des Sympathicus hervorgerufen werden; auch die sog. „Nitritkrisen“ sucht dieser Autor aus der gleichen Ursache zu erklären. Die Schädigung der Atmung durch große Dosen ist wohl ebenfalls durch Beeinflussung des vegetativen Nervensystems zu erklären. — Am *Magendarmkanal* kann es zu katarrhalischen Erscheinungen kommen.

In die *Gehirnsubstanz* geht Salvarsan bekanntlich bei intravenöser Zufuhr nicht über; dagegen konnten VOEGTLIN, SMITH, DYER und THOMPSON nach sehr hohen Dosen von Salvarsan, Neosalvarsan oder Silbersalvarsan diese Substanzen bei Kaninchen im Zentralnervensystem nachweisen. Man kann diesen Befund wohl am besten im Sinne von NEUBURGER als Folge einer funktionellen Schädigung der Capillarendothelien deuten, die sich bei vielen Tieren nach letalen Dosen in Form von Hämorrhagien kundtut.

Auf die vermutliche Ursache der bei Menschen gelegentlich auftretenden *Idiosynkrasien* soll hier nicht näher eingegangen werden, da deren Aufklärung im wesentlichen der klinischen Beobachtung überlassen werden muß.

L i t e r a t u r.

- ABELIN, J.: (a) Über eine neue Methode, das Salvarsan nachzuweisen. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1002 u. 1566. (b) Beginn und Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin nach intravenöser Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1771. (c) Über das Verhalten des Neosalvarsans und des Salvarsans im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 75, S. 317. 1914. — ALBERT, A.: Neue Arsenpräparate zur Bekämpfung protozoischer Parasiten, insbesondere der Spirochäten. Klin. Wochenschr. 1924. S. 2184. — ARNING, E.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Arsenpräparat „Albert 102“. Klin. Wochenschr. 1924. S. 2135. — AUGER, V.: (a) Alcoylation systématique de l'arsenic. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 137, p. 925. 1903. (b) Sur l'étherification de l'anhydride arsénieux par les alcools et les phénols. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 143, p. 907. 1906. — AUTENRIETH, W. und H. TAEGE: Über Ausscheidung und Bestimmung des Salvarsans im Harn. Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 1479. — DEL BAERE, L. I.: Das Schicksal des Neosalvarsans im menschlichen Körper nach intravenöser Injektion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 48, S. 31. 1925. — BART, H.: (a) Über die Synthese aromatischer Arsinsäuren. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 429, S. 55. 1922. (b) Zwei neue Synthesen des 3,3'-Diamido-4,4'-dioxyarsenobenzols (sog. Salvarsanbase). Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 429, S. 113. 1922. — BAUER, H.: Kolloidchemische Studien in der Salvarsanreihe. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie u. d. Georg-Speyer-Hause. Bd. 8, S. 45. 1919. — BAUER, H. und L. BENDA: Chemie der organischen Arsenverbindungen. In KOLLE-ZIELER, Handbuch d. Salvarsantherapie. Bd. 1. Berlin-Wien 1924. — BÉCHAMP, A.: Action de la chaleur sur l'arséniate de l'aniline. Bull. de la soc. de chim. Tome 5, p. 518. 1863. Zitiert nach BERTHEIM, Handbuch der organischen Arsenverbindungen. — BENDA, L.: (a) Über die 4-Amino-3-oxyphe-nylarsinsäure und deren Reduktionsprodukte. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 44, S. 3578. 1911. (b) Zitiert nach BAUER und BENDA, Chemie der organischen Arsenverbindungen. S. 439. — BERTHEIM, A.: (a) Eine isomere Aminophenylarsinsäure. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 41, S. 1655. 1908. (b) Nitro- und Aminoarsanilsäure. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 44, S. 3093. 1911. (c) Handbuch der organischen Arsenverbindungen. Stuttgart 1913. BINZ, A.: Zur Kenntnis des Silbersalvarsans. IV: A. BINZ, H. BAUSCH und E. URBSCHAT: Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 38, S. 740. 1925. — BINZ, A. und H. BAUER: Über die Einwirkung von Sublimat auf Salvarsan und Neosalvarsan. Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 34, S. 261. 1921. — BLUMENTHAL, F.: (a) Über die Anwendung des Atoxyls in der inneren Medizin. Med. Klinik. 1907. S. 319. (b) Über den Nachweis und den Gang der Ausscheidung des Atoxyls im Harn. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. S. 2266. — BLUMENTHAL, F. und F. HERSCHMANN: Biochemische Untersuchungen über die p-Jodphenylarsinsäure. Biochem. Zeitschr. Bd. 12, S. 248. 1908. — BROWN, W. H. und L. PEARCE: Chemotherapy of trypanosome and spirochete infection. Biological series. I. The toxic action of N-phenyl-

glycineamide-p-arsonic acid. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 417. 1919. (b) Chemotherapy of trypanosome and spirochete infection. Biological series IV. The action of N-phenylglycineamide-p-arsonic acid upon spirochete infections. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 483. 1919. — BUNSEN, R.: Untersuchungen über die Kakodylreihe. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften. Bd. 27. Leipzig 1891. — BUSACCA, A.: Experimentelle Untersuchungen über „Nitritkrisen“ nach Arsenobenzol. VII. Mechanismus des Arsenobenzolshocks. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Vol. 38, p. 24. 1924. Ref. in: Ber. üb. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. — COLLIER, W. A. und E. EVERS: Untersuchungen über die Heil- und Schutzwirkung des Stovarsols bei experimenteller Kaninchensyphilis und bei Trypanosomeninfektion des Kaninchens. Dermatol. Zeitschr. Bd. 44, S. 1. 1925. — LA COSTE, W. und A. MICHAELIS: Über aromatische Arsenverbindungen. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 201. S. 184. 1880. — DANYSZ, J.: Traitement des trypanosomiasés par des composés arsénicaux combinés avec des sels d'argent et d'antimoine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 159, p. 452. 1914. — DEHN, W. M.: (a) Primary arsines. Americ. chem. Journ. Vol. 33, p. 101. 1905. (b) Reactions of the arsines. Americ. chem. Journ. Vol. 40, p. 88. 1908. — EHRLICH, P.: (a) Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. Berlin. klin. Wochenschr. 1907. S. 233, 280, 310 u. 341. (b) Über Behandlung der Trypanosomenkrankheiten. Therapie d. Gegenw. Bd. 48, S. 128. 1907. (c) Über Partialfunktionen der Zelle. Nobelvortrag 11. 12. 1908 in Stockholm. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 217. (d) Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 42, S. 17. 1909. (e) Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, Beih. 6, S. 91. 1909. (f) Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. Leipzig 1909. (g) Die Grundlagen der experimentellen Chemotherapie. Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 23. S. 2. 1910. (h) Die Behandlung der Syphilis mit dem EHRLICHschen Präparat „606“. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. 1893. (i) Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1. (k) Über Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 2481. (l) Die Chemotherapie der Spirillose. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Ref. Bd. 3, S. 1123. 1911. (m) Abhandlungen über Salvarsan. 4 Bände. München 1911—1914. (n) Eine Darstellung seines wissenschaftlichen Wirkens. Festschr. z. 60. Geburtstage d. Forschers. Jena 1914. — EHRLICH, P. und A. BERTHEIM: (a) Über p-Aminophenylarsinsäure. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 40, S. 3292. 1907. (b) Reduktionsprodukte der Arsanilsäure und ihrer Derivate. I. Mitt. Über p-Aminophenylarsinoxyd. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 43, S. 917. 1910. (c) II. Mitt. Über p, p'-Diaminoarsenobenzol. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 44, S. 1260. 1911. (d) Über das salzsaure 3,3'-Diamino-4,4'-dioxarsenobenzol und seine nächsten Verwandten. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 45, S. 756. 1912. — EHRLICH, P. und S. HATA: Die experimentelle Chemotherapie der Spirillose. Berlin 1910. — EHRLICH, P. und P. KARRER: Arseno-Metallverbindungen. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 48, S. 1634. 1915. EHRLICH, P. und K. SHIGA: Farbtherapeutische Versuche bei Trypanosomenkrankung. Berlin. klin. Wochenschr. 1904. S. 329 u. 362. — ELKIND, E., vgl. FICHTER und ELKIND. — FARGHER, R. G. und F. L. PYMAN: The composition of salvarsan. Journ. of the chem. soc. (London). Vol. 117, p. 370. 1920. — FELDT, A. und A. SCHOTT: Die Rolle des Retikuloendothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgange. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, S. 453. 1927. — FICHTER, F. und E. ELKIND: Elektrochemische Versuche mit organischen Arsenverbindungen. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 49, S. 239. 1916. — FISCHER, E.: Über eine neue Klasse von neuen Arsenverbindungen. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 403, S. 106. 1914. — FLEIG, C.: La toxicité du salvarsan. Paris 1914. — FÖLDI, Z.: Beitrag zur Kenntnis der Arsinsäure-Synthese mit Hilfe von Diazoniumsalzen. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 56, S. 2489. 1923. — FOURNEAU, E.: Sur l'emploi de l'acide oxyaminophénylarsénique et des acides arylarsiniques en général dans le traitement des spirillose et des trypanosomiasés. Ann. de l'inst. Pasteur. Vol. 35, p. 571. 1921. — FOURNEAU, E., A. NAVARRO-MARTIN et TRÉFOUEL: Les dérivés de l'acide phénylarsinique (arsenic pentavalent) dans le traitement des trypanosomiasés et des spirillose expérimentales. Relation entre l'action thérapeutique des acides arsiniques aromatiques et leur constitution. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 37, p. 551. 1923. — FREEDMAN, L. and A. E. SHERNDAL: Eine neue Farbreaktion, um Salvarsan von Sulfosalvarsan zu unterscheiden. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 22, p. 287. 1925. Ref. in: Ber. üb. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Bd. 34, S. 270. 1926. — FREUND, R.: Über Tryparsamid. Klin. Wochenschr. 1926. S. 1111. — FREUNDLICH, H., R. STERN und H. ZOCHER: Kolloidchemische Betrachtungen an Salvarsan und Neosalvarsan. Biochem. Zeitschr. Bd. 138, S. 307. 1923. GIEMSA, G.: (a) Beitrag zur Chemotherapie der Spirochäten. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1074. (b) Über Arsalyt. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. S. 968. (c) Zur Chemotherapie einiger Arsenobenzole, insbesondere der Arsalyte. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. S. 94. (d) Neuere Ergebnisse der Chemotherapie. Arch. d. Pharm. Bd. 257. S. 190. 1919. — GIEMSA, G. und S. MAYEDA: Über trypanozide Wirkung eines neuen organischen Arsenpräparates „B. R. 68“ bei Naganamäusen. Abhandl. a. d. Gebiete d. Aus-

landskunde, Hamburgische Universität, Bd. 26, Reihe D, Bd. 2 (Festschrift NOCHT) S. 139. — GIEMSA, G., W. WEISE und C. TROPP: Chemotherapeutische Studien mit Vogel-malaria (*Plasmodium praecox*). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 30, S. 334. 1926. — GONDER, R.: Können Spiro-nemen (Spirochäten) arsenfest werden? Zentralbl. f. Bakteri-ol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 62, S. 168. 1911. — HEFFTER, A. und E. KEESER: Arsen und seine Verbindungen. In: HEFFTER-HEUBNER, Handbuch d. exp. Pharmakol. Bd. 3, 1. Hälfte, S. 463. — HOPKINS, F. G.: On a autoxydable constituent of the cell. Biochem. Journ. Bd. 15, S. 286. 1921. — VAN ITTALLIE, E. I., S. MENDES DA COSTA en W. STORM VAN LEEUWEN: Salvarsan en verwante preparaten. Rijks-Institut voor Pharmakotherapieisch onderzoek. Leiden 1922. — JACOBS, W. A. and M. HEIDELBERGER: Chemotherapy of trypanosome and spirochete infections. Chemical series I. N-Phenylglycineamide-p-arsonic acid. Journ. of exp. med. Vol. 30, p. 411. 1919. — JACOBSON, F.: Über die Salvarsanwirkung auf das Froschherz. Klin. Wochenschr. 1925. S. 2068. — JUNGBLUT, CL. W.: Über die Beziehungen zwischen retikulo-endotheliale System und chemotherapeutischer Wirkung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, S. 357. 1927. — KALBERLAH, F.: Zur Chemotherapie der Spirochätosen und Trypanosomiasen (Präparat „Albert 102“). Klin. Wochenschr. 1924. S. 2185. — KARTAMISCHEW, A.: Der Einfluß des Salvarsans auf die Leberfunktion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 147. S. 100. 1924. — KIRCHER, A. und F. v. RUPPERT: Arsenbestimmungsmethode für Salvarsan und seine Abkömmlinge. Arch. d. Pharm. Bd. 262. S. 613. 1924. KOBER, PH. A.: The chemical and biological properties of pure arsphenamines. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 25, p. 154. 1925. Ref. in: Ber. üb. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Bd. 35, S. 178. 1926. — KOLLE, W.: (a) Experimentelle Studien zu EHRLICH'S Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. S. 1177 u. 1211. (b) Weitere Mitteilungen über Silversalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 33. (c) Über Neosilbersalvarsan und die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate durch Metalle. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 17. (d) Experimentelle Untersuchungen über die „Abortivheilung“ der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 1301. (e) Weitere Studien über Heilung der experimentellen Kaninchensyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. (f) Über die Schutzwirkung der Antisyphilitica (Arsenderivate, Quecksilber und Wismut) gegenüber der experimentellen Syphilisinfektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. S. 1074. (g) vgl. SCHLOSSBERGER (a). (h) vgl. KOLLE-HETSCH, 6. Aufl. Bd. 2. S. 941. (i) Über Myosalvarsan, ein schmerzlos intramuskulär und subcutan injizierbares Salvarsanpräparat. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 475. — KOLLE, W. und F. LEUPOLD: Die staatliche Prüfung der Salvarsanpräparate und ihre experimentellen Grundlagen. Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. Therap. u. d. Georg-Speyer-Hause z. Frankfurt a. M. H. 18. Jena 1927. — KOLLE, W. und H. RITZ: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf die Kaninchensyphilis, mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. S. 481. — KOLLE, W., F. LEUPOLD, H. SCHLOSSBERGER und H. HUNDESHAGEN: Vergleichende chemotherapeutische und serumtherapeutische Untersuchungen beim experimentellen Schweinerotlauf der weißen Maus. Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. Therap. z. Frankfurt a. M. H. 14. Jena 1921. — KOLLE, W., M. ROTHERMUNDT und J. DALE: Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung verschiedener Quecksilberpräparate bei der Spirochätenkrankheit der Hühner. Med. Klinik. 1912. S. 65. — KOLLE, W. und H. SCHLOSSBERGER: Die Grenzen der chemotherapeutischen Leistungsfähigkeit von Arsenobenzolderivaten bei Schweinerotlauf, verglichen mit der Wirksamkeit des Schweinerotlaufserum. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 1439. KOLLE, W. und K. ZIELER: Handbuch der Salvarsantherapie. 2. Bd. Berlin u. Wien 1924/25. — KOPANARIS, PH.: Die Wirkung von Chinin, Salvarsan und Atoxyl auf die Proteosoma-(*Plasmodium praecox*-) Infektion des Kanarienvogels. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 15, S. 586. 1911. — KRANTZ, W.: Untersuchungen über den Salvarsaneffekt. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 149, S. 609. 1925. — KRITSCHESKI, J. L.: Das retikulo-endotheliale System und Chemotherapie. Zentralbl. f. Bakteri-ol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 104, Beih. 214. 1927. — KRITSCHESKI, J. L. und J. S. MEERSON: Über die Zusammenhänge zwischen therapeutischem Effekt und retikulo-endotheliale System. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 47, S. 407. 1926. — KRÓÓ, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Virulenz und chemotherapeutischer Wirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1926. Nr. 25. KURODA, T.: vgl. HEFFTER und KEESER, S. 523. — LANDSBERGER, W.: Atoxyl. Sammelreferat. Therapie d. Gegenw. Bd. 48, S. 133. 1907. — LAVERAN, A.: Traitement mixte des trypanosomiasés par l'acide arsénieux et le trypanroth. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 140, p. 287. 1905. — LAVERAN, A. et F. MESNIL: Recherches sur le traitement et la prévention du nagana. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 16, p. 785. 1902. — LEHNHOFF-WYLD: Moyens et limites de l'arsénothérapie. Ann. des maladies vénér. Tome 17, p. 261. 1922. — LEVADITI, C., L. NAVARRO-MARTIN, L. FOURNIER, L. GUENOT

et A. SCHWARTZ: Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyamind-phénylarsinique (190 ou Stovarsol) administré par voie digestive dans la syphilis. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 36, p. 729. 1922. — MACALLUM, A. D.: Examination of nearsphenamine I. Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 43, p. 643. 1921. II. The constitution of the french drugs. Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 44, p. 2578. 1922. — MANDEL, J. A. und C. NEUBERG: Über ein einfaches Verfahren zur Erkennung und Bestimmung von Metalloiden in organischen Verbindungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 71, S. 196. 1915. MARCHOUX und COHEN: zit. nach E. MERCK'S Jahresbericht. 39. Jahrg. 1925. Darmstadt 1926. — MASCHMANN, E.: Über das Verhalten verschiedener Arsenobenzole gegen molekularen Sauerstoff. I. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 59, S. 1142. 1926. II. Ibid. Bd. 59, S. 1148. — MAYER, R. L.: Über den Wirkungsmechanismus des Salvarsans. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 37, S. 1699. — MEYER, G.: Über einige anomale Reaktionen. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 16, S. 1440. 1883. — MICHAELIS, A.: (a) Über aromatische Arsenverbindungen. I. Mitt. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 8, S. 1316. 1875. II. Mitt. ibid. Bd. 9, S. 1566. 1876. III. Mitt. ibid. Bd. 10, S. 622. 1877. (b) Über aromatische Arsenverbindungen. Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 320, S. 271 u. Bd. 321, S. 141. 1902. — MICHAELIS, A. und C. SCHULTE: Über Arsenobenzol. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 14, S. 912. 1881. — MICHAELIS, L.: Über die Anwendung des EHRLICH-HATASchen Syphilismittels in neutraler Suspension. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 30, S. 1401. 1910. — MIESSNER, H.: Die Ursache für die giftige Wirkung saurer Salvarsanlösungen und Heilversuche mit Arsenophenylglycin und Salvarsan bei Maul- und Klauenseuche. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 37, S. 602. 1911. — MOUNEYRAT, A.: De la toxicité des arsénos employés en thérapeutique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 154, p. 284. 1912. — DE MYTTENAERE, F.: Les arsénobenzènes, leur composition, leur toxicité. Journ. pharm. Belgique. Tome 3, p. 289. 1921 et Tome 5, p. 357. 1923. Zit. nach BAUER und BENDA. — NEUBURGER, J.: Zur Frage der Salvarsanschädigungen. Dtsch. med. Wochenschrift 1926. S. 1853. — PALMER, A. und W. M. DEHN: Über primäre Arsine. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 34, S. 3594. 1901. — RAIZISS, G. W. und H. BROWN: Giftigkeit und Wirkung von Salvarsan und Neosalvarsan. Wirkung auf die Niere. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 10, p. 1. 1924. Ref. in: Ber. über d. ges. Physiologie und experimentelle Pharmakologie. Bd. 30, S. 810. 1925. — RASCHIG, F.: Die Konstitution der Aldehyd- und Keton-Bisulfit-Verbindungen. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 59, S. 859. 1926. — RITZ, H. und H. SCHLOSSBERGER: Über die Wirkung chemischer Mittel auf Gasbrandbakterien in vitro und in vivo. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie u. d. Georg-Speyer-Hause zu Frankfurt a. M. H. 7, S. 11. Jena 1919. — ROSENMUND, K. W.: Die Darstellung von Arsin- und Sulfosäuren. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 54, S. 438. 1921. — SCHLOSSBERGER, H.: (a) Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie. In: KOLLE-ZIELER, Handbuch d. Salvarsantherapie. Bd. I. Berlin-Wien 1924. (b) Arbeitsmethoden der experimentellen Chemotherapie. In: KRAUS-UHLENHUTH, Handbuch der mikrobiologischen Technik. Bd. 3, S. 225. Berlin u. Wien 1924. — SCHREUS, TH. und A. HOLLÄNDER: Wie lange und in welcher Konzentration verbleibt Salvarsan im menschlichen Blut? Klin. Wochenschr. 1922. S. 2089. — v. SCHUBERT: Patientenserum als Neosalvarsanvehikel. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 2911. — SCHUMACHER, J.: a) Über den Chemismus der Salvarsanwirkung in vitro und vivo. Biochem. Zeitschr. Bd. 157, S. 438. 1925. (b) Über die Bedeutung des Calciums bei der Salvarsanwirkung. Biochem. Zeitschr. Bd. 166, S. 210. 1925. — SIEBURG, E.: Zur Biologie aromatischer Arsenverbindungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 53. 1916. — SPIETHOFF, B.: Zur Lösung des Neosalvarsans im Eigenserum. Med. Klinik. 1914. S. 111. — SPIETHOFF, B. und H. WIESENACK: Klinische und pharmakologische Beobachtungen bei intravenöser Kalkzufuhr (Afenil). Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 1219. — SIMIĆ, T. V.: Untersuchungen über die Wirkungsweise des Neosalvarsans. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 99, S. 417. 1923. — THOMAS, H. W.: The experimental treatment of trypanosomiasis in animals. Proc. of the roy. soc. of med. Ser. B. Vol. 76, p. 589. 1905. — THOMAS, H. W. und A. BREINL: Report on trypanosomes, trypanosomiasis and sleeping sickness. Liverpool School of trop. med. Memoir. Vol. 16. 1905. — UHLENHUTH, P.: Experimentelle Grundlagen der Spirochätenkrankheiten. Berlin u. Wien 1911. — UHLENHUTH, GROSS und BICKEL: Untersuchungen über die Wirkungen des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten. Dtsch. med. Wochenschr. 1907. S. 129. — UHLENHUTH, P., E. HOFFMANN und K. ROSCHER: Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1907. S. 873. — UHLENHUTH, P., E. HOFFMANN und E. WEIDANZ: Über die präventive Wirkung des Atoxyls bei experimenteller Affen- und Kaninchensyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1907. S. 1591. — UHLENHUTH, P. und MANTEUFEL: Chemotherapeutische Versuche mit einigen neueren Atoxylpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Syphilis. Med. Klinik. 1908. S. 1651. UHLENHUTH, P. und P. MULZER: Die experimentellen Grundlagen chemotherapeutischer Versuche mit neueren Arsenpräparaten bei Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung

sichtigung der Behandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. S. 1262. — ULLMANN, K. (a) Zur Frage der Parasitotropie und Toxizität des Salvarsans (Neosalvarsans). Wien. klin. Wochenschr. 1913. S. 161 u. 215. (b) Zur Organotropie der Salvarsanpräparate. Wien. klin. Wochenschr. 1913. S. 929 u. 978. — VOEGTLIN, C., H. A. DYER and C. S. LEONARD: On the mechanism of the action of arsenic upon protoplasm. Public health reports. Vol. 38, p. 1882. 1923. — VOEGTLIN, C. and J. M. JOHNSON: The preparation of sulpharsphenamine. Journ. of the Americ. chem. soc. Vol. 44, p. 2573. 1922. — VOEGTLIN, C., J. M. JOHNSON and H. DYER: Sulpharsphenamine. Its manufacture and its chemical and chemotherapeutic properties. Public health reports. Vol. 37, p. 2783. 1922. — VOEGTLIN, C. and D. W. MILLER: The relative parasitocidal value of arsphenamine and neoarsphenamine, with a description of the trypanocidal test. Public health reports. Vol. 37, p. 1627. 1922. — VOEGTLIN, C. and H. W. SMITH: (a) Quantitative studies in chemotherapy. II. The trypanocidal action of arsenic compounds. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 15, p. 475. 1920. (b) IV. The relative therapeutic value of arsphenamine and neoarsphenamine of different manufacture. Journ. of Pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 16, p. 449. 1921. — VOEGTLIN, C., M. J. SMITH, H. DYER and J. W. THOMPSON: Penetration of arsenic into the cerebrospinal fluid, with particular reference to the treatment of protozoal infections of the central nervous system. Public health reports. Vol. 38, p. 1003. 1923. — VOEGTLIN, C. and J. W. THOMPSON: Quantitative studies in chemotherapy. VI. Rate of excretion of arsenicals, a factor governing toxicity and parasitocidal action. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 20, p. 85. 1922. — YAKIMOFF, W. L., W. J. WASSILEVSKY et N. A. SWIETKOFF: Sur la chimiothérapie de la lambliose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 80, p. 506. 1917. — YOUNG, A. G. and A. S. LOEVENHART: The relation of chemical constitution of certain organic arsenical compounds to their action on the optic tract. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 21, p. 197. 1923.

Die Praxis der Salvarsanbehandlung.

Von

PAUL LINSER-Tübingen.

Mit 4 Abbildungen.

Die wenigen Jahre zwischen 1905 und 1910 haben auf dem Gebiet der Syphilitologie eine Umwälzung gebracht, wie sie kaum ein anderer Teil unserer ärztlichen Wissenschaft erfahren hat: Die Entdeckung des Syphilerregers und der Wassermann-Reaktion und die Einführung des Salvarsans haben die ganze Lehre von der Syphilis nach allen Seiten so umgestaltet, daß ein vollständig neues Gebäude entstanden ist. Es liegt uns hier ob, die *Praxis der Salvarsanbehandlung*, so wie sie sich im Laufe der letzten 15 Jahre als zweckmäßig herauskrystallisiert hat, zu schildern. Dabei muß notgedrungen die geschichtliche Entwicklung derselben verfolgt werden, die ja keineswegs rasch und leicht vor sich gegangen ist. Sie hat aber einen so nachhaltigen Einfluß auf die gesamte ärztliche Therapie ausgeübt, daß man die Salvarsantherapie füglich als Bahnbrecherin der gesamten neueren Therapie bezeichnen kann.

Die Anwendung des Salvarsans hat jetzt eine technische Vollkommenheit erreicht, die vermuten läßt, daß in nächster Zeit keine wesentliche Änderung derselben eintreten wird, es sei denn, daß die Chemie weitere Vervollkommnungen des Präparates finden wird. Es scheint darum durchaus zeitgemäß zu sein, wenn hier ein Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Praxis der Salvarsanbehandlung und über den derzeitigen Stand derselben gegeben wird.

Erfreulicherweise hat der Weg der geschichtlichen Entwicklung in der Salvarsantherapie zu einer bedeutenden Vereinfachung geführt. Dadurch ist auch eine große Einheitlichkeit der Anwendung des Salvarsans in die Wege geleitet worden, und diese beiden Faktoren sind sicher maßgebend gewesen bei der Übertragung der Technik auf andere Teile der ärztlichen Therapie und andere Arzneimittel. Man kann heutzutage fast sagen, daß überall in der Medizin das Bestreben besteht, die Arzneimittel auf intravenösem Wege den Kranken einzuverleiben, um so neben einer rascheren und intensiveren Einwirkung des Medikaments dem Kranken die unangenehmen Nebenwirkungen auf Magen und Darm zu ersparen, die bei stomachaler Einverleibung meist auftreten. Die Injektionsmethode hat so sehr ihren Siegeszug durch die ganze Welt bis in die entlegensten Winkel angetreten, daß die Auslandsärzte sich immer wieder darüber wundern, wie selbst in den fernsten Gegenden die „Spritze“ einen magischen Einfluß in den Augen Eingeborener hat.

Die Technik der Salvarsananwendung war es auch, die der Einführung desselben große Schwierigkeiten bereitete: Die Erinnerung an die höchst unerwünschten Nebenwirkungen der anfangs empfohlenen *intramuskulären* und *subcutanen Injektionen* ist ja noch zu frisch, als daß man nicht immer noch

mit Unbehagen an diese Zeit zurückdächte. Damals spielte in der Literatur die Technik eine fast größere Rolle als das Medikament selbst. Die Zahl der technischen Mitteilungen aus jener Zeit ist eine überaus große, und man wundert sich heutzutage immer wieder, wie schwer und langsam sich die *intravenöse* Methode einbürgerte. Selbst EHRlich, der so sicher den wissenschaftlichen Aufbau des Salvarsans geleitet hatte, kam zu Zeiten gegen diese Wogen technischer Revolution nicht mehr an und irrte z. B. bei Verfolgung des sogenannten „Wasserfehlers“ mehrfach ab.

Wenn man die Geschichte der Salvarsananwendung überblickt, dann kann man drei Perioden unterscheiden:

1. *Die subcutane und intramuskuläre Applikation des Salvarsans.*
2. *Die intravenöse Infusion in stark verdünnter Lösung* und
3. *die intravenöse Injektion in konzentrierter Lösung.*

Von allen dreien ist praktisch fast nur noch die dritte übriggeblieben. Die intravenöse Infusion hat sich nur noch an einzelnen Stellen für das Altsalvarsan erhalten. Es besteht bei den meisten Autoren kein Zweifel darüber, daß die leicht löslichen neueren Präparate, vor allen Dingen das *Neosalvarsan* und *Salvarsannatrium* einen *vollkommenen Ersatz* für das *Altsalvarsan* darstellen. Da zu letzterem ein komplizierter Apparat, eine komplizierte Anwendungsweise erforderlich ist, sind die Voraussetzungen einer einfachen schnellen gefahr- und schmerzlosen Therapie viel weniger gegeben, als beim *Neosalvarsan* usw. Darum ist es nicht zu verwundern, wenn heutzutage fast nur noch die dritte Methode, die intravenöse Injektion in konzentrierter Lösung die Therapie beherrscht.

Ganz verlassen war bis vor kurzem beim Erwachsenen die *intramuskuläre und subcutane Methode* der Salvarsantherapie. EHRlich hatte diese zuerst als Methode der Wahl beim Menschen angegeben und sie wurde in der ersten Zeit fast allgemein angewendet. Dazu löste man in einigen Kubikzentimetern physiologischer Kochsalzlösung das Altsalvarsan, neutralisierte und injizierte in der Gegend der Schulterblätter oder in die Nates. Zuerst wurde subcutan, bald darauf dann intramuskulär injiziert. Da die Einspritzung der wässerigen Lösung ziemlich starke Schmerzen verursachte, gingen verschiedene Autoren dazu über, Salvarsan in öligen Flüssigkeiten suspendiert, in Olivenöl, Sesamöl oder Paraffin (KROMAYER, VOLK, SCHINDLER) zu geben. EHRlich empfahl zur besseren Lösung Methylalkohol in geringer Menge (0,5 ccm) zu verwenden und dann erst Wasser zuzufügen. TAEGE ließ das Salvarsan zuerst in etwas Glycerin zerreiben und dann Wasser zugießen.

Die Nachteile dieser Applikation waren neben mehr oder weniger erheblichen Schmerzen Absceßbildungen, Nekrosen, später Narben- und Schwielenbildungen im Muskel und unter der Haut. Dazu kam die Unsicherheit der Resorption. Bei Abscessen und Nekrosen stieß sich die Hauptmenge des Salvarsans wieder ab und der Nutzeffekt war ein meist sehr zweifelhafter. Es sind in der Literatur der Anfangszeit zahlreiche solche unerwünschten Nebenerscheinungen mitgeteilt und man kennt auch Fälle, bei denen sich septische Komplikationen an diese lokalen Abscedierungen anschlossen. Darum kann nur abgeraten werden, solche angeblich langsam und kontinuierlich wirkenden Salvarsanapplikationen auszuführen. Am besten wird noch vertragen das von SCHINDLER eingeführte *Joha*, eine Verreibung des Salvarsans in festeren Fetten, vor allem Lanolin. Es hält sich in dieser Verreibung anscheinend gut und längere Zeit ohne Zersetzung. Aber im ganzen ist auch die Anwendung des *Joha* nur in ganz besonderen Fällen in Betracht zu ziehen. Dazu gehören vor allem *Neugeborene*, bei denen intravenöse Injektionen, namentlich bei geringerer Übung, oft nicht oder nur schwer möglich sind. Jedenfalls setzen diese eine besondere, sehr genaue

Technik und reichlich Hilfe geschulter Kräfte voraus. Darum wenden wir bei solchen vielfach intramuskuläre und subcutane Injektionen noch an, und zwar sowohl Salvarsan allein oder mit Hg zusammen als Mischspritze.

Statt des Joha aber benützen wir im allgemeinen Lösungen, so zwar, daß man in *möglichst wenig heißer physiologischer Kochsalzlösung* das Neosalvarsan löst und dann mit einer Pravazspritze in die Nates oder in den Oberschenkel injiziert. Die Schmerzhaftigkeit ist offenbar durchaus erträglich und die Kinder vertragen in der Regel eine solche Kur von 4—6 Injektionen, alle Woche etwa eine, gut.

Eine sehr wesentliche Hilfe bei *Neugeborenen* gibt meines Erachtens zweifellos die gleichzeitige Behandlung der syphilitischen Mutter mit Salvarsan bei möglichst ausgiebiger Muttermilchernährung des Säuglings. Die experimentellen Untersuchungen über die Frage, ob nachweisbare Mengen Salvarsan in die Milch übergehen, haben zwar keine einheitliche Antwort gegeben. ASCHENHEIM, DOBROVITS, DUHOT, JESIONEK, PLAUT, RAUBITSCHKE, SCHOLTZ, TAEGE, TORDAY und WEILER geben ihr Urteil unbedingt für die heilende Wirkung der Milch von salvarsanbehandelten Müttern ab. TAEGE, SCHOLTZ, BORNSTEIN, VILLA sowie JESIONEK und HEIT und MEIROWSKY und HARTMANN fanden chemisch sichere Spuren von Arsen in der Milch, auch bei Versuchstieren, während DUHOT, FISCHER und HOPPE kein solches nachweisen konnten. Ob die heilende Wirkung auf das Neugeborene dem Übergang von Salvarsan in die Milch zuzuschreiben oder auf andere Weise (Antikörper, Antitoxin?) zu erklären ist, steht noch dahin. Die direkte Einverleibung von Salvarsan auf stomachalem Wege oder per rectum ergab jedenfalls bei den wenigen Autoren, die sich damit befaßten, keine sehr günstigen Resultate (NOEGGERATH).

Über die Technik der intravenösen Behandlung der Neugeborenen mit Salvarsan wird weiter unten noch gesprochen werden.

In neuester Zeit haben die Höchster Farbwerke ein *Myosalvarsan* herausgebracht, das die hauptsächlichsten Forderungen einer intramuskulären Salvarsantherapie erfüllt, indem es schmerzlos und reaktionslos injiziert werden kann, gut resorbiert wird und eine gute Wirkung auf die Spirochäten hat. Es ist chemisch dem Salvarsan sehr ähnlich (dioxydiaminoarsenobenzol-dimethansulfonsaures Natrium), hat aber die geringere Oxydierbarkeit und Toxizität bei längerem Stehen vor diesem voraus, so daß es in Lösung mehrere Stunden an der Luft belassen werden kann, ohne giftiger zu werden. Die intramuskulären Injektionen sollen keine Depotwirkung wie das Wismut haben, sondern als direkter Ersatz der intravenösen Injektionen dienen. Die Abtötung der Spirochäten erfolgt nach Untersuchungen in der HERXHEIMERSCHEN Klinik recht rasch. Die Resorption geschieht ohne Infiltratbildung. Man injiziert 0,3—0,6 g mit 3—6 tägigen Intervallen. 8—12 Injektionen werden zur Durchführung einer Kur benötigt. Da die Ausscheidung des Myosalvarsans ebenso rasch erfolgt wie beim Neosalvarsan, ist eine kumulative Wirkung nicht zu befürchten.

Die Empfehlung der Hersteller geht dahin, das Myosalvarsan nur da zu verwenden, wo die intravenöse Injektion aus besonderen Gründen nicht möglich ist.

Die intravenöse Anwendung des Salvarsans.

Die *Herstellung der Salvarsanlösungen* ist von wesentlichster Bedeutung für die therapeutische Wirksamkeit des Salvarsans. Ganz besonders ist dies der Fall bei der intravenösen Infusion in stark verdünnter Lösung. Diese wird, wie oben schon erwähnt, hauptsächlich noch beim *Altsalvarsan* gebraucht. Es ist hierfür eine ganze Anzahl von Vorschriften vorhanden, von denen nur einige angeführt werden sollen.

EHRlich gibt für die Bereitung der alkalischen Salvarsanlösungen folgende Vorschrift: 0,2 g Altsalvarsan (Präparat 606) wird in ein steriles Reagensglas gebracht. Man setzt zuerst etwa 0,5 ccm Methylalkohol und dann 5 ccm Wasser hinzu und verrührt mit einem Glasstab. Ist die Lösung größtenteils erfolgt, so gießt man den gelösten Teil in einen 250 ccm-Meßzylinder, fügt zum Rest wieder etwas Wasser und 0,4 ccm Normal-Natronlauge hinzu und verrührt, bis völlige Lösung erfolgt ist. Werden nun die beiden Lösungen im Meßzylinder zusammengegossen, so bildet sich eine Trübung. Man fügt 0,8 ccm Normal-Natronlauge hinzu und rührt mit dem Glasstab wieder leicht um. Der Niederschlag löst sich dann ganz auf. Die angegebene Menge Natronlauge ist etwas mehr, als eigentlich zur Lösung notwendig ist. Sie ist absichtlich so bemessen, um die Auflösung möglichst zu beschleunigen, was wegen der leichten Oxydierbarkeit der Substanz wichtig ist. Nun fügt man unter stetem Umrühren stark verdünnte Essigsäure tropfenweise hinzu, bis die gebildeten Flocken nur schwer sich auflösen, und setzt schließlich 1 Tropfen Natronlauge hinzu, um die Lösung ganz klar zu machen. Dann wird mit Wasser auf 250 ccm aufgefüllt. Um die Oxydation des Salvarsans möglichst einzuschränken, muß man bei der Lösung sehr schnell verfahren. Starkes Schütteln ist zu vermeiden, damit Luftbläschen nicht in die Lösung kommen. Aus dem gleichen Grunde verbietet sich auch eine Filtration der Lösung. Die zur Lösung verwendeten Mittel Wasser, Natronlauge, Essigsäure müssen stets ganz klar und frisch sein.

SCHREIBER und HOPPE empfehlen folgende Vorschrift: In einem sterilisierten graduierten Meßzylinder von 250 ccm Inhalt mit engem Hals und eingeschliffenem Glasstöpsel, in dem sich etwa 50 sterile Glasperlen befinden, kommen etwa 10—20 ccm sterilen destillierten Wassers. Hierin wird das Salvarsan geschüttet und solange tüchtig geschüttelt, bis eine klare Lösung entsteht. Dazu wird steriles destilliertes Wasser oder physiologische Kochsalzlösung bis zu 100 ccm gegeben. Die Neutralisierung dieser sauren Lösung erfolgt mit steriler Normal-Natronlauge, etwa 0,7 ccm für je 0,1 g Salvarsan. Der zuerst auf den Zusatz von Natronlauge entstandene Niederschlag löst sich durch Umschütteln völlig; wenn das nicht der Fall ist, sollen vorsichtig noch einige Tropfen Natronlauge hinzugesetzt werden. Wenn die Lösung nach kräftigem Durchschütteln völlig klar bleibt, wird mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 150—250 ccm aufgefüllt. Zum Lösen wie zum Nachfüllen benützt man am besten erwärmtes Wasser. Die Lösung kann sofort zur Infusion benützt werden.

IVERSEN läßt das Salvarsan wie EHRlich mit etwas Methylalkohol oder Glykol verreiben und in etwa 15 ccm destillierten Wassers lösen. Dazu wird tropfenweise solange Normalnatronlauge zugesetzt, bis sich der dabei entstehende Niederschlag wieder löst. Sodann wird der Überschuß an Natronlauge mit 1% iger Essigsäure neutralisiert (etwa 2 ccm auf 0,3 Salvarsan). Die Reaktion wird mit Lackmuspapier festgestellt. Die klare Lösung wird mit 40° warmer physiologischer Kochsalzlösung auf 250 ccm aufgefüllt, umgeschüttelt und sofort intravenös infundiert.

Nach der Vorschrift der *Höchster Farbwerke* benötigt man zur Herstellung der intravenösen Injektionsflüssigkeit auf

0,2 g Altsalvarsan	0,436 g = etwa	8 Tropfen	15% iger	Natronlauge
0,3 „ „	0,654 „ = „	12 „	„	„
0,4 „ „	0,872 „ = „	15 „	„	„
0,5 „ „	1,090 „ = „	19 „	„	„
0,6 „ „	1,308 „ = „	23 „	„	„

Die Lösung des Salvarsans wird danach so vorgenommen, daß man einen 300 ccm fassenden, graduierten, sterilen Meßzylinder mit eingeschliffenem Glasstopfen und engem Hals, in dem sich etwa 50 sterile Glasperlen befinden, 30—40 ccm sterile physiologische Kochsalzlösung gibt, die aus chemisch reinem Kochsalz und sterilem destilliertem Wasser hergestellt ist. Hierin wird das Salvarsan geschüttet und durch Umschütteln zur Lösung gebracht. Dazu wird je nach der verwendeten Salvarsanmenge die in vorstehender Tabelle angegebene Zahl von Tropfen der 15% igen Natronlauge hinzugegeben. Der hierbei entstehende Niederschlag geht durch kräftiges Schütteln wieder in Lösung. Sollte die Lösung nicht ganz klar sein, so fügt man noch 1—2 Tropfen Natronlauge hinzu. Die klare gelbe Lösung wird dann mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 300 ccm aufgefüllt.

Neben den vorstehenden Anweisungen findet sich in der Literatur eine Unzahl von Mitteilungen mit mehr oder weniger großen Abweichungen von vorstehenden Vorschriften. Mit fortschreitender Erfahrung wurde immer mehr auf eine unerwünschte Nebenwirkung dieser Salvarsanbehandlung hingewiesen und Mittel zu deren Vermeidung angegeben, auf den sog. „*Wasserfehler*“. Es stellten sich nämlich mit auffallender Häufigkeit Schüttelfrost, Erbrechen usw. nach den Salvarsaninfusionen anfangs ein, die heutzutage mit Sicherheit als

die Folge der Mitinjektion verschiedener Bakterien in dem Lösungsmittel anzusehen sind. WECHSELMANN führte zuerst den Nachweis, daß in dem destillierten Wasser der Apotheken bei längerem Stehen stets eine mehr oder weniger große Anzahl von Mikroorganismen vorhanden ist, deren Einbringen in die Blutbahn bei der intravenösen Infusion stets zu solchen heftigen Reaktionen führt. Es ist dazu nicht notwendig, daß diese Mikroorganismen in lebendem Zustand infundiert werden. Auch die Abtötung derselben durch vorheriges Kochen schützt nicht vor diesen unerfreulichen Nebenwirkungen, und wir wissen heutzutage (SCHOTTMÜLLER), daß es vor allem die Bestandteile des Protoplasmas dieser Bakterien sind, die im Körper des so Behandelten frei werden und diese heftigen Fieberreaktionen usw. hervorrufen.

Außer diesem sog. *organischen Wasserfehler* hat man noch einen *anorganischen Wasserfehler* angenommen, der im wesentlichen durch Verunreinigung des destillierten Wassers mit Kupfer, Blei, Nickel, Alkalien, Silikaten hervorgerufen werde. Auch für die physiologische Kochsalzlösung nimmt man gelegentlich toxische Reaktionen (Kochsalzfieber) an. Über diese Fragen liegen sehr umfangreiche Mitteilungen vor, von denen hier nur die zusammenfassenden Arbeiten von GENNERICH, MATZENAUER, MEIROWSKY und KRETZMER, TOMASZEWski angeführt werden sollen. Aus allen diesen geht hervor, was für eine große Bedeutung dem Wasserfehler damals zukam und wie wichtig seine Ausschaltung in der Therapie der Syphilis mit Salvarsan war. Es ergab sich die Notwendigkeit, mit keimfreiem, womöglich frisch destilliertem Wasser zu arbeiten, und es ist deswegen eine große Anzahl praktischer Destillationsapparate empfohlen worden. Wir erwähnen die Apparate von BENARIO, DREYFUS, GRÜNBERG, STEPHAN, ALMKVIST, HEUSNER. Die Apparate sollen aus Jenenser Glas hergestellt sein. DREYFUS empfiehlt die ersten 100 ccm des destillierten Wassers von der Verwendung auszuschließen, um so weitere Möglichkeiten der Verunreinigung auszuschalten.

Es ist ohne weiteres klar, daß diese Apparate nur in Krankenhäusern und Kliniken ohne besondere Voraussetzungen Verwendung finden können, während schon der Spezialarzt und vor allem der praktische Arzt hierbei vielfach auf Schwierigkeiten stoßen wird. Deshalb bedeutet es eine sehr wesentliche Erleichterung, daß von LEFMANN Glasampullen in den Handel gebracht wurden, die mit 200 bzw. 500 ccm steriler Kochsalzlösung gefüllt sind. Die Ampullen sind an beiden Enden zugeschmolzen, das obere Ende läuft in einen weiten Bogen aus, so daß man den kleinen Apparat überall aufhängen kann. DREYFUS empfiehlt in gleicher Weise „Ampullenwasser“, 10 ccm destillierten, sterilen gebrauchsfertigen Lösungswassers. Eine weitere Vereinfachung der Salvarsanlösung erzielt man mit der „*Iso-Doppelampulle*“ der Höchster Farbwerke. Sie besteht aus zwei Hauptteilen, dem Ampullenkörper, der die therapeutisch wirksame Substanz enthält (Salvarsan), und dem Flüssigkeitsbehälter. Beide sind sanduhrförmig verbunden und ein eingeschmolzener Glasstab verhindert an der engen Stelle das Überfließen des Wassers zum Salvarsan. Nach Abbrechen der leeren Spitze über dem Flüssigkeitsbehälter mit einer Feile sowie nach Losbrechen des nun vorstehenden Glasstäbchens ergießt sich die Flüssigkeit in den Ampullenkörper mit dem Salvarsan und die so entstandene Salvarsanlösung kann sofort verwendet werden.

Nur noch historisches Interesse hat die von verschiedenen Autoren geforderte Filtration des zur Lösung des Salvarsans dienenden Wassers (WECHSELMANN, LENZMANN, GENNERICH u. a.). Es ist klar, daß damit sehr erhebliche neue Fehlerquellen geschaffen werden und die ganze Manipulation wesentlich kompliziert wird.

Das Wesentlichste ist sicher die *vollständige Keimfreiheit des Lösungswassers* und diese ist ja bei den meisten *Leitungswässern* in vollständig genügender

Weise gegeben. Deshalb empfiehlt TOUTON solches, allerdings mit der Beschränkung auf das „besonders gute Wiesbadener Leitungswasser“. Wir selbst verwenden seit 14 Jahren nur noch Leitungswasser und zwar solches aus der Warmwasserleitung der Klinik und haben damit stets gute Erfahrungen gemacht. Es ist unzweifelhaft, daß es eine enorme Vereinfachung der ganzen Prozedur bedeutet, wenn man nur solches Wasser verwendet, das man jederzeit in beliebiger Menge und Wärme zur Verfügung hat. Daneben ist die Verbilligung und die Verkürzung der Arbeitszeit nicht zu unterschätzen. Wir haben nie Störungen irgendwelcher Art beobachtet, die mit dem Leitungswasser in irgendwelchen Zusammenhang gebracht werden konnten. Dabei ist dasselbe in unserer Gegend sehr kalkreich. Die Einwendungen von DUHOT und DREYFUS gegen die Verwendung solchen Leitungswassers scheinen mir nicht stichhaltig und zwar angesichts dieser unserer reichlichen Erfahrungen und der Tatsache, daß diese sich nicht bloß auf das Tübinger Wasser, sondern auch auf das einer anderen württembergischen Stadt beziehen, in der ich während des Krieges ein großes Speziallazarett hatte. Unsere Erfahrung betrifft allerdings nicht die Salvarsantherapie mit verdünnten Lösungen in großen Mengen (nur für diese scheint der Wasserfehler eine Bedeutung gehabt zu haben), sondern nur die in konzentrierter Lösung, für die auch BAYET, GÖRL, KATZENSTEIN, STERN und STRAUSS die Verwendung von Leitungswasser empfehlen. Nach meiner Kenntnis wird heutzutage an sehr vielen Stellen in gleicher Weise verfahren und es ist daher zu empfehlen, mit dem örtlichen Leitungswasser, besonders solchem, welches durch einen an die Leitung angeschlossenen Wärmeapparat erhitzt ist, Versuche zu machen. Mir scheint der Gehalt an *mineralischen Bestandteilen*, wie er im normalen Leitungswasser vorkommt, *ohne Bedeutung* zu sein. Viel wichtiger ist der Bakteriengehalt und dieser dürfte doch bei den staatlichen und städtischen Wasserleitungen so gering sein, daß auch er in dieser Frage keine Rolle spielt.

Bei den großen Infusionen von stark verdünnten Salvarsanlösungen ist in den oben gegebenen Vorschriften mehrfach die Rede von der Lösung des Salvarsans in physiologischer Kochsalzlösung. SCHREIBER, IVERSEN, *Höchst* u. a. empfehlen die Lösung des Salvarsans in 0,9%iger Kochsalzlösung. EHRLICH schrieb dies nicht ausdrücklich vor, da sich bald zeigte, daß kein wesentlicher Unterschied zwischen Lösung des Salvarsans in destilliertem Wasser oder in Kochsalzlösung bestand. Beides wurde gut vertragen, auch in Mengen von 300 und mehr Kubikzentimeter. Dasselbe ist ja auch ohne Salvarsan der Fall; man kann z. B. bei intravenösen Injektionen aus suggestiven Gründen sehen, daß gewöhnliches Leitungswasser selbst in Mengen von 2–300 ccm ebenso ohne jede Reaktion vertragen wird, wie physiologische Kochsalzlösung. Bei den konzentrierten Salvarsanlösungen, namentlich beim Neosalvarsan, ist sogar die Verwendung von Kochsalzlösung zu widerraten, da nach SCHREIBER, STÜHMER, IVERSEN u. a. leicht Trübungen entstehen, wenn man das Neosalvarsan in mehr als 0,4%iger Kochsalzlösung löst. Auch wird angegeben, daß leicht unerwünschte Nebenerscheinungen dabei auftreten. So ist also zu sagen, daß im allgemeinen sowohl für die intravenöse Therapie mit stark verdünnten Salvarsaninfusionen als mit konzentrierten Lösungen destilliertes oder Leitungswasser zu empfehlen ist. Zu vermeiden ist unbedingt destilliertes Wasser, das nicht frisch bereitet ist. Physiologische Kochsalzlösung statt destillierten Wassers ist bei konzentrierten Salvarsanlösungen zu widerraten, dagegen bei verdünnten Infusionen zweckmäßig. Schüttelfrost nach Salvarsaninjektionen kommt (abgesehen von Idiosynkrasien) hauptsächlich dann vor, wenn auf irgendwelche Weise in die Lösungen eine gewisse Menge von Bakterien gekommen ist. Es empfiehlt sich in solchen Fällen das Lösungsmittel und die in Betracht kommenden Instrumente einer

genauen Untersuchung zu unterziehen. Der „Wasserfehler“ spielt sonst heutzutage keine Rolle mehr und kann als überwunden angesehen werden.

Von Anfang an legte EHRLICH auf Grund von chemischen Überlegungen und Erfahrungen besonderen Wert darauf, daß eine *Oxydation* des Salvarsans vermieden würde, weil dadurch die Toxizität des Präparats bedeutend erhöht wird. p-Oxy-m-Amino-Arsenooxyd ist z. B. 20 mal toxischer als Normalsalvarsan. Darum wurde schon immer besonderer Wert darauf gelegt, daß die Salvarsanlösungen möglichst kurz nach der Bereitung injiziert wurden. Jedes längere Stehenlassen der Lösungen, unnötiges Schütteln und Rühren derselben sollte vermieden werden. Auch sollte nie eine größere Salvarsanmenge gelöst und nach und nach in verschiedenen Portionen verwandt werden. Das Neosalvarsan und Salvarsan-Natrium sind empfindlicher als das Alt- und Silbersalvarsan. Je rascher Lösung und Injektion aufeinander folgen, um so besser, ebenso je weniger Hilfsmittel man dabei verwendet. Daß die Instrumente einwandfrei und steril sein müssen für die Lösung wie für die Injektion, ist eine selbstverständliche Voraussetzung. Die Lösung des Altsalvarsans geschieht am besten in einem sterilen Meßzylinder oder einer ebensolchen graduierten Flasche. Meist nimmt man dazu direkt die zur Infusion dienende Bürette, in der alle notwendigen Vorbereitungen der Lösung, Alkalisierung, Verdünnung usw. getroffen werden. Die konzentrierten Salvarsanlösungen werden meist in einer Glasschale, Erlenmeyerkölbchen, Becherglas u. dgl. bereitet. Wir ziehen dazu die *Lösung in der Ampulle* vor, weil dadurch die ganze Manipulation auf das geringst mögliche Maß beschränkt wird. Man muß aber vermeiden, einen größeren Teil der Ampulle mit der Feile abzuschneiden. Wir feilen nur die Spitze ab, so daß nur ein 2—4 mm großes Loch in der Ampulle entsteht. Hierin wird die nötige Menge Lösungswasser mit der Spritze gebracht, die nachher zur intravenösen Injektion gebraucht wird und die Lösung auf diese Weise leicht und vollständig herbeigeführt. Nach Absaugen derselben mit der Spritze läßt man noch etwas Wasser in die Ampulle nachfließen, spült so den ganzen Salvarsanrest, der noch zurückgeblieben ist, vom Glase ab und aspiriert auch diesen noch in die Spritze. So kommen nur die Ampulle und die Spritze mit der Salvarsanlösung in Berührung und die Gefahr einer Infektion, einer Einbringung von Verunreinigungen, namentlich solchen bakterieller Art ist auf das geringstmögliche Maß zurückgeführt. Wir haben mit dieser Methode seit Jahren die besten Erfahrungen gemacht. Ähnlich wird dies von DUHOT, DREYFUS, MÜLLER, STERN u. a. geübt. CHAJES' Einwand, daß bei der Lösung kleine ungelöste Salvarsanteilchen in die Spritze und später in die Vene gelangen könnten, scheint mir praktisch ohne Bedeutung, da die Lösung in der Spritze sich fortsetzt und durch die engen Nadeln der Spritze keine wesentlichen Partikel passieren können.

Zur *Vermeidung* der *Oxydation* hat TREUPEL schon früher die Lösung des Salvarsans in *Traubenzucker* vorgeschlagen. PRANTER, SCHOLTZ und STEINBERG haben dafür starke, 20—30%ige Lösungen von Traubenzucker vorgeschlagen. Das Salvarsan soll sich darin weitaus besser halten als in gewöhnlichem Wasser. (Thrombosengefahr?)

SPIETHOFF und v. SCHUBERT lösen das *Neosalvarsan* in *Eigenserum*, eine sehr umständliche Methode, da das Eigenblut des Patienten zuerst defibriniert und ausgeschleudert werden muß, ehe es zur Verwendung bei der Salvarsanlösung gelangen kann. Wir verwenden Blutserum von Gesunden zur Lösung von Salvarsan in den Fällen, wo irgend eine *Salvarsanschädigung*, besonders *Salvarsandermatitis* eingetreten ist oder in Aussicht steht und irgendwelche Gründe gegen die Verschiebung der Weiterbehandlung sprechen. Es gelingt auf diese Weise nicht selten, das Salvarsan wieder verträglich zu machen, so daß die Kur fortgesetzt werden kann. Neuerdings wird von HIRSCH und KELLER *Strontiumuran*,

ein Strontium-Chlorid-Harnstoffpräparat, zur Lösung des Salvarsans empfohlen, da in diesem sofort eine *Trübung* auftritt, wenn das Salvarsan auch nur in *leichtem Grade oxydiert* ist. Man hofft also auf diese Weise Schädigungen vorzubeugen, die durch solches oxydiertes Salvarsan verursacht werden.

Die Erfahrungen unserer Klinik mit *Strontiuuranzusatz* zur Salvarsanlösung haben uns zur Überzeugung gebracht, daß es oft recht empfehlenswert ist, bei drohenden Salvarsanschädigungen einen Versuch mit Strontiuuran zu machen. Wir kennen eine Reihe von Kranken, bei denen reine Salvarsanlösungen stets mehr oder weniger von Störungen an der Haut, im Zentralnervensystem (Cephalalgien), Magen usw. beantwortet wurden, während auf Strontiuuranzusatz diese Erscheinungen entweder viel geringer oder gar nicht eintraten. Unangenehme Nebenwirkungen haben wir davon nicht beobachtet, wobei allerdings zu beachten ist, daß wir das Strontiuuran, das recht teuer ist, nur bei Störungen genannter Art verwendeten, nie primär etwa als Lösungsmittel bei gewöhnlichen Kuren.

KOLLE, KIRCHER und v. RUPPERT sind auf Grund genauer biologischer und chemischer Versuche gegen die Behauptungen von HIRSCH und KELLER aufgetreten und haben erwiesen, daß das Strontiuuran „völlig ungeeignet ist, über die einwandfreie oder nicht einwandfreie Beschaffenheit des Neosalvarsans Aufschluß zu geben“. So bleibt eben einstweilen nur der persönliche Eindruck der guten Wirkung des Strontiuurans in den genannten Fällen. Daß dabei subjektive und imponderable Dinge eine erhebliche Rolle spielen können, weiß jeder, der in der Praxis steht.

Die Hauptgefahr für die chemische Veränderung des Salvarsans liegt dann vor, wenn vor dem Gebrauch in die Ampullen Luft zu dem Salvarsanpulver Zutritt. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die *Ampullen* aus irgendwelchem Grund einen *Sprung* bekommen, durch den die Luft eintreten kann. Solche Läsionen sind hier und da so klein, vielleicht durch die Etikette verdeckt, daß man sie nur bei genauester Untersuchung feststellen kann. Die Veränderung des Salvarsans zeigt sich jedoch dann meist durch eine *orange* oder *bräunliche* Farbe an statt der hellgelben und seine Lösung weist einen ähnlichen, von dem normalen hellgelben abweichenden Farbenton auf. In solchen Fällen darf das Präparat nicht verwandt werden und man kann dasselbe durch die Apotheke oder direkt durch die Höchster Farbwerke zum Umtausch bringen.

Auf solche kleine Ampullenschäden wird man auch dadurch aufmerksam, daß gelegentlich die Ampulle bei der Öffnung nicht mit einem leisen Knall aufspringt. TÄEGE macht darauf aufmerksam, daß das Salvarsan, welches vor der Eröffnung der Ampulle als lockeres, gut bewegliches Pulver sich darstellt, bei der Eröffnung normalerweise sich durch die einstürzende Luft zusammenballt. Springt also die Spitze der Ampulle ohne jedes Geräusch ab und fehlt die Zusammenballung des Pulvers, dann soll man auf eventuelle Schadhaftheit der Ampulle fahnden. Das sicherste Merkmal ist aber die *Verfärbung des Salvarsans*.

Die *Temperatur der Lösungsflüssigkeit* war ebenfalls wiederholt in der Literatur Gegenstand der Erörterung. Es ist mehrfach empfohlen worden (SCHREIBER, GUTMANN, FABRY u. a.) die Temperatur des Wassers nicht über 20° gehen zu lassen. Dagegen empfehlen EITNER, STERN und STÜHMER warmes Lösungswasser von bis 37°. Die Temperatur der stark verdünnten Lösungen kann durch besondere Apparate von UHLE und MACKINNEY, von Mc. GURN und EVANS auf konstanter Temperatur gehalten werden. Die von BAYLY, QUEYRAT, DRÖLL angegebenen Apparate zur Thermoregulation der Salvarsaninfusionen auf Körpertemperatur sind sehr umständlich und kostspielig und haben sich deshalb nicht einführen können.

In der Praxis hat sich kein greifbarer Unterschied zwischen Lösungen von Körpertemperatur und solchen von Zimmertemperatur ergeben. Es ist aber sicher, daß das Salvarsan viel besser in Lösung geht, wenn das Lösungswasser erwärmt ist, und deshalb nimmt man am besten warmes Wasser dazu, das natürlich die Körpertemperatur nicht überschreiten soll, damit keinerlei Schädigung der Venenwand eintritt. Auch bei Anwendung von kalten Lösungen könnte eine Schädigung eintreten. Die Kranken klagen dabei öfters über Schmerzen und Ziehen im Arm, und man hat den Eindruck, daß durch die Kälte ein Venenkrampf ausgelöst wird, der bekanntlich recht unangenehm und schmerzhaft sein kann.

Die intravenöse Injektion konzentrierter Salvarsanlösung.

Es bedeutete einen gewaltigen Fortschritt in der Salvarsantherapie, als EHRLICH 1912 neben dem Altsalvarsan das *Neosalvarsan* sowie *Salvarsan-Natrium* für die menschliche Therapie frei gab. Der große Vorteil der direkten Lösung dieser beiden Stoffe im Wasser und Anwendung *ohne vorhergehende Neutralisation*, die *leichte, vollkommene Löslichkeit* derselben und ihre *sehr gute Verträglichkeit* brachten die Möglichkeit mit sich, an Stelle der umständlichen Apparatur der stark verdünnten Infusionen die sog. *konzentrierte Lösung* zu setzen, bei der in einer relativ geringen Wassermenge gelöst das Salvarsan mit dem einfachen Instrumentarium der Metall- oder Glasspritzen von 10–20 ccm Inhalt injiziert werden konnte.

Auch das Altsalvarsan war an einzelnen Stellen schon früher in wesentlich stärkeren Konzentrationen verwandt worden; wir haben in der Tübinger Klinik nur in der allerersten Zeit Altsalvarsan-Infusionen in der empfohlenen starken Verdünnung mit 2–300 ccm ausgeführt. Gar bald erschien uns dies zu umständlich und wir nahmen statt dessen eine 1%ige Lösung mit einer 50 ccm-Spritze, wobei die Neutralisation in der von den Höchster Farbwerken vorgeschriebenen Weise mit 15%iger Natronlauge ausgeführt wurde unter Verwendung einer wesentlich geringeren Menge warmen Lösungswassers. Wir haben, abgesehen von den Störungen des Wasserfehlers, nie Nachteile von dieser Methode gesehen; HACCUS hat darüber schon 1912 berichtet. Besonders muß betont werden, daß unsere Erfolge bezüglich der unerwünschten Nebenwirkungen keineswegs schlechter waren als bei den großen Infusionen. Die rasche und fast vollständige Abkehr von der alten Infusionsmethode, die in der Zwischenzeit eingetreten ist, beweist schlagend die großen Vorteile der konzentrierten Lösung. 1913 teilt STERN mit, daß er Altsalvarsan in 5–8 ccm destillierten Wassers löse. Nach völliger Auflösung desselben wird in einem kleinen Standgefäß tropfenweise die nötige Menge 15%iger Natronlauge hinzugesetzt, solange bis eine klare Lösung übrig bleibt. STERN empfiehlt auch 1 Tropfen 10%iger Phenolphthaleinlösung zuzusetzen. Die Salvarsanlösung färbt sich dann im Moment der völlig neutralen oder beginnenden alkalischen Reaktion rot. In dieser Form läßt sie sich sofort mit einer gewöhnlichen Glas- oder Rekordspritze injizieren.

Ähnlich wie an der Tübinger Klinik verfährt DREYFUS, indem er von einer 1%igen Lösung in destilliertem, sterilen Wasser ausgeht und dazu die nötige Menge Kalilauge hinzusetzt. Er gibt dafür ein besonderes Instrumentarium an. ZIMMERN verfährt ähnlich wie STERN. Er warnt aber vor raschen Injektionen und schreibt ausdrücklich vor, die konzentrierten Altsalvarsaninjektionen sehr vorsichtig und langsam mit 2–3 Minuten Dauer auszuführen. Viel stärkere Konzentration empfiehlt endlich NOEGGERATH, indem er für Säuglinge und kleine Kinder 0,1 g Altsalvarsan in 1 ccm heißer physiologischer Kochsalzlösung löst und dann mit heißer Normal-Natronlauge neutralisiert.

Diese Lösung von etwa 2 ccm wird mit kleiner Pravazspritze in die Schädelvenen injiziert.

Trotzdem SCHREIBER u. a. noch 1912 auch bei dem Neosalvarsan die stark verdünnten Lösungen empfohlen, hat sich das neue Verfahren der konzentrierten Lösung in kurzer Zeit durchgesetzt. Nun erst konnte die Salvarsanbehandlung wirklich in die Allgemeinthherapie, in die Hände des praktischen Arztes aufgenommen werden. Es bedarf dazu keiner anderen Apparatur als einer 10—20 ccm-Glas- oder Rekordspritze, wie sie jeder Arzt hat; frisch destilliertes steriles Wasser kann man in jeder Apotheke herstellen, und wo gutes Leitungswasser vorhanden ist, kann dieses verwendet werden, besonders wenn man dasselbe vorher noch in einem sterilen Reagensglas etwas anwärmt.

In der Praxis wird man am besten so vorgehen, daß man nach entsprechender Vorbereitung des Patienten und des notwendigen Instrumentariums etwa 3 ccm zimmer- oder blutwarmen Wassers mit der Spritze ansaugt, die Spitze der Neosalvarsanampulle anritzt und mit einem leichten Schlag der Feile absprengt, so daß nur eine etwa 3 mm weite Öffnung an der Spitze der Ampulle entsteht. Die aufgesaugten 3 ccm erwärmten Wassers werden dann langsam in die Ampulle auf das Salvarsanpulver gespritzt, wobei sich dieses in der Regel sofort vollständig und klar löst. Kleine Partikel, die noch ungelöst bleiben, können durch Schütteln der Ampulle vollends gelöst werden. Nun wird diese Lösung mit der Spritze aufgesaugt und die leere, noch geringe Reste des Salvarsans enthaltende Ampulle nochmals etwa zur Hälfte mit gleichem Lösungswasser gefüllt. Nachdem auch dieses in die Spritze angesaugt ist und aus der Spritze zwischen Kolben und Injektionskanüle alle Luft entfernt ist, kann die Injektion vollzogen werden.

Andere schütten das erwärmte Lösungswasser in ein Becherglas oder ein ähnliches weithalsiges Glasgefäß. Das Salvarsan wird aus der Ampulle auf das Lösungswasser geschüttet und das Ganze dann mit der Spritze aufgesaugt. In ländlichen Verhältnissen, wo die Apotheken weniger in der Herstellung des destillierten Wassers geübt sind, wird der vorsichtige Arzt besser tun, die Bereitung des Wassers selbst zu beaufsichtigen. Sterile Gläser für die Lösung des Salvarsans kann man sich rasch mit konzentrierter Schwefelsäure bereiten, die man in die leeren Gläser eingießt und dann wieder in die Vorratsflasche zurückfüllt. Dann braucht nur noch mit Leitungswasser kräftig ausgewaschen werden und das Glas ist zur Aufnahme der Lösungsflüssigkeit bereit.

Es ist *nicht zweckmäßig*, auch in Krankenhausverhältnissen, eine *größere Salvarsanmenge auf einmal zu lösen*, weil bei der Austeilung derselben an die verschiedenen Kranken leicht Irrtümer in der Menge vorkommen können. Dies ist ausgeschlossen, wenn man für jeden Kranken die ihm zugehörige Salvarsanmenge direkt aus der Ampulle nimmt, löst und dann gleich injiziert. Die Gefahr der *Oxydation* ist unter gewöhnlichen Verhältnissen, wenn es sich nicht um mehrstündiges Stehenlassen der Lösung handelt und die Möglichkeit einer Verunreinigung ausgeschlossen ist, keine wesentliche.

Das *Salvarsan-Natrium* wird in der gleichen Weise behandelt wie das Neosalvarsan. Verschiedentlich ist angegeben, von WECHSELMANN, SCHUMACHER, FABRY und FISCHER, HOFFMANN u. a., dasselbe in mehr Wasser zu lösen, also geringere Konzentrationen davon zu injizieren. Irgend ein ausschlaggebender Grund dafür wird nicht angeführt. Wir glauben nicht, daß es von großer Bedeutung ist, ob man eine 1^o/_oige oder 20^o/_oige Lösung von Neosalvarsan oder Natriumsalvarsan injiziert. Durch die Einspritzung in die Blutbahn erfolgt doch alsbald eine so starke Verdünnung, daß kein wesentlicher Unterschied bleibt, ob man eine stärkere oder schwächere Konzentration nimmt. Gerade bei Kindern mit ihren dünnen Venen wird man im allgemeinen lieber zur

Salvarsaninjektion eine kleine, 1–2 ccm haltende Injektionsspritze nehmen und dementsprechend eine konzentriertere Lösung verwenden. Große, 5, 10, 20 ccm haltende Spritzen sind hier sehr unhandlich und technisch schwieriger zu handhaben. Ich kenne keinen Fall, wo mit einiger Sicherheit eine örtliche Thrombose oder eine unerwünschte Allgemeinwirkung beim Neosalvarsan oder Salvarsan-Natrium auf konzentriertere Lösung zurückzuführen war.

Dagegen empfiehlt es sich beim *Silbersalvarsan* schwächere Lösungen zu nehmen. Dasselbe löst sich viel langsamer und schwerer und man braucht schon deswegen mehr Lösungswasser. Man nimmt dazu am besten eine 20 ccm-Spritze, da die gewöhnlichen Dosen von 0,3–0,4 sich vielfach nur schwer in 10 ccm Wasser lösen. Auch hier wenden wir gerne die oben geschilderte Methode der Lösung in der Ampulle an. Da die Farbe der Lösung sehr dunkel ist, kann man in der Regel nur schwer feststellen, ob alles gelöst war, wenn man nicht wie wir, in der Ampulle immer wieder die Flüssigkeit absaugt und den ungelösten Rest mit warmem Wasser aufnimmt. Wir haben den Eindruck, daß hier besonders eine stärkere *Erwärmung* des Lösungswassers erwünscht ist, weil sonst die Lösung zu langsam und unvollständig vor sich geht. Wenn dabei die Lösung anfangs zu warm zur Injektion ist (über körperwarm), dann kann durch Ansaugung von kaltem Wasser in einer größeren Spritze rasch die nötige Temperatur wieder gewonnen werden. Endlich ist es beim *Silbersalvarsan* besonders erwünscht, *recht langsam* zu injizieren und womöglich die Lösung schon vor der Injektion durch Ansaugen von Blut weiter zu verdünnen. Wir injizieren immer von dieser 2–5%igen Lösung zuerst eine geringe Menge und ersetzen diese dann gleich wieder durch angesaugtes Blut. So wird ganz allmählich durch Einspritzen und Blutansaugen das Silbersalvarsan injiziert und man kann so die unerwünschten Nebenwirkungen, die gerade beim Silbersalvarsan besonders häufig sind, ausschalten.

Am bequemsten hat man es mit dem *Sulfoxylat-Salvarsan*: dasselbe kommt in gebrauchsfertigem Zustand als 10%ige, nahezu blutisotonische Lösung in Ampullen unter Stickstoffatmosphäre in den Handel. Es kann in diesem Zustand sofort in die Spritze genommen und injiziert werden. Seine Veränderlichkeit durch Sauerstoffzutritt ist eine sehr geringe und die Gefahr der Giftigkeit des Präparates somit nach dieser Seite hin kaum zu fürchten. Die Lösung kann also direkt intravenös injiziert werden oder man verdünnt dieselbe noch etwas weiter mit destilliertem Wasser. Auch diese Injektionen müssen langsam und vorsichtig erfolgen in ähnlicher Weise wie beim Silbersalvarsan.

Technik der Injektion.

Es ist selbstverständlich, daß ein Kranker, bei dem ein solcher Eingriff wie eine Salvarsaninjektion vorgenommen werden soll, vorher genau untersucht wird. Dazu ist notwendig, eine äußere Besichtigung des Patienten auf Hauterscheinungen der Syphilis, wie auch auf sonstige Hauterkrankungen auszuführen. Es ist bekannt, daß mit zu den unangenehmsten Komplikationen der Salvarsanbehandlung die Salvarsandermatitis gehört. Wenn sich im Laufe einer solchen Behandlung ein Ausschlag oder auch nur wesentliche Reizerscheinungen an der Haut zeigen, dann muß man ganz besonders vorsichtig mit der Salvarsanbehandlung vorgehen und diese zunächst jedenfalls aussetzen. Man muß ferner nach Leberstörungen fahnden (Ikterus, der durch Salvarsan verschlimmert werden könnte). Eine Untersuchung auf sonstige Erkrankungen, wie Grippe, Diabetes, Nephritis, Angina und auf Gravidität gehört zu den unbedingten Voraussetzungen einer Salvarsanbehandlung. Ältere Leute, Kranke mit stärkeren syphilitischen Störungen am Herzen und den großen Gefäßen,

im Zentralnervensystem müssen vorsichtig mit kleineren Gaben von Salvarsan, 0,1 g Neosalvarsan oder einigen vorhergehenden Quecksilbereinspritzungen vorbereitet werden. Bei sonst gesunden Erwachsenen mit frischen Infektionen oder Späterscheinungen an der Haut kann man in der Regel mit 0,3 g Neosalvarsan bei Frauen, 0,45 g bei Männern beginnen.

In diesem Zusammenhange kann auch darauf hingewiesen werden, daß BUSCHKE und JOST auf die Wichtigkeit von Funktionsstörungen der *Schilddrüse* bei der Salvarsanbehandlung aufmerksam machen. Es ist durchaus denkbar, daß solche infolge der Lues auftreten und daß die Einwirkung des Salvarsans darauf sich in Form von Hypothyreosen, wie Myxödem u. dgl. äußert. Es ist beobachtet worden, daß unter Thyreoidgaben solche Störungen abheilen resp. ausbleiben und daß die Toleranz für Arsen erhöht wurde.

Zur Durchführung der Injektion wird man bei der Infusion von Altsalvarsan in verdünnter Lösung den Kranken am besten auf ein Ruhebett lagern und den Infusionsapparat dabei so aufhängen oder halten, daß er etwa nur 50—100 cm über dem Kranken sich befindet. Das Infusionsgefäß soll durch einen Gummischlauch mit der Injektionsnadel verbunden sein und zwischen Gefäß und Nadel soll noch eine Glaskanüle eingebaut sein, damit das Auftreten von Luftblasen in der Schlauchleitung kontrolliert werden kann. Ob die Sterilisation des zur Injektion gebrauchten Instrumentariums im Autoklaven oder im kochenden Wasser erfolgt, ist ohne Bedeutung. Die Hauptsache ist, daß die *Sterilität* gesichert ist. In Spezialabteilungen und Kliniken wird man sich dafür sein Instrumentarium so einrichten, daß es nur zur Salvarsanbehandlung gebraucht wird, so daß sekundäre Verunreinigungen ausgeschlossen sind und es genügt, wenn man besonders die Glasspritzen in Alkohol, Oxycyanatlösung, Grotanlösung aufbewahrt ohne jedesmalige Dampf- oder Heißwassersterilisation. Denn diese Prozeduren pflegen die Lebensdauer aller Glasinstrumente sehr nachteilig zu beeinflussen. Für die *Güte* der *Sterilität* ist der *menschliche Organismus* oft ein ausgezeichnetes *Reagens*, das auf Mängel alsbald mit *Fiebererscheinungen* zu reagieren pflegt. Die meisten Störungen in dieser Hinsicht gehen vom Lösungswasser aus und man wird gut tun, deswegen dieses zuerst zu prüfen, falls mehrfach Fiebersteigerungen nach der Salvarsaninjektion eintreten. Solche Reaktionen pflegen schon 2—3 Stunden nach der Injektion aufzutreten im Gegensatz zu dem sog. „Spirochätenfieber“, das bei Kranken auftritt, die im Frühstadium stark mit Spirochäten durchseucht erscheinen. Hier tritt das Fieber in der Regel erst 12—24 Stunden nach der Injektion auf.

Bei der Injektion von konzentrierten Salvarsanlösungen mit Rekord- oder Glasspritzen genügt es in der Regel, den Kranken in einen bequemen Lehnstuhl zu setzen und den gestreckten Arm entweder auf die Armlehne aufzulegen oder hier oder auf dem Knie aufstützen zu lassen.

Die bequemste und beste *Injektionsstelle* ist bei älteren Kindern und Erwachsenen die *Ellbeuge*. Man nimmt bei Rechtshändigen lieber die linke Ellbeuge und läßt vor dem Einstich den venösen Blutstrom etwas anstauen. Dazu genügt meist eine leichte Strangulierung des Armes oberhalb der Ellbeuge mit dem Hemdärmel oder einem gedrehten Handtuch. Empfehlenswert ist auch eine Schlinge aus übersponnenem Gummi, die selbsttätig festhält (TRAUGOTT). Eine Gummibinde anzulegen ist unzweckmäßig, da die Abschnürung nach dem Einstich vor der Injektion gelöst sein sollte. Je einfacher dies geht, um so besser. Die meisten Injektionen müssen ohne Assistenz von dem Arzt allein ausgeführt werden. Der Kranke ist vor dem Einstich kurz darüber zu unterrichten, daß er zur gegebenen Zeit die Abschnürung wieder lösen soll. Nur bei ganz ungeschickten, ängstlichen, aufgeregten Kranken braucht man eine Assistenz.

Durch eine solche leichte Abschnürung des venösen Blutstroms treten in der Regel eine ganze Reihe von Venen, besonders in der Ellbeuge, die zuführenden

Äste zur Vena cephalica und basilica des Oberarmes und deren Verbindungsäste in der Ellbeuge und am Unterarm hervor (Abb. 1 u. 2). Nur bei sehr dicken Kranken, besonders weiblichen Geschlechts, können sich diese Venen in dem Unterhautfettgewebe verbergen. Es gelingt aber auch dann meist durch Palpation, die prall gespannten Venen herauszutasten. Endlich lassen sich in dem dünneren Unterhautzellgewebe der Handgelenks- und Handrückenengegend noch entsprechende Venen in den meisten Fällen finden. Bei dicken Frauen geben die so vielfach vorhandenen *Krampfadern* Gelegenheit zur Venenpunktion. Dabei ist es immer erwünscht, die Betreffenden auf einen Tisch zu setzen und das zu injizierende Bein auf einen Stuhl davor aufzustellen. Dann kann der

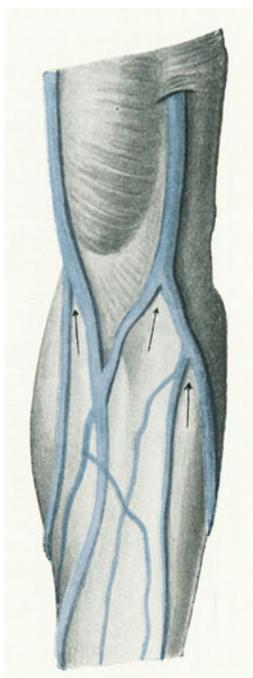


Abb. 1. Venen der Ellenbeuge.

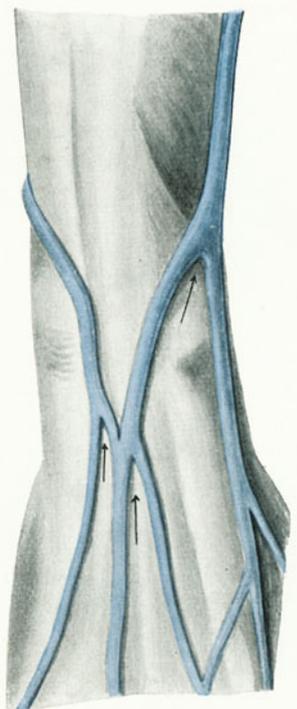


Abb. 2. Venen des Handrückens.

davor sitzende Operateur ohne besondere Schwierigkeiten die betreffende Vene punktieren.

Gelingt es durch einfache Stauung nicht, in wünschenswerter Weise bei Erwachsenen und älteren Kindern eine Vene zum Vorschein zu bringen, dann wird man die Stauung etwas länger fortsetzen lassen mit Schließen und Öffnen der Hand, wodurch die Venen des Unterarms dann stärker mit Blut vollgepumpt werden. Nicht selten wird die Stauung zu stark gemacht, so daß auch der arterielle Zustrom verhindert wird. Eine leichte Öffnung der Staubinde läßt dann die Venen in gewünschter Weise vortreten. Genügt dies nicht, dann versucht man es mit heißen Armbädern (MOCNY), mit Massage, Klopfen des Unterarmes, mit Ätherabreibungen (STÜHMER). Es kommt kaum je vor, daß mit diesen Mitteln keine entsprechende Vene zu finden ist.

Zur Stauung sind außer den oben genannten Mitteln noch Manschetten nach dem Vorbild des RECKLINGHAUSENSCHEN Blutdruckbestimmungsapparates empfohlen oder ein Hosenträger mit Schnalle (SEYFFAHRT). ASSMY schlägt

einen einfachen Gummischlauch, WOLFF ein starkes Gummiband mit Klemme zu diesem Zwecke vor.

Die *Punktion der Vena jugularis externa* (FANTL) zur Salvarsaninjektion soll erst in letzter Linie in Betracht gezogen werden, wenn mit all den oben genannten Mitteln kein Resultat zu erreichen ist. In der Hand eines ruhigen, geschickten und sachkundigen Operateurs stellt sie einen ungefährlichen, ziemlich einfachen Eingriff dar. Wenn der Patient aber unruhig und ängstlich ist, kann derselbe sehr schwierig und nicht ungefährlich werden. Ohne ärztliche Assistenz, gute suggestive Vorbereitung des Patienten und günstige lokale Verhältnisse sollte man diesen Eingriff nicht machen.

Bei *kleinen Kindern* und *Säuglingen* kommt nach NOEGGERATH und TOBLER hauptsächlich die *Punktion der Temporalvenen* und des *Sinus sagittalis superior* in Betracht. Die Kinder müssen mit stark abwärts hängendem Kopf gut gehalten werden. Starkes Schreien verbessert die Stauung der Venen, die besonders an den Schläfengegenden in der Regel gut sichtbar hervortreten. Bei einiger Übung gelingt diese Punktionsmethode bei den meisten Kindern. Sie hat den Vorteil viel größerer Ungefährlichkeit als die der Jugularispunktion.

Von KNAUER ist zur Behandlung der Paralyse und Hirnsyphilis die Injektion des Salvarsans in die Arteria carotis empfohlen. ENDERLEN hat das Verfahren dazu (namentlich mit Freilegung der Arteria carotis interna) ausgearbeitet. Große Erfolge und wesentlich bessere Resultate als bei der intravenösen Injektion sind bei diesem Verfahren nicht erreicht worden.

Die *chirurgische Freilegung einer Vene* zur Injektion oder Infusion ist nicht empfehlenswert. Die Salvarsantherapie in ihrer heutigen Entwicklung setzt voraus, daß eine ganze Reihe von Injektionen in zeitlichen Abständen gemacht werden. Mit der Freilegung der Vene ist dies nicht zu vereinbaren. In der ersten Zeit der Salvarsanära sind von v. NOTTHAFFT, BRAUSS, BLACHER, LENZMANN u. a. verschiedene Vorschriften für die Technik der Venenfreilegung gegeben worden, die hier wiederzugeben sich erübrigen dürfte — angesichts der Tatsache, daß es nur bei ganz kleinen Kindern unmöglich sein kann, eine Vene durch die intakte Haut zu punktieren. In solchen Fällen tritt eben die subcutane und intramuskuläre Injektion von Salvarsan in ihre Rechte (vgl. oben). Es kann unter Umständen sehr schwer sein und längere Zeit brauchen, bis man eine zur Punktion geeignete Vene findet. Ich kenne aber keinen Fall, bei dem es nicht doch mit den oben angegebenen Hilfsmitteln gelungen wäre, die Venenpunktion und Injektion ohne Freilegung durchzuführen. Ganz abgesehen von dem für einen geschulten Arzt heutzutage überflüssigen chirurgischen Eingriff, muß man auch bedenken, daß man mit einer solchen Narbe an charakteristischer Stelle ein Mal bei dem betreffenden Patienten schafft, das ihn dauernd stigmatisiert. Ich kenne ein junges Mädchen, dem der chirurgische Onkel zu 2 — übrigens völlig unnötigen — Salvarsaninjektionen in beiden Ellbeugen die Vene frei legte. Da die Narben bei der heutigen Mode stets sichtbar sind, konnte es nicht ausbleiben, daß dieselben mehrfach von Laien zum Gegenstand kritischer Bemerkungen gemacht wurden. Das junge Mädchen ist dadurch in seinem guten Rufe erheblich geschädigt. Das sollte man überlegen, ehe man einen solchen unnötigen chirurgischen Eingriff ausführt. Ärzte, die zu einer solchen Venenpunktion nicht die nötige Übung haben, sollen dieselbe von besser geübten Kollegen ausführen lassen. *Ich möchte es geradezu als einen Kunstfehler betrachten, wenn heutzutage noch zu einer einfachen Salvarsaninjektion bei Erwachsenen oder älteren Kindern die chirurgische Freilegung der Vene ausgeführt wird.*

Zur *Desinfektion* der *Injektionsstelle* genügt eine gute Abreibung der Ellbeuge bzw. der sonstigen Stelle, die zur Injektion in Aussicht genommen ist,

mit Alkohol oder Benzin. Eine Einpinselung mit Jodtinktur ist unnötig und wegen der häufig hautreizenden Eigenschaft derselben zu widerraten. Nach der Injektion kann man die Stichstelle mit einem Heftpflasterstückchen decken. Besser ist es, wenn man den Kranken den Alkoholtupfer für einige Minuten auf die Einstichstelle drücken läßt. Es gibt Leute, für die auch das gewöhnliche Heftpflaster eine hautreizende Wirkung hat, es klebt in der viel bewegten Ellbeuge schlecht und verhindert Nachblutungen weniger als ein Alkoholtupfer, der die Blutgerinnung fördert und keine länger dauernde Einwirkung auf die Haut ausübt. Man sieht kaum je eine Infektion der Einstichstelle.

Wenn so zur Injektion einer konzentrierten Salvarsanlösung mit der 10 bis 20 ccm-Rekord- oder Glasspritze alles vorbereitet ist, der Kranke bequem sitzt und der gestreckte Arm gut unterlegt ist, wird in der oben geschilderten Weise der venöse Blutstrom gestaut und so die geeignete Vene sichtbar gemacht. Der Operateur sitzt am besten in gleicher Höhe dem Kranken gegenüber und er wird nun nach vorheriger Orientierung des Patienten über den zu erwartenden Einstich die Punktion ausführen. Dabei sticht man nicht direkt in die in Aussicht genommene Vene ein, da man auf diese Weise leicht durch dieselbe hindurch in die Unterlage stechen würde. Selbst wenn man dann durch Zurückziehen der Nadel wieder in das richtige Lumen kommt, verbleibt ein Loch in der Vene, durch das unter Umständen ein Teil des Salvarsans nachher wieder aus dem Venenlumen austreten könnte. Auch ist die Blutstillung nach der Punktion viel schwieriger, wenn nur ein 1—2 mm langer Stichkanal die Hautoberfläche mit dem Venenlumen verbindet, besonders wenn man etwas dicke Kanülen zur Injektion nimmt. Viel besser ist es schon, 2—3 cm weiter peripher in die Haut einzustechen und unter derselben möglichst parallel mit der Hautoberfläche die Nadel bis zu der gewählten Venenstelle vorzuschieben und dort erst zu punktieren. So dringt die Nadelspitze ziemlich parallel zum Venenlumen ein, und die Gefahr der Perforation derselben ist eine viel geringere. Nach dem Zurückziehen der Nadel verklebt der Stichkanal sehr schnell, wenn man in der erwähnten Weise die Stelle einige Minuten komprimieren läßt. Die Möglichkeit der doch unangenehmen Nachblutung ist dadurch sehr verringert. Man sichert sich außerdem dagegen durch einige Beugebewegungen, die man den Kranken vor der Entlassung nach der Injektion im Ellbogengelenk ausführen läßt. Nachblutungen aus solchen ominösen Stichwunden sind namentlich bei Damen sehr unerwünscht. Auch die Wahl der *Punktionsnadel* ist hierfür von großer Bedeutung, da die Sichtbarkeit der Injektionsstelle, das Nachbluten, die Schmerzhaftigkeit der Punktion natürlich viel größer ist bei Gebrauch dickerer Nadeln. Wenn man andererseits zu dünne und kurze Kanülen nimmt, kann durch eine ungeschickte Bewegung des Kranken oder des Arztes die Nadel leichter aus ihrer Lage kommen, abbrechen oder sich verfangen. Wir nehmen mit Vorliebe eine kräftige Stahlnadel von etwa 5 cm Länge mit scharfer schräger Spitze. Sie muß mit Mandrin aufbewahrt werden und unmittelbar vor dem Gebrauch ein Paar Tropfen der Lösung in der Spritze auf leichten Druck austreten lassen. Eine Wiederholung der Punktion wegen Mängel des Instrumentariums ist immer mißlich. Man sticht besser in der Weise ein, daß der abgeschliffene schräge Teil der Nadelspitze nach oben sieht. Eine geübte Hand fühlt am Widerstand vor der Nadelspitze leicht, ob dieselbe schon ins Venenlumen eingedrungen ist oder noch im Gewebe sitzt.

Ist die Kanüle in das Venenlumen eingedrungen, so läßt sich sofort *Blut in die Spritze ansaugen*, bei größeren Kanülen natürlich leichter als bei ganz engen. Bei letzteren muß man den Spritzenstempel stark anziehen, bei weiteren Kanülen strömt das Blut schon von selbst in die Spritze ein. In einer engen Kanüle kann ein Blutstropfen leicht gerinnen und Verstopfung machen. Auch

hier kommt es sehr wesentlich auf die Erfahrung, auf die Technik des Arztes an. Von der richtigen Lage der Kanülenspitze hängt es eben ab, ob man eine korrekte, schmerzlose intravenöse Salvarsaninjektion machen kann, oder ob die Salvarsanlösung ganz oder teilweise neben die Vene gesetzt wird. Dies ist ein Mißgeschick, das in der Regel eine sehr schmerzhaft und lange dauernde Entzündung an der Injektionsstelle herbeiführt. Je größer die Menge der *perivenös eingespritzten Flüssigkeit* ist, um so stärker die Beschwerden. Solche Infiltrate können sich leicht infizieren, Nekrosen mehr oder weniger erheblicher Gewebsteile herbeiführen und meist eine längere Arbeitsunfähigkeit des Betroffenen nach sich ziehen. Die Behandlung kann in der Regel nach einem solchen Mißgeschick nicht fortgeführt werden, und auch technisch wird dadurch die Möglichkeit weiterer Salvarsaninjektionen, für die betroffene Stelle wenigstens, sehr erschwert. Es ist für forensische Fälle immer zu betonen, daß es auch bei einem erfahrenen Arzt einmal vorkommen kann, daß er neben die Vene spritzt, daß also eine perivenöse Salvarsaninjektion kein Kunstfehler ist. Wenn Salvarsan außerhalb des Venenlumens injiziert wird, fühlt der Kranke sogleich einen lebhaften Schmerz, der sich bei Fortsetzung der Injektion stets steigert. Der aufmerksame Operateur sieht auch alsbald eine Schwellung an der Injektionsstelle auftreten, deshalb sollen die Injektionen immer bei guter Beleuchtung gemacht werden. Wer bei der Injektion seiner Sache nicht sicher ist, wird sehr vorsichtig und nur in kleinen Mengen injizieren, außerdem den Kranken vorher ersuchen, sofort anzugeben, wenn wesentliche Schmerzen an der Injektionsstelle auftreten. Wenn man ganz vorsichtig sein will, kann man in solchen Fällen zuerst ein paar Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung aus einer besonderen Spritze vorausschicken und bei glattem Verlauf dann vorsichtig die Salvarsanspritze auf die Kanüle aufstecken, eine Prozedur, die allerdings nicht selten mit einer Verschiebung der Kanüle einhergeht. Wenn man ein perivenöses Salvarsaninfiltrat gesetzt hat, kann man dessen Wirkung mit einer nicht zu geringen Menge physiologischer Kochsalzlösung abschwächen (DIETEL) oder man sucht einfach eine gewisse Menge Eigenblut aus der Vene zu aspirieren und injiziert dieses dann zu dem Salvarsan. Damit kann die Schmerzhaftigkeit und die reizende Wirkung der perivenösen Injektion herabgesetzt werden.

Eine gewisse Schwierigkeit für den weniger Geübten bilden die *dunkeln Silber- und Neosilbersalvarsan-Lösungen*. Man sieht darin das Einströmen des Blutes nach dem Anstechen der Vene nicht so leicht. Immerhin ist dies nicht zu verkennen, wenn man mehrere Kubikzentimeter Blut aspiriert. Darum soll man beim Silber- und Neosilbersalvarsan die Injektion so einrichten, daß man mindestens noch 2—4 ccm Blut ansaugen kann. Dies ist nur möglich, wenn die Kanülenspitze im Venenlumen liegt. Nur dann strömt das Blut rasch und leicht in die Spritze ein. Das fühlt man schon beim Zurückziehen des Spritzenstempels. Auch dafür ist es besser, eine nicht zu enge Kanüle zu verwenden. Wir verwenden bei Erwachsenen in der Regel nur Kanülen, die 0,7—0,8 mm stark sind, also Nr. 10 bis etwa Nr. 12 der handelsüblichen Maße. Je dünner die Vene, um so dünner die Kanüle. Diese Kanülen sind auch 4—5 cm lang, während die engeren zu kurz sind. Bei Kindern und besonders Säuglingen sind dünnere Kanülen nicht zu umgehen. Auch bei den dunklen Silbersalvarsanlösungen kann man sich mit einer kleinen Spritze voll physiologischer Kochsalzlösung gut helfen, indem man mit dieser die Venenpunktion ausführt und das Blut aspiriert, das in dieser klaren Lösung sehr gut sichtbar ist. Aber auch hier tritt dann wieder die Schwierigkeit des Wechsels der Spritzen ein, die nicht zu unterschätzen ist.

Bezüglich der *Form der Kanülen* zur Venenpunktion und Salvarsaninjektion ist die gebräuchlichste die *Rekordkanüle*, die auf die Rekordspritzen paßt und

am Konus abgeplattet ist. Die dickere, zylindrische Form der *LUERSchen Kanülen* ist aus den oben angeführten Gründen weniger praktisch. Die Spezialkanülen von *ASSMY*, *STRAUSS*, *WEINTRAUD* sind vielfach zu plump und unhandlich, und man kann mit ihnen nicht so flach in die Vene eindringen, wie wir dies oben als günstiger geschildert haben. Sie erfordern vielfach auch noch ein Zwischenstück für den Ansatz der Spritze, und das kompliziert die Sache noch weiter. Diese besonderen Kanülen sind auch darauf eingerichtet, daß man mit ihnen allein, ohne Spritze die Venenpunktion ausführt. Demgegenüber scheint mir das einzeitige Verfahren, Venenpunktionen mit aufgesetzter Spritze, viel einfacher und bequemer und vor allen Dingen auch rascher. Wie unangenehm ist es oft, wenn aus der Punktionsnadel reichlich Blut ausströmt und der Patient dadurch erschreckt und unruhig wird, die Kleider desselben blutig werden und ebenso Stühle, Tische, der Operateur. Dies ist bei dem einzeitigen Verfahren völlig ausgeschlossen. Gegen die gebogenen Kanülenmodelle von *STÜHMER*, *MAYER*, *SAPHIER* sowie die bajonettförmigen von *SCHREIBER* und von *DREUW* gelten dieselben Einwände wie oben. Je einfacher, je unkomplizierter die Apparatur ist, um so leichter die Operation. Die gebogenen und bajonettförmigen Kanülen lassen sich auch schwieriger reinigen und durchgängig erhalten.

Für die Infusionen mit verdünnten Lösungen sind neben der großen Anzahl von Infusionsapparaten auch zahlreiche Modelle von besonderen Kanülen zur Venenpunktion angegeben sowie von Zwischenstücken, die je nach ihrer Stellung Salvarsanlösung eintreten oder Blut austreten lassen (Modelle von *ASSMY*, *ARZT* und *SCHRAMEK*, *BÖHME*, *GANS*, *LENNHOFF*, *MORITZ*, *SCHREIBER*, *SELLEI* u. a.). Besonders viel wurde an der Konstruktion von Kanülen gearbeitet, die den Einstich in die Vene sichern und die Durchstoßung derselben verhindern sollen. Dazu wurde vor allem das Troikartprinzip abgewandelt, zwei ineinander geschobene Kanülen, von denen teils die innere stumpf, die äußere spitz war oder umgekehrt. Die spitze Kanüle wurde zum Einstich genommen und dann zurückgezogen, wobei dann die stumpfe vorsichtig weiter noch im Lumen der Vene vorgeschoben wurde und nun eine weitere Verletzung der Vene unmöglich sein sollte. Derartige Instrumente sind von *BENARIO*, *JAERISCH*, *KAUSCH*, *KUZNITZKY*, *LÖB*, *LOTSCH*, *MAYER*, *MEIROWSKY*, *ORTMANN*, *ROBERT*, *SUSSMANN*, *STEVENS*, *STRAUSS* u. a. angegeben worden. Die Vorteile und Nachteile dieser Konstruktionen werden in zusammenfassenden Arbeiten besonders von *MAYER* und *v. TOBOLD* besprochen. Sie haben heutzutage nur noch historischen Wert, da sie in der ersten Zeit der technisch schwierigeren Altsalvarsaninfusionen geboren wurden, heutzutage aber mit der vereinfachten Technik kaum noch irgendwo in Gebrauch geblieben sind. In die gleiche Rubrik gehören auch die Zwischenstücke, die in die Schlauchleitungen bei den Infusionen eingeschaltet wurden, zwecks Kontrolle des Abflusses, des Nichtvorhandenseins von Luftblasen, der richtigen Lagerung der Kanüle im Venenlumen usw. Es ist unmöglich, all diese Konstruktionen komplizierter und kompliziertester Art hier zu beschreiben und aufzuzählen. Genaueres darüber ist in den Veröffentlichungen aus dem *EHRlich'schen Institut*, den „Abhandlungen über Salvarsan“ Bd. 1 bis 4, sowie in den Zusammenfassungen von *LENZMANN*, *MAYER* u. a. zu finden. Wir können nur wieder den alten Satz hier bestätigt finden: je einfacher und sicherer ein Apparat ist, um so mehr setzt er sich durch und überdauert die anderen.

Dies zeigt sich auch besonders in der *Spritzenfrage*, die hier noch zu besprechen wäre. Wir sehen hier von den schon erörterten großen Infusionen mit verdünnten Salvarsanlösungen ab und haben nur noch die Injektionsapparate für die konzentrierten Lösungen zu behandeln, bei denen die *Rekordspritze* die Hauptrolle spielt. Der Einwand, der früher ab und zu gegen sie ins Feld

geführt wurde, daß man metallische Teile nicht mit Salvarsanlösungen in Berührung bringen soll, hat sich nicht als stichhaltig erwiesen. Die Spritze ist heutzutage so solide und exakt, daß man nicht gut mehr verlangen kann. Es ist natürlich immer noch die Sache des einzelnen, ob er lieber die gewöhnliche Rekordspritze oder eine solche mit seitlichem, exzentrischen Konus (LOEB) oder endlich die „Flachspritze (Dr. ENGWER) System Rekord“ bevorzugt. Die Spritzen mit seitlichem Ansatz und die Flachspritze sind besonders dann am Platz, wenn man größere Lösungsmengen injizieren muß. Je größer die Spritze ist, um so mehr rückt natürlich der Konus bei der gewöhnlichen Rekord- oder Luerspritze von der Unterlage, der Haut ab und um so schwieriger wird es, flach, mit schrägem Einstich in die Vene zu gelangen und die Kanüle zuvor unter der Haut, parallel mit der Hautoberfläche, eine Strecke weit vorzuschieben. Wir bevorzugen daher die Spritzen mit exzentrischem Konus, von denen es auch bei den reinen Glasspritzen (LUER) besondere Konstruktionen gibt (DUHOT).

Eine erhebliche Anzahl von Autoren bemüht sich, die Injektion von *Fremdkörpern* unmöglich zu machen — durch besondere Formen der Spritzen, der Aufsaugung der Lösung und der Lösungsgefäße (DUHOT, DREXLER, LE DAMANY,

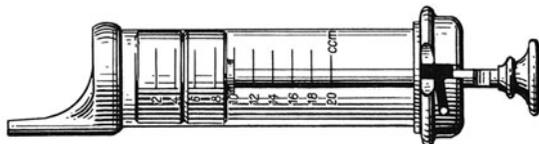


Abb. 3. Loeb'spritze.

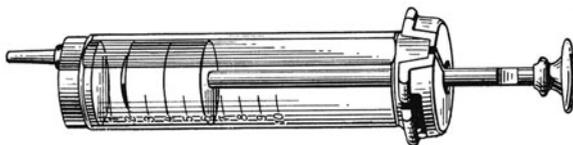


Abb. 4. Engwerspritze.

STÜHMER, WECHSELMANN u. a.). Auch diese Gefahr scheint mir heutzutage überwunden zu sein. Ich wüßte keinen Fall, wo solche Fremdkörper, besonders Glaspartikel in die Spritze gelangen könnten, wenn man die Lösung mit der gewöhnlichen Kanüle in die Spritze aufsaugt. Auch die Entfernung von Luft aus der Spritze vor der Injektion spielt für den Geübten keine Rolle, wenn auch die kegelförmige Gestaltung des Konus und des Stempels der Spritze nach LEUWER dies erleichtert. Auch die exzentrische Stellung des Konus und des Ausflusses der Spritze ermöglicht es besser, die eingedrungene Luft vor der Einspritzung zu entfernen. Übrigens ist es keineswegs gefährlich, ein paar kleine Luftblasen mit einzuspritzen. Man wird solche natürlich nach Möglichkeit vorher entfernen, aber von lebensbedrohender Wirkung sind kleine Luftmengen in der Vene keineswegs.

Nur kurz sei eine Konstruktion von VASILIU erwähnt, der 2 Rekordspritzen mit einem Zwischenstück vereinigt und durch Umstellung des Hahnes zwischen denselben Salvarsanlösung oder physiologische Kochsalzlösung injizieren kann oder endlich in eine der beiden Spritzen vor der Injektion Blut zur Wassermannreaktion aufsaugt. Man kann dasselbe viel einfacher erreichen, wenn man in der gewöhnlichen Weise Salvarsan injiziert und dann die leere Spritze mit Blut füllt. Nur muß dies vorher 2—3 mal eingezogen und wieder ausgespritzt werden, damit die letzten Spuren von Salvarsan zuvor durch das Blut hinausgespült

werden. So erspart man dem Patienten eine zweimalige Punktion, sich selbst die umständliche und nicht leichte Umwechslung der Spritze, erzielt einwandfreies Blutserum zur Wa.R. und kann seine Salvarsaninjektion glatt anbringen. Der Doppelapparat von VASILIU ist viel zu unhandlich und kompliziert.

Es erscheint nicht überflüssig, hier auch über die *Aufbewahrung, Verwendung der Spritzen* einiges zu sagen. Die meisten Kliniken und Praktiker lassen die Spritzen vor jeder Infektion auskochen, eine Methode, die unbedingt zu empfehlen ist, wo man solche Instrumente zu verschiedenen Zwecken braucht. Es ist jedoch viel zweckmäßiger, zur Salvarsanbehandlung nur besondere, sonst nicht in Verwendung zu ziehende Spritzen zu nehmen. Wenn man zur Salvarsanbehandlung seine besonderen Spritzen hat, werden dieselben nicht infiziert und bleiben, gut gehalten, dauernd in verwendungsbereitem Zustand. SPIETHOFF hat auf Erfahrungen aufmerksam gemacht, die den Vorteil dieser „Salvarsanspritzen“ klar machen. Er hat mehrfach gesehen, daß Störungen bei der Salvarsanbehandlung beim Gebrauch von Spritzen eintraten, die außer zur Salvarsanbehandlung auch noch zur Injektion von *Afenil* verwandt wurden. Namentlich durch Hervorrufung des sog. Salvarsanikterus zeigten sich solche Wirkungen. Als die Afenillösungen nur noch mit besonderen Spritzen injiziert wurden, während zum Salvarsan andere verwandt wurden, blieben solche unangenehme Folgen aus.

Unsere Erfahrungen haben etwas ähnliches gezeigt. In einer benachbarten Klinik wurden die Salvarsanspritzen immer in *Formoldampf* aufgehoben, zur Injektion abgekocht und so verwandt. In mehrjähriger Erfahrung hatte diese Klinik, trotzdem sie zahlenmäßig nur einen Bruchteil der Salvarsaninjektionen machte, die wir ausführten, ein mehrfaches an Dermatitiden als wir. Eine eingehende Aussprache über diese Besonderheit ergab die Möglichkeit, daß die so besonders häufigen Salvarsan-Dermatitiden mit dem Formol in Zusammenhang stehen könnten. Als darauf die Spritzen nach unserem Vorbild gereinigt und trocken aufgehoben wurden, blieben diese Störungen aus.

Man mag es als einen Verstoß gegen die geheiligten Regeln der Desinfektion und der Asepsis ansehen, aber wir haben die besten Erfahrungen gemacht mit der *trockenen, reinen Aufbewahrung der Salvarsanspritzen*. Wir verwenden diese nur zum Salvarsan, natürlich auch zur Mischspritze usw., aber nie zur Injektion von Afenil, Kochsalzlösung usw. Dafür sind andere vorhanden. Nach der Injektion werden sie mit warmem Leitungswasser mehrfach ausgespült und ausgespritzt und hierauf mit einem sterilen Handtuch ausgewischt, bis sie ganz trocken sind. Dies empfiehlt sich namentlich auch bei den Mischspritzen, die stets einen Amalgamniederschlag aufweisen und bei ungenügender Reinigung bald unansehnlich und schmierig aussehen. Die jungen Ärzte haben stets die Tendenz, diesen Säuberungs- und Trocknungsprozeß zu umgehen oder dem Personal zuzuschieben. Meines Erachtens ist es aber von großer Wichtigkeit und von finanziellem Vorteil, wenn man sich am Ende der Sprechstunde die kleine Mühe nimmt, sein Spritzeninstrumentarium selbst herzurichten und wieder gebrauchsfertig zu machen. In 1—2 Minuten ist dies geschehen, man hat stets gute, saubere, gebrauchsfertige Spritzen und ist nicht auf die Verlässlichkeit seines Personals angewiesen, die oft genug mangelhaft ist. Wir brauchen unsere Spritzen nie auszukochen, haben fast nie Temperatursteigerungen, die mit einiger Wahrscheinlichkeit auf „Wasserfehler“ zurückzuführen sind, und der Verbrauch an Spritzen ist ein sehr geringer. Die Methode ist seit Jahren durch zahlreiche Assistenten der Klinik erprobt und kann nur warm empfohlen werden.

Durch die *Einführung der dunkeln, undurchsichtigen Lösungen des Silber-salvarsans* und der sog. *Mischspritze* ist die Technik der Salvarsanbehandlung

zweifellos etwas erschwert worden, denn es gelingt dabei nicht so leicht, das Einströmen des Blutes in die Kanüle und Spritze nach der Venenpunktion zu erkennen. Dadurch wird es dem Ungeübten entschieden schwerer, festzustellen, ob die Punktion richtig gelungen und ob die Injektion demnach in richtiger Weise auszuführen ist. Immerhin ist dies nur eine relative Erschwerung. Der Geübte hat auch sonst außer dem sichtbaren Einströmen des Blutes in die Spritze genügend andere Kennzeichen für die richtige Venenpunktion: Der verschiedene Widerstand des Gewebes außerhalb der Vene und im Lumen, die Möglichkeit den Spritzenstempel leicht zurückzuziehen, wenn Blut einströmt, das Auftreten von Blutflocken in den dunkeln Gemischen lassen meist ohne Schwierigkeit erkennen, daß man mit der Kanülenspitze an richtiger Stelle ist. Wir haben praktisch nur ganz selten einmal solche Schwierigkeiten, obgleich wir schon seit 10 Jahren allermeist das ganz dunkle undurchsichtige Salvarsan-Sublimat-Gemisch injizieren. Trotz des vielfachen Wechsels der Ärzte und der Beteiligung von immer wieder neuen jungen Kollegen an der Ausübung dieser Therapie kommt eine paravenöse Injektion nicht öfters vor als beim reinen Salvarsan. Es ist nur Erfahrungs- und Übungssache und wir haben keinen Grund, wegen der angeblichen Schwierigkeiten dieser dunkeln, undurchsichtigen Lösungen von dem Gebrauch derselben abzustehen.

Von BRAUN, DUB, HEITZ, HOFFMANN, KERL, PRANTER u. a. sind Modifikationen für das Instrumentarium angegeben worden, die in der Hauptsache darauf hinauslaufen, daß zwischen Kanüle und Spritze *Glaszwischenstücke* eingeschaltet werden, in denen man das eintretende Blut nach richtiger Venenpunktion und Zurückziehung des Stempels leichter beobachten kann. Wir sind immer ohne solche Hilfsmittel ausgekommen und legen nur Wert darauf, daß in den mit solchen undurchsichtigen Lösungen gefüllten Spritzen noch genügend Raum bleibt, um einige Kubikzentimeter Blut zu aspirieren. Dies ist nur dann möglich, wenn die Venenpunktion richtig gelungen ist.

Die von uns seit Juli 1918 angewandte Mischung von Sublimat und Salvarsanlösungen wird einfach in der Weise hergestellt, daß man zu der wie gewöhnlich hergestellten konzentrierten etwa 10%igen Neo- oder Natriumsalvarsanlösung in warmem destillierten oder Leitungswasser einige Kubikzentimeter einer 1–2%igen wässerigen Lösung von Quecksilbersublimat in die Spritze aufzieht, wo die Mischung ganz von selbst erfolgt. Eine besondere innige Vermischung der beiden Lösungen ist nicht notwendig. Dabei entsteht ein grau-grünlicher, flockiger Niederschlag, der aber durch die feinste Kanüle gut durchgeht. Die Mischung macht keine Reizung der Venenwand. Es braucht daher bei der Injektion nicht anders verfahren zu werden, als mit dem reinen Salvarsan.

Die *Menge* des Sublimats, das dem Salvarsan beigemischt wird, ist anscheinend nicht von ausschlaggebender Wirkung. Wir haben in der ersten Zeit der Mischspritzenbehandlung versucht, durch Verstärkung der Sublimatbeigaben bessere Dauerresultate zu erreichen. Wir sind dabei bis zu 5 cem der 2%igen Lösung = 0,1 HgCl₂ pro dosi gegangen, ohne eine bessere Wirkung auf die Lues zu erzielen. Es scheint also die Menge des Hg keine so wesentliche Rolle zu spielen, und man wird gut tun, sich im allgemeinen an die Maximaldosis des Sublimats zu halten. Andererseits ist aber auch zu betonen, daß wir auch mit stärkeren Hg-Beimischungen keine Störungen erlebten. Ich erinnere mich nicht, je eine länger dauernde Nephrose oder sonst eine wesentliche Störung im Heilungsverlauf gesehen zu haben, die mit einiger Wahrscheinlichkeit auf das HgCl₂ zurückgeführt werden konnte. Es ist merkwürdig, wie gut das Hg in Form der Mischspritze im allgemeinen vertragen wird. Dies ist auch von verschiedenen anderen Seiten bestätigt worden (EBEL, SCHÖNFELD u. a.).

Dabei hat sich ergeben, daß das Hg in Form kolloidalen, metallischen Quecksilbers in die Blutbahn gebracht wird.

Außer dem *Sublimat* ist noch *Novasurol* (BRUCK und BECHER), *Embarin* (HERBECK), *Cyarsal* (OELZE), ferner von kolloidalen Hg-Präparaten *Kalomel*, *Sublamin*, *Merlusan*, *Hg-Fluorescin* dem Salvarsan beigemischt worden. Von diesen Präparaten hat das *Cyarsal* besonders deswegen Anhänger gewonnen, weil bei der Mischung mit Salvarsan die Farbe des letzteren vorherrschend bleibt. Es stellt sich nur eine leichte Trübung ein, die aber so gering ist, daß man das Einströmen des Blutes nach der Venenpunktion gut erkennen kann. Deswegen wird es von weniger Geübten vorgezogen. Das *Cyarsal* ist das Kaliumsalz einer kernmercurierten Oxybenzoesäure, hergestellt von der Fabrik Riedel-Berlin. Es enthält etwa 4,6% Hg. In den im Handel befindlichen Ampullen enthält 1 ccm ca. 0,01 metallisches Hg.

Es wird nicht zuviel gesagt sein, wenn man dem *Cyarsal* eine Hauptschuld an der teilweisen Diskreditierung der Mischspritze zuschiebt. Denn man kann gegen das *Cyarsal* vor allem einwenden, daß sein Einführer und seine Hersteller keinerlei Tierversuche beibrachten. Man hat auch nie den Beweis versucht, daß das *Cyarsal* für sich allein eine antiluetische Bedeutung habe. Die oft gerühmte gute Verträglichkeit desselben bietet keinen Maßstab für den Wert des Präparates, da es nur einen sehr geringen Hg-Gehalt aufweist, worauf wohl auch das angebliche Fehlen von Nebenwirkungen beruht. Letzteres ist aber nicht zutreffend, insofern auch beim *Cyarsal* unangenehme Nebenwirkungen beobachtet wurden. NOVER z. B. betont neben einer großen Anzahl von Rezidiven mehrere schwere Dermatitiden nach *Cyarsal*-Mischspritze.

Die mangelhafte Wirkung der *Cyarsal*-Mischspritze gegenüber der *Salvarsan-Sublimat*-Mischung ist zu evident, als daß man noch irgend empfehlende Worte für das *Cyarsal* finden könnte. Wir haben, wie mehrfach betont, bei der *Sublimat-Salvarsan*-Mischspritze fast nie ein klinisches Rezidiv, nur 10–15% serologische Rezidive, während beim *Cyarsal* die Rezidive erschreckend häufig sind.

Wenn man durch die Trübung der Mischung technisch behindert wird, dann bietet sich in dem *Salyrgan*, einer komplexen Quecksilberverbindung des salicyl-allylamid-O-essigsäuren Natriums, ein vollwertiger Ersatz. Das Präparat ist von der I. G. Farbenindustrie A.-G. als Diureticum eingeführt worden, hat sich aber auch als Antiluetikum bestens bewährt. Wir verwenden solches schon seit Jahren als Ersatz für die *Sublimatlösung* mit bestem Erfolg und haben keinerlei Gegenindikation oder unangenehme Nebenwirkung gefunden. Ähnlich sind die Erfahrungen von BRUNN, GROSSMANN, ROSENBERG u. a. Es wird in 10%iger Lösung in Ampullen in den Handel gebracht, bewirkt in Mischung mit *Salvarsanlösungen* keine Trübung, auch nicht mit Eiweißlösungen und hat klinisch sehr gute Wirkungen.

Das *Embarin* (Fabrik v. Heyden-Dresden) hat nur 3% Hg-Gehalt. Es hat sich keinen weiteren Eingang verschaffen können. *Novasurol* (I. G. Farbenindustrie-Aktiengesellschaft Leverkusen) kommt als 10%ige Lösung in den Handel mit 3,4% Hg in 1 ccm. Es erzeugt durch seine Veronalkomponente eine nicht immer erwünschte diuretische Wirkung. Beide Präparate erzeugen ziemlich die gleichen dunkeln Niederschläge mit *Salvarsan* wie das *Sublimat*.

Sonst ist noch *Wismut* dem *Salvarsan* beigemischt worden (BARDACH, GUTMANN, SÉZARY und POMARET), *Jodnatrium* (DUB), *Soluesin* (v. SZILY und HALLER). Auch wir selbst haben schon seit 4 Jahren bei Spätluës mit sehr gutem Erfolg *Hg mit Jod* in Form von $(HgJ_4)K_2$ (Kaliumsalz der Quecksilber-Jod-Wasserstoffsäure) dem *Salvarsan* zugesetzt. Dabei entsteht ein gelbgrüner Niederschlag, der ebenso gut wie das *Salvarsan-Sublimat*-Gemisch

vertragen wird und bei Spätluet eine besonders gute Wirkung zu haben scheint. Man bereitet sich die $(\text{HgJ}_4)\text{K}_2$ -Lösung durch Mischung einer 10%igen Jodkalilösung mit der 1%igen Sublimatlösung, wobei der anfängliche Hg-Jodidniederschlag durch weiteren Zusatz von der Jodkalilösung zum Sublimat nach und nach wieder gelöst wird. Es soll ein eben noch sichtbarer Hg-Jodidniederschlag übrig bleiben (vgl. Inaug.-Dissert. A. SCHÜHLE-Tübingen 1922).

Nur der Vollständigkeit halber sei hier erwähnt, daß auch *unspezifische Proteinkörper*, Caseosan und Yatrencasein, mit Salvarsan gemischt (KÖTSCHAU) intravenös gegeben wurden. Endlich hat UEBERHUBER eine Mischung von Silbersalvarsannatrium und Salvarsannatrium empfohlen. Bei all diesen Mischungen ist fast immer das Neosalvarsan, ausnahmsweise auch Salvarsannatrium, verwandt worden. Ein Unterschied zwischen diesen beiden Präparaten scheint auch bei den Mischungen nicht aufzutreten. Silbersalvarsan (SCHÖNFELD) und Neosalvarsan (KOLLE) sind auch mit Novasurol gemischt schon verwandt worden, ebenso Sulfoxylat- und Neosulfoxylatsalvarsan. Daß all diese Mischungen unter Umständen auch intramuskulär, namentlich bei kleinen Kindern und Säuglingen angewandt werden können, wurde schon oben ausgeführt.

Das Resultat unserer vorstehenden Auseinandersetzungen ist also, daß die großen Infusionen mit verdünnter Altsalvarsanlösung heutzutage ganz in den Hintergrund gedrängt wurden durch die Injektionen von konzentrierten Lösungen von Neosalvarsan, Salvarsannatrium und den neueren, von KOLLE eingeführten Metallverbindungen des Salvarsans, besonders des Silbersalvarsans. Der Vorteil, den namentlich die konzentrierten Lösungen des Neosalvarsans und des Salvarsannatriums in technischer Beziehung für die Therapie beim Menschen bieten, ist eben so groß, daß diese Umstellung durchaus begründet erscheint.

Die besprochenen technischen Grundlagen bilden aber nur den Rahmen, in dem die *individuelle Salvarsanbehandlung* Platz greifen muß. Es ist klar, daß jemand, der die technischen Einzelheiten der heutigen Salvarsanbehandlung beherrscht, noch einer großen Erfahrung über die Anwendung derselben bei den Erkrankungen des Menschen in ihren verschiedenen Arten und Stadien bedarf, um zweckmäßig und erfolgreich diese Therapie auszuüben. Nicht als ob wir jeden Schematismus auf diesem Gebiete verwerfen wollten. Die Schule, der Anfänger auf diesem Gebiete, braucht ein gewisses Schema unbedingt. Aber je weiter fortgeschritten der einzelne ist, je mehr er auf diesem Gebiete Erfahrung besitzt, um so freier wird er das Schema handhaben und um so zweckmäßiger modifizieren.

Dies gilt ganz besonders von der Art, der *Stärke* und *Dauer* der *Salvarsantherapie*, die wir hier als einen wesentlichen Teil der Praxis der Salvarsanbehandlung noch zu besprechen haben. Wenn wir auch da wieder historisch vorgehen, so bildet den Ausgangspunkt natürlich die Lehre EHRLICHs, gewonnen am Tierexperiment, durch eine einmalige kräftige Gabe von Salvarsan, die sog. „*Sterilisatio magna*“ die vollständige Heilung des erkrankten Individuums herbeizuführen. Daß dies beim Menschen viel schwieriger war als bei den Versuchstieren EHRLICHs, ergab die Erfahrung alsbald, und so kam es, namentlich nachdem der intravenöse Weg der Einführung des Salvarsans beim Menschen gefunden war, ganz von selbst mit fortschreitender Erfahrung zur allmählichen Verstärkung der Salvarsantherapie, nicht in Form von Vergrößerung der Einzelgaben. Die Erkenntnis, daß hier große Gefahren lagen, ergab sich bald und die großen Statistiken, besonders der *Kölner Salvarsan-Kommission* (MEIROWSKY) zeigte unzweideutig, daß die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen beim Überschreiten der Dosis IV Neosalvarsan einwandfrei gesteigert wird. Die Empfehlungen höherer Einzelgaben, 0,9 Neosalvarsan und mehr (SCHOLTZ, QUEYRAT, LENZMANN, LEREDDE u. a.) haben sich nicht gegen dieses statistische Ergebnis

durchsetzen können. Man bedarf doch heutzutage einer besonderen Erklärung, unter Umständen in foro, wenn beim Gebrauch höherer Dosen eine Salvarsanschädigung, besonders ein Todesfall eintritt. Daß wesentlich höhere Salvarsanmengen ohne Störung vertragen wurden — z. B. LENZMANN 1,5 Altsalvarsan, WEIGELT 3,0, BIELE 3,6 Neosalvarsan — beweist nichts für den Durchschnitt. Es ist auch wenig wahrscheinlich, daß man mit größeren Einzelgaben zu besseren Erfolgen gelangen würde (HAUCK). Viel größerer Wert wird auf die *Gesamtmenge* des *Salvarsans* innerhalb einer Kur, auf die größere Zahl mittlerer Einzelgaben zu legen sein. Und darin ist etwa von 1912 ab ein langsames Ansteigen zu bemerken.

Es dürfte ohne großen Wert sein, wenn man hier nochmals die verschiedenen Phasen dieses Entwicklungsprozesses darzustellen versuchte. Die enorme Zahl und Verschiedenheit der Angaben darüber in der Literatur wirkt nur verwirrend für das gestellte Thema. Das Wesentliche ist die Tatsache, daß man heutzutage bei *Frühsyphilis* etwa 5 g *Neosalvarsan* als *mittlere Menge für eine Kur beim Erwachsenen* betrachten kann. Man macht meist einen Unterschied zwischen erwachsenen Männern und Frauen. Als *Normaldosis* für *Frauen* wird meist III = 0,45 *Neosalvarsan* bzw. 0,3—0,45 gegeben, während die Dosis IV = 0,6 bzw. 0,45—0,6 *Neosalvarsan* für *Männer* gilt. Bei Kindern ändert sich die Einzelgabe natürlich mit dem Alter und dem Allgemeinzustand derselben, wobei die Erfahrung ergibt, daß die Kinder das Salvarsan relativ besser ertragen als Erwachsene, ähnlich wie dies ja auch für das Hg bekannt ist. Es ist weiter darüber eine gewisse Einigkeit vorhanden, daß man nicht gleich mit der Höchstdosis beginnt, sondern vorsichtig die individuelle Dosis tolerata aufsucht mit 1—2—3 geringeren Einzelgaben. Wenn damit für die Frühsyphilis ein gewisser Rahmen gegeben ist, so besteht eine reichliche Individualisierungsmöglichkeit bezüglich der *Dauer* einer solchen Kur und der *Intervalle* zwischen den einzelnen Einspritzungen.

Das vorsichtige, einschleichende Vorgehen mit kleineren Dosen zu Beginn einer Salvarsankur bezweckt die Überwindung der *Idiosynkrasie*, die hier wie bei allen Arzneimitteln eine Rolle spielt und wegen der schweren Salvarsanschädigungen: Encephalitis, Dermatitis mit Recht besonders gefürchtet ist. Die Empfehlung STÜHMERS, nach der ersten Injektion wegen der Gefahr der Spätidiosynkrasie 10 Tage verstreichen zu lassen, ist fast überall übergangen worden. Man kann damit in der Praxis kaum rechnen, da eben die Salvarsanschädigungen ganz regellos, vielfach ohne jede erkennbare Ursache auftreten. Allermeist wird wohl heutzutage die Salvarsantherapie bei Frühsyphilis in der Form durchgeführt, daß etwa 2 *Injektionen pro Woche* gegeben werden beim Erwachsenen. Es gibt aber eine ganze Anzahl von Stellen, die nicht über *eine Injektion pro Woche* hinausgehen. Andererseits geben wir in unserer Klinik wie früher in unserem Speziallazarett während des Krieges seit 12 Jahren in der Regel jeden zweiten Tag die Injektionen in der Normaldosis. Wir sind uns bewußt, daß dies eine sehr erhebliche Verstärkung der Kur bedeutet und daß damit anscheinend eine viel größere Anforderung an den einzelnen Kranken gestellt wird. Aber die Erfahrung zeigt, daß damit keineswegs größere Gefahren für den einzelnen verbunden sind. Wir haben sicher nicht mehr Salvarsanschädigungen, vor allem Encephalitis und Dermatitis. Andererseits sind die Dauererfolge so wesentlich besser bei diesem raschen energischen Vorgehen, daß wir keinen Grund haben, davon abzugehen. Wir sehen so gut wie nie klinische Rezidive bei Patienten, die mit 12 Injektionen innerhalb von 24 Tagen und einer Gesamtdosis von etwa 5,0 *Neosalvarsan* bei Frauen und 7,0 bei Männern behandelt worden sind. Dagegen kennen wir viele solche Rezidive von Kranken, die anderwärts weniger rasch und kräftig behandelt wurden.

Unsere Erfahrung ergibt unzweideutig, daß nur ein kleiner Prozentsatz der Kranken im Frühstadium der Syphilis eine solche Kur nicht gut verträgt. Dies sind Menschen mit geschwächtem Allgemeinzustand, anderen inneren Krankheiten, besonders Tuberkulose usw. Bei solchen gibt man natürlich in größeren Intervallen und unter Umständen auch in kleineren Dosen die entsprechende Salvarsanmenge. Die allermeisten aber vertragen unsere rasche und energische Kur sehr gut und ohne Störung, meist mit Gewichtszunahme.

Übereinstimmung herrscht auch darüber, daß mit *einer Kur* in der Regel *keine Heilung* zu erzielen ist. Tritt ein klinisches Rezidiv ein, was nach einer so energischen Kur, wie ich sie oben empfohlen habe, nur selten eintritt, dann ist eine weitere Kur selbstverständlich. Meist handelt es sich aber nur um ein serologisches Rezidiv; eine positive Wa.R. ist im Frühstadium ebenfalls fast ausnahmslos als Indikation für eine weitere Kur anerkannt. Ist es dagegen gelungen, mit einer solchen Kur alle klinischen Erscheinungen zu beseitigen und die Wa.R. dauernd negativ zu machen, dann gibt nur die Erfahrung, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Kur nicht zur Heilung der Syphilis genügt, die Unterlage, eine zweite Kur auch in diesem Fall durchzuführen. Wir nennen diese dann eine *Sicherheitskur* und legen besonderen Wert darauf, daß nicht nur zu Beginn, sondern auch während und am Ende dieser zweiten Kur, besonders nach der ersten oder zweiten Injektion die Wa.R. negativ bleibt. Wenn so 2 kräftige Kuren von 10—12 Mischspritzen mit 5—7 g Salvarsan durchgeführt sind, begnügen wir uns, in den folgenden Jahren alle 3—6 Monate die Wa.R. zu prüfen. Wenn diese stets negativ bleibt und der Patient bei gutem Allgemeinbefinden völlig symptomlos sich hält, dann verzichten wir in der Regel auf weitere Behandlung. Wir kennen eine große Anzahl so Behandelte, die später geheiratet und gesunde Kinder bekommen haben. Über die *Dauerresultate* dieser Behandlungsmethode hat SCHRODE jüngst eine Zusammenstellung aus der Klinik veröffentlicht, die bei 248 Fällen keine klinischen Rezidive und 92% negative Wa.R. nach 5—7 Jahren aufwies (Liquor). Bessere Resultate hat wohl heutzutage kaum eine andere Behandlungsmethode aufzuweisen. Neben den guten therapeutischen Resultaten darf auch der *soziale und ökonomische Vorteil* nicht vergessen werden, der darin liegt, daß Leute meist im arbeitsfähigen Alter durch unsere Kur nur 25 Tage rund der Arbeit entzogen werden. Eine *ambulant* so durchgeführte Kur gestaltet sich natürlich noch günstiger, wenn dadurch keine Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit erfolgt. Meist ist aber der Erfolg einer ambulanten Behandlung nicht so günstig, unserer Meinung nach besonders auch deswegen, weil natürlich eine solche Kur ambulant sich nicht so energisch und rasch durchführen läßt. Aus diesem Grunde legen wir eben besonderen Wert darauf, daß womöglich die *erste Kur stationär in der Klinik* durchgeführt wird. Für die späteren Kuren, besonders für die „Sicherheitskur“ genügt allermeist die ambulante Behandlung.

Hier ist mehr Wert darauf zu legen, daß die *zweite Kur* der ersten *bald folgt*. In der Regel wird kein Grund dagegen bestehen, die zweite Kur schon 5 bis 6 Wochen nach der ersten Kur folgen zu lassen. In den meisten Fällen, in denen nach einer kräftigen Salvarsan-Hg-Kur ein klinisches Rezidiv auftritt, kann man feststellen, daß die Nachkur unterlassen oder mangelhaft durchgeführt ist. Die wenigen Fälle von klinischen Rezidiven, die wir bei Leuten gesehen haben, welche hier oder auswärts nach unserer Methode behandelt waren, betrafen Kranke, die aus irgendwelchen Gründen ungenügend oder sehr verzettelt ihre Kur durchgeführt hatten oder die zur Nachkur nicht rechtzeitig erschienen waren.

Ein Haupteinwand gegen die intravenösen Mischspritzen ist das *Fehlen* einer *länger dauernden Wirkung*. Hg und Salvarsan werden bald wieder aus-

geschieden, während die intramuskulären Hg-Injektionen eine länger dauernde Wirkung ausüben. Ob dies tatsächlich so vorteilhaft ist, läßt sich schwer erweisen. Es besteht kein Hindernis für den, der auf solche Hg-Depotschwört, solche neben der intravenösen Mischspritzenkur noch zu geben. Wir injizieren namentlich bei älterer Syphilis und trotz mehrerer Kurven hartnäckiger Wa.R. *Wismut* intramuskulär an den Tagen, die frei von intravenösen Injektionen sind. Das wird sehr gut vertragen und gibt die gewünschte Depotwirkung. Günstiges haben wir auch von *Merjodingaben* nach einer solchen Mischspritzenkur gesehen.

Natürlich bleibt immer noch eine Anzahl von *refraktären Fällen* übrig, die noch so energisch behandelt (80/0 der SCHRODESchen Zusammenstellung unserer Resultate nach 5—7 Jahren) nicht seronegativ werden. Diese betreffen hauptsächlich *Spätsyphilis*, für die es viel schwerer ist, ein Behandlungsschema aufzustellen. Wenn irgendwo, dann tritt hier die individuelle Syphilisbehandlung in ihre volle Rechte. Natürlich kann man es mit der gleichen Methode der Mischspritzenbehandlung versuchen, besonders wenn die früheren Kuren anders durchgeführt wurden, oder man kann statt des Sublimats das Kaliumsalz der Quecksilberjodwasserstoffsäure (vgl oben) verwenden. Daneben können intramuskuläre Hg-, Wismut-, Jodinjektionen verabfolgt werden. Als besonders wirksam ist in neuerer Zeit noch die *Malaria*kur dazugekommen. Damit wird man die allermeisten der refraktären Fälle zur Heilung bringen können. Es ist aber klar, daß zu all diesen verstärkten Kuren eine entsprechende Konstitution des Kranken gehört. Denn alle diese, besonders die Malaria, erfordern einen kräftigen Körper, vor allem mit ungeschwächtem Zirkulationssystem.

Bei einer Reihe von solchen *Spätsyphilisfällen* kann man mit gutem Erfolg an Stelle der kurz dauernden starken Kuren *lang ausgedehnte schwächere* setzen. Man hat diese früher vielfach mit schwachen Hg-Kuren, Einreibungen mit Hg-Salben jeden zweiten oder dritten Tag in geringerer Menge, mit lange fortgesetzten täglichen kleinen Jodgaben, mit Hg- oder Wismutinjektionen intramuskulär einmal die Woche usw. behandelt. Heutzutage geben wir bei diesen Patienten gern alle 8—14 Tage eine abgeschwächte Mischspritze mit 0,3 Salvarsan und kleiner (HgJ₄)K₂-Beimischung. Hier läßt sich wie gesagt, keine allgemein gültige Regel aufstellen, da die Stärke, die Lokalisation, die Reaktion jeder Infektion durchaus verschieden sein kann. Gerade auch die *Lokalisation*, die klinischen Erscheinungen dieser Fälle von Spätsyphilis erfordern eine große Variation der Behandlungsweise, und diese ist in reichem Maße in dem Salvarsan, Hg-Jod, Wismut und ihren Abstufungsmöglichkeiten gegeben. Es ist hier vielfach geraten worden, auf das stark wirkende Salvarsan ganz zu verzichten oder wenigstens die Behandlung mit einer mehr oder weniger langen Hg-Jod- oder Wismutkur zu beginnen. Wir stehen auf dem Standpunkt, daß man auf die stärkste Waffe gegen die Syphilis, die eben im Salvarsan unter allen Umständen gegeben ist, nicht verzichten soll. Mit kleinen Anfangsgaben, unter Umständen nach vorangeschickter Hg-Jod-Behandlung, wird man die Gefahren einer eventuell zu energischen Wirkung des Salvarsans umgehen können. Es vertragen doch die allermeisten Kranken auch bei *Spätsyphilis* das Salvarsan ausgezeichnet. Im allgemeinen wird man aber dabei in einer vielfach *verlängerten, abgeschwächten Behandlung* das Ziel erreichen, das man bei der *Früh-syphilis* durch eine *kurzdauernde energische Kur* zu gewinnen sucht.

Wenn wir im vorstehenden hauptsächlich *unser Behandlungsschema* herausgestellt haben, so geschieht dies, weil es hier tatsächlich unmöglich ist, alle die Tausende von Möglichkeiten und Arten der Syphilisbehandlung, wie sie jeder Praktiker sich erprobt und zurechtlegt, vollständig aufzuzählen und auszuwerten. Jeder Syphilidologe hat hier sein eigenes Schema, begründet auf Erfahrungen,

die bei jedem verschieden sind. Auch die *reine Salvarsanbehandlung* (NÄGELI Bern) hat ihre Vertreter und Vorzüge. Die Zahl aber der kombinierten mit Salvarsan und Hg, Wismut, Jod Behandelnden ist so im Übergewicht, daß es heutzutage kaum noch eine Stelle geben wird, wo grundsätzlich und ausschließlich nur Salvarsan bei Syphilis angewendet wird. Die Vorzüge der reinen Salvarsanbehandlung, technische Einfachheit und Schonung des Kranken kommen fast in gleichem Maße auch der Mischspritze zu. Die intramuskulären Injektionen komplizieren eben doch die Behandlung stets und stellen an die Empfindlichkeit des Kranken wesentlich höhere Anforderungen. Der Praktiker weiß jedenfalls, daß die Kranken die reine intravenöse Behandlung — einer kombiniert intravenös-intramuskulären Therapie — bei weitem vorziehen. Und wenn die erstere ebenso gute, wenn nicht bessere Erfolge aufzuweisen hat als die letztere, dann ist wirklich nicht recht einzusehen, weshalb man dann auf den intramuskulären Injektionen bestehen sollte.

L i t e r a t u r.

- ABIMELECH: Über Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 10, S. 267.
- ALEXADRESCU - DERSCA: Über ein neues Verfahren der intravenösen Neosalvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 29, S. 1601. — ALMKVIST: (a) Über die Ursachen der Reaktionserscheinungen nach Salvarsaninjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 1, S. 22. (b) Über die Bedeutung des Salvarsans und Neosalvarsans bei der Behandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 56, S. 41. 1913. — ARZT und KERL: Zur Kritik der Ansichten über die Entstehung des Salvarsanfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 48, S. 1663. — ARZT und SCHRAMEK: (a) Zur Technik der intravenösen Infusion. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 43, S. 1499. (b) Zur Technik der intravenösen Injektion. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 30, S. 1246. — ASSMY: (a) Zur Technik der intravenösen Hatainjektion. Med. Klinik. 1910. Nr. 48, S. 1898. (b) Injektion oder Infusion bei der intravenösen Salvarsanbehandlung. Med. Klinik. 1911. Nr. 75, S. 571. — ATTIX: Ein billiger, wirksamer und praktischer Apparat für die Anwendung von Salvarsan oder einer anderen Lösung, sowohl für intravenöse wie für hypodermatische Anwendung geeignet. Urol. a. cut. review. Febr. 1913. — AVRAMOVICI: Über die Cyarsal-Salvarsan-Mischspritze. Riedel Arch. 1924. Nr. 3, S. 12. — BÄR, L.: Über die einzeitig kombinierte intravenöse Neosalvarsan-Neovasurolobehandlung. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 43. 1921. — BALENGER und ELLER: Leichte Methode der intravenösen Anwendung von Salvarsan und Neosalvarsan. Med. Record 1913. September. — BALENGER: Ein neuer Apparat, um Salvarsan intravenös zu injizieren. New York med. journ. a. med. record. April 1911. — BALLER: Eine neue Staubbinde. Therap. Halbmonatsh. 1920. H. 23, S. 668. — BALZER: Traitement de la syphilis par de nouveaux dérivés arsenicaux dus au Dr. M. l'arsenphenylchlorohydroxamine et l'arsenphenyliodohydroxamine. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Mai 1911. — BAUER: Die klinisch-serologische Diagnose der luetischen Nierenkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 19, S. 673. — BAYET: Konzentrierte Neosalvarsaninjektionen. Journ. med. de Bruxelles. 1913. Nr. 25. — BAYLY: Die Salvarsanbehandlung der Syphilis nach der intravenösen Methode und Beschreibung eines handlichen Apparates zu diesem Zweck. Lancet. Januar 1911. — BENARIO: Zur Technik der Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 8, S. 397. — BENDIX und BERGMANN: Über das sog. Kochsalzfeuer. Monatsschr. f. Kinderheilk. Orig. Bd. 11, S. 387. 1913. — BENNINGSON: Über intravenöse Neovasurolobehandlung der Lues. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 18, S. 503. — BERGL: Neue Instrumente zur Lumbal- und Venenpunktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 49, S. 2410. — BERNART: Einfacher Apparat zur intravenösen Injektion von Salvarsan und anderer Arzneimittel. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 56, Nr. 16. — BERNHEIM: Über das neue Quecksilberpräparat Salyrgan als Diureticum. Therapie d. Gegenw. 1924. H. 12. — BETTMANN: In SCHWALBE's therap. Technik für die ärztliche Praxis. 5. Aufl. Leipzig 1921. — BIEDERSTEDT, H.: Neosalvarsan und Neovasurolobehandlung in Mischspritze. Dermatol. Wochenschr. 1922. Bd. 75 S. 754. — BINGEL: Über Salz- und Zuckerfieber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 1. 1911. — BLACHER: Die Technik intravenöser Injektionen im kindlichen Alter. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 42, S. 2183. — BLASCHKO: Kritische Bemerkungen zur Ehrlich-Hata-Behandlung. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 34, S. 1611. — BLECHMANN: Intravenöse Neosalvarsaninjektionen bei erbsyphilitischen Säuglingen. Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris. 1914. H. 1, p. 50. — BOAS und PONTOPPIDAN: Mischspritze von Salvarsan und Quecksilber intravenös. Hospitalstidende. 1922. Nr. 48.

BOB, M.: Zur Technik der intravenösen Salvarsan-Nevasurolmischung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 22. S. 731. — BOEHME: Technik der venösen Injektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 16, S. 763. — BOGROW: Technisches zur intravenösen Anwendung des Salvarsans. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 19, S. 845. — BOUYEYRON: Instrumentarium zur Bereitung der intravenösen Salvarsaninjektionen. (Lyon méd. Tome 118, Nr. 19). Dermatol. Wochenschr. 1912. Nr. 36, S. 1200. — BRANDT, R.: Der Anteil des Quecksilbers an der Wirkung der Linsermischung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, S. 775. 1922. — BRANDWEINER: Über Salvarsannatrium nebst einigen allgemeinen Bemerkungen zur Salvarsantherapie. Wen. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 1, S. 10. — BRÄUN: Intravenöse Salvarsaninjektionen ohne Kochsalzzusatz. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 49, S. 2291. — BRAUN: (a) Besteck zur örtlichen Betäubung, neue Spritzen zur Probepunktion, Blutentnahme, Salvarsaninjektion usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 14/15, S. 399. (b) Eine Spritze zu Injektionen von undurchsichtigen Flüssigkeiten, besonders Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 14/15. S. 399. — BRAUN, G.: Beitrag zur Linslerbehandlung der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 39, S. 168. 1923. — BRAUSS: Zur Technik der intravenösen Injektion von Salvarsan. Med. Klinik. 1911. Nr. 5. S. 180. — BRESLER, J.: Die Syphilisbehandlung mit dem EHRlich-HATASchen Mittel. Halle. — BRÜCKLER: Beitrag zur Kenntnis der fieberhaften Reaktionen nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Dermatol. Zeitschr. 1912. — BRUCK: Über Erfolge mit der einzeitig kombinierten Salvarsan-Sublimatbehandlung nach LINSER. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 15, S. 432. — BRUHNS und BLÜMENER: Vergleichende Beobachtungen bei Behandlung mit den neueren Salvarsanpräparaten (Silbersalvarsan, Neosalvarsan, Mischspritzen mit Neosalvarsan und Cyarsal). Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 26. — BRUNN: Salyrgan, ein neues injizierbares Diureticum. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 37. — BUSCHKE und JOST: Syphilis und endokrines System. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 18. — CARABELLESE: Über die einzeitige Behandlung der Syphilis mit der Neosalvarsan-Cyarsal-Mischung. Ref.: Dermatol. Wochenschr. 1923. Nr. 13, S. 292. — CARY: Ein neuer und einfacher Apparat für die Salvarsanverabreichung. Journ. of the Americ. med. assoc. Juni 1913. — CHAJES: Zur Technik der intravenösen Salvarsaninjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 5, S. 231. — CHARNASS: Notiz über Venenpunktionen, namentlich über Mikropunktionen. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 52, S. 1251. — COHN: (a) Über intravenöse Injektion konzentrierten Neosalvarsans. Dermatol. Zentralbl. Bd. 26, S. 322. 1913. (b) Dr. FISCHER, Bad Nauheim: eine verbesserte Rekordspritze. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 18, S. 567. — DAKIN: Apparat zur intravenösen Salvarsaninjektion mit vorhergehender und nachfolgender Kochsalzlösung. Journ. of the Americ. med. assoc. Januar 1912. — DAMANY, LE: Vereinfachung der Technik der konzentrierten Neosalvarsaninjektionen. Dermatol. Wochenschr. 1915. Nr. 317, S. 878. Presse méd. 1914, Nr. 57. — DIETEL, FRIEDRICH: Eine Methode zur sofortigen Behandlung von Salvarsaninfiltraten. Münch. med. Wochenschr. 1925. S. 128. — DREUW: Kanüle für intravenöse Injektion und venöse Blutgewinnung. Med. Klinik. 1910. Nr. 24, S. 956. — DREXLER: Fremdkörperfreie Lösungen für die Salvarsantherapie. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 32, S. 1036. — DREYFUS: (a) Salvarsannatrium und seine Anwendung in der Praxis. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 6, S. 178. (b) Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 12, S. 630. (c) Steriles, dauernd haltbares „Ampullenwasser“ für intravenöse Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschrift. 1920. Nr. 4, S. 95. (d) Neosalvarsan bei luetischen Erkrankungen des Nervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 864. (e) Nebenwirkungen des Silbersalvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 47, S. 1293 u. Nr. 48, S. 1326. (f) Die Injektion konzentrierter Altsalvarsanlösungen mit der Spritze. Münch. med. Wochenschrift. 1913. Nr. 42, S. 2333. — DUB: Dunkelfeldbeobachtung der Spirochaeta pallida nach Fixierung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 30, S. 831. — DÜNZELMANN: Zur Salvarsantherapie der kongenitalen Lues. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 6, S. 336. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 5, H. 6. 1913. — DUHOT: Eine neue Spritze zur Injektion von konzentrierter, unter Luftabschluß hergestellter Neosalvarsanlösung. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20, S. 1081. — EBEL, O.: Über die Ergebnisse mit einzeitig kombinierter Salvarsan-Hg-Behandlung nach LINSER. Dermatol. Wochenschr. 1923. Nr. 76, S. 109, 138, 158. — EHRlich, KRAUSS, v. WASSERMANN: Zwei Jahre Salvarsantherapie. Leipzig 1912. — EICKE und E. ROSE: Über den Wert der LINSERSchen Methode für die Behandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 45, S. 1449. — EITNER: Intravenöse Salvarsaninjektionen. Wien. med. Wochenschr. 1911. Nr. 31, S. 1970. — EMBRY: (a) Die Verunreinigung des destillierten Wassers und die Zufälle nach Salvarsan. Bull. de la soc. franc. de dermatol. Jan. 1913. (b) Du rôle pathogène des impuretés minérales de l'eau distillé. Ebenda. Juni 1912. p. 269. — ENGEL: Über die Behandlung von Syphilis mit Neosalvarsan-Cyarsal-Mischspritze. Therapie d. Gegenw. 1924. Nr. 11, S. 500. — ENGELMANN: Zur Technik und Dosierung der Salvarsaninjektionen bei der Behandlung von Neugeborenen. Zentralbl. f. Gynäkol. 1912. Nr. 3. — ENGLESON: Zur Technik der

intravenösen Salvarsanbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 6, S. 154. — EVANS: Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Brit. med. Journ. Juli 1911. — FABRY: (a) Zur Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan. Med. Klinik. 1912. Nr. 34, S. 1385. (b) Was ist bei der Salvarsanbehandlung zu beachten? Med. Klinik. 1919. Nr. 47, S. 1200. FABRY und FISCHER: Über ein neues Salvarsanpräparat „Salvarsannatrium“. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 18, S. 612. — FANTL: (a) Zur Technik der Salvarsaninjektionen. Dermatol. Wochenschr. 1919. Nr. 11, S. 161. (b) Über intravenöse Injektionen ohne Assistenz. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 27, S. 851. — FINGER: Syphilis und Salvarsan. Wien. med. Wochenschr. 1911. Nr. 42. — FINKH: Zur Technik der Salvarsantherapie. Med. Klinik 1913. Nr. 13, S. 503. — FISCHL und SCHNEPP: Erfahrungen über Sublimatsalvarsan. Seine besondere Eignung für die Abortivbehandlung. Med. Klinik. 1921. Nr. 29, S. 873. — FONTANA: Eine neue Spritze für intravenöse Injektion. Dermatol. Wochenschr. 1913. Nr. 35, S. 1032. — FORSTER: Entsteht bei der Mischspritze nach LINSER kolloidales Hg? Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 19, S. 709. — FREUND: Über das Kochsalzfeber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 225 u. Bd. 74, S. 311. — FRIEDLÄNDER: Zur Technik der intravenösen Infusion in der Sprechstunde. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 13, S. 598. — FRIEDLIEB: Ein einfaches Instrument zur leichteren Ausführung intravenöser Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 44, S. 1427. FRÜHWALD: Über konzentrierte intravenöse Neosalvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 45, S. 2512. — FUCHS: Zur Technik der intravenösen Neosalvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 34, S. 1251. — FÜRESZ-SZANTHO: Einige Bemerkungen zur intravenösen Anwendung des Salvarsans. Wien. med. Wochenschr. 1911. Nr. 46, S. 2953. — GÄNNSBAUER: Über intravenöse Injektionen ohne Assistenz. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 19, S. 584. — GALEWSKY: (a) Über Nebenwirkungen bei intravenösen Salvarsaninjektionen, bedingt durch Kochsalzlösung. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 38, S. 1743. (b) Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Bd. 17, Nr. 18. 1920. GALLI: Über die Technik der endovenösen Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 42, S. 2281. — GANS: Zur Technik der Blutentnahme und intravenösen Infusion. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 14, S. 772. — GENNERICH, W.: (a) Die Praxis der Salvarsanbehandlung. Berlin 1912. (b) Über Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45. — GENT: Beobachtungen an mit Cyarsal behandelten Luetikern. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 7, S. 205. — GÉRONNE: Die intravenöse Therapie der Syphilis mit Ehrlich-Hata 606. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 49, S. 2228. — GÖRL: 15%ige Neosalvarsaninjektionen (intravenös). Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20, S. 1126. — GOLDAMMER: Erfahrungen über die Behandlung der Lues mit Neosalvarsan-Cyarsal in der Mischspritze. Der prakt. Arzt. 1925. Nr. 2. — GOLDBACH: Über intravenöse Salvarsanbehandlung. Med. Klinik. 1912. Nr. 15, S. 649 u. Nr. 16, S. 612. — GONDER: Schädigende Einflüsse auf Salvarsan und Arsenophenylglycin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 16. 1912. — GRADWOHL und GRIST: Intravenöse Salvarsaninfusion. Dermatol. Wochenschr. 1912. Nr. 43, S. 1331. — GROSSMANN: Novasurol und Salyrgan. Med. Klinik. 1925. Nr. 46. — GUTMANN: (a) Über Neosalvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 31, S. 1467. (b) Über Salvarsannatrium. Berlin. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 16, S. 400. (c) Über die LINSERsche Salvarsansublimatbehandlung der Syphilis. Med. Klinik. 1920, Nr. 34, S. 873. — HABERMANN: Über die Injektion konzentrierter Altsalvarsanlösungen. Dermatol. Zeitschr. 1914. S. 324. — HACCUS: Beiträge zur Salvarsanbehandlung der Syphilis. Med. Klinik. 1912. Nr. 33, S. 1346. — HAGITE, R.: Über die intravenöse Behandlung der Syphilis mittels Neosalvarsan und Sublimat. Inaug.-Dissert. Leipzig 1920. S.-A. — HALPERN: Zur Frage der Technik der intravenösen Einführung des Salvarsans. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 52, S. 576. 1911. — HAMILTON: Journ. of the Americ. med. assoc. Oktober 1912. — HAUPTMANN: Ein einfacher, für die allgemeine Praxis brauchbarer Apparat zur intravenösen Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 12, S. 628. — HAUSMANN: Über die intravenöse Infusion des Arsenobenzols, ihre Technik und ihren Wert. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 48, S. 2519. — HECHT: Zur Frage des Salvarsanfiebers. Med. Klinik. 1912. Nr. 10, S. 401. — HEITZ: Injektions-spritze für intravenöse Injektionen von Silbersalvarsannatrium sowie anderer dunkel gefärbter Lösungen. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 16, S. 458. — HERBECK, O.: Einzeitige intravenöse Behandlung der Syphilis mit Embarin und Neosalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 48, S. 1334. — HESS, FR.: (a) Erfahrungen bei der einzeitig kombinierten Cyarsal-Neosalvarsankur. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 16, S. 587. (b) Erfahrungen bei der einzeitig kombinierten Neosalvarsan-Novasurolkur. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 3, S. 85. — HEUBNER: Über Kochsalzfeber und Wasserfehler. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 75, H. 6. 1914. — HEUSNER: Ein leicht transportabler Destillierapparat für militärärztliche Zwecke. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 18, S. 547. — HEYMANN und FABIAN: Das Cyarsal in der Mischspritze. Dermatol. Wochenschr. 1921. Bd. 73, S. 1195. — HOFFMANN, E.: (a) Über Salvarsannatrium und die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 44,

S. 1301. (b) Intravenöse Injektion undurchsichtiger Flüssigkeiten. Münch. med. Wochenschrift. 1920. Nr. 13, S. 1373. — HOFFMANN und STREMPPEL: Unzulänglichkeit der Mischspritzenbehandlung mittels einzeitig intravenöser Hg- oder Bi-Salvarsaneinspritzungen. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 38, S. 1320. — HOFFMANN und JAFFEN: Weitere Erfahrungen mit Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 29, S. 1337. — HOHAUS: Über die Wirkung der einzeitig kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung (nach LINSER) auf die Syphilis im Verlaufe der ersten Kur mit besonderer Berücksichtigung der Wassermann-Resultate. Inaug.-Dissert. Tübingen. — HOLZHÄUSER: Über Sublimat-Salvarsan-Injektionen (LINSER) bei Lues. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 5, S. 157. HÜFLER: Zur Technik der Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 34, S. 1802 u. Nr. 43, S. 2275. — ISSEL: Mischspritzen von Novasurol und Neosalvarsan bei Luetikern. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 48, S. 1462. — IVERSEN: (a) Über Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 26, S. 1436. (b) Über die Wirkung des neuen Arsenpräparates (EHRLICH'S) bei Recurrens. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 15, S. 777. (c) Über die Behandlung der Syphilis mit dem Präparate 606 Ehrlich. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 33, S. 1723. (d) Technik der intravenösen Salvarsaninfusion. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 8, S. 396. — JAERISCH: Eine neue Salvarsan-Injektionsnadel. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 18, S. 864. — JAKIMOFF und KOHL-JAKIMOFF: Der Einfluß von Mikroben auf die Wirkung von Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 49 u. 1912. Nr. 3. — JESSNER, S.: (a) Die praktische Bedeutung des Salvarsans für die Syphilistherapie. Würzburg 1911. (b) Eine flache Venenpunktionskanüle. Med. Klinik. 1913. Nr. 11, S. 416. — JOLTRAIN: Bull. de la soc. franç. de dermatol. Juni 1912. p. 302. — JOSEPH: Über die intravenöse Injektion konzentrierten Salvarsans. Dermatol. Wochenschr. Bd. 57, H. 40. 1913. — KACHER: Zur Technik der intravenösen Injektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 30, S. 828. — KÄCKELL: Über die kombinierte Quecksilber-Salvarsanbehandlung der Lues congenita in der Mischspritze. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 23, S. 577. 1922. — KALL: Erfahrungen mit Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 31. — KANNGLIESSNER: Österreichische Ärztagung 1913. Nr. 21. KATZ: (a) Über intravenöse Injektionen von konzentriertem Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 42, S. 2337. (b) Apparat zur Erzeugung sterilen destillierten Wassers für Salvarsanlösung. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 29, S. 1612. (c) Destillierapparat (D.-R.-G.-M.). Med. Klinik. 1912. Nr. 39, S. 1598. — KATZENSTEIN: (a) Leitungswasser zur intravenösen Salvarsaneinspritzung. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 47, S. 1352. (b) Technik und Erfolg der intravenösen Neosalvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 10, S. 539. — KAUFMANN: Ein Apparat zur intravenösen Salvarsaninjektion. Dermatol. Wochenschr. 1916. Nr. 48, S. 1161. — KAUSCH: Ein Instrument zum percutanen Einstich. Med. Klinik. 1911. Nr. 6, S. 216. — KERL: (a) Über konzentrierte Neosalvarsaninjektionen. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 50, S. 2077. (b) Über Silber-salvarsan. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 17, S. 466. — KERSTEN: Zur Neosalvarsan-nebenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 54, S. 1535. — KEY: Inaug.-Dissert. Gießen 1919. — KLEHNE: Über die Beeinflussung der Spirochäten durch Quecksilber und Salvarsan nach der neuen Injektionsmethode von Prof. LINSER-Tübingen. Inaug.-Dissert. Tübingen 1920. — KLIPSTEIN: Über einzeitige Salvarsan-Embarin- und Salvarsan-Cyarsal-Behandlung. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 6, S. 262. — KLOEPPPEL, F. W.: Über luetische Bilirubinämie und ihre Behandlung mit Mischspritze nach LINSER. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, S. 1065. 1922. — KNAUER: (a) Über die Behandlung der Paralyse und der Hirnsyphilis mit Salvarsaninjektionen in die Carotiden. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 23, S. 609. (b) Zur Technik der intravenösen Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 34, S. 1824. — KNEBEL, M.: Die einzeitig kombinierte Salvarsan-Cyarsalbehandlung. Syphilis in der ambulanten Praxis. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 6. — KOLLE, W.: (a) Experimentelle Studien zu EHRLICH'S Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 43, S. 1177, Nr. 44, S. 1211. (b) Chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate auf Grund experimenteller Untersuchungen bei Kaninchensyphilis. Vortrag beim 12. Kongr. d. Dtsch. dermatol. Ges. Hamburg. 15. bis 18. Mai 1921. (c) Zur chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate mit besonderer Berücksichtigung der Metallsalvarsane und der einzeitigen intravenösen Salvarsan-Quecksilbertherapie. Med. Klinik. 1921. Nr. 50, S. 1504. — KOPF: Stauungsmanschette zur intravenösen Injektion und Venenpunktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 35, S. 970. — KRUG, H.: Beitrag zur einzeitigen Behandlungsmethode der Lues. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, S. 1025. 1922. — KUTZNITZKY: Eine federnde Doppelkanüle für intravenöse Injektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 6, S. 259. — LABAND: Über die Erfolge mit der einzeitig kombinierten Neosalvarsan-Cyarsalbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 73, S. 1285. 1921. — LANGER: Fixe Quecksilberdermatitis. Med. Klinik. 1922. Nr. 44. LEFMANN: Apparat zur Kochsalzinfusion. Med. Klinik 1912. Nr. 5, S. 205. — LENNARTZ: Neosalvarsan mit Cyarsal als Mischinjektion bei Lues. Riedels Arch. Bd. 12, S. 14. 1923.

LENNOFF: Instrumentarium für intravenöse Salvarsaninjektionen. Med. Klinik. 1912. Nr. 51, S. 2083. — LENZMANN, P.: Über die gleichzeitig kombinierte Anwendung des Silbersalvarsannatrium und des Quecksilberpräparates Cyarsal in der Therapie der Lues. Med. Klinik. 1921. Nr. 40, S. 1200. — LENZMANN, R.: (a) Die Anwendung des Salvarsans. Jena 1911. (b) Ebenda. S. 38. (c) Ebenda. S. 37. (d) Das Salvarsan in der Hand des praktischen Arztes. Med. Klinik. 1914. Nr. 19, S. 809. (e) Die Anwendung des Salvarsans. S. 56, ebenda S. 40, ebenda S. 44ff. — LEREDDE: Zufälle bei Neosalvarsan. Technik und Dosierung. Bull. de la soc. franç. de dermatol. April 1911, p. 303 et Juni 1912. — LEREDDE und KUENEMANN: La fièvre du salvarsan. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1912. Nr. 1. — LEUWER: Eine Verbesserung der Injektionsspritze. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 24, S. 1134. — LEVY: Eine neue Venenkanüle. Med. Klinik. 1911. Nr. 24, S. 926. — LEVY-BING: Einfacher Apparat zur intravenösen Salvarsaninjektion. Bull. de la soc. franç. de dermatol. April 1911. — LÉVY-BING und DURVEUX: Etude du sang chez les syphilitiques traités par le salvarsan. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1912. Nr. 66. — LINSER, P.: Über eine neue kombinierte Salvarsan-Quecksilberanwendung bei Syphilis. Med. Klinik. 1919. Nr. 41, S. 1026. LÖB: (a) Salvarsannatrium. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 12, S. 335. (b) Nadel zur intravenösen Injektion von Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 5, S. 203. (c) Spritze für intravenöse Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 7, S. 189. LOEFFLER: Bakterielle Versuche über die Zuverlässigkeit der TAEGERschen Sterilisierungsmethode des Wassers zu Injektionen mit besonderer Berücksichtigung des Wasserfehlers und des Kochsalzfehlers. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 121, H. 1. 1916. — LÖWENSTEIN, W.: Zur Frage der neuen kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung nach Prof. LINSER (Tübingen). Med. Klinik. 1920. Nr. 9, S. 233. — LOTSCH: Eine einfache Kanüle zur Punktion, Injektion und Fusion. Zentralbl. f. Chirurg. 1913. Nr. 23, S. 908. — LUBE: Über epileptiforme Anfälle nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. 1913. H. 1. — LUTHLEN und MUCHA: Die experimentelle und klinische Analyse des Salvarsanfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 23, S. 924. — MARKERT, H. J.: Einzeitige Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Novasurol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. S. 244. 1922. Bd. 141. MARSCHALCO: (a) In welcher Konzentration sollen wir die ClNa-Lösung zu unserer intravenösen Salvarsaninjektion benutzen? Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 12, S. 546. (b) Über Neosalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 34, S. 1585. — MARTIN: Eine einfache Technik für intravenöse Injektionen bei Kindern. Brit. med. journ. 1916. MATZENAUER, R.: (a) Die Therapie der Syphilis. Handb. d. Geschlechtskrankh. Bd. 3, III. Teil. 1916. (b) Durch Alkaliabgabe des Glases bedingte toxische Nebenwirkungen nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 11. — MATZENAUER und HESSE: Über den Wasserfehler. Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 13, S. 319. — MAUELSHAGEN und STREMPER: Über die Mischspritzenbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 38, S. 1282. — MAYER: (a) Technische Feinheiten bei der Salvarsaninfusion. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 37, S. 1687. (b) Zur Salvarsan-technik. Med. Klinik. 1915. Nr. 11. S. 310. (c) Zur Technik der intravenösen Salvarsaninjektion. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 19, S. 845. — MAYR, J. K.: Die Salvarsanausscheidung im Urin bei Mischspritzen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145, S. 366. 1924. — MEIROWSKY: Zur Technik der intravenösen Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 2, S. 87. — MEIROWSKY und KRETZMER: Die Salvarsantherapie der Syphilis. JESIONEK= prakt. Ergebn. a. d. Geb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. Wiesbaden 1914. S. 444. — MEMMESHEIMER, A.: Bedenken gegen die Salvarsanmischspritzen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 459. 1923. — MENGERT: Silbersalvarsan bei Säuglingen mit kongenitaler Lues. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 1, S. 13. — MENTBERGER: Die Cyarsal-(RIEDEL) Neosalvarsan-Mischspritze zur Behandlung der Syphilis. Fortschr. d. Med. 1922. Nr. 11. — MENTBERGER, V.: (a) Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Arsen-therapie der Syphilis mit besonderer Berücksichtigung des Salvarsans. Jena 1913. (b) Die Mischspritze in der Syphilisbehandlung. Sammelreferat, Riedel-Arch. Bd. 12. S. 9. 1923. METZNER: Die intravenöse Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Hg-Mischspritze in der Praxis. Riedel-Arch. Bd. 12, S. 17. 1923. — MEYER, J.: Über Dauererfolge der kombinierten Neosalvarsan-Sublimatkur nach LINSER bei Syphilis. Inaug.-Dissert. Tübingen. — MIETENS: Eine Pinzette mit verstellbaren Schenkeln zur Erleichterung intravenöser Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 52, S. 1687. — MILIAN: (a) Apparat zur intravenösen Salvarsaninjektion. Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris. 1911. p. 260. (b) Hämoglobinurie nach Anwendung von destilliertem Wasser als Lösungsmittel des Salvarsans. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Juni 1912. (c) Böse Zufälle durch Salvarsan und dessen Dosierung. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Februar 1911. — MOCK: Zur Technik der Silbersalvarsanbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 52, S. 1447. — MOCNY: Ein kleiner Kunstgriff bei intravenösen Injektionen und Aderlässen. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 25, S. 795. — MODL: Zur Technik der intravenösen Injektion und zur Sublimat-Injektionsbehandlung der Varicen. Med. Klinik. 1921. Nr. 43, S. 1292. — MONDSCHNEIN: Ein neuer Apparat für intravenöse Salvarsaninfusion.

Przeglad lekarski. 1912. Nr. 31. — MORATH: Über die Behandlung der Lues mit Neosalvarsan-Cyarsal. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 28. — MORITZ: Zur Methodik der Venenpunktion und der intravenösen Injektion, insbesondere auch solcher von undefibriertem Menschenblute. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 8, S. 393. — MUCHA: Die Salvarsanbehandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1911. — MÜHLENS: Intravenöse Novasurol-Neosalvarsaninjektionen nach BRUCK-BECKER. Arch. f. Schiffu. u. Tropenhyg. Bd. 25. S. 31. 1921. — MÜLLER: (a) Über den Bakteriengehalt des in den Apotheken erhältlichen destillierten Wassers. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 51. (b) Silbersalvarsannatriumbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 51, S. 1415. — NAGEL: Zur Frage der intravenösen Misch-Injektionen (Hg + Salvarsan) in der Syphilisbehandlung unter besonderer Berücksichtigung des Cyarsals. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 25. — NAGEL, V.: Über Versuche mit intravenösen Mischinjektionen mit Neosalvarsan-Cyarsal. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 381. 1922. — NATHAN und FLEHME: Erfahrungen mit Silbersalvarsan und Sulfooylatsalvarsan. Therap. Halbmonatsh. 1920. H. 21. — NATHAN und REINECKE: Über Sulfoxylatsalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 1. — NELKEN: Bemerkungen zur Klinik der Lues congenita. Med. Klinik. 1924. Nr. 42. — NEUENDORF: Die Behandlung der primären und sekundären Syphilis mit Salvarsan-Gemischen. Ref. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 25. — NOBL: Noch einmal über den sog. Wasserschaden in der Salvarsanbehandlung. Wien. med. Wochenschr. 1917. Nr. 19. NOBL und PELLER: Zur pyrogenen Komponente intravenöser Salvarsaninjektionen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, S. 31. 1912. — NOEGGERATH: Klinische Beobachtungen bei der Salvarsanbehandlung syphilitischer Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 75, S. 131. 1912. — NOETHE: Ein kleiner Hilfsapparat für Salvarsaninfusionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 20, S. 952. — NOTTHATFT, v.: (a) Zum Wasserfehler bei Einspritzung von Altsalvarsan nebst Bemerkungen über Salvarsantherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 8. (b) Erfahrungen mit Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 13, S. 341. (c) Zur Frage der Gefahr endovenöser Einspritzung saurer Lösungen von Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 5, S. 202. — NOVER: (a) Über moderne Luestherapie mit besonderer Berücksichtigung der Mischinjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 17, S. 650. (b) Klinische und serologische Bedenken gegen die Cyarsal-Neosalvarsan-Mischinjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 4, S. 119. — OELZE, F. W.: (a) Über eine neue Modifikation der Hg-Salvarsantherapie. Behandlung durch Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 9, S. 271. (b) Weitere Erfahrungen über die Cyarsal-Mischspritze. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 5, S. 150. (c) Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, S. 212. 1922. Kongreßbericht. — OELZE-REINBOLDT: Über die Cyarsalmischspritze in der ambulanten Frauenpraxis. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 20, S. 738. — OFFENBACHER: Zur Technik der intravenösen Injektion. Therapie d. Gegenw. 1919. S. 437. — ORMSBY: Salvarsaninjektion. Vorteile des Gebrauchs einer stumpfen Nadel. Dermatol. Wochenschr. 1914. Nr. 3, S. 99. — ORTMANN: Eine neue Venentroukartkanüle. Med. Klinik. 1911. Nr. 10, S. 389. — v. PEZOLD: (a) Ein Jahr Linserverfahren. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 5, S. 151. (b) Neosalvarsan in Mischspritze mit Novasurol. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 36, S. 1154. (c) Kritisches Sammelreferat über die einzeitig kombinierte Quecksilber-Salvarsanbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 5, S. 166. — PINKUS, F.: (a) Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Berlin 1920. (b) Neosalvarsan. Med. Klinik. 1912. Nr. 33, S. 1361. (c) Die Behandlung der Syphilis usw. Berlin 1920. (d) Ebenda S. 32 u. 36. — PIRIG: Zur Technik der Silbersalvarsaninjektionen. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 49, S. 1167. PROEGER: Beiträge zur Technik der intravenösen Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 20, S. 1071. — POLACCO: Ein Infusionsapparat für die intravenöse Salvarsanbehandlung. Med. Klinik. 1911. Nr. 31, S. 1212. — PRANTER: Über eine kombinierte Behandlungsmethode mit Zucker und Salvarsan. Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 16, S. 183. — QUEYRAT: Ein Jahr Salvarsan. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1912. — REINES, S.: (a) Über intravenöse Novasurol- und Novasurol-Neosalvarsanbehandlung der Lues. Wien. med. Wochenschr. 1920. Nr. 50. S.-A. (b) Zur intravenösen Quecksilber-Salvarsanbehandlung der Lues. Therapie d. Gegenw. Bd. 62, S. 407. 1921. ROSENBERG: (a) Über die Wirkung der Mischspritze mit Neosalvarsan-Cyarsal und Neosalvarsan-Novasurol. Therapie d. Gegenw. 1923. Juli, S. 292. (b) Über Salyrgan, ein neues Diureticum der Quecksilbergruppe. Klin. Wochenschr. 4. Jg., Nr. 12. — ROTHMAN, ST.: (a) Über das Wesen der intravenösen Sublimat-Salvarsan-Einspritzung nach LINSE. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 3, S. 71. (b) Die Mischung der Quecksilber- und Salvarsanpräparate und ihre therapeutische Anwendung. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 12, S. 427. (c) Über die intravenöse Quecksilberbehandlung der Syphilis mit Mischspritzen. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 185. 1924. Literatur. — RUPP: Über die Unverträglichkeit der Cyarsal-Salvarsan- bzw. Neosalvarsan-Mischspritze. Ref.: Pharmazeut. Zentralh. 1925. Nr. 42, S. 695. — SCHLESINGER und SCHOEPS: Zur

Technik der intravenösen Salvarsaninjektion. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 4, S. 86.

SCHMALZ, W.: Über die einzeitige Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Novasurol. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 35, S. 1021. — SCHMIDT, E.: (a) Über die Erfolge der einzeitig kombinierten Hg-Salvarsantherapie der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 43, S. 1405. (b) Resultate der einzeitig kombinierten Salvarsan-Sublimatbehandlung der Syphilis. Med. Klinik. 1922. Nr. 3, S. 74. (c) Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch intravenös einverleibtes Sublimat und Neosalvarsan unter besonderer Berücksichtigung des sog. LINSERSchen Gemisches. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1924. S. 101. — SCHNEIDER: Eine Stauungsmanschette zur intravenösen Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 10, S. 881. — SCHÖBER: Zur Technik der Salvarsaninjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 10, S. 443. — SCHÖNBERGER: Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Med. Klinik. 1913. Nr. 17, S. 664. — SCHÖNFELD, W.: Einzeitige Salvarsan-Hg-Therapie mit Hg-Salvarsangemischen. Handb. d. Salvarsantherapie. Bd. 1, S. 703. Literatur. — SCHOLTZ und RICHTER: Über die Wirkung intravenöser Traubenzuckerinjektionen auf die Haut und ihre Erkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 50, S. 1522. — SCHRAMM: Über Aqua destillata zur Salvarsanbereitung. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 10, S. 602. — SCHREIBER: (a) Kurze Bemerkungen über Salvarsan resp. Neosalvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 36, S. 1993. (b) Dosierung und Anwendung des Neosalvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 34, S. 1850. (c) Zeitschr. f. Chemotherapie. Bd. 1, S. 23. (d) Über die intravenöse Einspritzung des EHRLICHschen Mittels 606. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 39, S. 2025. (e) Die Behandlung der Syphilis mit dem EHRLICHschen Präparat 606. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 41, S. 1889. — SCHREIBER und HOPPE: (a) Die intravenöse Einspritzung des neuen Ehrlich-Hatapreparates gegen Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 31, S. 1448. (b) Über die Behandlung der Syphilis mit dem neuen EHRlich-HATAschen Arsenpräparat. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 27, S. 1430. — SCHRODE, H.: Über Dauerresultate der Mischspritze bei der Luesbehandlung. Therapie d. Gegenw. 1926. Februarh. — SCHUBERT, v.: Patientenserum als Neosalvarsanvehikel. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 52. — SCHÜHLE, A.: Über die einzeitig kombinierte Neosalvarsan-Quecksilber-Jodbehandlung der Syphilis. Inaug.-Dissert. Tübingen. 1922. — SCHÜLE: Technik der intravenösen Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 10, S. 556. — SCHUMACHER: (a) Eine einfache Methode der Salvarsanapplikation. Dermatol. Wochenschr. 1915. Nr. 39, S. 919. (b) Über konzentrierte Neosalvarsan- und Salvarsannatrium-Injektionen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 61, Nr. 37, S. 860. 1915. — SCHUMACHER, J.: Wie ist die gute Wirkung der LINSERSchen Mischung zu erklären? Dermatol. Wochenschr. 1921. Nr. 73, S. 1007. — SCHWARZ: Zur Technik der intravenösen Injektionen größerer Flüssigkeitsmengen. Therapeut. Monatsh. Bd. 25, S. 174. 1911. — SELLEI: Das Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45, S. 1248. — SEYFFARTH: (a) Zur Technik der konzentrierten Neosalvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 10, S. 541. (b) Über die Verabreichung von konzentrierten Salvarsannatriumlösungen. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 49, feldärztl. Beil. S. 1707. SICARD und LEBLANC: Salvarsan et eau distillé plombique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 28, p. 7. 1912. — SONNENBERG: Zur Technik der intravenösen Salvarsaninjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 19, S. 888. — SPIETHOFF: (a) Zur Lösung des Neosalvarsans im Eigenserum. Med. Klinik. 1914. Nr. 3, S. 111. (b) Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Salvarsanserumlösungen. Med. Klinik. 1914. Nr. 14, S. 584. (c) Beitrag zu den Fehlerquellen bei der Salvarsanbehandlung. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 1. — SPITZY: Verwendung eines Blutdruckmeßapparates zur Anämisierung von Extremitäten. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 19, S. 1063. STANGENBERG, J.: Die Salvarsan-Cyarsalmischspritze in der ambulanten Behandlung. Dermatol. Wochenschr. 1922. Nr. 75, S. 822. — STAPLER: Zur Technik der intravenösen Injektion des Salvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 12, S. 548. — STEINBERG: Über die Erhöhung der spirilliciden Wirkung des Salvarsans in Verbindung mit Traubenzucker. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 50, S. 1523. — STERN: (a) Die Anwendungsart des Salvarsans und Neosalvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 13, S. 691. (b) Die Technik der Silbersalvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 48, S. 1377. STEVENS: Eine neue Salvarsannadel. Dermatol. Wochenschr. 1914. Nr. 1, S. 39. — STOKAR: Zur Technik der intravenösen Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 15, S. 801. — STRAUSS: (a) Konzentrierte intravenöse Salvarsaninjektionen. Dermatol. Wochenschr. 1913. Nr. 14, S. 400. (b) Konzentrierte intravenöse Salvarsaninjektionen. Dermatol. Wochenschr. 1913. Nr. 18, S. 512. (c) Zur Methodik der intravenösen Therapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 4, S. 141. (d) Ein neuer Venentriektortyp für intravenöse Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 34, S. 1824. — STROSCHER: Zur Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 40, S. 2161. — STRUBER: Über Diabetes insipidus, zugleich ein Beitrag zur Entstehung des Kochsalzfiebers. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104, H. 3 u. 4. — STÜHMER:

- (a) Klinische Erfahrungen mit Neosalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 21, S. 983. (b) Über Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 45, S. 2447. (c) Zur Technik der intravenösen Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 5, S. 241. (d) Besteck zur intravenösen Injektion undurchsichtiger Lösungen. Münch. med. Wochenschrift. 1919. Nr. 43, S. 1230. (e) Erfahrungen mit Silbersalvarsan. Münch. med. Wochenschrift. 1920. Nr. 29, S. 836. — STÜMPKE: Salvarsan und Fieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 4, S. 159. — SUGGETT: Natrium cacodylicum bei Syphilis. New York med. journ. a. med. record. Vol. 47, Nr. 20. — SUGGETT, O. L.: Journ. of the Americ. med. assoc. 1912. August, p. 440. — SUSSMANN: Therapie d. Gegenw. 1920. S. 303. — SWIFT und ELLIS: The elimination of febrile reactions following intravenous injections of salvarsan. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 57, p. 2051. 1911. — TAEGER: (a) Erfahrungen und Beobachtungen bei der Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hatas-Präparat 606. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 42, S. 2180. (b) Eine Methode der schnellsten Darstellung absolut steriler Kochsalzlösungen für Injektionszwecke, speziell für Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 24, S. 1325. — THINIUS: Apparat zur intravenösen Infusion von Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 8, S. 369. — THOMSEN: Die intravenöse Salvarsaninjektion. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 55, S. 563. 1911. — TOBLER: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 13, S. 384. 1915. — TOBOLD, v.: Technische Neuerungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 44, S. 1986. — TOLLEUS: Über die Kolloidnatur des Quecksilbers bei der intravenösen Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 1. — TOLLEUS, C.: Zur Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Sublimat nach LINSER. Therapeut. Halbmonatsh. Bd. 35, S. 212. 1921. — TOMASCZEWSKI: Die Technik der Salvarsanbehandlung. Leipzig 1911. — TOUTON: Über reaktionslose Neosalvarsaninfusionen, Vermeidung des Wasserfehlers und Kombinationstherapie bei Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 24, S. 1117. — TRAUGOTT: Zur Technik der Venenstauung. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 20, S. 1120. — TREIBMANN: (a) Ein Venenkompressor. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 50, S. 2341. (b) Der Venenkompressor. Med. Klinik. 1912. Nr. 27. — TREITTEL: Über intravenöse kombinierte Neosalvarsan-Nevasurolinjektionen. Therapie d. Gegenw. Bd. 62, S. 199. 1921. — TREUPPEL: Weitere Erfahrungen bei syphilitischen, para- und metasymphilitischen Erkrankungen mit Ehrlich-Hata-Injektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 39, S. 1788. — TSCHERNOGUBOW: Ein Apparat zur intravenösen Anwendung des Salvarsans (606). Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 52, S. 607. 1911. — UHLE und MACKINNEY: Verbesserte Technik für die intravenöse Salvarsaninjektion mittels einer Vakuumbürette. New York med. journ. a. med. record. Juli 1911. — VASILIU: Eine neue Spritze zur intravenösen Injektion von konzentriertem Neosalvarsan und sehr reizenden Lösungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 30, S. 1421. — VORSCHRIFTEN für die Anwendung von Salvarsan usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 49, S. 2294. — WALTER: Blutdruckmessung und Venenstauung. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 26, S. 1456. — WEBER: Silbersalvarsan und Neosalvarsanbehandlung. Dermatol. Wochenschr. 1921. Nr. 35, S. 920. — WECHSELMANN, W.: (a) Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamido-Arsenobenzol. Berlin 1912. (b) Über Ausschaltung der fieberhaften Reaktion bei intravenösen Salvarsaninjektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 17. (c) Neuere Erfahrungen über intravenöse Salvarsaninjektionen ohne Reaktionserscheinungen. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 28, S. 1510. (d) Zur Lehre vom Wasserfehler. Berlin. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 7. (e) Therapie d. Gegenw. 1912. S. 481. (f) Über Salvarsannatrium. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 6, S. 177. (g) Über Vereinfachung der Technik der intravenösen Injektionen von Arznei, speziell Salvarsanlösungen durch einen kleinen automatisch wirkenden Kugelventilapparat. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 11, S. 490. — WEHNER: Zur Frage der Konzentration der NaCl-Lösung bei Salvarsaninfusionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 33, S. 1523. — WEINTRAUD: Erfahrungen mit dem EHRlich-HATAschen Syphilismittel 606. Med. Klinik. 1910. Nr. 43, S. 1683. — WELDE: Poliklinische Behandlung der kongenitalen Lues mit Neosalvarsan bzw. Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 44, S. 2077. — WELFELD: Beschreibung eines neuen Apparates zur Anwendung des Neosalvarsans. Urol. a. cut. review. Febr. 1913. — WOLFF: Demonstration einer neuen Stauungsklemme. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 49, S. 2306. — WOLFF und MULZER: Zur Kasuistik der Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 31, S. 1706. ZIMMER, E.: Über Erfahrungen mit einzeitig kombinierten intravenösen Salvarsan-Sublimat-Injektionen nach LINSER bei Syphilis. Inaug.-Dissert. Tübingen. — ZIMMERN: Infusion oder Injektion des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20, S. 1087. ZIRN, C.: Die Syphilisbehandlung mit Hg-Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 35, S. 1017. — ZUMBUSCH, L. v.: Zur intravenösen Applikation von Neosalvarsan mittels Spritze. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 32, S. 1305.

Schädigungen durch Salvarsan.

Von

WILHELM KERL-Wien.

Mit 5 Abbildungen.

Einleitung. 17 Jahre sind seit den ersten Mitteilungen EHRlich-HATAs über das Präparat 606 vergangen, und während der ganzen Zeit wurde das neue Mittel und seine Abkömmlinge reichlichst in praktische Verwendung gezogen. Es ist nunmehr seit Jahren weder über überraschende Effekte noch über besondere Schäden berichtet worden, so daß die Zeit als gegeben erachtet werden kann, um voraussichtlich abschließend über den therapeutischen Wert und insbesondere über die im Gefolge der Salvarsanbehandlung auftretenden Schäden und Zwischenfälle zu berichten. Wie die Erwartungen, die man anfänglich auf das Salvarsan setzte, sich nicht in dem Maße erfüllten, als man es hoffte, so haben sich auch die in der ersten Zeit alarmierenden Berichte über Schäden als zu pessimistisch erwiesen. Die gehäuften Schäden in der ersten Zeit der Salvarsanverwendung sind leicht erklärlich, wenn man die Unsicherheit der Dosierung, die ungewohnte und schwierige Technik, sowie die noch nicht scharf umschriebene Indikationsstellung berücksichtigt. EHRlich's Meinung, durch eine einmalige Verabreichung einer großen Dosis mit einem Schlag die Syphilis zu heilen (*Sterilisatio magna*) hat vielfach zu Überdosierung, sowohl bei Einzelinjektionen, als auch bei der im Verlauf einer Kur gegebenen Gesamtmenge geführt. Oft war die Ursache von Salvarsanschäden die fehlerhafte Lösung des Präparates, die eine sorgfältige Neutralisation voraussetzte, oft die nicht entsprechende Berücksichtigung der leichten Oxydationsfähigkeit des Salvarsans. Die schwierige Lösung brachte es mit sich, daß das Salvarsan oft zu lange der Luft ausgesetzt war, andererseits wurde bisweilen nicht erwogen, daß das Präparat auch in der geöffneten Phiole durch Oxydation eine besondere Giftwirkung erlange. So hat EITNER (Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2345) den Rest einer geöffneten Ampulle nach längerem Stehenlassen einem anderen Patienten injiziert. Genügen doch selbst kleinste, kaum sichtbare Sprünge in der Phiole, um durch Oxydation das Salvarsan zu einer stark toxisch wirkenden Substanz umzugestalten. Diese erhöhte Giftwirkung soll dem Salvarsan nach SKUTEZKY schon zu einer Zeit zukommen, in der es noch nicht zu einer sichtbaren Verfärbung des Präparates gekommen ist. In Zusammenhang mit der Applikation des Salvarsans, besonders des Altsalvarsans, ergaben sich in der ersten Zeit mannigfache Zwischenfälle. Hierher gehört die bei intramuskulärer subcutaner und intravenöser Injektion beobachtete

Örtliche Schädigung.

In dieser Gruppe ist an erster Stelle die *Nekrose* zu nennen, die insbesondere nach intramuskulärer und subkutaner Applikation von Altsalvarsan beobachtet wurde.

Sie entwickelt sich verschieden lange Zeit, oft Monate nach der Injektion und demarkiert sich nur äußerst torpid, so daß viele Wochen das nekrotische Gewebe an Ort und Stelle zu finden ist. Nicht selten sind *Verkalkungen* in der Nekrose sowie in der Demarkationszone röntgenologisch nachgewiesen worden. An der Klinik RIEHL wurden nur zwei Fälle dieser Art beobachtet. In dem einen entwickelte sich die Nekrose subscapular nach subcutaner Injektion, im anderen im Anschluß an eine auswärts durchgeführte vielleicht paravenöse

Injektion an der Gelenksbeuge des Unterarmes. Beide Fälle heilten nach monatelanger Krankheitsdauer aus.

Im Anschluß an Nekrosen oder auch ohne solche traten ausgedehnte *Abscedierungen* vereinzelt auf. ZIELER sah eine solche bereits 7 Wochen nach einer subcutanen Injektion. Im Absceßinhalt konnte Arsen nicht nachgewiesen werden, bei einer Abscedierung 2½ Monate nach der Injektion konnte jedoch ein stark positiver Arsenbefund von DELBANCO erhoben werden. Diese Abscedierungen konnten in seltenen Fällen lebensbedrohende Folgen nach sich ziehen. TAEGE sah einen Absceßdurchbruch nach subcutaner Injektion in die Pleurahöhle. Nekrosen nach intraglutäaler Injektion führten in seltenen Fällen zu schweren Schädigungen des Ischiadicus, sowie des Peroneus. So beobachtete SIESKIND dreimal eine Peroneuslähmung, die er allerdings auf eine Arsenintoxikationsneuritis, gesetzt durch das Depot, zurückführt. Die ersten pathologisch-anatomischen Präparate von ausgedehnten, tief in die Muskulatur reichenden Nekrosen demonstrierte FISCHER im Jahre 1910. Über ähnliche Befunde berichten BUSSE, FRANK, HERXHEIMER, NAUWERK, ORTH, POLLAND, PAUTRIER und EYRAUD-DECHAUX, REINKE, SCHMID, A., TOMMASSI, ZIELER u. a. MARTIUS erhob genaue mikroskopische Befunde. Diese ergeben eine Fett, Bindegewebe und Muskulatur betreffende, *vollständige Nekrose mit Thrombosierung der Gefäße*. Die Nekrose erstreckt sich sogar auf die Nerven. Rings um die Nekrose bildet sich eine aus Leukocyten und Lymphocyten bestehende Demarkationszone, in der ebenfalls die Gefäße und zwar infolge der Nekrose der Gefäßwände thrombosiert sind. DELBANCO fand bei der histologischen Untersuchung einer Nekrose, die auf eine vor vier Monaten vorgenommene Injektion zurückzuführen war, Granulationsgewebe mit spezifisch RIEDERSchen Venenveränderungen. MARTIUS spricht als Ursache der Nekrosen eine direkte Salvarsaneinwirkung auf das Gewebe an. Wenn diese Auffassung auch die lokal an der Stelle der Injektion auftretenden Schäden, wie sie in der überwiegenden Zahl der Fälle beschrieben wurden, aufzuklären vermag, so genügt sie dennoch nicht für jene Beobachtungen, in denen Nekrosen oder Thrombosen fern von der Applikationsstelle des Salvarsans auftraten, und es ist in solchen Fällen die Annahme einer speziellen Einwirkung auf die Gefäße wohl nicht zu entbehren; ebenso ist in manchen Fällen die Veränderung im Gefäß nicht ohne gleichzeitige Annahme einer spezifischen Gewebsschädigung ausreichend, um die schweren Folgen genügend aufzuklären. Hierher gehört der Fall, den SCHLOFFER beschreibt, und bei dem es zu einer so ausgedehnten Nekrose im Anschluß an eine intravenöse Salvarsaninjektion gekommen war, daß eine Amputation vorgenommen werden mußte. SCHLOFFER nimmt an, daß es infolge der Venenthrombose zu einer Verbreitung des Salvarsans in der Umgebung der Injektionsstelle kam und daß hierdurch Spasmen in den Arterien ausgelöst wurden. Auch Fibrosarkome auf Basis einer subcutanen oder intramuskulären Salvarsaninjektion wurden in seltenen Fällen beobachtet (H. F. HARBITZ, H. MOLL).

Bei der später fast allgemein üblichen intravenösen Applikationsart sind *Zwischenfälle dieser Art fast ausschließlich auf technische Fehler*, auf die sog. paravenöse Injektion zurückzuführen. Gelangt Salvarsan außerhalb des Blutgefäßes, so löst es zumeist sofort, schon während der Injektion, lebhafteste Schmerzempfindung aus. Erst Stunden nach der Injektion treten Schwellungszustände auf, an die sich später falls die paravenös verabfolgte Salvarsanmenge reichlich war, Gewebnekrosen anschließen können. Um diese unliebsamen Folgezustände hintanzuhalten, werden verschiedene Maßnahmen empfohlen, die die Ausführung der Injektion erleichtern sollen. Wird trotzdem Salvarsan paravenös injiziert, dann soll nach BURKART und nach THURZO das Umspritzen mit ROSENBERG-schen Eusemin die Schmerzen und auch weitere Schädigungen mildern. DIETEL

sucht durch Aspiration mit der Spritze möglichst viel der paravenös injizierten Lösung aufzusaugen und infiltriert hierauf sofort die Umgebung der Injektionsstelle mit physiologischer Kochsalzlösung. Mit dieser Methode erzielten A. LANDESMANN und J. WOROWITZKY gute Resultate. Ch. DENNIE, H. H. HAZEN injizieren in das Infiltrat subcutan 2 ccm einer 10% Natriumthiosulfatlösung; DENNIE läßt gleichzeitig Umschläge mit einer 5% Natriumthiosulfatlösung applizieren. SUTTON empfiehlt die Injektion von 1—2 ccm einer 10% Natriumthiosulfatlösung in das Infiltrat und läßt Stichincisionen in das infiltrierte Gewebe mit dem Starmesser vornehmen. Die Schmerzhaftigkeit, die zumeist sehr hochgradig ist, soll nach ALBIN E. STEIN durch Diathermie gemildert werden. Sind nur wenige Tropfen neben die Vene gelangt, dann genügt meist Hochlagerung des Armes und antiphlogistische lokale Behandlung, um die Schmerzen zu stillen. Die Infiltrate bleiben allerdings gewöhnlich ziemlich lange bestehen und können die Fortsetzung der Kur beträchtlich erschweren.

Ferner gehören zu den örtlichen Schädigungen die lokalen *Thrombosen*.

Schäden dieser Art sind nur in geringerer Zahl beobachtet (HAUSMANN, NEUMEYER, PORTNER, WESTBERG). Bei diesen Fällen glaubt JAFFÉ die Ursache in technischen Fehlern (paravenöse Injektion) sehen zu können — diese Erklärung ist näherliegend, als die Annahme HAUSMANNs, daß die unterlassene Reinigung der Haut vor dem Einstich die Ursache der Thrombose sei. Auch die *Fernthrombosen* wären hier anzuführen. Die Verabreichung des Salvarsans in saurer Lösung begünstigt Thrombosenbildung besonders in den Lungengefäßen (DUHOT, FRÄNKEL und GROUVEN, HANSER, JAKOBSTHAL, RISSOM, SCHOTTMÜLLER). Auch im Tierexperiment konnte die erhöhte Gefahrenquote des Salvarsans in saurer Lösung von DON JOSEPH, KOLMER und LUCKE, MIESSNER nachgewiesen werden. Wenn beim Silbersalvarsan Thrombosierungen häufiger beschrieben sind (HAUK, KNOPF und SIN, NEUENDORFF, SCHÖNFELD und BIRNBAUM, WIENER u. a.), so mag dies seine Ursache darin haben, daß die vollständige Lösung der dunklen Flüssigkeit schwer zu beobachten ist und daß bei bestimmten Fabriknummern, wie ZIMMERN angibt, im gelösten Präparat noch reichlich ungelöste Teilchen mikroskopisch nachweisbar waren. Wenn bei Verwendung von Silbersalvarsan Thrombosen fern von der Injektionsstelle in diesem Sinne zu erklären sein mögen, so erscheint doch die *Fernschädigung* bei den leicht löslichen Salvarsanpräparaten in dieser Weise nicht genügend gestützt. Fernwirkungen wurden in Form von *Nekrosen* (DRIZAKI, ECKERT, WERNER-SCHULZE) oder in Form von *Thrombosen* (CLINGESTEIN, GAUCHER, GOUGEROT und GUGGENHEIM, KLAUSNER u. a.) beschrieben. GAUCHER, GOUGEROT und GUGGENHEIM lehnen in der Sitzung vom 2. Februar 1911 der Soc. franç. de Derm., in der sie über zwei Fälle von Lungenembolie und zwei Fälle von Venenthrombosen berichten, den Vorwurf, daß technische Fehler die Ursache der Zwischenfälle seien, ab und behaupten, daß das Salvarsan als solches die Gefäßschädigung hervorgerufen habe. Dieser Meinung schließen sich auch später CLINGESTEIN und KLAUSNER insofern an, als ersterer Schädigung der Gefäßwand durch das Arsen mit nachfolgender Nekrose, letzterer Begünstigung der Schädigung durch bereits bestehende Venenwandveränderungen annimmt.

Unter den Fällen von Fernnekrose wäre der von DRIZAKI beobachtete hervorzuheben. Es handelte sich um einen Malariakranken, bei dem wiederholt bei Fieberanfällen sich Bläschen an der Schleimhaut der Wange bildeten. An derselben Stelle entwickelte sich nach der Salvarsaninjektion eine progrediente Nekrose. Auch hier wäre an eine lokal schon bestehende Gefäßschädigung zu denken. Nicht nur Venen-, sondern auch Arterienthrombosen wurden nach Salvarsan beschrieben. So sah WECHSELMANN eine Thrombose der Arteria

radialis, ODDO und GIRARD eine arterielle Thrombose am Unterschenkel. Außer technischen Fehlern und dem zufälligen Zusammentreffen scheinen doch spezielle Gefäßalterationen von ursächlicher Bedeutung zu sein. Es weisen hierauf der Fall von NICOLAS MASSIA und DUPASQUIER, bei dem nach einer Salvarsaninjektion Cyanose der Finger mit nachfolgender Gangrän mehrerer Phalangen beobachtet wurde, sowie der von ANNE MARIE WERTHERN, bei dem, ohne daß eine Thrombose nachweisbar gewesen wäre, eine so schwere Gangrän auftrat, daß eine Amputation vorgenommen werden mußte. Bei diesem Fall, der an multipler Sklerose litt und mit Silbersalvarsan behandelt wurde, nimmt WERTHERN an, daß eine zentrale Störung der Vasomotorenregulation die Ursache des Zwischenfalles abgegeben habe. Auf Gefäßschädigung führt auch GRUSS das Auftreten von Ulcerationen am Oberschenkel und Abdomen eines Patienten nach Salvarsanbehandlung zurück. Ähnliche Erscheinungen beobachtete GRUSS in zwei weiteren Fällen. Eine Stütze für die Annahme, daß das Salvarsan eine Alteration der Gefäße auslösen könne, findet sich in den tierexperimentellen Befunden von RICKER und KNAPPE, die an anderer Stelle noch ausführlicher erwähnt werden. Auch die eigenartigen Veränderungen, die KUZNITZKY und DORA FUCHS in Einzelfällen nach Salvarsan in Form von hochgradigen, oft monatelang bestehen bleibenden Ödemen der Beine bei Frauen beobachten konnten und deren Ursache die Autoren in Thrombosierung der großen abdominalen Gefäße suchen zu müssen glauben, sprechen in diesem Sinne.

In der weiteren Entwicklung der Salvarsantherapie wurde von der intramuskulären und subcutanen Applikationsweise immer mehr Abstand genommen, und es treten dementsprechend die bei diesen Methoden nur selten (EHLERS, FRÜHWALD R., MARTIUS, PUBLIG E. u.a.) beobachteten Allgemeinschäden bei der immer mehr fast ausschließlich geübten intravenösen Verabreichung in den Vordergrund. Im Beginn der intravenösen Ära war infolge technischer Schwierigkeiten, mangelnder präziser Indikationsstellung die Zahl der beobachteten Schäden eine so große, daß SCHINDLER empfahl, von der intravenösen Injektion abzusehen und zur intraglutäalen zurückzukehren. Da als Schäden in statistischen Zusammenstellungen auch viele Zwischenfälle, die mit dem Salvarsan, wie wir heute wissen, absolut nichts zu tun haben, Aufnahme fanden, so können wir diesen Arbeiten wohl nur historischen Wert in der Entwicklungsgeschichte des Salvarsans zubilligen. So wurde die Zusammenstellung der Todesfälle von MENTBERGER, die sich auf 274 Fälle bezog, einer scharfen Kritik bald nach ihrem Erscheinen unterzogen und viele Fälle aus ihr, da sie mit Unrecht dem Salvarsan zur Last gelegt wurden, ausgeschieden. SCHMIDT will deshalb 102 Fälle, andere noch mehr aus der Statistik streichen. Heute ist die Sachlage insofern geklärt, daß man bestimmte Allgemeinschädigungen mit ziemlicher Sicherheit auf Konto des Salvarsans zu setzen hat, daß das zahlenmäßige Auftreten der Schäden sich aber in solchen Grenzen bewegt, daß trotz dieser die Salvarsanpräparate in der Behandlung der Lues nicht entbehrt werden können. Die von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft veranstaltete Rundfrage bezüglich der Salvarsanschäden und die auf Grund dieses Materiales von MEIROWSKY aufgestellte Statistik ergibt eine Übersicht über die Häufigkeit der Salvarsanzwischenfälle, sie zeigt, daß auf 225 780 Injektionen 12 Todesfälle entfallen. Aus ihr ist auch zu ersehen, daß das Gefahrenmoment mit der Höhe der Dosis zunimmt und daß bei Frauen die Dosis III, bei Männern die Dosis IV die beste Heilwirkung bei geringster Gefährlichkeit abgibt. Daß in Einzelfällen exorbitant hohe Dosen (BIELE, sowie WEIGELDT berichten über je einen Fall, in dem irrtümlich 3 g ohne Schaden gegeben wurden) vertragen werden, kann an der Empfehlung mittlerer Dosen nichts ändern.

Die nach Salvarsan auftretenden

Allgemeinschädigungen

lassen sich, wenn von seltenen Zwischenfällen, wie sie u. a. die von KAPLUN nach Salvarsan und Xeroforminjektionen beschriebenen Arthropathien darstellen (und deren Zusammenhang mit dem Salvarsan nicht sicher gestellt ist), abgesehen wird, in folgende große Gruppen zergliedern: in den *angioneurotischen Symptomenkomplex*, in die Erscheinungen der *äußeren Haut*, *Affektionen der Leber* und *Schädigungen des Zentralnervensystems*. Diese Schäden nach den einzelnen Salvarsanpräparaten abzuhandeln erübrigt sich, da wesentliche Differenzen in den einzelnen Krankheitsbildern nicht bestehen.

Der angioneurotische Symptomenkomplex.

Von STÜHMER wird er unter die Hauterscheinungen eingereiht, da mit seinen das Allgemeinbefinden gewöhnlich viel stärker alterierenden Erscheinungen zumeist auch flüchtige Symptome der Haut vergesellschaftet sind. Er wurde auch ausnahmsweise bei intramuskulärer und subcutaner Injektion (MILLAN, MASSIA, PILON) beobachtet, gewöhnlich aber tritt er nur im Anschluß an intravenöse Injektion und zwar im Verlauf einer Kur selten, wie GENNERICH angibt, vor der fünften Injektion auf. Zumeist wurde eine ganze Reihe von Injektionen vorher anstandslos vertragen (POLLAND 13 Injektionen). Zum ersten Male wurde auf diesen eigentümlichen Symptomenkomplex von PINKUS aufmerksam gemacht. Später wurde dieser Symptomenkomplex mit verschiedenen Namen belegt „*anaphylaktoide Reaktion*“ (HOFFMANN und JAFFÉ) „*crise nitritoide*“ (MILLAN), wegen der Ähnlichkeit mit den nach Amylnitrit auftretenden Erscheinungen, „*Cyanose*“ (GENNERICH). Charakteristisch ist das plötzliche Einsetzen während oder unmittelbar nach der Injektion. Subjektive Erscheinungen können die klinisch nachweisbaren einleiten. Die Patienten geben nachträglich oft an, daß sie plötzlich starken Blutandrang gegen den Kopf verspürten, Hitzegefühl, Druck im Schädel, Schwindel oder Ohrensausen, Brennen im Mund, Schmerzen im Zahnfleisch, das Gefühl als würde Zunge und Kiefer stark anschwellen; seltener sind Sensationen im Bereich der Extremitäten in Form von Kribbeln. Nach wenigen Sekunden folgt diesen Beschwerden, die auch vollständig fehlen können, starke Cyanose des Gesichtes. Die Venen besonders an den Schläfen und am Hals treten deutlich hervor. An letzterer Stelle sieht man bisweilen starkes Pulsieren der Karotiden. Die Gesichtszüge sind ängstlich erregt. Die früher genannten Symptome, die den Anfall oft einleiten, können auch während der Cyanose erst einsetzen. Ziemlich typisch ist das Gefühl der Schwäche und leichten Benommenheit, „*Vernichtungsgefühl*“. Die Herzaktion ist ebenso wie die Atmung zumeist unregelmäßig, die erstere beschleunigt, die letztere erschwert, so daß oft die Hilfsmuskulatur in Anspruch genommen wird. Bisweilen tritt auch vor oder während des Anfalles Hustenreiz oder Husten bis zu pertussisartigen Anfällen auf, auch Brechreiz und Erbrechen kommen vor. Nach wenigen Minuten klingen alle diese bedrohlichen Erscheinungen wieder ab. In einzelnen Fällen folgen der anfänglichen Cyanose Schwellungszustände, die vorzugsweise die Augenlider und die Lippen, aber auch das gesamte Gesicht und die oberen Halspartien betreffen können. Es weicht dann das Rot einer auffallenden Blässe. Ich sah in einem Fall so hochgradige Schwellung des Gesichtes, daß der Gesichtsausdruck vollständig verändert, ein Öffnen der Lider unmöglich war; auch die Sprache war behindert. Die Schwellung bildete sich erst nach mehreren Stunden zurück. H. SIEBEN berichtet über einen ähnlichen Fall, bei dem die Schwellung, die er mit einem

QUINCKESchen Ödem vergleicht, erst nach 24 Stunden zurückging. Wiederholtes Auftreten eines Gesichtsoödems nach Salvarsan beobachtete J. GATÉ. Dieses stellte sich auch, 8 Tage später, nach einer Injektion von Jod-Chinin-Wismut ein.

Wie an der äußeren Haut, so können solche Schwellungszustände entweder gleichzeitig oder isoliert in der Mund- und Rachenschleimhaut, an der Zunge, den oberen Atemwegen vorkommen. A. TRIMARCHI sah ein zwei Stunden bestehenbleibendes Ödem der Glottis, Epiglottis und Stimmbänder. In schweren Fällen können sich die Anfälle über längere Zeit, bis zu Stunden erstrecken, es kann zu schwerem Kollaps mit Aussetzen des Pulses kommen. Auch plötzliche Albuminurie (ZINSSER), Durchfälle, Magenkrämpfe, Amaurose (ZIELER), spastische Myopie (DUPUY, DUTEMPS und PERIN), ebenso Aufregungszustände, Unruhe, Zittern, tonisch-klonische Krämpfe, Urinabgang, rheumatoide Beschwerden wurden gelegentlich beobachtet. E. LIEBNERs Fall, bei dem eine Stunde nach der intravenösen Salvarsaninjektion Schmerzen in den Gesichtsknochen, in den Gelenken, Ohrensauen, sowie blutige Blasen auf Haut und Schleimhaut auftraten, und den er als anaphylaktisch bedingt deutet, könnte am ehesten dieser Gruppe beigezählt werden. Die Erscheinungen können in seltenen Fällen sich so rasch und so intensiv entwickeln, daß der Tod unmittelbar der Injektion folgt. B. A. PHOTAKIS beschreibt einen Exitus im Koma, zehn Minuten nach der Injektion. MILIAN unterscheidet je nach Vorherrschenden und Schwere der Symptome sechs verschiedene Formen, KUZNITZKY und FUCHS *sondern Erscheinungen an Haut und Schleimhäuten als Erythemgruppe von der intestinalen und der cerebralen Symptomenreihe*. Es können von den verschiedenen angeführten Symptomen auch nur einzelne in ganz schwacher Form angedeutet sein. Hierher gehören Äthergeruch, Geschmacksempfindungen, die nach GUTMANN, H. R. EICHELBAUM durch Rauchen während der Injektion verhütet werden können, und leichter Brechreiz. Über den Äthergeruch haben MÜHLPFORDT und später LEIBHOLZ eine eigene Auffassung, die dahin geht, daß dieses Phänomen auf Ätherreste, die von der Bereitung des Salvarsans her dem Präparat anhaften, zurückzuführen wäre, und daß hier nicht von einer Nebenwirkung, sondern von einer normalen Wirkung zu sprechen wäre. Allerdings führt er unter den Ursachen, die für das Auftreten des Äthergeruches verantwortlich zu machen seien, außer dem Äthergehalt des Präparates auch individuelle Empfindlichkeit des Patienten an. Lösung im blutwarmen Wasser, ebenso wie Stehenlassen der Lösung, sollen nach seiner Ansicht das Auftreten der subjektiven Sensationen verhüten. Die Beobachtung, daß Patienten über Befragen angeben, Äthergeruch zu verspüren, ist im Verhältnis zum typischen angioneurotischen Symptomenkomplex doch relativ so häufig, daß POLLANDs Meinung, die Geruchssensation stellt ein prämonitorisches Symptom des angioneurotischen Symptomenkomplexes dar, *uns* ebenso wie THURZO, LEIBHOLZ zu weitgehend erscheint. DONATO fand die Parästhesien in verschiedener Form häufiger bei Frauen (88%), als bei Männern (81%). Auch schwerere Symptome können isoliert auftreten, wie Unruhe und Krämpfe (DAUDIN). Auch das Auftreten von flüchtigen Erythemen und von disseminiert ausgebreiteten Urticaria-eruptionen unmittelbar nach der Injektion wurde gelegentlich beobachtet und dem angioneurotischen Symptomenkomplex beigezählt. Da sich von diesen kurzdauernden Hauterscheinungen fließende Übergänge zu den mit Pigmentierung und Schuppenbildung abheilenden Dermatitiden finden, so erscheint es nicht gerechtfertigt, diese Erscheinung in zu enge Beziehung zum angioneurotischen Symptomenkomplex zu bringen; daß sich auch eine schwer verlaufende Dermatitis im Anschluß an den angioneurotischen Symptomenkomplex entwickeln kann, wurde gelegentlich beschrieben (SRÁMEK, ORTEGA, R. BELGRANO.) Auch in der Mundschleimhaut kann es nach wiederholt auftretenden

Sensationen wie Schmerzen, Brennen am Gaumen, in der Zunge und am Zahnfleisch, wie ERNOTTIS Fall zeigt, nach neuerlicher Injektion zu länger dauernden Stomatitiden kommen. Der angioneurotische Symptomenkomplex tritt nach KUZNITZKY und FUCHS häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Gewöhnlich wiederholt er sich, wenn er einmal bei einem Patienten aufgetreten ist, bei neuer Salvarsanzufuhr immer wieder, andererseits wurde auch wiederholt beobachtet, daß die weiteren Injektionen anstandslos vertragen wurden.

Über die Ursache dieses oft beängstigenden Krankheitsbildes gehen die Ansichten weit auseinander. Es werden *Höhe der Dosis, nicht einwandfreie Herstellung des Salvarsans* (ARNDT, JADASSOHN, LAURENT, LINSER, LUCCHETTI, MEIROWSKY, REIF, ZIMMERN, ZINSSER), *Lösung in zu heißem Wasser, mangelhafte Lösung, zu langes Stehenlassen, zu schnelles Einspritzen verantwortlich gemacht* (A. FÖRTIG). CEDERCREUTZ vermutet, daß oxydiertes Salvarsan, das er in Form von braunen Flecken in seinen Spritzen fand, die Ursache für den angioneurotischen Symptomenkomplex abgibt, zumal er durch Verwendung solcher Spritzen einen Anfall auslösen konnte. In diesen Niederschlägen vermutet KELLERMANN die Ursache aller Salvarsanschäden. Bei Mischspritzenbehandlung sieht SCHERBER häufiger das Auftreten des angioneurotischen Symptomenkomplexes als bei reiner Salvarsanbehandlung. An zu rasche Zerlegung des Salvarsans im Körper denkt B. A. PHOTAKIS. KOPACZEWSKI, KRITSCHIEWSKY sehen die Ursache in *physikalisch chemischen Veränderungen der Blutkolloide*, AHMAN, sowie KREIBICH fassen den angioneurotischen Symptomenkomplex als *Reflex durch chemisch-taktilen Reiz auf die Venenwand auf*. Damit wäre am leichtesten in Einklang zu bringen, daß der angioneurotische Symptomenkomplex auch nach anderen Präparaten bei intravenöser Applikation bisweilen beobachtet wird. So sahen APENTAUR, HECHT, WINTERNITZ das Phänomen nach Phlogetaninjektion. MILIAN denkt an eine *funktionelle Störung der Nebenniere* und bezeichnet jene Personen, bei denen eine solche vorliegt, ebenso wie Patienten mit Basedow oder Metalues als besonders disponiert. Daß auch eine luetische endokrin sympathische Störung die Ursache eines angioneurotischen Symptomenkomplexes abgeben könne, schließen MILIAN und WAHL aus der Beobachtung eines Falles, bei dem nach einer Hg-Behandlung der angioneurotische Symptomenkomplex, der sich bei den beiden ersten Salvarsaninjektionen einstellte, weiterhin nach Salvarsan ausblieb. Die Annahme einer funktionellen Störung der Nebenniere lehnen LEREDDE und DROUET ab und halten den angioneurotischen Symptomenkomplex nur für eine Abart der *hämoklasischen Krise* (1920). Nach MOURADIAN begünstigen chronische Magen-Darmstörungen das Auftreten. In einer *ungewöhnlichen Reaktion des sympathischen Nervensystems* sieht E. F. MÜLLER die Ursache des angioneurotischen Symptomenkomplexes, da er bei ihm nicht nur Verminderung der Leukocyten, sondern auch positive WIDAL-Reaktion ohne Leberinsuffizienz fand. Auf den Leukocytensturz bei Nitritoidkrisen wurde von ROSEN, MÜLLER und MYERS schon 1924 hingewiesen und eine Verminderung bis auf $\frac{1}{10}$ beobachtet, während gewöhnlich sonst nur Verminderung bis auf $\frac{1}{2}$ und $\frac{1}{3}$ eintritt. Durch Adrenalingaben konnten sie den Leukocytensturz hintanhaltend. Die Verminderung der peripheren Leukocytenzahl ist durch eine Erweiterung der visceralen Gefäße bedingt.

In der *Reduktionswirkung des Salvarsans* auf die Körperzellen finden MÜHLPFORDT und SCHUMACHER die Ursache der Salvarsanschäden und auch des angioneurotischen Symptomenkomplexes. Nach MÜHLPFORDT'S Ansicht reagieren die Vasodilatoren früher als die Konstriktoren auf den geringen durch Sauerstoffentzug bewirkten Reiz, der reflektorisch, um eine reichlichere Zufuhr herbeizuführen, eine Erweiterung der Gefäße auslöse. Als Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme führt MÜHLPFORDT die günstige Wirkung des Adrenalins,

das ebenfalls an dem peripheren Gefäßwandnervenapparat seinen Angriffspunkt habe, an und verweist darauf, daß der angioneurotische Symptomenkomplex stets erst nach wiederholten Injektionen auftritt, daß er sich bei jeder neuerlichen Injektion im verstärkten Maße einstelle. Es ist diese Erscheinung am besten mit einer Schädigung der Endothelzelle zu erklären. Einmal geschädigt führe neuerliche Zufuhr von Salvarsan zu verstärkter Reaktion. Auch daß langsame Injektion das Auftreten der Nitroidkrisen hintanhaltend könne, sei damit am besten erklärbar. SCHUMACHERS Auffassung deckt sich bis auf geringe Abweichungen mit der MÜHLPFORDTS, da auch er als Hauptursache der Salvarsanschädigungen eine Reduktionswirkung des Salvarsans auf die Körperzellen annimmt. So sollen durch das Salvarsan bei der Dermatitis die Sauerstofforte der Haut zuerst geschädigt werden. Die Wirkung des Arsens tritt erst später in Erscheinung.

Zur Verhütung des angioneurotischen Symptomenkomplexes wurden die verschiedensten Mittel und Maßnahmen empfohlen. Daß Lösen in einem größeren Flüssigkeitsquantum und langsames Injizieren die Zwischenfälle abschwächen oder gänzlich hintanhaltend können, habe ich wiederholt beobachtet. SIGARD und PARAF empfehlen die Staubinde erst 5—6 Minuten nach der Injektion zu öffnen; ebenso läßt SCHUMACHER die Stauung länger dauern und verteilt die zu injizierende Menge auf beide Arme. Das Rauchen einer Zigarette während der Injektion, Parfüminhalation (BALLENGER und ELDER) sowie kräftiges Zuhalten der Nase sollen bisweilen Zwischenfälle dieser Art hintanhaltend. Unter den gegen den angioneurotischen Symptomenkomplex verwendeten Heilmitteln steht das von MILLAN zuerst empfohlene Adrenalin an erster Stelle. Den Berichten über günstige Wirkung (BABALIAN und JUSTER, BERNHARD, EICHELBAUM, KLEWITZ, REINHARD, SERGENT, TACHAU u. a.) stehen nur wenige gegenteilige Beobachtungen (BRUNS-LÖWENBERG) gegenüber. Das Adrenalin wird intramuskulär und zwar $\frac{1}{4}$ —1 ccm einer 1 $\frac{0}{00}$ Lösung gegeben. Auch intravenös kann $\frac{1}{2}$ ccm in stärkerer Verdünnung gegeben werden. Hierbei ist langsames Injizieren erforderlich (FÖRTIG). Durch Einblasen einer Adrenalinlösung 1:1000 erzielte Trimarchi bei einem angioneurotischen Symptomenkomplex im Bereich des Kehlkopfes Besserung. STOKES empfiehlt das Atropin (0,0012 subcutan 15 Min. vor der Injektion), ebenso BUSMAN, BERNALDEZ (1/2000 Atropin — 1/1000 Adrenalin). Ferner wurden die verschiedensten Calciumpräparate in Verwendung gezogen. SPIETHOFF injiziert 10 ccm Ca chloratum, H. SIEBEN empfiehlt $\frac{1}{2}$ g intravenös. SALOMON gibt zu der zu injizierenden Salvarsanlösung 10—20 Tropfen von Calc. chlor. Aqu. destill. aa. KENEDY löst das Salvarsan in 10 ccm Optokaleil oder in 10 ccm einer 10 $\frac{0}{0}$ Calciumchloridlösung. Auch das von B. SPIETHOFF und H. WIESENACK gegen verschiedene Arten von Salvarsanschäden empfohlene Afenil wurde von STÜMPKE, PULAY, sowie von E. THURZO, BARRIO DE MEDINA gegen den angioneurotischen Symptomenkomplex verwendet. THURZO gibt 5 ccm 10 Min. vor der Salvarsaninjektion. Strontium (10 $\frac{0}{0}$ Strontiumchlorid-Harnstoff) wird als Lösungsmittel für Salvarsan von F. ROSENTHAL und später von Ph. KELLER, sowie von GRASSHEIM empfohlen. Es soll wie Afenil wirken, ohne die bisweilen bei Afenil zu beobachtenden unangenehmen Nebenwirkungen zu besitzen. GOUGEROT empfiehlt die Lösung des Salvarsans in einer 5—6 $\frac{0}{0}$ wässrigen Lösung des chemisch reinen Ceriumeosinats. Durch Bromgabe vor der Injektion konnte TRIMARCHI den angioneurotischen Symptomenkomplex sehr mildern, und es gelang ihm hierdurch sogar die Salvarsandosis bis zu 0,9 zu steigern bei einem Fall, der stets nach Salvarsan einen angioneurotischen Symptomenkomplex aufwies. TZANCK ARNAULT und PIERRE VALERY RADOT empfehlen $\frac{1}{2}$ —24 Stunden vor der intravenösen Injektion 0,1 g Neosalvarsan

per os zu geben. Durch fortdauernde innere Medikation von Suprarenin konnte KRONBERGER bei einer Patientin, die nach mehreren Kuren salvarsanüberempfindlich geworden war, die weiteren Salvarsaninjektionen ohne Auftreten von Nebenerscheinungen durchführen. Er verwendete den von UNNA angegebenen Suprareninsyrup nach folgender Verschreibung: Sol. Suprarenin 1/1000 5 g, Syr. simpl. ad 50 g. Er gab davon täglich 4 Teelöffel. Es entspricht dies einer Menge von 2,5 mg Suprarenin. Entsprechend der physikalisch chemischen Auffassung des angioneurotischen Symptomenkomplexes empfiehlt KOPACZEWSKI, um die Viscosität des Blutes zu steigern, 20% Zuckerlösung, Glycerin, Natr. bicarbonat oder zwecks Verminderung der Oberflächenspannung Zusatz von 3—4 Tropfen Äther zur Salvarsanlösung, sowie die subcutane Injektion von 3 ccm Äther 10 Min. vor der Salvarsanapplikation oder von 5 ccm Campheröl $\frac{1}{2}$ Stunde vor dem Salvarsan. Aus ähnlichen Überlegungen löst auch KRITSCHESKY das Salvarsan in Pferde- oder Menschenserum. Es wurde dies vor ihm von SPIETHOFF vorgeschlagen; er hatte allerdings bei dieser Methode vereinzelt Schäden zu verzeichnen. Die Ursache der besseren Verträglichkeit sieht KRITSCHESKY in Veränderungen der Osmose. P. GIANI löst das Salvarsan im Eigenblut. S. N. und S. B. GRSEBIN sehen in der Lösung des Salvarsans im Serum keinen wesentlichen Vorteil, zumal dadurch nach ihrer Meinung die Wirkung des Salvarsans abgeschwächt werde. Durch Steigerung der Alkaleszenz der Körpersäfte suchen SICARD und PARAF sowie COYON den angioneurotischen Symptomenkomplex zu verhindern. SICARD gibt 0,6—0,75 Natrium carbonicum in 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung vor oder bald nach der Salvarsaninjektion. Wenn auch die Herabsetzung der Toxizität des Salvarsans, insbesondere durch Calciumsalze, von vielen Autoren Anerkennung gefunden hat, so sind doch die Meinungen über die Art des Zustandekommens der Beeinflussung recht verschieden. Hervorzuheben sind die Untersuchungen J. SCHUMACHERS, der auf Grund seiner chemischen und tierexperimentellen Versuche annimmt, daß bei Gegenwart von Calciumsalzen eine innigere Bindung des Salvarsans an die Zellen zustandekomme. Er negiert die Annahme einer Entstehung von Salvarsan calciumsalzen, sondern meint, daß durch die Anwesenheit von Salzen der Alkalien und Erdalkalien die Ausfällung der freien Salvarsanbase, die er der Salvarsanwirkung zugrunde legt, beschleunigt werde. Die freie Salvarsanbase habe eine große Affinität zu lebenden Zellen und diese Affinität werde durch die Salze gesteigert. Durch die bei Calciumsalz-Anwesenheit prompte Ausfällung werde der Zeitraum, in dem wässrige Salvarsanlösung im Blut kreist, auf ein Minimum reduziert, und darauf beruhe die Tatsache der Toxizitätsverminderung des Salvarsans.

Speziell zur Verhütung des angioneurotischen Symptomenkomplexes empfiehlt R. DUHOT, das Salvarsan in konzentrierter Zuckerlösung zu verwenden und meint, daß durch diese Methode der schon durch die Adrenalinanwendung selten gewordene angioneurotische Symptomenkomplex vollständig zu vermeiden sein wird.

An verschiedenen Stellen wurden die Versuche mit Zuckerlösungen fortgesetzt. So berichtet RUBIN u. a., daß er bei Verwendung von 20 ccm einer 50%igen Zuckerlösung niemals bei seinen Salvarsaninjektionen einen angioneurotischen Symptomenkomplex beobachtet habe.

Eingehend berichtet W. KOLLE in der Versammlung südwestdeutscher Dermatologen in Frankfurt am Main über die chemischen Veränderungen, die durch die Lösung der Salvarsane in Zuckerlösungen zustande kommen. Nach seinen Angaben gehen die Zucker mit den Salvarsanen eine chemische Verbindung ein, wobei die Amidogruppe als Angriffspunkt dient. Das Produkt des chemischen Prozesses sind die Zuckersalvarsane. Auch KOLLE empfiehlt,

zur Verhütung von Salvarsannebenwirkungen Zuckertlösungen zur Injektion zu verwenden, zumal auch der Tierversuch zeigt, daß der Zuckergehalt des Organismus die Toleranz gegenüber Salvarsanpräparaten wesentlich beeinflußt. Bei Mäusen, die mit Insulin entzuckert wurden, ergab sich eine drei- bis vierfache Steigerung der Giftigkeit des Salvarsans gegenüber Normaltieren. Aus diesen Versuchsergebnissen zieht KOLLE den für die Praxis wichtigen Schluß, daß nach Salvarsaninjektionen starke Anstrengungen, Märsche usw. die zu einer Zucker- vermindering des Organismus führen, zu unterlassen sind, reichliche Kohlehydratzufuhr hingegen zweckdienlich ist, da sie eine Steigerung der Toleranz herbeiführt.

Über relativ gute Resultate berichtet MINAMI (1925). Es gelang ihm, mit 5–10%iger Zuckertlösung sowie mit Adrenalin Nebenerscheinungen häufig zu hemmen. Außer diesen Präparaten versuchte er auch Atropin und Morphium und konnte damit bei Patienten, die auf Salvarsaninjektionen in der gewöhnlichen Applikationsweise stets mit einem angioneurotischen Symptomenkomplex reagierten, zum Teil gute Erfolge verzeichnen.

Die intravenöse Vorbehandlung 24 Stunden vor der eigentlichen Salvarsaninjektion, wie sie zuerst von JADASSOHN, dann von KOLLE, SCHLOSSBERGER und LEUPOLD sowie von WIESENACK u. a. zum Zweck der Ausschaltung von Nebenwirkungen angeraten wird, ist in der ambulanten Praxis nur schwer durchführbar und wird sich nur gelegentlich anwenden lassen. JADASSOHN sah aus diesem Grunde auch später von der Vorbehandlung ab. KOLLE, SCHLOSSBERGER und LEUPOLD geben 24 Stunden vor der Salvarsaninjektion eine kleine Salvarsandosis und zwar 0,05–0,1 intravenös. WIESENACK in gleichem Vorintervall 10 ccm einer 10%igen Calciumsalzlösung gleichfalls intravenös.

Die fixen Salvarsanexantheme.

Sie haben mit dem angioneurotischen Symptomenkomplex *das Auftreten unmittelbar nach der Injektion* und *das rasche Verschwinden* gemein. Da sie immer *an derselben Körperstelle* nach jeder neuerlichen Salvarsangabe *rezidivieren*, hat NÄGELI, der die Affektion als erster genauer beschrieben hat, sie mit dem Antipyrixantheme verglichen und sie als fixe Salvarsanexantheme bezeichnet. Diese fixen Salvarsanexantheme oder wie LEWIN sie nennt, örtlich wieder aufflammende Salvarsanexantheme treten in Form von einem oder wenigen umschriebenen Erythemflecken oder in Form von ebensolchen Quaddeln auf. E. MÜLLER beobachtete bei drei Fällen ein fixes Salvarsanexanthem in Form von Blasen. Bei jeder neuerlichen Injektion rezidivieren die Erscheinungen immer an derselben Stelle in gleicher Größe und Form. Häufig stellen sich am Ort des Auftretens auch subjektive Erscheinungen, Jucken, Brennen, Kribbeln ein. Nach ganz kurzem Bestand verschwinden diese flüchtigen Symptome vollständig. Fälle dieser Art wurden veröffentlicht von BERGMANN, BITTERLING, CABASSI, CHARGIN, ENGWER und JOSEPHSON, FUCHS, GRÜTZ, GUTMANN, H. H. HAZEN (an der Stelle eines rückgebildeten Syphilids) HECHT, ED. HOFMANN, JADASSOHN, KRAUS, KUZNITZKY, SACAPÈRE und PINKUS, P. NOEL (Pruritus und Ödem am Glied), R. POLLAND, STOKES und CATHAR, SÜRING, SCHERBER, SCHÖNFELD, SHIGETOMI, STERN, THIBIERGE und MERCIER, WORONOW, ZIELER. Manche dieser Beobachtungen entsprechen insofern nicht ganz dem von NÄGELI festgesetzten Typus, als die Hauterscheinungen später auftreten, länger bestehen bleiben und mit Pigmentierung abheilen. Auch das von HABERMANN beobachtete fixe Salvarsanexanthem, das mit starker follikulärer Hornstachelbildung einherging, ist als atypisch zu bezeichnen. Gleichzeitiges Auftreten von fixen Salvarsanexanthen und einseitiger Rötung der Conjunctiva oder

Tränenträufeln wurde von GRÜTZ, KRAUS, NAEGELI, STERN beschrieben. Diese Erscheinung, die MILIAN als *Conjunctivite arsénicale* bezeichnet, wobei er eine passagere und eine stabile Form unterscheidet, kann auch isoliert auftreten (DORA FUCHS, KLEEBERG). Im Falle St. SZANDICZ folgte dem Symptom im Verlaufe der weiteren Salvarsanbehandlung eine starke Schmerzhaftigkeit der Gelenke. Rötung und Schwellungszustände der Tonsillargegend und des arcus mit subjektiven Beschwerden beobachtete SZENTKIRALYI. Nach 1–2 Tagen waren die Erscheinungen verschwunden, wiederholten sich aber nach den weiteren Injektionen. Das erste Auftreten der fixen Salvarsanexantheme fällt gewöhnlich in den Beginn der Behandlung; am Ende der Kur beobachtete es NATHAN, nach 31 Salvarsaninjektionen CHARGIN. Die fixen Salvarsanexantheme treten nach den verschiedensten Salvarsanpräparaten auf. LANGER, K. HÜBSCHMANN und HOFFERT beschreiben ein solches auch bei Quecksilberverwendung. Häufig aber bleibt bei einem Patienten die Hauterscheinung aus, wenn ein Wechsel des Salvarsanpräparates erfolgt (FUCHS, KUZNITZKY). Aus diesem Grunde wird, obwohl die fixen Salvarsanexantheme keine Kontraindikation gegen weitere Behandlung darstellen von JADASSOHN ein Wechsel des Präparates empfohlen. *Als Ursache dieser umschriebenen Hauterscheinungen wäre eine lokale Überempfindlichkeit des Gewebes anzunehmen.* Über den fixen Salvarsanexanthemen analoge Sensationen außerhalb der Haut und den Schleimhäuten berichtet JADASSOHN und bezeichnet sie als „extracutane fixe Nebenwirkungen.“ In einem Fall beobachtete er Mund und Kieferschmerzen, sowie eine lokalisierte Schmerzhaftigkeit im Musc. triceps; daneben bestanden auch Rachenschmerzen. In einem zweiten Fall trat auf Bi-Injektion eine Empfindlichkeit im rechten Nervus frontalis auf. JADASSOHN präzisiert seine Meinung über „extracutane fixe Arzneinebenwirkungen“ dahin, daß als solche jene nicht cutanen bzw. nicht mukösen Sensationen aufzufassen wären, „welche mehrmals nach der Darreichung eines Medikamentes an einer (oder mehreren) circumskripten Partien eines Organs bzw. Organsystems entstehen, ohne daß an diesen Stellen eine anatomisch oder funktionelle Besonderheit oder eine pathologische Veränderung gegenüber den anderen Teilen des gleichen Organs oder Organsystems nachzuweisen wäre.“ Die Ursache für diese Erscheinung ist eine lokale Sensibilisierung.

Herpes zoster.

Wiederholt wurde im Verlaufe oder im Anschluß an eine Salvarsanbehandlung das Auftreten eines Herpes zoster beschrieben. BETTMANN, BRUHNS und LÖWENBERG, BRUCK und SOMMER, FISISCHELLA, FORDYCE, FRÜHWALD, GALEWSKY, KANNENGIESSER, KUMER, LEDERMANN, MEYER, MUCHA, NOTHAFFT, ÖTTINGER, ROSENTHAL, A. SCHMITT, SCHÖNBERGER, SCHÖNFELD und BIRNBAUM, STÜMPKE und BRÜCKMANN, LÉRI ANDRÉ TZANK und LIHOSSIER. Die Beobachtungen von doppelseitigem Zoster (ZIELER, NAEGELI) sowie das Auftreten eines Herpes zoster bei neuerlicher Salvarsanapplikation nach Abklingen einer leichten Salvarsandermatitis (ZIELER) wären im Sinne einer ätiologischen Bedeutung des Arsens verwertbar. Da aber Herpes zoster durchaus nicht zu den seltenen Dermatosen zählt, so könnte es sich auch um ein zufälliges Zusammentreffen handeln. Insbesondere sprechen jene Fälle, bei denen die Hauteruption ganz kurze Zeit nach der Salvarsaninjektion auftrat, (LÉRI, ANDRÉ TZANK und LIHOSSIER, 3 Stunden nach Salvarsanapplikation) gegen die Annahme, daß der Herpes zoster auf das Arsen zurückzuführen sei. In jenen Fällen, bei denen die Zostereruption im Bereich der Applikationsstelle auftritt, wäre auch eine traumatische Genese denkbar. Das Auftreten eines Herpes zoster stellt im allgemeinen keine Kontraindikation gegen weitere Salvarsanbehandlung dar.

Ausgebreitete Salvarsandermatitiden.

Während den unmittelbar nach der Salvarsaninjektion an umschriebenen Stellen auftretenden Hauterscheinungen nur geringe Bedeutung zukommt, da sie kein Hindernis für eine weitere antiluetische Kur abgeben, so liegen die Verhältnisse bei den *ekzematösen und urticariellen Hauterscheinungen*, wie sie am nächsten oder übernächsten Tag beobachtet wurden, wesentlich anders. Diese im Anschluß an den angioneurotischen Symptomkomplex kurz erwähnten Dermatitis treten zumeist nur in Form von leichten, umschriebenen Erythemen oder ekzematösen Veränderungen an den Armen auf, oder sie zeigen das Bild einer spärlichen Urticaria mit wenigen Quaddeln. Ihr Auftreten verursacht nur geringe Beschwerden, Juckreiz oder Brennen. Nach wenigen Stunden oder Tagen klingen die Erscheinungen restlos ab, selten nur kommt es zu einer ganz leichten Abschilferung. Diesen geringfügigen Krankheitserscheinungen kommt insoferne erhöhte Bedeutung zu, als sie darauf *hinweisen*, daß in dem gegebenen Fall *die Toleranz für Salvarsan herabgesetzt ist*. Sie sind als Warnungszeichen gegen weitere Salvarsanapplikation aufzufassen oder sollen wenigstens zur äußersten Vorsicht mahnen. Mit reichlicheren Hauterscheinungen gehen zumeist jene Dermatitis einher, die erst etwa 1 Woche nach der ersten Salvarsaninjektion auftreten (6–10 Tage [STÜHMER], 5–7 Tage [ZIELER]). Der ganze *Verlauf* ist, worauf STÜHMER besonders aufmerksam macht, *ähnlich dem der Serumexantheme*. Schon im Beginn sind oft Temperatursteigerungen, und die Ausbreitung über den Körper ist eine reichlichere. Bei Abheilung tritt Abschilferung ein. Ähnlich milden Verlauf wie die eben besprochenen Exantheme haben im allgemeinen die nur in wenigen Fällen beobachteten, unter dem Bilde eines *Erythema exsudativum multiforme* mit oder ohne Gelenksbeteiligung einhergehenden Hautentzündungen (JADASSOHN, KLINGMÜLLER, SCHÖNFELD und BIRNBAUM, SPIETHOFF, TAEGE, ZIELER). Daß auch ausnahmsweise ein schwerer Verlauf sich einstellen kann, zeigt ein Fall der Innsbrucker Klinik. Trotz weitgehender Ähnlichkeit des Salvarsanexanthems mit einem Erythema exsudativum multiforme kam der Fall binnen 15 Tagen zum Exitus.

Ist schon bei den früh einsetzenden Dermatitis eine Parallele zwischen dem Einsetzen und dem Verlauf der Dermatitis insoferne zu beobachten als im allgemeinen die Prognose um so günstiger ist, je früher die Hautreizerscheinungen einsetzen, so gilt dies um so mehr von den im späteren Verlauf der Salvarsanbehandlung auftretenden Dermatitis. Diese führen nicht nur zu schweren Hauterscheinungen, sondern gehen auch zumeist mit schwerer Allgemeinschädigung einher. Sie werden von STÜHMER, FRÜHWALD, HEUCK, E. HOFFMANN in *Früh- und Spätformen* eingeteilt. *Die ersteren* beginnen gewöhnlich nach der 5. oder 6. Salvarsaninjektion, *die letzteren* nach Beendigung der Kur. Die Behauptung STÜHMERS, daß 2–3 Monate nach der letzten Salvarsaninjektion noch Salvarsandermatitiden auftreten, steht vereinzelt. Am häufigsten treten Spätformen etwa 14 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion auf, längere zeitliche Zwischenräume sind schon selten. Im Fall OPPENHEIM nach kombinierter Behandlung trat das Exanthem nach 3 Wochen auf, im Fall MUCHA nach reiner Neosalvarsanbehandlung nach 6 Wochen; KROTT sah bei einem wegen Malaria mit Salvarsan behandelten Patienten nach 5 Wochen eine schwere Dermatitis sich entwickeln. Derartige schwere Dermatitis, die nach wochenlanger Krankheitsdauer allmählich in Heilung übergingen oder ad exitum kamen, sind zahlreich veröffentlicht. Trotz mannigfacher Differenzen in bezug auf Beginn und Verlauf der Erkrankung finden sich doch so viele gemeinsame Züge, daß von einem einheitlichen Krankheitstypus gesprochen werden kann. Dieser findet sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle. Dem Einsetzen

der schweren Hauterscheinungen können *Prodromalsymptome* vorangehen. Als solche werden *Fieber*, sowie *kurzdauernde Erytheme*, *Urticariaeruptionen*, wie sie in dem früheren Kapitel besprochen worden sind, aufzufassen sein. Die ersten Veränderungen an der Haut treten mit oder ohne Fieber *fast stets an den Streckseiten der Ellbogen oder Kniegegend* auf, gleichzeitig klagen die Patienten über Jucken oder Brennen in der befallenen Gegend. Morphologisch setzt sich das Exanthem aus kleinen, lebhaft roten *Maculae*, die nicht selten urticariellen Charakter zeigen, zusammen. In den folgenden Tagen vergrößern sich diese Flecke, konfluieren, dazwischen treten ebensolche frische Efflorescenzen auf. Bald tritt das Exanthem in gleicher Form und Beschaffenheit auch an den Beugeseiten, späterhin auch am Stamm und im Gesicht auf. Während bei dieser Entwicklung das Exanthem *morbillenähnlich* erscheint, so verleiht in anderen Fällen die kleinknotige Form der Efflorescenzen, die in dichter Aussaat zu gleichmäßiger Rötung der Haut führt, dem Exanthem *scarlatiniformen Charakter*. Diese letzteren Exantheme beginnen häufig auch im Gesicht. In vielen Fällen ändert sich das Exanthem in dem Sinn, daß aus einem am ersten Tag scarlatiniformen Exanthem nach ein bis zwei Tagen ein morbillenähnliches wird. Wenn sich auch das Exanthem in diesem Stadium unter Abschilferung rückbilden kann, so tritt doch in den meisten Fällen ein weiteres Fortschreiten ein. An den erstbefallenen Stellen kommt es *zum Nässen*, während gleichzeitig der Hautausschlag sich über den ganzen Körper verbreitet. Es kommt dann nach und nach zu jenem Bild, das als *diffuse Erythrodermie* imponiert. Die gesamte Körperhaut ist intensiv gerötet, an den Extremitäten und im Gesicht in geringerem Grad, am Stamm finden sich die gesamte Cutis und Subcutis betreffende, ödematöse Schwellungen. Ödeme des Gesichtes stellen sich oft frühzeitig ein. Das Nässen nimmt stärkere Grade an und zeigt sich besonders an den Extremitäten, wobei die Beugen vielleicht mehr bevorzugt werden. Im Gesicht ist es vorwiegend die Gegend hinter den Ohren, ferner die Augenlider und der Mund. An diesen Stellen kommt es oft zu tiefen blutenden Rha-gaden. An der behaarten Kopfhaut ist gewöhnlich ein Erythem, das zu klein-lamellöser Abschuppung führt, nachweisbar. Die subjektiven Beschwerden bestehen in Jucken, starkem Spannungsgefühl der Haut. Die *Temperaturen sind schon gewöhnlich im Beginn der Dermatose hoch und halten den Typus einer Continua ein, oder sie zeigen Schwankungen entsprechend einem intermittierenden Fieber*. Dieser Zustand kann unverändert einige Wochen andauern. Während dieser Zeit kann es auch zu *Schwellungen der Lymphdrüsen, zu gastrointestinalen Erscheinungen*, besonders häufig zu Diarrhöen kommen. Die Patienten fühlen sich äußerst matt und elend, selbst auf eine vorübergehende Besserung des Allgemeinzustandes folgen nicht selten schwere Nachschübe. Zumeist treten *Albuminurien*, in seltenen Fällen schwere Schädigung der Niere auf. Zuckerausscheidung beobachtete BOTHE im Verlauf einer schweren Dermatitis. Die *Leber* ist oft vergrößert und unter dem Rippenbogen palpabel. Fast stets führt die universelle Dermatitis zu sehr starkem *Haarverlust*, der sich nicht nur auf das Capillitium sondern auch auf den ganzen Körper erstrecken kann. Nagelveränderungen sind nicht selten. In den weiteren Wochen des Krankheitsverlaufes ändert sich das Krankheitsbild nur wenig. Das Nässen hört allmählich auf, und es kommt zu großlamellösen Abschuppungen der Haut, zumeist ist ein *unangenehmer Geruch ähnlich dem bei Pemphigus vegetans* zu bemerken. Die Temperaturen werden normal oder halten sich subfebril. *Zu dieser Zeit*, in der sich der Patient bereits auf dem Wege der Besserung zu befinden scheint, *treten oft verschiedene Krankheitserscheinungen auf, die die Heilungsdauer um viele Wochen verzögern können, oder den Patienten ad exitum bringen*. Hierzu gehören vor allem *Furunkeln, tiefe oder oberflächliche Abscesse, Schweißdrüsenabscesse*,

Phlegmonen; all diesen Eiterungsprozessen ist gemeinsam, daß sie nur geringe Schmerzhaftigkeit und schwächere Entzündungserscheinungen zeigen, als sonst diesen Prozessen zukommt. Andererseits sind die Zerfallerscheinungen des Gewebes zumeist viel ausgeprägter und beherrschen oft das ganze Krankheitsbild. Diese schweren Eiterungsprozesse können ebenso wie die häufig in den inneren Organen auftretenden metastatischen Herde den Tod des Patienten herbeiführen (ARZT, BOCKHOLT, BRUCK und SOMMER, HAHN, HAUCK, HEGNER, HELLER, HEYN, JADASSOHN, KROTT, LORENZEN, v. REUSS, RIECKE u. a.). Nicht zu selten kommt es in jenem Krankheitsstadium, in dem die Eiterungsprozesse einsetzen, zum Auftreten von *Hautnekrosen*. Solche können sich an den Druckstellen als Decubitalgeschwüre einstellen. Die Entwicklung an diesen Stellen ist mit Rücksicht auf das lange Krankenlager und den allgemeinen Schwächestand wohl verständlich, es treten aber auch oft an anderen Stellen Nekrosen auf, bei denen der Druck als Ursache nicht in Betracht kommt und die wohl nur mit einer außerordentlich gesteigerten Vulnerabilität der Haut zu erklären sind. Solche Fälle wurden beschrieben von BRUCK und SOMMER, BUSCHKE (2 Fälle), FRASER, GRÜTZ, HAUCK, KLAAR und NANDER. Sitz der Nekrosen ist hauptsächlich die Unterbauch- und Genitalgegend (BRUCK und SOMMER, GRÜTZ,

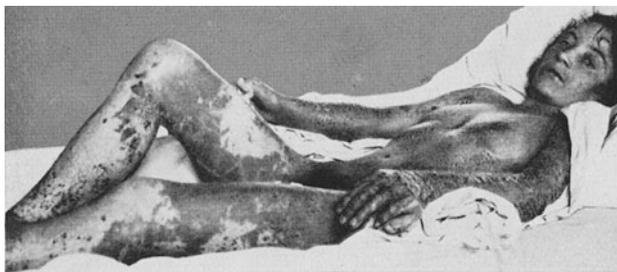


Abb. 1. Ausgebreitete Salvarsandermatitis nach Neosalvarsan-Wismutkur. (Univ.-Klinik für Syphilidologie u. Dermatologie Innsbruck.)

HAUCK, NANDER). Im Falle FRASER trat die Nekrose nach Novarsenobilon an den Augenlidern auf. Im Falle KLAAR fand sie sich unterhalb der Schlüsselbeine symmetrisch. 3 Fälle von den erwähnten kamen ad exitum. Ich selbst sah nach einer schweren universellen Dermatitis das Auftreten von Nekrosen nicht nur in der Gegend der Vulva und am Damm, sondern auch symmetrisch in beiden Inguinalfalten ebenso streifenförmig symmetrisch unterhalb der Mammæ und der vorderen Axillarfalten. Die Frau K. H. (Journ.-Nr. 5312/24) erhielt wegen einerluetischen Iritis auswärts einige Salvarsaninjektionen. Dieser bisher nicht veröffentlichte Fall heilte nach weiterer wochenlanger Heilungsdauer vollständig ab.

Bei den Salvarsandermatitiden sind wiederholt *cytologische Veränderungen des Blutbildes* beschrieben (BOUTELIER, ED. HOFMANN, C. A. HOFFMANN, JÄHNICKE, MAYR und THIEME, MERGELSBERG, NATHAN, OPPENHEIM, PETERS, ROSENOW, UMBER, WEBER und HILLENBERG, WIENER, ZIELER. Die Erwartungen, daß in der *Eosinophilie*, die bei Quecksilberdermatitiden bis 60% beträgt (E. HOFFMANN), ein Unterscheidungsmerkmal gegenüber Salvarsanschäden gelegen sei, haben sich nicht erfüllt, da ebenso hohe Werte bei Salvarsandermatitiden von BERING gefunden wurden. Das Blutbild *ändert sich* auch bei den Dermatitis *je nach dem Stadium der Entwicklung*. Im *Beginn* findet sich eine *Leukopenie*. Dieser Befund ist bei den rein erythematösen Entzündungen, wie auch bei den Dermatitis vom Typus des Ekzems zu erheben. Bei letzteren kommt es dann zu einer Zunahme der eosinophilen Zellen. Im

Höhenstadium der Dermatitis besteht eine *polynucleäre Leukocytose* und eine *Vermehrung der eosinophilen Zellen*, manchmal auch der Lymphocyten. *Zur Zeit des Rückganges* der Dermatitis zeigen die polynucleären Leukocyten und Lymphocyten oft noch weiteres Ansteigen, ebenso die Eosinophilen, bis zu 20–60%. Mitunter findet sich auch eine Zunahme der Monocyten. Die Eosinophilie nimmt im Stadium der Rekonvalescenz allmählich ab; ein brüskes Abfallen deutet NATHAN, der über die cytologischen Verhältnisse des Blutes bei Salvarsan und Hg Dermatitis auf dem 12. Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft in Hamburg 1921 ausführlich berichtet hat, als ungünstiges Zeichen, das auf eine innere Komplikation hinweist.

Histologische Untersuchungen der Haut von Patienten mit schwerer Dermatitis liegen nur wenige vor. HELLER untersuchte die Haut einer an Lungenkompliation zugrunde gegangenen Dermatitis, die intra vitam bereits Melanosen und Keratosen aufwies, und fand Rundzelleninfiltrat in der subpapillären Schichte, Verlängerung und Unregelmäßigkeiten der Papillen und Retezapfen. Wegen des deutlich nachweisbaren Stratum granulosum spricht er von einer echten Hyperkeratose. Im Gegensatz hierzu fand MOSER entzündliche Veränderungen in den bindegewebigen Schichten der Haut, bei ausgedehnter Verhornung, während er in einem anderen Fall Verschmächtigung der Hornschichte, deutliches Erhaltenbleiben der Kerne in den oberen Schichten nebst entzündlichen Veränderungen, Ödem und zellige Infiltration, Verbreiterung und Verlängerung der Papillen nachweisen konnte. In gleicher Weise sind auch die Befunde über die Vermehrung von eosinophilen Zellen nicht einheitlich. Reichliche Zahl von eosinophilen Zellen fand BARMEYER. Im übrigen beschreibt er nur die Zeichen einer stark exsudativen Entzündung mit Ödematisierung der Papillarschichte sowie eine reichliche Leukocyteninfiltration bis in die obersten Hautschichten. Die wenigen sich zum Teil widersprechenden histologischen Befunde genügen nicht, um einen charakteristischen histologischen Typus aufzustellen. KYRLE, der die Salvarsandermatitis auf eine primäre Schädigung des Epithels zurückführt, beschreibt ausführlich die histologischen Veränderungen der einzelnen Entwicklungsstadien. Bei einem wenige Stunden alten Erythem finden sich in der papillären und reticulären Schichte des Koriums Gefäßerweiterung und ein sehr spärliches, vorwiegend aus Lymphocyten bestehendes Infiltrat. Diese Bilder zeigen demnach keine für die Salvarsanschädigung spezifische Veränderung. Später bildet die zunehmende Infiltration bandartige Umscheidungen der Gefäße; erst bei der Untersuchung von Schnitten, die einem Fall entstammen, bei dem das Salvarsanerythem sich in eine Dermatitis umzuwandeln begann, zeigen sich auch Veränderungen im Epithel. Diese bestehen in einer Durchfeuchtung der Epidermis im Sinne des UNNASchen Status spongiosus und in einer mäßigen Einwanderung von Rundzellen. Sehr vereinzelt finden sich Leukocyten. Stellenweise Zeichen einer leichten Parakeratose. *Strukturelle Belege dafür, daß bei der Salvarsanschädigung der Angriffspunkt in das Epithel zu verlegen ist, findet KYRLE in den Untersuchungsergebnissen von Salvarsandermatitiden, die mit primärer Blasen- und Pustelbildung einhergehen.* Diese Efflorescenzen setzt KYRLE gleich den Zoster-, Varicellen- und Variolablasen. Bei einer voll entwickelten Pustel erhebt er folgenden Befund: „Die Stelle ihres Sitzes tritt aus der Umgebung hügelartig hervor, eine Massenzunahme der Epidermis ist der Grund dafür. Ihre ins Bindegewebe vordringenden Zapfen sind voluminöser, die Malpighische Schicht ist dicker als de norma und schwammartig aufgetrieben; ihre Zellen stellen sich in der Mitte des Krankheitsherd nicht in der gewohnten Geschlossenheit dar, die Oberhaut macht hier vielmehr den Eindruck des Zerfallenseins. Neben einzelnen größeren Lücken und Hohlräumen, besonders im obersten Anteil des Schnittes,

erscheint auch in den tiefen Retelagen die Kontinuität der Zellen gestört und ihr Aussehen wesentlich verändert. Die Zellen sind vielfach größer als gewöhnlich, mehr kugelig als zylindrisch, ihr Plasma ist homogen geworden und hat zum Teil die Fähigkeit eingebüßt, Farbstoff aufzunehmen. Vakuolen finden sich dort und da in den Zellen, und vor allem erscheint ihr peripherer Anteil vielfach verflüssigt und aufgehellt. Die Protoplasmafaserung ist in Verlust geraten, was zwangsläufig Lockerung der Zellen zur Folge haben muß.“ Die Kernveränderungen bestehen in einer Schwellung mit Verlust des Chromatinfüges. Das Chromatin findet sich nur in der Peripherie der Kerne, das Zentrum hingegen erscheint blaß. Das wesentlichste Moment bilden amitotische Teilungsvorgänge. „Darin liegt der Wesenspunkt des Prozesses“. Hierdurch kommen riesenzellenähnliche Bildungen zustande. Diese Epithelveränderungen identifiziert KYRLE mit der UNNASCHEN ballonierenden Degeneration der Stachelzellen. Die Veränderungen in den bindegewebigen Schichten der Haut sind sekundären Charakters, stehen aber in Wechselbeziehung mit den Läsionen der Epidermis insoferne, als stärkere Epithelschädigung auch stärkere Veränderungen der Cutis auslöst und letztere wieder die Epithelschädigung intensiviert.

Abweichungen von dem früher geschilderten Typus der Salvarsandermatitiden, wie sie ausnahmsweise zur Beobachtung kommen, beziehen sich auf die Zeit des Auftretens, morphologische Beschaffenheit des Exanthems und Auftreten von verschiedenartigen Komplikationen. Salvarsandermatitiden im frühesten Kindesalter sind sehr selten (KOPPEL, JADASSOHN). KOPPELS Fall betraf ein 1½-jähriges Kind. LEINER meint, daß sich eine erhöhte Disposition für Hautschädigungen erst zur Zeit der Pubertät einstellt. Selten nur traten schwere Dermatitisiden schon nach einer einmaligen Salvarsaninjektion auf (BUSCHKE, FRASER, GENNERICH, R. HAHN, JESSNER (NEO I=0,15)). Im Fall HAHN kam es zum exitus letalis. Gelegentlich wurde über spontanes Rezidivieren von Salvarsandermatitiden nach völligem Abheilen derselben berichtet (K. KALL, O. NAEGELI, GLOMBITZA, NATHAN, F. HARRY, OPPENHEIM). In all diesen Fällen trat das erste Exanthem 1—2 Tage nach der 2.—4. Injektion auf, nur im Fall GLOMBITZA folgte es erst 3 Tage nach der Injektion. Das erste Exanthem wies durchwegs milden, nur wenige Tage dauernden Verlauf auf. Das Rezidivexanthem trat 10—16 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion in Erscheinung, Auch die Rezidivexantheme zeichnen sich durch milden Verlauf und kurze Dauer aus. Auch öfteres Rezidivieren des Exanthems — natürlich ohne weitere antiluetische Behandlung — wurde von NAEGELI, NATHAN, PINKUS gesehen; letzterer beobachtete ein viermaliges Aufflackern. Diese Erscheinungen sind von der Art der Behandlung unabhängig, da sie sowohl nach reiner Salvarsan-(KALL) als auch nach kombinierter Behandlung (GLOMBITZA) auftreten können. In einzelnen Fällen wurden dem Lichen ruber planus ähnliche Exantheme beobachtet. [BRUHNS (bei gleichzeitig starker Arsenmelanose), BUSCHKE, BUSCHKE und FREYMAN, DORE, FREI und TACHAU, ERICH HOFFMANN, KLEEBERG, MARENBACH, MAC CAFFERTY, MILIAN, MONTPPELLIER, LACROIX und BOUTIN, NAEGELI, PAUTRIER, RIECKE, SCHÄFER, WIRZ]. Die Ähnlichkeit der einzelnen Efflorescenzen mit echtem Lichen ruber planus ist oft nur eine sehr geringe; so beschreibt sie MARENBACH als lebhaft rot, nicht polygonal, nicht gedellt, auch die Erscheinungen der Mundschleimhaut waren nicht charakteristisch. Wegen des raschen Rückganges der Erscheinungen und der angeführten Verschiedenheiten faßt MARENBACH seinen Fall als lichenoides Salvarsanexanthem auf. In vielen Fällen handelt es sich, worauf WIRZ besonders aufmersam macht, um das Auftreten eines echten Lichen ruber planus, der eben zufällig bei einem mit Salvarsan behandelten Patienten aufgetreten war. Daß auch die Eruption



Abb. 2. Salvarsanexanthem, Lichen ruber-ähnlich.
(Nach einer Moulage der Universitäts-Hautklinik Breslau, Geheimrat JADASSOHN.)



Abb. 3. Salvarsanexanthem.
(Nach einer Moulage der Universitäts-Hautklinik Breslau, Geheimrat JADASSOHN.)

eines echten Lichen ruber planus von Salvarsan provoziert werden kann, nehmen PAUTRIER und RUSCH an. Nach Ausschaltung der echten L. ruber planus-Fälle und jener, die nur entfernte Ähnlichkeit mit Lichen ruber planus aufweisen, bleiben nur wenige Fälle mit weitgehender morphologischer und histologischer Übereinstimmung (BUSCHKE, FREI und TACHAU, JADASSOHN, RIECKE). Bisweilen wurde ein follikuläres Exanthem mit stärkerer Verhornung beobachtet. Auch das Lichen ruber planus-ähnliche Exanthem, wie solche wiederholt beschrieben wurden, kann verrukösen Charakter aufweisen (FREI). ROSENBAUM, der ein lichenartiges Salvarsanexanthem beobachtete, schließt sich der Meinung BUSCHKES an, die dahin geht, daß die Effloreszenzen des Lichen ruber nicht spezifisch sondern nur der Ausdruck einer bestimmten Reaktionsfähigkeit der Haut einzelner Individuen seien, eine Ansicht, der J. KLAAR, R. ROSNER und JADASSOHN nicht beipflichten können. Auch wir lehnen diese Annahme ab.

Ein dem Lupus erythematodes ähnliches Salvarsanexanthem beschreibt WIRZ, ein der Pityriasis rosea ähnliches OPPENHEIM sowie BRUHNS. Letzterer Fall zeigte auch lichenähnliche Effloreszenzen. In seltenen Fällen bleiben bei ausgebreiteter Salvarsandermatitis umschriebene Hautstellen ausgespart. Solche „refraktäre“ Hautstellen fand BIRNBAUM bei einem Falle unterhalb beider Knie. CHRISTOPH beobachtete, daß eine solche, bei einem reichlichen luetischen Exanthem freigebiebene Hautstelle der später einsetzenden ausgebreiteten Salvarsandermatitis gegenüber sich nicht als refraktär erwies. Zu den seltenen Formen zählen die *hämorrhagischen Exantheme* (FRASER, HEYN, JADASSOHN, KANNENGIESSER, KLAAR, SIEBNER und RADO, M. OPPENHEIM, ORTMANN, v. REUSS, SAALFELD, SCHÖNBERGER, WILLIGE, ZIELER). Bei diesen können auch Blutungen in der Mundschleimhaut und den inneren Organen auftreten. Während leichte katarrhalische *Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut* bei den universellen Dermatitisden fast regelmäßig gefunden werden, sind nekrotisierende Entzündungen an diesen Stellen selten (G. AVITE, GUTMANN, HAHN). Auch an der *Bindehaut* des Auges sind verschieden starke Entzündungserscheinungen beschrieben. Leichte Grade sieht man wie beim angioneurotischen Symptomenkomplex bisweilen, bei universellen Dermatitisden häufig. Schwere, zu Geschwürsbildung führende Prozesse haben beschrieben BRUCK und SOMMER, HAUCK, HEGNER, JADASSOHN, KLAAR, KUMER. Etablieren sich diese Geschwüre an der Hornhaut, so kann es zur Einschmelzung derselben, zum Irisvorfall und zu ausgedehnter Narbenbildung kommen, wodurch eine erhebliche Beeinträchtigung oder gänzlicher Verlust des Sehvermögens eintreten kann. JADASSOHN weist darauf hin, daß auch ohne Einschmelzung starke Leukome zurückbleiben können.

Zu den seltenen Erscheinungen im Verlauf einer Dermatitis zählen *Lymphdrüsenanschwellungen* am Hals (WIMMER, HEUCK, LIPSCHÜTZ, MAYR und THIEME, MOLDOVAN, WALLFISCH). Bezüglich der *Nierenfunktion* wird von CEDERCREUTZ, W. HEYN, NOLTEN, SOLTSMANN, HUDELO und RABUT über eine Herabsetzung berichtet, über vollständiges Fehlen von GOUBEAU und BUSCHKE. Auf eine Schädigung des *Pankreas* führt CEDERCREUTZ die in einem Fall aufgetretene Zuckerausscheidung zurück. *Ausbleiben der Menses* wurde von BRENNING, CEDERCREUTZ, FISCHER, KLAAR und SRÁMEK beobachtet. Alteration der Herztätigkeit ist ein häufiger Befund. Leichte Schädigung der *Leber* führt bisweilen zum Auftreten von *Urobilin und Urobilinogen* im Harn (DREYFUSS, ERICH HOFFMANN, SCHÖNHOF). Auch *Ikterus oder wenigstens ikterische Verfärbung der Skleren* wurde wiederholt beobachtet (ARZT, BRUHNS und LÖWENBERG, BUSCHKE und FREYMAN, FREI und TACHAU, GLOMBITZA, HANSEN, HELLER, KROTT, MAYR und THIEME, NANDER, OPPENHEIM, VOIGT, WEBER und HILLENBERG, ZIJL).

Als spätere Folgen treten nach Salvarsanbehandlung bisweilen *Hyperkeratosen und Pigmentierungen* auf. Den Pigmentierungen geht stets eine Dermatitis voraus, während Hyperkeratosen auch ohne eine solche in seltenen Fällen beobachtet wurden. So sah L. KLEEBERG 5 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion nach Verabfolgung von insgesamt 2,25 g Salvarsan an beiden Palmae eine Hyperkeratose auftreten, die 4 Monate bestehen blieb. Ebenso berichtet ULLMANN über eine Arsenikschwiele nach subcutaner Injektion von Salvarsan. Nähere Angaben bezüglich des Falles fehlen. Nach kombinierter Behandlung kam es in dem zweiten Fall KLEEBERGS etwa eine Woche nach der letzten Neosalvarsaninjektion zu Rötung der Handteller und Fußsohlen unter gleichzeitigem Brennen und Ameisenlaufen, im weiteren Verlauf entwickelte sich eine starke Hyperkeratose an beiden Plantae. Im dritten Fall KLEEBERGS traten Hyperkeratosen an beiden Fußsohlen 8 Tage nach Beendigung der Kur auf; auch in diesem Fall ging der Schwielenbildung

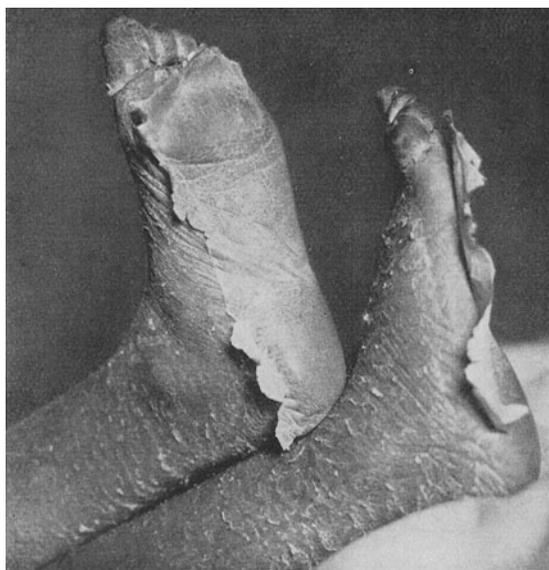


Abb. 4. Dermatitis toxica exfoliativa infolge von Salvarsanschädigung.
(Aus G. A. ROSE, Hautkrankheiten. Fachbücher für Ärzte XII. Berlin: Julius Springer 1926.)

ein juckender Hautausschlag voraus. BIBERSTEIN berichtet über Hyperkeratosen nach kombinierter Kur in Warzenform an der Volarseite der Finger. Eigenartige hyperkeratotische Bildungen beschreibt OPPENHEIM als Psoriasis plantae syphilitica; sie traten 14 Monate nach einer einzigen Salvarsaninjektion und 3 Hg Kuren auf. OPPENHEIM deutet sie als Kombination vonluetischen Rezidiv und Arsenkeratose, eine Ansicht der sich ZIELER mit Rücksicht auf das lange Zeitintervall nicht anschließen kann. Diesen wenigen Fällen von Hyperkeratosen ohne vorausgegangener Dermatitis steht eine unvergleichlich größere Zahl von Beobachtungen gegenüber, die über *Hyperkeratosen nach Hautentzündungen* berichten. Es kann zu solchen schon zur Zeit des Rückganges des Exanthems kommen. Diese Hyperkeratosen führen zu Schwartenbildungen und zu handschuhfingerartiger Abstoßung der Hornschicht (Abb. 4 u. 5). Ist diese vollendet, so entwickeln sich dann oft neuerlich Keratosen (ED. HOFMANN, C. PHILIP). In der Mehrzahl der Fälle tritt Keratosenbildung ohne derartige stark merkbare entzündliche Vorgänge ein (BARCSAY, BRUHNS, GALEWSKY, HELLER, HEYN, ERICH HOFFMANN, E. SIEBNER und RADO, F. ROSENTHAL, O. ROSENTHAL,

F. SCHÄFER SILBERMANN, ULLMANN). *Zumeist entwickeln sich diese Hyperkeratosen gleichzeitig mit starker Pigmentierung der Körperhaut* (HELLER, Ed. HOFMANN, E. JEANSELME, SCHULMANN und L. POPOFF, PÜRCKHAUER, O. ROSENTHAL). Fast stets sind die Fälle kombiniert behandelt. Die Angaben bezüglich des Auftretens und der Dauer des Bestehens schwanken beträchtlich.

In Fall BARCSAY trat nach einer einzigen Salvarsandosis 0,3 am Ende einer Hg-Kur eine Hyperkeratose auf. BRUHNS beschreibt eine Keratosis follicularis am Rücken und Hals bei gleichzeitiger kurzdauernder Keratosenbildung an den Händen. Mäßige Hyperkeratose an Handteller und Fußsohlen sah GALEWSKY nach einer universellen Dermatitis, die sich zuerst nur auf jene Hautpartien erstreckte, die vor 1½ Monaten das letztemal einer Röntgenbestrahlung ausgesetzt waren. Infiltrate mit Hyperkeratose und folliculäre Hyperkeratose beschreibt GRÜTZ nach reiner Salvarsanbehandlung. In HELLERS 1. Fall trat 6 Wochen nach der kombinierten Behandlung eine Dermatitis auf, die nach weiteren 6 Wochen zur Verfärbung der Haut und zu Hyperkeratosen an den Handtellern und Fußsohlen führte. Im 2. Fall kam es 4 Wochen nach der kombinierten Behandlung zu Melanose und zu einer 2—3 Wochen dauernden Hyperkeratose der Volae und Plantae. Im 3. Fall entwickelte sich ohne Verfärbung 3 Monate nach der kombinierten Behandlung Hyperkeratosenbildung. Sämtliche drei Fälle faßt ZIELER nicht als Salvarsan-, sondern als Hg-Dermatitiden auf.



Abb. 5.
Handschuhförmige Abstoßung der Hornschicht bei ausgebreiteter Salvarsandermatitis. (Univ.-Klinik für Syphilidol. u. Dermatologie in Innsbruck.)

Nach Rückgang einer schweren Dermatitis trat diffuse Hyperkeratose insbesondere an den Streckseiten der Finger und an den Handtellern im Falle HEYN auf. In seinem 4. Fall vergingen zwei Monate nach Abheilen der Dermatitis bis zum Erscheinen der plantaren und volaren Hyperkeratosen. Ein Übergreifen auf das Dorsum der Finger beschreibt auch E. HOFMANN. In diesem Fall kam es nach universellem Exanthem auch zu Hyperkeratosen an den Streckseiten der Zehen und an den Ellbogen. (Zur Behandlung wurde Sulfoxylat, Novarsurol und Hg verwendet.) SIEBNER und RADO sahen Hyperkeratosen der Hohlhand und Fußsohlen nach reiner Silber-salvarsanbehandlung. O. ROSENTHAL beobachtete das Bestehen der Keratosen, die 3 Wochen nach Ende einer kombinierten Mercialin- und Neosalvarsanbehandlung auftraten, durch 3 Monate. Gleichzeitig mit Hyperkeratosen der Volae und Plantae sah SILBERMANN eine solche in der Glutäalgegend, ULLMANN folliculäre Knötchen an den Unterarmen, am Nacken und am Stamm. Vereinzelt steht die Beobachtung F. ROSENTHALS von Hyperkeratosen an den Wangen und an den Schläfen. Ein gleichzeitiges Befallensein der Wangenschleimhaut und Zungenoberfläche sah SCHAEFER. Die Veränderungen daselbst zeigten weitgehende Ähnlichkeit mit Lichen ruber planus.

Bezüglich der Ätiologie der Schwielenbildung gehen die Ansichten auseinander. Da die Hyperkeratosen fast immer nach kombinierter Behandlung auftreten, so ist die Entscheidung in den meisten Fällen schwer, ob das Quecksilber, oder das Salvarsan verantwortlich zu machen ist. Nach WECHSELMANN sollen die klinischen Eigentümlichkeiten ausreichend sein, um die Arsenkeratose zu diagnostizieren. Er läßt als solche nur isolierte, harte, hühneraugenartige Hornwarzen oder Schwielen gelten. Diese seien elastisch und reißen daher nicht ein wie die Verhornungen nach Quecksilber. Letztere sind trocken, brüchig. Dementsprechend führt er die von PHILIP als trocken, rissig, bräunlichgelb, warzenartig zerklüftet geschilderten Keratosen auf das verabreichte Hg zurück. Die Dauer des Bestehens scheint O. ROSENTHAL insofern verwertbar, als sich die Arsenkeratosen durch längeres Persistieren auszeichnen. Die histologischen Befunde sind nicht konstant und daher differentialdiagnostisch nur wenig verwertbar. Da auch nach reiner Salvarsanbehandlung Hyperkeratosen beschrieben sind, so ist die Möglichkeit, daß das Salvarsan zumindest bei einem Teil der Fälle die alleinige Ursache abgibt, vorhanden. Für die Beteiligung des Salvarsans

sprechen auch die mitunter nach Salvarsanapplikation beobachteten subjektiven Sensationen an den Händen und Füßen, ohne daß es später zu einem Exanthem daselbst kommen muß. VOGEL hat als erster auf dieses Vorkommen, das später auch von KALL u. a. beobachtet wurde, aufmerksam gemacht. Wenn man die Gesamtzahl der Hyperkeratosen, die nach kombinierter Behandlung und nach reiner Salvarsanbehandlung beobachtet wurden, in Vergleich setzt zu der enormen Zahl von antiluetischen Kuren, so ist ihr Auftreten als selten zu bezeichnen. Die Ansicht von MAYR und THIEME und ERICH HOFFMANN, daß Hyperkeratosen bei Dermatitisiden dafür sprechen, daß die Ursache der Hautentzündung im Salvarsan gelegen sei, ist mit den Auffassungen WECHSELMANNS und ZIELERS, die nach jeder kombinierten Kur das Hg vorwiegend verantwortlich machen, nicht in Einklang zu bringen. Daß gerade nach kombinierter Behandlung weit- aus häufiger Keratosen beschrieben sind, mag seinen Grund vielleicht darin haben, daß das eine Mittel, wie bekannt, häufig auch eine Überempfindlichkeit gegenüber dem anderen auslöst.

Verfärbungen der Haut wurden vereinzelt nach reiner Salvarsanbehandlung, zumeist nach kombinierter Behandlung, mit oder ohne Hyperkeratose beschrieben. Da die *Melanosen* stets nach Dermatitisiden auftreten, so kommen ursächlich *das Hg* (A. NÖRDLINGER), nach dessen Verwendung auch oft intensive Verfärbungen beobachtet wurden (BERLINER), *das Salvarsan, resp. das Arsen* (O. NUSSBAUM und O' DONOVAN, NYBERG), die bestehende, gewöhnlich aber *vorausgegangene Hautentzündung* (GRÖN, HABERMANN) in Betracht. Von ZIELER wird insbesondere auf die durch schlechte Salbengrundlagen bedingten Verfärbungen hingewiesen. Der Farbenton schwankt von leicht gelblichbraun (PETERS) bis indianerbraun (KRAKAUER) und schwarzbraun (HELLER). Die Verfärbung ist in manchen Fällen nicht gleichmäßig, sondern fleckförmig; so beschreiben FREI sowie KRAKAUER Aussparungen von bis münzengroßen Herden; A. E. RUETE sah eine dunkelbraune Verfärbung, die auf einzelne erbsengroße, zum Teil isoliert stehende, zum Teil zusammenfließende Fleckchen zurückzuführen war. Es kam hiedurch eine netzartig verzweigte Verfärbung zustande. BOUTELIER glaubt, daß die fleckförmige Anordnung für die Salvarsanpigmentierung, die diffuse Verteilung für die Arsenwirkung spräche. Vorwiegend scheint das Gesicht befallen (BREUNING, RUETE). Auch auf die Augenlider sowie auf die Mundschleimhaut (URBACH, JADASSOHN) kann sich die Verfärbung ausdehnen.

Nach reiner Salvarsanbehandlung hat K. GRÖN nach einer einmaligen intravenösen Salvarsaninjektion (0,4 g) eine diffus ausgebreitete, grauschwarze Verfärbung gesehen. Die Melanose, deren Ursache GRÖN in der Dermatitis sieht, trat 7 Wochen nach deren Abklingen auf. Ebenfalls nach reiner Salvarsanbehandlung sah S. KLAAR in einem Fall das Auftreten einer Melanose, nach Mirion-Neosalvarsanbehandlung in 4 Fällen, zweimal nach kombinierter Behandlung. Nach zwei Neosalvarsaninjektionen beobachtete SIROTA ausgedehnte Bronzefärbung fast der gesamten Hautdecke bei einem Fall von Lichen ruber planus. Nach Silbersalvarsan wurde von KNOPF und SINN eine geringe Pigmentierung nach Abklingen eines Exanthems gesehen. Auch Argyrie wurde gelegentlich bei letzterem Präparat beobachtet. So kam es bei einem Paralytiker nach 22½ g Silbersalvarsan ohne Hautentzündung zu einer grauvioletten bis bronzeartigen Verfärbung der Haut (HABERMANN). Auch KOGOJ beobachtete eine Verfärbung der Haut und Schleimhäute nach einer Silbersalvarsankur, der allerdings zwei kombinierte Hg-Neosalvarsankuren folgten; erst dann kam es zum Auftreten der Verfärbung. KOGOJ hält daher die Verfärbung auch für eine Mischung von Argyrie und Arsenmelanose.

Nach schweren Dermatitisiden werden nicht selten auch trophische Störungen der *Nägel* beobachtet (*Koilonychie* HELLER, BEAUSche Furchen). Solche Veränderungen wurden unter andern gesehen von ED. HOFMANN, OPPENHEIM, PHILIP, RUETE. Über die *Schweißabsonderung* lauten die Berichte verschieden. Während des Exanthems sahen Versiegen der Schweißsekretion JACOBY, ŠRÁMEK. Dagegen reichliche Schweißsekretion im Stadium der Abheilung HAUCK, JACOBY.

Zu den *Atypien* im Verlauf der Dermatitiden zählen Rezidive (HEYN, OPPENHEIM), nachdem es bereits zu weitgehender Rekonvaleszenz gekommen ist (s. ob.). Verschlimmerung nach kurzdauernder Besserung ist hingegen nicht selten. In einer Reihe von Fällen kam es im Anschluß an Dermatitis nach reiner Salvarsan- oder nach kombinierter Behandlung zum *Exitus letalis*. (ARNDT, ARNING, ARZT, BOCKHOLT, BRUCK und SOMMER, HAHN, HAUCK, HEGNER, HELLER, HEYN, JADASSOHN, KÄDING, KROTT, KRÜGER, LORENZEN, RAVASINI, RIECKE, UMBER, WERTHER, ZIELER u. v. a.) In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sind es pyämische Prozesse, die wir in den Sektionsprotokollen als Todesursache verzeichnet finden. Diesen anzureihen ist der Befund in BOCKHOLTS Fall, bei dem die Sektion keine anatomische Todesursache ergab, die Blutkultur jedoch nach 24 Stunden auf einer Platte das Wachstum von grampositiven Kokken zeigte. Embolien von Kokken in den Nieren sahen HELLER und F. ROSENTHAL. Im Falle ARNINGS fand sich eine Kolisepsis, die allerdings erst agonal aufgetreten war, während im klinischen Verlauf Asthmaanfalle in den Vordergrund des Krankheitsbildes traten. Häufig geben Komplikationen von seiten der Lunge die Todesursache ab (ARNDT, HELLER, HEYN, MOSER, v. REUSS, RIECKE). Mitbeteiligung der Lunge bei allgemeiner Sepsis sah HEYN (Fall III); es fanden sich bei der Sektion eine eitrige Pleuritis, Mediastinitis, Peritonitis und Phlegmone. Im Fall von A. v. REUSS bestand eine konfluierende Lobulärpneumonie, Pleuritis und eine akute Glomerulonephritis. Im Fall RIECKE wurde nebst schweren Lungenveränderungen (lobuläre Pneumonie und serofibrinöse Pleuritis) und zwar erst bei der Sektion durch die histologische Untersuchung auch eine hämorrhagische Nephritis nachgewiesen. Ebenso ergab sich bei der Sektion im Fall MOSER eine ausgedehnte Bronchopneumonie mit Lungenödem, eine akute Glomerulonephritis mit septischem Infarkt der Niere. In dem von KRÜGER nach kombinierter Behandlung beobachteten Todesfall wurde bei der Sektion eine schwere, nekrotisierende, croupöse Enteritis und Colitis gefunden. Diese führte zu einer Perforation des Darms und Peritonitis. KRÜGER nimmt eine kombinierte Wirkung von Hg und Arsen an. Auf das Hg führt er die Stomatitis, Nephritis und die Schleimhautnekrose des Dickdarms zurück, auf das Arsen die Veränderungen im Dünndarm. Mit wenigen Ausnahmen haben also die Sektionen *keine Anhaltspunkte für eine direkte Organschädigung durch Salvarsan, resp. As oder Hg ergeben, da der Tod fast stets als sekundäre Folge der Dermatitis eintrat*. Die Sektionsbefunde sind daher auch nicht zur Klärung der Frage zu verwerten, ob das Salvarsan (As) oder Hg die Ursache der Dermatitis war. Daß das Salvarsan Dermatitiden hervorrufen kann, ist, nachdem bei reiner Salvarsanbehandlung solche, wenn auch selten (BUSCHKE u. a.) beobachtet wurden, nicht zu bezweifeln. Die meisten einschlägigen Fälle traten nach kombinierter Behandlung auf. Um bei diesen die Hg- von der Salvarsaneinwirkung zu differenzieren, wurden die verschiedensten Merkmale angegeben. Die Ansicht WECHSELMANNS, daß alle schweren Dermatitiden durch Hg hervorgerufen werden und dem Salvarsan nur die Bedeutung der Provokation zukommt, ist heute durch Tatsachen widerlegt. Als klinische Unterscheidungsmerkmale führt er an, daß unter hohem Fieber (Schüttelfrost) einsetzende scharlachähnliche, oft Blasen und Bläschen bildende Dermatitiden auf Hg zurückzuführen seien, während mit leichtem Fieber verlaufende, masernähnliche, sehr selten konfluierende, häufig mit Conjunctivitis einhergehende Exantheme auf Arsenwirkung beruhen. Auch diese Ansicht kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden. ERICH HOFFMANN meint, daß die Hg-Dermatitiden die Beugeseiten, die As-Dermatitiden hingegen die Streckseiten bevorzugen, letztere neigen bei stärkerer Ausbreitung mehr zum Nässen und führen häufig zu Keratosenbildungen. Auch diese Unterscheidungsmerkmale haben sich in einer großen Zahl von Fällen nicht bewährt. Für Hg-Schädigung sprechen nach

MAYR und THIEME das Auftreten der Dermatitis nach vorausgegangener oder gleichzeitiger Stomatitis, die Komplikation mit Nierenschädigung (Albuminurie), Tremor, psychischen Störungen, für As-Schädigung Melanose, Keratose, Leberschädigung und Neuritis. NANDER NIELS schließt sich HOFFMANN'S Ansicht insofern an, als auch er die scharlachartige Rötung an den Gelenksbeugen als für Hg-Schädigung charakteristisch ansieht, ein Auftreten papulöser Exantheme an den Streckseiten hingegen, das mit Schwellung des Gesichtes, der Hände und Füße, sowie mit Parästhesien daselbst einhergeht, im Sinne der As-Schädigung deutet. Bezüglich des Blutbefundes verweisen wir auf das früher Erwähnte. Hohe Grade der Eosinophilie weisen, trotzdem das Blutbild vorwiegend von dem klinischen Stadium der Dermatitis abhängig ist, auf Hg-Schädigung (ERICH HOFFMANN, MAYR und THIEME). In der Nierenfunktion soll insofern nach E. SCHMIDT ein Unterscheidungsmerkmal gegeben sein, als Hg zu einer vermehrten Diurese, Salvarsan zu einer Verminderung der Harnsekretion führt.

Alle die angeführten Merkmale genügen nicht, um die Hg- und As-Schädigung mit Sicherheit zu diagnostizieren (BRANDWEINER u. v. a.) Es ist daher mehr subjektives Ermessen, wenn eine Reihe von Autoren, unter ihnen besonders WECHSELMANN nach kombinierten Kuren im Hg die Ursache der Dermatitis erblickt, andere (BRUCK und SOMMER, SILBERSTEIN) hingegen das Salvarsan beschuldigen. In manchen Fällen weist nur die Möglichkeit, nach Abklingen einer bei kombinierter Behandlung aufgetretenen Dermatitis die Behandlung mit Quecksilber oder Salvarsan fortzusetzen darauf hin, welches Mittel als schädigende Ursache anzusprechen wäre. So fand MOSKWIN nach Rückgang der Dermatitis eine Verträglichkeit dem Salvarsan gegenüber, während die Hautentzündung auf Quecksilber rezidierte. Häufig schlagen Versuche dieser Art fehl, da *zumeist die, sei es durch Quecksilber, oder durch Salvarsan geweckte Überempfindlichkeit späterhin gegen beide Medikamente bestehen bleibt*. Daß das Hg allein zu schweren Dermatitis, die selbst zu Melanosen (BERLINER) führen können, Veranlassung geben kann, wird allgemein anerkannt. Bezüglich des Salvarsans gehen die Ansichten insofern auseinander, als die einen das Salvarsan, die anderen das As, die dritten die organische Komponente als Noxe ansprechen. Auf *mangelhafte Herstellung der Salvarsanpräparate* wurde das Auftreten des angioneurotischen Symptomenkomplexes und später auch anderer Schäden von ARNDT, AUDRY, HUDELO, JADASSOHN, LAURENT, VOGEL zurückgeführt. LEVY-LENZ und andere haben solche nach Verwendung von bestimmten Fabrikationsnummern (FFBV) gehäuft beobachtet. Nach C. N. MYERS entstehen, wenn bei der Produktion des Salvarsans manche chemische Prozesse nicht unter bestimmten Temperaturen erfolgen, giftig wirkende Nebenprodukte. Durch diese sei die Toxizität mancher Fabrikationsnummern bedingt. Doch auch vollkommen einwandfreies Salvarsan kann überdosiert Hautschädigung hervorrufen. Hierbei ist zwischen einer *absoluten und relativen Überdosierung* zu unterscheiden. Bei letzterer sind die Einzeldosen wohl klein, die zeitlichen Intervalle jedoch zu kurz. Auch bei ersterer schwanken die Breiten beträchtlich; bei einer Dosis 0,15 g Neosalvarsan hat JESSNER bereits eine schwere Dermatitis beobachtet, während andererseits sehr große Dosen zu keiner oder nur ganz leichter Dermatitis führen; so veröffentlicht K. TÄEGE einen Fall, der auf 3,3 g Neosalvarsan innerhalb von 5 Tagen appliziert nur mit einem zwei Tage andauernden kleinfleckigen Ausschlag reagierte. Daß die allgemeine Lebensführung, insbesondere die *Ernährung* die Toleranz dem Salvarsan gegenüber wesentlich beeinflußt, ergibt sich aus dem Vergleich der Berichte, die einerseits aus Ländern stammen, wo die Ernährungsverhältnisse während des Krieges günstig waren, andererseits aus Ländern, in denen Nahrungs- und insbesondere Fettmangel herrschte. In Schweden beobachtete ÄHMAN nach gleichdosiertem Silber-

salvarsan fast keine Hautentzündungen. Auch in Amerika treten, wie SCHAMBERG angibt, nur äußerst selten Exantheme auf. Durch die Kriegskost entsteht, wie JACOBSON und SKLARZ ausführten, eine Störung im Ionengleichgewicht. Von dem Verhältnis der Calcium- und Kaliumionen ist die Wirkung verschiedener Gifte, wie die Versuche ZONDEKS an Froschherzen ergeben haben, wesentlich abhängig. Arsen und Kalium wirken im gleichen Sinne und zwar antagonistisch gegenüber dem Calcium. Da durch die vorwiegend vegetabilische Nahrung während der Kriegsjahre ein Überwiegen der Kaliumionen Platz gegriffen habe, so komme dem Salvarsan durch seine gleichsinnig wirkende As-Komponente eine erhöhte Toxizität zu. Die Ursache der Dermatitiden sei daher die summierende Wirkung des Kaliums und des Arsens, die als Noxe für das vegetative Nervensystem wirken.

Da aber auch Dermatitiden schon vor den Kriegsjahren und bei gutgenährten Personen beobachtet wurden, so befriedigt diese Erklärung nicht durchaus. Schon früh hat WECHSELMANN, der anfänglich die Salvarsanschäden mit dem *Wasserfehler*, das heißt mit bakterieller und chemischer Verunreinigung des zur Injektion verwendeten Wassers, zu erklären suchte, diese Ursache nicht als ausreichend befunden, sondern hat die Dermatitiden als *Überempfindlichkeitserscheinung* gedeutet. Die Untersuchung C. BRUCKS über Anaphylaxie waren Veranlassung, auch die Dermatitiden ähnlich zu deuten. Es gelang BRUCK beim Meerschweinchen eine Jodoform-Anaphylaxie auszulösen. Er erklärte sich dies dahin, daß nicht das Jodoform als solches, sondern ein jodierter, nicht mehr artspezifischer Eiweißkörper die Anaphylaxie auslöse. KLAUSNER konnte bei Meerschweinchen, die mit Serum jodoformempfindlicher Patienten vorbehandelt waren, durch subcutane Injektion von Jodoformöl anaphylaktische Erscheinungen hervorrufen. Entgegen diesen Ergebnissen gelang es ERICH HOFFMANN, S. K. ROSENTHAL nicht, die Empfindlichkeit gegen Salvarsan mit dem Blut von Dermatitiskranken, selbst nicht, wenn er solches von Spätexanthenen verwendete, auf Meerschweinchen zu übertragen. Dies sowie das Fehlen einer Antianaphylaxie und das nicht seltene Auftreten einer Dermatitis nach einer einzigen Injektion führt ZIELER gegen die Annahme einer Anaphylaxie an. Auf dem XIV. Kongreß der Deutschen dermatologischen Gesellschaft teilte allerdings H. BIBERSTEIN mit, daß ihm die passive Übertragung der Überempfindlichkeit gegen Salvarsan mit dem Serum Überempfindlicher nach der Methode PRAUSNITZ-KÜSTNER gelungen sei. Das gleiche Thema bearbeitet BIBERSTEIN in einer längeren Arbeit im Jahre 1926. Auch RIEHL jun. berichtet in der Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft vom 27. I. und 17. II. 1927 über gelungene passive Übertragung der Salvarsanüberempfindlichkeit. Ziemlich gleichzeitig gelang es LANG und DÉR, die Salvarsanidiosynkrasie passiv zu übertragen. Nach ZIELERS Meinung beruht das Auftreten der Dermatitiden auf einer *Idiosynkrasie* die entweder von Haus aus besteht oder durch Kumulation im Sinne JADASSOHN geweckt sein kann. Der Unterschied zwischen angeborener und geweckter Idiosynkrasie ist nach JADASSOHN, BLOCH usw. nur ein quantitativer. Beide dürften angeboren sein. Hiefür spricht auch die Beobachtung RIEHLS jun. von familiärer Salvarsanüberempfindlichkeit. Diese Auffassung scheint uns nur die Tatsache, daß die individuelle Verträglichkeit in breiten Grenzen schwankt, zum Ausdruck zu bringen. Bei der funktionellen Idiosynkrasie tritt die Hautreaktion bei kleinsten Dosen und nach jeder Injektion, bei der geweckten erst bei Überschreitung einer, allerdings unbestimmten Salvarsanmenge auf. Die Ansicht NEISSERS trägt diesen Tatsachen insofern Rechnung, als er zwischen auf Arzneidiosynkrasie beruhenden Hautentzündungen und Arsenexanthenen unterscheidet. Zu den ersteren zählt er die mit Gefäßalteration einhergehenden urticariellen und erythematösen Dermatitiden, die nach jeder

neuerlichen Injektion wiederkehren, zu den letzteren jene Exantheme, die durch Überdosierung (zu große Einzeldosen, zu kurze Intervalle, zu rasche Resorption aus Depots) zustande kommen. Ähnlich unterscheidet SÁINZ DE AJA zwei Gruppen. Nur setzt er die erste Gruppe der Anaphylaxie gleich, die zweite Gruppe faßt er wie NEISSER als Intoxikation auf. Nicht in dem Salvarsan als solchen, sondern in *Abbauprodukten* sieht STÜHMER die Ursache der Dermatitis. Das injizierte Salvarsan oxydiert innerhalb des Körpers; „zu diesem Salvarsanoxyd addiert normales aktives Serum einen Eiweißkörper durch Synthese“; dieses so entstehende Produkt nennt STÜHMER *Oxydotoxin*, den Prozeß selbst faßt er als Entgiftungsvorgang auf. Aus dem zeitlichen Zusammentreffen des Auftretens dieser Salvarsanoxydeiweißkörper und klinisch bestimmter Hautentzündungen schließt er, daß für diese Dermatitis eine Überempfindlichkeit gerade gegen dieses Oxydotoxin bestimmend sei. Für die Spätdermatitiden sei die Ursache in einem zu weit fortgesetzten Abbau des Salvarsans infolge funktioneller Störung der Leber gelegen. Der Abbau erfolge bis zum *Arsenoxyd*, und es seien daher diese Dermatitis als echte Arsenexantheme aufzufassen. Durch die Supponierung einer funktionellen Leberschädigung nähert sich STÜHMER jenen Autoren, die der primären Organschädigung die Hauptschuld beimessen und die Hauterscheinungen als sekundäre Folge auffassen. So hat WECHSELMANN die Ursache in Störung der *Nierenfunktion* (Nierensperre), die er allerdings fast ausschließlich auf Hg zurückführt, gesucht. Eine solche kann, wie die Versuche von JACOBSON und SKLARZ beim Kaninchen ergeben haben, auch durch Salvarsan zustande kommen. Auf *Schädigungen der Leber* haben FRENKEL und NAVASSART sowie G. STÜMPKE aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen, daß das Salvarsan in der Leber abgelagert werde und daß der Zustand der Leber von besonderer Bedeutung sei. E. HOFFMANN glaubt, daß durch Versagen der speichernden und entgiftenden Leberzellen Salvarsan in zu großen Mengen oder verändert in den Kreislauf gelange. Dies bezeugen ihm die Urobilinausscheidung und der mitunter gleichzeitig bestehende Ikterus. Diesen Beweisgründen kommt nur geringe Bedeutung zu, zumal Ikterus und Dermatitis gleichzeitig wohl selten sind, die Urobilinausscheidung inkonstant und, selbst wenn sie vorhanden ist, nicht unbedingt auf Leberschädigung, sondern auf den Zerfall von Erythrocyten, worauf KLAUSNER hingewiesen hat, beruhen kann. Die gleiche Auffassung wie HOFFMANN äußert auch W. HEUCK. Auch er sieht die Ursache der Dermatitis darin, daß die aufspeichernde und entgiftende Funktion der Leberzellen, allerdings durch das Salvarsan, gestört sei. FERNANDEZ DE LA PORTILLA möchte daher anregen, vor jeder Salvarsankur die Leberfunktion zu prüfen. Ob nicht Veränderungen der Leber, die durch Schädigung des reticulo-endothelialen Systems, wie solche von H. DIETRICH nach Exstirpation der Milz nachgewiesen wurden, für das Auftreten der Salvarsanschäden eine Rolle spielen, ist noch wenig erforscht. Aus den Arbeiten A. FELDT und A. SCHOTT, JUNGBLUT, P. SAXL geht hervor, daß die Entnahme der Milz bei Tieren zur Verminderung der Wirksamkeit des 606 führt; nach JUNGBLUT sei es eine Funktion des reticulo-endothelialen Systems, in vitro inaktive Substanz zu in vivo wirksamen umzuwandeln. Selbst der Verlauf von Erkrankungen wie des Rückfallfiebers sei vom Verhalten des reticulo-endothelialen Systems abhängig und könne durch Entnahme der Milz in ungünstigem Sinne beeinflußt werden. Durch diese Untersuchungen rückt die Beobachtung des reticulo-endothelialen Systems auch für die Salvarsanschäden mehr in den Vordergrund. Wenig Anklang fand die Ansicht STERNs, der die Dermatitis als enterogen autotoxische Erkrankungen auffaßt, sowie die von SŘÁMEK, der eine Schädigung der Schilddrüse, allerdings nur für seinen Fall als Ursache annimmt. Zu dieser Annahme sieht er sich veranlaßt durch die tropischen Störungen, Haarverlust und Nagelveränderungen, sowie vor allem

durch das vollständige Versiegen der Schweißsekretion und die auffällige Besserung nach Darreichung von Schilddrüsentabletten. In einer Schädigung des vegetativen Nervensystems sehen BUSCHKE, HARRY, JAKOBSON und SKLARZ, KALL die Ursache der Dermatitiden. Nicht nur durch das Salvarsan, sondern auch durch die Lues könne, wie KROTT meint, die Alteration des vegetativen Nervensystems erfolgen. Für den schweren Verlauf macht er die lymphatische Konstitution verantwortlich; letzterer mißt auch SELLEI Bedeutung bei. In einer Überreizung des *vegetativen Nervensystems* sieht E. F. MÜLLER die Ursache der Salvarsandermatitiden. Er nimmt an, daß das vegetative Nervensystem die Ausscheidung des in den Organen, besonders in der Leber gespeicherten Arsens reguliere. Störung im vegetativen System mit Änderung des Tonus im Gebiet der peripheren Gefäße und Organe einerseits und des Tonus der Organe des Splanchnicusgebietes andererseits führt bei fehlender Abgabe zu weiterer Einschwemmung von Arsen in die Haut. Hierdurch kommt es zur „Zerstörung lebenswichtiger Hautelemente“ und damit zum Auftreten der schweren Dermatitiden. Zu dieser Ansicht gelangt MÜLLER auf Grund zahlreicher Tierversuche. Die sich aus der gestörten Regulation der Arsenverteilung und der Arsenanhäufung in Leber und Haut sich herleitende Schädigung gliedert sich in zwei Phasen. In der ersten kommt es zu funktioneller Organschädigung, in der zweiten zu einer Schädigung der Orgazellen durch das gespeicherte Arsen (MÜLLER, METZ, MYERS). Vollkommen isoliert steht HERMANN mit seiner Ansicht, daß den Salvarsan-Hg-Exanthenen nur milder Verlauf zukomme und daß der schwere Verlauf durch konstitutionelle Belastung bedingt sei. Er faßt die, das schwere Krankheitsbild zusammensetzenden Symptome als sekundäre Komplikation („maligne Entartung“) auf und bezeichnet die Affektion als BROCCSche Dermatitis exfoliativa secondaire. Er belegt seine Hypothese damit, daß bei 27% der an Exanthem Erkrankten pathologische Veränderungen konstitutioneller Natur vor der Kur nachweisbar oder wenigstens anzunehmen waren. In seinem Fall glaubt er, daß die Tuberkulose die „maligne Entartung“ verursacht hat. In *latenter „Mikrobiose“* sahen MILIAN, STOKES, STOKES und CATHCART, THIBAUT die Ursache der Dermatitiden, eine Auffassung, die in den experimentellen Untersuchungen von W. L. YAKIMOFF und NINA KOHL YAKIMOFF eine Stütze findet. Letztere injizierten verschiedene Bakterien und Endotoxine (*Bacterium coli commune*, *Bacillus subtilis*, Endotoxin von *Bacillus pyocyaneus*, *staphylococcus*, Bouillonkultur von *Pneumobacillus FRIEDLÄNDER*) gleichzeitig mit Salvarsan und konnten hierdurch die Toxizität des Salvarsans von 1,6—16fach erhöhen. Daß auch psychische Erregungszustände die Toxizität des Salvarsans steigern können, darauf verweist JULIE BENDER und sieht die Ursache dafür anfänglich in Veränderungen des Blutdruckes, später aber im Zuckerverbrauch.

Prophylaxe und Therapie der Salvarsandermatitiden.

Zur Verhütung von Salvarsandermatitiden werden verschiedene Maßnahmen, die sich in drei Gruppen gliedern lassen, empfohlen. Die erste bezieht sich auf die *genaue Beobachtung* des Patienten *nach der Salvarsaninjektion*; auch geringe subjektive und objektive Symptome, wenn sie auch nur vorübergehend in Erscheinung treten, sind bei Dosierung der nächsten Injektion und bei Bestimmung des zeitlichen Intervalles zu berücksichtigen. Störungen des Allgemeinbefindens, Fieber, leichte Zeichen eines angioneurotischen Symptomenkomplexes, leichte Hauterscheinungen sind als Warnungszeichen zu deuten und je nach Intensität entsprechend zu werten. Durch Beobachtung dieser Vorsichtsmaßregel, auf die u. a. auch ZIELER und BIRNBAUM besonders aufmerksam machen, ist sicher eine große Zahl von schweren Dermatitiden zu vermeiden. Da sich gezeigt hat, daß

Patienten mit starker Seborrhöe eine besondere Disposition für Salvarsandermatitiden aufweisen (STÜHMER, E. MILLER-HIRAM u. a.), so wird die Salvarsanbehandlung bei solchen Individuen schon von vorneherein mit besonderer Sorgfalt vorzunehmen sein. Ob das Auftreten einer Bilirubinämie oder von Urobilogen, welch letzteres KAHN als ein Warnungszeichen auffaßt, tatsächlich in diesem Sinne zu werten ist, scheint fraglich, zumal die Befunde, wie in den früheren Kapiteln besprochen wurde, durchaus inkonstant sind. BIRNIE meint, daß die Salvarsaninjektion am günstigsten 3—4 Stunden nach der Mahlzeit zu geben wäre.

Die zweite Gruppe umfaßt jene Versuche, die darauf abzielen, durch Lösung des Salvarsans in *bestimmten Lösungsmitteln* die Nebenerscheinungen auszuschalten. Hierher gehören die zum Teil bereits in dem Kapitel „angioneurotischer Symptomenkomplex“ erwähnten Maßnahmen, insbesondere die Lösung des Salvarsans in Zucker- oder Kalksalzlösungen. Gelatinelösung empfehlen G. LIPSKEROW und S. GRSHEBIN. Verwendung von CaCl_2 ergab ihnen kein günstiges Resultat. Die Ursache des Mißerfolges dieser beiden Autoren führen JACOBSONH und SKLARZ auf zu geringe Dosierung zurück. Auch E. M. LEWIN findet, daß die Lösung von Neosalvarsan in CaCl_2 die toxische Wirkung wenigstens für die Leber nicht vermindert, sondern im Gegenteil erhöht. Die Lösung im Autoserum lobt SEIGO MINAMI, in Strontiuuran HIRSCH und PH. KELLER. Auch F. HARRY, RI. WEIL und GAMPER empfehlen das Letztere. Hingegen lehnen KOLLE, BAUER und F. LEUPOLD sowie KIRCHER und RUPPERT das Präparat entschieden ab. Auch LEHNHOFF und F. WYLD finden im Tierversuch keine Herabsetzung der Toxizität des Salvarsans durch Strontiuuran.

In der dritten Gruppe sind jene Bestrebungen anzuführen, die durch *Vorbehandlung* des Patienten eine größere Verträglichkeit gegenüber dem Salvarsan herbeizuführen trachten; siehe „angioneurotischer Symptomenkomplex“. Ergänzend sind jene Untersuchungen anzuführen, die nicht nur eine Toxizitätsverminderung, sondern auch eine energischere Wirkung auf die Spirochäten ergeben haben. So findet GREGORIUS nicht nur eine Herabsetzung der Toxizität, sondern auch günstigere Beeinflussung der Spirochäten nach Narkophinvorbehandlung. Die verschiedensten Narkotica wurden schon vorher von SPIETHOFF versucht. Er verwendete Morphine, Antipyrin, Recvalysat, Bromural mit gutem Effekt. Daß auch das Lösungsmittel hierbei eine Rolle spielt, darauf weisen die Untersuchungen von F. SCHLAG. Durch Kombination von Antipyrin und Narkophin und Lösung in defibriniertem Eigenblut gelang es ihm, die Ausscheidung des Salvarsans auf ein Minimum zu reduzieren. Um die Frage zu beantworten, ob durch diese Methoden Salvarsandermatitiden stets verhütet werden können, dazu ist das vorliegende Tatsachenmaterial nicht ausreichend.

Vor Zubereitung der Salvarsanlösung ist es notwendig, die Farbe des Präparates genau zu besehen und die Phiole auf eventuelle Sprünge hin zu untersuchen; durch Strontiuuran soll es nach HIRSCH und KELLER möglich sein, fehlerhaftes Salvarsan zu erkennen. Nachprüfungen haben dies aber nicht bestätigt (NARDELLI, N. EFRON, N. SMELOV und G. KIRCHHOFF). KOLLE, BAUER und LEUPOLD erklären das Strontiuuran für diese Zwecke unbrauchbar. Im übrigen ist für eine staatliche Prüfung der Salvarsanpräparate (Reichsgesundheitsblatt 1927 Nr. 3 und 4) vorgesorgt, zumal sich auch das Gesundheitskomitee des Völkerbundes mit dieser Frage beschäftigte und KOLLE beauftragte, die Salvarsanprüfungsmethoden festzulegen. Diese Prüfung umfaßt die Bestimmung der Giftigkeit im Rattenversuch, sowie die Bestimmung des Heilwertes an Tieren, die mit Trypanosomen infiziert wurden (KOLLE, LEUPOLD, ROST). Ergänzend ist noch anzuführen, daß H. MÜHLFORDT die tägliche Verabfolgung von 2—3 g HCl zur Vermeidung von Salvarsanschäden empfiehlt. SACHS verwendet zu demselben Zweck Calcium lacticum.

Ist eine Salvarsandermatitis aufgetreten, dann ist eine lokal-symptomatische und eventuell eine entsprechende Allgemeinbehandlung einzuleiten. Die lokale Therapie wird von dermatologischen Grundsätzen bei ähnlichen pathologisch-anatomischen Prozessen abhängig sein. Hat der Entzündungsprozeß nicht zu stärkerer Exsudation, zum Nässen geführt, dann kann das Auslangen mit Alkoholbetupfungen, mit Puderbehandlung oder Trockenpinselungen gefunden werden. Ist aber eine größere Hautoberfläche des schützenden Epithels beraubt und findet sich starke Exsudation, dann sind antiphlogistisch wirkende Umschläge angezeigt. Wenn auch Pastenbehandlung bei schweren Dermatitisiden nicht ratsam erscheinen mag, so dürfte doch die Annahme GOUBEAUS, daß in seinem Fall Zinkpasta das letale Ende begünstigt habe, als zu weitgehend anzusprechen sein. Auch ZIELER und BIRNBAUM messen der Verwendung der Zinkpasta nicht diese Bedeutung bei. Besondere Maßnahmen werden häufig empfohlen, um die zumeist gefährlichen sekundären Pyodermien, die häufig die unmittelbare Todesursache abgeben, hintanzuhalten. Diesem Zwecke dienen nach ZIELER und BIRNBAUM u. a. protrahierte Bäder; RUETE gibt diese mit Zusatz von hypermangansaurem Kali. JADASSOHN, KUZNITZKY und LANGER empfehlen Röntgenbestrahlungen, die allerdings erst in einem bestimmten Entwicklungsstadium der Dermatitis durchzuführen seien. Wichtig ist es, möglichst frühzeitig eine beginnende Pyodermie sorgfältig zu behandeln. JADASSOHN verwendet hierzu Autovaccine. Auch GINSBURG glaubt damit gute Erfolge erzielt zu haben. Heißluftbäder werden ebenso wie Schwitzkuren gelegentlich empfohlen. Die beiden letztgenannten Maßnahmen werden lokal die Manifestationen wohl nicht günstig beeinflussen, sondern ihre günstige Wirkung wird in verstärkter Diurese, also in Beeinflussung des Gesamtorganismus zu suchen sein. Daß alle Medikationen, die die Diurese fördern, empfehlenswert sind, ist nicht zu bezweifeln; jedoch sind hierbei Herz und Nierenfunktion genauest zu kontrollieren. Hierher gehören auch Aderlässe und Kochsalzinfusionen, die häufig angeraten werden und die sich auch an der Klinik RIEHL gut bewährt haben. SITTA empfiehlt die Wasserbettbehandlung, die — wie aus den Berichten der Wiener dermatologischen Gesellschaft hervorgeht — an den Kliniken RIEHL und FINGER mit gutem Resultat durchgeführt wurde.

Wechselnd lauten die Berichte über den Effekt von Injektionen von art-eigenem Serum, Eigenblut, Antistreptokokkenserum (HELLER); während HERRMANN arteigenes Serum sehr lobt, hat GUTMANN keine Erfolge damit erzielt; ebensowenig gelang es ZIELER und BIRNBAUM mit Eigenblut Besserung herbeizuführen. G. STÜMPKE empfiehlt Normosal, BRILL Sulfrogel, H. SIEBEN gibt in dreitägigen Intervall zweimal je 10,0 Arnotan, (BEIERSDORF), [eine sterile Gummilösung mit einem 5% Gehalt an wasserfreien Chlorcalcium]. BRANDWEINER lobt Afenil. SCHAMBERG empfiehlt gegen das Jucken bei Salvarsandermatitiden Thiosinaminjektionen. Diese Mittel wurden zum Teil nur wenig nachgeprüft und konnten keine weitere Anerkennung gewinnen. Erst das von RAVAUT zuerst innerlich in Dosen von 6—10 g gegen Salvarsanschäden empfohlene Natriumthiosulfat, dessen intravenöse Anwendung er für möglich hielt, hat rasch ausgebreitete Verwendung gefunden und die Berichte über dieses Präparat lauten zum großen Teil günstig. MC. BRIDE und CH. DENNIE erklären das Natriumthiosulfat als das beste Schwefelsalz für die Behandlung der Arsendermatitis und führen den Effekt des Präparates auf seine die Metalle, Arsen, Wismut und Quecksilber präcipitierende Wirkung zurück. Sie geben das Mittel intravenös und zwar am ersten Tag 0,3, am zweiten 0,45, am dritten 0,6, am vierten 0,9, am sechsten 1,2, am achten 1,8 in je 10 ccm Wasser. Dieses Präparat wurde von E. HOFFMANN als erstem in Deutschland versucht und da die Resultate in drei Fällen günstig waren, sehr empfohlen. Vorwiegend sind es amerikanische

Autoren, die sich lobend über das Natriumthiosulfat äußern, doch liegen auch von deutscher Seite zahlreiche günstige Berichte vor. (G. ARMUZZI aus der Klinik E. HOFFMANN, R. BRUGG und C. FOLKOFF, CHEN FOONG KONG, S. S. GREENBAUM, M. R. GROEHL und C. N. MYERS, H. M. HALLIDAY und CH. E. SUTHERLAND, HESS (bei Hg-Vergiftung), J. LEHNER (Ungarn), L. MICHEL und H. GOODMAN, MITCHELL, C. N. MYERS, M. R. GROEHL und G. P. METZ, N. F. OCKERBLAD (Zinksulfatvergiftung), P. POWER, H. C. SEMON, STOKES, J. SUTTON, SWEITZER; auch in der fünfundsiebzigsten Jahressitzung der Am. med. Assoc. (Chicago, Juni 1924) äußern sich in der Diskussion im Anschluß an den Vortrag DENNIES und MC. BRIDE viele Redner, M. COHEN, H. N. COLE, J. C. MICHAEL, S. H. MITCHELL, ORMSBY günstig über das Präparat.

Über geradezu „verblüffende“ Erfolge mit Natriumthiosulfat berichten FUHS und DAHLMANN. Sie beobachteten nach den Injektionen eine gesteigerte Wasserausscheidung durch Niere und Haut und konnten bei zwei Fällen nach Abklingen einer Salvarsandermatitis durch Verwendung von Natriumthiosulfat die Behandlung ohne weitere Zwischenfälle fortsetzen. Auch A. KRISTJANSEN äußert sich ebenso über das Präparat. Sollten sich diese Erfahrungen auch weiter bestätigen, so wäre dieses Präparat für die Syphilisbehandlung von besonderer Bedeutung. Auch DIETEL, der Dosen von 0,6—1,0 in 6 ccm Wasser verwendete, erzielte gute Wirkung. Neben der intravenösen Applikation gibt SUTTON das Präparat auch dreimal täglich (in Dosen von 1 g) per os oder 2 g rectal. Mit oraler Verabreichung erzielte auch E. STIEGLITZ einen guten Effekt. ULLMANN, der das Natriumthiosulfat lobt, gibt es nicht nur intravenös, sondern auch per os und rectal und verspricht sich gerade von letzterer Anwendung viel bei manchen Arten von Metallvergiftung. Auch bei schwereren, bereits Komplikationen aufweisenden Dermatitis kann, wie DEUSSING berichtet, das Natriumthiosulfat rasch Besserung und Heilung bringen. Er beginnt mit einer größeren Dosis (0,6) und steigt rasch auf 2,0. Er wiederholt die intravenöse Injektion täglich vier- bis zehnmal. Die orale Verabreichung empfiehlt er nur für leichte Hautreizungen und gibt bei diesen 1 g in Wasser gelöst, dreimal täglich. Zeigt die Dermatitis aber Neigung zur Verschlimmerung, dann rät er von Verzettlung ab und steigt rasch in der Dosierung der intravenösen Injektion. Wenn die Frage, ob das Natriumthiosulfat seinen Angriffspunkt an den Zersetzungsprodukten des Salvarsans oder im Gewebe findet, noch nicht endgültig entschieden ist, so spricht doch vieles dafür, daß es sich um eine direkte Einwirkung auf das schädigende Agens handelt, zumal ja das Präparat gegen die verschiedensten Metallgifte sich als wirksam erwiesen hat. E. MARPLES und MYERS meinen, daß das Natriumthiosulfat eine Ausschwemmung des Arsens bewirke und so die normale Tätigkeit des autonomen Nervensystems wieder hergestellt werde. MC. BRIDE, der anfänglich eine direkte Einwirkung des Präparates auf die Metalle annahm, ist später von seiner Ansicht abgekommen. Eine Herabminderung der Salvarsanwirkung durch das Natriumthiosulfat scheint nach den Versuchen von C. N. MYERS, M. R. GROEHL und G. P. METZ nicht stattzufinden, da das Präparat wenigstens im Tierexperiment die trypanozide Fähigkeit des Salvarsans nicht beeinträchtigte. Ob die Kombination von Natriumthiosulfat mit dem MC. DONAGHSchen Contramine, die L. MICHEL und H. GOODMAN intramuskulär oder intravenös in Dosen von 0,25 in 10 ccm einer 10% Glykoselösung verwenden, die Heilwirkung zu bessern vermag, darüber sind weitere Erprobungen erforderlich. Diesen zahlreichen Beobachtungen von guter Einwirkung des Natriumthiosulfates stehen nur wenige gegenteiliger Ansicht gegenüber. Im Tierversuch konnte BABA nur eine diuretische nicht aber eine toxisitätsabschwächende Wirkung des Natriumhyposulfurium gegenüber Salvarsan nachweisen. Über Ausbleiben von Besserung bei schwerer Salvarsandermatitis nach Natriumthiosulfat berichtet BILL

in einem Falle. Keinen Effekt sah BELDING, L. DAVID und JOSEPH GOLDMAN bei einem Fall von schwerer Dermatitis. Auch M. LASERSOHN gab bei Encephalitis haemorrhagica drei intravenöse Injektionen in dreistündigem Intervall ohne den erwarteten Erfolg zu erreichen.

Ist eine Salvarsandermatitis abgeklungen so ergibt sich stets die Frage, *ob und wann eine neuerliche Zufuhr des Mittels angezeigt erscheint*. Schon 1912 berichtet BRAUER über 7 Fälle, die nach Überstehen der Dermatitis dem Salvarsan gegenüber ein verschiedenes Verhalten zeigten. Vier von ihnen vertrugen das Präparat weiterhin, drei jedoch zeigten neuerlich Hautreizerscheinungen. BRAUER bereits verweist darauf, daß es unmöglich sei, im gegebenen Fall eine Prognose in dieser Richtung zu stellen. Ähnliche Beobachtungen liegen reichlich vor und sie veranlaßten die zahlreichen Versuche durch *verschiedene Maßnahmen* (cutane Injektion geringer Salvarsanmenge usw.) *die Überempfindlichkeit dem Präparat gegenüber festzustellen* (RAYNAUD und MONTPELLIER-LACROIX E. PICK, FREI, W. FREI und R. L. MAYER). *Alle diese Experimente ergaben sehr interessante aber praktisch wenig verwertbare Resultate*. So fanden KUZNITZKY und LANGNER einige Male eine Überempfindlichkeit der Haut gegen Quecksilber. Trotzdem vertrugen die Patienten die Quecksilberinjektionen. Auch das umgekehrte Verhalten konnten sie bisweilen konstatieren. ROSENTHAL stellte nach abgelaufener Salvarsandermatitis Hautreizversuche mit positivem Ergebnis an. Er glaubt insoferne auch Unterschiede zwischen den Reaktionen auf Quecksilber einerseits und Salvarsan andererseits festlegen zu können, als bei ersteren eine Überempfindlichkeit des Gefäßapparates, bei letzteren eine solche der Epidermis bestehe. KAGELMANN weist besonders darauf hin, daß die positiven Reaktionen erst mehrere Wochen nach Beginn der Salvarsandermatitis nachgewiesen werden können und meint, daß Sensibilisierung und Desensibilisierung zeitlich wechseln.

Wir können heute nur auf Grund der Literaturberichte feststellen, daß die weitere Salvarsanapplikation auch nach vollkommenem Abklingen nur mit kleinsten Dosen zu versuchen, besser aber ganz zu unterlassen ist, zumal die Pausen, nach denen wieder eine Verträglichkeit dem Salvarsan gegenüber beobachtet wurde, ganz verschieden angegeben werden. BRAUER findet nach 50 tg. Behandlungspause, SCHERBER nach 7 und nach 16 Monaten, SITTE nach 8, KLAAR nach 11 Monaten bei zwei Fällen das Bestehen der Überempfindlichkeit. Ich sah in einem Falle noch nach zweijähriger Pause auf kleinste Neosalvarsandosen hin sofortiges Wiedereinsetzen eines Exanthems. Auch der Versuch mit einem anderen Salvarsanpräparat die Kur wieder aufzunehmen, schlug fehl. Ähnliche Befunde und Beobachtungen finden sich zahlreich, und es ist nur schwer verständlich, wenn trotz Auftretens von Intoleranz die Salvarsanbehandlung so oft ohne auch nur den Rückgang der Erscheinungen abzuwarten, in gleicher Intensität fortgesetzt wird, bis endlich die schwersten Folgezustände auftreten. Für Fortsetzung der Salvarsanbehandlung treten nach vollständigem Abklingen der Hautreizerscheinungen und nach längerer Pause nur mit kleinen Dosen GENNERICH, STÜHMER, WECHSELMANN u. a. ein. Nach Abklingen einer, nach kombinierter Behandlung auftretenden Dermatitis ist Vorsicht auch bei Verwendung des Präparates, das nicht als Ursache vermutet wird, nötig, da sich wiederholt gezeigt, daß eine, durch das eine Medikament geweckte Überempfindlichkeit, späterhin sowohl dem Salvarsan als auch dem Hg gegenüber bestehen bleibt (ED. HOFMANN, SCHREIBER, ZIELER). In einzelnen Fällen wurde allerdings auch das zweite Präparat späterhin vertragen. Jedenfalls aber ist Vorsicht in jeder Weise bei derartigen Fällen dringend angezeigt.

Die Frage ob die im *Verlauf der antiluetischen Behandlung auftretenden Dermatitisiden* — mögen sie durch Quecksilber oder durch Salvarsan hervor-

gerufen worden sein — *eine Einwirkung auf den weiteren Verlauf der Lues im Sinne eines unspezifischen Heilfaktors ausüben*, wurde zuerst 1921 von A. BUSCHKE und FREYMANN aufgeworfen. Bei 10 beobachteten Fällen haben sie den Eindruck gewonnen, daß das Überstehen der schweren und mittelschweren Hautentzündungen den Gesamtverlauf der Lues günstig gestalten, während leichte Exantheme keinen Einfluß ausüben. In rascher Folge erschienen bald zahlreiche teils zustimmende, teils ablehnende Mitteilungen. Über günstige Einwirkung berichten BRUCK, FABRY, WOLF, GOUGEROT, HÜBNER, KLAAR und KYRLE, LEVI, RITTER und MORSBACH, ROSENTHAL, STÜHMER, WESTPHALEN.

RITTER und MORSBACH finden nur in bezug auf den Umschlag der Wassermann-Reaktion nach Abklingen der Dermatitis eine günstige Einwirkung. Sie vergleichen eine gleiche Zahl von Fällen, bei denen die Kuren ebenso unvollständig durchgeführt wurden, mit ihren Dermatitisfällen und finden, daß bei letzteren viel häufiger ein Umschlag zustande kam. Die Einwirkung der Salvarsan-Dermatitis auf den Gesamtverlauf halten sie für zeitlich beschränkt; es ergibt sich dies auch aus ihrem Material. Von den 9 Fällen scheiden sie vier aus; einer war nicht mehr aufzufinden, drei wurden später weiterbehandelt. Von restlichen fünf zeigten drei nach 5—24 Monaten und einer allerdings erst nach 8 Jahren, nachdem er $3\frac{1}{2}$ Jahre beobachtet und syphilisfrei befunden worden war, ein serologisches Rezidiv. Es verbleibt also nur ein Fall, der nach 10 Jahren noch klinisch und serologisch erscheinungsfrei befunden wurde. Leider fehlt in diesem Fall die Untersuchung des Lumbalpunktes. Weniger günstig äußert sich BIRNBAUM. Er fand bei 5 Fällen von sieben einluetisches Rezidiv nach oder noch während der Hautentzündung und glaubt, daß auch das schwerste Salvarsan-Exanthem bisweilen den Ablauf der Lues nicht beeinflusse. KUZNITZKY und LANGNER verzeichneten in vier Fällen ein Negativwerden der Wassermannreaktion. Nachuntersuchungen in allerdings relativ kurzen Zeitintervallen ergaben einen negativen Ausfall der Seroreaktion. Sechsmal trat nach Abklingen der Dermatitis ein Rezidiv auf. STÜMPKE sah in sieben von 11 Fällen ein klinisches oder serologisches Rezidiv. Nur vier Fälle, darunter einer, bei dem die Kur im primären, seronegativen Stadium durchgeführt wurde, blieben, bei einer Beobachtungszeit von 2— $5\frac{1}{2}$ Monate, rezidivfrei.

Keine Beeinflussung fanden BENVENISTE, GOLAY und SYLVESTRE, FONTANA, KAISER. Über die Befunde bei 19 Fällen berichtet KLEINSCHMIDT. 7 mal wurde wohl die Wa.-R. negativ nach Abklingen des Exanthems befunden, jedoch war die dem Exanthem vorausgehende Behandlung ziemlich ausgiebig und der Umschlag der Seroreaktion aus diesem Grunde erklärlich. Zwei Fälle zeigten bald wieder eine positive Blutreaktion. Bei zehn blieb der Ausfall positiv.

KLEINSCHMIDT lehnt daher die Bedeutung der Salvarsanexantheme für den weiteren Ablauf der Lues ab. Wenn BUSCHKE bei Besprechung der Resultate KLEINSCHMIDTs meint, daß Exantheme eventuell auch in ungünstigem Sinne den weiteren Verlauf der Lues gestalten können, ebenso wie sie in anderen Fällen günstig wirken oder indifferent sich erweisen können und darauf hinweist, daß „biologische Wirkungen therapeutischer Faktoren im Organismus unter bestimmten Bedingungen ganz entgegengesetzte Effekte haben“, so schließt er sich hiemit der Ansicht KLEINSCHMIDTs an, der das Auftreten von Salvarsanexanthem als bedeutungslos für den weiteren Luesverlauf erachtet. Auch ZIELER und BIRNBAUM fanden nach sehr schweren Salvarsanexanthen sehr häufig hartnäckige Rezidive und bezeichnen dies als die Regel. Die Beobachter von günstigen Einwirkungen suchen sich diese biologisch zu erklären und sehen die Ursache in einer durch die Dermatitis angeregten, gesteigerten Produktion von Abwehrstoffen. Gegen diese Annahme wenden BIRNBAUM, LESSER, KLAAR, KYRLE ein, daß von einem so schwer geschädigten Organ, wie ein solches die Haut bei Salvarsandermatitiden darstelle, eine derartige Steigerung der Vitalität mit reichlicher Bildung von Abwehrstoffen nicht zu erwarten sei. KLAAR und KYRLE sehen den Hauptfaktor der günstigen Einwirkung in der mit der Salvarsandermatitis stets einhergehenden Fieberbewegung. In ähnlicher Weise glauben auch RITTER und MORSBACH die Wirkung der Salvarsandermatitis mit der eines unspezifisch wirkenden Heilfaktors vergleichen zu können.

Nach dem vorliegenden Tatsachenmaterial ergibt sich, daß *das Auftreten einer Dermatitis nur gelegentlich den Umschlag der Seroreaktion zu beschleunigen vermag. Auch nur vermutungsweise Schlüsse auf den weiteren Verlauf der Lues zu ziehen, insbesondere hinsichtlich der drohenden Gefahr einer metaluetischen Erkrankung, ist derzeit nicht möglich.*

Ikterus.

Vereinzelte und mehr anhangsweise finden sich schon in den frühesten Berichten über das Salvarsan Bemerkungen, die sich auf subikterische Verfärbung und das Auftreten von Ikterus nach Salvarsanapplikation beziehen. (ANTONI, BROWNING, A. HOFMANN, MAC KENZIE, KLAUSNER, LUBE, MARSCHALCO, MICHAELIS, MONTESANTO, PINKUS, RILLE, WEILER, WELSCH u. a.) Diese Berichte entstammen vorzugsweise einer Zeit, in der das Salvarsan intramuskulär und zwar in großen Dosen gegeben wurde. Die Zeit des Auftretens der Gelbsucht nach der Injektion schwankt zwischen 2 Stunden (STÜMPKE und BRÜCKMANN) und 2 und 3 Wochen. Auf die in späterer Zeit nach der Salvarsaninjektion einsetzenden Ikterusfälle hat zuerst NEISSER aufmerksam gemacht. REHDER und BECKMANN haben 20 Fälle von Ikterus, bei denen 1—5 Monate nach Beendigung der Kur bis zum Auftreten der Gelbsucht verstrichen waren, gesammelt und diese als „Spätikterus nach Salvarsan“ bezeichnet. Sie glauben, da die Krankheitsfälle in mancher Hinsicht gemeinsame Züge aufweisen, sich berechtigt, in ihnen eine *eigene Krankheitstyp*e zu erblicken. Gemeinsam ist allen das Einsetzen erst 1—5 Monate nach Ende der antiluetischen Kur und vollkommenes subjektives Wohlbefinden während dieses zeitlichen Zwischenraumes. Mit Ausnahme von 2 Fällen, in denen die Verfärbung akut über Nacht auftrat, entwickelte sich der Ikterus allmählich ohne stärkere Alteration des Allgemeinbefindens. Die Beschwerden, die die Patienten angeben, sind Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Juckreiz. Auffallend ist der *beträchtliche Gewichtsverlust* (10—20 kg). Besteht Erbrechen und Diarrhöen, so wäre die Gewichtsabnahme erklärlich, sie entwickelt sich aber auch in jenen Fällen, bei denen diese Symptome nicht in Erscheinung treten. Über Schmerzen klagen die Patienten nicht, wohl aber über ein leichtes Druckgefühl in der Lebergegend. Objektiv findet sich eine Schwellung der Leber. Inkonstant ist die Druckempfindlichkeit. REHDER und BECKMANN finden sie in etwa 24%, ZIMMERN in 35% der Fälle zum Teil mit, zum Teil ohne Leberschwellung. Gleichzeitig mit der Leberschwellung, die nur 8 Tage, vereinzelt aber bis 13 Monate nachgewiesen werden konnte, ist in einzelnen Fällen auch eine leichte Schwellung und gelegentlich Druckempfindlichkeit der Milz vorhanden. PULVERMACHER findet sie in 10%, ZIMMERN in 5% der Ikterusfälle.

Hinsichtlich der Schwere des Krankheitsbildes reihen REHDER und BECKMANN den „Spätikterus nach Salvarsan“ zwischen den benignen Frühikterus und die zumeist letal endende akute gelbe Leberatrophie. Im allgemeinen ist allerdings der Verlauf ein gutartiger, Dauer der Gelbsucht 3—13 Wochen. Im Harn konnten sie stets Urobilinogen, Leucin und Tyrosin sowie granuliert und hyaline Cylinder auffinden. Gallenfarbstoff war im Stuhl mit der Sublimatprobe nicht nachweisbar. Sie heben besonders hervor, daß mit dem Ikterus niemals gleichzeitig luetische Erscheinungen auftraten noch bestanden. Diesem ersten ausführlichen Bericht folgten viele ähnliche Beobachtungen, die vor allem die Zunahme der Ikteruserkrankungen hervorheben.

ARNDT 280 Fälle (davon sind 15 als zufälliger Ikterus und 34 als rein syphilitischer auszuschneiden), BEHRING 9 Fälle, O. BEYREIS 220 Fälle, die zumeist Kinder betrafen, BIRNBAUM in Brüssel von 1916—1918 118 Fälle, davon 100 bei Luetikern in Würzburg, 15 bei Luetikern ohne Salvarsan, 4 bei Nichtluetikern. BODIN 34 Fälle unter 472 behandelten Patienten. BRODIER 39 Fälle (1,72% Frühikterus, 4,58% Spätikterus, insgesamt

6,3% Ikterusfälle von allen Salvarsanbehandelten). BRUCK 9 Fälle, CHAMBERLAIN 58 Fälle, davon 35 mit Novarsenobilon behandelt, FABRY 12 Fälle, FRIEDMANN 22 Fälle, FUHS und WELTMANN 28 Fälle, GASTOU und PONTOIZEAU 12 Fälle, GERONNE 15 Fälle (1921), 42 Fälle (1922), GUTMANN 1921 20 Fälle unter 298 Luetikern, die sich später auf 89 Fälle erhöhten (unter diesen waren 8 ohne Behandlung). HELLER 17—18 Fälle. (Zur gleichen Zeit wurden auf der internen Station 100 Fälle ohne Zusammenhang mit Salvarsan beobachtet.) HOLLAND 1919—22 16 Fälle, KRÖSING 19 Fälle 1920—21, 1,7%, KUZNITZKY und FUCHS 142 Fälle, und zwar von 1912—15 19 Fälle, von 1916—20 123, das Verhältnis der weiblichen Erkrankten zu den männlichen 91:51. LAURENT von 1914—1919 36 Fälle, insgesamt 42, NICAUD 24 Fälle, OLTRAMARE 200 Fälle (diese verteilen sich 1915 2 Fälle, 1916—18 110 Fälle, 1919—20 87 Fälle, von PEZOLD 18 Fälle (behandelt nach LINSER). PINKUS 300 Fälle bis Juli 1921. PULVERMACHER 9 Fälle unter 458 behandelten in der zweiten Hälfte 1916 und 22 Fälle unter 582 behandelten von Mai 1917 bis August 1918. SILBERGLEIT und FÖCKLER 21 Fälle, TODD 24 Fälle, WALLENBERG 10 Fälle, WOSEGIEN 42 Fälle (von diesen bringt er 9 mit dem Salvarsan in Zusammenhang, während 16 sicher, 17 wahrscheinlich luetischen Ursprunges sind), ZIMMERN von 1914—17 unter 1671 Fällen trat 360mal Ikterus nach Salvarsan auf, die Zahl erhöhte sich später noch (GENNERICH 1921) auf 400. ZIELER 18 Fälle während des Krieges. Über einschlägige Beobachtungen berichten weiters BAER (4 Fälle, 1,5%). BRUHNS, BRUHNS und LÖWENBERG, BRÜNING, CHAUFFARD, HALLAM, ISSEL, JUDOWITSCH, OLIVER, SCHÖNFELD, STOKES, RUEDEMANN und LEMON, STRATHY, SMITH und BEVERLEY und andere.

Um diese Zahlen richtig werten zu können, ist es wichtig, das *Verhältnis von Ikterus und Lues vor der Salvarsanära* zu beleuchten. Als erste haben die Franzosen RICORD, GUBLER u. a. auf das Auftreten von Ikterus im Frühstadium aufmerksam gemacht und einen ursächlichen Zusammenhang angenommen. LASCH konnte 1894 46 Fälle aus der Literatur sammeln und diesen 3 eigene Beobachtungen hinzufügen und er sah sich auf Grund dieses Materiales berechtigt, den *Icterus syphiliticus* als eigenes Krankheitsbild festzusetzen. Was die Häufigkeit anlangt, so schwanken die Zahlen beträchtlich. WERNER (1897) sah im allgemeinen Krankenhaus zu Hamburg (St. Georg) unter 15799 Frühluetikern 57mal Ikterus auftreten, d. i. 0,37%. Fünf Jahre früher gibt ENGEL-REIMERS an, daß Ikterus in 2% der Frühsyphilis auftritt. Wenn FRIEDMANN daher 1918 3% Gelbsucht bei Syphilis konstatiert, so dürfte mit Rücksicht auf die Erfahrungen der serologischen Befunde hierin keine Zunahme zu ersehen sein.

In gleicher Weise können aber nicht jene hohen Prozentzahlen, die viele Autoren angeben, erklärt werden. Daß andere Ursachen hier mitgewirkt haben, ist zweifellos. *Hervorzuheben ist auch, daß nicht die Gelbsucht allein, sondern die Leberaffektionen überhaupt an Zahl zugenommen haben.* (BITTORF und v. FALKENHAUSEN, GOTTSTEIN, GREIN, HELLER, HÖSCH, HOFMANN, KRAUS, FR. MÜLLER, NEISSER, PINKUS.) UMBER vergleicht die Zahl der Lebererkrankungen des Jahres 1913 mit der des Jahres 1920 und findet einen Anstieg von 3,2% auf 4,7% also etwa 50% Zunahme. Zum Großteil fällt die Steigerung allerdings dem Ikterus zur Last, da dieser von 19% im Jahre 1913 auf 38% im Jahre 1920 anstieg. RUGE, der das Material der Marine durcharbeitete, fand von 1901—1914 eine Morbidität an Ikterus von 1,6—2% im Jahre 1923 eine solche von 28,07%. Auffallend ist auch, daß die Zunahme *nicht allenthalben gleichmäßig* erfolgte, sondern vorwiegend in Norddeutschland, wie die Umfrage BRANDENBURGS besonders zeigt, während die Berichte aus Süddeutschland zumeist negativ ausfielen. Vermehrung der Ikteruserkrankungen fanden in Berlin BENDA, BRANDENBURG, HART, L. KÜTNER, LUBARSCH, STRAUSS, in Breslau MINKOWSKI und BITTORF, in Leipzig STRÜMPPELL und SEYFARTH, in Königsberg MATTHES und LEPEHNE, in Düsseldorf BEITZKE. Aber nicht nur in Deutschland, sondern auch in den Siegerstaaten und in den neutralen Ländern trat mancherorts eine Zunahme an Lebererkrankungen auf. In Stockholm sah LINDSTEDT eine Ikterus-Epidemie im Frühjahr 1921. Aus Frankreich liegen Berichte von M. GARNIER und REILLY, CH. LAURENT, A. PETIT u. v. a. vor. Zunahme der Gelbsucht beobachteten in England W. GERRARD, in Amerika SYMMERS, (in

der Umgebung New-Yorks) WADSWORTH, LANGWORTHY, STEWART, MOORE und COLEMAM. Daß in und nach Kriegsjahren Leberkrankheiten gehäuft auftreten, wurde bereits wiederholt vermerkt. Es fand sich diese Erscheinung wie im Weltkrieg so auch im amerikanischen Bürgerkrieg und im Kriege Frankreich-Deutschland 1871 (ARZT, BENZUR, BLASSBERG, BRUGSCH und SCHNÜRER, HÜBNER, JEKERT, POSSELT, SCHITTENHELM und SCHLECHT).

Bezüglich des Ikterus nach Salvarsan schwanken nach HÜBNER die Prozentzahlen von 1,3—10,4. Wenn MEIROWSKY in 80% der Fälle nach Salvarsanverwendung Gelbsucht findet, so dürften hier ganz besondere Verhältnisse vorgelegen haben. Wie örtlich so sind auch zeitlich Differenzen im zahlenmäßigen Auftreten des Ikterus. ZIMMERN konstatiert vom Jahre 1914—1917 ein Maximum von 26% in den Jahren 1916 und 1917. J. MÜLLER findet eine Häufung des Salvarsanikterus 1921 und eine weitere Zunahme im ersten Quartal 1922. Bemerkenswert ist, daß MÜLLER schon 1920 die Zahl der katarrhalischen Gelbsucht verdoppelt, 1921 verdreifacht findet; von dieser Zeit an stellt sich wieder eine Abnahme ein. LAURENT erwähnt, daß der Ikterus von 6% im Jahre 1919 auf 1% im Jahre 1921 zurückgegangen sei. *Die Tatsache, daß Lebererkrankungen insbesondere Ikterus an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten in auffallend gehäufter Weise auftraten, ist als feststehend zu betrachten.*

Vor Besprechung der verschiedenen in Betracht kommenden Ursachen ist es nötig sich über den Begriff „*Icterus lueticus*“ und die Möglichkeit klinisch diese Diagnose zu stellen, ein möglichst klares Bild zu schaffen. Nach LASCH ist für den Icterus syphiliticus charakteristisch:

1. Das plötzliche Einsetzen ohne Voraufgehen von Verdauungsstörungen; letztere fehlen auch häufig während der Gelbsucht oder sind, falls sie auftreten, als Folgezustände erklärlich.

2. Das anamnestische Fehlen von Anhaltspunkten, die auf eine ätiologisch verwertbare Magendarmstörung hinweisen möchten.

3. Besserung oder Heilung auf antiluetische Behandlung.

4. Gleichzeitiges Auftreten von sekundären Hauterscheinungen. Wenn man das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf des Frühikterus und auch den Spätikterus, wie er von den einzelnen Beobachtern beschrieben wurde, näher analysiert, so sieht man, daß die von LASCH für den Icterus syphiliticus als charakteristisch angegebenen Merkmale auch bei diesen beiden Formen immer wieder betont werden. Die Unterschiede zwischen Früh- und Spätikterus beziehen sich abgesehen von der vereinzelt gebliebenen Beobachtung FALKENHAUSENS, die dahin geht, daß die Untersuchung des Duodenalsaftes beim Frühikterus normale, beim Spätikterus herabgesetzte Trypsinwerte ergebe, nur auf den Zeitpunkt des Einsetzens der Gelbsucht. TACHAU bespricht daher auch beide Krankheitstypen gemeinsam. Wenn hier eine getrennte Besprechung durchgeführt wird, so hat dies nur seinen Grund darin, daß die Ansichten vieler Autoren über die Ätiologie des Frühikterus und die des Spätikterus geteilte sind. Wie beim Frühikterus fast stets das Fehlen von gastrointestinalen Erscheinungen, das Auftreten der Gelbsucht gleichzeitig mit oder unmittelbar vor dem ersten Exanthem, sowie der Rückgang auf antiluetische Therapie hervorgehoben wird, so bezeichnen auch REHDER und BECKMANN die von LASCH sub 1. und 2. für den luetischen Ikterus angegebenen Merkmale als typisch für den Spätikterus nach Salvarsan. Auch die Rückbildung der Gelbsucht ist kein differentiales Moment, zumal sich Spätikterus durchaus nicht selten unter Fortsetzung der antiluetischen Behandlung besserte und ausheilte (BOUSQUET und PETGES, W. B. MEYER u. v. a.) Es würde sich also der luetische Ikterus vom Spätikterus

gelegentlich nur dadurch unterscheiden, daß — worauf LASCH besondere Bedeutung legt und was er als *conditio sine qua non* bezeichnet — der syphilitische Ikterus immer gleichzeitig mit Hauterscheinungen auftritt. Nun ist aber heute bekannt, daß Monorezidive nicht sehr selten sind und daß sie häufig mit negativer Seroreaktion einhergehen, ebenso hat sich wiederholt gezeigt, daß dem Auftreten des Ikterus bald ein Umschlag der Wa.R. in positivem Sinne oder ein klinisches Rezidiv folgte (KLEEBERG).

In zwei Fällen von Wassermann-positiver primärer Lues trat zwei Monate nach Ende der Kur, zu welcher Zeit die Seroreaktion negativ war, ein Ikterus auf. In dem einen Fall zeigte sich nach einem Monat ein serologisches, im anderen ein klinisches Rezidiv.

Es kann daher dem sub 4 angegebenen Moment nicht mehr jene überragende Bedeutung zugemessen werden, die ihm LASCH in einer Zeit, in der die serologischen Untersuchungsmethoden unbekannt waren, zugesprochen hat.

Es ergibt sich aus dem Vergleich der pathologischen Veränderungen, die einerseits den syphilitischen Ikterus, andererseits den Spätikterus auslösen sollen, daß Unterschiede im klinischen Bild durchaus nicht zu erwarten sind. Als anatomische Ursache führt LASCH an: Schwellung der portalen Lymphdrüsen und hierdurch bedingten Verschuß der Gallenwege (LANCERAUX), Papeln der Gallengänge von ähnlicher Struktur wie an der äußeren Haut mit folgender Stauung (BÄUMLER, SENATOR), endlich parenchymatöse Schädigung der Leber. In dieser sieht LASCH die Ursache des Ikterus wie auch bereits MAURIAC, der (1888) primär einen echten Entzündungsvorgang der Leber annimmt, sich allerdings aber vorstellt, daß sich die Entzündung auf die Gallenwege fortpflanzt und diese durch abgestoßenes Epithel zum Verschuß gebracht würden. Im Fortschreiten rein katarrhalischer Veränderungen des Magen-Darmtraktes sieht BÄUMLER die Ursache des Ikterus; im Fortschreiten gleich lokalisierter aber spezifischer Prozesse HUTCHINSON und GUBLER. GAUCHER und GIROUX vermuten eine wenigstens teilweise hämatogene Entstehung.

Dieselbe vielseitige Auffassung findet sich auch bezüglich der anatomischen Ursachen des Ikterus nach Salvarsan. Eine Schwellung des lymphatischen Gewebes an der Papilla Vateri oder der Duodenalschleimhaut nimmt STRISOWER an und er führt darauf einen, wenigstens im Beginn bestehenden vollkommenen Verschuß der Gallenwege zurück, eine Erscheinung, die allerdings von FUHS und WELTMANN nicht beobachtet werden konnte. HERXHEIMER und GERLACH sehen in katarrhalischen Veränderungen des Magen-Darmtraktes die häufigste Ursache der Gelbsucht. Auch Entzündung der Gallenwege sei von Belang. Im Gegensatz hierzu konnten FRÄNKEL und HART eine solche nicht nachweisen. Auch PULVERMACHER u. a. halten die entzündlichen Vorgänge des Gastrointestinaltraktes für bedeutungsvoll. Eine Stütze findet diese Annahme durch die experimentellen Untersuchungen ALADOWS. Er konnte bei PAWLOW-Hunden, obwohl die Salvarsan-Ausscheidung mehr die Leber als den Magen belastete, dennoch das Auftreten von katarrhalischen Zuständen des Magens und des Gallensystems nachweisen. Dieser Reizzustand hielt bis zur gänzlichen Ausscheidung des Präparates an. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren sieht in parenchymatöser oder interstitieller Schädigung der Leber die Ursache des Ikterus. BUSCHKE, KLAUSNER, LIEBERMEISTER, MICHAEL, MICELLI und QUARELLI, TACHAU, ŠAMBERGER nehmen eine hämatogene Entstehung oder wenigstens Förderung an. So führt ŠAMBERGER gesteigerten Zerfall der roten Blutkörperchen allerdings bei gleichzeitiger leichter Funktionsstörung der Leber an. C. ŠTERN findet hingegen die Alteration der Leberzellen bei Anämie so selten, daß er sich gegen ŠAMBERGER wendet, der sie als „einigermaßen häufig“ bezeichnet. Auch FUHS und WELTMANN sehen bei ihren Fällen keine Anhaltspunkte für eine hämatogene Entstehung des Ikterus. Sie halten weder die

intravasale Hämolyse noch die erhöhte Blutmauserung im Sinne EPPINGERS für bewiesen und konnten bei ihren Untersuchungen mit der Duodenalsonde keinen dunklen Duodenalsaft gewinnen. Weder in der Zahl und dem Hämoglobingehalt noch in der Resistenz der Erythrocyten ergaben sich differentialdiagnostisch verwertbare Schwankungen. *Auch in anderer Hinsicht zahlreich von den verschiedensten Autoren angestellte Versuche, durch Laboratoriumsuntersuchungen und durch funktionelle Prüfungen Unterscheidungsmerkmale zwischen demluetischen und dem Salvarsanikterus aufzufinden, haben die Frage nicht restlos geklärt.*

Der positive *Urobilin- und Urobilinogenbefund* wurde des öfteren hervorgehoben. ZUSCHKE, KIRCH und FREUNDLICH, MICHELLI und QUARELLI, SAVNIK, SCHMITT, STÜHMER, ZIMMERN u. a. Nach den Untersuchungen von JOSEPH und KOHNHEIM findet sich jedoch stets im sekundären Stadium der Lues Urobilin im Harn. KIRCH A. und J. FREUNDLICH konstatieren Urobilinurie im primären Stadium der Lues in 11,5%, im sekundären in 62% der Fälle. Bei tertiärer Syphilis steigt die Prozentzahl auf über 88. Hervorzuheben ist, daß sie auch im latenten Stadium bei 75% der Fälle einen positiven Urobilinbefund erheben konnten. Bei 40% von Lues congenita ist Urobilin gleichfalls nachzuweisen. Auch BERING, ŠAMBERGER geben an, daß Urobilinurie im sekundären Stadium nicht selten ist.

Im Gegensatz hierzu konnte KLEEGER bei 21 Fällen von unbehandelter Lues II niemals Urobilin oder Urobilinogen im Harn konstatieren. ZIELER fand Urobilin viermal vor der Behandlung und einmal unmittelbar vor Ausbruch eines Ikterus. Im übrigen verliefen die Untersuchungen, obwohl sie systematisch während eines Jahres vorgenommen wurden, negativ. Daß die Tageszeit, in der die Untersuchung angestellt wird, von Bedeutung für das Ergebnis ist, zeigen die Beobachtungen von WELTMANN und TENSCHERT. Sie fanden, daß die Urobilinausscheidung in einer Kurve verläuft, deren Anstieg in die Abendstunden fällt. Auch bei der im sekundären Stadium der Lues stets nachweisbaren Urobilinurie kommt es abends zu einer naturgemäß erhöhten Urobilinzacke. FUHS und WELTMANN halten alle Befunde, die diese Verhältnisse, sowie die Häufigkeit der Urobilinurie im sekundären Stadium der Lues nicht berücksichtigen, für kaum verwertbar. Gegen JOSEPH und KOHNHEIMS häufige Urobilinbefunde wird eingewendet, daß die Reaktion in der Wärme angestellt wurde und die Resultate daher nicht voll verwertbar seien. Nach Salvarsanapplikation sah KIRCH bei Tabes- und Paralysefällen bisweilen eine 24 bis 48 Stunden andauernde Urobilinurie. In einer späteren Arbeit geben KIRCH und FREUNDLICH an, daß es nur in jenen Fällen vorübergehend nach dem Salvarsan zu einer vermehrten Urobilinausscheidung komme, bei denen schon vor der Injektion der Befund positiv ausfiel. Urobilinurie nach Salvarsan wurde gelegentlich auch bei nichtluetischen Patienten [DORN, SCHÖNBORN (zitiert nach ZIELER und BIRNBAUM)] sowie im Tierversuch von ULLMANN beobachtet. Die Urobilinurie wird von KLAUSNER, ŠAMBERGER, MICHELLI und QUARELLI auf hämatogene Veränderungen zurückgeführt. Die Mehrzahl der Autoren aber sieht in ihr den Ausdruck einer wenigstens funktionell geschädigten Leber (FISCHER, HILDEBRANDT, TRÉB) (Sauerstoffmangel der Leber).

Wenn auch keine einheitliche Auffassung über die Häufigkeit der Urobilinurie bei unbehandelter Lues und über deren Ursache besteht, so ergibt sich doch aus den Befunden, daß dieses Symptom zur Differenzierung desluetischen Ikterus von anderweitig ausgelösten Ikterusformen nicht auslangt.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich des *Bilirubinspiegels* im Blut. FEIGL und QUERNER fanden, ebenso wie KLEEGER keine erhöhten Bilirubinwerte bei unkomplizierter Lues I und II. Auch die Salvarsanapplikation ist nach WECHSELMANN und HOHORST insofern nur von geringem Einfluß, als nach Salvarsan bei latentem und präikterischem Zustand bisweilen eine unbedeutende Erhöhung des Bilirubingehaltes im Blut auftritt, die aber nach weiterer Salvarsanverwendung zur Norm zurückgeht. Sie untersuchten nach der Methode MEULENGRACHT 182 Fälle und fanden darunter bei 21 Zahlen über 4. 13 gingen auf Salvarsan zurück, nur bei dreien trat eine Steigerung, bei einem mit Ikterus auf. 9 Fälle, die eine Zahl von 12—139 aufwiesen, waren ikterisch. Gegen die von WECHSELMANN und HOHORST erhobenen Befunde erheben SCHNEIDER, STRAUSS und BUERKMANN Einwände mit dem Hinweis, daß die in Anwendung gebrachte Methode von MEULENGRACHT nicht zuverlässig sei. Vorübergehende Erhöhung bei Ikterus und „latentem Ikterus“ tritt nach Salvarsan bisweilen auf (HJMANS VAN DEN BERGH). Trotz der Verwendung der Methode VAN DEN BERGHs konnte SCHNEIDER verwertbare Schwankungen nicht feststellen. Er untersuchte 500 Patienten vor, während und nach der antiluetischen Kur und konnte nur beträchtliche individuelle Schwankungen (von 0,8 bis 1,5), letztere allerdings selten, beobachten. Bei 34 Fällen untersuchte er 5—10mal und stellte fest, daß

28mal nach Ende der Kur die Bilirubineinheiten unter 1,5 waren (Bilirubinkonzentration 1,5 : 200.000). Nach seinen Ergebnissen führt die Salvarsan-Hg-Kur zu keinen stärkeren Schwankungen noch zu pathologischen Steigerungen des Bilirubingehaltes, sondern es kommt gegenteilig oft zur Abnahme erhöhter Werte (in drei Fällen) während der Kur. In fünf Fällen von Liquor-Lues sieht er, wobei ihm ZIELER zustimmt, die Ursache der Erhöhung in luetischen Prozessen der Leber. Die beiden Fälle von Dermatitis sind wegen der mannigfachen, dabei denkbaren gegenseitigen Abhängigkeit hier am besten auszuschalten. Mit begründeter Vorsicht äußert SCHREIBER die Meinung, daß hierbei die vermehrte Gallensekretion an eine toxische Wirkung der Hg-Salvarsan-Kur denken ließe. Eine wesentliche Erhöhung des Bilirubingehaltes im Serum wird durch eine Hg-Salvarsan-kur entweder nicht veranlaßt, oder es müssen besondere Verhältnisse vorliegen.

Vor der Behandlung konstatierten Erhöhung der Bilirubinwerte KLOEPEL und LINSER; letzterer fand bei zwei Drittel aller Luetiker erhöhte Bilirubinämie, die aber unter der Behandlung absank. KLOEPEL untersuchte 1200 Seren, darunter 500 von Luetikern und fand 31 mal vor der Behandlung (89% von Lues I und 12,5% von Lues II) erhöhten Bilirubingehalt. Nach seiner Ansicht ist dieser mit Rücksicht auf den negativen oder stark verzögerten Ausfall der direkten Reaktion nach VAN DEN BERGH luetischer Genese und soll energische antiluetische Behandlung veranlassen. Unbeschadet, ob es sich um eine luetische oder mechanische Bilirubinämie handelt, vertragen die Patienten hohe Salvarsandosen (Gesamtdosis bei Frauen 5 g, bei Männern 7 g) anstandslos. Eine Erklärung für dieses Verhalten sieht er darin, daß nicht selten eine Schädigung des Leberparenchyms (zelluläre Bilirubinämie) durch eine Stauungsbilirubinämie verdeckt werde. Das Salvarsan führt nur zu vorübergehender Steigerung. STRAUSS und BUERKMANN untersuchten 48 Patienten 2—6 Monate nach kombinierten Kuren und konstatierten normalen Bilirubingehalt. Bei 37 Frauen, deren Leber, wie bekannt, dem Salvarsan gegenüber eine stärkere Empfindlichkeit aufweist, wurden 28mal normale Bilirubinwerte erhoben. Auch bei reiner Salvarsanbehandlung trat keine Änderung auf. Bei 9 Fällen mit erhöhtem Bilirubingehalt kam es während der Kur zum Rückgang. Nur 6—24 Stunden nach der Salvarsaninjektion konnte bei 10 von 38 Fällen ein deutlicher, kurz dauernder Anstieg des Bilirubinwertes nachgewiesen werden. Die Autoren sehen in diesem den Ausdruck einer leicht ikterogenen Wirkung des Salvarsans mit vorübergehender, geringer Funktionsstörung der Leber. Mehr Bedeutung legt GERRARD der Bilirubinämie bei, da er unter 370 Fällen 28mal keine Veränderung durch die Behandlung beobachten konnte, 22mal war die BERGHsche Probe schon bei der Aufnahme positiv, 67mal stiegen die Werte während der Kur an und erreichten 6mal drei Einheiten. Er hält, ebenso wie H. A. DIXON, W. R. CAMPBELL und J. M. HANNA, ISMAIL SADE, die Probe für geeignet, „latenten Ikterus“ aufzuzeigen. Auch G. O. BROWN meint, daß die VAN DEN BERGHsche Reaktion ebenso wie der ROSENTHALSche Versuch geeignet seien, Leberschädigungen schon vor Eintritt klinischer Erscheinungen aufzuzeigen. Bemerkenswert ist der Befund RETZLAFFS. Er sah bei einem Fall von akuter gelber Leberatrophie bei dreimaliger Untersuchung ein ständiges Abfallen der Bilirubinämie bis zum Tode.

Untersuchungen des Duodenalsaftes stellten v. FALKENHAUSEN, FUHS und WELTMANN, STRISOWER an. v. FALKENHAUSEN prüft die Funktion des Pankreas durch Untersuchung des Duodenalsaftes und hält normalen Trypsingehalt für ein Zeichen einer toxischen Leberschädigung (Frühikterus), verminderte Werte hingegen sollen auf einen Stauungs- oder Spätikterus hinweisen. STRISOWER glaubt, daß in der Albuminoholie ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zwischen dem luetischen Frühikterus und dem Salvarsanikterus gelegen sei. Seine Untersuchungen erstrecken sich auf 10 Fälle von Ikterus luet. praecox und 5 Fälle von Ikterus nach Salvarsan. Bei ersterem fand er stets eine Albuminoholie und er hält diesen Befund für so wichtig, daß er ohne diesen die Stellung der Diagnose „luetischer Frühikterus“ nicht für statthaft erklärt. Bei den nach Salvarsan aufgetretenen Ikterusfällen war die Galle eiweißfrei. Die Untersuchungsreihen sind zu gering an Zahl, um ihnen eine wesentliche differentialdiagnostische Bedeutung zuzusprechen. Die Befunde von *Leucin und Tyrosin* im Harn sind nicht verwertbar. Nach ZIELER finden sich die Eiweißspaltprodukte auch, wenngleich selten, ohne Leberschädigung; während REHDER und BECKMANN Leucin und Tyrosin beim Spätikterus stets fanden, gelang es HÖSCH nur selten, ZIMMERN nie diese Substanzen nachzuweisen. Beim katarrhalischen Ikterus beobachtete HÖSCH sie niemals, BERNBAUM hingegen gibt an, daß sie sowohl beim Ikterus catarrhalis bei Nichtluetikern als auch beim Ikterus syphil. praecox nach der Methode von BUSCHKE und ZERNIK sehr häufig nachweisbar seien. M. R. BONSMANN und E. KRATZEISEN fanden Leucin und Tyrosin auch bei leichtem katarrhalischen Ikterus. Verschiedene Ergebnisse erhielt GÉRONNE; bei zwei Fällen von akuter gelber Leberatrophie verzeichnet er positive Befunde, einmal einen negativen. Bei schwerem Ikterus fand er dreimal einen positiven und dreimal einen negativen Befund. Unter 30 Fällen von „katarrhalischem“ Ikterus waren die Untersuchungen achtmal positiv, darunter bei sieben schweren und einem leichten Ikterusfall. Auch BUSCHKE fand in einem Fall von Frühikterus etwa 14 Tage

hindurch Leucin und Tyrosin (die STRAUSSsche Lävuloseprobe war gleichzeitig positiv). Selbst mit der Einschränkung UMBERS, der unter 33 Fällen elfmal einen positiven Befund erhielt, daß nur das gleichzeitige Vorhandensein von Leucin und Tyrosin für eine parenchymatöse Leberschädigung spricht, sind aus diesen Untersuchungsergebnissen keine weitgehenden Schlüsse zu ziehen, zumal eine beträchtliche Zahl von Forschern, BUSCHKE und LANGER, HART, HUBER und KAUSCH auch bei schweren Fällen weder Leucin noch Tyrosin nachweisen konnten. Es ist also aus dem Vorhandensein dieser Eiweißabbauprodukte nur mit aller Reserve die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf schwere parenchymatöse Schädigung der Leber zu stellen, während das Fehlen dieser Substanzen eine Schädigung dieser Art nicht ausschließt. Die von SACHS, später von STRAUSS veröffentlichte Lävuloseprobe sowie die Galaktoseprobe nach BAUER ergeben keine einheitlichen Resultate. Die Galaktoseprobe versuchte NEUGEBAUER an dem Material der Klinik FINGER und fand sie bei 76,7% positiv. Da er bereits Mengen von 0,6 g als pathologisch wertet, VÖRNER aber erst Zahlen von 3 g und darüber als verwertbar bezeichnet, so würden NEUGEBAUERs Prozentzahlen auf 33 $\frac{1}{3}$ % zu reduzieren sein. KLEEBERG untersuchte 30 Luespatienten, darunter drei Fälle von Salvarsandermatitis und sechs von Ikterus, bei letzteren stellte sich die Gelbsucht dreimal während und dreimal nach der Kur ein. Die Galaktoseprobe war je einmal positiv und je zweimal negativ. Unter 21 Fällen unbehandelter sekundärer Lues fand er die Galaktoseprobe dreimal positiv. Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß auch bei unbehandelter Lues die Galaktoseprobe in 14,2% positiv ausfällt. Auffallend häufig fanden STRAUSS und SACHS positiven Ausfall (bei 10 Fällen sechsmal). STERN konnte diese Häufigkeit nicht bestätigen.

Auf den Ausfall der *Blutzuckerbestimmungen* bei Luetikern nach Verabreichung von Glucose beruht die Meinung von C. BLANCO SOLER und P. BLASCO, daß die Lues wenigstens vorübergehend verschiedene Organe, besonders aber die Leber schädige. H. JACOBY, der die Lävulose und die Galaktoseprobe auch bisweilen bei katarrhalischen und latenten Ikterus positiv findet, schließt auf einen schweren Verlauf der Leberschädigung, wenn die Lävuloseprobe positiv, die Galaktoseprobe aber negativ ausfällt. Nimmt im weiteren Krankheitsverlauf die Lävuloseprobe an Intensität ab, und wird hingegen die Galaktoseprobe positiv, dann sei dies prognostisch von guter Bedeutung.

SAMBERGER hält die Galaktoseprobe für ein empfindlicheres Kriterium der Leberfunktionsstörung als die Urobilinurie. Auch DAVIES sowie GORDON KING halten die Lävulose- und Galaktoseprobe für sehr verwertbare Prüfungen der Leberfunktion. A. KIRCH verweist darauf, daß positiver Galaktoseversuch und Urobilinurie nicht immer parallel verlaufen. Über einen positiven Lävuloseversuch berichtet BUSCHKE bei einem Fall von Frühikterus, den er als luetischen auffaßt. Zur Funktionsprüfung der Leber wurde von FALTA und HÖGLER die Gallenprobe empfohlen. Obwohl STAHL bereits über günstige Resultate, die er mit dieser Untersuchungsmethode erzielte, berichtet, meint HÖGLER (persönliche Mitteilung), daß einerseits der wechselnde Gehalt der als Indicator verwendeten Rindergalle an Gallensäuren und Gallenfarbstoff, andererseits die normalerweise in großen Breiten schwankende Urobilinausscheidung derzeit noch kein sicheres Urteil über die klinische Bedeutung der Probe zulassen. Bei der später versuchten Chlorophyllprobe liegen die Verhältnisse ähnlich. Auch die hämoklasische Krise (Crisis hémoclasique Widals) ist kein konstantes Symptom der Leberparenchymschädigung, da sie bei Leberatrophie versagt (UMBER). TACHAU hält sie für die Beurteilung der Leberfunktion für ungeeignet. Inwiefern die von POLLITZER und STOLZ angegebene „Novasurolprobe“, die bei verschiedenen Lebererkrankungen positiv ausfällt, und die auf eine Störung im Wasserhaushalt des Organismus hinweist, auch als Funktionsprüfung verwertbar ist, das müssen weitere Untersuchungen erst ergeben.

1922 wurde von S. M. ROSENTHAL eine neue Methode der Leberfunktionsprüfung mit Tetrachlorphenolphthalein angegeben. Während bisher die Ausscheidung im Stuhl und Harn in Rücksicht gezogen wurde, bestimmte S. M. ROSENTHAL die eine Stunde nach der intravenösen Injektion in dem Blutserum nachweisbare Menge von Tetrachlorphenolphthalein und zog aus dem Nachweis dieser Substanz den Schluß auf Leberfunktionsstörung. Diese Methode wurde von FRIEDENWALD und MORGAN, F. FALTITSCHKE und H. KRASSO, GILBERT und COURY, GREEN VICAR, WALTERS und ROWNTREE, H. KÄHLER, R. KUNFI, G. LEPEHNE, MOGENA, OTTENBERG, G. M. PIERSOL und H. L. BOCKUS, F. REICHE, H. BIBERSTEIN und W. SCHOLTZ u. LADEBECK mit gutem Resultat verwendet. Nur BAUER, REIMANN, ADLER und EDEL sowie FRANKE, letzterer allerdings an einseitigem Material, äußern sich weniger lobend. BAUER besonders will sie der Galaktoseprobe nicht vorgestellt wissen. FRANKE hält diese Funktionsprüfung für „nicht ganz unbedenklich“, zumal nach der Injektion häufig Kopfschmerzen, Mattigkeit, Ohnmachtsanfälle, bisweilen Schüttelfröste auftreten. Die Auswertung der Ergebnisse erscheint ihm nicht exakt genug, da die Grenzwerte schwanken und auch bei sicheren Leberschäden sich im Stunden Serum oft kein Farbstoff findet. E. BULMER, empfiehlt statt des Tetrachlorphenolphthaleins, das bisweilen toxische Allgemein- und Lokalschädigungen auslöst, das Bromsulphatein. Mit

Azorubin stellte R. FENSTERMANN Funktionsprüfungen der Leber an und fand bei Blockierung der Leber, bei akuter gelber Leberatrophie, Lues hepatitis, Icterus simpl. viel oder alles von der gegebenen Substanz im Harn. Auch KEMERl verwendet das Azorubin. Positive Resultate erzielten bei Salvarsanikterus N. N. EPSTEIN und J. E. RAUSCHKOLB mit der ROSE-BENGALSCHEN Probe, die von FIESSINGER, NOEL und H. WALTER empfohlen wird. Aber auch bei Lues II war sie oft nachweisbar. M. BEHREND und O. HÖESCH stellen Versuche mit Tetraiodphenolphthaleinnatrium an. Es ist möglich, daß der Ausbau der Chromodiagnose, die schon heute von F. FALTITSCHek und H. KRASSO u. v. a. zu den wichtigen Leberfunktionsproben gezählt wird, unsere Kenntnisse über die Leberfunktion noch erweitert und uns in die Lage versetzt auch in der strittigen Frage Salvarsan-Lues-Ikterus klarer zu sehen. J. BAUER sowie SCHELLONG erwarten sich von diesen Funktionsprüfungen allerdings nicht viel.

Schließlich wäre noch die *Blutkörperchen-Senkungsreaktion* zu erwähnen, zumal diese nach BUSCHKE und KLOPSTOCK den syphilitischen von dem nicht syphilitischen Ikterus unterscheiden läßt. Über diese Reaktion sind die Ansichten noch geteilt. A. PALDROCK hält sie weder für spezifisch noch für diagnostisch verwertbar. Daß Lues allein schon zu erhöhter Senkungsgeschwindigkeit führt, vermutet H. HERSMANN. Für eine endgültige Beurteilung des Wertes der Reaktion reichen die vorliegenden Befunde nicht aus.

Die verschiedensten *derzeit geübten Leberfunktionsprüfungen*, die Toleranz gegen Lävulose, die MAC KENZIE dem Lipoidlösungsverfahren des Bluteserums und der Bestimmung des Cholesteringehaltes des Blutes vorzieht, sowie die Blutzuckerbestimmung *reichen für die Unterscheidung der in Rede stehenden Ikterusformen nicht aus*; im Gegenteil — die Versuche von W. LÖWENBERG, W. NAUENBERG und G. NOAH haben diesen Autoren die Überzeugung verschafft, daß der Ikterus catarrhalis und der Ikterus syphiliticus „ganz ähnlicher Natur sein müssen.“ Der Ausfall der Reaktionen wird auch durch kombinierte Kuren, wie TACHAU angibt, nicht wesentlich beeinflußt. Die Meinungsdivergenzen in der Frage, ob und inwiefern positive Befunde als Kontraindikationen gegen die antiluetische Behandlung aufzufassen seien (M. WOLF), sind daher leicht erklärbar.

Da die chemischen Untersuchungen ebenso wie die Funktionsprüfungen bei behandelter und unbehauelter Lues kein konstantes Verhalten zeigen und auch die genaue klinische Beobachtung keine charakteristischen Merkmale aufzeigt, so ist die Frage, ob im gegebenen Fall ein syphilitischer oder ein Ikterus aus anderen Ursachen inklusive der Salvarsanbehandlung vorliegt, nicht mit Sicherheit, sondern nur nach Berücksichtigung aller in Betracht kommenden Umstände mit gewisser Wahrscheinlichkeit zu entscheiden.

Das zeitlich und regionär gehäufte Auftreten von Lebererkrankungen ist sicher ein Moment, das näher zu erwägen ist. In ihm sehen die Vertreter der *infektiösen Ätiologie* die Hauptstütze ihrer Annahme. Die Infektionen sollen zum Teil auf *bekannte*, zum Teil auf *derzeit noch unbekannte Erreger* zurückzuführen sein.

Den Erreger der Grippe beschuldigen HÖSCH, P. KRAUSE, NAST, ZUELZER. Auch UNNA denkt an den Influenzabacillus. Auf einen Zusammenhang mit der WEILSCHEN Erkrankung, sowie mit der Malaria (FISCHER, GLASER, LIEPMANN, MANTEGAZZA, ZIELER und BIRNBAUM) wird wiederholt hingewiesen. Infektionserreger unbekannter Natur nimmt MÜLLER für die Ingolstädter Epidemie an. Diese fiel in die Zeit vom Dezember 1917 bis März 1918 und umfaßte 22 Fälle, von denen 14 ad exitum kamen. Bei diesen in so hohem Prozentsatz letal endenden Erkrankungen wird die Annahme einer infektiösen Ursache dadurch gestützt, daß ein Unterarzt, der sich bei der Sektion eines Falles verletzte, an denselben Erscheinungen erkrankte und starb. Die Meinung, daß dieser Kollege aus Syphilidophobie sich geheim einer Salvarsankur unterzogen hätte, blieb vereinzelt und wird von TACHAU strikte abgelehnt, und eine hämatogene Infektion als gegeben erachtet. In ähnlicher Weise fassen F. MÜLLER, PICKARDT und SEYFARTH den Fall auf. Auch das gehäufte Auftreten bei Menschen, die in engem Kontakt leben (Gruppenerkrankungen) spricht für die infektiöse Ätiologie. Hierher gehören die Beobachtungen von FLEISCHMANN, HÖSCH, KÖRNER, KRAUSE, MÜLLER, WEITZ, ZIELER und BIRNBAUM. HÖCHST beobachtete Ikterus bei 5 Mitgliedern einer Familie im Verlaufe eines Jahres. Eine Laborantin, die ständig mit Ikterusharnen zu tun hatte, erkrankte an Ikterus. Die Frau eines Mannes, der 2 Monate nach Grippe wegen Ikterus in Spitalbehandlung war, erkrankt 10 Tage nach der Entlassung des Mannes und wird nach weiteren 10 Tagen ikterisch. KÖRNER beschreibt 75 Fälle von WEILSCHER Krankheit, die in der Polizeischule bei Magdeburg auftraten, und führt die Infektion auf die Benützung des Bades zurück. P. KRAUSE beobachtete Ikterus bei 3 Geschwistern. Ein Besuch, der sich nur ein paar Stunden aufhielt, erkrankte ebenfalls. MÜLLER sah

unter acht Kindern, die ihre Ferien auf einem Gutshof bei Schweinfurt verbrachten, fünf an Ikterus erkrankten. Da bei einem Kind die Gelbsucht erst 5 Wochen nach Ende der Ferien auftrat, so schließt MÜLLER auf eine mindest 4wöchentliche Incubationszeit. WETZ konnte Ikterus bei Geschwistern und bei Studenten der gleichen Korporation beobachten. Auch das epidemische Auftreten von Ikterus, das SPIETHOFF beschreibt, und das sofort nach Verwendung neuer Spritzen erlosch, spricht für eine infektiöse Ursache. LEVY-LENZ konnte dieselbe Beobachtung machen. In der oft genannten Ingolstädter Epidemie wäre, da die schweren Leberschädigungen mit dem Aussetzen der Salvarsanbehandlung sistierten, an eine derartige Veranlassung zu denken. ZIELER und BIRNBAUM sahen 6 Wochen nach Salvarsanbehandlung einen schweren Ikterus bei einem Patienten auftreten. Gleichzeitig erkrankten auch drei Hausangehörige des genannten Patienten an Gelbsucht. Ein Patient, der während der Kur seinen Heimatsort, in dem eine Ikterusepidemie herrschte, über Sonntag aufsuchte, erkrankte gleichfalls. J. FLEISCHMANN, sah epidemischen Ikterus in einer Spinnerei und in einem Geschäftsbetriebe. In ersterer erkrankten 3 Frauen und ein Mann, in letzterem der Besitzer und zwei Ladenmädchen. Die Tatsache, daß Krankheitsreger, die gewöhnlich nicht zu Leberaffektionen Veranlassung geben, zur Zeit des gehäuften Auftretens des Ikterus oft Krankheitsprozesse mit Gelbsucht hervorrufen (LEWIN, PLEHN), führt zur Annahme einer besonderen Krankheitsbereitschaft der Leber. Diese von vielen angenommene Krankheitsbereitschaft der Leber wird vorzugsweise auf die durch die Kriegsverhältnisse bedingten geänderten Ernährungsverhältnisse zurückgeführt. JACOBSON und SKLARZ sehen in der vorwiegend vegetabilischen Kost, die zu einer Verminderung der Calciumionen führt, eine der Hauptursachen der Salvarsanschäden (s. oben). Sie verweisen darauf, daß die Leberzellen den Calciumionen gegenüber besonders empfindlich sind, und die Störung des Ionengleichgewichtes mit dem Vorherrschenden des Kalium sich im Sinne einer erhöhten Krankheitsbereitschaft der Leber auswirke. Daß die Leber durch die mangelhafte Ernährung an Glykogen verarme (UMBER, VERSÉ), das zeigen die von HOPPE-SEYLER, WEBER vorgenommenen Gewichtsbestimmungen von Leichenlebern. Die Gewichtsverminderung gegenüber dem Normallebergewicht war eine beträchtliche. Auch KIMURA konnte in den Leberzellen mit Ausnahme jener Stellen, an denen sich Regenerationserscheinungen fanden, kein Glykogen nachweisen. Für die Bedeutung des Glykogens sprechen auch die oft erfolgreichen Versuche durch Injektion von Glykogenlösungen Salvarsanschädigungen zu verhüten (SCHÜTZ). Nicht die Glykogenverarmung, sondern die Überlastung der Glykogen entwöhnten Leber durch wieder reichliche Nahrungszufuhr spricht PLEHN als Ursache der Häufung von Lebererkrankungen an. Diese Annahme, die darauf abzielt, für die gehäuften Ikterusfälle im Jahre 1922 eine Erklärung zu finden, ist mit Rücksicht auf die fast allgemein anerkannte gute Einwirkung des Glykogens wohl nur schwer anzuerkennen. Den Standpunkt, daß durch direkte und indirekte Kriegswirkungen die Krankheitsbereitschaft der Leber erhöht wird, vertritt auch KRAUS in der Berliner Medizinischen Gesellschaft, in der eine eingehende Besprechung des Ikterus und aller damit zusammenhängenden Fragen in mehreren Sitzungen des Jahres 1921 stattfand. STRAUSS u. v. a. schließen sich dieser Meinung an.

Es ist naheliegend, daß bei der gegebenen Empfindlichkeit der Leber Noxen, die zu anderen Zeiten nicht jene Reizschwelle erreichen, die nötig ist, um Leberaffektionen manifest zu gestalten, nunmehr auslangen, nachweisbare Leberveränderungen auszulösen. Zu diesen leichten, pathogenetisch verwertbaren Erscheinungen zählen geringgradige Magen-Darmstörungen, Einwirkung von Toxinen und Giften und auch mit der Lues in Beziehung stehende Veränderungen. Ohne Verallgemeinerung wird doch für eine beträchtliche Anzahl von Ikterusfällen eine Kombination der angeführten ätiologischen Momente nicht von der Hand zu weisen sein. Daß die Lues häufiger als früher zu Leberveränderungen, wenn auch oft nur ganz geringen Grades Veranlassung gibt, darauf weisen die positiven chemischen Untersuchungen und der Nachweis von Funktionsstörung, wie sie oben besprochen wurden. Auch die parallel zur Gesamtvermehrung laufende Zunahme von Ikterus bei nicht behandelten Luetikern spricht in diesem Sinne. Auch vor der Salvarsanära wurde gelegentlich eine fast gleichmäßige Zunahme nicht nur des katarrhalischen, sondern auch desluetischen Ikterus beobachtet. GUNDERSEN berichtet über eine solche in Oslo in den letzten Dezennien des vergangenen Jahrhunderts.

Bei Erwägung des Zusammenhanges von Lues und Leberaffektionen sind Früh- und Spätformen gesondert zu beurteilen. Bei dem Frühikterus, sofern er nach der ersten Salvarsanapplikation auftritt, könnte die Veranlassung

in einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion erblickt werden, zumal ähnliche Erscheinungen auch bei Quecksilberbehandlung beobachtet wurden (PULVERMACHER). Es sind zu diesen Fällen aber nur jene zu rechnen, bei denen die Gelbsucht unter weiterer antiluetischer Behandlung eine rasche Rückbildung zeigt. Für die in größeren Zeitabständen nach der Salvarsanbehandlung auftretende Gelbsucht ergibt sich ein Zusammenhang mit der Lues insoferne, als durch ungenügende Behandlung das Auftreten von Monorezidiven begünstigt wird. MILLAN hat als erster den Spätikterus in diesem Sinne gedeutet. Ihm schließt sich TACHAU in seinen ersten Publikationen vollinhaltlich an. Und auch KLÖPPEL, HÜBNER sehen im Monorezidiv die häufigste Ursache des Ikterus. Diese Auffassung setzt eine direkte Spirochäteneinwirkung voraus. In dieser Richtung angestellte Untersuchungen ergaben aber stets ein negatives Resultat. Weder in Leichenlebern noch in dem durch Leberpunktion gewonnenen Material gelang es durch Dunkelfelduntersuchung oder durch Tierverimpfung Spirochäten nachzuweisen. Diese negativen Befunde waren die Veranlassung, das Hauptaugenmerk auf die Toxine zu lenken (BUSCHKE). Sowohl für als auch gegen den ursächlichen Konnex zwischen Lues und Gelbsucht sind eine Reihe gewichtiger Tatsachen anzuführen. Die Bedeutung der Syphilis für den Ikterus geht aus der häufig beobachteten Tatsache, daß weitere antiluetische Behandlung nicht zu einer Verschlimmerung führte, sondern gegenteils die Rückbildung und Heilung förderte, hervor. Schon 1911 sah DUHOT einen während der Hektinbehandlung aufgetretenen Ikterus unter Salvarsanbehandlung abheilen. In ähnlichem Sinne berichten W. B. MEYER, REHDER und BECKMANN, STRASBURGER, TACHAU, J. UDO WILE und G. ROLLA KARSHNER, UMBER, WEIL. Auch HÖSCH gibt an, daß abklingender Früh- und Spätikterus selbst bei bestehender Urobilinurie und Leberschwellung eine weitere Salvarsanbehandlung gut vertragen. WECHSELMANN setzt die Behandlung nur bei Auftreten von Leucin und Tyrosin aus. Mehr Vorsicht empfiehlt KLEEGER, da er bei jedem nach kombinierter Behandlung einsetzenden Ikterus weder Salvarsan noch Quecksilber verwendet wissen will. FRIEDMANN findet, obwohl er den Ikterus mit dem Salvarsan in Zusammenhang bringt, daß weitere Salvarsanbehandlung vertragen wird. Rückgang eines vor der Salvarsanapplikation aufgetretenen Ikterus unter Salvarsanbehandlung sah LEGENDRE. Unter den Argumenten, die gegen die luetische Genese der Lebererkrankung sprechen, sind die wichtigsten und oftmals angeführten folgende: 1. *Das Auftreten von Ikterus nach Salvarsanapplikation bei nicht syphilitisch Erkrankten.* 2. *Das Einsetzen des Ikterus in der Primärperiode der Lues.* 3. *Auftreten von Gelbsucht auch nach intensiver Behandlung.* Unter 1 sind anzuführen die Beobachtungen von JVERSEN (Ikterus nach Salvarsan bei Recurrens. A. BRAUER, JENSEN, PULVERMACHER (Lichen ruber planus), ZIMMERN (Malaria, Ulcus molle, Herpes zoster). Die Zahl dieser Fälle ist im Verhältnis zur Gesamtzahl des nach Salvarsan aufgetretenen Ikterus eine so geringe, daß ein zufälliges Zusammentreffen nicht unwahrscheinlich ist, zumal PULVERMACHER und ZIMMERN gerade zu jenen Autoren zählen, die auch über beträchtliche Zunahme des Ikterus an und für sich berichten. Auch die Malariafälle sind hier, da speziell bei dieser Erkrankung eine andere Erklärung möglich, am besten auszuschneiden. Insbesondere ist darauf hinzuweisen, daß Salvarsan gerade gegen Febris recurrens und auch gegen die Malaria besonders gegen die Tertiana als Heilmittel speziell empfohlen wurde (MICHAELIS). Die daher reichlichere Verwendung von Salvarsan bei den genannten Erkrankungen läßt auch ein gelegentlich zufälliges Zusammentreffen von Salvarsanverwendung und Gelbsucht annehmen. Das zweite Argument, daß eine Leberschädigung im primären Stadium nicht als luetisch bedingt aufgefaßt werden kann, hat heute seine Bedeutung vollkommen eingebüßt. Im primären,

seropositiven Stadium der Syphilis kann, da zu dieser Zeit die Generalisierung der Spirochäten über den gesamten Organismus nicht zu bezweifeln ist, die Leberaffektion sowohl auf direkte und lokale Einwirkung der Spirochäten oder aber auf Stoffwechselprodukte (Toxine) der Krankheitserreger zurückgeführt werden. Fälle dieser Art beschreiben S. CASTAIGNE, CHATELLIER und BONNETERRE, FUHS und WELTMANN, NICAUD u. a. Bei der Beobachtung von BENECH und CRÉHANGE fehlt die Angabe bezüglich des Ausfalles der Wa.R. Da aber 9 Tage nach dem Ikterus das Exanthem auftrat, so ist wohl auch sie hierher zu zählen.

Im seronegativen Primärstadium wurde Ikterus nach Salvarsan nur sehr selten beobachtet. Hervorzuheben ist der Fall, den GASTOU und TISSOT beschreiben, zumal es bei diesem, im seronegativen Stadium aufgetretenen Ikterus zu rascher Rückbildung unter Quecksilberbehandlung kam und dieses Moment für dieluetische Genese spricht. F. SARATEANU und BLUMENTHAL reihen den bisher fünf bekannten Fällen einen sechsten an. Es dürfte in diesem Falle der Ikterus 5 Wochen nach der Infektion aufgetreten sein, da nach weiteren 3 Wochen dasluetische Exanthem in Erscheinung trat.

Bei diesen in der seronegativen Primärperiode einsetzenden Ikterusfällen ist hervorzuheben, daß die Auffassung über den Krankheitsverlauf der Lues sich in den letzten Dezennien wesentlich geändert hat. Die Annahme, daß es schon bald nach der Infektion zur Aussaat der Spirochäten komme, ist fast allgemein, und es sprechen für die frühzeitige Generalisierung die experimentellen Befunde HOFFMANNS beim Affen sowie die ARZT und KERLS beim Kaninchen. Aus ihnen geht hervor, daß Blutimpfungen schon im seronegativen Primärstadium positive Resultate ergeben können. Es würde also einer Erklärung dieser frühzeitigen Ikterusfälle durch dieselbe Annahme wie sie für die Gelbsuchtsfälle der seropositiven Periode Geltung haben, nichts im Wege stehen. Zahlenmäßig ist das Auftreten von Ikterus in der seronegativen Periode überdies so gering, daß schon aus diesem Grunde weitgehende Schlüsse nicht gezogen werden können.

Was den dritten Punkt anlangt, daß auch nach intensiver Behandlung das Auftreten von Gelbsucht bemerkt wurde, so ist vor allem zwischen genügender und intensiver Behandlung wohl zu unterscheiden. Da durch die Verwendung der in der Kölner Statistik empfohlenen Dosen nicht der erwünschte Heileffekt erzielt wurde, so besteht heute allenthalben das Bestreben, die Kuren nicht nur durch Vermehrung der Zahl der Injektionen, sondern auch durch Erhöhung der Einzeldosen zu verstärken. (E. HOFFMANN und viele andere) Es haben sich eben die „intensiven“ Kuren doch nicht als „genügend“ erwiesen, und es wäre daher der Versuch gerechtfertigt, auch wenigstens in einem Teil der Fälle die Ursache für den Ikterus in nicht ausreichender Behandlung zu suchen. Auf die Bedeutung derselben hat seinerzeit schon EHRLICH hingewiesen und in ihr die Ursache für das Monorezidiv erblickt. Eine beträchtliche Reihe von Autoren schloß sich seiner Meinung auch bezüglich des Auftretens von Leberschädigungen an. Gerade die in der letzten Zeit an vielen Stellen angestrebte Intensivierung der antiluetischen Kuren würde, falls dem Salvarsan die Hauptschuld an dem Auftreten des Ikterus zuzumessen wäre, ein neuerliches Ansteigen der Leberaffektionen erwarten lassen. Bisher liegen Berichte dieser Art nicht vor. *Es soll hiemit keineswegs die Ansicht vertreten werden, daß sämtliche bei Luetikern nach Salvarsan oder nach Salvarsan-Quecksilberkuren beobachteten Ikterusfälle ausschließlich auf die Lues zurückzuführen wären und daß dem Salvarsan in keinem Falle eine ätiologische Bedeutung zukommen sollte.* Wenn wir uns nun der Besprechung der Ansichten jener Autoren zuwenden, die einen ursächlichen Zusammenhang von Salvarsan und Ikterus annehmen, so ist hervorzuheben, daß die Zahl derer, die im Salvarsan allein die Ursache sehen, sehr gering ist.

Von den 17 auf BRANDENBURG'S Umfrage eingetroffenen Antworten lauten nur zwei (HIRSCH, KRAUSE) im Sinne einer ausschließlichen Beschuldigung des Salvarsans. Fünf lehnen einen Zusammenhang ab; sieben hingegen glauben, daß das Salvarsan zum Teil verantwortlich zu machen ist. Ein annähernd gleiches zahlenmäßiges Verhältnis zwischen den einzelnen Ansichten ergibt auch die Berücksichtigung der späteren Berichte. Die Beobachtung, daß ein unter Quecksilbereinwirkung sich rückbildender Ikterus nach Salvarsanverabfolgung wieder in Erscheinung trat, veranlaßt BERNHEIM, die Ursache der Gelbsucht im Salvarsan zu erblicken. Einen nach Salvarsan aufgetretenen Ikterus sahen nach dem Abklingen STÜMPKE und BRÜCKMANN auf neuerliche Salvarsanzufuhr rezidivieren. SCHLESINGER verzeichnet unter den energisch mit Salvarsan behandelten Patienten 15mal das Auftreten von Ikterus, während ein solcher bei den Patienten, die mit Quecksilber oder weniger intensiv mit Salvarsan behandelt worden waren, niemals auftrat und hebt hervor, daß es sich dabei um Patienten handelte, die denselben Volksschichten entstammen, in demselben Krankenhaus aufgenommen auch gleich ernährt wurden. Unter anderen vertritt auch HEKS die Meinung, daß der Spätikterus durch das Salvarsan hervorgerufen werde, den Frühikterus hingegen faßt er als luetisch auf und billigt dem Salvarsan höchstens einen begünstigenden Einfluß zu. Im Gegensatz hierzu fassen L. MASSON sowie F. ROSENTHAL nur den Frühikterus als Salvarsanikterus auf. RUNGE äußert sich dahin, daß das Salvarsan die Ikterusbereitschaft erhöhe. Die Meinung, daß das Salvarsan gelegentlich das Auftreten der Gelbsucht begünstige oder auslöse, ist vorherrschend, und es beziehen sich die Differenzen nur auf die Auffassung, inwiefern im gegebenen Fall die Mitwirkung des Salvarsans mit Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. Auch die Versuche durch den Nachweis von chininfesten Lipasen eine Parenchymschädigung der Leber durch Salvarsan aufzudecken, haben kein eindeutiges Resultat ergeben. Während KARTAMISCHEW ein positives Ergebnis verzeichnet, gelang es W. B. MEYER, J. JAHR und A. BUSCHKE nicht, chininfeste Lipasen nach Salvarsanapplikation aufzufinden. Durch eine neue Untersuchungsmethode und zwar durch die der Cholorurie mittels Messung der Oberflächenspannung nach der Capillarmethode sucht E. M. LEWIN die Frage, ob das Salvarsan auf die Leber toxisch wirkt, zu klären. Aus seinen Versuchen ergibt sich, daß das Salvarsan schädigend auf die Funktion der Gallensekretion der Leber einwirkt. Das Auftreten des Ikterus erklärt der Autor durch ein Zusammenwirken zweier Noxen. Die eine stellt die Syphilis, die andere das Salvarsan dar.

Nur jene Fälle, bei denen außer dem Ikterus noch andere Erscheinungen auf eine Intoleranz dem Salvarsan gegenüber hinweisen, wollen BIRNBAUM, BRUUSGAARD, HÜBNER u. a. mit dem Salvarsan in Beziehung bringen. Fälle dieser Art sind vielfach beschrieben. So sahen ARNOZAN, PETGES und DAMADE einen Ikterus nach einem angioneurotischen Symptomenkomplex auftreten. LAURENT beobachtete einen Ikterus, bei dem sich bald eine Neuritis einstellte. Über gleichzeitiges Auftreten von Dermatitis und Ikterus liegen ebenfalls Beobachtungen vor (G. HÖGLUND, A. KIRCH, SCHERBER, SILBERSTEIN) (s. auch S. 629).

Auch unter den Autoren, die im Salvarsan die ausschließliche oder wie LENARTOWICZ die vorwiegende Ursache für den Ikterus sehen, sind die Meinungen insofern geteilt, als die einen das Salvarsan selbst oder seine organische Komponente, die anderen aber das Arsen als solches beschuldigen. Was das erstere Moment betrifft, so ist hervorzuheben, daß das Salvarsan im menschlichen Körper alsbald verändert wird, und daß es daher schwer fällt, die viele Wochen nachher einsetzenden Erscheinungen mit ihm in Zusammenhang zu bringen. Im Benzolring vermutet JACOBSON die Ursache und weist darauf hin, daß auch nach Lactophenin, das einen isomeren Amidophenolkern enthält, ebenfalls 10—12 Tage nach der Applikation ein Ikterus häufig einsetzt. In toxisch wirkenden Abbauprodukten des Salvarsans sieht STÜHMER die Hauptursache der Schäden. Auf diese Substanzen hat EHRLICH selbst, als die ersten Berichte über Gelbsucht nach Salvarsan einlangten, hingewiesen und sie als „ikterogene Substanzen“ bezeichnet. Gegen die Annahme einer reinen Arsenwirkung spricht vor allem der Umstand, daß die *Arsenvergiftung klinisch ein ganz anderes Bild* bietet. Es treten bei dieser Trockenheit im Hals, Fieber, sowie Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktes (Diarrhöen), der Haut und der Nieren auf, dann erst kommt es gelegentlich zur Gelbsucht. Schon 1913 konnte LUTTHLEN im Tierversuch zeigen, daß das Salvarsan im biologischen Sinne nicht wie Arsen wirkt. Die Untersuchungen von Lebern nach Salvarsanapplikation haben keine einheitlichen Resultate ergeben. Es konnte

einerseits in den Lebern von Patienten, die unter schwersten Lebererscheinungen nach Salvarsan zugrunde gegangen waren, kein Arsen nachgewiesen werden, während andererseits der Befund oft positiv ausfiel in Fällen, bei denen die Lebern sonst weder makro- noch mikroskopisch Veränderungen zeigten (HERXHEIMER und GERLACH). Die letzteren Befunde stehen im Einklang mit der allgemeinen Auffassung, daß die Leber als Depotstelle für das Arsen fungiere, und daß sie dasselbe lange Zeit, nach ULLMANN Jahrzehnte, gespeichert hält. Auffallend ist, und zum Teil im Gegensatz hierzu das Untersuchungsergebnis von HEDGE, HARRY MALCOLME, da sie bei einem 24 Stunden nach der Salvarsanapplikation aufgetretenen Todesfall in der Leber nur 0,1 mg Arsen pro 100 g Organgewicht, hingegen in Milz, Knochen und Niere 0,2 mg in der gleichen Menge Organgewicht nachweisen konnten. Auf fehlerhafte Zubereitung des Salvarsans wird wie bei den übrigen Salvarsanschäden auch bei dem sog. Salvarsanikterus wiederholt hingewiesen. JADASSOHN mißt den fehlerhaften Präparaten hervorragende Bedeutung bei. In letzter Zeit haben TACHAU sowie H. MEINCKE dieses Moment wieder besonders betont. Zu dieser Gruppe wäre auch das bisweilen häufigere Auftreten von Ikterus nach Verwendung der LINSERSchen Mischspritzen (HÜBNER) zu zählen. Versucht man die verschiedenen Beobachtungen und Meinungen zusammenzufassen, so ergibt sich:

Der Frühikterus wird fast durchweg als ein luetischer, auf Parenchymschädigung beruhender aufgefaßt. Beim Spätikterus wird eine ursächliche Mitwirkung des Salvarsans in verschiedenem Grade angenommen. Auch hier wird an eine Parenchymschädigung gedacht. Es erscheint gezwungen, für das Auftreten von Frühikterus jegliche Förderung durch Salvarsan auszuschließen, wenn eine solche beim Spätikterus angenommen wird. Es wird vielmehr mit ZIELER anzunehmen sein, daß das Salvarsan in seltenen Fällen, besonders wenn andere Zeichen von Intoleranz bestehen, auch einen Frühikterus veranlassen oder wenigstens sein Auftreten fördern kann. Da bei dem Frühikterus sowohl wie beim Spätikterus eine Parenchymschädigung angenommen wird, im klinischen Bild sich keine konstanten Differenzen nachweisen lassen, so ist die Trennung in die genannten Formen, die nur auf die Zeit des Eintrittes des Ikterus Bezug nimmt, wohl nicht aufrecht zu erhalten. Da bei allen in Rede stehenden Ikterusformen ebenso wie bei der akuten gelben Leberatrophie eine Parenchymschädigung der Leber ausschließlich oder vorwiegend angenommen wird, so möchten wir uns MINKOWSKI, BUSCHKE und LANGER, KIRCH und FREUNDLICH, RIESS anschließen, die zwischen den Ikterusformen und der akuten gelben Leberatrophie keine so scharfe Trennung ziehen, wie HERXHEIMER und GERLACH dies wollen. Mit der Ansicht, daß zwischen manchen Formen des Icterus catarrhalis, Icterus syphiliticus und der gelben Leberatrophie nur graduelle Unterschiede in bezug auf die Leberparenchymschädigung bestehen, sind auch am leichtesten die Verschiedenheiten im Verlauf der Erkrankung zu erklären. Von milden bis zu schweren und schwersten Krankheitsbildern finden sich alle Zwischenstadien bis zu den fast stets letalen Formen der akuten Leberatrophie, doch auch bei dieser sind Heilungen bekannt. Wenn auch keine vollkommene restitutio eintritt, so kann doch selbst Lebergewebe von den restlichen Leberzellen oder wie manche annehmen, von Gallengangepithel neugebildet werden. HART und auch UMBER weisen besonders darauf hin, daß leichte Grade von Leberschädigung im Sinne einer akuten gelben Leberatrophie häufig seien, aber nicht als solche erkannt, zur Ausheilung gelangen. Daß es sich bei der Häufung des Ikterus bei Lues und nach Salvarsan um eine Vermehrung im Rahmen der Zunahme der Leberaffektionen handelt, ergibt die Tatsache, daß die Erscheinung örtlich und zeitlich beschränkt ist, und daß derzeit wieder rasch wie die Zunahme erfolgte, ein Abflauen einzusetzen begonnen hat. Es gilt dies auch

für die akute gelbe Leberatrophie; eine gesonderte Besprechung erscheint mir nur deshalb gerechtfertigt, da wesentliche Unterschiede doch im ganzen klinischen Verlauf gegenüber dem gewöhnlich milde ablaufenden Ikterus bestehen.

Die akute gelbe Leberatrophie.

Diese Leberaffektion war in der Vorkriegszeit ein seltenes Vorkommnis. In der Weltliteratur zählt HEINRICHSORFF bis zum Jahre 1911 nur 43 sichere Fälle. Die Verteilung war allenthalben eine ziemlich gleichmäßige; HALL findet diese Affektion vom Jahre 1887 bis 1906 im Londoner Westminster Hospital unter 3928 Fällen nur siebenmal verzeichnet. Dies änderte sich, wie HEINRICHSORFF meint, mit der reichlicheren Verwendung des Salvarsans; insbesondere aber trat eine wesentliche Änderung in der zweiten Hälfte des Weltkrieges und in den dem Ende folgenden Jahren ein. Als erste haben BENDA und HART, und zwar ziemlich gleichzeitig auf die Zunahme dieser schweren Leberschädigung aufmerksam gemacht. Von verschiedenen Orten wird in dieser Zeit über gehäuftes Auftreten der akuten gelben Leberatrophie berichtet. Die reichlichen Publikationen von Einzelfällen sind auf die unklare Ätiologie zurückzuführen:

ARNDT, ARZT, ARNOZAN, PETGES und DAMADE, BEYREIS, BENDA, BENDIG, BRAUN, BUCHHOLZ, BUSCHKE und LANGER, CITRON, R. MC DONALD, EHRMANN, EICKE, H. EMMERICH, ERASMI, FABRY, FAVENTO, FENWICH SMEET und LÖWE, B. FISCHER, C. FISCHER, W. FISCHER, GENNERICH, GÉRONNE, GOLAY, W. H. GORDON, und M. S. FELDMANN, GOTTRON, GUTMANN, G. B. GRUBER, HAHN und FAHR, HALBERG, HANSEK, HEINRICHSORFF, HENNINGSEN, HERXHEIMER und GERLACH, HEYN, HÖGLUND, HÖSCH, HOFFMANN, HUZELLA, HYMAN, JADASSOHN, JERSILD, ISSEL, KRÖSING, KUSCZYNSKI, LANGER, LAURENT, LIPMANN-WULF, O. LUBARSCH, M. MAYER, MICHAEL, MILIAN, MOSSE, MÜHLING, NATHAN, PETERMANN (cit. nach ZIELER u. BIRNBAUM), v. PEZOLD, PLANNER, PULVERMACHER, PÜRKHAUER, RAVAUT, RILLE, SCHITTENHELM, SCHMORL, SCHUBERT, SEYFARTH, SIEGMUND, SILBERGLEIT und FÖCKLER, SIROTA, STRATHY, SMITH und BEVERLEY, STRAUSS, STÜMPKE, TAEGE, TODD, UMBER, WADLA, WILHELM, ZIMMERN u. a.

Aus diesen Berichten ist zu ersehen, daß die akute gelbe Leberatrophie nicht allenthalben gleichmäßig, sondern wie der Ikterus an manchen Orten (Berlin, Danzig, Dresden, Köln, Leipzig, Mainz, Wiesbaden) besonders zugenommen hat. Diese Verhältnisse illustrieren am besten die von verschiedenen Autoren angestellten Vergleiche der Häufigkeitszahlen von akuter gelber Leberatrophie früherer Dezennien mit denen der Kriegs- und Nachkriegsjahren.

So findet HEINRICHSORFF vom Jahre 1878 bis zum Jahre 1908 nur zehn Fälle von akuter gelber Leberatrophie. Zwei von diesen betrafen Lueskranke. In dem Zeitraum von 1910 bis 1921 wurde hingegen akute gelbe Leberatrophie 43mal und zwar 13mal bei Luetikern beobachtet. Zahlenmäßig würde sich somit eine Zunahme der akuten gelben Leberatrophie auf das über vierfache, bei Berücksichtigung des Auftretens bei Syphiliskranken auf das siebenfache ergeben. EDM. MAYER zählt im Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin von 1907 bis 1917 21 Sektionen von akuter gelber Leberatrophie, von 1918 bis 1920 26 Fälle; in den ersten drei Monaten des Jahres 1921 6 Fälle. STRÜMPPELL berichtete, daß in Leipzig von 1902 bis 1916, also in 14 Jahren, akute gelbe Leberatrophie nur 10mal beobachtet wurde, daß sie hingegen von 1917 bis Mitte 1921, also in einem Zeitraum von $4\frac{1}{2}$ Jahren 11mal gesehen wurde. UMBER sah in Altona von 1903 bis 1911 drei Fälle, in Berlin von 1912—1919 drei Fälle, im Jahre 1919 und 1920 je sieben Fälle, im ersten Vierteljahr 1921 vier Fälle. WILHELM gibt an, daß akute gelbe Leberatrophie in Danzig vom August 1920 bis zum Dezember 1921 9mal beobachtet wurde, während in dem Dezennium vorher nur ein Fall auffindbar war. Im Gegensatz zu diesem gehäuften Auftreten findet MÜHLING keine Zunahme, da er von 1919 bis 1922 nur einen Fall, der von auswärts zukam, beobachten konnte. Auch N. RAW konstatiert keine Zunahme. Er sah unter 6000 Obduktionen nur 7 mal diese Affektion. Daß die beträchtliche Häufung von Leberatrophie sich insbesondere auf Syphiliskranke beziehe, wird von GÜRICH, SEYFARTH u. a. nicht bestätigt. SEYFARTH stellt 29 Fälle von Leberatrophie zusammen und findet darunter nur vier bei Luetikern. Bei einem von ihnen trat die Erkrankung ohne jegliche Behandlung auf. GÜRICH gibt an, unter 23179 Leichen nur bei 806 luetische Erscheinungen

und nur bei einem von diesen eine akute gelbe Leberatrophie allerdings nach Salvarsan gesehen zu haben.

Aus dieser statistischen Zusammenstellung ergibt sich, *daß die akute gelbe Leberatrophie zu bestimmten Zeiten und regionär beschränkt in gehäufter Maße zur Beobachtung kam; ohne weiteres aber aus diesen Zahlen auf eine ätiologische Bedeutung des Salvarsans zu schließen, ist nicht angängig, zumal Leberatrophie auch häufig bei Patienten, die wederluetisch waren, noch mit Salvarsan behandelt wurden, auftrat.* Unter anderen beschreibt O. HUBER und W. KAUSCH drei solche Fälle und führt sie auf den Genuß von Ölsardinen zurück. Es fehlt ferner der Nachweis, daß die Zunahme der Leberatrophie im proportionalen Verhältnis zur Salvarsanverwendung steht. HERXHEIMER wendet sich gegen die Annahme, daß im Salvarsan die Ursache für die Vermehrung der Leberatrophie zu suchen ist. Er beobachtete selbst sieben Fälle und meint, daß von den in acht Jahren beschriebenen 41 Fällen, bei denen an einen Zusammenhang mit Salvarsan gedacht werden könnte, viele auszuschließen sind, da bei ihnen ein Beweis oft sogar ein sicherer Hinweis, daß das Salvarsan mitgewirkt hätte, fehlt. Das klinische Bild sowie der Verlauf der akuten gelben Leberatrophie ist der gleiche, mag die Erkrankung aufgetreten sein bei salvarsan-behandelten Luetikern oder bei Unbehandelten oder Nichtluetikern. Unterschiede sind hier ebensowenig wie bei den früher geschilderten Ikterusformen. Fast stets beginnt die Affektion als scheinbarer benigner katarrhalischer Ikterus; die Leber ist anfangs mäßig geschwollen und leicht druckschmerzhaft. Rasch folgt dann Volumsabnahme der Leber (hypogastrische Leere STRÜMPPELL) und das Einsetzen cerebraler Erscheinungen (motorische Unruhe, Krämpfe, Benommenheit, Koma). Die Symptomatologie der akuten gelben Leberatrophie hat durch die Beobachtungen an salvarsan-behandelten Patienten keine wesentliche Erweiterung erfahren. Ascites, den UMBER anfänglich negierte, gibt er nunmehr bei unkomplizierter akuter gelber Leberatrophie als äußerst selten zu. HART bezeichnet ihn als keineswegs selten und führt ihn auf die Unterbrechung der interhepatischen portalen Blutströmung zurück. Einen Fall von akuter gelber Leberatrophie mit Ascites beschreibt STRAUSS. Es wurde hierbei zum ersten Male, wie STRAUSS angibt, die Diagnose durch die Obduktion bestätigt. Auch der eigentümliche an Leuchtgas oder Indol erinnernde Geruch, auf den EPPINGER, PICHLEK, KIRCH, BONSMANN und KRATZEISEN aufmerksam machten und den UMBER als Foetor hepaticus bezeichnet, kommt bei der schweren Leberschädigung als solcher unbeschadet der ätiologischen Genese zur Beobachtung. Inkonstante nur gelegentlich beobachtete Symptome sind Blutungen, Milzschwellung, Anasarka, Hydrothorax (BUSCHKE und LANGER). Die Erkrankung kann stürmisch einsetzen und in wenigen Tagen den exitus letalis herbeiführen; in der Mehrzahl der Fälle ist der Verlauf ein protrahierter und in wenigen Fällen tritt auch Heilung ein. Untersuchungsergebnisse über Blutveränderungen bei akuter gelber Leberatrophie liegen von MÜHLING und W. WEIGELDT vor. Die Befunde sind zum Teil widersprechend. Während MÜHLING eine Abnahme des Hämoglobinwertes und der Erythrocytenzahl findet, konstatiert WEIGELDT ein Ansteigen und eine erhöhte Resistenz der Erythrocyten. Die Gerinnbarkeit sei in der Regel verlangsamt. Durch lebhaftes Blutmauserung, auf die der Milztumor hinweist, komme es, wenn die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks versagt, zu leichter Anämie. Im Gegensatz hierzu bezeichnet MÜHLING die Anämie als hochgradig und beschreibt das Auftreten von Poikilo- und Anisocytose. Später finden sich viele Normoblasten. Die Leukocytenzahlen sollen anfänglich normal sein, später auf die Hälfte absinken, um dann prä mortal stark anzusteigen. WEIGELDT hingegen sieht stets Leukocytose bei relativer Lymphopenie. Da schon so weitgehende Differenzen in der

Beurteilung der Blutbilder bei Leberatrophie überhaupt vorliegen, so ist von diesen und ähnlichen Untersuchungen eine Unterscheidung in der Richtung der ätiologischen Momente nicht zu erwarten. Wenn das reiche Tatsachenmaterial zur Klärung der Ätiologie herangezogen werden soll, so sind jene Fälle auszuscheiden, bei denen die Diagnose nicht durch die Sektion bestätigt wurde (HERZOG, HIRSCH). Der Fall, den HIRSCH beschreibt, wird ferner schon aus dem Grunde beiseite zu lassen sein, da er in seinem Verlauf wesentliche Abweichungen vom gewöhnlichen Bild der akuten gelben Leberatrophie aufweist. Trockenheit im Halse, Wadenkrämpfe bei gleichzeitigem Ikterus weisen auf eine Arsenintoxikation, und als solche wurde der Fall auch von HIRSCH aufgefaßt, trotzdem der Patient nur zwei Salvarsaninjektionen in 12tägigem Intervall bekommen hatte. Auch jene Fälle, bei denen im Bestehen einer chronischen Affektion des Gallensystems oder der Leber eine besondere Disposition für das Auftreten der akuten gelben Leberatrophie gegeben erscheint, sind am besten auszuschließen, zumal sie auch der Zahl nach nicht von Bedeutung sind. Eine kurze Besprechung erfordert hingegen das Auftreten der Leberatrophie bei und nach einer *Gravidität*. Daß dieser physiologischen Zustandsänderung der Frau eine wichtige Rolle bei dem Auftreten der Leberatrophie zufällt, ergibt sich schon aus den Beobachtungen von ENGEL-REIMERS. Den Einfluß der Schwangerschaft betont auch EBSTEIN und meint, daß diese für einen besonders stürmischen Verlauf der Erkrankung verantwortlich zu machen sei. Die gesteigerte Krankheitsbereitschaft der Leber in der Gravidität ergibt sich aus den zahlreichen Beobachtungen (v. ZUMBUSCH u. v. a.), die über das Auftreten verschiedenartiger Schäden bei Schwangeren nach Salvarsananwendung berichten und zu besonderer Vorsicht bei Behandlung einschlägiger Fälle mahnen. Andererseits liegen auch Beobachtungen vor, die zeigen, daß trotz Gravidität bei bestehendem Ikterus Salvarsan vertragen wird. Es scheint durch die mit der Schwangerschaft in Zusammenhang stehenden Veränderungen eine besondere Empfindlichkeit der Leber den verschiedensten Noxen gegenüber ausgelöst zu werden. Abgesehen von diesen Verhältnissen scheint das weibliche Geschlecht überhaupt häufiger von Leberatrophie befallen zu werden. Für die Zeit vor der Einführung des Salvarsans schließt sich ARNDT dieser Ansicht an, konstatiert aber nunmehr das Auftreten der akuten gelben Leberatrophie fast nur bei Männern. Da andere Beobachtungen dieser Art nicht vorliegen, handelt es sich wohl nur um eine Zufallerscheinung. Die während oder nach der Gravidität auftretenden Fälle nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihnen eine besondere Disposition der Leber als gegeben erachtet werden muß. Die übrigen Beobachtungen von Leberatrophie bei Lues lassen sich mit Rücksicht auf die angenommene Ätiologie in einzelne Gruppen zusammen fassen. Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die später oft wiederholte Meinung geäußert, daß *die Lues* zu jenen Erkrankungen zählt, die relativ häufig zu akuter gelber Leberatrophie führen (RICHTER, THIERFELDER, THURNWALD). Schon damals wurde versucht, das therapeutisch verabfolgte Quecksilber hierfür verantwortlich zu machen; LEBERT wies diese Annahme energisch zurück. Bei Erwägung der Ursachen der akuten gelben Leberatrophie, die in den letzten Jahrzehnten unleugbar häufiger geworden ist, wurde die ätiologische Bedeutung der Lues wieder in den Vordergrund gerückt. Die Ansicht, daß nur die Lues die Leberatrophie hervorrufe, findet ständig mehr Anhänger. Daß der Icterus lueticus häufiger als in früheren Zeiten auftritt, wurde im vorhergehenden Kapitel ausgeführt. Wenn die Annahme MICHAELS und PALVARINIS, daß in 10% der Fälle von Icterus lueticus sich akute gelbe Leberatrophie einstellt, zu Recht besteht, so wäre die Zunahme der Leberatrophie nicht als unerwartetes Vorkommnis aufzufassen und die Lues als alleinige Ursache leicht denkbar.

Besonders tritt ED. MAYER dafür ein, daß nur die Lues die Leberatrophie hervorruft. Er wird in seiner Ansicht durch die festgelegte Tatsache bekräftigt, daß Spirillosen häufig Leberschädigungen auslösen (WELLSche Erkrankung). Schon vor MAYER wurde diese Meinung von CITRON 1919 geäußert. Eine Stütze für diese Erklärung könnten die Befunde von UHLENHUTH u. MULZER abgeben, die bei 10% der freilebenden Ratten zur Zeit einer Ikterusepidemie in Berlin in den Tieren die Spirochaeta icterogenes nachweisen konnten. Aus der Leber-Pathogenität mancher Spirochäten auf die ausschließlich ätiologische Bedeutung der Spirochaeta pallida bei bestehender Lues zu schließen, erscheint aber doch zu weit zu gehen. Bemerkenswert ist allerdings, daß die akute gelbe Leberatrophie zumeist im sekundären Stadium der Lues auftritt. Im tertiären Stadium beobachteten sie nur wenige Autoren (ARNDT, W. FISCHER, GOTTRON, HEINRICHSORFF, W. MAKAROFF, PEZOLD). In ungefähr der Hälfte der Fälle vermutet TH. HUZELLA die Ursache in Lues. Der Zusammenhang mit der Lues wird verschieden aufgefaßt. Wie beim Ikterus so nimmt auch bei der akuten gelben Leberatrophie MILLAN ein Hepatorezidiv, also eine direkte Spirochäteneinwirkung an. Auch die Meinung, daß es sich um eine Herxheimer-reaktion handle, findet sich hier ebenso wie beim Ikterus vertreten. In gleicher Weise rücken die negativen Befunde bei Spirochätenuntersuchung im Dunkelfeld wie im Schnitt, ebenso die negativen Ergebnisse der Tierimpfung (BURAZYNSKI, BUSCHKE und FISCHER, W. FISCHER, FUHS und WELTMANN, VESZPREMY und KANITZ) die Annahme einer Toxinwirkung mehr in den Vordergrund (BURAZYNSKI, BUSCHKE und LANGER, STÜMPKE). BUSCHKE und LANGER denken an eine Beeinflussung auf dem Wege des vegetativen Nervensystems.

Nicht so überraschende Bedeutung wird der Lues von einer Reihe von Autoren zugewilligt; diese werten sie nur gleich *den verschiedenen anderen Infektionskrankheiten und Intoxikationen*, die seit jeher als Ursachen der Leberatrophie angesprochen wurden. Auf welche Weise diese Affektionen zur akuten gelben Leberatrophie führen sollen, darüber sind die Meinungen geteilt. Die einen glauben, daß durch diese krankhaften Prozesse verschiedener Natur nur der Boden vorbereitet werde für weitere vom Magendarmkanal gegen die Leber fortschreitende Noxen. HART, der keine einheitliche Ursache der Leberatrophie annimmt, glaubt, daß durch Konserven, die zeitweise reichlich in Verwendung standen, Giftstoffe in den Magendarmtrakt und von hier auf dem Wege des Pfortaderkreislaufes in die Leber gelangten, wo sie die schwere Schädigung auslösten. Auch RIESS, der den Ernährungszustand und die Funktionsfähigkeit verschiedener Organe besonders aber der Leber für „die Entwicklung und Wirksamkeit der Erreger“ als wichtig ansieht, ist der Ansicht, daß der Infektionsprozeß vom Darm her leberwärts vorrückt. Andere Autoren verlegen primär den Angriffspunkt in die Leber und nehmen eine toxische Schädigung des Leberparenchyms an. Daß hierbei die gelegentlich der Ikterusfrage besprochene und auf mannigfache Ursachen zurückgeführte Krankheitsbereitschaft eine Rolle spielt, wird oft hervorgehoben, in ihrer Wertigkeit als förderndes Moment verschieden beurteilt. Treffen eine solche krankheitsbereite Leber, wie UMBER ausführt, weitere Noxen — und zu diesen sei auch das Salvarsan zu zählen — so ruft dies eine Steigerung der autolytischen Fermentwirkung der Leberzellen hervor. Die Folge dieser Vorgänge sei ein „Parenchymzusammenbruch“ mit naturgemäßer Funktionsstörung. In bezug auf den Weg der Noxe neigt UMBER der Ansicht zu, daß die enterogene Cholangie, wie sie von HART, LEPEHNE, MINKOWSKI, STRAUSS angenommen wird, an erster Stelle zu nennen sei, während er andererseits aber eine direkte Schädigung des Leberparenchyms auf dem Blutweg nicht für ausgeschlossen erklärt. In teilweisem Widerspruch

steht die Ansicht VERSÉS, der die Cholangitis (NAUNYNS) nicht für so bedeutungsvoll hält und vielmehr an eine allgemeine vom Magendarmtrakt ausgehende Intoxikation denkt. Eine ähnliche Infektion könnte in den von MC DONALD innerhalb von zwei Monaten obduzierten fünf Fällen von akuter gelber Leberatrophie vorgelegen haben, da es ihm gelang, aus dem Blut Mikroorganismen zu züchten, die zur Gruppe der kolityphoiden Bacillen zu zählen waren. Ob den *Salvarsanpräparaten* die Zunahme der akuten gelben Leberatrophie zur Last zu schreiben ist, darüber gehen die Ansichten weit auseinander. Während eine Gruppe das Salvarsan für gänzlich unbeteiligt hält (CITRON), eine andere nur im Salvarsan die Ursache des gehäuften Auftretens erblickt (HIRSCH), nimmt die Mehrzahl der Beobachter insoferne einen vermittelnden Standpunkt ein, als sie unter gegebenen Bedingungen das Salvarsan nicht für gänzlich belanglos erklären.

Für die Ansicht, daß die Salvarsanpräparate nicht als Ursache der Vermehrung der Krankheitsfälle heranzuziehen sind, spricht, daß mit Rücksicht auf die reichlichere Verbreitung, die die Lues in der Kriegs- und Nachkriegszeit gefunden hat, es nicht wunderbar ist, wenn auch die akute gelbe Leberatrophie bei salvarsan-behandelter Lues zahlenmäßig zugenommen hat. Auch bei Nichtluetikern, sowie bei unbehandelten Luetikern (EICKE, ERASMI, FEX, LIPMANN) wurde die akute gelbe Leberatrophie häufiger als früher beobachtet. Die reichlichere Zunahme erst gegen Ende des Krieges, trotzdem das Salvarsan schon Jahre lang verwendet wurde, spricht nicht zum geringsten dagegen, daß die Bedeutung des Salvarsans hoch einzuschätzen sei. Als wichtigstes Argument gegen die Salvarsanätiologie führt HERXHEIMER die pathologisch-anatomischen Befunde an. Bei der akuten gelben Leberatrophie sind im einzelnen Acinus die Zentren besonders affiziert. Die Zellen verfallen hier der völligen Nekrose. Dieser Befund ist charakteristisch für die akute gelbe Leberatrophie, welcher Ätiologie sie immer sein mag und findet sich in gleicher Weise bei den nach Salvarsan beobachteten Fällen. Bei Arsen und Phosphorvergiftungen hingegen ist das Bild ein wesentlich anderes, da bei diesen ein peripherer Beginn und Verfettung (MARCHAND, PALTAUF) zu beobachten ist. Als weitere Beweismomente führt HERXHEIMER dafür, daß das Salvarsan nicht die Ursache der schweren Leberaffektion sei, an, daß die akute gelbe Leberatrophie in der Zeit der Salvarsananwendung nicht häufiger geworden sei, daß Salvarsan oft weiter anstandslos vertragen wird, und daß endlich nie gleichzeitig eine Encephalitis hämorrhagica beobachtet wurde. Gegen die einzelnen Beweismomente liegen verschiedentlich Einwände vor. So findet HEINRICHSDORFF, daß zwischen der typischen Leberatrophie und der Salvarsanatrophie insoferne Unterschiede bestehen, als bei ersterer Leberzellenregenerierung selten ist; auch das Fehlen einer Encephalitis hämorrhagica bei akuter gelber Leberatrophie kann weiterhin nicht mehr als Beweismoment herangezogen werden, da JAFFÉ bei 2 Fällen von typischer akuter gelber Leberatrophie auch Veränderungen im Gehirn, wie sie bei Encephalitis hämorrhagica sich finden, beobachtete. JAFFÉ zieht aus diesen Befunden durchaus nicht den Schluß, daß das Salvarsan die akute gelbe Leberatrophie veranlaßt hat, sondern meint, daß trotz der evtl. durch das Salvarsan bedingten Gehirnschädigung die Leberaffektion auf eine andere Noxe zurückgeführt werden könnte. Er verweist auch darauf, daß bisher zu wenig darauf geachtet wurde, ob nicht auch bei nicht salvarsan-behandelter akuter Leberatrophie derartige cerebrale Veränderungen häufiger vorkommen. Er selbst konnte derartige Befunde nicht erheben. Jedoch gibt ARNHEIM schon 1898 an, daß er bei einem Fall von akuter gelber Leberatrophie die Pia und die Oberfläche des Gehirns stark gerötet, die Substanz ödematös vorfand. Die im klinischen Bild auf cerebrale Veränderungen

hinweisenden klinischen Erscheinungen würden einen derartigen pathologisch-anatomischen Befund nicht als so unerwartet erscheinen lassen. SEVERIN und HEINRICHS DORFF führen an, daß nur unter bestimmten Voraussetzungen eine bei bestehender Lues nach Salvarsan aufgetretene Leberveränderung auf das Salvarsan zurückzuführen ist. „Die Erkrankung muß sich klinisch an die Einverleibung des Mittels anschließen, so daß dem unbefangenen Beobachter sich der Zusammenhang geradezu aufdrängt.“ Das Alter der anatomischen Veränderungen muß in Einklang gebracht werden können mit der seit der Salvarsaninjektion verflossenen Zeit. Endlich muß der Arsennachweis in den geschädigten Leberpartien positiv sein. Nur bei Zutreffen sämtlicher drei Punkte ist eine Salvarsanschädigung anzunehmen. JAFFÉ hat sich gegen die Verwertbarkeit dieser Kriterien gewendet und führt unter Hinweis auf einen selbst beobachteten Fall an, daß das Zusammentreffen von Injektion und akuter gelber Leberatrophie oft ein rein zufälliges sein kann; das Alter von pathologisch-anatomischen Veränderungen zu bestimmen, ist außerordentlich schwierig und zeitliche Differenz von Wochen wohl nicht zu erkennen. Im Tierversuch gelang es nicht, durch Salvarsan das Bild der akuten gelben Leberatrophie auszulösen. S. WEISS stellte Versuche an Katzen in dieser Richtung mit negativem Ergebnis an. Daß in der Leber sich nach Salvarsanapplikation Arsen findet, ist höchst wahrscheinlich und ist wiederholt auch ohne akute gelbe Leberatrophie in größerer Menge als in den anderen Organen nachgewiesen worden (ULLMANN, E. FRÄNKEL und W. ULRICH). Von 200 mg retiniertem As fanden letztere 60 mg in der Leber allein.

Wenn wir die verschiedenen Beobachtungen und Befunde zusammenfassen, so ist zu sagen, daß die *akute gelbe Leberatrophie mit dem Salvarsan oder seiner Arsenkomponente in keinen Zusammenhang zu bringen ist. Dafür spricht der pathologisch-anatomische Befund, der in jeder Weise ein gleiches Bild bietet wie bei Fällen, die nicht mit Salvarsan behandelt wurden. Unter den ätiologischen Momenten ist die Lues verschiedenen anderen Infektionskrankheiten gleichzustellen.* Eine allgemeine Zunahme der akuten gelben Leberatrophie ist nicht bewiesen und die mancherorts aufgetretene Häufung ist am besten mit infektiösen Ursachen zu erklären. Selbst eine perzentuelle Zunahme würde noch nicht in dem Sinne sprechen, daß das Salvarsan hierfür verantwortlich zu machen ist, da durch Ernährungsverhältnisse eine Schädigung der Leber nicht nur hypothetisch anzunehmen, sondern auch durch WEBERs Untersuchungen objektiv festgestellt wurde, ebenso eine Zunahme der Leberaffektionen im allgemeinen. Als feststehend ist zu betrachten, daß die akute gelbe Leberatrophie keine einheitliche Erkrankung darstellt. [BANGE (zit. nach HART), E. FRAENKEL, G. B. GRUBER, HERXHEIMER, SEYFARTH, STRAUSS, UMBER].

Nephritis.

Nierenentzündungen wurden nur in der ersten Zeit der Salvarsanverwendung und auch da nicht häufig beobachtet (NANTA, TUCKER). Über die Einwirkung der Salvarsanpräparate auf die Niere liegen eine Reihe von Untersuchungsergebnissen vor. Tierexperimente stellten ALWENS, W. WECHSELMANN und A. LÖWY u. v. a. an. ALWENS fand bei Kaninchen nach allerdings großen Dosen eine Nierenreizung, die der Gruppe der vasculären Nephritiden (SCHLAYER) zuzuzählen war. WECHSELMANN und LÖWY kommen auf Grund ihrer Kaninchenversuche zur Ansicht, daß durch Quecksilberverwendung die Niere dem Salvarsan gegenüber an Widerstandskraft wesentlich verliere. SCHMIDT's Versuche ergeben ebenfalls im Tierversuch eine die Gefäße betreffende Schädigung bei Injektion von *toxischen* Salvarsandos. Reizung der Niere sah SCHLASBERG

fast stets nach Salvarsan. Er macht darauf aufmerksam, daß die Eiweißuntersuchung nicht genüge, sondern immer nach Cylindern gefahndet werden muß, da der toxische Effekt des Salvarsans auf die Niere sich in einer Cylindrurie äußert. *Die Mehrzahl der Autoren konnten aber, wie SIDLICK u. MALLAS keine schädliche Wirkung der Salvarsanpräparate auf die Niere finden.* Die Fälle, bei denen Nierenentzündung beobachtet wurde, weisen meist schon bei früheren Salvarsaninjektionen Zeichen von Intoleranz auf. So beschreiben A. LEMIERRE, ETIENNE, BERNARD und A. LAMBLING einen Fall, der auf die Injektion von 0,3 Novarsenobillon mit Kopfschmerzen und Fieber reagierte und der trotzdem weiter mit höherer Dosis behandelt wurde. Dieser Injektion folgten profuse Schweiß, Brechreiz und Schmerzen in der Nierengegend mit 36stündiger Anurie. Im Harn waren reichlich Erythrocyten, granuliert Cylinder bei reichlicher Albuminurie nachweisbar. *Als Symptome, die auf das Salvarsan als Ursache hinweisen, bezeichnet er die starke Schmerzhaftigkeit und die heftige Blutung.*

Schädigungen des Zentralnervensystems.

Gleichzeitig haben ALMKVIST, B. FISCHER und KANNENGIESSER im Sommer 1911 zum ersten Male über schwere cerebrale Erscheinungen nach intravenöser Salvarsaninjektion berichtet. Die Dosierung war bei den drei Fällen keine übermäßige (ALMKVIST 0,6, FISCHER zweimal 0,4 in etwa achtwöchigem Intervall, KANNENGIESSER zweimal 0,5 mit 14 tägiger Pause). Das Krankheitsbild, das sich bei diesen Fällen entwickelte, zeigte im Verlauf und im Ende weitgehende Übereinstimmung. Bei sämtlichen Fällen trat nach schweren cerebralen Erscheinungen alsbald der Tod ein (3—6 Tage nach der Injektion). Gleichartige schwere Zwischenfälle wurden in der Folgezeit wiederholt beobachtet, u. a. von ASSMANN, BRANDENBURG, BRUHNS und LÖWENBERG, FAHR, FRANK, FR. FRÜHWALD, GILBERT (nach intramuskulärer Injektion von 0,2 Salvarsan bei einem dreijährigen Kind mit spezifischer Meningitis), HAHN und FAHR, HAGERTY, HAMMER, HENNEBERG, HIRSCH, AUG. HOFFMANN, ED. HOFMANN, HÜLST, JAKOB, O. JERSILD, JORDAN, KERL, KLIENEGER, KOHRS, LESSER, LIS-SAUER, M. MÜLLER, NEUSTADT, CH. POST, REIF, SCHMORL, SIROTA, SPIETHOFF, SUSSIG, WECHSELMANN, WOENCKHAUS, v. ZUMBUSCH u. v. a.

Die klinischen Erscheinungen, unter denen diese Zwischenfälle, die als *Encephalitis hæmorrhagica* oder als *Purpura cerebri* aufgefaßt wurden, verlaufen, zeigen viele gemeinsame Züge. Die ersten Anzeichen setzen gewöhnlich 3—5 Tage, selten unmittelbar nach einer intravenösen Salvarsaninjektion ein. Es kann sich das Krankheitsbild ausnahmsweise im Anschlusse an die erste Injektion anschließen, gewöhnlich tritt es aber erst nach wiederholter, am häufigsten nach der zweiten Injektion auf. Die Zwischenräume zwischen den Einzelinjektionen können in weiten Grenzen schwanken (siehe TACHAU), ebenso können auch die Zeitintervalle zwischen dem Auftreten der ersten Beschwerden und der letzten Salvarsaninjektion ausnahmsweise mehrere Wochen betragen (SCHMORL beobachtete ein Einsetzen der Schädigung zehn Wochen nach der letzten Salvarsaninjektion). Zu den einleitenden Symptomen zählen Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit; häufig folgen rasch Verwirrungs- und Dämmerzustände, die Patienten zeigen Angstgefühle, klagen über Mattigkeit und bisweilen über gesteigerte Geräuschempfindlichkeit (W. SCHOLTZ und E. RIEBES), nicht selten ist ein verstörtes Wesen bei ihnen zu beobachten. Die Temperaturen können hierbei normal bleiben; nicht selten sind Schüttelfröste in den Krankengeschichten vermerkt. Unter Zunahme der psychischen Störung, die bis zu vollkommener Apathie vorschreiten kann, treten zumeist Krampfstände in den Vordergrund des Krankheitsbildes. Es finden sich alle Grade von motorischer Unruhe,

Zittern, Abwehrbewegungen, besonders Greifen gegen den Kopf, Zuckungen bis zu schwersten epileptiformen Krämpfen. Die Krampfstände wiederholen sich im weitem Verlauf in immer kürzer werdenden Intervallen, und im Koma erliegen die Patienten gewöhnlich einem solchen Anfall. Unter den spastischen Zuständen finden sich Trismus, Nackenstarre, spastische Contracturen, Opisthotonus, eingeschlagene Daumen oft verzeichnet. Während der Anfälle besteht zuweilen hochgradige Cyanose oder aber auch Blässe des Gesichtes. In anderen Krankheitsfällen finden sich hauptsächlich Lähmungserscheinungen. Paraplegien, Sensibilitätsstörungen mit oder ohne Symptome von seiten der Blase. Auch Sprachstörungen wurden bisweilen beobachtet (MÜLLER). Die objektiven Untersuchungsergebnisse sind nicht einheitlich. Die Reflexe können fehlen, herabgesetzt oder auch gesteigert sein. Das BABINSKISCHE Phänomen, der Cornealreflex ebenso wie die Pupillenreaktion zeigen kein konstantes Verhalten. Ziemlich häufig sind Symptome von seiten des Auges; Flimmern, Doppelsehen, seltener Strabismus, bisweilen Déviation conjugée sind beschrieben.

Die Atmung ist zumeist beschleunigt und zeigt gewöhnlich gegen das Ende CHEYNE-STOKESSCHEN Typus. Der Tod erfolgt nach wenigen Tagen unter Bewußtlosigkeit. In seltenen Fällen wurde ein mehr protrahierter Verlauf beobachtet, der sich sogar auf Monate erstrecken kann. Aus der Art des Einsetzens läßt sich kein Schluß auf den weiteren Verlauf ziehen. Nicht immer folgt stürmischen Beginn ein letales Ende.

In einer Reihe von Fällen (BALLENGER und ELDER, BOLES, FELDMANN, GILBERT, HERRMANN, HOFFMANN und JAFFÉ, JADASSOHN, KLEWITZ, LÖHE, LOTTMANN, LÜCKEN, MANN, MÄRZ, PERKEL, ROSCHER, SIMON, SPIETHOFF, WERTHER u. a.) trat trotz kurzdauernder schwerer Störung von seiten des Zentralnervensystems Heilung ein. In seltenen Fällen gelangte die Krankheitsentwicklung zum Stillstand, und die gesetzten Schädigungen blieben weiterhin konstant. In manchen Fällen scheint der Prozeß abortiv zu verlaufen. Darauf weist folgende Beobachtung meiner Privatpraxis:

Bei einer 45 jährigen Frau S. B. traten während einer reinen Neosalvarsankur, die nur mit kleinen Dosen (0,15—0,2 Neosalvarsan) durchgeführt wurde und die wegen einer interkurrenten Grippe 4 Wochen unterbrochen werden mußte, sieben Stunden nach der neunten Neosalvarsaninjektion (Dosis I) Erbrechen und Vernichtungsgefühl auf. Als bald folgten Krämpfe in den Extremitäten, besonders in den Armen, und eine etwa $\frac{1}{4}$ stündige Bewußtlosigkeit. Fieber bestand nicht. Der Anfall wiederholte sich ungefähr gleichverlaufend nach 2 Stunden. Die objektive Untersuchung ergab nach Abklingen des Anfalles außer lebhafter Steigerung der Sehnen-Reflexe nichts Abnormes. Durch Bettruhe von einigen Tagen erholte sich die Patientin wieder vollkommen.

Alle angeführten Symptome sind als Folgen der schweren Schädigung des Zentralnervensystems zu erklären, und die Differenzen im klinischen Bild sind zum Teil auf die verschiedene Akuität des Krankheitsprozesses, zum Teil auf die Lokalisation der Krankheitsherde zu beziehen.

Über eine Reihe von Fällen dieser Art liegen genaue Sektionsbefunde vor. Eine übersichtliche Zusammenstellung darüber gibt HART in einem Sammelreferat. Bei den Sektionen haben sich zwei Momente als fast stets wiederkehrende Befunde ergeben, und zwar erstens ein *starkes Ödem der Hirnsubstanz* und zweitens *kleinste, flohstichartige Blutungen*. Bisweilen findet sich nur das Ödem der Hirnsubstanz (TROISFONTAINES, CARAVEN u. a.) und MILIAN erachtet es als so bedeutungsvoll, daß er den gesamten Symptomenkomplex als „seröse Apoplexie“ bezeichnet. Auch STÜHMER hält das Ödem für das primäre und wichtigste Moment, zumal er in einem Falle bei Trepanation eine hochgradige Schwellung des Gehirnes sah, die bei der Sektion nicht mehr in diesem Ausmaße nachzuweisen war, und glaubt, daß die Blutungen erst sekundär zur Entstehung kommen — eine Meinung, der auch MÜHLPFORDT, entsprechend seiner Auffassung

über die Ursache der Salvarsanschädigungen überhaupt, beistimmt. JAFFÉ vermutet, daß auch bei den Fällen, bei denen die Sektion nur ein Ödem ergab, genauere Nachforschungen das Vorhandensein von kleinen Erweichungsherden im Anschluß an Gefäßwandschädigungen hätten ergeben können, da er selbst solche Befunde bei derartigen Fällen erheben konnte. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sind außer dem hochgradigen Ödem reichlichst kleinste, miliare Blutungen vorgefunden worden. Als *Prädilektionsstellen* dieser Blutungen haben sich *der Balken, die weiße Substanz der Hemisphären, Großhirnganglien und die Brücke* herausgestellt. Selten ist das *Kleinhirn* wie im Falle M. MÜLLER mitbefallen; die Rinde ist meist frei. Punktförmige Blutungen der Hirnhäute wurden gelegentlich beobachtet (SCHESTOPAL). Treten die Blutungen an umschriebenem Gebiet in reichlicher Zahl auf, so kann es zu weitgehender Zerstörung von Hirnsubstanz kommen (rote Erweichung). Solche Herde finden sich besonders im Bereich der Brücke (HART, CEELEN) oder in den Großhirnganglien (DIETRICH). Fern von diesen Blutungen finden sich kleinste Erweichungen. Fast stets ist die Anordnung der pathologischen Veränderungen symmetrisch.

Von diesem Typus abweichende Befunde erhoben WECHSELMANN und BIELSCHOWSKY bei zwei Fällen, die unter den Erscheinungen der Encephalitis haemorrhagica ad exitum kamen. Sie fanden zellige Infiltration der Tela und des Plexus chorioideus, starke Beteiligung der kleinen Venen, Hyperämie aller Gefäße, Thrombenbildung, kleine Blutungen verschiedenen zeitlichen Ursprunges, Venenverschluß durch junges Bindegewebe, viele Corpora amylacea und Konkremente, teilweise Thrombose der Venae internae und terminales, also „ausgedehnte Capillar- und Venenthrombosen im engsten Zusammenhang mit entzündlichen Veränderungen und thrombotischen Vorgängen in der Tela chorioidea des III. Ventrikels und den dazugehörigen Plexus chorioidei des III. Ventrikels und der Seitenventrikel“. Da sie im Bereiche der thrombotisierten Gefäße Zeichen einer älteren, wahrscheinlich luetischen Entzündung vorfanden, meinen sie, daß durch das Salvarsan reaktive Entzündungsvorgänge ausgelöst wurden, die dann zu Endothelschädigung, Stase und Thrombose führten.

Trotzdem bei den späteren Sektionen auf diese Momente besonders geachtet wurde, konnten CHIARI, DIETRICH, FAHR, HENNEBERG, NEUSTADT, REIF, SCHMORL u. a. die Befunde nicht bestätigen. Es kann daher der Meinung WECHSELMANNs, daß alle Hirntodesfälle nach Salvarsan auf einer Thrombose der Vena magna Galeni beruhen, in dieser verallgemeinernden Fassung, was JAFFÉ besonders betont, nicht beigestimmt werden.

Außer den Blutungen im Bereiche des Zentralnervensystems wurden gelegentlich auch kleine Blutungen in der Serosa des Darmes, des Herzens und der Bronchien beobachtet (FRANK, GAUCHER, HOFMANN). Eine ausgedehnte Ponsblutung beschreibt HENNEBERG und erklärt sich ihr Entstehen durch reichlichste Blutungen per diapedesin oder damit, daß die Gefäßwand in den durch Stase entstandenen nekrotischen Herd einbezogen und zum Bersten gebracht wurde. Obwohl HENNEBERG das Fehlen von anderweitigen Gefäßveränderungen, das jugendliche Alter, den ungewöhnlichen Sitz der Blutung gegen ein zufälliges Zusammentreffen mit einem apoplektischen Insult anführt, so lassen doch verschiedene Momente, vor allem die Angabe, daß die nicht luetische Patientin schon 14 Tage vor der Injektion mit fieberhaften Lungenerscheinungen erkrankt war, sowie die bei der Sektion konstatierte Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels und die interstitielle Nephritis auch eine andere Deutung des Falles zu.

Die histologischen Untersuchungen haben an jenen Stellen, die makroskopisch keine wesentliche Alteration aufwiesen, ein Ödem der Hirnsubstanz

und der Pia, sowie Austritt von roten Blutkörperchen und stellenweise Endothelschädigung ergeben. Letztere findet sich besonders im Bereiche der sog. *Ringblutungen*. Hier ist, wie HART ausführt, das Endothel gequollen oder nekrotisch, zuweilen verfettet (LISSAUER). In dem Gefäßlumen sind hyaline Pfröpfe. Um das Gefäß herum liegt eine nekrotische Zone, in deren Mitte das Gefäßrohr oft nur mehr schwer zu erkennen ist. Rings um den Herd legt sich schalenförmig die Blutung. Außer den hyalinen Thromben sind zarte Fibrinsterne (DIETRICH), Gerinnungszentren zu beobachten. Das ganze Gebiet ist stark ödematös, die präcapillaren Arterien und die Capillaren sind erweitert und mächtig gefüllt.

Die Ansichten über die *Entstehung der Ringblutungen* sind nicht einheitlich. M. B. SCHMIDT hält die Blutung für eine per diapedesin durch vorübergehende Gefäßspasmen zustande gekommene und meint, daß die roten Blutkörperchen durch nachfolgenden Exsudatstrom abgeschwemmt würden. DIETRICH u. a. nehmen eine direkte Endothelschädigung und die Bildung kleiner anämischer Infarkte an. Die Ursache der Blutung hingegen sieht DIETRICH in allgemeiner Kreislaufstörung. Durch diese kommt es gleichzeitig oder nachdem die Gefäßläsion eine Gewebsschädigung ausgelöst hat, nicht aus Gefäßen der Umgebung, sondern aus einem angrenzenden Teil des primär geschädigten Gefäßes per diapedesin zur Ringblutung. Die Annahme, daß der Blutung mehr sekundäre Bedeutung zuzumessen ist, findet eine Stütze in den Befunden von Erweichungsherden ohne Blutungen. Solche beobachtete SCHMORL mit weitgehender Schädigung von Nerven- und Gliagewebe. Auf frühe Entwicklungsstadien derartiger Herde wies JAKOB. Er fand außer dem Hirnödem an circumscribten Stellen der tieferen Rinde, des Markes und der basalen Stammganglien „Reaktionsvorgänge, die auf ein anderes pathologisches Geschehen im Gehirn hindeuten: An ganz lokal begrenzten Partien beginnt sich die Glia im Sinne der amöboiden Glia ALZHEIMERS umzuwandeln, ihre Kerne schrumpfen, nehmen runde, zum Teil eingekerbte Formen an und färben sich auffallend dunkel mit Toluidinblau, während die plasmatischen Strukturen bei Anwendung von sauren Farbstoffen die charakteristischen amöboiden Aufquellungserscheinungen zeigen. Es ist zu betonen, daß sich diese Gliaveränderungen zumeist erst ganz im Beginne ihrer Entwicklung im Sinne der präamöboiden Umwandlung (ROSENTHAL) befinden. Die Ganglienzellen zeigen sich an solchen Stellen aufs schwerste degeneriert ... im Mark ist an den entsprechenden Partien ein akuter Zerfall von Achsen-cylindern und Mark nachzuweisen“. Die Blutungen faßt er als unabhängig von diesem Prozeß auf.

Histologisch treten in den Vordergrund: *Endothelveränderungen, Thrombosierung der Gefäße und Nekrosen, sowie zumeist reichliche Blutungen, während Zeichen einer Entzündung fehlen* (LISSAUER). Bestehen Zellanhäufungen, dann sind diese sekundär „und lassen mit Sicherheit einen entzündlichen Vorgang ausschließen“ (HART). Es erscheint daher, daß die von M. B. SCHMIDT vorgeschlagene Bezeichnung „*Purpura cerebri*“ der früheren Benennung der Affektion als Encephalitis haemorrhagica vorzuziehen ist; endgültig sind aber die Akten, ob es sich bei der in Rede stehenden Affektion um eine echte Entzündung handelt oder nicht, noch nicht geschlossen.

Analoge pathologisch-anatomische Veränderungen wie im Gehirn wurden auch im Rückenmark, und zwar entweder ausschließlich in diesem (WOLFF und MULZER, pathologischer Befund, CHIARI) oder gleichzeitig mit cerebralen Herden beobachtet. Auch im Rückenmark finden sich die gleichen graduellen Unterschiede von reinem Ödem (FRÜHWALD) bis zu reichlichen Blutungen (FRANK) und Nekrosen (BUSSE und MERIAN, SCHMORL, CHIARI). Die bei der *Purpura cerebri* beschriebenen Ringblutungen findet HERZOG an verschiedenen Stellen der weißen Substanz des Rückenmarkes. In zahlreichen kleinen Blutgefäßen

und Capillaren sind Fibrinthromben. Im Anschluß daran finden sich zum Teil ganz frische, aus gequollenen Achsencylindern bestehende Erweichungsherde, in den älteren Herden sind bereits Fettkörnchenzellen und Gliawucherung nachweisbar. Auch bei den Veränderungen im Rückenmark wird betont, daß die Veränderungen nicht den Charakter der Entzündung, sondern den der Nekrose zeigen. CHIARI hebt bei dem von WOLFF und MULZER beobachteten Fall besonders hervor, daß die kleinzellige Infiltration um die Gefäße als sekundär aufzufassen ist, und daß er keine Anhaltspunkte für eine „Myelitis im Sinne eines primären exsudativen Prozesses“ gewinnen konnte. Nur OSEKI MITSUHISA fand in seinem Falle neben schweren, auf Gefäßschädigung zurückzuführenden Nekrosen an anderen Stellen, und zwar ganz unabhängig davon einen entzündlichen Prozeß.

Ausschließliche Lokalisation im Rückenmark oder das gleichzeitige Bestehen von cerebralen Herden wurde durch klinische Untersuchung oder durch pathologisch-anatomischen Befund in den Fällen von BAYET, BRUHNS, BUSSE-MERIAN, FRANK, FRIEDRICH, FRÜHWALD, HERZOG, OSEKI MITSUHISA, SCHMORL, SOCIN, SPIETHOFF, WOLFF und MULZER konstatiert. Im Falle SOCIN begann das Krankheitsbild mit den Symptomen der Encephalitis, die sich im weiteren Verlaufe rückbildeten, während die Erscheinungen der Rückenmarksläsion bestehen blieben. Nur hier wurden bei der ein Jahr später vorgenommenen Sektion anatomische Veränderungen nachgewiesen. Auch in den Fällen von FRANK (I) und SPIETHOFF beherrschten die Symptome der Encephalitis haemorrhagica das Krankheitsbild. In der Mehrzahl der Fälle aber verlief die Erkrankung unter dem Bilde einer Myelitis (Querschnittsläsion).

Wenn auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen mit einer bestimmten Regelmäßigkeit bei den schweren Schäden des Zentralnervensystems sich in ziemlich gleicher Form und Ausbreitung vorfinden, so ist andererseits doch feststehend, daß *dieselben Befunde auch bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten und Intoxikationen* beobachtet werden. Das heute schon vorliegende Tatsachenmaterial läßt erkennen, daß sich HENNEBERGS Erwartungen, aus den Lokalisationsstellen auf die Natur des schädigenden Agens schließen zu können, nicht erfüllen dürften. Da eine große Anzahl von Hirntodesfällen kombiniert behandelt wurde, war es naheliegend zu untersuchen, ob nicht das Quecksilber ebenfalls Veränderungen im Sinne einer Encephalitis haemorrhagica hervorrufen könnte. Die Ergebnisse der Literaturdurchsicht sind ziemlich spärlich. KRAUS vermerkt nur nebenbei im Sektionsprotokoll seines Falles das Bestehen eines Gehirnodems. Auch der Fall LASERRE ist wenig überzeugend, da bei dem Patienten mit alter Lues schon vor der Quecksilberbehandlung epileptiforme Krämpfe bestanden. Wichtiger ist der von PÖTZL und SCHÜLER beobachtete Fall, bei dem wohl auch schon vor der Quecksilberbehandlung anfallsweise Krampfstörungen in der Krankengeschichte vermerkt sind, jedoch folgte den Quecksilberinjektionen die Verschlimmerung im Zustand so unmittelbar, daß bereits aus dem klinischen Befunde ein ursächlicher Zusammenhang nicht zu verkennen war. Die Sektion des Falles ergab zwei voneinander unabhängige Veränderungen, und zwar einerseits solche im Sinne einer cerebralen Lues, andererseits Erscheinungen, die für eine Encephalitis haemorrhagica sprachen. Es bestand hochgradige Hyperämie und Schwellung des Gehirnes, Schwellung der Endothelzellen der kleinen Gefäße und zahlreiche punktförmige, flohstichartige Blutungen, am reichlichsten in dem linken Matschen und gequollenen Linsenkern, in geringerer Zahl im Bereich des Uncus, im Globus pallidus, Putamen und Nucleus caudatus. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte die miliaren Blutungen und ergab an manchen Stellen Gewebsreaktion, Proliferation an den Gliazellen und Neubildung von relativ zartfaseriger Glia. Auch JAFFÉ erwähnt kurz, daß er während der Kriegszeit

eine Encephalitis haemorrhagica nach reiner Quecksilberbehandlung auftreten sah.

Es ergibt sich aus diesen Beobachtungen, daß auch *das Quecksilber ganz ausnahmsweise ein klinisch und pathologisch-anatomisch als Encephalitis haemorrhagica aufzufassendes Krankheitsbild auslösen kann.*

Komplizierter liegen die Verhältnisse, wenn die ätiologische Bedeutung des Salvarsans in Erwägung gezogen wird. Es kann bei diesen Präparaten das schädigende Agens einerseits im Arsen, andererseits in der organischen Komponente gesucht werden. BRANDENBURG, BUSSE, MERIAN, CHIARI, DREYFUSS, FAHR, HULST, KOHRS, LUBE, OBERMILLER, SCHMORL u. v. a. fassen *die Schädigungen des Zentralnervensystems und zwar Einige mit großer Bestimmtheit, Andere mit Reserve als Arsenintoxikationen* auf. Die beim Tier bei Arsenvergiftung erhobenen Befunde sind mit den pathologisch-anatomischen Veränderungen der Encephalitis haemorrhagica nicht zu vergleichen, da sie vorwiegend die graue Substanz des Zentralnervensystems betreffen, während bei den Schädigungen nach Salvarsan gerade die weiße Substanz bevorzugt erscheint. So fand POW, der Hunde mit Arsen, Blei und Quecksilber vergiftete, daß alle diese Gifte vorerst die Gefäße der grauen Substanz und erst spät die der weißen Substanz in Mitleidenschaft ziehen. In der grauen Substanz beobachtete auch KREYSSIG bei Arsenvergiftung capillare Blutungen. Blutplättchenthromben fand HEINZ bei arsenvergifteten Hunden in den Capillaren, wenn er die Tiere mit Pepton vorbehandelte, dagegen in den Venen und Arterien, nie aber in den Capillaren, wenn diese Vorbehandlung unterblieb. Diesen Unterschied erklärt er sich damit, daß für die Thrombenbildung eine bestimmte Weite des Gefäßlumens notwendig ist. Ist das Lumen zu eng, dann kann eine Thrombenbildung nicht erfolgen. Diese Beziehung der Gefäßweite zur Thrombenbildung ist hervorzuheben, da RICKER und KNAPE der Gefäßerweiterung für das Auftreten der Veränderungen nach Salvarsan besondere Bedeutung beimessen.

Bekannt ist, daß beim Menschen die perakute Arsenvergiftung, wenn auch selten, in der cerebrospinalen Form (Asphyxia arsenicalis) auftreten kann (HULST). Man findet hierbei ein Ödem des Gehirns und eine Hyperämie der weichen Hirnhäute. „Vermehrung und Verbreiterung der Blutpunkte auf der Schnittfläche des Gehirns und seiner Häute ist ein weiterer, nicht gar so seltener Befund der Vergiftung“ (GROTE, Inaug.-Diss.). Als foudroyante Form der Arsenvergiftung faßt auch LUBE die Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsan auf und führt sie auf akute Gefäßlähmung zurück. Daß diese Form der Arsenvergiftung äußerst selten ist, ergibt sich daraus, daß in der Literatur sich nur ein Fall (SCHMORL) findet, bei dem nach Vergiftung mit Solut. arsen. Fowl. klinisch und pathologisch-anatomisch die gleichen Erscheinungen wie bei der Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsan zu beobachten waren.

Zumeist leiten das Krankheitsbild der Arsenvergiftung, selbst wenn sich später nervöse Schädigungen einstellen, gastrointestinale Störungen ein (ERLICKI und RYBALKIN). *Es gilt demnach für das Arsen dasselbe wie für das Quecksilber. In seltensten Ausnahmefällen kann auch das Arsen das Krankheitsbild und den pathologisch-anatomischen Befund einer Encephalitis haemorrhagica hervorrufen. Für eine Erklärung der Mehrzahl der Hirntodesfälle können die Wirkungen dieser beiden Gifte nicht herangezogen werden.*

Bevor auf die Erwägungen, ob und auf welche Weise das Salvarsan als solches die Zwischenfälle des Zentralnervensystems hervorruft, eingegangen wird, sollen vorerst die mit Salvarsan im Tierversuch erzielten Ergebnisse besprochen werden: E. HOKE und J. RIHL beobachteten nach Salvarsan eine Herabsetzung des Blutdruckes und führen diese (im Gegensatz zu den späteren Versuchen LUTHLENS) nicht vorwiegend auf eine primäre Herz-

schädigung zurück. Die Hauptursache für die Störung im Bereich der Kreislauforgane ist in erster Linie die Salvarsanwirkung auf das zentrale, in zweiter Linie auf das periphere Nervensystem. Die geringste Bedeutung kommt der direkten Herzschädigung zu. Gleichfalls Blutdrucksenkung nach Injektion von 10–14 ccm einer 2% Salvarsanlösung konnte KIONKA bei Kaninchen (1500–2500 g Körpergewicht) beobachten. *Die Tiere* gingen nach $\frac{3}{4}$ Stunden zugrunde (die Arsenmenge betrug 0,04 g *pro Kilogramm*). Bei höheren Salvarsandosen (70 mg pro kg Körpergewicht) fand KOCHMANN bei Hunden und Kaninchen nach intravenöser Einverleibung länger dauernde Eiweiß- und Zuckerausscheidung. Die Steigerung der Dosis auf 100 mg wirkte letal. Es zeigten sich bei der Sektion der Tiere schwere Veränderungen im Magendarmtrakt, wie Ulcerationen der Magenschleimhaut und hämorrhagische Entzündung im Colon. Die Magenveränderungen führt er auf Thrombosen zurück. Bei 200 mg pro kg Körpergewicht trat der Tod sofort ein. Die Sektion ergab keinen pathologischen Befund. Er hält die von ihm beobachteten Schäden für den Ausdruck einer typischen Arsenvergiftung und hebt hervor, daß viel größere Mengen von Arsen, wenn sie im Salvarsan, als wenn sie im Kal. arsenicum gegeben werden, im Tierversuch erst letal wirken. Es entsprechen 34 mg Arsen im Salvarsan 4,56–5,3 mg im Kalium arsenicosum.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Salvarsan und des anorganischen Natrium arsenicosum stellte LUTHLEN an und fand bei Salvarsanvergiftung Contraction der Gefäße, Herabsetzung des Blutdruckes infolge primärer Herzschädigung; Arsenik hingegen führt zu Erweiterung der Gefäße bei fehlender Herzschädigung. Es ist daher, wie er meint, die Salvarsanvergiftung nicht als Arsenwirkung aufzufassen, sondern das Salvarsan in seinem chemischen Aufbau als solches ist die Ursache der Intoxikation. Diese Annahme steht im Gegensatz zur Meinung HOKE und RIHLS, sowie KOCHMANNs, die die Salvarsanvergiftung einer Arsenschädigung gleichsetzen. Besonders bemerkenswert sind LUTHLENS Resultate, die er bei Tieren erhob, die vorher geschädigt worden waren. So bestrahlte er Mäuse mit Röntgen und konnte konstatieren, daß sie die folgende Salvarsanapplikation viel schlechter vertrugen. MARBURG konnte bei diesen Tieren Veränderungen nachweisen, die vollkommen einer Encephalitis haemorrhagica entsprachen. Geringere Toleranz dem Salvarsan gegenüber ergab sich auch, wenn durch Sublimat Nierenschädigungen gesetzt worden waren. Da von etwa 100 Kaninchen keines durch Salvarsan zugrunde ging, wenn es nicht vorher geschädigt wurde, so meint LUTHLEN, daß bestehende Schädigungen des Herzens, besonders aber der Nieren und der Gefäße für die erhöhte toxische Wirkung des Salvarsans verantwortlich zu machen seien. Auf gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Salvarsan nach Nierenschädigung weisen auch die Experimente von ALWENS, WECHSELMANN und LÖWY. Blutungen im Zentralnervensystem beobachteten im Tierexperiment nach Salvarsanapplikation DOINIKOW, MARSCHALKÓ und VESZPRÉMI, RICKER und KNAPE. Mit hohen, zumeist letalen Dosen experimentierte DOINIKOW bei Kaninchen und fand punktförmige Hämorrhagien im Kleinhirn und größere Extravasate in der Pia neben starker Hyperämie. In der weißen Substanz waren aber Blutungen nur spärlich zu sehen. Thrombosen waren nicht vorzufinden. Die gefundenen Veränderungen entsprachen also vorwiegend nur einer Stauungshyperämie, wie sie auch bei verschiedenen anderen Intoxikationen auftreten. Veränderungen am Nervensystem hervorzurufen, gelang selbst nicht bei lang fortgesetzter Applikation von hohen Salvarsandosen.

Bedeutungsvoller sind die Ergebnisse der Tierexperimente von MARSCHALKÓ und VESZPRÉMI. Sie injizierten Kaninchen mit 0,11–0,12 Salvarsan intravenös. Nach 2–2 $\frac{1}{2}$ Tagen gingen die Tiere unter Krämpfen und Bewußtlosigkeit

zugrunde. Die Sektion ergab ähnliche Veränderungen, wie sie bei der Encephalitis haemorrhagica des Menschen vorgefunden werden, und zwar punktförmige Blutungen und hyaline Thromben bei vollkommenem Fehlen von entzündlichen Veränderungen. Die durch die Thrombose gesetzten Zirkulationsstörungen halten sie für die Ursache der Blutungen. Diese Befunde wurden unter besonderer Betonung des der Injektion folgenden freien Zeitintervalles von ASSMANN bestätigt. Im Gegensatz hierzu gelang es GRÄF nicht, wie ASCHOFF angibt, mit Salvarsan beim Tier Encephalitis haemorrhagica auszulösen. Weitere interessante Befunde dafür, daß der Zustand des Blutgefäßapparates von besonderer Bedeutung für das Auftreten der Salvarsanschädigungen ist, bringen die Untersuchungen von RICKER und KNAPE. Sie fanden, daß die Injektion von Salvarsan zu einer Änderung der Blutbahnweite im Pankreas und im Mesenterium des lebenden Kaninchens führt. Die Blutströmung wird verzögert. Wird der Ausführungsgang des Pankreas vor der Injektion unterbunden, dann treten nach der Injektion die Erscheinungen in verstärktem Maße auf. Sie können einen derart hohen Grad erreichen, daß es nicht nur zur Stase, sondern sogar zu hämorrhagischer Infarctierung kommen kann. Diese Erscheinungen führen sie auf eine Einwirkung des Salvarsans auf die Gefäßnerven zurück.

Unter den Tierexperimenten, die neue Gesichtspunkte in die Frage der Salvarsanwirkung bringen, sind die Untersuchungen von JAKOBSON und SKLARZ, die bereits an anderer Stelle besprochen wurden, und die von KRITSCHESKY, KRITSCHESKY und FRIEDE zu nennen. Schon früher wurde wiederholt versucht, die Auffassung, daß die Salvarsanschäden anaphylaktische Erscheinungen sind, auch experimentell zu belegen. Die Versuche J. AUERS ergaben ein negatives Resultat; hingegen gelang es SWIFT im Anschluß an die Versuche FRIEDBERGER und IROS, die das Auftreten einer Anaphylaxie nach Jod bei Meerschweinchen, die mit Jodtinktur und Serum vorbehandelt waren, beobachteten, ebenfalls beim Meerschweinchen nach einer intraperitonealen Vorbehandlung mit einem Gemisch von Meerschweinchenserum und Salvarsan durch eine vier Wochen später verabreichte intravenöse Injektion von Salvarsanserummischung typische anaphylaktische Erscheinungen auszulösen. Im Gegensatz hierzu stehen die Untersuchungsergebnisse von W. KOLLE, H. SCHLOSSBERGER und F. LEUPOLD. Sie finden in Übereinstimmung mit DANYSZ, daß das Vorlegen kleiner Dosen die Verträglichkeit gegenüber einer später injizierten größeren Salvarsanmenge wesentlich steigert. Um die Frage zu klären, ob diese Schutzwirkung auf Antianaphylaxie beruhe, stellten sie mit Meerschweinchen Versuche an, die aber ein negatives Resultat ergaben. Auch gelang es nicht, Meerschweinchen durch Injektion von Serum, das von Kaninchen stammte, die mit Salvarsan behandelt waren, passiv anaphylaktisch zu machen. Sie negieren daher entsprechend ihren Versuchsergebnissen, daß die anaphylaktischen Erscheinungen jenen nach Salvarsanapplikation gleichzustellen sind. Die Ursache der Salvarsanschädigungen sehen sie in Endothelveränderungen, die durch komplizierte physikalisch-chemische Vorgänge hervorgerufen werden. KRITSCHESKY und seine Schüler bringen nun abermals die Salvarsanschäden in einen, wenn auch nur losen Zusammenhang mit der Anaphylaxie, insofern als sie sowohl für Salvarsanschäden als auch für die Anaphylaxie und Serumkrankheit und auch für andere ähnliche Affektionen als Ursache chemisch-physikalische Veränderungen der Blut- und Gewebeskolloide ansprechen. Ihre Versuche stellten sie mit dem Arsol (russisches Salvarsan S. J. OSTROMYSLENSKI) an. Sie stellen die Komplementmenge vor und nach einer Salvarsaninjektion fest und schließen aus der Abnahme des Komplementes nach der Injektion auf eine Verminderung des Dispersionsgrades der Serummolloide. Grobe Änderung des Dispersions-

grades führt zu sichtbaren Präcipitaten mit Thrombenbildungen, geringgradige jedoch zu feinsten Präcipitaten, die nur durch besondere kolloid-chemische Methoden nachzuweisen sind. „Dieser Ausfall von Partikeln (einerlei welchen Dispersionsgrades) ist die Ursache der Salvarsanstörungen und der Todesfälle.“ Die Eigenschaft des Salvarsans, den Dispersionsgrad zu verringern kann durch „Neutralisation“ des Salvarsans aufgehoben werden. Diese Neutralisation kann entweder durch Serumzusatz *in vitro* und Abzentrifugieren der Präcipitate oder durch subcutane Applikation *in vivo* erzielt werden. Es zeigte sich, daß 90% von den mit neutralisierten Salvarsanmischungen injizierten Mäusen am Leben blieben, während die Kontrolltiere sämtlich eingingen, obwohl erstere oft 13- bis 16 mal höhere Salvarsandosens erhielten als die Kontrolltiere. Da die Salvarsaninjektionen bei gleichem Arsengehalt je nach der Reaktion der Lösung eine verschiedene Wirkung hervorrufen, so ist nicht der Arsengehalt, sondern ausschließlich die Änderung des Dispersionsgrades die Ursache der Salvarsanschädigungen. Diese Änderung des Dispersionsgrades liege aber der Anaphylaxie, der Serumkrankheit ebenso wie den Salvarsanschäden und ähnlichen Affektionen ursprünglich zugrunde. Bei der Sektion der eingegangenen Meerschweinchen und Kaninchen fanden sie starke Hyperämie in den Lungen; die Alveolen waren von Blut oder Serum erfüllt, die Alveolarwände sind zum Teil eingerissen, so daß große unregelmäßige Hohlräume zustande kommen. Im Herzen und in den großen Gefäßen sind Thromben. In der Herzmuskulatur finden sich mehr minder starke Blutungen. Bisweilen besteht eine Koagulation der Querstreifenssubstanz des Muskels (Verschwinden der Querstreifung). In der Leber sahen sie Hyperämie und Hämorrhagie bis zu völliger Gewebszerstörung. In der Niere ebenfalls Hyperämie und Hämorrhagie, jedoch ohne wesentliche Gewebszerstörung, bei hochgradiger Schädigung auch Nekrose. Betroffen sind einzelne Zellen oder größere Abschnitte der Tubuli contorti. Im Zentralnervensystem fanden sie Hyperämie und Hämorrhagie, jedoch keine Thromben, sondern nur Stase wie in den parenchymatösen Organen, hingegen aber „tiefgreifende Veränderungen“ der Ganglienzellen, Chromatolyse, Achromatose, Vakuolisierung, Zellkanalisation, dabei „intensive phagocytäre Reaktion“ von seiten der Gliazellen. Die pathologisch-anatomischen Befunde sind besonders hervorzuheben, da sie bereits ganz kurze Zeit (1—4 Minuten) nach der Injektion beobachtet wurden. Auch die Veränderungen in den Tubuli contorti sahen sie bereits 4—10 Minuten nach der Injektion. Auf Grund dieser Befunde schließen sie: „Gleich wie das Salvarsan *in vitro* eine sichtbare Veränderung des Dispersionsgrades erzeugt, so tritt auch *in vivo* in den Zellen des Tieres derselbe Prozeß ein; welcher in den Zellen der parenchymatösen Organe und in dem Herzmuskel als Protoplasmakoagulation (Eiweißdegeneration) in Erscheinung tritt, infolge Vermehrung des Dispersionsgrades und in den Ganglienzellen als Chromatolyse und Achromatose als Folge einer Verminderung des Dispersionsgrades. Endlich als höchsten Grad der Protoplasmadestruktion beobachten wir eine Nekrose in den parenchymatösen Organen und einen Zerfall der Ganglienzellen.“ L. W. KRITSCHESKY stellte ähnliche Versuche mit dem ebenfalls aus russischen Fabriken stammenden Neosalvarsan an, bestätigt auch bei diesem Präparat die vorstehenden Befunde und konstatiert, daß die physikalisch-chemische Aktivität des Neosalvarsans 25—50 fach geringer ist als die des Altsalvarsans.

Die zahlreichen Tierversuche haben keine restlose Aufklärung der Hirntodesfälle ergeben. Es ist dies um so weniger zu erwarten, als es sich bei den schweren Zwischenfällen doch glücklicherweise um äußerst seltene, der Salvarsanapplikation folgende Reaktionen handelt. Auch sind die beim Tier mit dem chemisch so labilen Präparat gewonnenen Ergebnisse nur mit besonderer Reserve

auf die menschliche Pathologie übertragbar, zumal sich auch beim Tier eine in breiten Grenzen schwankende Toleranz gegenüber den Salvarsanpräparaten ergeben hat. KOLLE, SCHLOSSBERGER und LEUPOLD heben diese Verhältnisse bei ihren Mäuseversuchen besonders hervor.

Zur *Erklärung der Hirntodesfälle* wurden von den einzelnen Beobachtern verschiedene Hypothesen aufgestellt. Es lassen sich hierbei drei Gruppen unterscheiden. Die erste spricht das *Salvarsan*, die zweite *Anomalien des Behandelten*, die dritte *eine Kombination von beiden* als Ursache der Schädigungen des Zentralnervensystems an.

Zur ersten Gruppe zählen jene Autoren, die ein gehäuftes Auftreten von Schäden nach Verwendung bestimmter Fabrikationsnummern beobachteten (REIF u. A.) und die demzufolge eine *mangelhafte fabrikmäßige Herstellung* des Salvarsans als Ursache ansehen. Sie fordern daher auf, die Fabrikzeichen der zur Injektion verwendeten Salvarsanpräparate zu notieren. Hierher gehören auch technische Fehler bei der Injektion oder abnorme Beschaffenheit der zur Lösung des Salvarsans verwendeten Flüssigkeit in chemischer oder bakteriologischer Hinsicht. Auf die bakterielle Verunreinigung des Wassers als Ursache der Schäden hat WECHSELMANN als Erster hingewiesen (*Wasserfehler*). Während anfangs selbst EHRlich und viele andere dem Wasserfehler eine besondere Bedeutung beimessen, wurde insbesondere durch die Tierversuche von MARSCHALKÓ und VESZPRÉMI, sowie durch die Versuche beim Menschen von ARZT und KERL, FINGER, LUTHLEN und MUCHA, NOBL, NOBL und PELLER, SIMON, STÜMPKE u. a. gezeigt, daß diese Einschätzung nicht zu Recht besteht, und *heute wird der Wasserfehler als Ursache von Salvarsanschäden fast nicht mehr erwähnt*; wenn auch gelegentlich durch verunreinigtes Wasser Fieber ausgelöst wird, wie dies E. URBACH beim Ampullenwasser *Amag* beobachten konnte, so ist doch eine Erklärung der verschiedenen Salvarsanschäden mit dem Wasserfehler im allgemeinen nicht gegeben.

Daß die *Höhe der Dosierungen* das Auftreten von Schädigungen begünstigt, ist allgemein erkannt und hat sich auch aus der Kölner Statistik ergeben. Daß sie aber nicht ausschließlich die Ursache ist, zeigen die Beobachtungen von Schäden des Zentralnervensystems nach allgemein üblichen, ja selbst nach kleinsten Dosen.

An diese Meinungen reiht sich die Ansicht jener Autoren, die die Schäden als *reine Arsenwirkung* auffassen, an. Auf die Wertung der diesbezüglichen Befunde wurde bereits in einem früheren Kapitel eingegangen. Da auch die Erklärung dieser Autoren, zumal die Schädigungen nur in einem kleinen Prozentsatz auftreten, ohne Annahme einer individuellen Empfindlichkeit und Intoleranz gegen Salvarsan nicht auslangt, so ist keine scharfe Grenze zwischen der zweiten und dritten Gruppe zu ziehen. Wenn DREYFUSS, der eine arsenotoxische und eine spirillotoxische Wirkung des Salvarsans annimmt, die Auslösung der arsenotoxischen Erscheinungen von dem Vorhandensein verschiedener begünstigender Faktoren abhängig macht, so scheinen diese letzteren gewichtiger als die Arsenkomponente des Salvarsans. Als solche, das Auftreten der Schädigung begünstigende Momente führt er an: Technische Fehler, mangelhafte Auswahl der zu behandelnden Kranken, Anwendung z. B. bei Graviden, Verhalten der Kranken nach der Injektion, latenter Mikrobismus, bedeutungsvolle endogene, übersehene oder unterschätzte dyskrasische Zustände des Organismus, schwere latente Erkrankung lebenswichtiger Organe, latente oder deutliche Quecksilbervergiftung mit Nierensperre, Überdosierung und anaphylaktoide Reaktionen. Die spirillotoxische Wirkung des Salvarsans ist nur die Ursache der cerebralen Schädigungen bei bestehendenluetischen Herden im Bereiche des Zentralnervensystems.

Zur zweiten Gruppe zählen jene Autoren, die in *vorübergehenden oder dauernden Veränderungen des Behandelten* einen Hauptfaktor der Schädigungen erblicken. Hierher gehören auch die Ansichten, die dahin gehen, daß die Ursache in individueller Überempfindlichkeit, Idiosynkrasie (LISSAUER, ZIELER) und Anaphylaxie (FISCHER) gelegen ist. Auch die Gleichstellung der Erscheinungen bei dem Hirntod mit denen der Serumkrankheit (STÜHMER) ist hier anzuführen. Alle in dieser Richtung geäußerten Meinungen fanden keine allgemeine Anerkennung, und gegen jede einzelne wurden begründete Einwände erhoben. Daß die Schäden zumeist nach wiederholter Injektion auftreten, spricht gegen die Annahme einer Idiosynkrasie (VON ZUMBUSCH), andererseits aber ist das, wenn auch seltene, Auftreten nach der ersten Injektion nicht mit der Annahme einer Anaphylaxie zu vereinbaren. *Endothelschädigung* durch die vom Salvarsan ausgeübte *Reduktion* nehmen MÜHLPFORDT und SCHUMACHER als Ursache der Schädigung an. Bestehende *Organschädigung* wurde wiederholt für die deletäre Wirkung des Salvarsans verantwortlich gemacht. Besonders WECHSELMANN betont die Bedeutung der *Nierenschädigung*, die er fast ausschließlich auf die Quecksilberwirkung bei kombinierten Kuren zurückführt, für die Encephalitis haemorrhagica. Das Bestehen von Nierenveränderungen findet sich wiederholt vermerkt; so gibt M. MÜLLER an, daß er Verfettung der Epithelien der Tubuli contorti beobachtete. SUSSIG fand akute Glomerulonephritis, mikroskopisch sah er starke Schwellung und Zellreichtum der Glomeruli, „die Schlingen verklumpt, sonst voll von polymorphkernigen Leukocyten . . . Das Epithel der Tubuli contorti trüb und geschwollen, zum Teil verfettet, das Epithel der Schleifen stark verfettet. In den Kanälchen spärlich hyaline Cylinder, Kalkkonkremente und Blut. Im Interstitium der Rinde kleine Infiltrate . . .“ Daß das Quecksilber und die damit zusammenhängende Nierenschädigung nicht ausschließlich die Ursache der Schädigung des Zentralnervensystems abgibt, zeigen die Fälle, die nur mit Salvarsan behandelt wurden, und bei denen sich doch die Störungen von seiten des Zentralnervensystems einstellen (BALZER und CONDAT, DREYFUSS, FRÜHWALD, HIRSCH, MARSCHALKÓ und VESZPRÉMI, QUEYRAT, RIECKE, SPIETHOFF und viele Andere).

Dafür, daß der Nierenschädigung nicht eine überragende Bedeutung für das Auftreten der Hirntodesfälle zukommt, sprechen die Befunde von klinisch und anatomisch einwandfreien Fällen von Schädigungen des Zentralnervensystems, bei denen die Nieren intakt gefunden wurden, andererseits ist aber nicht zu leugnen, daß in den Nierenaffektionen ein das Auftreten von Störungen von seiten des Zentralnervensystems begünstigendes Moment zu suchen ist. In diesem Sinne sind die Beobachtungen von gehäufterem Auftreten der Encephalitis haemorrhagica bei Graviden zu werten (FRÜHWALD, HERZOG, MÜLLER, METZ, NEUSTADT, REIF, WECHSELMANN, v. ZUMBUSCH). Wird eine Alteration der Niere schon durch die Schwangerschaft als solche oft bedingt, so ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die Applikation eines Medikamentes, das wie das Salvarsan an und für sich nierenreizend wirken kann, die Gefahr von Schäden infolge Funktionsbehinderung des Ausscheidungsorganes wesentlich vergrößert (PLAUT und viele andere). Nur bezüglich der Steigerung des Gefahrenmomentes und der sich daraus ergebenden Konsequenzen gehen die Ansichten auseinander. Während TOMASZEWski das Salvarsan bei Graviden für so gefährlich hält, daß er von seiner Anwendung überhaupt abrät, sehen BENARIO, FRÜHWALD, NEISSER, WECHSELMANN in der Gravidität nur eine relative Kontraindikation. SPIETHOFF beschränkt diese auf die zweite Hälfte der Schwangerschaft. Fast durchwegs empfehlen sie aber größere Vorsicht und Behandlung nur mit kleinen Dosen in großen Intervallen. Gerade mit Rücksicht auf den besonderen Wert einer gründlichen Behandlung der Syphilis in diesem Zustand für Mutter und

das zu erwartende Kind ist v. ZUMBUSCH nicht für eine Einschränkung der Salvarsanbehandlung, zumal er die Salvarsanapplikation, vorausgesetzt, daß die Nierenfunktion intakt ist, nicht für gefährlich hält. KERL hat bisher bei jeder graviden Luespatientin die Behandlung mit kleinen Salvarsandosens bis zu einer Gesamtmenge von 3—5 g Neosalvarsan durchgeführt und niemals eine Schädigung der Mutter oder der Frucht beobachtet. Die von WECHSELMANN gegebene Anregung zur Verhütung einer plötzlichen Überlastung der Niere, das Salvarsan bei Graviden nur subcutan zu injizieren, scheint weiterhin nicht befolgt worden zu sein. Bei den heute üblichen und notwendig befundenen Gesamtmengen dürfte die technische Durchführung dieser Methode auch auf nicht zu überwindende Schwierigkeiten stoßen. Das neue Präparat „Myosalvarsan“ dürfte sich für diese Zwecke recht gut eignen. Während fast allgemein die geringere Toleranz gegenüber dem Salvarsan während der Gravidität auf die Belastung der Niere zurückgeführt wird, nimmt BENARIO an, daß die durch die Schwangerschaft gesetzte Alteration der Nebenniere zu Störungen im Adrenalinhaushalt führt, und daß darin die Ursache der gesteigerten Empfindlichkeit gelegen ist.

Wie funktionelle und anatomische Veränderungen der Niere, so wurden auch solche der *Leber* für bedeutungsvoll erachtet. Anatomisch nachweisbare Veränderungen wurden nur selten gefunden (BUSSE und MERIAN, FAHR, FISCHER, HULST, KANNENGIESSER, SUSSIG u. a.). Zumeist wurden cirrhotische Erscheinungen konstatiert; so beobachtete SUSSIG histologisch zentrale Verfettung, spärliche kleine intraacinöse Blutungen, geringe Infiltration des etwas verbreiterten portobiliären Gewebes mit Lympho- und Leukocyten.

Die pathologischen Befunde der Leber sind viel zu inkonstant, um sie ausschließlich als ursächliches Moment der Schädigungen des Zentralnervensystems anzusprechen, wohl aber sind sie als ein Faktor zu werten, der gelegentlich das Auftreten von Salvarsanschäden begünstigt.

* Die gleiche Bedeutung kann in dem *latenten Mikrobismus* (RUHEMANN), sowie in zur Zeit der Injektion bestehenden oder vorausgegangenen Infektionskrankheiten erblickt werden. ED. HOFMANN verweist auf eine eitrige Angina seines Falles. Die Sektion ergab eine vereiterte linke Tonsille, kleine Eiterherde in der rechten Tonsille, außerdem im Mediastinum hyperämische und vergrößerte Lymphdrüsen. Wie die *Anginen*, so setzen *alle anderen fieberhaften Erkrankungen* die Toleranz des Organismus den Salvarsanpräparaten gegenüber herab. Geringere Salvarsanverträglichkeit wurde auch nach Abheilen von schweren Darmerkrankungen (Typhus, Ruhr usw.) beobachtet. Eine besondere Bedeutung wird der *Grippe* zugemessen (LOEB). Auch nach Überstehen der Erkrankung bleibt längere Zeit hindurch der Organismus dem Salvarsan gegenüber besonders empfindlich. MATZDORFF bemerkt in der Krankengeschichte seines Falles, bei dem nach Salvarsan sich eine schwere Affektion der Stammganglien einstellte, daß die Patientin kurz vor derluetischen Infektion eine schwere Grippe überstand. Da die Ursache der verminderten Toleranz gegen Salvarsan bei der Grippe in der durch sie gesetzten Gefäßalteration zu suchen ist, so unterstützt diese Tatsache die Meinung, die dahin geht, daß *Gefäßveränderungen* als solche, mögen sie angeboren oder erworben sein, die Ursache der Salvarsanschädigungen abgeben. Ebenso wie Infektionskrankheiten können auch chemische Noxen wie *Alkohol*, *Blei* usw. [ALMKVIST, BOLES (der Patient hatte vor 3 Monaten ein Delirium tremens durchgemacht), CAESAR, HART, KERL] die für Salvarsanschäden prädisponierenden Gefäßveränderungen auslösen. Auch Folgezustände nach Trauma und Gehirnerschütterung sowie Epilepsie zählen zu den begünstigenden Faktoren (KERL, KRUSPE, SIROTA).

Daß die *Lues* selbst die Ursache der nach Salvarsan auftretenden Schäden des Zentralnervensystems darstellt, wird von vielen betont, der engere Zusammenhang aber verschieden gedeutet. Spezifische,luetische Veränderungen des Zentralnervensystems und dementsprechend entzündliche Veränderungen im Sinne einer Herxheimerreaktion nehmen CELEN, EHRLICH, JAKOB, LEREDDE, PINKUS und viele andere an. Dieser Annahme aber stehen die zahlreichen Sektionsbefunde, die durchaus keineluetischen Veränderungen im Zentralnervensystem ergaben, gegenüber. [Um derart stürmische Herdreaktionen zu vermeiden, empfiehlt in letzter Zeit MOLHANT die Anwendung von Atophan (0,5–20 g) oder von Luminal.] Spezifischluetische Veränderungen wurden nur selten gefunden (WERTHER). Diesen Gegensatz sucht STOECKENIUS damit aufzuklären, daß er für seine Fälle „eine ganz akute Ausbreitung eines wahrscheinlich als Syphilis zu deutenden Entzündungsprozesses“ durch die Salvarsaninjektion annimmt. Außer dem häufigen Fehlen vonluetischen Veränderungen im Zentralnervensystem sprechen gegen die Auffassung als Herxheimerreaktion noch andere gewichtige Bedenken. Das zeitliche Intervall zwischen Injektion und dem Auftreten der ersten cerebralen Erscheinungen erfordert eine besondere gekünstelte Deutung des Begriffes der Herxheimerreaktion. Da die Annahme von spezifischen lokalen Veränderungen sicher nicht zur Erklärung sämtlicher Hirntodesfälle herangezogen werden kann, wurde von AUG. HOFFMANN die Wirkung der *Lues* auf die Gefäße besonders hervorgehoben.

Daß aber, wenigstens in manchen Fällen die Ätiologie der Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems in der bestehenden *Lues* zu suchen ist, dafür sprechen die mitunter durch weitere antiluetische Behandlung erzielten Heilerfolge. LENORMAND beschreibt einen solchen Fall. Luetische Infektion vor 7 Monaten. 8 Tage nach der letzten Injektion einer zweiten Salvarsanserie trat eine Paraplegie mit Harnverhalten und schweren Allgemeinerscheinungen auf. Die weitere antiluetische Behandlung mit Hg und Salvarsan führte rasch Besserung herbei. — Einen Fall, bei dem an eine Salvarsanschädigung vorerst zu denken gewesen wäre, beobachtete ich an der Innsbrucker Klinik. Der Patient zeigte nach der 5. Injektion eine leichte Salvarsandermatitis, bald aber stellten sich ohne weitere antiluetische Behandlung schwere meningeale Symptome mit Temperatur bis 40 ein. Die Liquoruntersuchung ergab folgenden Befund: Pandy —, Nonne Apelt —. Zellzahl 274 pro cmm, stieg bei der Entlastungslumbalpunktion ins ungemessene, dabei nahm der Liquor eine trüb-seröse (fast eitrige) Beschaffenheit an. Die Kultur auf pathogene Mikroorganismen ergab ein negatives Resultat. Wa.R. negativ., M. T. R. negativ. Goldsol: starke *Lues*kurve von Dementia paralytica-Typ. Zufolge der Annahme einerluetischen Schädigung des Zentralnervensystems wurde die antiluetische Kur vorsichtig mit einem gelösten Hg-Präparat und mit großen Jodgaben fortgesetzt. In wenigen Tagen besserte sich das bedrohliche Krankheitsbild.

Außer den erworbenen Gefäßveränderungen können auch, wie LINSER annimmt, konstitutionelle abnorme Gefäßorganisation und Funktion eine Verminderung der Salvarsantoleranz herbeiführen. Bei zwei Fällen, darunter bei einer in Heilung ausgehenden Encephalitis konnte er durch die von OTTF. MÜLLER eingeführte dermatoskopische Untersuchung Capillarveränderungen, und zwar Erweiterung, Aneurysmen und Stasen feststellen. Die Blasenzeit fand er abgekürzt. Da die Untersuchungen erst nach Einsetzen der Krankheitserscheinungen vorgenommen wurden, so können sie als Beleg für das Bestehen der Veränderungen, als prädisponierende Momente, worauf LINSER selbst aufmerksam macht, nicht verwendet werden. Nachprüfungen der LINSERSCHEN Beobachtungen stehen derzeit noch aus.

Zu den Konstitutionsanomalien, die das Auftreten der Encephalitis haemorrhagica gelegentlich begünstigen können, ist das Bestehen eines *Status thymicolymphaticus* zu zählen (BENARIO, FR. FRIEDRICH, FRÜHWALD, HANSER, ED. HOFMANN, KERL, LOTTMANN, RINDFLEISCH). Unter den von FR. FRIEDRICH beobachteten sieben letalen Schädigungen des Zentralnervensystems fand sich fünfmal bei der Sektion ein *Stat. thymicolymphaticus*. Bei einem 23 jährigen Mann

ist eine Hyperplasie der Milzfollikel, der Follikel im Zungenrund und im Ösophagus bei einem Größenmaß der Thymus von 7 : 2 : 0,5 vermerkt. In einem zweiten Fall wurde eine Schwellung der Zungenbalg-, Cervical- und Bronchialdrüsen und der Tonsillen, sowie das Vorhandensein einer bis an den unteren Rand der Schilddrüse reichenden, den oberen Teil des Perikards noch bedeckenden Thymus beschrieben. Bei zwei weiteren Fällen berichtet der Obduktionsbefund über das Bestehen eines Stat. thymicolymphaticus, ohne nähere Angaben, nur wird bei einem von diesen beiden Fällen auf eine auffallend enge Aorta hingewiesen. Im fünften Fall wurde eine Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen der Zungenbalgdrüsen, Tonsillen und Darmfollikel konstatiert. Im Falle HANSEN verzeichnet der pathologisch-anatomische Befund bei einem 23 jährigen Mädchen eine Thymus von 9 : 7, eine Schwellung der Zungenrunddrüsen, Tonsillen, Halslymphdrüsen, Milzfollikel, PEYERSchen Plaques. Der Fall HANSEN nimmt insoferne eine Ausnahmstellung ein, als bei ihm die unmittelbare Todesursache in einem technischen Fehler gelegen sein kann, da die Patientin irrtümlich Altsalvarsan in 15 cm Wasser, also eine saure, konzentrierte Lösung erhielt. Abgesehen von der Konzentration kommt den sauren Lösungen eine erhöhte Toxizität zu (FRAENKEL und GROUVEN, SCHOTTMÜLLER, RISSOM u. a.). Im Falle HOFMANNs verzeichnet der Sektionsbefund (PRYM) bei dem 21 jährigen Mann nur eine fleischige Thymus im Gewicht von 25 g. Die Fälle von RINDFLEISCH sind wenig verwertbar, da beide Patienten so schwere Leiden aufwiesen, daß auch ohne Salvarsan der Exitus hätte eintreten können. Im ersten Falle lag, wie die Sektion ergab, ein schweres Gallenblasencarcinom vor, im zweiten bestand ein schwerer Scharlach. Daß in letzterem Fall überhaupt ein Stat. thymicolymphaticus vorhanden gewesen ist, bestreitet JAFFÉ und meint, daß die Schwellung der drüsigen Organe mit der bestehenden Sepsis vollkommen genügend erklärt ist. Wenn JAFFÉ gegen KERL, LOTTMANN einwendet, daß die Sektionsbefunde zu wenig ausführlich und nicht ausreichend für die Diagnose eines Stat. thymicolymphaticus seien, so ist dem entgegen zu setzen, daß das Bestehen eines Stat. thymicolymphaticus durchaus nicht ausschließlich als Ursache der Salvarsanschädigung des Zentralnervensystems, sondern nur gelegentlich als begünstigendes Moment angesprochen wurde. Im übrigen aber gibt JAFFÉ selbst zu, daß „konstitutionelle Momente eine Bedeutung für die Empfindlichkeit gegen Salvarsan haben können.“

Wenn wir aus den Tierexperimenten, sowie aus den Erfahrungen am Menschen Schlüsse ziehen, so ergibt sich, daß die *Schädigungen des Zentralnervensystems als Salvarsanvergiftung aufgefaßt werden müssen, daß ihr Auftreten aber an bestimmte Voraussetzungen gebunden ist*. Auch das Bestehen einer individuellen Überempfindlichkeit setzt Veränderungen im Organismus voraus, deren Art uns allerdings noch wenig bekannt ist. Für die Fälle, bei denen die pathologisch-anatomische Untersuchung keine Veränderungen ergibt, müssen derzeit die mehr hypothetischen Aufklärungsversuche auslangen. In der überwiegenden Zahl der Fälle haben die Untersuchungen das Bestehen von begünstigenden Faktoren ergeben. Als solche sind im Sinne lokaler Prädisposition aufzufassen: dieluetische Erkrankung des Zentralnervensystems, Veränderungen der Zirkulation oder der Gefäße im Bereich des Zentralnervensystems und lokale pathologische Veränderungen, die klinisch das Bild einer Epilepsie auslösen. Im Sinne einer allgemeinen Prädisposition kommen die verschiedensten Faktoren in Betracht. Vor allem sind auch hier Veränderungen der Gefäße durch chronische Intoxikation (Alkohol, Blei usw.) oder durch Infektionskrankheiten (wozu auch die Lues zu zählen ist) zu nennen. Auch Erkrankungen innerer Organe, insbesondere der Niere und der Leber, die für die Ausscheidung und den Abbau des Salvarsans von besonderer Bedeutung sind, können, da hierdurch größere

Salvarsanmengen retiniert werden oder der Abbau des Salvarsans in atypischer Weise zustande kommt, das Auftreten von Salvarsanschäden begünstigen. Auch konstitutionelle Momente können als Ursache der verhängnisvollen Salvarsanwirkung in einzelnen Fällen in Betracht kommen. Eine einheitliche Ursache liegt demnach den Schädigungen des Zentralnervensystems nicht zugrunde.

Seltene Nebenerscheinungen nach Salvarsananwendung.

1. Blutungen und Bluterkrankungen.

Hierher gehört das Auftreten von Blutungen. Sofern diese im Verein oder im Anschluß an anderweitige, insbesondere Haut- oder Leberschädigungen auftreten (MERKLEN, PR. L. PAUTRIER und M. WOLF, THOMAS ANWYL-DAVIES, MAJOCCHI), sind sie von geringerem Interesse, da die Steigerung des pathologischen Prozesses diese Erscheinung aufzuklären vermag. In einer Reihe von Fällen aber sind Blutungen in die Haut, die Schleimhaut (COMBES jun. und FRANK, FELUGO, LEREDDE, LOUSTE, DUCOURTIOUX und LOTTE, S. RIVA, A. SPALLUTO, C. M. SMITH, E. WEIL und ISCH-WALL) und auch in innere Organe das einzige oder wenigstens das weit vorstehendste Krankheitssymptom. Die Schleimhautblutungen treten gewöhnlich als Auflockerung des Zahnfleisches mit Neigung zur Blutung auf leichte Berührung oder in Form von spontanen Nasenblutungen in Erscheinung. Die Hautblutungen setzen zumeist erst nach wiederholten Salvarsaninjektionen ein und rezidivieren gerne nach neuerlicher Salvarsanapplikation (JARECKI, NEUBURGER). Im Gegensatz hierzu konnte FEIT Hautblutungen schon nach der ersten Silbersalvarsaninjektion beobachten; es gelang ihm aber, durch Herabgehen mit der Dosis die weitere Behandlung ohne Neuauftreten von Blutungen weiterzuführen. Wie an der Haut, so können Blutungen *auch* (FLORAND NICAUD und FORMENT) oder bisweilen *nur* in der Schleimhaut auftreten. Blutungen der Mundschleimhaut, Nasenbluten, Blasenbildung in der Mundhöhle können auch die Einleitung zu schweren Hämorrhagien der Haut und der inneren Organe (T. P. BUIST) bilden. Unter den Blutungen innerer Organe führt MARKUS verstärkte Menstrualblutungen, Uterusblutungen, Darm- und Hämorrhoidalblutungen an. Lähmung der unteren Extremitäten beschreibt F. SODRÉ und faßt sie als Folge einer Hämatomyelie auf. Nierenblutung und Blutergüsse im Kniegelenk beobachtete WOELICH, Netzhautblutungen MORPURGO, vorübergehende Erblindung bei Chorioiditis tbc. infolge Blutung BUSCHKE. Nach bereits eingetretener Menopause kann die Salvarsaninjektion zum Wiederauftreten der Menses führen, wie WEINBERG fand. Auch ich konnte in zwei Fällen die gleiche Beobachtung machen.

Die eine Patientin, eine 52 jährige Frau (K), bei der sich nach 2 jähriger Menopause auf die 1. und 2. Neosalvarsaninjektion Blutungen einstellten, gab anamnestisch an, daß zehn Jahre vorher gelegentlich einer Einreibungskur ebenfalls Blutungen außer der Zeit auftraten. Die weiteren Salvarsaninjektionen wurden beschwerdelos getragen.

Über Ausbleiben der Menses berichtet KÄDING, allerdings bei einem Fall von Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsan, und es ist die Ursache hierfür vielleicht in der schweren Erkrankung zu suchen.

Daß eine Gefäßschädigung diesen Blutungen zugrunde liegt, wird wohl allgemein angenommen. Über die Ursache der Gefäßschädigung gehen die Ansichten auseinander. FEIT nimmt an, daß auch die Lues die Gefäße geschädigt haben könnte, und beruft sich auf die von STÜMPKE, PINKUS beschriebene syphilitische Erkrankung der Capillaren. THOMAS ANWYL-DAVIES und JARECKI bringen die Blutungen in Analogie zur Encephalitis haemorrhagica

und führen die Gefäßschädigung auf den gesamten Arsenkomplex zurück. Primär werde, wie JARECKI annimmt, das Knochenmark geschädigt und erst sekundär die Gefäße. Blutbefunde, die eventuell diese Hypothese stützen könnten, fehlen im Falle JARECKI. Ohne Annahme einer besonderen individuellen Disposition gelangt man bei diesen Fällen nicht zu einer befriedigenden Aufklärung. Die Annahme einer Leberschädigung kann, da kein genügendes Beweismaterial vorhanden ist, nur als Hypothese gewertet werden. Wenn NICOLAS GATÉ und LEBEUF innere Störungen funktioneller Natur als Ursache der Blutungen ansprechen, so stellen sie sich doch als betroffenes Organ vor allem die Leber vor. Auch KRÄMER sieht in der Leberschädigung den die Blutung hervorrufenden Faktor. Er gelangt zu dieser Annahme durch die Beobachtung eines Falles, bei dem nur die Verwendung von Leberextrakt und Leber in Substanz die Blutungen zum Stillstand brachten. Wurden die Präparate ausgesetzt, dann rezidierten die Erscheinungen. Dieser nur in einem Falle konstatierte therapeutische Effekt kann wohl nicht als schwerwiegendes Beweismoment für die Leberhypothese aufgefaßt werden zumal andere Autoren, LESPINNE, V. et FÉROND keine Funktionsstörung der Leber fanden. Hervorzuheben ist, daß in einer Reihe von Fällen allgemeine oder lokale disponierende Momente nachzuweisen sind. So reagierte der Patient FLORAND NICAUD und FORMENTS schon ein Jahr vor der Salvarsaninjektion auf Diphtherieseruminjektion mit ausgebreiteter Purpura. Im Fall WOHLISCH handelte es sich um einen Hämophilen.

Als lokal begünstigendes Moment spricht WEINBERG den in seinem Fall bestehenden Gebärmutterkatarrh an. Die Tatsache, daß die Blutungen häufig regionär beschränkt sind und oft nur ein Organ betreffen, läßt die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß diese doch recht selten auftretenden Nebenerscheinungen an bestimmte lokale prädisponierende Momente gebunden sind; zumal abgesehen von jenen Fällen, in denen auch Schädigungen anderer Art bestanden, irgendwelche Veränderungen allgemeiner Natur, Störungen im Blutbild usw. nicht nachgewiesen wurden. Daß eine besondere Vulnerabilität der Gefäße vorliegt, zeigt insbesondere der Fall FLORAND NICAUD und FORMENTS. Die Ursache der abnormen Empfindlichkeit der Gefäße ist aber nicht geklärt und sie dürfte auch nicht einheitlicher Natur sein. *Speziell bei Blutungen, die nur in einzelnen Organen oder Organteilen auftreten, sind lokale Stauungen vielleicht von hervorragender Bedeutung.* Hierauf weisen die von HEYROVSKY angestellten Tierversuche. Es gelang ihm bei Mäusen, nach Injektion von Bakterienfiltraten Blutungen hervorzurufen. Er konnte diese durch ein leichtes Trauma (Quetschen des Ohres usw.) provozieren. Spontan traten sie an den Pfoten und am Schwanz am reichlichsten auf. Es genügt demnach die geringe physiologische Zirkulationsstörung, um die Blutungen nur auf die abhängigen Partien zu beschränken.

Bei einer zweiten Gruppe von Schädigungen nach Salvarsan wurden außer schweren Blutungen in Haut, Schleimhaut und inneren Organen auch Veränderungen des Blutbildes im Sinne einer aplastischen Anämie beschrieben. Einen hierher gehörigen Fall beobachtete E. FRANK 1915.

Es handelte sich um eine 33jährige Frau, die vor drei Monaten entbunden hatte, und bei der acht Tage nach einer kombinierten Kur sich eine Halsentzündung mit folgenden Petechien einstellte. Es folgten eine schwere Stomatitis und blutige Stühle. Unter Herzschwäche und Fieber kam es zum Exitus. FRANK erhob bei diesem Fall folgenden Blutbefund. E. 1280000, W. Bl. 1200, F. i. 1, Hämoglobingehalt 25%. Die Differentialzählung ergab 41% polymorphkernige, 56% Lymphocyten, 3% große Mononucleäre und Übergangsformen. Blutplättchen waren außerordentlich spärlich. Es fanden sich keine kernhaltigen Erythrocyten, keine Poikilocytose und keine Polychromatophilie. Derartige Blutbilder wurden auch bei Benzolvergiftungen (SANTESSON, SELLING), sowie bei Röntgen-schädigung (TIRABOSCHI, der sich jahrelang ohne Schutzmaßnahmen Röntgenbestrahlungen aussetzte, erlag einer solchen Blutkrankheit) beobachtet. FRANK schlägt für diese, bisher

als aplastische Anämie bezeichnete, schwere Bluterkrankung die Bezeichnung *Aleukia haemorrhagica* vor.

Als charakteristisch für dieses Krankheitsbild, *das nicht in einer Erkrankung des roten, sondern des weißen Blutes seine Ursache habe*, bezeichnet E. FRANK die hochgradige Verminderung der roten Blutkörperchen, deren Zahl oft unter 1 000 000 im Kubikmillimeter sinkt. Dabei besteht keine deutliche Poikilocytose. Polychromatophilie und basophile Punktierung können fehlen, ebenso kernhaltige Erythrocyten. Auffallend ist die Zahl der weißen Blutkörperchen, die gewöhnlich zwischen 1000 und 2000 schwankt. Dabei besteht eine hochgradige Lymphocytose bis zu 60 und 80% auf Kosten der neutrophilen Leukocyten. Keine Vermehrung der Eosinophilen. Das hervorstechendste Merkmal ist die spärliche Zahl der Blutplättchen. Da die Verminderung der Blutplättchen (die normal 200 000—300 000, nach Untersuchungen von F. B. HOFMANN 632 000—760 000 betragen) durch gesteigerten Zerfall in der Milz zustande kommt, spricht KAZNELSON von thrombolytischer Purpura. Ein ähnliches Blutbild konnte S. MEYER, der eine akute lymphatische Leukämie nach Verwendung von Naphtalin gegen Würmer beobachtete, durch Experimente beim Hund hervorrufen. Nach anfänglicher Leukocytose kam es zur Verminderung der Erythrocyten und der Blutplättchen, später trat eine Lymphocytose auf Kosten der Leukocyten auf. Die Beobachtung von Jugendformen weicht allerdings von dem Blutbild, wie es E. FRANK beschrieben hat, ab. Hochgradige Erythrocytenverminderung, Leukopenie bei relativer Lymphocytose (57%), sehr starke Verminderung der Hämatoblasten sahen M. VEDEL, M. GIRAUD und G. GIRAUD. Der aplastischen Anämie (*Aleukia haemorrhagica* FRANK) entsprechende Blutbilder fand GORKE bei drei Fällen, bei denen nach Salvarsan sich ein „skorbutoider Morbus Werlhofii“ einstellte. Er fand Neutropenie mit relativer Lymphocytose hochgradige Verminderung der Blutplättchen, Fehlen von Megalo- und Poikilocytose und Polychromatophilie, Verminderung der Erythrocytenzahl. Außer hochgradiger Anämie zeigten die Patienten reichliche Haut- und Schleimhautblutungen. Die Sektion ergab Anämie der inneren Organe und Veränderungen des Knochenmarkes. Insbesondere war das Mark der Röhrenknochen und im Sternum gelblichbraun verfärbt und zeigte nur kleine Areolen von rotem Mark. GORKE nimmt an, daß Voraussetzung für die deletäre Wirkung des Salvarsans in diesen Fällen eine lymphatische Diathese abgegeben habe. Schon vor GORKE hat LEREDDE über Blutveränderungen im Sinne einer aplastischen Anämie nach Novarsenobenzol berichtet. J. E. MOORE und A. KEIDEL konnten in 14 Fällen Blutveränderungen nach Salvarsan beobachten und fassen sie als Reizstörung des hämatopoetischen Apparates auf. Wenn sie auch im allgemeinen eine Vermehrung der Polymorphkernigen, Neutrophilen und Eosinophilen vermerken, so heben sie dennoch eine starke, wenn auch vorübergehende Zunahme der Mononucleären bis zu 34,12 und 23,5% hervor. In einem Fall sahen sie eine Leukopenie bis zu 600 L. Sie bezeichnen einen ad exitum gekommenen Fall als aplastische Anämie. Über interessante Blutveränderungen nach kombinierter Quecksilber-Salvarsan-Behandlung und Verwendung von Kollargolinjektionen berichten VILL, HERZOG und ROSCHER. Als Ursache für den in beiden Fällen tödlichen Ausgang wurde von den Autoren nicht das Salvarsan, sondern das Kollargol angesprochen. Beide Fälle sind schon aus diesem Grund, abgesehen davon, daß in dem einen Fall kurz vorher ein Paratyphus überstanden wurde, nicht als Salvarsanschäden aufzufassen.

Das Blutbild in VILLS 1. Fall, über das HERZOG und ROSCHER berichten (leider wurden nur zwei Blutuntersuchungen vorgenommen), zeigte 9300 L., 380000 E. Die Differentialzählung ergab 61% Polynucleäre und 22,5% Lymphocyten mit reichlichen Jugendformen. Große Mononucleäre fanden sich 10%. Die zweite Untersuchung ergab 76 000 L. Blutplättchen waren kaum feststellbar. Im zweiten Fall wurden reichlich Blutbefunde erhoben;

und es ergab sich nach anfänglicher Leukocytose (66 000 Leukocyten mit reichlichen Jugendformen von neutrophilen und eosinophilen Leukocyten, zahlreichen Normoblasten und einer verminderten Thrombocytenzahl von 70 000) nach einem Leukocytensturz, ein Blutbild, das 7 200 Leukocyten (später sogar nur 4 000) Leukocyten aufwies. Erythrocytenzahl war 2 200 000, Thrombocyten schwanken von 21 500 bis 37 000. Gleichzeitig bestand eine relative Lymphocytose.

Diese Blutbefunde deuten HERZOG und ROSCHER als Übergang zu der aplastischen Leukämie (*Aleukia haemorrhagica* FRANK). Hervorzuheben ist aus dem Sektionsbefund die beobachtete Knochenmarksschädigung. Nebst allgemeiner Anämie der Organe fand sich eine Umwandlung des Fettmarkes in rotes Knochenmark. Bei dem zweiten Fall, bei dem intra vitam außer Haut- und Schleimhautblutungen auch vaginale und rektale Blutungen aufgetreten waren, zeigte die Sektion im oberen Drittel der Röhrenknochen rotes Mark, in den unteren Zweidritteln Fettmark. Hervorzuheben ist, daß nicht nur im Knochenmark, sondern auch im Gehirn Gefäßwandveränderungen angetroffen wurden. Letztere sprechen HERZOG und ROSCHER als Ursache der Blutungen an.

Die Bedeutung der Gefäßwandveränderung für die Blutung wird von STEPHAN, SCHRADER u. a. besonders betont. STEPHAN nimmt bei verschiedenen Giften und auch beim Salvarsan eine direkte Gefäßschädigung, und zwar der Endothelzelle an. Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich diese in dem sogenannten Endothelsymptom, das in dem Auftreten von Hautblutungen bei nach bestimmten Regeln ausgeführter Stauung besteht. Dieses Symptom wurde zum ersten Male von RUMPEL und LEEDE bei Scharlach beschrieben, verlor aber in der Folgezeit bei dieser Affektion ziemlich an diagnostischem Wert. STEPHAN faßt nun das Endothelsymptom als Ausdruck der erhöhten Durchlässigkeit der Capillarwand gegenüber korpuskulären Elementen auf und deutet es als Zeichen eines pathologischen Vorganges im endothelialen Zellsystem. 12 Stunden nach Salvarsanverwendung fand er das Endothelsymptom, das auch durch die Gerinnungsanalyse (Beschleunigung der Gerinnungszeit im Blut der Patienten durch Zusatz von inaktivem Normalserum) nachzuweisen sei, stets positiv. — Im Gegensatz hierzu finden MEUNNESHEIMER und WIELER, daß das bei Lues II häufig positive Endothelsymptom durch Salvarsan zum Schwinden gebracht werden könne. STEPHAN nimmt an, daß die Salvarsanschädigungen, Blutungen und auch die Encephalitis haemorrhagica auf die durch das Salvarsan gesetzte Gefäßschädigung zurückzuführen seien. Er fordert die Anstellung des Endothelversuches 12 Stunden nach Salvarsananwendung und mahnt, bei positivem Ausfall die Behandlung nur mit äußerster Vorsicht fortzusetzen. Über eigene Fälle von Salvarsanblutung verfügt STEPHAN nicht. Die Zahl der Blutplättchen hält er für bedeutungslos.

Über die Beobachtungen STEPHANS berichtet ausführlich später SCHRADER. Letzterer unterscheidet zwischen direkter Gefäßschädigung, zu welcher er auch die Salvarsanfolgen zählt, und indirekter, wie sie unter anderem auch im Klimakterium nachgewiesen werden kann. Die indirekte Gefäßschädigung führt er auf innersekretorische Einflüsse, die auf dem Wege über die Milz die Durchlässigkeit der Gefäßwand beeinflussen, zurück. Zu dieser Annahme wird SCHRADER durch die Beobachtung geführt, daß Reizbestrahlungen der Milz, die zu einer Vermehrung der Thrombocytenzahl führt, das Endothelsymptom zum Verschwinden bringt. Die Ursache des Endothelsymptoms sieht SCHRADER im Fehlen des von STEPHAN nachgewiesenen thermostabilen Gerinnungsanteiles des Serums, der ein Produkt der Endothelzellenfunktion darstellt.

Nach den jüngsten Arbeiten ist die Bedeutung des Endothelsymptoms in der Pathogenese der Blutungen zweifelhaft geworden. Hat schon AUSPITZ

seinerzeit aufmerksam gemacht, daß bei Blutungen das Endothelsymptom oft negativ ausfällt, so haben in gleicher Weise die Arbeiten von O. MEYER, VOGT gezeigt, daß schon physiologische Verhältnisse für das Einsetzen des Endothelsymptoms maßgebend sind. WALTERHÖFER ist es gelungen, nachzuweisen, daß äußere Reize nicht nur an Ort und Stelle, sondern auch entfernt davon beim normalen Organismus unter Stauung diese Blutungen hervorrufen können und daß somit eine Schlußfolgerung aus diesem Symptomenkomplex auf die Pathogenese verschiedener Krankheitsformen nicht zu Recht besteht. Es wurde daher weiterhin wieder mehr Gewicht auf die Zahl der Blutplättchen gelegt. G. LEDER findet sie nach Salvarsan vorübergehend vermindert, meint aber, daß zur Entstehung der aplastischen Anämie eine besondere latente Disposition erforderlich sei (lymphatische Diathese GORKES). Er unterscheidet bei der aplastischen Anämie eine Werlhofgruppe und eine anaphylaktoide bzw. angiopathische Gruppe. Bei letzterer sei die Blutung durch Endothelschädigung zu erklären. Eine ähnliche Meinung vertritt auch NEUBURGER. Er führt die Blutungen in der Form der hämorrhagischen Diathese auf funktionelle Permeabilitätsschwankungen der Capillarwand zurück. Diese werden durch Reizung des Zentralnervensystems, das entweder durch die Lues oder durch das Salvarsan überempfindlich geworden ist, erklärt.

Über Blutungen nach Novarsenobenzol berichten RABUT und OURY. Ihr Fall kam unter Schleimhautblutungen, denen sich später auch Hautblutungen zugesellten, Hämaturie und zunehmender Körperschwäche ad exitum. Der Blutbefund zeigte 3 200 000 Erythrocyten, eine Leukopenie von 800—1200; die Differentialzählung ergab 51% Neutrophile, 30% Mononucleäre und Lymphocyten, 19% große Mononucleäre, Hämoglobin 75% und eine Blutplättchenzahl von 50—60 000. Einen der aplastischen Anämie sich nähernden Blutbefund erhoben LESPINNE, WYDOOGHE, WYDOOGHE und MARCEL FÉROND bei zwei Fällen von Purpura nach Arsenobenzol. Im ersten Falle verzeichnen sie Leukopenie, Mononucleose, Fehlen der Blutplättchen, im zweiten Anämie, Hyperleukocytose, Blutplättchenverminderung. Sie heben hervor, daß der von ihnen erhobene Blutbefund gewissen Formen der Benzolvergiftung entspricht.

Einen einzelstehenden Blutbefund erhob CALLOMON bei einem Patienten, bei dem es nach einer Neosalvarsanbehandlung zu Blutungen der äußeren Haut und der inneren Organe gekommen war. Bei dem Falle trat infolge Lungenblutung der exitus ein. CALLOMON findet im Gegensatz zu den bisherigen Beobachtungen von Blutplättchenverminderung eine *Vermehrung* der Blutplättchen, und er stellt seine Beobachtung als *athrombopenische anaplastische Purpura* der aplastischen Anämie entgegen.

Gleichzeitig mit einem der aplastischen Anämie entsprechenden Blutbefund fanden M. VEDEL, M. GIRAUD und G. GIRAUD auch eine Schädigung der Leber. Der Patient, der mit Salvarsan behandelt wurde, hatte früher eine Malaria überstanden.

Wenn man die gesamten Beobachtungen von cytologischen Blutveränderungen überblickt, so ergibt sich, daß zu einer Gruppe jene Fälle zusammengefaßt werden können, bei denen Blutbilder erhoben wurden, die dem von E. FRANK beschriebenen entweder vollkommen gleichen (FEINBERG, R. RABUT und P. OURY) oder wenigstens als Übergangsbilder gedeutet werden können (J. E. MOORE und A. KEIDEL, VILL, HERZOG und ROSCHER, LESPINNE u. a.). Einen Blutbefund, der sich von diesem Typus unterscheidet, fand F. CALLOMON.

Über die Ursache dieser *seltenen Salvarsanfolge* gehen die Ansichten nur insofern auseinander, als *die einen die Schädigung in das Knochenmark,*

die anderen in die Gefäße verlegen, wobei aber auch in letzterem Falle der primäre Angriffspunkt oft in das Knochenmark verlegt wird. Die Annahme, daß das Salvarsan, resp. das Arsen als Noxe anzusprechen wäre, ist häufiger, als die, daß die Gefäßveränderungluetischer Natur sei (CITRON und HIRSCHFELD).

Das Tatsachenmaterial ist aber derzeit noch zu gering, um endgültige Entscheidungen über den Zusammenhang der Blutveränderung mit dem Salvarsan zu treffen. Die geringe Zahl der einschlägigen Schädigungen läßt aber doch den Schluß ziehen, daß nur unter speziellen, allgemein oder lokal disponierenden, individuellen Momenten das Salvarsan zu Blutungen oder zu schweren Blutbildveränderungen in seltensten Fällen den Anstoß geben kann. Die Verschiedenartigkeit der Blutbilder erklärt sich am besten aus verschiedenartiger individueller Reaktionsfähigkeit. Wie JAGIĆ ausführt, kann dieselbe Noxe, je nachdem sie die Erythro- oder Leukopoese vorwiegend schädigt, zu verschiedenen Blutbefunden führen. Dieselben Verhältnisse können gelegentlich auch beim Salvarsan, das JAGIĆ unter anderen schädigenden Ursachen anführt, vorliegen. Das Vorkommen einer reichlicheren Monocytose darf nicht nach seiner Ansicht ausschließlich für eine Schädigung des retikuloendothelialen Systems herangezogen werden, da die Ableitung der Monocyten vom obigen System nicht bewiesen ist. NAEGELI und JAGIĆ halten diese Zellen für Abkömmlinge des Markes. Letzterer weist insbesondere darauf hin, daß sich fast stets neben der Monocytose Zeichen einer leichten Markschädigung nachweisen lassen. Das jeweils vorliegende Blutbild ist nur „das Spiegelbild der pathologischen Vorgänge“ und erlaubt keinen Rückschluß auf die Natur der schädigenden Noxe. Es ist im wesentlichen von individueller Beschaffenheit und Reaktionsfähigkeit abhängig. In diesem Sinne wären auch differente Blutbilder nach Salvarsanapplikation am ehesten zu deuten.

2. Nervöse Störungen als Salvarsanfolge.

Schon bald nach der häufigeren Anwendung des Salvarsans wurde über Nervenläsionen, die mit der Arsenkomponente des Präparates in Zusammenhang gebracht wurden, berichtet. Es lag diese Annahme um so näher, als vom Arsen bekannt war, daß seine toxische Wirkung bisweilen *Neuritiden*, insbesondere *Polyneuritiden*, auslöse. Über eine derartige Polyneuritis berichtet OPPENHEIM auf der 5. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte in Frankfurt a. M. im Jahre 1911. Bei dem von ihm veröffentlichten Falle ist allerdings nicht sicher gestellt, ob vor Anwendung des Salvarsans eine echte Tabes oder eine Pseudotabes oder eine alkoholische Polyneuritis bestanden hat. Die zweimalige Verabreichung von Salvarsan hat jedenfalls das Krankheitsbild im Sinne einer schweren Polyneuritis verschlechtert. Ähnliche Beobachtungen wurden von TRÖMNER, GROSS, wie BENEDEK und PORSCHER angeben, sowie von SÉZARY und CHABANIER erhoben. Polyneuritis bei gleichzeitig bestehenden anderweitigen Schädigungen, wie Erythem, Herpes, Hyperkeratosen der Fußsohlen sahen A. DOSTROVSKY sowie W. CORNIL und E. PIERSON nach Salvarsananwendung. Letztere glauben, daß eine bestehende Leberschädigung das Auftreten der Polyneuritis begünstigt habe. BENEDEK und PORSCHER berichten über eine seltenere Form unter den peripheren Neuritiden, die *Neurotabes arsenicosa*, während ansonst die amyotrophischen degenerativen Formen die häufigeren darstellen. Bei dem von ihnen beschriebenen Falle kam es unmittelbar nach der zweiten intravenösen Injektion von 0,45 Neosalvarsan bei einem Patienten mit PLAUT-VINCENTScher Angina zu Bewußtlosigkeit, die unter Fieber acht Tage andauerte. Es folgten lanzinierende Schmerzen

und Schwäche in den oberen und unteren Extremitäten. Die Kraftlosigkeit blieb weiterhin bestehen, ebenso traten zeitweise wieder Schmerzattacken auf. Im klinischen Bild heben sie die ausgedehnten Störungen der oberflächlichen und tiefen Sensibilität, sowie die Gangstörung, die paretisch-ataktischen Typus aufwies, hervor und stellen in ihrem Falle die Diagnose auf eine Polyneuritis vom Typus der Neurotabes périphérique Déjérines. Die Ursache der Affektion sehen sie in der Arsenkomponente des Salvarsans.

Es soll auf die Frage, ob nicht andere Erklärungsmöglichkeiten für das Auftreten der Nervenläsion zu erwägen wären, nicht näher eingegangen werden, da schon die geringe Zahl der einschlägigen Beobachtungen im Verhältnis zur weiten und reichlichen Verbreitung der Salvarsanpräparate genügend erweist, daß selbst bei sicherem Zusammenhang mit dem Arsen doch noch äußerst seltene, begünstigende Momente gegeben sein müssen und daß es erst bei Vorhandensein dieser zu den erwähnten Nervenschädigungen kommen kann.

Vereinzelte steht die Beobachtung von *amyostatischen Symptomenkomplex* nach Salvarsan. In dem von MATZDORF angeführten Falle kam es bei einem 18 jährigen Mädchen, das im gleichen Jahre Grippe überstand und eine Lues akquirierte, nach einer nicht übermäßig dosierten Salvarsan-Quecksilber-Kur und zwar unmittelbar nach der letzten Salvarsaninjektion zu schweren nervösen Erscheinungen; die Patientin konnte nur mit Mühe nach Hause gehen, bekam Doppelbilder, Harn- und Stuhlverhaltung, die Sprache wurde leise, eintönig und in Bälde trat Zittern in den Gliedmaßen, die eigentümlich steif waren, auf. Aus dem Status praesens ist hervorzuheben: Starrer, maskenartiger Gesichtsausdruck, Herabhängen des Unterkiefers. Die Bewegungen sind nach allen Richtungen frei, erfolgen jedoch wie gegen einen inneren Widerstand. Auch bei passiven Bewegungen auffallender Rigor. Es besteht eine ausgesprochene Adiadochokinese, Nystagmus. Der Gang ist zitternd und schwankend. Sprache gestört. Bei der Diagnosenstellung erwägt MATZDORF eine Herxheimer-Reaktion bei bestehender Lues cerebri, sowie die Provokation einer Encephalitis epidemica. Des weiteren denkt er an eine Hirnschädigung durch Salvarsan und will diese zurückführen entweder auf eine direkte Endothelschädigung der Gefäße oder aber auf toxische Schädigung durch Eiweißspaltprodukte, wobei er sich auf eine stets auf Salvarsanapplikation folgende Leberalteration beruft. Letztere wäre durch die hämoklastische Krise ersichtlich. Daß Leberschädigungen Nervenerkrankungen auslösen können, darauf verweist unter anderem die Beobachtung CORNILS, der eine Polyneuritis nach schwerem mechanischen Ikterus auftreten sah und erstere mit der Leberfunktionsstörung ursächlich in Zusammenhang bringt. Das plötzliche Einsetzen im Falle MAZNERs scheint aber mit der Annahme einer Leberschädigung nicht gut vereinbar. Wohl aber dürfte die Leberschädigung bei dem von S. A. SICARD beschriebenen Falle von Polyneuritis der Arme und Beine bei einer alten Frau vielleicht nicht ganz bedeutungslos sein. Die Patientin litt an einem chronischen Ikterus infolge Pankreatitis. Bemerkenswert ist die Beobachtung SICARD und ROGERS, daß allerdings bei täglicher, wenn auch gering dosierter Salvarsanapplikation die Patellarsehnenreflexe bisweilen verschwanden. SICARD hebt diese Beobachtung auch in weiteren Arbeiten stets hervor (SICARD und HAGU-NEAU, SICARD). Wenn MATZDORF zu dem Schlusse kommt, daß durch Salvarsan direkt oder indirekt das Bild eines amyostatischen Symptomenkomplexes hervorgerufen worden ist, so stützt er sich vor allem auf das Einsetzen der Erkrankung unmittelbar nach der Salvarsaninjektion. Die ätiologische Bedeutung des Salvarsans aber ist gerade mit Rücksicht auf die vorausgegangene Grippe, von der die Neigung zu Gefäßschädigungen (SCHRADER) bekannt ist, nicht genügend sichergestellt, um diesen Symptomenkomplex als Salvarsan-

schädigung auffassen zu können, zumal die Beobachtung einer derartigen Affektion, wie eingangs erwähnt, isoliert steht.

Im Anschluß an die nervösen Störungen ist noch ein Fall von vorübergehender Myopie, den G. MILIAN und PÉRIN beobachteten, zu erwähnen. Mit einem angioneurotischen Symptomenkomplex trat bei der dritten Kur neben starker Albuminurie eine 48 Stunden dauernde Myopie von rechts 3, links $3\frac{1}{2}$ D auf. Diese Salvarsanschädigung wird von den Autoren mit einer Schädigung des Sympathicus erklärt. 2 Fälle von transitorischer Myopie beschreiben DUPUY-DUTEMPS und PÉRIN. BIELSCHOWSKY meint, die Annahme eines Spasmus der Akkomodation hätte durch Atropinisierung gestützt werden müssen. Es könnte auch eine Erhöhung des Brechungsindex des Kammerwassers vorgelegen haben.

3. Malariaprovokation durch Salvarsan.

Eine provozierende Wirkung des Salvarsans auf eine ruhende Malaria wurde bis zu Kriegsende nur von MANTEGAZZA (1912), LIEBMANN (1915), E. CAILLE (1918) beobachtet. Über Malariatod als Salvarsanfolge berichtet als erster (1921) F. GLASER und fordert auf, stets nach Malaria zu forschen, wenn Fieber nach der ersten Salvarsaninjektion auftritt, da bei latenter Malaria tropica Salvarsan „nur unter den größten Kautelen“ als antiluëtisches Mittel zu verwenden sei. Bald darauf veröffentlichte W. FISCHER zwei Fälle, bei denen es infolge Salvarsanapplikation zu einem Aufflackern einer Malaria in einem Falle mit letalem Ausgang gekommen war. Diesen reiht sich die Beobachtung von FERNBACH 1922 an. Auch in diesem Falle kam es durch Salvarsan zur Provokation einer ruhenden Malaria. In allen vier Fällen (GLASER, FISCHER, FERNBACH) kam es zum Aufflackern einer Malaria tropica mit letalem Ausgang. FERNBACH empfiehlt ebenfalls, nach Malaria zu fahnden, wenn sich Fieber nach Salvarsaninjektionen einstellt. Im Jahre 1922 wurde von vielen Autoren über durch Salvarsan provozierte Malaria berichtet (BENDA, FRIEDEMANN, JADASSOHN, ISAAC KRIEGER und LÖWENBERG, SKLARZ, ZIEMANN). FRIEDEMANNs Meinung, daß ein großer Teil der Leberschädigungen nach Salvarsan als verkannte provozierte Malaria aufzufassen sei, schließen sich JADASSOHN, P. TACHAU und ZIEMANN nicht an. Sie halten die Provokation der Malaria für nicht so bedeutungsvoll. Fast alle Autoren heben hervor, daß bei Fieber, insbesondere bei wiederholten hohen Temperaturen stets nach Malaria geforscht werden soll, da die Fortsetzung der Salvarsankur insbesondere bei provozierter tropischer Malaria schwerste Folgen nach sich ziehen kann.

Literatur.

ADLER: Pigmentlues. Berlin. dermatol. Ges. 12. Juni 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 11. 1924. — AHLSEDE, E.: Dem Lichen planus ähnelnde Salvarsaneruptionen. Arch. of dermatol. a. syphilol. April 1924. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 44, S. 154. — AHMAN, G.: Serologische Erfahrungen mit Silbersalvarsan. Med. Klinik 1921. Nr. 33, S. 1001. — ALADOW: Über den Einfluß des Salvarsans auf die sekretorische Funktion der Verdauungsdrüsen. Charkow. med. Journ. Vol. 11, Nr. 5. 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 48, S. 2578. — ALBERT, H.: Lichen verrucosus-artiges Salvarsanexanthem. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 51, 52, S. 1461. 1923. — ALBU: Gehäufte Erkrankungen der Gallenwege während der Kriegszeit. Med. Klinik. 1913. Nr. 22, S. 534. ALMKVIST, S.: Ein Fall von Encephalitis haemorrhagica acuta nach intravenöser Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 34, S. 1809. — ALT, K.: Das neueste Ehrlich-Hatapräparat gegen Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 11, S. 561. ALTER: Zur Toxizität des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 14, S. 771. ALWENS: Experimentelle Studien über den Einfluß des Salvarsan und Neosalvarsan auf den Kreislauf und die Nieren gesunder und kranker Tiere. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 177. 1913. — ANDO, AKIRA and KAZUO YAMAMOTO: The intestinal

injection of salvarsan in syphilis patients with various complications. *Acta dermatol.* Vol. 7, H. 3, S. 183—207 u. engl. Zusammenfassung. 1926. S. 208. (Japanisch.) — DE ANDUIZA JAIME: Ein Fall von Erythrodermia exfoliativa nach Salvarsan. *Rev. méd. de Sevilla.* Jg. 43, H. 6, p. 13 und *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 106. 1925. — ANTONI: 7 Fälle von Infectio syphilitica und Betrachtungen über schwere Salvarsanintoxikationen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1913. Nr. 11, S. 508. — ANWYL-DAVIES, THOMAS: Haemorrhagic purpura following the therapeutic administration of neosalvarsan. *Brit. journ. of dermatol.* Vol. 33, Nr. 7, p. 264. 1921. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 2, S. 311. 1921. — APETAUR, Sr. und M. LAUBOVA: Über nitritoide Reaktion nach Phlogetanapplikation. *Wien. klin. Wochenschr.* 1925. Nr. 14, S. 380. — APOSTOL, O. und M. SACEANU: Ein Fall von Ikterus mit Purpura haemorrhagica während der Behandlung mit Neosalvarsan. *Clujul med.* Jg. 2, p. 286. 1921. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 75. 1922. — ARAMBURU, R.: Urticaria nach Neosalvarsan. *Rev. española de urol. y de dermatol.* 1921. Nr. 25. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 1, S. 522. 1921. — ARMUZZI, G.: L'iposolfito di sodio nella terapia degli esantemi da salvarsan e nelle intossicazioni da vari metalli (Hg, etc.). *Policlinico sez. prat.* Jg. 31, H. 23, p. 740. 1924. — ARNDT: (a) Diskussion zu GOTTRON: Zwei Fälle von akuter gelber Leberatrophie. *Berlin. dermatol. Ges.* 12. 7. 1921. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 73, S. 906. 1921. (b) Salvarsanfrage. *Med. Klinik.* 1922. Nr. 8 u. 9, S. 227 u. 264. — ARNHEIM, A.: Zur Kasuistik des Ikterus im Frühstadium der Syphilis. *Monatsschr. f. Dermatol.* Bd. 26, S. 436. 1898. — ARNING: (a) Hamb. Ärztekorrespondenz. 1911. Nr. 17. (b) Quecksilberidiosynkrasie. Ref. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 36, S. 1676. — ARNOZAN, PETGES und DAMADE: Tödlicher Ikterus nach Salvarsan durch Intoxikation. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 74, Nr. 4, S. 95. 1922. — ARZT, L.: (a) Über eine Epidemie von Icterus infectiosus in Südazedonien und Albanien. *Wien. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 4 u. 6, S. 123 u. 189. (b) Über Silbersalvarsan. Ein Beitrag zur Frage der gleichzeitigen kombinierten Quecksilber-Silbersalvarsantherapie. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 31, S. 165. 1920. — ARZT, L. und W. KERL: Zur Kritik der Ansichten über die Entstehung des Salvarsanfiebers. *Wien. klin. Wochenschr.* 1911. Nr. 48. — ASCHOFF: Aussprache zu H. CHIARI: Über eine nach Neosalvarsaninjektionen aufgetretene „Myelitis“. 16. Tag. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges.* 1913. S. 160. — ASSMANN, H.: Über Störungen des Nervensystems nach Salvarsanbehandlung unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Cerebrospinalflüssigkeit. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1912. Nr. 50, S. 2346 u. Nr. 51, S. 2414. — AUDRY, M.: Aussprache zu ARNOZAN, PETGES und DAMADE: Ictère mortel post-arsénobenzolique par intoxication. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1921. p. 241. — AUER, J.: A note on salvarsan and acute Anaphylaxis. *Journ. of exper. Med.* Vol. 14, p. 497. 1911. — AVITTE, G.: Stomatite da neosalvarsan. *Arch. ital. di dermatol., sifiligr. e venereol.* Vol. 2, p. 185. 1926.

BABA, T.: An experimental study of treating salvarsan intoxication. *Japan. journ. of dermatol. a. urol.* Vol. 24, Nr. 8, p. 43. 1924. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 106. 1925. — BABALIAN: Crise nitritoide après injection sous-cutanée de deux centigrammes 914. *Paris méd.* 1922. Nr. 9. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 75. 1922. — BABALIAN et JUSTER: Peut-on prévoir la crise nitritoide? De quelques types d'intolérants arsénobenzénés. *Journ. de méd. de Paris.* Jg. 42, Nr. 33, p. 673. 1923. — BÄCKER, B.: Beobachtungen über die Wismuttherapie der Syphilis. *Therapie d. Gegenw.* Jg. 64, S. 228. 1923. — BAER, L.: Über die einzeitig kombinierte intravenösen Neosalvarsan-Novasurolbehandlung nach BRÜCK-BECKER. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 35, S. 43. 1921. — BALEY, C. V. und MC KAY: Toxic jaundice in patients under antisyphilitic treatment. *Arch. of internal med.* Vol. 25, p. 628. 1920. — BALLENGER, EDY and Ö. ELDER: A brief report on 414 injections of salvarsan. *Med. record.* Vol. 80, p. 1126. 1911. — BALLENGER, E. G. and OMAR ELDER: The involution of perfume or smelling salts during the administration of neoarsphenamine to prevent its disagreeable odor. *Americ. journ. of syphilis.* Vol. 11, Nr. 1, p. 127. 1927. *Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 24, S. 534. 1927. — BALLET, B.: Andeutung von Polyneuritis gleichzeitig mit erythematös schuppender Dermatitis nach einer Serie von Novarsenobenzol. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1923. p. 88. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 76, S. 550. 1923. — BALZER, M. F. und CONDAT: Meningoencephalitis mit tödlichem Ausgang nach 2 intravenösen Salvarsaninjektionen. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Jg. 23, p. 48. 1912. Ref. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 19, S. 285. 1912. — BARCSAY, K.: Arsenmelanose und Keratosis nach Neosalvarsan. *Orvosi Hetilap.* Jg. 67, Nr. 7, S. 76. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 9, S. 143. 1924. — BARDACH, K.: Gibt es einen echten Salvarsan-Spät-Ikterus. *Münch. med. Wochenschr.* 1926. Nr. 30, S. 1237. — BARGUES, M.: Crises nitritoides localisées. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Tom. 28, p. 244. 1921. — BARMMEYER, H.: Zur Histologie einer sog. Salvarsandermatitis. *Inaug.-Diss. Gießen* 1920. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 75, S. 1078. — BARRIO DE MEDINA: Beitrag zu neuen Versuchen über die Abschwächung der toxischen Wirkung des Salvarsans. *Actas dermosifilog.*

1924. Nr. 3, p. 73. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1924. Bd. 79, Nr. 52. S. 1666. — BATUNIN und SAIZEFF: Die osmotische Resistenz der Erythrocyten bei Syphilis. Venerol. u. Dermatol. 1926. Nr. 3. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1555. 1926. — BAUER, R.: (a) Lues und innere Medizin. F. Deuticke 1910. (b) Zur Frage des Icterus catarrhalis. Med. Klinik. 1926. Nr. 41, S. 1532. (c) Das Ikterusproblem in der Klinik. Ges. der Ärzte. Wien, 3. 12. 1926. Wien. med. Wochenschr. 1926. Nr. 50, S. 1493. — BAUER, J.: Zur Chromodiagnostik der Leberfunktion. Wien. klin. Wochenschr. 1926. S. 16. — BAUM: Lichen-ruber-planus-artige Erkrankung nach Salvarsan. Dtsch. dermatol. Ges. in der tsch.-sl. Republ. 4. 2. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 378. 1923. — BÄUMLER, CHR.: Handbuch der Syphilis. v. ZIEMMSENS spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 3, 2. Aufl. Leipzig 1876. — BAYET, A.: (a) Das Arsenobenzol (Präparat von 606 EHRlich-HATA) in der Behandlung der Syphilis. Journ. méd. de Bruxelles. Nr. 41. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 51, S. 585. 1910. (b) Neosalvarsan. Journ. méd. de Bruxelles. 1912. Nr. 37. — BEHREND und HOESCH: Versuche zur Leberfunktionsprüfung mit Tetrajodphenolphthaleinnatrium. Med. Klinik. 1926. Nr. 20, S. 765. — BEINHAEUER, LAWRENCE G.: Skin reactions following the use of salvarsan in the treatment of syphilis. Urol. a. cut. review. Vol. 28, Nr. 1, p. 3—7. 1924. — BEITZKE: Diskussion zu den Vorträgen 51—54. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Jena 1921. S. 271. — BEJARANO, J.: Einige Beobachtungen über die Salvarsanausschläge. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 17, Nr. 5, p. 212. 1925. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1926. Bd. 83, S. 1247. — BELDING, DAVID, L. and JOSEPH GOLDMAN: The Wassermann test XIX Sulpharsphenamindermatitis. Report of a case with some comments. Boston. med. a. surg. journ. Vol. 193, Nr. 19, p. 863—866. 1925. — BENARIO, S.: (a) Kritische Bemerkungen zu der MENTBERGERSchen Zusammenstellung der Salvarsan- und Neosalvarsan-Todesfälle. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 25. S. 1762. (b) Bemerkungen zu einem Todesfall nach intravenöser Injektion von Neosalvarsan. Med. Klinik. 1914. Nr. 43, S. 1571. — BENASSI, G.: Morbo da neosalvarsan. Casistica e critica. Rif. med. Jg. 43, Nr. 15, p. 339. 1927. — BENCZUR, I.: Zur Frage des Icterus epidemicus. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 16, S. 482. — BENDA: Sektionsfall von Malaria tropica. Med. Klinik. 1922. Nr. 11, S. 354. — BENDER, JULIE: Der Einfluß psychischer Erregung auf die Toxizität des Salvarsans. Zeitschr. f. Sexualwiss. Bd. 11, H. 6, S. 158. 1924. — BENDIG, P.: (a) Ein weiterer Beitrag zu dem Artikel: Akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 26, S. 1229. (b) Akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 34, S. 1144. — BENECH, J. und CRÉHANGE: Un nouveau cas d'ictère au cours de la période primaire. Réunion derm. de Nancy. Sitzg. v. 26. 5. 1926. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1747. 1926. — BENEDEK, T.: (a) Zur Technik der intravenösen Injektion. Münch. med. Wochenschrift. 1925. S. 598. — BENEDEK, L. und F. O. PORSCHKE: Neurotabes arsenicosa nach Neosalvarsanbehandlung von VINCENTScher Angina. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 71, S. 165. 1921. — BENEDETTI, L.: Profilassi degli accidenti da iniezione endovenosa di preparati arsenobenzolici nella cura della sifilide. Il policlinico. Vol. 34, p. 1207. 1927. — BENVENISTE, E.: Exanthèmes salvarsaniques et évolution de la syphilis. Presse méd. 1921. Nr. 91. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 289. 1922. — BERGER: Neosalvarsan und Zentralnervensystem. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 563. — BERGER, F.: Statistisches und Klinisches zur Salvarsantherapie der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 15, S. 808. — BERGMANN, E.: Ein in loco rezidivierendes tuberoses Salvarsanexanthem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 125, S. 849. 1920. — Bericht der englischen Salvarsankommission. Toxische Wirkungen der Arsenobenzolpräparate. Brit. med. journ. 1922. Nr. 3213, p. 184. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 680. 1923. — BERING, FR.: (a) Umfrage über die Wirkung des EHRlich'schen Arsenobenzols bei Syphilis. Med. Klinik. 1910. Nr. 37, S. 1451. (b) Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 15, S. 800 (Fußnote zur Arbeit von SCHLECHT). (c) Über das Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 20, S. 539. (d) Über schwere Formen von Mercurial-exanthemen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 344. 1921. — BERLINER, A.: Über schwere Formen von Mercurial-exanthemen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 8, S. 13. 1901. — BERNARD, LÉON: (a) Aussprache zu JOLTRAIN: Todesfall nach einer zweiten Salvarsaninjektion. Soc. méd. des hôp. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 17, S. 887. (b) Zusammenhang zwischen Salvarsanschädigung und Nebenniereninsuffizienz. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 5. 2. 1914. Nr. 4. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122, S. 404. — BERNHEIM: (a) Einstweilige Erfahrungen über Neosalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 22, S. 1040. (b) Syphilis-Ikterus-Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 22, S. 904. — BERTACCINI, G.: Un raro accidente da arsenobenzolo cinque casi seguiti ad uso di fiale della stessa serie. Policlinico. Vol. 30, p. 690. Roma, 28. 5. 1923. — BETTMANN: Herpes zoster nach Salvarsaninjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 1, S. 13. — BEYREIS, O.: Eine Ikterusepidemie. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 28, S. 1044. — BIBERSTEIN: (a) Hyperkeratosen nach kombinierter Salvarsanquecksilberkur. Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 27, S. 1386. 1922. (b) Passive Übertragung der Überempfindlichkeit gegen chemische Stoffe. 14. Kongr. d. dtsh. derm. Ges. 13.—16. 9. 1925, Dresden.

BIBERSTEIN, H.: Beiträge zur passiven Übertragung der Überempfindlichkeit gegen chemisch bekannte Stoffe. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.-Bd. 48, S. 297. 1926. — BIBERSTEIN, H. und W. SCHOLZ-LADEBECK: Prüfung der Leberfunktion bei Lues mit der S. M. ROSENTHALSchen Methode. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153, H. 3, S. 755. 1927. BIELE, K.: Zur Dosierung des Salvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 22, S. 619. — BIELSCHOWSKY: Südostdeutsche Augenärzte-Vereinigung. Sitzg. v. 24. I. 1926. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 76, S. 431. 1926. — BIRNBAUM, G.: (a) Zur Frage des Einflusses schwerer Exantheme nach Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 43, S. 1270. (b) Syphilis, Leber und Salvarsan. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145, S. 350. 1924. (c) Beiträge zur Frage des sog. Salvarsanikterus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 148, S. 44. 1924. (d) Gelbsucht und Leberatrophie bei Salvarsanbehandlung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 137. 1924. (e) Salvarsandermatitis, gefolgt von Vitiligo und Lichen ruber planus. Schles. dermatol. Ges. Breslau, 28. 11. 1925. Klin. Wochenschr. 1926. S. 914. — BIRNIE, C. W.: Some untoward effects of the arsphenamines. Med. journ. a. med. record. Vol. 124, Nr. 8, p. 495. 1926. BITTERLING: Über Salvarsantherapie und Salvarsannatrium. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 12, S. 342. — BITTORF, A. und v. FALKENHAUSEN: Über toxische Leberschwellung gastro-intestinalen Ursprungs. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135, S. 316. u. 346. 1921. — BLANCO SOLER, C. und P. BLASCO: Die provozierte Glykämie bei Luetischen. Med. iberica. Vol. 21, Nr. 479, p. 29. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 705. 1927. — BLASCHKO: Diskussion zu BUSCHKE über Lichen ruber-ähnliches Salvarsanexanthem. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 222. Berlin. dermatol. Ges. 10. 5. 1921. — BLASSBERG, M.: Beitrag zur epidemischen Gelbsucht. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 30, S. 949. — BLÜMENER, G.: Dauerbeobachtungen nach Syphilisbehandlung mit Mischspritzen (Neosalvarsan, Neosilbersalvarsan mit Novasurol und Cyarsal) verglichen mit Dauerbeobachtungen nach Neosalvarsan und Hydrargyrum salicylicum. Med. Klinik. 1923. Nr. 31, S. 1074. — BOCKHOLT: Über die vikariierende Behandlung mit Neosalvarsan und Silbersalvarsan. Med. Klinik. 1922. Nr. 42, S. 1324. — BODIN, E.: (a) Ikterus im Gefolge der Salvarsanbehandlung der Syphilis. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921. p. 242. (b) Ikterus im Gefolge der Salvarsanbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, Nr. 4, S. 96. 1922. — BOHAC und SOBOTKA: Über unerwünschte Nebenerscheinungen nach Anwendung von Dioxydiaminoarsenobenzol Ehrlich-Hata (606). Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 30. — BOLES, RUSSELL, S.: A consideration of salvarsan poisoning: Acute simultaneous poisoning by arsenic and alcohol complicating a case diagnosed cerebral syphilis. Med. clin. of North America. Vol. 10, Nr. 1, p. 57. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 840. 1927. — BONDY: Verein für Psychiatrie und Neurologie in Wien. Diskussion zu SCHÜLLER über Hirnschwellung bei cerebraler Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 1060. — BONNET, L. M. et BOUVIER: Colite ulcéreuse grave consécutive à un traitement arsénobenzolique. Journ. de méd. de Lyon. Jg. 6, Nr. 129, p. 295. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 910. 1925. — BONSMANN, M. R. und E. KRATZEISEN: Beiträge zur Frage der toxischen Leberdystrophie. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, Sonderband, S. 30. 1923. BOTHE: (a) Salvarsanexanthem und Diabetes. Schles. dermatol. Ges. 22. 11. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, H. 14, S. 884. 1925. (b) Salvarsanexanthem und Diabetes. Schles. dermatol. Ges. 5. 7. 1924. Ref. Klin. Wochenschr. 1925. S. 1988. BOUSQUET und PETGES: Ikterus und Nephritis nach Salvarsan durch Lokalisation in Leber und Niere, Heilung durch Quecksilber. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921. p. 237. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1922. H. 4, S. 95. — BOUTELIER, A.: (a) Les éruptions érythémateuses post arsénobenzéniques. Gaz. des hôp. civ. et milit. Jg. 96, Nr. 16, p. 253. Ref. Zentralbl. (b) Les dyscrasies consécutives aux traitements arsénobenzéniques. Ann. des maladies vénér. Jg. 20, Nr. 3. 1925. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1925. S. 1118. BRANDENBURG, K.: Salvarsanvergiftung und Überempfindlichkeit gegen Arsenik. Med. Klinik. 1913. S. 1072. (b) Umfrage über die Zunahme der Erkrankungen an katarhalischem Ikterus und an akuter gelber Leberatrophie und ihre Ursachen. Med. Klinik. 1921. Nr. 19, S. 570, Nr. 20, S. 602; Nr. 25, S. 761. — BRANDWEINER, A.: (a) Quecksilber- oder Salvarsandermatitis? Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 10, S. 290. (b) Wien. dermatol. Ges. Aussprache zu einem Fall von schwerem toxischen Erythem (exfoliierender Erythrodermie). Ref. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 24, S. 1237. — BRAUER, A.: Zur Kenntnis der Salvarsandermatosen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 800. 1912. — BRAUN, W.: Chirurgische Eingriffe bei akuter und subakuter Leberatrophie. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 51, S. 2510. — BRENNING: Quecksilber oder Salvarsanintoxikation? Med. Klinik. 1920. Nr. 42, S. 1084. — BREUNING: Rauchen gegen Brechreiz bei Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. 1919, zit. nach SCHUMACHER, K.: Über die Salvarsanschäden, ihre Prophylaxe und Therapie. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921, Bd. 1. S. 537. BRIDE, Mc R. H.: Treatment of arsphenamin „encephalitis“ with sodium thiosulphate. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 84, Nr. 10, p. 729. 1925. — BRIDE, MC: Treatment of

arsphenamin „encephalitis“ with sodium thiosulphate. Report of case. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 587. 1925. — BRIDE, Mc W. L. and CH. C. DENNIE: Treatment of arsphenamin dermatitis and certain other metallic poisonings. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, Nr. 1, p. 63. 1923. — BRILL, E.: Beitrag zur Behandlung der Salvarsandermatitis und der Arsenneuritis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 46, I, S. 1. 1925. — BROCC, L.: La question des icteres chez le syphilitiques traités par les injections intraveineuses des nouveaux composés arsenicaux. Bull. méd. Jg. 35, Nr. 12, p. 235. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 256. 1921. — BRODIER: Note sur l'ictère de l'arsenobenzol. Ann. des maladies vénér. August 1920. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, S. 329. 1921. — BROUN, G. O.: Toxic hepatitis following salvarsan administration. Med. clin. of North America. (Boston-Nr.) Vol. 7, Nr. 3, p. 989—997. 1923. — BROWN, G. E.: Todesfall nach Neosalvarsan. Brit. Journ. of dermatol. Juli 1915. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1918. S. 125. — BROWNING, K. und S. Mc KENZIE: The treatment of syphilis by salvarsan. Brit. med. Journ. 23. 9. 1911. p. 654. — BRUCK, C.: (a) Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12, S. 517 u. Nr. 42, S. 1928. (b) Über den Einfluß der Salvarsanexantheme auf den Verlauf der Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 20, S. 518. (c) Dermatol. Ges. Hamburg-Altona. (2. Sitzg. 25. 5. 1919.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, Nr. 31, S. 504. 1919. Ref. — BRUCK, C. und A. SOMMER: Über die Behandlung der Syphilis mit Silbersalvarsan und Sulfoxylat. Dermatol. Zeitschr. Bd. 29, S. 129. 1920. — BRÜCKLER, O.: Kasuistischer Beitrag zu den als „anaphylaktoid“ beschriebenen Erscheinungen nach wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. Dtsch. med. Wochenschrift. 1912. Nr. 34, S. 1587. — BRUGSCH, TH. und J. SCHNÜRER: Über gutartige epidemische Gelbsucht. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 26, S. 601. — BRUHNS, C.: (a) Zur Frage der Therapie mit „606“. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 50, S. 2285. (b) Moderne Syphilisbehandlung. Med. Klinik. 1912. Nr. 25 u. 26, S. 1015 u. 1062. (c) Encephalitis haemorrhagica. Berlin. dermatol. Ges. 20. 5. 1919. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137, S. 1. 1921. (d) Arsenmelanose nach Salvarsan. Berlin. dermatol. Ges. 13. 4. 1920. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 32, S. 357. (e) Pathologisch-anatomische Präparate von Arsenmelanose nach Salvarsan. Berlin. dermatol. Ges. 13. 6. 1920. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137, S. 9. 1921. (f) Aussprache zu GOTTRON: Mitteilung je eines tödlich verlaufenen Falles von Encephalitis haemorrhagica und akuter gelber Leberatrophie. Berlin. dermatol. Ges. 14. 6. 1921. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 305. 1922. (g) Schwere Rückenmarkserkrankung bei Lues. Berlin. dermatol. Ges. 12. 7. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 417. 1921. (h) Keratosis follicularis nach Salvarsandermatitis. Berlin. dermatol. Ges. 20. Juni 1922. Dermatol. Zeitschr. Bd. 38, S. 124. 1923. Ref. (i) Dermatol. Ges. Berlin, 12. 6. 1923. Fall von schwerer Salvarsanmelanose. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, S. 959. 1923. Ref. (k) Nachträglicher Bericht zu dem am 12. 6. 1923 demonstrierten Falle von Salvarsandermatitis und Melanose. Dermatol. Zeitschr. Bd. 40, S. 227. 1924. (l) Seltene Salvarsanschädigungen. Med. Klinik. 1924. S. 305. (m) Starke Arsenmelanose nach Neosalvarsan und Salvarsanlichen. Berlin. dermatol. Ges. 12. 2. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 518. 1925. (n) Salvarsanexanthem. Berlin. dermatol. Ges. 8. 3. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 512. 1927. BRUHNS, C. und G. BLÜMNER: Vergleichende Beobachtungen bei Behandlung mit den neueren Salvarsanpräparaten. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 26, S. 1305. — BRUHNS, C. und LÖWENBERG: Über Silbersalvarsannatrium und die Dosierung des Salvarsans nebst Mitteilung eines Falles von Encephalitis haemorrhagica nach Neosalvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 39, 40, S. 913 u. 948. — BRÜNING, H.: Über das Silbersalvarsan. namentlich über seine Dauerwirkung. Med. Klinik. 1921. S. 1297. — BRÜTT, H.: Zur Frage der Spontanheilung der subakuten Leberatrophie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1923. S. 29. — BRUUSGAARD: Salvarsanikterus. Norsk magaz. f. laegevidenskaben 1923. Nr. 11. Ref. Med. Klinik. 1924. Nr. 1, S. 28. — BRZEZICKI, EUGEN: Der KORSAKOWSche Symptomenkomplex ohne polyneuritische Komponente nach Salvarsanintoxikation. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 61, S. 57—64. 1926. — BUCHBINDER, WALTER: Beitrag zur Klinik des Icterus catarrhalis. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 26, S. 231. 1920. Zentralbl. f. i. Med. 1920. S. 448. — BUCHHOLZ, H.: Erfahrungen mit Neosalvarsan-Serumlösungen sowie ein Todesfall im Verlauf dieser Behandlungsmethode. Med. Klinik. 1918. Nr. 21, S. 518. — BUGG, R. und C. FOLKOFF: Ein Fall von Arsendermatitis bei einem Kinde, das mit Natriumthiosulfat behandelt wurde. Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 35, Nr. 397. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 45, S. 879. 1924. — BUIST, T. P.: A case of fatal haemorrhage purpura following administration of sulfarsenol. Journ. of the roy. army med. corps. Vol. 45, S. 299—301. 1925. — BULLIARD, H.: Erythème scarlatiniforme récidivant consécutif à des injections de néosalvarsan. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1913. p. 468. — BULMER, ERNEST: The bromsulphatein test of liver function. A clinical study of sixty-six cases. Quart. Journ. of med. Vol. 20, Nr. 78, p. 101—114. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 704. 1927. — BURAZYNSKI, A.: Icterus im Frühstadium der Lues. Wien. klin. Rundschau. 1907. Nr. 41 u. 44, S. 651 u. 699. — BURKART, F.: Was

macht man, wenn Salvarsan nebenan ging? Med. Klinik. 1925. Nr. 17, S. 631. — BURNASCHOW, A.: Über das Schicksal des Salvarsans im Organismus. Russk. Wratsch. 1912. Nr. 13. Ref. Jahresb. d. ges. Med. Bd. 2, S. 848. 1912. — BUSACCA, A.: (a) Ricerche sperimentali sulla „crisi nitritoide“ da arsenobenzoli. Stato attuale della questione. Arch. di farmacol. sperim. e science aff. Vol. 36, p. 37. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10 S. 464. 1924. (b) Ricerche sperimentali sulla „crisi nitritoide“ da arsenbenzoli. Nota II. Le prove „in vitro“. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Vol. 36, H. 7, p. 106. H. 8, p. 121, H. 9, p. 129. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 13, S. 195. 1924. BUSCHKE, A.: (a) Zur Kenntnis des Icterus syphiliticus praecox. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 6, S. 238. (b) Fall von Salvarsanexanthem. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 29, S. 99 u. 107. 1920. (c) Pigmentatrophien nach Salvarsandermatitis. Berlin. dermatol. Ges. 9. 12. 1919. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 29, S. 302. 1920. (d) Nach einer Neo II-Auftreten eines Salvarsanexanthems. Berlin. dermatol. Ges. 11. 5. 1920. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 33, S. 81. 1921. (e) Lichen ruber-ähnliches Salvarsanexanthem. Berlin. dermat. Ges. 10. 5. 1921. Siehe auch Diskuss. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 221. 1922. (f) Umfrage über die Zunahme der Erkrankungen an katarrhalischem Icterus und von akuter gelber Leberatrophie und ihre Ursachen. Med. Klinik. Nr. 20, S. 603. (g) Lichen ruber-ähnliches Salvarsanexanthem. Berlin. dermatol. Ges. 10. 5. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 552. 1921. (h) RIECKE, Lehrbuch. S. 808. (i) Einfluß toxischer Exantheme auf den Ablauf der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 41, S. 1373. (k) Über Salvarsanschädigungen, ihre Prophylaxe und Behandlung. Therapie d. Gegenw. Jg. 66, H. 5, S. 241—243. 1925. (l) Vorübergehende Erblindung nach einer Salvarsaninjektion. Berlin. dermatol. Ges. 17. 2. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 329. 1927. (m) Salvarsanexanthem mit Nekrosenbildung. Berlin. dermatol. Ges. 8. 3. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 510. 1927. — BUSCHKE, A. und FISCHER: Über die Beziehungen der Spirochaete pallida zur kongenitalen Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 82, S. 63. 1906. — BUSCHKE, A. und W. FREYMAN: (a) Über den Einfluß der Salvarsanexantheme auf den Verlauf der Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 15, S. 347. (b) Lichen ruber-ähnliche Salvarsanexantheme. Med. Klinik. 1921. Nr. 30, S. 909. (c) Weiterer Beitrag zu den Lichen ruber-ähnlichen Exanthenen nach Salvarsan. Dermatol. Wochenschr. Bd. 73, Nr. 36, S. 945. 1921. — BUSCHKE, A. und E. LANGER: (a) Komplikationen und Heilungen subakuter Leberatrophie bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 35, S. 1168. (b) Leber-Lues-Salvarsan. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 37, S. 173. 1926. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 2, S. 86. — BUSCHKE, A. und E. SKLARZ: (a) Diskussion zu „Syphilis und liquor“. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, S. 119. 1922. (b) Über Lichen ruber-ähnliche Salvarsanexantheme, Lichen ruber, lichenoides Disposition und einige Konstitutionstypen der Haut. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 517 u. 540. 1923. (c) Über die Bedeutung der Konstitution und Disposition für die Entstehung von Dermatosen mit besonderer Beziehung auf die lichenoiden Salvarsanexantheme. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, S. 1487. 1924. — BUSCHKE, A. und ZERNIK: Zur Kenntnis der Lebererkrankungen im Frühstadium der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 106, S. 121. 1911. — BUSSE, OTTO und LOUIS MERIAN: Ein Todesfall nach Neosalvarsaninfusion. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 43, S. 2330.

CABASSI: Kasuistik über fixe Exantheme nach Neosalvarsan. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 421. 1923. — CAESAR, V.: Sieben Fälle von cerebralen Erkrankungen nach Salvarsanbehandlung. Dermatol. Zeitschr. Bd. 20, S. 569. 1913. — CAFFERTY, A.: Lichen planus eruption after arsphenamin. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 6, p. 591. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 424. 1923. — CAILLE, E.: Cas de paludisme autochtone Rennais à Plasmode falciparum decelé par une injection de Neosalvarsan. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1918, zit. nach W. FISCHER. — CALLOMON, FR.: Purpura haemorrhagica mit Hämaturie und letaler Lungenblutung nach Neosalvarsanbehandlung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, S. 1197. 1922. — CARAVEN: Tödliche Vergiftung nach Salvarsan. Ann. des maladies vénér. 1911. Nr. 12. Ref. Dermatol. Wochenschrift Bd. 54, S. 329. 1912. — CASTAIGNE, S.: Sekundärsyphilitischer Icterus. Journ. des praticiens. 1913. Nr. 18. Dermatol. Wochenschr. Bd. 57, S. 1518. 1913. — CAVINA, C.: Das Verhalten des Urins nach intravenöser Injektion von Salvarsan. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1917. H. 4, p. 263. Hämatorporphyrinurie durch Salvarsan. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1917. H. 5, p. 315. Dermatol. Zeitschr. Bd. 32, S. 49. 1921. — CEDERKREUTZ, A.: Contribution à la connaissance des causes des „crises nitritoides“ se produisant à la suite d'injections de praeprparation de salvarsan. 6. Congr. Helsingfors 26.—28. VIII. 1924. Forhandlingar ved nordisk dermatologisk forenings. 1925, S. 41. Ref. Dermatol. Wochenschrift Bd. 83, S. 1551. 1926. — CEELLEN: Über Encephalitis haemorrhagica bei Salvarsanbehandlung. Hufeland Ges. 9. 6. 1921. Ref. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 1195. — CHAMBERLAIN, F.: Salvarsan-jaundice: its causation incidence, and treatment. Lancet. Vol. 202, p. 733. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 523. 1922. —

CHARGIN: Fixed eruption following arsphenamin medication. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 10, p. 95. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 469. 1924. — CHARGIN, SAMUEL ORGEL: Jaundice in syphilitic person receiving arsenical medication. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, p. 495. 1923. — CHATELLIER, L.: Purpura nach Salvarsan mit tödlicher Hämorrhagie der Mundschleimhaut. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923. p. 51. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 548. 1923. — CHATELLIER et BONNETERRE: Del'ictère syphilitique antéroséolique et des manifestations cliniques de la syphilis avant la roséole. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 95. 1921. — CHAUFFARD: Ictères syphilitiques et icères arsenicaux. Journ. des praticiens. Jg. 37, Nr. 2, p. 17. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 151. 1923. — CHEINISSE, L.: (a) Quelques procédés pratiques pour éviter le choc consécutif à l'injection des arsénobenzènes. Presse méd. 1921. Nr. 51, p. 506. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 307. 1921. (b) Arsénobenzènes et solutions glycosées hypertoniques. Presse méd. Jg. 30, Nr. 86, p. 933. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 530. 1923. — CHEN, FOONG KONY: Observation on the treatment of arsphenamine dermatitis with sodium thiosulphate. Brit. Journ. of dermatol. a. syphilol. Vol. 38, Nr. 1, p. 20. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 805. 1926. — CHIARI, H.: Über eine nach Neosalvarsan aufgetretene Myelitis. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Marburg 1913. S. 155. — CHRISTOPH: Refraktärer Hautbezirk. Schles. dermatol. Ges. 6. 2. 1926. Breslau. Klin. Wochenschr. 1926. S. 1058. — CIRILLO, A.: La responsabilità negli incidenti da neosalvarsan. Rinasenza med. Jg. 3, Nr. 2, p. 37. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 99. 1926. CITRON, J.: (a) Wa.R. und Salvarsan. Berlin. dermatol. Ges. 22. 11. 1910. Dermatol. Zeitschr. Bd. 18, S. 294. 1911. (b) Die viscerale Frühsyphilis. Med. Klinik. 1919. S. 86. (c) Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde. Berlin, 24. 3. 1919. Diskussion zu UMBER, Zur Klinik der akuten gelben Leberatrophie. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 21. S. 590. (d) Salvarsanfragen. Med. Klinik. 1922. S. 451. — CLINGSTEIN, O.: Fall von Thromboses à distance nach intravenöser Salvarsaninjektion. Dermatol. Zeitschr. Bd. 18, S. 1050. 1911. — COHEN, M.: Treatment of arsphenamin dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. Journ. Americ. med. assoc. Vol. 83, Nr. 26, p. 2085. 1924. — COLE, H. N.: Treatment of arsphenamin dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. Journ. Americ. med. assoc. Vol. 83, Nr. 26, p. 2085. 1924. — COLLIER, W. A.: Amerikanische experimentelle Arbeiten über Salvarsane. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 129. 1923. — COMBES, F. C.: Purpura hemorrhagica following sulpharsphenamine. Report of a case. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 15, p. 194. 1927. — CORLETT, W. TH.: 2½ Jahre Erfahrung mit Salvarsan und Neosalvarsan. Journ. of the Americ. med. assoc. 1913. p. 961. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 119, S. 385. 1915. — CORNIL, L et E. PIERSON: Erythrodermie et polynévrite arsénobenzolique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 34, Nr. 2, p. 43. 1927. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, S. 745. 1927. CORNILS, E.: Polyneuritis nach schwerem, mechanisch bedingtem Ikterus mit Leberveränderung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 38, S. 313. 1925. — CORNWALL, L. H. and C. N. MYERS: A clinical and biochemical study of neurosyphilis. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 7, Nr. 4, S. 629. 1923 and Vol. 8, p. 726. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 929. 1925. — COVISA and BEJARANO: Akute gelbe Leberatrophie nach Neosalvarsanbehandlung. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 18, Nr. 4, p. 174. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 622. 1926. — COYON, A.: Quelques reflexions au sujet d'incidents imputés au Novarsenobenzol. Journ. des praticiens. 1921. Nr. 16, p. 257. — CRONQUIST, C.: Zur Kasuistik der Überempfindlichkeitsreaktionen nach Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 36, S. 1960. — CURSCHMANN, H.: „Salvarsan — Frühikterus“. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 51. S. 1521. — DANYSZ: C. r. des sciences Bd. 163, S. 246, 535, 985. 1916. Bd. 164, S. 746. 1917. Cit. nach W. KOLLE, H. SCHLOSSBERGER und F. LEUPOLD. — DARIER, J.: Deux cas de mort après des injections de Neosalvarsan avec enquête sommaire sur les cas analogues. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Tom. 23, p. 437. 1912. — DAVIES: Some observations on the diagnosis of hepatic disorders. Lancet. 1927. Nr. 8. Ref. Schweiz. med. Wochenschrift 1927. Nr. 17, S. 404. — DECROP und SALLE: Erythrodermie im Gefolge einer Salvarsanbehandlung. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922. p. 290. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 46. 1923. — DELBANCO: Demonstration histologischer Präparate eines Falles von Salvarsannekrose. Biolog. Abt. des ärztl. Vereins in Hamburg, 27. 6. 1911. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 2088. — DELLING: Salvarsanmelanose. Demonstrations-Abend der Chemn. Hautärzte. 8. 1. 1926. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, S. 479. 1926. — DEMJANOWICZ, M.: Zur Kasuistik der späten Nebenwirkungen des Salvarsans. Med. Obosrenije. 1911. Nr. 9. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 48, S. 2577. — DENNIE, CHARLES, C.: The prevention and control of accidents in the treatment of syphilis. Med. clin. of North Americ. Vol. 7, Nr. 4, p. 1227. 1924. — DENNIE, C. C. and McW. L. BRIDE: Treatment of arsphenamin dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. Journ. Americ. med. assoc. 27. 12. 1924. Vol. 83, p. 2082. — DESAUX, BEAUXIS-LAGRAVE, BOUTE-

- LIER et BARBLIER: Importance des troubles hépatiques dans la pathogène des érythèmes arsenobenzéniques. Presse méd. 1922. Nr. 62, p. 668. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, p. 680. 1923. — DEUSSING, R.: Zur Behandlung der Salvarsanvergiftungen mit Natriumthiosulfat. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 1824. — DIDRY: Dermatitis exfoliativa generalisata nach Salvarsan. Ann. des maladies vénér. 1914. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 64, S. 476. 1917. — DIETEL, F.: Zur Behandlung von Salvarsanschäden. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 43, S. 1778. — DIETRICH, A.: Die Entstehung der Ringblutungen des Gehirns. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 68, S. 351. 1921. — DIETRICH, H.: Die Veränderungen der Leber nach Milzexstirpation. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 40, H. 2. 1927. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 25, S. 1067. — DIMMER, F.: Über die Behandlung der Syphilis nach EHRlich-Hata. Ges. d. Ärzte. Wien, 6. 12. 1910. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 50, S. 1819. — DITTRICH: Salvarsanmenalose und frisches Salvarsanexanthem auf Pernionen an den Unterarmen. Tagung der nordwestdeutschen Dermatologen. Kiel, 18. 4. 1926. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82. S. 856. 1926. — DIXON, H. A., W. R. CAMPBELL und M. J. HANNA: The controle of arsphenamine treatment by liver function tests. Canadian med. assoc. Vol. 16, Nr. 5, p. 551. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 836. 1927. — DOBROVITS: Meine Erfahrungen mit „606“ an 100 Fällen. Gyógyászat. 1910. Nr. 40. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 52, S. 124. 1911. — DOHL, K. und T. TANAKA: Unsere Erfahrungen über die Salvarsanbehandlung im Laufe eines Jahres. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. S. 2228. — DOINIKOW, B.: Über das Verhalten des Nervensystems gesunder Kaninchen zu hohen Salvarsandosens. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 15, S. 796. — DOMAYK, G.: Bei der Eklampsie auftretende Endothelveränderungen und ihre Bedeutung. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 21. S. 1011. — DONAGH, J. E. R.: Weitere Erfahrungen mit „606“ (80 Fälle). Lancet. 22. 10. 1910. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 46, S. 2435. — DONALD MC: Acute yellow atrophy in syphilis. Brit. med. journ. 19. 1. 1918. Nr. 2977. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 71, S. 616. 1920. — DONATO, G.: Riech- und Geschmacksparästhesien (Äther- und Knoblauchgeschmack) bei der endovenösen Behandlung mit Neosalvarsan. Policlinico. 1925. Nr. 26. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, S. 419, 1926. — DONNELL MC. W. C.: Death after salvarsan. Brit. med. journ. 18. 5. 1912. p. 1126. — DORE, S. E.: Fall von Lichen planus und Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 527. 1923. — DORN: Zum Blutbild bei Lues und Salvarsaninjektion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 111, S. 263. 1912. — DOSTROVSKY, A.: Über einen Fall von komplizierter Salvarsantoxikose. Dermatol. Wochenschrift Bd. 79, S. 1297. 1924. — DREYER: Allgem. ärztlicher Verein zu Köln. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43, S. 1248. — DREYFUS: (a) Thèse de Gen. 1912. (b) Über die Ursache des Todes nach Salvarsan an der Hand eines neues Todesfalles. Ann. des maladies vénér. 1914. Nr. 7. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122, S. 670. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 59, S. 1236. 1914. — DREYFUS, G.: Neosalvarsan (Erfahrungen mit Salvarsan IV). Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 12, S. 630. — DREYFUS, G. L.: (a) Siber-salvarsan beiluetischen Erkrankungen des Nervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 31, S. 864. (b) Nebenwirkungen des Silbersalvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 47 u. 48, S. 1293 u. 1326. (c) Spirillotoxische und arsenotoxische cerebrale Reaktionen nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 48, S. 1374. (d) Neosilbersalvarsan bei Neuroloues. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 8, S. 268. — DRIZAKI: Ein Fall von tödlich verlaufender Gangrän des Mundes im Anschluß an eine Salvarsaninjektion bei Malaria. Russki Wratsch. 1912. Nr. 27. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 995. — DUHOT: Über einen Fall von schwerem syphilitischen Ikterus während der Behandlung mit Hektin. Heilung durch Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 40, S. 2113. — DUHOT, R.: Pratique antichoc des arsenobenzènes en solution glycosée concentrée. Scalpel. Jg. 75, Nr. 39, p. 936. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 224. — DUMITRESCU, M.: Die Behandlung der Syphilis und der Malaria mit intravenösen Injektionen von Neosalvarsan, aufgelöst in Urotropinlösung. Spitalul. Jg. 44, Nr. 4, S. 133. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 254. 1924. — DUPUY-DUTEMPS und PERIN: Myopie spasmodique transitoire arsenobenzolique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 12. 11. 1925. Dermatol. Wochenschr. 1926. S. 405.
- EBSTEIN, W.: Syphilis der Leber. Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Bd. 3, Tl. 1. Hölder 1913. — ECKERT: Fernnekrosen nach Salvarsaninjektionen. Dtsch. med. Wochenschrift 1912. Nr. 29, S. 1394. — EFRON, N. und W. FELDMANN: Über Unschädlichmachung des Neosalvarsans durch hypertonische Saccharoselösung. Venerologia i derm. 1926. S. 1. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 621 1926. — EFRON, SMELOFF und KIRCHHOFF: Die Unschädlichmachung der Neosalvarsanpräparate und die Bestimmung ihrer Toxizität mit Hilfe des Strontians. Ven. et derm. Moskau. 1927. Nr. 5. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 85, S. 1122. 1927. — EHLERS: Ein Todesfall nach Ehrlich-Hata „606“. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 2183. — EHRlich, P.: (a) Anwendung und Wirkung von Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 52. S. 2437. (b) Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. Münch. med. Wochenschr. 1911.

Nr. 1, S. 1. (c) Über Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 47, S. 2481. (d) Abhandlungen über Salvarsan. Bd. 2. München: Lehmann 1912. — EHRMANN, R.: Über Erkrankungen der Leber und der Gallenblase, besonders über die akute gelbe Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 41, S. 1457. — EICKE: Diskussion zu GOTTRON: Akute gelbe Leberatrophie. Berlin. dermatol. Ges. 12. 7. 1921. Dermatol. Wochenschr. Bd. 73, S. 905. 1921. — EICKE, H.: Über Nierensperre im Verlauf der kombinierten Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 15, S. 412. — EICHELBAUM, H. R.: Die Nebenwirkungen des Neosalvarsans und ihre Bekämpfung unter besonderer Berücksichtigung des Suprarenins. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 24, S. 804. — EICHHORST, H.: Über Leber, Nieren und Blutveränderungen bei akuter Arsenvergiftung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 131, S. 201. 1920. — ENGEL, K.: Syphilis und Ikterus. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 107. 1927. — ENGEL-REIMERS: Über akute gelbe Leberatrophie in der Frühperiode der Syphilis. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanstalt. Bd. 1, S. 225. 1889. — ENGEL-REIMERS J.: Über die visceralen Erkrankungen in der Frühperiode der Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 15, S. 477. 1892. — ENGWER und JOSEPHSON: Über Salvarsantherapie und Salvarsannatrium. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9, S. 243. — EPPINGER: Zur Pathogenese des Icterus catarrhalis. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 14. S. 480. 1908. — EPSTEIN, N. N. and J. E. RAUSCHKOLB: The Rose Bengal, test for liver function with particular reference to its use in the therapy of syphilis. Arch. of dermatol. syphilol. Vol. 14, Nr. 2. 1926. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83. S. 1713. 1926. — ERASMI, H.: Ein Fall von akuter gelber Leberatrophie bei sekundärer Lues ohne Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 45, S. 181. 1925. — ERLICKI, A. und RYBALKIN: Über Arseniklähmung. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 23, S. 861. 1892. — ERNOTTE: Stomatite arsenicale. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 31, Nr. 9, p. 522. 1924. — ERSETTIG, U.: (a) Salvarsanerythrodermie. Soc. ital. di derm. Firenze, 20.—22. 12. 1923. (b) Über einen Fall von Erythema toxicum, gefolgt von Pemphigus foliaceus und Erythrodermia universalis mit tödlichem Ausgang bei einem einer Arsenobenzolkur unterzogenen Syphilitiker. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1924. H. 2. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 44. H. 2 u. 3. S. 159. 1925.

FABRY: Zur Behandlung der Syphilis mit Sulfoxylat-Salvarsan (S. S.) Med. Klinik. 1918. Nr. 11. — FABRY, H.: Spätikterus nach Neosalvarsanbehandlung. Med. Klinik. 1924. Nr. 15. S. 482. — FABRY, J.: (a) Was ist bei der Salvarsanbehandlung zu beachten? Med. Klinik. 1919. Nr. 48, S. 1200. (b) Über Behandlung der Syphilis mit Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 49, S. 1358. (c) Über den jetzigen Stand der Syphilisbehandlung (Silbersalvarsan, Sulfoxylatsalvarsan). Med. Klinik. 1920. Nr. 27, S. 693. — FABRY und WOLF: Über die Behandlung der Syphilis mit Neo-Silber-Salvarsan und andere Probleme der Salvarsanbehandlung. Med. Klinik. 1922. Nr. 4, S. 104. — FAHR: Über Salvarsanschädigung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 34, S. 954. — FALCHI G. und F. FLARER: Ricerche sulla funzionalita epatica nei vari stadi della sifilide. Giorn. ital. de malatt. vener. e d. pelle. Vol. 65, p. 1076. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 459. 1925. — FALKENHAUSEN, M. v.: Zur Pathogenese des Salvarsanikterus. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 35, S. 1173. — FALTTSCHEK, F. und H. KRASSO: (a) Zur Chromodiagnostik der Leberfunktion. Wien. klin. Wochenschr. 1926. S. 662. (b) Über Galaktoseprobe und Chromodiagnostik zur Leberfunktionsprüfung. Wien. klin. Wochenschr. 1927. Nr. 12, S. 386. — DE FAVENTO: (a) Über 156 mit Ehrlich-Hata 606 behandelte Fälle. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 40. S. 2080. (b) La cura della sifilide col Salvarsan. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 47, p. 177. 1912. (c) 32 Fälle von Salvarsanikterus. Giorn. ital. de malatt. vener. e d. pelle. Vol. 63, p. 202. 1922. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, S. 1120. 1922. — FEIGL, J.: und E. QUERNER: Bilirubinämie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 9, S. 153. 1919. — FEINBERG, S. M.: Aplastic Anemia following Neo-Arsphenamin. Report of Case. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, Nr. 12, p. 888. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, p. 1079. 1922. — FEIT, H.: Über Hautblutungen bei Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 37, S. 1345. — FELDMANN, W.: Der Symptomenkomplex der cerebrospinalen Meningitis als Nebenerscheinung nach intravenösen Neosalvarsaninjektionen. Moskau 1926. Nr. 5. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, S. 380. 1927. — FELDMANN, W. L.: Eine eigentümliche Pigmentierung der Haut nach Salvarsan-Wismutbehandlung. Venerologia i derm. 1925. Nr. 1, p. 31. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 909. 1925. — FELDT, A. und A. SCHOTT: Rolle des Retikuloendothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgange. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. B. 107, H. 2. 1925. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 26, S. 1109. — FELUGO, C.: Le sindromi emorragiche da arsenobenzoli. Un caso di porpora da sulfoarsenolo. Policlinico sez. prat. Jg. 32, H. 50, p. 1750. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 542. 1926. — FENSTERMANN, R.: Die Funktionsprüfung der Leber mit Azorubin S. Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 21, S. 859. — FENWICH, SWEET und LOWE: Zwei Todesfälle nach Novarsenobillon. Brit. med. journ. Nr. 2990. Ref. Berlin. klin. Wochenschrift. 1918. Nr. 35, S. 841. — FERNANDEZ DE LA PORTILLA, J.: Zur Kenntnis der Arsen-

intoleranz. *Anales de la acad. med.-quirúrg. española*. Vol. 12, p. 322. 1925. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 23, S. 840. 1927. — FERNBACH, H.: Akute gelbe Leberatrophie, Malaria und Salvarsan. *Med. Klinik*. 1922. Nr. 10, S. 304. — FEX, J.: Syphilis und akute gelbe Leberatrophie. *Allmänna svenska Läkaretidn.* 1916. Nr. 50. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 67, S. 630. — FIESSINGER, NOEL und H. WALTER: Technique d'exploration fonctionnelle du foie par le Rose Bengall. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 94, p. 449, 510. 1926. — FINGER, E.: Die Nebenwirkungen des Salvarsans. *Wien. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 42, S. 2702. — FISCHER, B.: (a) Über einen Todesfall durch Encephalitis haemorrhagica im Anschluß an eine Salvarsaninjektion. *Münch. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 34, S. 1803. (b) Über Todesfälle nach Salvarsan. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1915. Nr. 31, 32, 33, S. 908, 939, 976. (c) Über Todesfälle nach Salvarsan. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1916. Nr. 4, S. 106. — FISCHER, FR.: Beitrag zum Salvarsanexanthem. *Dermatol. Zentralbl.* 1920. Nr. 10, S. 146. — FISCHER, W.: (a) Akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1908. Nr. 19, S. 905. (b) Über die provozierende Wirkung des Salvarsans bei ruhender Malaria. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 73, S. 826. 1921. (c) Diskussion zu GOTTRON: Akute gelbe Leberatrophie. *Berlin. dermatol. Ges.* 12. 7. 1921. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 36, S. 230. 1922. — FISCHER und ZERNICK: Weitere Beiträge zur Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1911. Nr. 34, S. 1555. — FISCHL: Über Luesrezidive während oder knapp nach der üblichen kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung. *Wien. med. Wochenschr.* 1920. Nr. 30 u. 31, S. 1340. — FISICHELLA, V.: Tokikodermien im Anschluß an Salvarsaninjektionen. *Riform. med.* 1911. Nr. 21. *Dermatol. Zentralbl.* 1911. Nr. 9, S. 315. — FLECKSEDER: Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien. *Wien. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 46, S. 1663. — FLEISCHMANN, J.: Über eine Epidemie von infektiösem Ikterus. *Münch. med. Wochenschr.* 1926. S. 2005. — FLORAND, A., P. NICAUD et P. FORMENT: Syndrome hémorragipare et purpurique, au cours du traitement arsenical de la syphilis chez un sujet homogénique. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* 1922. Jg. 38, Nr. 26, p. 1266. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 7, S. 120. 1923. — FONTANA, A.: Einfluß der Arsen- und Quecksilberdermatitis auf den Ablauf der Syphilis. II dermosifilografo. 1926. Jg. 1, Nr. 6. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* 1927. Bd. 84, S. 70. — FORDYCE: Zoster following arsphenamin. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 10, Nr. 6, p. 808. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 842. 1925. — FORTUNATO, A.: Sull'ittero da salvarsan. *Gazz. internaz. med.-chirurg.* Jg. 28, Nr. 2, p. 13. 1923. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 8, S. 365. 1923. — FOX, HOWARD: Palmar eruption of Erythema multiforme type following arsphenamin treatment. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 8, Nr. 3, p. 439. 1923. — FRANK: (a) Todesfälle bei intravenöser Salvarsan- bzw. Neosalvarsaninjektion. *Allg. ärztl. Verein zu Köln*, 14. 6. 1915. *Münch. med. Wochenschr.* 1915. Nr. 44, S. 1508. (b) Verschiedene Präparate. *Allg. ärztl. Verein zu Köln*, 26. 6. 1916. *Münch. med. Wochenschr.* 1916. S. 1524. — FRANK, E.: Aleukia haemorrhagica. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1915. Nr. 37, 41, S. 961, 1062. 1915. — FRANKE, U.: Die Leberfunktionsprüfung mit Tetrachlorphenolphthalein. *Klin. Wochenschr.* 1926. S. 15. — FRAENKEL, E.: Bemerkungen über akute gelbe Leberatrophie. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920. Nr. 9, S. 225. — FRÄNKEL u. GROUVEN: Erfahrungen mit dem EHRLICHschen Mittel 606. *Münch. med. Wochenschr.* 1910. Nr. 34. S. 1771. — FRÄNKEL, E. u. W. ULRICH: Untersuchungen über die Verteilung von As und Hg im menschlichen Körper nach kombinierter Salvarsan-Hg-Behandlung (II. Teil). *Med. Klinik*. 1921. Nr. 21, S. 637. FRASER, REITH: Report of a fatal case of dermatitis following on the administration of a single dose of Novarsenobillon. *Brit. journ. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 7, Nr. 5, p. 197. 1923. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 77, S. 1011. 1923. — FRASER, A. R. and A. G. B. DUNCAN: Reactions following arsenobenzene administration and their treatment. *Americ. journ. of syphilis.* Vol. 7, Nr. 1, p. 160. 1923. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 8, S. 532. 1923. — FREI: (a) Wiederholt und spät exacerbierende generalisierte exfoliative Dermatitis nach kombinierter Salvarsanquecksilberkur. *Verhandl. d. Breslauer dermatol. Vereinigung*. 15. April 1920. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*. Bd. 133, S. 46. 1921. (b) Lichen ruber verrucosus-ähnliches Salvarsanexanthem. *Schles. dermatol. Ges. Breslau*, 28, 1. 1922. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 4, S. 324. 1922. (c) Lues maligna. *Klin. Wochenschr.* 1922. Nr. 27, S. 1386. (d) Lichen ruber- verrucosus-ähnliches Salvarsanexanthem. *Klin. Wochenschr.* 1922. Nr. 22, S. 1131. (e) Zweimaliges Neosalvarsanexanthem. *Schles. dermatol. Ges.* 8. 5. 1926. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 743. 1926. (f) Salvarsanmelanose in eigenartiger Form nebst Depigmentierung. *Schles. dermatol. Ges.* 20. 11. 1926. Ref. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 15, S. 714. — FREI, W. und R. L. MAYER: Versuch einer chemischen Analyse der Hautüberempfindlichkeit nach Salvarsandermatitiden. *Arch. f. Dermatol.* Bd. 153, H. 3, S. 606. 1927. — FREI, W. und P. TACHAU: (a) Lichen ruber-artige Salvarsanexantheme. *Arch. f. Dermatol. und Syphilis.* Bd. 141, S. 152. 1922. (b) Nochmals zur Frage der Lichen ruber-artigen Salvarsanexantheme. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 76, S. 252. 1923. — FRENKEL-HEIDEN und

- E. NAVASSART: Über die Elimination des Salvarsan aus dem menschlichen Körper. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 30, S. 1367. — FRIEBOES: a) Ikterus nach Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 39, S. 1916. (b) Lichen ruber-ähnliche Salvarsanexantheme. 87. Vers. dtsh. Naturf. u. Ärzte. Leipzig, 17.—24. 9. 1922. Dermatol. Zeitschr. Bd. 38, S. 139. 1923. — FRIEDBERGER, E. und P. IRO: Über Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 12, S. 241. 1912. — FRIEDMANN: Über die bedrohliche Ausbreitung der tropischen Malaria in der einheimischen Bevölkerung und ihre Beziehungen zum Salvarsan. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 33, S. 1642. — FRIEDENWALD, J. und Z. MORGAN: Some observations on the ROSENTHAL phenoltetrachlorphthalein test as a means of determining liver function. Ann. of clin. med. Vol. 4. S. 415. 1925. Kongreß Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 42. S. 640. 1926. — FRIEDMANN, M.: Über Gelbsucht bei Syphilitikern während und nach der Neosalvarsanbehandlung. Dermatol. Zeitschr. Bd. 26, S. 317. 1918. — FRIEDRICH, FR.: Unsere Todesfälle während und nach Salvarsanbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 142, S. 434. 1923. — FRIIS: To Tilfælde af akut, geel Leveratrophi som Komplikation til Syphilis. Hospitalstidende R. 3. Vol. 7, p. 861. Ref. RUD. VIRCHOW in AUG. HIRSCH, Jahresberichte 1889. Bd. 2, S. 300. 24. Jg. — FRÖHLICH: Bisherige Erfolge der Salvarsanbehandlung. Sitzungsber. d. Vereins der Ärzte in Oberösterreich 2. 3. 1911. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 12, S. 442. — FRÖHLICH, C.: Über Ikterusepidemien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 24, S. 394. 1879. — FRÜHWALD, R.: (a) Über medikamentöse Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 40, S. 2109. (b) Über einen Todesfall nach intravenöser Injektion von Neosalvarsan. Med. Klinik. 1914. Nr. 25, S. 1052. (c) Herpes zoster nach Salvarsanbehandlung bei einem kleinen Kinde. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, S. 1579. 1924. (d) Nachtrag zu meiner Arbeit: Herpes zoster nach Salvarsanbehandlung bei einem kleinen Kinde in Bd. 79, Nr. 49 dieser Wochenschrift. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 10, S. 377. 1925. — FUCHS, B.: Bericht über 216 intramuskuläre Salvarsaninjektionen. Med. Klinik. 1912. Nr. 18, S. 740. — FUCHS, D.: (a) Fixe Salvarsanexantheme. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 46, S. 1276. (b) Ein Fall von circumscripter Arsenkeratose. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 305. 1923. — FUHS: Ikterus bei sekundärer Lues. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 16. 1921. — FUHS, H. und G. RIEHL jun.: Über familiäre Salvarsanidiosynkrasie und ihre gelungene passive Übertragung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 154, S. 88. 1928. — FUHS, H. und O. WELTMANN: Über Ikterus bei Lues. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 140, S. 247. 1922. — FUJITA, K.: Einige Experimente über die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Acta Dermatol. Japan. Bd. 6, H. 5, S. 1612. 1925. Dermatol. Wochenschr. 1926. Bd. 83. S. 1613. — FUSS, S. und F. DAHLMANN: Zur Frage der Natriumthiosulfatbehandlung bei Salvarsandermatitis. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 9, S. 345.
- GALEWSKY, E.: (a) Über Nebenwirkungen bei intravenösen Salvarsaninjektionen, bedingt durch Kochsalzlösung. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 38, S. 1743. (b) Zwei Jahre Silbersalvarsan-Therapie. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 5, S. 124. (c) Über Röntgen- und Salvarsandermatitis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 73, S. 817. 1921. (d) Meine Erfahrungen mit Neosilbersalvarsannatrium. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 10, S. 352. — GALLIOT, A.: Un cas de large exanthème au cours du traitement par le neoarsénobenzol. Ann. des maladies vénér. Jg. 17, Nr. 5, p. 387. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 52. 1923. — GALLIOT, A.: Contribution à l'étude de la syphilis hépatique, de l'ictère grave à la période secondaire. Thèse Lyon 1894. Série I, Nr. 991. GANS: Zur Histologie der Arsenmelanose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60, S. 22. 1915. — GARNIER, M. und S. REILLY: Les formes bénignes des ictères infectieux primitifs. Rev. de méd. 1920. Jg. 37, Nr. 78, p. 377. Kongreß Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 16, S. 204. 1921. — GASTOU, P. et E. PONTOIZEAU: Ictères precoces et tardifs d'origine novarsénobenzolique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923. Nr. 1, p. 41. — GASTOU et TISSOT: Un cas d'ictère d'origine syphilitique probable contemporain du chancre à la période préhumorale. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 11. 12. 1924. (b) L'ictère syphilitique primaire. Revue franç. de dermatol. et de vénér. 1925. Jg. 1, Nr. 1. Dermatol. Wochenschr. Bd. 81, S. 1115. 1925. — GATÉ, J.: Edème facial à répétition consécutif aux médications novarsénobenzolique, puis bismuthique successivement instituées. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1926. Nr. 8, p. 671. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 582. 1927. — GAUCHER, M.: Mort par le 606. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 66, p. 196 u. 236. 1911. Série III. — GAUCHER und GROUX: Vorläufige Notiz über hämolytischen Ikterus bei sekundärer Syphilis. Ann. des maladies vénér. 1909. H. 7. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 49, S. 273. 1909. — GAUCHER und GOUGEROT: Salvarsanzufälle. Soc. franç. de dermatol. Sitzg. Februar-März. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 17, S. 933. — GAUCHER, GOUGEROT et GUGGENHEIM: Zufälle nach Salvarsan. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Tom. 2, p. 51. 2. 2. 1911. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 52, S. 569. 1911. — GENNERICH: Die Behandlung der Syphilis mit Sal-

varsanpräparaten. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* Bd. 20, S. 368. 1921. — GENNERICH, W.: (a) Der weitere Verlauf der Salvarsanbehandlung im kaiserlichen Marine-lazarett Kiel-Wik. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1911. Nr. 40, S. 1787. (b) Über Silber-salvarsan. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1918. Nr. 45, S. 1243. (c) Kriegserfahrungen in der Luesbehandlung unter besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1919. Nr. 33, 34, S. 769, 803. — GERHARTZ: a) Malariafälle. b) Malaria bei Mutter und Kind. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922. Nr. 50, S. 1692. — GÉRONNE, A.: (a) Die intravenöse Therapie der Syphilis mit Ehrlich-Hata 606. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 49, S. 2228. (b) Über Spätikterus bei Syphilitikern. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1921. Nr. 8, S. 186. (c) Zur Pathogenese einiger Formen des Ikterus. *Klin. Wochenschr.* 1922. Nr. 6, S. 301. und Nr. 17, S. 828. — GERRARD, W.: The recognition of latent jaundice during treatment with arsenobenzol compounds. *Brit. med. journ.* 1924. Nr. 3319, S. 224. Kongreß Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1925. Bd. 38, S. 798. — GEYER: Über die chronischen Hautveränderungen beim Arsenicismus und Betrachtungen über die Massenerkrankungen in Reichenstein in Schlesien. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 43, S. 221. 1898. — GHON: Zur Aleukie. Verein deutscher Ärzte in Prag. *Med. Klinik* 1926. S. 1227. — GIANI, P.: Sul modi di combattere l'intolleranza ai composti arsenicali nella cura della sifilide. *Giorn. di batteriol. e immunol.* 1927. Jg. 2, Nr. 1, p. 24. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 23, S. 841. 1927. — GILBERT, W.: Über eine schwere Nebenwirkung des Salvarsans. *Münch. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 7, S. 350. GILBERT, A. und A. COURY: L'exploration fonctionnelle du foie par l'épreuve de la phénoltétrachlorephthaléine. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tom. 90, p. 337. 1924. GINSBURG, L.: Über die Behandlung der Salvarsandermatitis mit Röntgenstrahlen. *Russki Westnik dermatol.* Vol. 5, Nr. 2, p. 148. 1927. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 23, S. 841. 1927. — GLASER, F.: Malariatod durch Salvarsanschädigung. *Med. Klinik.* 1921. Nr. 29, S. 879. — GLASER, K. und E. LANGER: Zur Kenntnis der akuten Salvarsannebenwirkungen. *Med. Klinik.* 1921. S. 1423. — GLOMBITZER: Spätexantheme nach Salvarsan-Natriuminjektionen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 46, S. 1452. — GLÜCK, A.: Kurzer Bericht über 109 mit „606“ behandelte Luesfälle. *Münch. med. Wochenschrift.* 1910. Nr. 31, S. 1638. — GOLAY, J.: (a) Der Spätikterus des Neosalvarsans und Galyls. *Ann. des maladies vénér.* 1918. Nr. 1, p. 7. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 125, S. 613. 1920. (b) Über drei Fälle von Spätsalvarsanikterus bei Nichtsyphilitischen. *Rev. méd. de la Suisse romande* 1920. Nr. 11, p. 764. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 237, S. 489. 1921. (c) A propos d'un cas mortel d'ictère arsenobenzolique tardif. *Ann. des maladies vénér.* 1922. Jg. 17, Nr. 12, S. 881. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 7, S. 525. 1923. — GOLAY, J. und P. SILVESTRE: L'erythrodermie consécutive au traitement arsénobenzolique. *Ann. des maladies vénér.* 1921. Jg. 16, Nr. 6, p. 321. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 2, S. 217. 1921. — GOLDBACH: Über Spätreaktion bei Anwendung des Präparats 606. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 50, S. 2280. — GOLDFARB, M.: Zwei Fälle von Salvarsan-Dermatitis. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 25, S. 263. 1918. — GOLDSTEIN, O.: Zwei Fälle von Eruptionsikterus bei Syphilis. *Wien. med. Wochenschrift.* 1904. Nr. 40. — GOODMAN, H.: Postarsphenaminpigmentation, arsenicalkeratosis. *New York acad. of med. Sitzg. v. 5.* 10. 1920. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 3, p. 90, 1921. — GORDON, J.: Über das Auftreten der tropischen Malaria in Deutschland, ihre Epidemiologie und Beziehung zum Salvarsan. *Klin. Wochenschr.* 1923. Nr. 10, S. 442. — GORDON, KING: A study of the laevulose tolerance test for hepatic efficiency. *The Lancet.* 1927. Nr. 8. *Ref. Schweiz. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 17, S. 404. — GORDON, W. H. und M. S. FELDMANN: Acute yellow atrophy of the liver following neoarsphenamin injections. Report of a case. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 83, Nr. 17, p. 1310. 1924. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 80, S. 561. 1925. — GORKE, H.: Auftreten von aplastischer Anämie nach Salvarsan. *Münch. med. Wochenschr.* 1920. Nr. 43, S. 1226. — GOTTHEIL, W. S.: Experiences with arsenobenzol. *Med. Record.* Vol. 78, p. 1174. 1910. — GOTTRON: (a) Mitteilung je eines tödlich verlaufenen Falles von Encephalitis haemorrhagica und akuter, gelber Leberatrophie. *Berlin. dermatol. Ges.* 14. 6. 1921. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 35, S. 300. 1921. (b) Akute gelbe Leberatrophie bei tertiärer Lues. *Berlin. dermatol. Ges. Sitzg.* 14. 6. 1921. (c) Encephalitis bei sekundärer Lues nach Neosalvarsan. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 2, S. 157. 1921. (d) 2 Fälle von akuter gelber Leberatrophie. *Berlin. dermatol. Ges.* 12. 7. 1921. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 36, S. 225 und *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 2. 1921. — GOTTSTEIN, W.: Die Zunahme der Lebererkrankungen. *Zentralbl. f. inn. Med.* 1921. Nr. 41, S. 801. — GOUBEAU, M.: Accidents tardifs consécutifs à un traitement par le Néosalvarsan aggravés par des applications de pâte à l'oxyde de zinc. *Mort. Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1912. p. 549. — GOUGEROT: Récidives de syphilis viscérales, cutanées, muqueuses, serologiques peu de temps après une érythrodermie exfoliante post arsénobenzolique. De la légende de la guérison après érythrodermie arsenicale. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* 1921. Jg. 37, Nr. 29. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 3, S. 400.

1922. — GOUGEROT, H.: (a) Arsendermatitis bei beiden Ehegatten. *Ann. des maladies vénér.* 1925. Jg. 50, Nr. 2. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 80, S. 875. 1925. (b) Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie. *Journ. des praticiens.* 1925. Jg. 39, Nr. 45, 46, p. 737, 754. (c) Polyintolérances aux antisypilitiques. Syphilitiques polyintolérants au mercure arsenic bismuth. *Paris méd.* 1926. Jg. 16, Nr. 10, p. 220. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 491. 1926. — GOUGEROT, H. und BERTILLON: Traitement des accidents précoces de l'arsenic par l'éosinate de cesium. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1926. Jg. 33, Nr. 9, p. 691. — GRASSHEIM: Die Strontiumtherapie und ihre experimentelle Grundlage. *Klin. Wochenschr.* 1925. Nr. 39, S. 1873. — GREEN, C. H., CH. VICAR, W. WALTERS und L. G. ROWNTREE: Diseases of the liver. IIIa comparative study of certain tests for hepatic function in patients with obstructive jaundice. *Arch. of internal med.* 1925. p. 36. — GREENBAUM, S. S.: (a) The treatment of toxic reactions produced by drugs in the treatment of syphilis. *Therap. Gazette.* Vol. 48, p. 696. 1924. (b) Thiosinamin in the treatment of Arspheñamin-Dermatitis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 83, Nr. 3, p. 38. 1924. — GREGORIUS: Über den Einfluß toxisitätsherabsetzender und desensibilisierender Maßnahmen bei der Salvarsaneinwirkung auf die Spirochäten. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 150, S. 1. 1926. — GREIN: Verein der Ärzte in Halle a. S. Gehäuftes Auftreten von einer Art Icterus catarrhalis bei Kindern. *Münch. med. Wochenschr.* 1922. Nr. 5, S. 178. — GROEHL, M. R. and C. N. MYERS: Sodium Thiosulfate in the treatment of dermatitis and jaundice as a result of metallic intoxication. *Therap. Gazette.* Vol. 48, p. 691. 1924. — GRÖN, K.: (a) Melanodermie nach Salvarsanspätermatitis. *Münch. med. Wochenschr.* 1912. Nr. 18, S. 986. (b) Tod nach Salvarsaninjektion. *Norsk magaz. f. laegevidenskaben.* 1913. Nr. 5. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1913. Nr. 25. — GROSSMANN, J.: Ein Fall von Icterus nach Salvarsan. *Wien. med. Wochenschr.* 1912. Nr. 5, S. 327. — GRSCHEBIN, S. N. und J. B. LIPSKEROW: (a) Chlorcalcium als die toxischen Eigenschaften des Neosalvarsans unschädlich machendes Mittel. *Venerologia i dermatol.* 1924. Nr. 6, p. 1. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 83, S. 1169. 1926. (b) Zur Frage der Unschädlichmachung des Neosalvarsans durch Serum. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 286. 1926. (c) Entgegnung auf die Bemerkungen von Dr. F. JAKOBSONH und Dr. E. SKLARZ. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 83, S. 1929. 1926. — GRUBER, G. B.: Über tödliche Leberatrophie infolge von Salvarsanbehandlung. *Ärztl. Kreisverein Mainz.* 28. 3. 1922. *Klin. Wochenschr.* 1922. Nr. 23, S. 1188. (b) Zur Frage der toxischen Leberdystrophie (sog. akuter gelber Leberatrophie). *Münch. med. Wochenschr.* 1922. Nr. 33, S. 1207. — GRUSS: Salvarsandermatitis. *Wien. dermatol. Ges.* 8. 5. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 13, S. 332. 1924. — GRÜTZ: (a) Über fixe Exantheme nach Altsalvarsan. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 70, S. 305. 1920. (b) Hyperkeratotisches Salvarsanexanthem mit starker Pigmentierung. 9. Tagung der nordwestdeutschen Dermatol.-Vereinigung, Sitzg. vom 27. 11. 1921. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 4, S. 464. 1922. — GRZEBIN, Z. und E. LIPSKEROW: Chlorcalcium als Mittel zur Unschädlichmachung der toxischen Eigenschaften des Neosalvarsans. *Venerologia i dermatol.* 1925. Nr. 5, p. 5. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 19, S. 803. 1926. — GRZYBOWSKI: Gehirnpräparat eines Falles von vermutlichem Salvarsantode. *Warschauer dermatol. Ges.* 3. 1. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 885. 1925. — GUBLER, A.: Mémoire sur une nouvelle affection du foie liée à la syphilis héréditaire, chez les enfants du premier age. *Gaz. méd. Paris* 1852. 24. 4., 1. 5., 8. 5., 29. 5. — GUNDERSEN, E.: Über den Salvarsanikterus nebst Bemerkungen über sein Verhältnis zum katarrhal. Icterus. *Norsk magaz. f. laegevidenskaben.* 1924. Jg. 85, Nr. 11, p. 938. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 843. 1925. — GÜRICH: Über die Organveränderungen, die unter dem Sektionsmaterial der Jahre 1914—1924 angetroffen wurden. *Münch. med. Wochenschr.* 1925. Nr. 24, S. 980. — GUTMANN, C.: (a) Über Salvarsannatrium. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1915. Nr. 16, S. 400. (b) Zur Frage der Weiterbehandlung mit Salvarsan nach Auftreten eines Salvarsanexanthems. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 23, S. 338. 1916. (c) Über die Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Novasurol nach BRUCK und Neosalvarsan-Cyarsol nach OELZE. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1921. Nr. 42, S. 1233. (d) Über sog. „fixe“ und allgemeine urticarielle, rezidivierende Exantheme nach Salvarsan und Quecksilber. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 35, S. 135. 1921. (e) Erfahrungen über Icterus bei Syphilitikern. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 37, S. 39. 1922. (f) Erfahrungen mit dem Wismutpräparat Nadisan, in Kombination mit Neosalvarsan bei der Behandlung der Syphilis. *Dermatol. Wochenschrift.* Bd. 77, S. 861 u. 892. 1923.

HABERMANN: (a) Fixes Salvarsanexanthem unter dem Bilde einer Pityriasis rubra pilaris. *Hamburg. ärztl. Verein* 25. 1. 1927. *Ref. Dtsch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 19, S. 820. (b) Fixes Salvarsanexanthem mit starken follikulären Hornstacheln. *Dermatol. Ges. Hamburg* 27. 2. 1927. *Ref. Dermatol. Wochenschrift.* Bd. 85, S. 957. 1927. — HABERMANN, R.: (a) Über die sog. Kriegsmelanosen und ihre Beziehungen zu den Teer- und Schmierölschädigungen der Haut. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 30, S. 63. 1920. (b) Über beginnende Argyrie der Haut nach intensiver Behandlung mit

Silbersalvarsan. Bonn. niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde. Dtsch. med. Wochenschrift. 1923. Nr. 33, S. 1106. — HAGERTY, M. E.: A neosalvarsan fatality. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 61, Nr. 14, p. 1294. 4. 10. 1913. — HAHN, F.: Silbersalvarsan in der Syphilistherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 4, S. 92. — HAHN, R.: Über Salvarsanschäden. Dermatol. Ges. Hamburg-Altona 25. 5. 1919. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 502. 1919. — HAHN, R. und TH. FAHR: Zur Frage der Salvarsanschädigung. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43, S. 1222. — HALBERG: Zur Klinik der akuten, gelben Leberatrophie mit Berücksichtigung der Ätiologie. Med. Klinik. 1915. Nr. 21, S. 593. — HALL, H.: A case of acute yellow atrophy. Lancet. Vol. 198, p. 1356. 1920. Ref. Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 15, S. 173. 1921. — HALLIDAY, H. M. und CH. E. SUTHERLAND: Arsenical poisoning treated by sodium thiosulphate. Brit. med. Journ. 1925. Nr. 3348, p. 407. — HALLOPEAU: (a) Tod nach zwei Injektionen von „606“ bei einem verhältnismäßig gesunden Individuum. Bull. de l'acad. de méd. 1911. p. 125. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 112, S. 954. 1912. (b) Todesfall nach Salvarsanbehandlung. Acad. de méd. Oct. 1911. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 8. S. 392. — HAMMER: Syphilisbehandlung mit Ehrlich 606. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 44, S. 270. — HAMMER, F.: Ein Todesfall nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 30, S. 1667. — HANEL, G.: Die Malariaerkrankungen der Berliner Bevölkerung und der Zusammenhang mit der antiluetischen Salvarsantherapie. Med. Klinik. 1922. Nr. 51, S. 1603. HANEMANN, F.: Über Neosalvarsan. Med. Klinik. 1922. Nr. 20, S. 615. — HANS, H.: Über Icterus „catarrhalis“. Med. Klinik. 1925. Nr. 18, S. 667. — HANSEN, F.: Dermatitis bei kombinierter Quecksilber-Neosalvarsanbehandlung. Med. rev. 1923. Jg. 40, Nr. 3, S. 213. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 143. 1924. — HANSE: Zur Frage der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 34, S. 1015. HANSE, R.: Salvarsantodesfall. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 18. Tag. Jena 1921. S. 116. — HARBITZ, H. F.: Entwicklung eines Tumors (Fibrosarkom) nach Salvarsaninjektion. Lancet 1927. Nr. 2. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 14, S. 588. — HARRISON, L. W.: A British medical association lecture on the modern treatment of syphilis. Brit. med. Journ. Vol. 2, Nr. 3209, p. 1. 1922. — HARRY, F.: (a) Über spontan rezidivierende Salvarsanexantheme. Dermatol. Zeitschr. Bd. 38, S. 305. 1923. (b) Erfahrungen mit Strontiumuran. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 8. S. 839. — HART, C.: (a) Über die sog. akute und subakute gelbe Leberatrophie. Med. Klinik. 1921. Nr. 18, 19, S. 537, 568. (b) Über den Salvarsan-Gehirntod. Med. Klinik. 1922. Nr. 13, 14, S. 405, 438. — HART and PENFOLD: A critical study of experiment. fever. Proc. of the royal soc. of London. 14. 6. 1912. p. 173. — HAUCK, L.: Auftreten universeller Dermatitis nach Silbersalvarsannatrium. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 130, S. 260. 1921. — HAUSMANN, TH.: Zur Frage der Thrombosenmöglichkeit nach intravenöser Infusion des Arsenobenzols. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 50, S. 2628. — HAZEN, H. H.: (a) Treatment of arsphenamine dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, Nr. 26, p. 2085. 1924. (b) Fixed arsphenamine dermatitis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 14, Nr. 6, p. 713. 1926. — HECHT: Angioneurotischer Symptomenkomplex nach Phlogetan. Dtsch. dermatol. Ges. in der tschechosl. Rep. 9. 4. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 406. 1925. — HECHT, H.: Über fixe Neosalvarsanexantheme. Dermatol. Wochenschr. Bd. 71, S. 805. 1920. — HEDGE, HARRY MALCOME: A sudden death from arsphenamine. Illinois med. journ. Vol. 48, Nr. 2, p. 157. 1925. — HEGNER, A.: Schwere Hornhautnekrose bei Salvarsanvergiftung. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 59, S. 624. 1917. — HEILMANN, P.: Über den Weg der Entstehung der akuten gelben Leberatrophie und der chronischen Hepatitiden. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 257, S. 229. 1925. — HEIM, H.: Zur Bekämpfung von Salvarsan- und Quecksilberschädigungen. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 12, S. 501. — HEINRICHSDOFF, P.: (a) Ein weiterer Beitrag zur Leberschädigung durch Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 49, S. 2283. (b) Leber — Lues — Salvarsan. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 240, S. 441. 1923. — HEINZ, R.: Natur und Entstehungsart der bei Arsenvergiftung auftretenden Gefäßverlegungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 126, S. 495. 1891. — HEKS, M.: Über die Bedeutung des Icterus in der Syphilispathologie. Bőrgyógyászati Urol. es ven. Szemle. 1924. Nr. 10. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, S. 859. 1926. — HELLER, JUL.: (a) Diskussion über die Erfahrungen mit dem EHRLICHschen Präparat Ehrlich-Hata 606. Berlin. dermatol. Ges. 22. 11. 1910. Dermatol. Zeitschr. Bd. 18, S. 296. 1911. (b) Diskussion über „Frage des Spätikterus nach Salvarsanbehandlung“. Berlin. dermatol. Ges. 8. 5. 1917. Dermatol. Zeitschr. Bd. 24, S. 621. 1917. (c) Spätikterus nach Salvarsan. Berlin. dermatol. Ges. 15. 1. 1918. Dermatol. Zeitschr. Bd. 25, S. 329. 1918. (d) Schwere Arsenmelanose und Hyperkeratose nach Salvarsaneinspritzungen. Berlin. klin. Wochenschrift 1918. Nr. 46, S. 1093. (e) Erwiderung auf die Bemerkung KARL ZIELERS zu meiner Arbeit: „Schwere Arsenmelanosen und Hyperkeratosen nach Neosalvarsaneinspritzungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 23, S. 542. (f) Aussprache über Spätikterus nach

Salvarsan. Berlin. dermatol. Ges. 18. 3. 1919. Dermatol. Zeitschr. Bd. 28, S. 242. 1919. (g) Weitere Mitteilungen über schwere Arsenmelanosen und Hyperkeratosen nach kombinierter Neosalvarsan- und Salicylquecksilberbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 130, S. 309. 1921. — HENKE: Aussprache zu dem Vortrage des Herrn HANSEN: Zur Pathologie der akuten gelben Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 34, S. 1016. — HENNEBERG: Über Salvarsan-Hirntod. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 5, S. 207. HENNINGSEN: Akute gelbe Leberatrophie nach Salvarsanbehandlung. Dän. Dermatol. Ges. 4. 10. 1916. Dermatol. Zeitschr. Bd. 28, S. 42. 1919. — HERMANN: Die maligne Entartung von Salvarsan-Hg-Exanthenen (exfol. generalisierte Erythrodermie). Dermatol. Wochenschr. Bd. 70, S. 401. 1920. — HERONIMUS, E. S.: Die sterilisierende Wirkung des durch Serum entgifteten Salvarsans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 150, S. 459. 1926. — HERRMANN: Ein Fall von eigenartiger Salvarsanschädigung. Vereinig. südostdeutscher Psych. u. Neurol. Breslau. 26. 11. 1926. — HERXHEIMER, G.: (a) Über akute gelbe Leberatrophie, Syphilis und Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 16, S. 369. (b) Über die akute gelbe Leberatrophie. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 29, S. 1441. (c) Über akute gelbe Leberatrophie. 1. Tag der südwestdeutsch. Pathol. in Mannheim 21. u. 22. 5. 1922. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, Nr. 1, S. 11. 1922/23. (d) Über „akute gelbe Leberatrophie“ und verwandte Veränderungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, S. 56, 349. 1923. — HERXHEIMER, G. und W. GERLACH: Über Leberatrophie und ihr Verhältnis zu Syphilis und Salvarsan. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 68, S. 93. 1921. — HERZOG: Drei Salvarsantodesfälle mit Encephalitis bzw. Myelitis haemorrhagica. Münch. med. Wochenschrift 1919. S. 1097. — HERZOG, G.: Fall von Neosalvarsantod. Med. Ges. zu Leipzig. 23. 10. 1917. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 1, S. 29. — HERZOG, F. und A. ROSCHER: Zur Klinik und Pathogenese der Kollargolintoxikation beim Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 236, S. 361. 1922. — HESS, E. und E. MASSARO: Sodium Thiosulphate in Mercuric Chloride Poisoning. Journ. of urol. Vol. 14, Nr. 5, p. 539. 1925. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1047. 1926. — HESSE: Salvarsanerythem und HERXHEIMERSche Reaktion. Dermatol. Wochenschr. Bd. 73, S. 1241. 1921. — HEUCK, W.: Über Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 46, S. 2451. — HEUCK, W. und J. JAFFÉ: Weitere Mitteilungen über das EHRLICHsche Dioxydiamidoarsenbenzol (Salvarsan). Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 6, S. 251. HEYLER: Behandlung der chronischen Bleivergiftung. Ärztl. Verein Hamburg 24. 2. 1925. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 19, S. 804. — HEYMANN, K.: Über die Wirkung und Toxizität von Salvarsan und Stovarsol. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 45, S. 2859. — HEYN, W.: (a) Salvarsandermatitis mit Beteiligung der Schleimhäute. Berlin. dermatol. Ges. 2. 5. 1920. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 30, S. 842. (b) Zwei weitere Todesfälle bei mit Salvarsan behandelten Luetikern. Berlin. dermatol. Ges. 10. 1. 1922. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 11, S. 548. (c) Zur Frage der Salvarsandermatitis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 23, S. 767. — HEYROVSKY, H.: (a) Durch Bakteriengifte erzeugte Haut- und Schleimhautblutungen. Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 9. (b) Durch Bakteriengifte erzeugte „Purpura haemorrhagica“. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 51, H. 5, S. 501. 1909. — HIGHMAN: Atrphenamin Dermatitis of Lichen planus Type. Arch. of dermatol. a. syph. Vol. 7, p. 841. 1923. — HILDEBRANDT, W.: Studien über Urobilinurie und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59, S. 351. 1906. — HIRSCH, A.: (a) Über ein wertvolles Reagens zur Erkennung nicht einwandfreien Neosalvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 37, S. 1549. (b) Über ein wertvolles Reagens zur Erkennung nicht einwandfreien Neosalvarsans. (Entgegnung auf die Veröffentlichung der Herren Prof. Dr. W. KOLLE, Dr. H. BAUER und F. LEUPOLD.) Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 5, S. 197. — HIRSCH, F.: Zwei Todesfälle nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 30, S. 1666. — HIRSCH, T.: Ischiadikus-schädigung bei intraglutaealer Injektion von Ehrlich-Hata 606. Ärztl. Verein Frankfurt a. M. 31. 10. 1910. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 1, S. 55. — HÖSCH: Über die Zunahme der katarrhalischen Gelbsucht und der akuten gelben Leberatrophie in den letzten Jahren nebst Bemerkungen über die Pathogenese des Ikterus. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 30, S. 1135. — HOFFERT, E.: Über fixes Quecksilberexanthem und durch Hautspannung bedingte Quecksilberüberempfindlichkeit. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 147, S. 135. 1924. — HOFFMANN, AUG.: Tödliche Hemiplegie nach Salvarsaneinspritzung bei Gumma des Rückenmarkes. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 4, S. 192. — HOFFMANN, C. A.: Über Nebenwirkungen des Quecksilbers und des Neosalvarsans bei kombinierter Behandlung. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 43, S. 1029. — HOFFMANN, ER.: (a) Über Quecksilberdermatitis und die ihr zugrunde liegenden histologischen Veränderungen nebst Bemerkungen über die dabei beobachtete lokale und Bluteosinophilie. Berlin. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 39, S. 908. (b) Maligne Lues. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. in Bonn. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 44, S. 2057. (c) Phlebitis der V. brachialis nach konzentrierter Salvarsaninjektion. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk.

in Bonn. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. S. 103. (d) Über eine nach innen gerichtete Schutzfunktion der Haut (Esophylaxie) nebst Bemerkungen über die Entstehung der Paralyse. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 45, S. 1233. (e) Arsenkeratose nach hochgradigem universellen Exanthem nach Sulfoxylat. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. 9. 5. 1921. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 36, S. 1080. (f) Über häufigeres Vorkommen von Ikterus bei Syphilis und von Ikterus überhaupt. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 362. 1922. (g) Zur Behandlung der Salvarsandermatitis mit Natriumthiosulfat. Dermatol. Zeitschr. Bd. 39, S. 299. 1923. — HOFFMANN, ER. und J. JAFFÉ: Weitere Erfahrungen mit Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 29, S. 1337. — HOFFMANN, ER. und H. TH. SCHREUS: Natriumthiosulfat als Heilmittel für Salvarsan- (und Hg-) dermatitis. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 50, S. 1481. — HOFMANN: Demonstration eines Falles von Ikterus nach Modenolinjektionen. Wien. dermatol. Ges. 10. 2. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 106. 1921. — HOFMANN, A.: Ikterus mit letalem Ausgang nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 33, S. 1773. — HOFMANN, EDM.: (a) Neue Beiträge zur Frage der Salvarsantodesfälle. Dermatol. Zeitschr. Bd. 27, S. 65. 1919. (b) Über einen Todesfall nach Silbersalvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 28, S. 281. 1919. (c) Über Salvarsanexantheme. Dermatol. Zeitschr. Bd. 31, S. 1. 1920. (d) Ein Fall von Keratose der Handflächen einschließlich des Handrückens nach Sulfoxylatinjektionen. Versamml. südwestdeutscher Dermatologen vom 8.—9. Okt. 1921 zu Frankfurt a. M. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 161. 1921. — HOFMANN, F. B.: Über Blutplättchenzählung. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. S. 861. — HÖGLUND, G.: (a) Ein Fall von Icterus gravis nebst Exanthem nach Salvarsanbehandlung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 99, S. 524. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 544. 1926. (b) Icterus gravis nach Salvarsan bei multipler Sklerose. Svenska läkartidningen. 1925. Jg. 22, Nr. 50, S. 1396. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 623. 1926. (c) Ein Fall von Icterus gravis nebst Exanthem nach Salvarsanbehandlung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 99, H. 3 u. 4, S. 524. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 9, S. 384 und Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 544. 1926. HOKE, E. und JUL. RIHL: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kreislaufes und der Atmung durch das Salvarsan. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 9, H. 2, S. 332. 1911. — HOLLAND, W.: (a) Spätikterus bei salvarsanbehandelten Patienten. Verhandl. d. nord. dermatol. Vereins Stockholm 6.—8. 6. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 142. 1923. (b) Ikterus während und nach der Salvarsanbehandlung. Acta dermato-venereol. Bd. 3, S. 629. 1922. (c) Ikterus während und nach der Salvarsanbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 142, S. 267. 1923. HOOPER, CH., A. KOLLS und K. WRIGHT: Quantitative pathological studies with arsenic compounds. The influence of fasting and various diets on arsphenamine poisoning and the comparative toxicity of arsphenamine, neoarsphenamine and para-oxy-meta-amino-phenyl-arsenoxyde. Journ. of pharmacol. a. exp. therapie. Vol. 18, Nr. 2, p. 133. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 463. 1924. — HOPPE-SEYLER, G.: (a) Über Lebererkrankungen und ihre Behandlung unter dem Einfluß der Kriegsverhältnisse. Med. Klinik. 1919. Nr. 45, S. 1105. (b) Über die Zusammensetzung der Leber, besonders ihren Eiweißgehalt in Krankheiten. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 116, S. 67. 1921. — HUBER, O. und W. KAUSCH: Zur Klinik der subakuten Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 4, S. 81. — HUDELO, M.: Aussprache zu ARNOZAN, PETGÈS et DAMADE „Ictère mortel postarsénobenzolique par intoxication. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syph. 17. 5. 1921. p. 241. — HUDELO, KOURILSKY, LAPORTE: Ein Fall eines bei seinem Auftreten einen Lichen ruber vortäuschenden Salvarsanexantheme. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 15. 1. 1925. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, S. 623. 1925. — HUDELO und RABUT: Generalisierte Arsenerythrodermie mit Ödem (durch Sulfarsenol). Bull. de la soc. franç. de dermatol. 13. 5. 1920. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, S. 280. 1921. — HUDELO und THIBAUT: Traitement de 23 cas de Syphilis par le „606“. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1910. p. 263. — HÜBENER: Über die WELSCHE Krankheit. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 15, S. 1. 1917. — HÜBENER: (a) Schmierseifeneinreibungen als Mittel zur Verbesserung der Syphilisbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 5, S. 157. (b) Über den sog. Salvarsanikterus. Med. Klinik. 1925. Nr. 6, S. 197. — HÜBSCHMANN, K.: Au sujet de la production d'exantheme fixe par l'administration de mercure. Acta dermato-venereol. Bd. 4, S. 299. 1923. — HULST, J. P. L.: Einige Bemerkungen über einen Todesfall nach einer intravenösen Neosalvarsaninjektion. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 220, S. 346. 1915. — HUNTINGTON, W.: Epidemic jaundice. New York state journ. of med. Vol. 22, Nr. 4, S. 150. 1922. Ref. Korresp.-Blatt f. d. ges. inn. Med. Bd. 23, S. 536. 1922. — HUZELLA, TH.: Über die chronische graue Leberatrophie. Beitr. f. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 70, S. 392. 1922. — HJMANS VAN DEN BERGH und P. MÜLLER: Handbuch der biol. Arbeitsmethoden. ABDERHALDEN. Lief. 179. S. 901. Urban und Schwarzenberg 1925. — HJMANS VAN DEN BERGH und S. SNAPPER: Die Farbstoffe des Bluterums. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 110, S. 540. 1913. —

- HYMANN, A. S.: Tödlich verlaufener Fall von Gelbsucht nach Arsphenamin. New York med. journ. a. med. record. 1920. Nr. 14. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, S. 638. 1921.
- ICKERT, F.: Die Beziehungen des Icterus epidemicus zum Icterus catarrhalis und zur WELLSCHEN Krankheit. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 5, S. 175. 1917. — INOUE, S.: Über einige Nebenerscheinungen bei den intravenösen Injektionen nebst kurzer Bemerkung über die Technik. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. 1911. Sept. Dermatol. Centralbl. Bd. 15, S. 91. 1912. — ISAAC: (a) Ergebnisse mit dem EHRLICH'SCHEN Präparat 606, Dioxydiamidoarsenobenzol. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 33, S. 1528. (b) Icterus nach Salvarsan-Aussprache. Berlin. Dermatol. Ges. 12. Juli 1921. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 229. 1922. — ISSEL, E.: Mischspritzen von Novasurrol und Neosalvarsan für Luetikern. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 48, S. 1462.
- IWASCHENZOW, G.: Über anaphylaktoide Erscheinungen bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 15, S. 806.
- JACOBSEN, H.: Häufigeres Auftreten der akuten gelben Leberatrophie auch in Dänemark. Ugeskrift f. Laeger. 1923. Nr. 30. Med. Klinik. 1924. Nr. 1, S. 29. — JACOBSON: Fortschr. d. Med. 1922. Jg. 40, S. 148. — JACOBSON, F.: Über die Salvarsanwirkung auf das Froschherz. Klin. Wochenschr. 1925. S. 2068. — JACOBSON, F. und E. SKLARZ: (a) Salvarsanschädigungen als Störung des Ionengleichgewichts. Med. Klinik. 1921. Nr. 44, S. 1333. (b) Zur Pathogenese der Salvarsanschädigungen. Med. Klinik. 1922. Nr. 18, S. 555. (c) Die Kalk-Salvarsan-Therapie. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 28, S. 1267. (d) Zur Verhütung der Salvarsanschädigungen durch Kalktherapie. Entgegnung auf die Arbeit von GRSCHEBIN und LIPSKEROW. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, Nr. 32. 1926. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1928. 1926. — JACOBY, F.: Fieber bzw. Hyperthermie bei toxischer Dermatitis. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 12, S. 362. — JACOBY, H.: (a) Über Hepatolyse (akute gelbe Leberatrophie) bei Lues. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 19, S. 840. (b) Zur Differentialdiagnose und Prognose der Leberinsuffizienz mittels Galaktose und Lävulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 6, S. 232. — JADASSOHN, J.: (a) Unsere Erfahrungen mit Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 51, S. 2377. (b) Über Schädigungen durch Salvarsanbehandlung, speziell der Encephalitis haemorrhagica. Klin. Ärztetag in Bern 16. 6. 1917. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte. 1917. Nr. 47, S. 1766. (c) Diskussion über Vortrag des H. URBACH. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 427. 1921. (d) Die heilenden und schädigenden Wirkungen des Salvarsans. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 24, 25, 34, S. 1193, 1243, 1717. (e) Bemerkungen über Arbeit „Frage der lichen-ruber artigen Salvarsanexantheme. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 261. 1923. (f) Bemerkungen zur Sensibilisierung und Desensibilisierung bei den Ekzemen. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1680, 1734. (g) Zur Kasuistik der Arzneischädigungen (Salvarsan, Quecksilber, Wismut), besonders über „extracutane“ fixe Nebenwirkungen. Med. Klinik. 1925. Nr. 10, S. 362. — JAGIĆ, N.: Reaktionen in den Blutbildungsstätten bei Infektionen. Wien. klin. Wochenschr. 1926. S. 1409.
- JÄHNKE und SCHÄCKER: Über Wismutbehandlung der Syphilis und die Aufnahme des Wismut in den Liquor cerebrospinalis. Med. Klinik. 1924. Nr. 22, S. 744. — JAKOB, A.: Über Hirnbefunde in Fällen von „Salvarsantod“. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 19, S. 188. 1913. — JAKOBI: Quecksilber-Salvarsandermatitis. Berlin. dermatol. Ges. Sitzg. v. 8. 5. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 369. 1924. — JARECKI, M.: Purpura nach Neosalvarsaninjektion. (Zugleich ein Beitrag zur Ätiologie der Encephalitis haemorrhagica.) Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 35, S. 1174. — JEANSELME et POMARET: Recherches expérimentales sur le „choc“ par les corps phénoliques (trinitrophénol, arséno- et novarsénobenzènes. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 85, p. 106. 1921. Serie III. Sitzg. v. 26. 7. 1921. — JEANSELME, E., E. SCHULMANN und L. POPOFF: Pigmentation et kératodermie d'origine arsenicale. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 7, Nr. 6, p. 321. 1926. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1589. 1926. — JENSEN: Dermatol. Ges. Hamburg-Altona: Diskussion. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 505. 1919. — JERSILD, O.: Encephalitis haemorrhagica nach Neosalvarsan. Verhandl. d. dänischen dermatol. Ges., Sitzg. v. 4. 2. 1925. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, S. 551. 1926. — JESSNER, M.: (a) Salvarsandermatitis. Schles. Dermatol. Ges. 8. 7. 1922. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 227. 1922. (b) Diskussion über „Lokalisierte Salvarsandermatitis“. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 309. 1922. (c) Über Salvarsanschädigungen. Südostdeutsche Augenärzte-Vereinigung 24. 1. 1926. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 76, S. 431. 1926. — JOANNIDÉS, N.: Weitere Erfahrungen mit der intramuskulären und intravenösen Salvarsaninjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 39, S. 1797. — JOLTRAIN: Über Neosalvarsanschädigungen. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 23.—30. 1. 1914. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 17, S. 964. — JORDAN: (a) Ein Todesfall durch Salvarsan. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 56, S. 567. 1913. (b) Icterus in den ersten Jahren der Syphilis. Russki Westnik. Bd. 2, Nr. 11. 1924. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, S. 310, 1925. — JOSEPH, M. und W. KONHEIM: Über Urobilinurie bei Hautkrankheiten. Dermatol. Centralbl. 1918. Jg. 21, Nr. 1,

S. 2. — JUDOWITSCH: Ein Fall von Salvarsanspätikterus. Vener. i Dermatol. Moskau 1926. Nr. 6. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, S. 445. 1927. — JUNGBLUT, C. W.: Retikuloendothelialsystem und chemotherapeutische Wirkung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, H. 2. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 26, S. 1108. — JUSTER, E.: (a) Le facteur sympathique de la crise nitroïde. Crise vagotonique. Paris méd. 1923. Jg. 13, Nr. 32, p. 117. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 203. 1924. (b) Le facteur sympathique de la crise nitroïde, crise vagotonique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 6. 4. 1922. p. 168.

KÄDING: Diskussion: Salvarsanschäden. Dermatol. Ges. Hamburg 25. 5. 1919. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 502. 1919. — KÄHLER, H.: (a) Beiträge zur Leberfunktionsprüfung. Med. Klinik. 1925. Nr. 35, S. 1299. (b) Zur Leberfunktionsprüfung mittels Farbstoffen. Klin. Wochenschr. 1925. S. 2421. — KAGELMANN: (a) Magdeburger Dermatologenvereinigung 11. 11. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 203. 1926. (b) Positive Salvarsanreizversuche bei Salvarsandermatitiden. Versammlung mitteldeutscher Dermatologen. Magdeburg 5. 12. 1926. — KAGELMANN, H.: Ein Beitrag zur Frage der Salvarsandermatitis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153, S. 173. 1927. — KAHN, E.: Urobilinogenreaktion als Signal bei Salvarsanschädigungen. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 14, S. 431. — KAISER, H.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Salvarsandermatitis. Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 52, S. 2795. — KALL, K.: Erfahrungen mit Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 31, S. 1710. — KAMBAYASHI, T. und M. KIUCHI: Studies on the metabolism in itching dermatosis. Japan. Journ. of dermatol. and urol. Vol. 23, Nr. 5, p. 444. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 421. 1924. — KANNENGISSER: (a) Zur Kasuistik der Todesfälle nach Salvarsan-Infusion. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 34, S. 1806. (b) Bisherige Ergebnisse unserer Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 21, 22, S. 1148, 1225. — KAPLUN, B.: Über Arthropathien nach Salvarsan. Venerol. i Dermatol. Moskau 1926. Nr. 5, S. 712. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 295. 1927. — KARTAMISCHEW, A.: Der Einfluß des Salvarsans auf die Leber. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 147, S. 100. 1924. — KATZ, TH.: Silbersalvarsan-Sulfoxylat und deren Kombination bei der Behandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, S. 554. 1921. — KAZNELSON, P.: Thrombolytische Purpura. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, S. 133. 1919. — KELLER, PH.: (a) Lichen planus und lichenöse Arsendermatitis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 9. 1922. (b) Strontium als Lösungsmittel für Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 37, S. 1551. — KELLERMANN, A.: Die Ursachen der Salvarsanschäden. Med. Klinik. 1926. Nr. 53, S. 2031. — KELLING: Ges. f. Natur- und Heilkunde zu Dresden. Aussprache. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 45, S. 1469. — KÉMERI, D.: Leberfunktionsprüfung mittels Azorubin. Orvosi Hetilap 1925. Jg. 69, Nr. 29, S. 687. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 258. 1927. — KENEDEY, D.: (a) Verhinderung von Intoxikationserscheinungen (Fieber, Hautentzündung) nach Neosalvarsaninjektionen durch gleichzeitige Verabreichung von Calciumbromat und Calciumchlorat. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 18, S. 586. (b) Durch Salvarsan verursachte Erythrodermia exfoliativa follicularis. Bőrgyógyászati urol. és vener. szeml. 1923. Jg. 1, Nr. 2, S. 27. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 352. 1924. — KERL, W.: (a) Erfahrungen über Neosalvarsan. Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 45. (b) Zur Kenntnis der Todesfälle nach intravenöser Salvarsaninjektion. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 39. (c) Über Silbersalvarsan. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 17, S. 446. (d) Salvarsanschäden. Wien. med. Wochenschr. 1923. Nr. 9, 11, S. 425, 531. (e) Prophylaxe und Therapie der Salvarsanschäden. Wien. med. Wochenschr. 1925. Nr. 49, S. 2691. — KERSTEN, H. E.: Zur Neosalvarsannebenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 45, S. 1535. — KIDA, T.: A case of salvarsan exanthema resembling scarlatina. Japan. Journ. of dermatol. a. urol. Vol. 26, Nr. 8, p. 81. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 576. 1927. — KIMURA: Ein weiterer Fall von subakuter gelber Leberatrophie mit vorgeschrittener Regeneration, mit besonderer Berücksichtigung des Glykogengehaltes. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 58, S. 211. 1914. — KIONKA, H.: Über die Arsenwirkung. Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Tom. 21, p. 489. 1911. — KIRCH, A.: (a) Ein Beitrag zur Klinik der Urobilinurie. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 33, S. 1238. (b) Ein Fall von akuter Leberatrophie und Dermatitis nach Salvarsan. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 32, S. 781. — KIRCH, A. und J. FREUNDLICH: Zur Frage der Leberschädigung bei Lues und Salvarsantherapie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 136, S. 107. 1921. — KIRCHER, A. und F. v. RUPPERT: Über Neosalvarsanlösungen in Strontium. Fortschr. d. Therapie. 1926. Nr. 21, S. 691. — KIRSTEIN, F.: Salvarsanexanthem in der Gravidität und Exitus im Wochenbett. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 46, Nr. 41, S. 1634. 1922. — KISSMEYER: Salvarsandermatitis. Dän. dermatol. Ges. 161. Sitzung 2. 11. 1921. Dermatol. Zeitschr. Bd. 40, S. 43. 1923. — KLAAR, J.: Zur Frage der im Verlaufe antiluetischer Kuren auftretenden Quecksilber- bzw. Salvarsandermatitiden. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 11, 12, S. 266, 297. —

- KLAAR, J. und R. ROSNER: Zur Frage der Lichen ruber-artigen Salvarsanexantheme und Psoriasis vulgaris nach Salvarsandermatitis. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 42, S. 127. 1925. — KLAUDER: Case for diagnosis. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 3, Nr. 3, p. 339. 1921. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 1, S. 361. 1921. — KLAUSNER, E.: (a) Arzneiexantheme als Ausdruck von Idiosynkrasie und Anaphylaxie. *Münch. med. Wochenschr.* 1910. Nr. 27, S. 1451. (b) Über Ikterus nach Salvarsan. *Münch. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 11, S. 570. (c) Fernthrombose nach endovenöser Salvarsaninjektion. *Münch. med. Wochenschr.* 1912. S. 296. — KLEEBERG, L.: (a) Über Leberfunktionsprüfungen bei Lues. *Med. Klinik.* 1920. Nr. 45, S. 1162. (b) Beitrag zur Klinik der Salvarsanexantheme. *Therap. Halbmonatsh.* Bd. 35, S. 370. 1921. (c) Diskussion zu BUSCHKE: Lichen ruber verrucosus-ähnliche Salvarsanexantheme. *Berlin. dermatol. Ges. Sitzg. vom 10. 5. 1921. Dermatol. Zeitschr.* Bd. 35, S. 222. 1921. (d) Aussprache zu F. ROSENTHAL: Bericht über eine Reihe von Salvarsanschädigungen. *Berlin. dermatol. Ges.* 28. 11. 1922. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 39, S. 95. 1923. — KLEIN: Diskussion über Salvarsanbehandlung im Warschauer ärztlichen Verein. *Dermatol. Zeitschr.* 1912. Nr. 2, S. 183. — KLEIN-SCHMIDT, L.: Zur Frage des Einflusses toxischer Exantheme auf den Ablauf der Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922. Nr. 29, S. 981. — KLEWITZ, F.: Encephalitis haemorrhagica nach Altsalvarsan (Ausgang in Heilung). *Med. Klinik.* 1918. Nr. 26, S. 632. — KLENEBERGER, C.: Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsaninfusion. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1912. Nr. 36, S. 1691. — KLINGMÜLLER, V.: Unsere bisherigen Erfahrungen mit Salvarsan. *Münch. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 41, S. 2145. — KLIPPSTEIN, S.: Über einzeitige Salvarsan-Embarin- und Salvarsan-Cyarsal-Behandlung. *Klin. Wochenschr.* 1922. Nr. 6, S. 262. — KLOEPEL, F. W.: (a) Lues und Salvarsan in ihrem ätiologischen Zusammenhang mit Ikterus und Bilirubinämie. *Münch. med. Wochenschr.* 1922. Nr. 30, S. 1137. (b) Überluetische Bilirubinämie und ihre Behandlung mit Mischspritzen nach LINSER. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 75, S. 1065. 1922. (c) Lues und Salvarsan in ihrem ätiologischen Zusammenhang mit Bilirubinämie und Ikterus. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 37, S. 137. 1922. (d) Lues und Salvarsan in ihrem ätiologischen Zusammenhang mit Ikterus und Bilirubinämie. *Med.-naturwissenschaftl. Verein Tübingen* 26. 6. 1922. *Klin. Wochenschrift.* 1922. Nr. 40, S. 2021. — KLOPSTOCK, E.: Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des Icterus simplex (catarrhalis) vom Icterus syphiliticus. *Med. Klinik.* 1923. Nr. 33, S. 1156. — KOCHMANN, M.: Die Toxizität des Salvarsan bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen am Hund und Kaninchen. *Münch. med. Wochenschr.* 1912. Nr. 1, S. 18. KÖRNER: Über eine Epidemie von Weilscher Krankheit. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1925. S. 772. — KOGOJ, FR.: Argyrie und Arsenmelanose der Haut und Schleimhäute nach Silber- und Neosalvarsan. *Acta dermato-venereol.* Bd. 4, Nr. 1, S. 95. 1923. — KOHRS, TH.: Über einen weiteren Todesfall an akuter Encephalitis nach Salvarsaninjektion. *Münch. med. Wochenschr.* 1914. Nr. 7, S. 368. — KOLLE: *Journ. of Chemotherapie and advanced Therapeutics.* 1926. Nr. 3. — KOLLE, W.: (a) Experimentelle Studien zu EHRLICH'S Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1918. Nr. 43, 44, S. 1177, 1211. (b) Weitere Mitteilungen über Silber-salvarsan. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920. Nr. 2, S. 33. (c) Über die Bedeutung des Zuckers für die Gift- und Heilwirkung der Arsenobenzolderivate. *Versamml. südwestdeutscher Dermatologen Frankfurt a. M.* 22. u. 23. 3. 1924. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 78, S. 677. 1924. — KOLLE, W., H. BAUER und F. LEUPOLD: (a) Über die Unbrauchbarkeit des Strontiumsalvarsans als Reagens für die Beurteilung der Beschaffenheit des Salvarsan und Neosalvarsans. *Pharmazeut. Zeit.* 1925. S. 1614. (b) Über die Unbrauchbarkeit des Strontiumsalvarsans für die Beurteilung der Beschaffenheit des Neosalvarsans und Salvarsans. *Münch. med. Wochenschr.* 1925. Bd. 72. S. 2062. (c) Schlußbemerkungen zu der Frage der Verwendung von Strontiumsalvarsan als Reagens auf einwandfreie Beschaffenheit des Neosalvarsans. *Münch. med. Wochenschr.* 1926. Nr. 9, S. 365. (d) Über die Unbrauchbarkeit des Strontiumsalvarsans als Reagens für die Beurteilung der Beschaffenheit des Neosalvarsans und Salvarsans. *Schweiz. med. Wochenschr.* 1926. Nr. 38, S. 934. — KOLLE, W. und F. LEUPOLD: Die staatliche Prüfung der Salvarsanpräparate und ihre experimentellen Grundlagen. *Arbeiten aus dem Staatsinstitut f. experiment. Therapie und dem Georg Speyer-Hause zu Frankfurt a. M.* Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 23, S. 836. 1927. — KOLLE, W., H. SCHLOSSBERGER und F. LEUPOLD: Untersuchungen an Tieren über die Verhinderung der akut tödlichen Wirkungen der Salvarsanpräparate. *Med. Klinik.* 1920. Nr. 15, S. 363. KONO: Über die Arsenmelanose nach Salvarsaninjektion. *Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol.* Bd. 12, Fasc. 9. 1912. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 115, S. 436. 1913. — KOPACZEWSKI, W.: La thérapeutique des accidents par contact du choc consécutif à l'injection des arsénobenzènes. *Gaz. des hôp. civ. et milit.* 1921. Jg. 94, Nr. 46, p. 728. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 4, S. 85. 1922. — KOPPEL, A.: Salvarsandermatitis bei einem 11/2jähr. Kinde. *Schles. dermatol. Ges. Breslau* 6. 2. 1916. *Klin. Wochenschr.* 1926. Nr. 23, S. 1057. — KOVÁCS, F.: Über akute Leberatrophie. *Wien. med. Wochenschr.* 1922. Nr. 14, S. 596. — KRÄMER, WM. H.: Purpura as an untoward effect of arsphenamine. *Therap.*

Gaz. Vol. 50, p. 466. 1926. — KRAKAUER: Aussprache über PETERS: Dermatitis exfoliativa universalis nach kombinierter Quecksilber-Neosalvarsantherapie. Berlin. klin. Wochenschrift. 1921. Nr. 35, S. 1057. — KRAUS, A.: Fixes Salvarsanexanthem. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 33, S. 913. — KRAUS, FR.: Über Ikterus als „führendes“ Symptom. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 27, S. 725. — KRAUS, H.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Wirkungen des Quecksilbers auf den Darm. Dtsch. med. Wochenschr. 1888. Nr. 12, S. 227. — KRAUS und LUBARSCH: Fortsetzung der Aussprache zu den Referaten der Herren KRAUS und LUBARSCH und zu dem Vortrag des Herrn W. SCHULTZ über Ikterus. Berlin. med. Ges. Juni 1921. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 30, S. 847. — KRAUSE, P.: Umfrage über die Zunahme der Erkrankungen an katarrhalischem Ikterus und an akuter gelber Leberatrophy und ihre Ursachen. Med. Klinik. 1921. Nr. 19, S. 572. — KREBS, G.: Neosalvarsan (NSS.) und seine einzeitige Verwendung mit Novasurol. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 5, S. 158. — KREIBICH: Persistierendes urticarielles Erythem in umschriebenen Herden nach Hg-Salvarsan. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 84. 1924. — KREN, O.: Über Syphilisbehandlung mit EHRLICH'S Heilmittel. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 45, S. 1596. — KREYSSIG, F.: Über die Beschaffenheit des Rückenmarks bei Kaninchen und Hunden nach Phosphor und Arsenikvergiftung nebst Untersuchungen über die normale Struktur derselben. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 102, S. 286. 1885. — KRIEGER, ISAAC und W. LÖWENBERG: Gehäuftes Auftreten von Malaria in Verbindung mit Lues und Salvarsan. Med. Klinik. 1922. Nr. 10, S. 1004. — KRISTJANSEN, AAGE: Einspritzungen von Natriumthiosulfat zur Bekämpfung der Nebenwirkungen der Salvarsanbehandlung. Ugeskrift f. Laeger. 1927. Jg. 89, Nr. 8, S. 154. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 841. 1927. — KRITSCHIEWSKY, J. L.: (a) Die Wirkungen des Salvarsans auf Tierserum und Formelemente des Blutes in vitro. Biochem. Zeitschr. Bd. 126, S. 11. 1921. (b) Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 144, S. 32. 1923. (c) Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan in Verbindung mit der Neutralisierung seiner toxischen Eigenschaften. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 144, S. 46. 1923. (d) Die Wirkung des Neosalvarsans auf das Serum und die geformten Elemente des Blutes in vitro. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 144, S. 302. 1923. (e) Das reticulo-endotheliale System und Chemotherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1927. Nr. 48, S. 1504. — KRITSCHIEWSKY, J. L. und W. J. ANTONOMOW: Über die entgiftende Wirkung von Glykose auf die Salvarsanpräparate und den Mechanismus dieses Phänomens. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 149, S. 139. 1925. — KRITSCHIEWSKY, J. L. und K. A. FRIEDE: (a) Die pathologische Anatomie und Pathogenese der Salvarsanvergiftung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 144, S. 60. 1923. (b) Über die Pathogenese des anaphylaktischen Shocks und der ihm verwandten und ähnlichen Prozesse. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 43, S. 1. 1925. — KRITSCHIEWSKY, J. L. und P. L. RUBINSTEIN: Der Einfluß des reticulo-endothelialen Apparates auf den Verlauf des Rückfallfiebers. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 51, H. 1 u. 2. 1927. Ref. Münch. med. Wochenschrift. 1927. Nr. 29, S. 1240. — KRÖSING: Über Salvarsanschädigungen. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 5, S. 164. — KRÖL, J.: Ein merkwürdiger Todesfall nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 31, S. 1712. — KROMAYER: Der Fehler in der Salvarsanbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 37, S. 1736. — KRONBERGER, H.: Zur Frage der Salvarsandermatitis. Wien. klin. Wochenschr. 1923. S. 237. — KROTT, G.: Zur Frage der toxischen Salvarsandermatitis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 141, S. 9. 1922. — KRÜGER, R.: (a) Todesfall bei Quecksilber-Neosalvarsanbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 45, S. 1247. (b) Zwei Fälle von Salvarsanexanthemen. Wien. dermatol. Ges. 11. 3. 1920. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137, S. 49. 1921. — KRUSPE: Intoleranzerscheinungen während der Salvarsantherapie. Verein Dresdener Dermatol. 6. 10. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 179. 1927. — KUMER, L.: 1. Salvarsandermatitis mit Nagelveränderungen. 2. Salvarsandermatitis mit Schädigung der Hornhaut. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, S. 1248. 1922. — KUNF, R.: Beiträge zur Leberfunktionsprüfung mit intravenöser Injektion von Phenoltetrachlorphthalein. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 39, S. 1753. — KUSCZYNSKI: Beobachtungen über die Beziehungen von Milz und Leber bei gesteigertem Blutzerfall unter kombinierten toxisch-infektiösen Einwirkungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 65, S. 315. 1919. — KUTTNER, L. und LOEWENBERG: Malaria und Schwarzwasserfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 33, S. 1080. — KUZNITZKY, E.: (a) Über zwei noch nicht beschriebene Nebenwirkungen bei Salvarsanbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 34, S. 939. (b) Diskussion über „URBACH: Vier Fälle von Salvarsanexanthem“. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 427. 1921. (c) Diskussion über FREI: Fixes Salvarsanexanthem auch an unspezifisch gereizten Hautstellen. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 72. 1923. — KUZNITZKY, E. und FUCHS: Über Nebenwirkungen verschiedener Salvarsanpräparate besonders an Frauen. Verhandl. d. deutsch.

dermatol. Ges. XII. Kongr. Hamburg. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, S. 222. 1922. — KUZNITZKY, E. und W. LANGNER: Über Salvarsanexantheme. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 52, S. 1534. — KYRLE, J.: (a) Die Bedeutung des unspezifischen Heifaktors in der Syphilistherapie. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 313. 1921. (b) Vorlesungen über Histobiologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen. II. Bd. Berlin: Julius Springer 1927.

LACAPÈRE et LÉPINAY: Eruptions artificielles localisées à la suite d'injections d'arsénobenzènes. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923. Jg. 30, p. 149. — LANCEREAUX, E.: Traité historique et pratique de syphilis. Paris 1873. Zit. nach Handb. der Geschlechtskrankh. — LANDESMANN, A. und J. WOROWITZKY: (a) Ergebnisse der Nachprüfung der DITTELSCHEN Methode zur Vorbeugung und Behandlung entzündlicher Erscheinungen bei Salvarsaninfiltraten. Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 35, S. 1442. (b) Eine Methode der Verhütung und Behandlung entzündlicher Erscheinungen bei Salvarsaninfiltraten. Russki Westnik dermatolog. 1925. Bd. 3, Nr. 6, S. 492. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 290. 1926. — LANG, M. und O. DÉR: Gelungene passive Übertragungsversuche bei Arzneiidiosynkrasien. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 2, S. 59. LANGER, E.: Fixe Quecksilberdermatitis. Med. Klinik. 1922. Nr. 44, S. 1390. — LANGNER: Vier Fälle von Arzneiexanthenen nach kombinierter Salvarsan-Hg-Kur. Schles. dermatol. Ges. Breslau, Sitzg. 29. 6. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 426. 1921. — LASCH, O.: Kasuistischer Beitrag zur Lehre von den Visceralerkrankungen in der Frühperiode der Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 40, S. 906. — LASERSOHN, M.: A case of „hemorrhagic encephalitis“ treated with sodiumthiosulphate. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 85, Nr. 6, p. 436. 1925. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 621. 1925. — LASSERRE, J.: Le passif des injections mercurielles. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Nov.-Dec. 1908. Série IV, Tom. 9, p. 215, 289, 655, 707. — LAUDA, E.: Ikterus und Infektion. Seuchenbekämpfung 1925. Jg. 11, S. 159. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, S. 313. 1926. — LAURENT, CH.: (a) Une série toxique de novarsénobenzol. La série 12944. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921. p. 367. (b) Les ictères des syphilitiques traités par le novarsénobenzol. Journ. de méd. de Lyon. Jg. 2, Nr. 46. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 86. 1922. (c) Six années de thérapeutique par les novarsénobenzènes. Accidents observés. 2800 malades. 27 000 injections intraveineuses. Ann. des maladies vénér. 1925. Jg. 20, Nr. 11, p. 801. — LAURENTIER, CH.: Stomatite arsenicale. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921. p. 276. (b) Intoxications et morts par les arsénobenzènes, leur cause. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 2, Nr. 1, p. 38. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 84. 1921. — LEBERT: Über Icterus typhoides. Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 7, S. 343. 1854. — LECONTE, M.: Un cas d'ictère au cours d'un traitement prolongé par les arsénobenzols. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1921. Nr. 47, p. 744. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 197. 1922. — LEDER, G.: Salvarsan und Blutplättchen. Med. Klinik. 1922. Nr. 41, S. 1298. — LEDERMANN: (a) Diskussion zu GOTTRON: Akute gelbe Leberatrophie. Berlin. dermatol. Ges. 12. 7. 1921. Dermatol. Wochenschr. Bd. 73, S. 905. 1921. (b) Salvarsan-Spätikterus. Berlin. dermatol. Ges. 12. 7. 1921. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 231. 1922. — LEES, D.: (a) Brit. Journ. of dermatol. 1922. Nr. 11, p. 339. (b) The toxic effects of arsenobenzol treatment and their prevention. Brit. Journ. of venereal. dis. Vol. 1, Nr. 3, p. 198. 1925. — LEGENDRE: Retentionsikterus in der Sekundärperiode der Syphilis mit Erfolg mit Salvarsan behandelt. Journ. des praticiens. 1912. Nr. 23. Dermatol. Wochenschr. 1912. Bd. 55, S. 1565. — LEHNER, E.: Ein Beitrag zur Frage der entzündungshemmenden Wirkung des Calciums. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 44, S. 2106. — LEHNER, J.: (a) Pathogenese, Prophylaxe und Therapie der Schädigungen nach Salvarsan. Bőrgyógyászati urol. és ven. szemle 1924. Jg. 2, Nr. 11, 12, p. 243, 263. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 289. 1926. (b) Natriumthiosulfat in der Therapie der Hautkrankheiten. Bőrgyógyászati urol. és ven. szemle 1926. Jg. 4, Nr. 3, p. 49. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 558. 1926. — LEHNHOFF-WYLD, F.: Le strontium et la toxicité des arsénobenzènes. Rev. franç. de dermatol. 1926. Jg. 2, Nr. 7, 8, S. 447. Dermatol. Wochenschr. 1926. S. 1692. LEIBHOLZ, E.: Der Salvarsangeruch. Dermatol. Wochenschr. Bd. 81, S. 1602. 1925. LEIBKIND, M.: Beitrag zur Kasuistik der Leberexantheme (fixes exacerbiertes Erythem). Dermatol. Zeitschr. Bd. 31, S. 91. 1920. — LEINER: Salvarsandermatitis. Ges. f. inn. Med. 25. 5. 1927. Wien. klin. Wochenschr. 1927. Nr. 26, S. 863. — LEMIERRE, A. et ETIENNE BERNARD et ANDRE LAMBLING: Néphrite suraiguë arsénobenzolique. Arch. des maladies des reins et des org. génito-urin. Tom. 2, Nr. 3, p. 318. 1925. — LENARTOWICZ, J.: Über Ikterus bei Lues. Poln. dermatol. Rev. 1925. Jg. 20, Nr. 2. Ref. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 84, S. 633. 1927. — LENORMAND: Paraplégie syphilitique survenue 7 mois après le chancre au cours du traitement. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Nr. 3. Sitzg. vom 10. 11. 1927. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 85, S. 1006. 1927. — LEONARD: Salvarsandermatitis. Brit. med. Journ. Nr. 3076. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 8,

S. 195. — LEPEHNE, G.: (a) Über akute und subakute Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschrift. 1921. Nr. 34, S. 1013. (b) Funktionsprüfung der inneren Organe. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 2, S. 73. (c) Die Chromodiagnostik der Leberfunktion. Med. Klinik. 1925. Nr. 26, S. 968. — LEREDDE: (a) Les accidents du Néosalvarsan. Technique et dosage des injections. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Tom. 23, p. 422. 1912. (b) Technik der Sterilisation der Syphilis durch Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 533. (c) Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1919. Nr. 7, p. 383. (d) Rev. gener. de clin. et de therap. 1919. Nr. 3. (f) Bull. de la soc. franç. de dermatol. 3. 5. 1919. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 125, S. 869. 1920. (g) Sur un cas de mort, après injection 914. Au sujet de l'arsénophobie. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922. S. 363. (h) L'apoplexie séreuse est due à une réaction spécifique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1924. Nr. 4, p. 178. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 470. 1924. — LEREDDE, M.: Préparation des injections de Salvarsan et réaction de HERXHEIMER. Nouvelle note sur les accidents du 606. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1912. p. 224. — LEREDDE et DROUET: La crise hémoclasique (nitroïde) de l'arsénobenzol. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1920. Nr. 105. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 311. 1922. — LEREDDE und JAMIN: Todesfall nach Neosalvarsan. Soc. franç. de dermatol. 8. 1. 1914. Todesfälle nach Salvarsanapplikation. Ebenda. Sitzg. v. 5. 2. 1914. Ref. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 119, S. 59 u. 61. 1917. — LEREDDE et KUENEMANN: Les accidents du 606 et leurs causes. Statistique de 468 injections intraveineuses. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1911. Jg. 22. p. 449. — LÉRI, A. K., BARTHÉLEMY und WEISMANN-NETTER: Arsenikkeratodermie nach Neosalvarsan. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1924. Jg. 31, Nr. 1, p. 2—3. — LÉRI, ANDRÉ, TZANK et LIROSSIER: Zonas survenus au cours de traitements antisypilitiques 1. 3 heures après une injection d'arsénobenzol. 2. Au cours d'un traitement bismuthique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1924. Nr. 4, p. 203. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 470. 1924. — LESPINNE, V. et FÉRON: Les purpuras post-arsénobenzoliques. Sang 1927. Jahrg. 1, Nr. 3, S. 193. — LESPINNE et WYDOOGHE et MARCEL FÉRON: Etude de deux cas de purpura hémorrhagique consécutifs aux injections d'arsénobenzènes. Ann. des maladies vénér. 1922. Jg. 17, Nr. 4, p. 241. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 121. 1923. — LESSER, FR.: (a) Epileptiforme Anfälle bei Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 13, S. 592. (b) Über den Einfluß toxischer Exantheme auf den Verlauf der Syphilis und zur Frage der Esophylaxie. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 41. S. 1210. (c) Berlin. dermatol. Ges. 11. 5. 1920. Dermatol. Zeitschr. Bd. 33, S. 81. 1921. Ref. LEVEN: (a) Zufälle bei intravenösen Salvarsaninjektionen. Med. Klinik. 1911. Nr. 22, S. 853. (b) Bemerkungen zu der Arbeit „Weitere Erfahrungen mit Salvarsan“ von Prof. E. HOFFMANN und J. JAFFÉ. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 35, S. 1607. — LEVI, S.: Über den Verlauf der Syphilis nach toxischen Exanthenen. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 38, S. 1137. — LEVIN, E.: (a) Aus der Salvarsanpraxis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 659. 1919. (b) Die „örtlich wieder aufflammenden“ (sog. „fixe“) Exantheme nach Salvarsan und nach Quecksilber. Dermatol. Wochenschr. 1921. Bd. 72, S. 278. — LÉVY, G.: Anémie grave consécutive à des injections de novarsénobenzol. Traitement par des transfusions répétées. Guérison. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1926. Nr. 2. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1009. 1926. — LEVY, M.: Zur Kasuistik der essentiellen Thrombopenie. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 36, S. 1485. — LÉVY-BING und DUROUX: Zwei Fälle von Ikterus nach intravenösen Injektionen von Salvarsan. Ann. des maladies vénér. 1911. Nr. 7. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 54, S. 330. 1912. — LEVY-LENZ: Über die Ursache von Salvarsanschäden. Med. Klinik. 1924. Nr. 5, S. 148. — LEWIN, C.: Über Ikterus im Kriege. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 17, S. 479. Ref. LEWIN, E. M.: (a) Zur Frage der toxischen Wirkung des Salvarsans auf die Leber. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153, S. 200. 1927. (b) Zur Frage der Beseitigung der schädlichen Wirkung des Salvarsans durch die Anwendung des Chlorcalciums. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153, S. 209. 1927. (c) Über den Einfluß der Arsenobenzolpräparate auf die fibrinogenbildende Funktion der Leber. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153, S. 492. 1927. — LIEBMANN, E.: Quartanareizidiv im Verlauf einer antiluetischen Kur. Zentralbl. f. inn. Med. 1915. H. 24, S. 373. — LIEBNER, E.: Hämorrhagien nach Salvarsaninjektionen. Gyógyászat. 1926. Nr. 31. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, S. 422. 1927. — LIEBNER, E. und F. RADO: Die Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan. Med. Klinik 1922. Nr. 31, S. 974. — LIER, W.: Über zwei Fälle hartnäckiger Urticaria nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Wien. med. Wochenschr. 1912. Nr. 46, S. 3033. LINDAU, A.: Über die Natur und die Pathogenese der Einzelveränderungen bei Encephalitis haemorrhagica und Purpura cerebri. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 30, S. 271. 1924. — LINDSTEDT, F.: (a) Beitrag zur Kenntnis des Icterus catarrhalis mit besonderer Rücksicht auf die Inkubationszeit dessen epidemischen Formen. Arkiv för inre med. Vol. 51, p. 583. 1919. (b) Zur Frage des Salvarsanikterus. Svenska läkarsällskapets handl. Vol. 47, H. 2. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 97. 1922. (c) Zur Kenntnis des Icterus catarrhalis. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 6, S. 170. (d) Über

Salvarsanikterus und dessen Verhältnis zum „katarrhalischen“ und syphilitischen Ikterus. *Acta med. scandinav.* Vol. 59, p. 209. 1923. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 78, S. 181. 1924. — LINSER: (a) Ikterus und Salvarsan. 34. Kongr. d. dtsh. Ges. f. inn. Med. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 20, S. 759. (b) Ikterus und Salvarsan. 34. Kongreß Wiesbaden 24.—27. April 1922. *Verhandl. d. dtsh. Ges. f. inn. Med.* 1922. S. 65. — LIPMANN-WULF: Diskussion zu GOTTRON: Akute gelbe Leberatrophie. *Berlin. dermatol. Ges.* 12. 7. 1921. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 73, S. 905. 1921. — LIPSCHÜTZ: Diskussion zu NOBL: „Eruptionsikterus“. *Wien. dermatol. Ges.* 21. 1. 1914. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 119, S. 18. 1915. Ref. — LIPSKEROW, J. und S. GRSHEBIN: Über die Unschädlichmachung des Neosalvarsans durch Gelatine. *Venerologia und Dermatol. (russ.). Dermatol. Wochenschr.* Bd. 81, S. 1694. 1925. — LISSAUER, M.: Zur Frage des Salvarsantodes. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 47, S. 1471. — LOEB: *Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges.* XII. Kongr. Hamburg 1921. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 138, S. 252. 1922. — LÖWENBERG, W., W. NAUENBERG und G. NOAH: Vergleichende Leberfunktionsprüfungen. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 10, S. 445. — LOEWY, A. und W. WECHSELMANN: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Salvarsaninjektionen auf die Funktion der Niere, insbesondere bei bestehender Quecksilberintoxikation. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1913. Nr. 29, S. 1342. — LÖWY, R.: Zur Frage der neurotropen Wirkung des Salvarsans. *Wien. klin. Wochenschr.* 1914. Nr. 32, S. 1177. — LOMHOLT, S.: Über eine pulmonale Form der Neosalvarsanintoxikation. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 25, S. 84. 1918. Ref. LONGCOPE, W. T.: Jaundice following the administration of arsphenamin. *Med. clin. of North America.* Vol. 4, Nr. 5, p. 1293. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 2, S. 218. 1921. — LORENZEN, H.: Über einen Fall von Salvarsanvergiftung in der Schwangerschaft mit tödlichem Ausgang im Wochenbett. *Zentralbl. f. Gynäkol.* Bd. 45 II, Nr. 39, S. 1407. 1921. — LORTAT, J. et A. HAYE: Pigmentation arsénicale chez un tabétique. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Sitzg. v. 11. 12. 1924. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* 1925. Nr. 15, S. 557. — LOTTMANN, E.: Schwerste akute Erkrankungen nach intravenöser Neosalvarsaninjektion. *Med. Klinik.* 1918. Nr. 23, S. 562. — LOUSTE, DUCOURTIOUX et LOTTE: Purpura postsulfarsénobenzolique d'alarme chez un cardiorénal. *Polyintolérance aux antisypilitiques.* *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1926. Jg. 33, Nr. 8, p. 636. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 84, S. 470. 1927. — LUBARSCHE, O.: Zur Entstehung der Gelbsucht. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1921. Nr. 28, S. 757. — LUBE, F.: (a) Ein Todesfall durch akute Arsenvergiftung nach Salvarsaninjektion bei einer Nichtluetischen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1914. Nr. 19, S. 946. (b) Über Todesfälle nach Salvarsan. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1915. Nr. 49, S. 1462. — LUBINOFF, N.: Ein Fall von syphilitischer Lebererkrankung mit intensivem Ikterus. *Ges. d. Ärzte in Kasan.* Ref. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 31, S. 147. 1895. — LUCCHETTI: Nitroide Krisen. 17. Jahresversammlung der „Società Italiana di dermatol. e Sifiligr.“ in Rom. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle.* Vol. 63, H. 2. 1922. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 75, Nr. 45, S. 1122. 1922. — LÜCKEN, E. v.: Ein Fall von Gehirnödem nach Neosalvarsaninjektion mit Seruminjektionen behandelt. *Münch. med. Wochenschr.* 1920. Nr. 40, S. 1149. — LUTHELEN, F.: Die experimentelle Analyse der Salvarsanwirkung. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie* Bd. 13, S. 495. 1913. — LUTHELEN, F. und V. MUCHA: Die experimentelle und klinische Analyse des „Salvarsanfiebers“. *Wien. klin. Wochenschr.* 1913. Nr. 23, S. 924.

MACKENZIE, WALLIS R. L.: Pathological Changes in the liver. *Brit. med. journ.* 1921. Nr. 3179, S. 945. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 59. 1922. — MACLEAN, H.: Experimental work on jaundice. *Brit. med. journ.* 1921. Nr. 3179. Vol. 2, S. 944. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 60. 1922. — MADER: Völlig fieberloser Verlauf einer akuten Leberatrophie bei einer Syphilitischen. *Wien. med. Bl.* Bd. 7, S. 14. 1884. *Schmidts Jahrb.* Bd. 208, S. 38. 1885. — MADERNA, C.: Porpora emorragica post-arsenobenzolica. *Rif. med.* 1927. Jg. 43, Nr. 30, S. 704. — MÄRZ, F.: (a) Ein Fall von Lichen ruber planus et acuminatus auf psoriatischer Haut, entstanden nach Darreichung von Solutio Kalii arsenicosi. Ein Beitrag zur Kenntnis der Hautdisposition im Sinne BUSCHKES. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 78, S. 689. 1924. (b) Über Salvarsanschädigungen. *Münch. med. Wochenschr.* 1924. Nr. 28, S. 943. — MAJOCCHI, D.: Caso clinico di eritrodermia e porpora salvarsanica seguito da morte dopo la prima iniezione endovenosa (0,10 g) di neosalvarsan. *Giorn. ital. di dermatol.* Vol. 66, H. 2, p. 533. 1925. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 277. 1925. — MAKAROFF, W.: Akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. *Russki Westnik Dermatologii.* Vol. 3, Nr. 3. 1925. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 80, S. 809. 1925. — MAKRIS, G.: Vergiftung durch Neosalvarsan. *Sitzungsber. d. med. Ges. Athen* 1925. S. 79. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 623. 1926. — MANN, C.: Ein schwerer Zufall nach Salvarsan. *Münch. med. Wochenschr.* 1911. Nr. 31, S. 1672. — MANTEGAZZA: *Zeitschr. f. Chemotherapie.* Ref.: 1912. H. 1, S. 191. — MARENBACH, W.: Ein Beitrag zur Frage: Lichen ruber planus oder Salvarsanexanthem? *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 75, Nr. 51, S. 1233. 1922. — MARIANI, G.: Studio critico sulle azioni tossiche svolte dagli arsenobenzoli nel

l'uomo. Pavia Tipogr. cooperat. 1924. — MAŘIK, S.: Über Arsenlähmungen. Wien. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 31, S. 565, 595, 614, 630, 648, 666, 686, 710, 728, 747. — MARKERT, H. J.: Einzeitige Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan-Novasurol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 141, S. 244. 1922. — MARLINGER, B.: Todesfall nach einmaliger Novasurolinjektion. Med. Klinik. 1922. Nr. 4, S. 111. — MARPLES, E. and C. N. MYERS: Action of sodium thiosulfate in treatment of metallic intoxications and lesions of the skin. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1926. Vol. 24, Nr. 1, p. 39. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 841. 1927. — MARSCHALKÓ, TH. v.: Ein Fall schwerer Intoxikation (Arsen?) im Anschluß an eine intravenöse Salvarsaninjektion nebst weiterer Bemerkungen über die Entgiftung dieses letzteren. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 37, S. 1702. — MARSCHALKÓ, TH. v. und D. VESZPRÉMI: (a) Histologische und experimentelle Untersuchungen über den Salvarsantod. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 26, S. 1222. (b) Histologische und experimentelle Studien über den Salvarsantod. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 114, S. 589. 1913. — MARTIUS, K.: (a) Über die lokalen Wirkungen von Ehrlich-Hata 606 (Salvarsan) am Orte der Injektion. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 51 u. 52, S. 2678 u. 2768. (b) Über Todesfälle nach Salvarsaninjektionen bei Herz- und Gefäßkrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 20, S. 1067. — MASCHMANN, E.: Über das Verhalten verschiedener Arsenobenzole gegen molekularen Sauerstoff. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. Bd. 59, S. 1142 u. 1148. 1926. — MASSON, L.: (a) Les injections intramusculaires d'arsénobenzol dans leurs rapports avec les réactions de la glande hépatique. Paris méd. 1925. Jg. 15, Nr. 46, p. 403. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 540. 1926. (b) Pathogenie clinique et expérimentale des icteres dits arsénobenzoliques. Méd. d'Alsace et de Lorraine 1925. Jg. 4, p. 149, 169, 193, 232, 286, 304. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 294. 1927. — MATTHES: Differentialdiagnose innerer Erkrankungen. Berlin 1921. — MATZDORFF, P.: Mitteilung eines Falles von amyostatischem Symptomenkomplex nach Salvarsan. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 19, S. 951. MATZENAUER, R. und M. HESSE: Über den Wasserfehler. Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 13, S. 319. — MAURIAC: Syphilis secondaire du foie. Gaz. hebdom. de med. et chir. 1888. Zit. nach ENGEL-REIMERS. — MAY, J.: Hyperkératose confluyente et généralisée par l'usage du salvarsan. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 6, Nr. 1, p. 55. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 276. 1925. — MAYER, ED.: Syphilis als konstanter ätiologischer Faktor der akuten Leberatrophy. Berlin. klin. Wochenschrift. 1921. Nr. 31, S. 882. — MAYER, R. L.: Über die Wirksamkeit des Salvarsans. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 37, S. 1699. — MAYR, J. K. und J. THIEME: Zur Frage der Schädigungen bei kombinierten Quecksilbersalvarsankuren. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 131, S. 204. 1921. — MEINCKE, H.: Ein Todesfall von Icterus gravis nach Salvarsanbehandlung. Beziehungen zwischen Salvarsan und Icterus. Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges. 187. Sitzung v. 4. 3. 1925. Dermatol. Wochenschr. 1926. Bd. 82, S. 552. — MEIROWSKY: (a) Über den gegenwärtigen Stand der Salvarsantherapie der Syphilis. Allg. ärztl. Verein z. Köln. Sitzung v. 9. 1. 1922. (b) Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Salvarsantherapie. Allg. ärztl. Verein z. Köln v. 30. 1. 1911. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 14, S. 765. (c) Die Ergebnisse der Kölner Salvarsanstatistik. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 11, S. 299. (d) Bericht der Salvarsancommission des Allg. ärztl. Vereins zu Köln. Münch. med. Wochenschr. Bd. 17, S. 477. 1920. (e) Über den gegenwärtigen Stand der Salvarsantherapie der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 14, S. 474. (f) Referat über den gegenwärtigen Stand der Salvarsanfrage. Kölner dermatol. Ges. 15. 7. 1922. Dermatol. Zeitschr. Bd. 37, S. 223. 1922. — MEIROWSKY und KRETZMER: Die Salvarsantherapie der Syphilis. Ergebn. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3. 1914. — MENTBERGER, V.: Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Arsentherapie der Syphilis. Jena: Gustav Fischer 1913. — MERGELSBERG, O.: Über einen Fall von Überempfindlichkeit gegen Quecksilber und Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 31, S. 129. 1920. — MERKLEN, PR., L. PAUTRIER et M. WOLF: Intoxication mortelle par néosalvarsan avec ictere erythrodermie exfoliante et purpura géant. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1924. Nr. 7, p. 60. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 106. 1925. — MERKLEN, PR., M. WOLF et A. NÉREL: Choc arsénobenzolique avec avortement consécutif. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 32, Nr. 6, p. 148—153. 1925. — MEULENGRACHT und THESTED: Zur quantitative Bestimmung des Urobilingehaltes im Harn. Ugeskrift f. laeger. 1925. Ref. Med. Klinik. 1925. Nr. 19, S. 720. — MEUNNESHEIMER, A. M. und J. WIELER: Dermatol. Zeitschr. Bd. 49, S. 241. 1926. — MEYER, L.: Arsenzoster nach intravenöser Salvarsaninjektion. Med. Klinik. 1911. Nr. 3, S. 106. — MEYER, O.: Zwei Fälle von akuter gelber Leberatrophy. Wissenschaftl. Verein der Ärzte zu Stettin. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 51, S. 1522. — MEYER, S.: Über Schädigung der hämatopoetischen Organe durch Naphthalin. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 43, S. 1025. — MEYER, W. B.: Zur Frage — Leber — Lues — Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 2066. MEYER, W. B. und F. BUSCHKE: Zur Frage des Auftretens chininfester Lipasen im

Serum nach Salvarsan. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 21, S. 987. — MEYER, W. B. und J. JAHR: Der Nachweis chininresistenter Lipasen im Serum in seiner Bedeutung für die klinische Beurteilung von Lebererkrankungen. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* Bd. 38, H. 2, S. 223. 1924. — MICHAEL, J. C.: Diskussion zu DENNIE MC BRIDE: „Treatment of arsenamin dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 83, Nr. 26, p. 2084. 27. 12. 1924. — MICHAEL, M.: Über Icterus syphiliticus praecox unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden akuten gelben Leberatrophie. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 120, S. 694. 1914. — MICHAELIS, P.: Über Arsenikvergiftung. *Med. Klinik.* 1915. Nr. 29, S. 802. — MICHAELIS, L.: Die EHRlich-HATA-Behandlung in der inneren Medizin. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1910. Nr. 49, S. 2278. — MICHEL, L. and H. GOODMAN: The adjuvant treatment of syphilitics. *Americ. journ. of syphilis.* Vol. 8, p. 598. 1924. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 111. 1925. — MICHELI und QUARELLI: Erste Versuche der Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol (606). Der Einfluß des Präparates von EHRlich-HATA auf die Wassermannsche Reaktion. *Giorn. d. R. accad. di med. di Torino.* 1910. Nr. 5—7. *Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 108, S. 353. 1911. — MILIAN: (a) Salvarsanikterus. *Ann. des maladies vénér.* Tom. 6, H. 10. 1911. *Ref. Dermatol. Wochenschrift.* Bd. 53, S. 608. 1911. (b) L'adrénaline antagoniste du Salvarsan. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1913. p. 436. (c) Ikterus nach der Salvarsan- oder Neosalvarsanbehandlung. *Soc. franç. de Dermatol. et de Syph.* Sitzg. vom 2. 7. 1914. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 122, S. 746. 1918. (d) L'érythème scarlatiniforme de l'arsénobenzol est fonction d'infection. *Ann. des maladies vénér.* Sept. 1920. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 72, S. 330. 1921. (e) Ikterus zwei Monate nach Sulfarsenobenzolbehandlung. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Sitzg. v. 21. 4. 1920. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 72, S. 166. 1921. (f) Ictère et novarsénobenzol. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Sitzg. vom 13. 5. 1920. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 72, S. 281. 1921. (g) La crise nitritoïde. *Ann. des maladies vénér.* Jan. 1921. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 72, S. 515. 1921. — MILIAN, G.: (a) A propos des icteres para-arsénicaux. *Paris méd.* 1921. Jg. 11, Nr. 2, p. 43. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 1, S. 84. 1921. (b) La conjonctivite arsénicale. *Paris méd.* 1921. Jg. 11, S. 303. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 4, S. 463. 1921. (c) Biotropisme palustre par le novarsénobenzol. *Ann. des maladies vénér.* 1922. Jg. 17, S. 1. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 181. 1922. (d) Accidentes de los arsénobenzoles. *Revista Dermatol. Argentina.* Vol. 10. 1923. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 80, S. 524. 1925. — MILIAN, G. et LELONG: Polynévrite après traitement par le 914. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1923. p. 22. — MILIAN, G. et MOUQUIN: Erythème arsenical oedémateux. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 17. 5. 1921. p. 234. — MILIAN, G. et PÉRIN: Paralyse arsénobenzolique de l'accommodation. *Paris méd.* 1921. Jg. 11, Nr. 46, p. 388. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 5, S. 77. 1922. — MILIAN et RIVALIER: Ictère par hépato-récidive chez un syphilitique ancien a la suite d'un traitement par l'huile grise. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1924. p. 124. — MILIAN et SOLENTE: Ictère spécifique par reaction d'HERXHEIMER, au cours d'un traitement par le novarsénobenzol. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Tom. 31, p. 126. 1924. (b) Ictère toxique du novarsénobenzol. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Tom. 31, p. 128. 1924. — MILIAN et WAHL: Crise nitritoïde guérie par le cyanure de mercure. *Urticaire infectieuse.* *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1926. Jg. 33, Nr. 9, p. 733. *Sitzg. v. 9. 12. 1926.* — MILLER, HIRAM E.: Post-arsphenamine eruptions. With special reference to etiology and treatment. *California state journ. of med.* Vol. 21, Nr. 11, p. 473—477. 1923. — MINAMI, S.: (a) Über die Vorbeugung der Salvarsanschäden. *Dermatol. Wochenschrift.* Bd. 81, Nr. 46, S. 1679. 1925. (b) Über die Nebenerscheinungen von Salvarsan. *Japan. journ. of dermatol.* Vol. 25, Nr. 2. 1925. (c) Über einen Fall von Salvarsantod bei einer Addisonkranken. *Japan. journ. of dermatol.* Vol. 25, Nr. 2, p. 30. 1925. (d) Über die Vorbeugung der Salvarsanschäden. *Japan. journ. of dermatol.* Vol. 25, Nr. 5, p. 80. 1925. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 620. 1925. (e) Über die Vorbeugung der Salvarsanschäden (III. Mitt.) *Japan. Journ. of dermatol.* Vol. 26, Nr. 7, p. 40. 1926. (f) Nachtrag zur Arbeit: „Vorbeugung der Salvarsanschäden“. *Japan. journ. of dermatol. a. urol.* Vol. 26, Nr. 9, p. 909. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 22, S. 840. 1927. — MINKOWSKI, O.: Die nosologische Stellung der akuten gelben Leberatrophie. *Med. Klinik.* 1921. Nr. 17, S. 503. — MITCHELL, J. H.: (a) Arspnenamin dermatosis treated with som thiosulphate. *Dermatol. Ges. Chicago.* Sitzg. v. 17. 1. 1923. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 7, p. 81. 1923. (b) Aussprache zu DENNIE MC BRIDE: „Treatment of arsenamin dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 83, p. 2085. 1924. — MJASSNIKOW: Zur Kasuistik des Salvarsanikterus. *Venerolog. und Dermatol. Rußland.* Nr. 6. 1925. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 82, S. 483. 1926. — MOGENA, H. G.: L'élimination par labile des matières colorantes comme épreuve fonctionnelle du foie. *Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit.* *Ref. Kongreß Zentralbl. f. die ges. inn. Med.* Bd. 39, S. 507. 1925. — MOHR, R.:

Über Nierenschädigungen durch Salvarsan. Med. Klinik. 1911. Nr. 16, S. 613. — MOLDOVAN, J.: Ergebnisse der Salvarsanbehandlung im österreichisch-ungarischen Heere. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 35 u. 36, S. 1902 u. 1961. — MOLHANT: Traitement de la syphilis nerveuse parenchymateuse. Accidents du traitement arsénical sulfarsénolé cutano-musculaire. Scalpel 1926. Jg. 79, Nr. 41, p. 919. — MOLL, H.: Development of a tumor (fibrosarcoma) after injection of salvarsan. Lancet. 1927. Nr. 2. Ref. Schweiz. med. Wochenschr. 1927. Nr. 10, S. 236. — MONTESANTO, D.: Erfahrungen mit 606. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 49, S. 2582. — MONTPELLIER, S., A. LACROIX et P. BOUTIN: Lichen plan survenu au cours d'un traitement novarsénobenzolé. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922. Nr. 4, p. 186. — MOORE, J. E. and A. KEIDEL: Dermatitis and allied reactions following the arsenical treatment of syphilis. Arch. of internal med. Vol. 27, Nr. 6, p. 716. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, Nr. 7/8, S. 383. 1921. (b) Stomatitis and aplastic anemia due to neo-arsphenamin. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 4, H. 2, p. 169—176. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 94. 1922. — MOORE, J. E. und F. E. B. FOLEY: Serious reactions from the salvarsan and diarsenol brands of arsphenamin. Arch. of dermatol. a. syphilol. 1920. Nr. 1, p. 25. — MOREL, A. und G. MOURIQUAND: Experimentelle Untersuchungen über Salvarsan-todesfälle. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Nr. 9, 12. 3. 1914. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122, S. 404. 1918. — MOREL, A., MOURIQUAND und POLICARD: Salvarsan, Leber und Niere. Lyon méd. Tom. 118, p. 1340. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, S. 1565. 1912. — MORPURGO, F.: Über einen Fall von Netzhautblutungen nach Kalomel-Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. Nr. 12, S. 657. 1914. — MOSKWIN: Ein Fall ausgebreiteter Hg-Dermatitis. Russki Westnik Dermatol. Vol. 4, Nr. 4. 1926. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1926. Bd. 83, S. 1421. — MOSSE: Fortsetzung der Aussprache zu den Referaten der Herren KRAUS und LUBARSCH und zu dem Vortrag des Herrn W. SCHULTZ über Ikterus. Berlin. med. Ges. 6. 6. 1921. Ref. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 30, S. 847. — MOXTER: Ikterus und Frühsyphilis. Fortschr. d. Med. Bd. 15, Nr. 12, S. 441. 1897. — MUCHA, V.: (a) Die Salvarsanbehandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschrift. 1911. Nr. 27 u. 28, S. 963 u. 1012. (b) Salvarsanerythem. Wien. dermatol. Ges. 28. 10. 1920. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137, S. 90. 1921. (c) Aussprache zu OPPENHEIM: Erythrodermia exfoliativa recidivans nach Neosalvarsan. (Salvarsandermatose.) Wien. dermatol. Ges. 23. 3. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 212. 1922. — MUCHA, V. und L. W. KETTRON: Über Organveränderungen bei mit Salvarsan behandelten Tieren. Wien. med. Wochenschr. 1913. Nr. 38, S. 2379. — MÜHLING, A.: Schädigungen der Leber. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 32, S. 1081. — MÜHLPFORDT, H.: (a) Beitrag zum fixen urticariellen Salvarsanexanthem. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 33, S. 1092. (b) Zum Problem der Salvarsanwirkung im Körper auf die Syphilispirochäte, von einer neuen Seite betrachtet. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, Nr. 42 B, S. 1262. 1924. (c) Die Wirkung des Salvarsans auf die Syphilispirochäte. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, S. 837. 1925. (d) Vermeidung von Salvarsanschäden ohne Herabsetzung der therapeutisch notwendigen Dosis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1916. 1926. — MÜLLER, E.: Drei Fälle von bullösem, fixen Salvarsanexanthem. Dermatol. Zeitschr. Bd. 46, S. 94. 1926. — MÜLLER, E. F.: (a) Cause of nitritoid crisis following intravenous injection of arsenicals. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 12, Nr. 3, p. 349. 1925. (b) Kongr. d. dtsch. dermatol. Ges. in Dresden 14.—17. 9. 1925. Med. Klinik. 1925. S. 1822. (c) Über die Pathogenese der akuten Arsenschädigung der Haut. Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 44, S. 1825. (d) Über das Wesen akuter auftretender Erytheme mit besonderer Berücksichtigung von Arsenschädigungen der Haut. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 105, S. 192. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 842. 1927. — MÜLLER, E. F., G. P. METZ und C. N. MYERS: Arsenic lesions of the skin. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 15, Nr. 2, p. 186. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 677. 1927. — MÜLLER, E. F. und C. N. MYERS: The Effect on the involuntary Nervous System of Arsenicals and the Salvarsan Group. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 21, p. 474. 1924. Ref. Dermatol. Wochenschr. 1925. Bd. 80, S. 858. — MÜLLER, FR.: Aussprache zum Vortrag PULVERMACHER. Berlin. dermatol. Ges. Sitzg. v. 18. 3. 1919. Dermatol. Zeitschr. Bd. 28, S. 239. 1919. — MÜLLER, J.: Zur Statistik der Lebererkrankungen im Zeitraum von Januar 1914 bis März 1922. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 17, S. 835. — MÜLLER, L. R.: (a) Über den Ikterus infectiosus. Dtsch. med. Wochenschrift. 1906. Nr. 17, S. 505. (b) Umfrage über die Zunahme der Erkrankungen an katarrhalischem Ikterus und an akuter gelber Leberatrophie und ihre Ursachen. Med. Klinik. 1921. Nr. 20, S. 603. — MÜLLER, M.: (a) Über einen Todesfall nach Salvarsan mit Sektionsbefund. Sitzg. d. Unterelsäss. Ärztevereins Straßburg 29. 6. 1912. Ref. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 34, S. 1641. (b) Ein Todesfall nach Salvarsan mit Sektionsbefund. Straßburg. med. Zeitschr. 1912. Nr. 8. (c) „Vasocommotio cerebri“, ein neuer Symptomenkomplex von Gehirnerscheinungen schwerster Art nach Salvarsaninfusionen, eine mittelbare Folge des Wasserfehlers. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 15, S. 805.

- MULLER, G. P.: Arsphenamin jaundice simulating biliary duct obstruction. Surg. clin. of North America. Vol. 3, Nr. 1, p. 125. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 355. 1924. — MUNSON: Neoarsphenamin-dermatitis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 9, Nr. 3, p. 400. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 116. 1924. — MÜNTER, FR. und H. STEINITZ: Hämoglobinurie und Nephritis bei Neosalvarsan-Wismut-Kur. Klin. Wochenschr. 1926. Jg. 5, Nr. 7, S. 263. MYERS, C. N.: (a) The synthesis of arphenamine and a study of some of its intermediate derivatives. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 7, Nr. 3 u. 4, p. 151 u. 215. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, S. 68. 1922. — MYERS, C. N., R. MARION, GROEHL and G. P. METZ: Therapeutic activity of sodium thiosulphate. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 804. 1926.
- NAEGELI, O.: (a) Unsere Erfahrungen mit Salvarsan. Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1915. Nr. 42—44, S. 1313, 1345, 1388. (b) Fixes Neosalvarsanexanthem und Adrenalinwirkung. Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. Bd. 47, Nr. 39, S. 1291. 1917. Ref. Dermatol. Zentralbl. 1918. Bd. 21. S. 171. (c) Ein Fall von syphilitischem Neurorezidiv und Lichen ruber bei einer jungen Frau. Med. Bezirksverein Bern-Stadt vom 20. Januar 1921. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Jg. 51, Nr. 38, S. 883. (d) Handbuch der Blutkrankheiten. 1921. (e) Über fixe Arzneixantheme. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 1 und 2, S. 25, 73, 97. — NÄNDER, N.: (a) Verhandl. d. nord. dermatol. Ver. Stockholm 6.—8. 6. 1922. S. 340. (b) Über Salvarsandermatosen. Acta dermato-venereol. Bd. 3, H. 3/4, S. 656. 1922. Ref. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 467. 1924. — NANTA, A.: Nephritis und Cystitis nach Neosalvarsan. Ann. des maladies vénér. Tom. 9, Nr. 5. 1914. Ref. Dermatologische Wochenschr. Bd. 59, S. 821. 1914. — NARDELLI: Strontium kein Indikator für die Reinheit des Neosalvarsan. XX. Vers. d. Soc. ital. di Dermatol. e Sif. Rom 17.—19. 12. 1925. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1687. 1926. — NAST, O.: Diskussion zu VOSS: Salvarsanschädigungen. Dermatol. Ges. Hamburg a. 25. 5. 1919. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 69, S. 505. 1919. NATHAN, E.: (a) Beiträge zur Kenntnis der Salvarsandermatosen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 29, S. 148. 1920. (b) Das Verhalten des Blutbildes bei toxischen Exanthenen nach Quecksilber und Salvarsan und seine allgemein pathologische Bedeutung. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis. Bd. 138, Sonderb., S. 246. 1922. — NATHAN, E. und E. FLEHME: Erfahrungen mit Silbersalvarsan und Sulfoxyalsalvarsan. Therap. Halbmonatsh. 1920. H. 21, S. 598. — NATHAN, E. und H. MARTIN: Über refraktäres Verhalten und Besonderheiten des klinischen Verlaufs sowie der Serumreaktion bei Sulfoxyalsalvarsanbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, S. 42. 1924. — NAUWERK: Demonstration von Nekrosen und Abscessen nach Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1264. NEDDERMEYER, A.: Über Beziehungen von Syphilis und Salvarsan zu dem Krankheitsbild der akuten gelben Leberatrophie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 150, S. 423. 1926. NEISSER, A.: (a) Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamt. Bd. 37. Berlin: Julius Springer 1911. (b) Todesfall durch akute Arsenvergiftung nach Salvarsaninjektion bei einer Nichtluetischen. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 24, S. 1230. (c) Über einen Todesfall nach intravenöser Injektion von Neosalvarsan. Med. Klinik. 1914. Nr. 43, S. 1571. (d) Über das Arsenophenyglycin und seine Verwendung bei der Syphilisbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 121. S. 579. 1916. (e) Über die Verwechslung von Quecksilber- und Salvarsanexanthenen. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 4, S. 122. (f) Zit. von HELLER in der Aussprache: „Zur Frage des Spätikterus nach Salvarsanbehandlung“. Berlin. dermatol. Ges. 8. 5. 1917. Dermatol. Zeitschr. Bd. 24, S. 621. 1919. — NEUBURGER, J.: Zur Frage der Salvarsanschädigungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 44, S. 1853. — NEUENDORFF, R.: Beiträge zur Behandlung der Syphilis mit Silbersalvarsan und Sulfoxylat. Dermatol. Wochenschr. Bd. 71, S. 883. 1921. — NEUGEBAUER, H.: (a) Zur Pathogenese des Icterus catarrhalis. Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 14, S. 514. (b) Sekundäre Syphilis und Magenveränderungen. Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 24, S. 845. — NEUMANN, J.: Die syphilitischen Erkrankungen der Leber. NOTHNAGEL: Spezielle Pathol. u. Therap. 1896. Bd. 23, S. 407. Wien. — NEUMAYR, V. L.: Ein Todesfall nach Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 15, S. 824. — NEUSTADT, A.: Ein Todesfall nach einzeitig kombinierter intravenöser Neosalvarsan-Nevasurolobehandlung der Syphilis nach BRUCK. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 28, S. 808. — NICAUD, P.: (a) Ictères consecutifs au traitement par le Salvarsan et le Néosalvarsan. Presse méd. 1920. Nr. 33, S. 322. (b) Ictère syphilitique primaire. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1926. Jg. 42, Nr. 38, p. 1704. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 705. 1927. (c) Primärer syphilitischer Ikterus. Presse méd. 1927. Nr. 16. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 15, S. 643. — NICOLAS, J. und G. MASSIA: (a) Lyon. méd. 1921. Tome 130. Zit. nach M. WERTHERN. (b) Contribution à l'étude des arsénobenzolides; pemphigus foliacé d'origine arsénobenzolique. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Vol. 2, p. 145. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 217. 1921. — NICOLAS, MASSIA et DYPASQUIER: (a) Sur un cas de syndrome de RAYNAUD avec

Gangrène d'origine novarsénobenzolique. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 2, Nr. 5, p. 193. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921. H. 2, S. 58. (b) Syndrome de RAYNAUD avec gangrène des extrémités d'origine néosalvarsanique probable. Lyon méd. Tom. 130, Nr. 4, p. 160. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 188. 1921. — NICOLAS, J. GATÉ und F. LEBEUF: Purpura aigu hémorrhagique post arsénobenzolique. (Akute Purpura haemorrhagica nach Neosalvarsanbehandlung.) Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 4, Nr. 12, p. 705. 1923. Ref. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 79, S. 799. 1924. — NIKOLSKI: Akute gelbe Leberatrophie im Verlaufe der sekundären Syphilis. Med. obosrenje. 1906. Nr. 7. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 44, S. 152. 1907. — NOBL, G.: (a) Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien. Sitzg. v. 17. 11. 1910. Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 49, S. 1776. (b) Noch einmal über den sog. Wasserschaden in der Salvarsanbehandlung. Wien. med. Wochenschr. 1917. Nr. 19, S. 849. (c) Hyperkeratotisches Arsenexanthem. Wien. dermatol. Ges. Sitzg. v. 13. 12. 1917. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 125, S. 347. 1920. — NOBL, G. und S. PELLER: Zur pyrogenen Komponente intravenöser Salvarsaninjektionen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, Nr. 31, S. 971. 1912. — NOËL, P.: Urticaire post novarsénobenzolique localisé à la verge. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1924. Jg. 31, Nr. 9, p. 520. — NÖRDLINGER, A.: Über einen Fall von schwerer Melanose und Hyperkeratose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 131, S. 257. 1921. — NOLTEN: (a) Beitrag zur Indikation und Anwendung der Salvarsantherapie der Syphilis ohne Quecksilber. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 10, S. 287. (b) Erfahrungen mit Neosilbersalvarsan. Med. Klinik. 1923. Nr. 6, S. 179. — NONELL, J.: Multiple Herpeseruption nach einer intravenösen Salvarsaninjektion. Actas dermo-sifiliogr. 1911. Nr. 5. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 54, S. 210. 1912. — NÜRNBARGER: Die Diagnose und Therapie der Syphilis in der Gestationsperiode. Beihefte zur Med. Klinik. 1926. H. 6, S. 121. — NUSSBAUM, O.: Erythema scarlatiniforme nach Salvarsanintoxikation. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 17, S. 468. — NUSSBAUM, R.: Über die VIDALSche Leberfunktionsprüfung. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 49, S. 1693. — NYBERG: Arsenical dermatitis pigmentation (following intensive syphilitic treatment with arsphenamine). Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 15, p. 90. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 294. 1927.

ÖBERMILLER: (a) Über Arsenlähmungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 21, S. 966. (b) Arsen- und Salvarsanwirkung, ein Nachtrag zu meinen Arbeiten über die Nebenwirkungen des Salvarsans. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. S. 2045. (c) Zur Kritik der Nebenwirkungen des Salvarsans (bzw. Neosalvarsans) mit besonderer Berücksichtigung des Wasserfehlers. Straßburg i. E.: Beust 1913. — OCKERBLAD, N. F.: A case of hematuria from lead poisoning. Journ. of urol. Vol. 10, p. 273. 1923. — ODDO, J.: De l'origine toxique ou syphilitique des icères consécutifs au traitement par le novarsénobenzol. Marseille méd. Tom. 59, p. 657. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 6, S. 388. 1923. — ODDO, C. und P. GIRAUD: Gangrène des extrémités par thrombose artérielle au cours d'un traitement par le néosalvarsan. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1921. Jg. 37, Nr. 12, p. 478. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 308. 1921. — O'DONOVAN, W. J.: (a) Case of Postsalvarsan-melanodermie. Proc. of the roy. soc. of med. sekt. of dermatol. am 20. 11. 1924. Dermatol. Wochenschr. 1925. Bd. 80, S. 787. (b) Melanosis nach Arsenobenzol. Brit. Journ. of dermatol. Vol. 37, Nr. 2. 1925. Dermatol. Wochenschr. 1925. Bd. 80, S. 812. — O'LEARY, PAUL A. and CONNER H. MILTON: Acute purpura hemorrhagica as a complication in the treatment of syphilis. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 9, Nr. 2, p. 262. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 277. 1926. — OLES: Fall von thrombopenischer Purpura haemorrhagica bei Lues. Med. Sect. d. schles. Ges. f. vaterl. Kultur. Breslau am 24. 7. 1925. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 42, S. 2035. — OLIVER: Arsphenamine hepatitis maculopapular syphilitic. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 14, p. 474. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 576. 1927. — OLTRAMARE: Communication de deux cents cas d'icères postsalvarsaniques. Schweiz. dermatol. Ges. IV. Kongreß Zürich 10. 7. 1920. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 5, S. 113. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 154. 1921. — OPPENHEIM: (a) Diskussion zu dem Vortrag BENARIO: „Über die sog. Neurorezidive, deren Ätiologie, Vermeidung und therapeutische Beeinflussung. Verhandl. d. Ges. dtsh. Nervenärzte. 5. Jahresvers. Frankfurt a. M. 2.—4. 10. 1911. S. 107 u. 110. (b) Psoriasis plantaris syphilitica verrucosa. Wien. dermatol. Ges. 30. 10. 1912. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 115, S. 393. 1913. (c) Üble Vorbedeutung überstarker JARISCH-HERXHEIMER-Reaktionen. Wien. dermatol. Ges. 23. 3. 1922. Ref. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 24, S. 1237. (d) Erythrodermia exfoliativa recidivans nach Neosalvarsan. Wien. dermatol. Ges. Sitzg. v. 23. 3. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5, H. 4, S. 211. 1922. (e) Salvarsandermatitiden von Pityriasis rosea-ähnlichem Charakter. Wien. dermatol. Ges. Sitzg. v. 22. 10. 1925. Dermatol. Wochenschr. 1926. Bd. 82, S. 651. (f) Salvarsandermatitis mit mächtigen, hornähnlichen Auflagerungen und hämorrhagischem

Charakter. Wien. dermatol. Ges. Sitzg. v. 6. 5. 1926. Dermatol. Wochenschr. 1926. Bd. 83. S. 1416. — OREL, H. und H. WIMBERGER: Die ambulatorische Behandlung der kongenitalen Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 28, S. 808. — ORMSBY, O. S.: Aussprache zu DENNIE und MC. BRIDE: Treatment of arsphenamin dermatitis, mercurial poisoning and lead intoxication. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, Nr. 26, p. 2084. 17. 12. 1924. — ORTEGA, BELGRANO R.: Sechs Fälle von Salvarsanintoleranz. Prensa med. argent. 1924. Jg. 11, Nr. 15, p. 508. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 542. 1926. — ORTH: Demonstration ausgedehnter Salvarsannekrosen. Naturforscherversammlung Königsberg 18.—24. 9. 1910. Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturf. u. Ärzte. II. Teil, med. Abt. S. 22. — ORTMANN: Erfahrungen mit Salvarsan. Med. Ges. Magdeburg. 9. 2. 1911. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 18, S. 986. — OSEKI, M.: Beitrag zur Kenntnis der Salvarsanschäden des Rückenmarks. Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. Bd. 25, H. 2/3, S. 269. 1924. — OTTENBERG R., S. ROSENFELD und L. GOLDSMITH: The clinical value of the serum tetrachlorphenolphthalein test for liver function. Arch. of internal med. August 1924. Zentralblatt f. inn. Med. 1924. Nr. 45, S. 1055. — OETTINGER, A.: Herpes zoster und Herpes zoster gangraenosus nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 21, S. 780. 1914.

PALDROCK, A.: Die Senkungsreaktion und ihr praktischer Wert. XV. Vers. d. Militärärzte Estlands 25. 2. 1925. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, S. 633. 1926. — PALVARINI, A.: Über Ikterus im Verlauf der Lues. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1923. H. 2, p. 212. Dermatol. Zeitschr. Bd. 43, S. 219. 1925. — PAROUNAGIAN: Silver arsphenamin dermatitis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 8, S. 100. 1923. — PAUTRIER, L. M.: (a) Deux cas de lichen plan circiné généralisé à forme érythrodermique. Apparition d'un lichen plan généralisé après néosalvarsan. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923. H. 4. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, H. 6/7, S. 351. 1924. (b) Eruption érythemato-pigmentée disséminée sur l'ensemble des téguments et lichen plan circiné apparu au cours d'un traitement novarsenical. Reunion dermatol. de Strassburg. 8. 11. 1925. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1424. 1926. — PELON: Deux cas d'érythrodermie exfoliante, consécutive à l'emploi de l'arsénobenzol. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1920. Nr. 3, S. 121. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 60. 1922. — PERKEL: Zit. nach TOMASZEWski. Dermatol. Zeitschr. Bd. 20, S. 283. 1913. — PETERS, W.: (a) Über fieberhafte Dermatitis nach kombinierter Quecksilber-Salvarsanbehandlung. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 44, S. 1303. (b) Dermatitis exfoliativa universalis nach kombinierter Quecksilber-Neosalvarsantherapie. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1921. Nr. 35, S. 1057. — v. PEZOLD: Ein Jahr Linserverfahren. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 5, S. 151. — PHILIP, C.: Arsenkeratose nach Salvarsaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 37, S. 1248. — PHOTAKIS, B. A.: Über einen perakuten Todesfall nach intravenöser Neosalvarsaninjektion. Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. Bd. 6, H. 4, S. 363. 1925. — PICHLER, K.: Geruchswahrnehmungen an Leberkranken. Zentralbl. f. inn. Med. 1921. Bd. 42. S. 130. — PICK, E.: Zur Pathogenese der Salvarsandermatitis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, Nr. 1, S. 15. 1924. — PICKARDT, E.: (a) Ikterus und Lebererkrankungen. Med. Klinik. 1922. S. 1397. (b) Beitrag zu den gutartigen Cholecholeustosen. Klin. Wochenschr. 1922. S. 1609. — PIELICKE: Diskussion über cerebrale Reizzustände während der Behandlung der Syphilis, namentlich nach Salvarsanbehandlung. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, H. 8, S. 731. 1912. — PIERSOL, G. M. und H. L. BOCKUS: Comparative studies in liver function by some of the lather methods. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, p. 1043. 1924. — PINKUS, F.: (a) Umfrage über die Wirkung des EHRlich'schen Arsenobenzols bei Syphilis. Med. Klinik. 1910. Nr. 37, S. 1452. (b) Zur Kenntnis der Hirnswellungserscheinungen während der Syphilisbehandlung. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 675. 1912. (c) Über den Stand unserer Kenntnisse vom Salvarsan. Beihefte z. Med. Klinik. 1913. H. 4. (d) Diskussion über: Zur Frage des Spätikterus nach Salvarsanbehandlung. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 24, S. 623. 1917. (e) Über die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Med. Klinik. 1919. Nr. 46 u. 48, S. 1164 u. 1224. (f) Diskussion über: Weitere Beiträge zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. Ref. Dermatol. Zeitschrift Bd. 28, S. 249. 1919. (g) Diskussion: Berlin. dermatol. Ges. Sitzg. v. 9. 12. 1919. Dermatol. Zeitschr. Bd. 29, S. 303. 1920. (h) Über die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Med. Klinik. 1920. Nr. 2—4, S. 36, 63 u. 87. (i) Diskussion über: Zwei Fälle von akuter gelber Leberatrophy. Berlin. dermatol. Ges. Sitzg. v. 12. 7. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 419. 1921. (k) Die Syphilisbehandlung und deren Nebenerscheinungen. Med. Klinik. 1923. Nr. 46, S. 1563. — PISTORIUS: Beiträge zur Pathologie der akuten Arsenvergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 16, S. 188. 1883. PLANNER, H.: (a) Über Silbersalvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 34, S. 271. 1921. (b) Praktische Erfahrungen mit der intravenösen Traubenzuckerbehandlung. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 23, S. 701. — PLAUT, F.: Syphilis und Nervensystem. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45, S. 1260. — PLICQUE: Ikterus und Leberschwellung. Ann. des maladies vénér. Mai 1916. Dermatol. Wochenschr. Bd. 63, S. 909. 1916. — PÖTZL

- und SCHÜLER: Über letale Hirnswellung bei Syphilis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 3, S. 139. 1910. — POHL: Schles. Ges. f. vaterländ. Kultur. Breslau, Mai 1922. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 41, S. 1398. — POLICARD, A. und J. PINARD: A propos de la question des icteres au cours du traitement arsénical de la syphilis. Un cas d'ictère grave mortel avec dosage de l'arsenic dans le foie. Paris méd. Jg. 11, Nr. 2, S. 42. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 84. 1921. POLLAK, E.: Gibt es Salvarsanschäden des Nervensystems und welches sind ihre Ursachen? Wien. klin. Wochenschr. 1926. Jg. 39, Nr. 35, S. 1004. — POLLAND, R.: Salvarsanurticaria und angioneurotischer Symptomenkomplex. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 249. 1922. POLLAND, R. und KNAUER: Bericht über 50 mit „Ehrlich-Hata 606“ behandelte Luesfälle. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 43, S. 1521. — POLLITZER, H. und E. STOLZ: Über eine „Novasurolprobe“ zum Nachweis des Einflusses der Leber auf die Wasserausscheidung. Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 8, S. 289. 1924. — POPOW, N.: Über die Veränderungen im Rückenmark nach Vergiftung mit Arsen, Blei und Quecksilber. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 93, S. 351. 1883. — PORCELLI, R.: La responsabilità professionale del dermo-sifiligráfico nelle cure arsenobenzoliche. Dermosifiligráfico. 1927. Jg. 2, Nr. 6. p. 283. POSPELOW, W.: Ein Fall von verspäteter Reaktion nach intravenöser Salvarsaneingießung. Russ. Zeitschr. f. Haut- u. vener. Krankh. Bd. 23, S. 41. 1912. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 929. 1912. — POST, CH. D.: A case of sulpharsphenamine poisoning. Americ. Journ. of syph. 1927. Vol. 11, Nr. 3, p. 444. — POWER, P.: Toxic effects of the arseno, benzol compounds. Journ. of the roy. army med. corps Vol. 48, Nr. 1, S. 46. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 581. 1927. — PRANTER, V.: (a) Zur Anwendung von intravenösen Injektionen hypertotonischer Traubenzuckerlösungen (Methode STEJSKAL) auf dem Gebiete der Dermatologie und Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 4, S. 36. (b) Über eine kombinierte Behandlungsmethode mit Zucker und Salvarsan (STEJSKAL-PRANTER). Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 16, S. 183. — PUBLIG, E.: Salvarsandermatitis. Wien. med. Wochenschr. 1924. Jg. 74, Nr. 48, S. 2558. — PÜRCKHAUER, R.: (a) Ein unter dem Bild einer fieberhaften schweren Dermatitis exfoliativa verlaufende Salvarsanintoxikation mit Übergang in eine Arsenmelanose und Arsenkeratose. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 30, S. 994. (b) Ges. f. Natur- u. Heilkunde zu Dresden, v. 4. 4. 1921. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 45, S. 1469. — PÜRCKHAUER, R. und TH. MAUSS: Ein Fall von Polyneuritis mit KORSAKOWScher Psychose nach Neosalvarsan mit letalem Ausgang. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 8, S. 423. — PULAY, E.: Eine modifizierte Salvarsantherapie der Lues der inneren Organe (Herz- und Gefäßsystem) und des Nervensystems (Tabes). Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 7, S. 223. — PÜLVERMACHER, L.: (a) Zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 24, S. 577. 1917. (b) Weitere Beiträge zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 27, S. 191. 1919.
- QUEYRAT, L.: (a) Un an de pratique de l'arsénobenzol. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1912. Nr. 1, S. 2. (b) Ikterus infolge von Salvarsananwendung. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Juli 1914. Ref. Münch. med. Wochenschrift 1914. Nr. 37, S. 1948. — QUEYRAT, L. und RABUT: Lichen planus de la langue apparu chez une syphil. au cours d'un traitement arsen. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921. Nr. 2, p. 39.
- RABUT, R. und P. OURY: La purpura au cours des intoxications par le novarsenobenzol. Presse méd. Bd. 30, p. 810. 1922. — RAPOPORT, N.: Allgemein schuppige Erythrodermie nach Salvarsan. Semana méd. 1923. Jg. 30, Nr. 4, S. 171. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 533. 1923. — RAUSCH, Z. und KAROLINY LAJOS: Meningitis tuberculosa, das klinische Bild einer Salvarsanencephalitis nachahmend. Orvosi Hetilap. 1924. Nr. 51, p. 908. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 841. 1925. — RAVASINI, C.: Salvarsan bei 80 Syphilisfällen. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 52, S. 2765. — RAVAUT, P.: (a) L'importance des traitements internes en dermatologie. Presse méd. 1920. Nr. 8, p. 73. (b) Ictère survenu deux mois après un traitement arsenico-mercuriel chez une syphilitique secondaire. Reprise du traitement arsenico-mercuriel. Ictère grave. Mort. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921. Nr. 2, p. 57. (c) Les accidents produits par les novarsenobenzènes. Essais de classification et de prophylaxie. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1921. p. 494. — RAVAUT, P. und WEISSENBACH: Zufälle bei Salvarsaninjektion. Gaz. des hôp. civ. et milit. Nr. 18. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 13, S. 610. — RAW, N.: Acute Yellow Atrophy in Syphilis. Brit. med. Journ. 20. 4. 1918. Nr. 2990, S. 454. Dermatol. Wochenschr. 1920. Bd. 71. S. 616. — RAYNAUD, M., J. MONTELLIER et A. LACROIX: Au sujet de deux cas d'erythrodermie desquamative généralisée post-arsénobenzolique. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923. p. 316. Erythème scarlatiniforme desquamatif post arsenobenzolique d'origine anaphylactique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1923. Jg. 39, Nr. 22, p. 992. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 480. 1924. — REDLICH, F.: Letale Quecksilberintoxikation nach einmaliger Novasurolinjektion. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 13

u. 14, S. 359 u. 511. — REHDER, H. und W. BECKMANN: Über Spätikterus bei Lues nach Salvarsanquecksilberkuren. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 84, H. 3/4, S. 234. 1917. REICHE, F.: (a) Tetrachlorphenolphthaleinprobe. Verhandl. d. nordwestd. Ges. f. inn. Med. Greifswald 1925. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 46, S. 899. 1925. (b) Die Funktionsprüfung der Leber mit Tetrachlorphenolphthalein. Med. Klinik. 1926. Nr. 8, S. 289. (c) Zur Chromodiagnostik der Leberfunktion. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 3, S. 112. REIF, FR.: Über gehäuftes Auftreten von Encephalitis nach Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 1, S. 14. — REIMANN, F., H. ADLER und H. EDEL: (a) Über die Leberfunktionsprüfung nach S. M. ROSENTHAL. Med. Klinik. 1926. Nr. 33, S. 1253. (b) Über die Leberfunktionsprüfung nach S. M. ROSENTHAL. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 15, S. 707. — RETZLAFF: Aussprache über die Referate über Ikterus. (Bericht-erstatte Herr KRAUS und Herr LUBARSCH) und den Vortrag des Herrn WERNER SCHULTZ über Ikterus, Hämorrhagien und Blutkoagulation. Berlin. med. Ges. 29. 6. 1921. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 811. — REUSS, A. v.: Quecksilber- oder Salvarsandermatitis. Med. Klinik. 1918. Nr. 17, S. 414. — RICHTER, P.: Syphilis und gelbe Leberatrophie. Charité annal. Tom. 23, p. 365. 1898. — Richtlinien zur Anwendung der Salvarsanpräparate. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. 51, S. 1566. — RICKER, G. und W. KNAPE: Mikroskopische Beobachtungen am lebenden Tier über die Wirkung des Salvarsans auf die Blutströmung. Med. Klinik. 1912. Nr. 31, S. 1275. — RICORD, PH.: Traité complet des maladies vénériennes. Paris 1851. Planche XVIII. — RIECKE, E.: (a) Schwere Erscheinungen nach Silbersalvarsan in einem Falle florider Syphilis. Med. Klinik. 1919. Nr. 15, S. 329. (b) Med. Ges. Göttingen. Sitzg. v. 29. 6. 1922. Ref. Münch. med. Wochenschrift. 1922. Nr. 32, S. 1200. (c) 87. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte in Leipzig. Sitzg. v. 22. 9. 1922. Über ein Salvarsanexanthem und Enanthem. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 38, S. 139. 1923. (d) Salvarsanexantheme und Lichen ruber. Dermatol. Zeitschr. Bd. 39, S. 1. 1923. — RIEHL, jun.: (a) Familiäre Salvarsanüberempfindlichkeit. Wien. dermatol. Ges. 27. 1. 1927. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, S. 834. 1927 und Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 521. 1927. (b) Gelungene passive Übertragung von Neosalvarsanüberempfindlichkeit. Wien. dermatol. Ges. Sitzg. v. 17. 2. 1927. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 524. 1927. — RIESS, L.: Bemerkungen zur Pathologie der akuten Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 23, S. 537. — RILLE, J. H.: Umfrage über die Wirkung des EHRLICHschen Arsenobenzols bei Syphilis. Med. Klinik. 1910. Nr. 38, S. 1500. — RINDFLEISCH: Status thymicolymphaticus und Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 12, S. 542. — RISSOM: Weitere Erfahrungen über Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Med. Klinik. 1912. Nr. 11, S. 439. — RITZER, H. und G. MORSBACH: Das Salvarsan- bzw. Quecksilberexanthem als unspezifischer Heilfaktor der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1925. Bd. 81. Nr. 50, 51, S. 1803 u. 1837. — RIVA, G. e A. SPALUTO: Syndrome porporica arsenobenzolica. Ann. di med. nav. e colon. Vol. 1, p. 308. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten Bd. 22, S. 576. 1927. — ROICK, W.: Über die Herabsetzung der Giftigkeit des Salvarsans durch Auflösung im Serum. Med. Klinik. 1915. S. 728. — ROSCHER: Diskussion: Über cerebrale Reizzustände während der Behandlung der Syphilis, namentlich bei Salvarsanbehandlung. Berlin. dermatol. Ges. Sitzg. 11. 6. 1912. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 728. 1912. — ROSEN, J., E. F. MÜLLER u. C. N. MYERS: Studies on the complex nitritoid crisis after the intravenous administration of arsenicalis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 10, Nr. 3, p. 316. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, H. 1/2, S. 104. 1925. — ROSENBAUM, E.: Ein weiterer Beitrag zur Frage der lichenoiden Salvarsanexantheme. Acta dermato-venereol. Bd. 6, H. 4, S. 505. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 621. 1926. — ROSENBERG, A.: Zur Differentialdiagnose der chirurgischen Abdominalerkrankungen und der Malaria tropica. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 25, S. 811. — ROSENOW: Verein f. wissenschaftl. Heilkunde Königsberg i. Pr. Ref. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 10, S. 501. — ROSENTHAL, F.: (a) Salvarsanintoxikation und Staphylokokkenempfindlichkeit. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 31, S. 1461. (b) Salvarsanexanthem mit Hyperkeratosen. Berlin. dermatol. Ges. 14. 11. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 301. 1927. (c) Reihe von Salvarsanschädigungen. Berlin. dermatol. Ges. 12. 12. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 303. 1923. (d) Chemotherapeutische Neuerungen in der Dermatologie. Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges. 13. Kongreß München. Arch. f. Derm. Bd. 145, S. 234. 1924. (e) Über die Entstehung und Behandlung des sog. Salvarsanikterus. Therapie d. Gegenw. 1926. Jg. 67, H. 12, S. 533. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 583. 1927. — ROSENTHAL, O.: (a) Ein Fall von Arsenintoxikation. Dermatol. Zeitschr. Bd. 9, H. 5, S. 609. 1902. (b) Über Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 25, S. 1174. (c) Militärärztliche Beobachtungen eines Dermatologen. Berlin. klin. Wochenschrift. 1917. Nr. 8, S. 180. — ROSENTHAL, S. K.: Zur Pathogenese der Salvarsandermatitis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 149, H. 3, S. 590. 1925. — ROSENTHAL, S. M.: (a) An improved method for using phenoltetra-

chlorophthalein as a liver function test. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 19, p. 385. 1922. (b) A new method of testing liver function with phenoltetrachlorophthalein. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 2151. 1922. (c) The phenoltetrachlorophthalein test for hepatic function. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 83, p. 1049. 1924. (d) Eine neue Methode der Leberfunktionsprüfung mit Phenolphthalein. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 23, S. 566. 1924. — RÖSSLE: Schwerste Quecksilbervergiftung. Ärtzl. Verein München, Sitzg. v. 14. 12. 1910. Münch. med. Wochenschrift. 1911. Nr. 5, S. 280. — ROST: Lichen ruber-ähnliches Exanthem. Dermatol. Zeitschrift. 1921. Nr. 35, S. 161. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 133. 1922. ROST, E.: Die amtliche Prüfung der Salvarsane und der Digitalis. Dtsch. med. Wochenschrift. 1927. Nr. 30, S. 1262. — ROSTOKI: Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde zu Dresden, Sitzg. v. 4. 4. 1921. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 45, S. 1469. — ROTHMANN, H.: Die Mischung der Quecksilber- und Salvarsanpräparate und ihre therapeutische Anwendung. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 12, S. 427. — ROUVIÈRE, G.: Sur l'hépatite consécutive aux injections d'arsénobenzol et de neosalvarsan. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 4, Série 5, p. 462. 1913. — RUBIN, S.: Versuche mit intravenösen Neosalvarsan-Traubenzuckerinjektionen in der Syphilistherapie. Orvosi Hetilap. 1923. Jg. 67, Nr. 21, S. 248. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 264. 1924. — RUETE, A. E.: Beitrag zur Behandlung der Syphilis durch die kombinierte Neosalvarsan-Hg-salicyl-Kur. Dermatol. Zeitschr. Bd. 24, S. 513. 1917. — RUGE, H.: (a) Gelbsucht in ihrer ätiologischen Bedeutung. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 24, S. 1166. (b) Ein Beitrag zur Gelbsuchfrage, einfache Gelbsucht und sogenannte Gelbsucht nach Salvarsan. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 149, S. 213. 1925. (c) Ein Beitrag zur Gelbsuchfrage. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 101, H. 5/6, S. 684. 1925. (d) Einige Beobachtungen über das Auftreten von Gelbsucht unter besonderer Berücksichtigung von 1642 Fällen in der Marine. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 103, S. 272. 1926. — RUHEMANN: Salvarsan und latenter Mikrobismus. Med. Klinik. 1912. Nr. 12, S. 486. — RUSCH: Lichen ruber planus. Wien. dermatol. Ges. 4. 3. 1926. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1039. 1926.

SAALFELD, E.: Die Behandlung der Syphilis mit dem EHRlich'schen Präparat 606. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 41, S. 1919. — SACHS: Diskussion zu FISCHL: „Toxisches Erythem“. Wien. dermatol. Ges. 23. 3. 1922. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 24, S. 1237. — SADE, ISMAIL: Die Leberfunktionsprüfung bei Syphilis und Salvarsanikterus und ihre Bedeutung für den Schutz gegen die schädliche Wirkung des Salvarsans. Venerologia i Dermatol. Moskau 1926. Nr. 5, S. 704. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 102. 1927. — SAINZ DE AJA: (a) Zoster nach Salvarsan. Actas dermo-sifiliogr. 1911. Nr. 5. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 54, Nr. 7, S. 210. 1912. (b) Exantheme nach Salvarsan. Actas dermosifiliogr. 1921. Nr. 4 u. 5. Ref. Dermatol. Wochenschrift Bd. 75, Nr. 42, S. 1047. 1922. (c) Arsenerythrokeratodermie. Actas dermosifiliogr. 1925. Jg. 17, Nr. 2, S. 94. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 622. 1926. — SALOMON, O.: (a) Bemerkungen zur Syphilisbehandlung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1923. Nr. 3, S. 68. (b) Zur Verhütung des angioneurotischen Symptomenkomplexes bei Salvarsanbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 28, S. 923. — SAMBERGER, F.: Zur Pathogenese der syphilitischen Anämie und des syphilitischen Ikterus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 67, S. 89. 1903. — SAMELSON, S.: Über das sog. Kochsalztyphus. Monatsh. f. Kinderheilk. Bd. 11, Orig., S. 125. 1913. — SANES, K. S. und M. KAHN: Über Salvarsan-Ikterus. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 2. 1918. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, Nr. 8, S. 169. 1921. — SANTOIANI, G.: Sulle erugioni postarsenobenzoliche. Folia med. 1927. Jg. 13, Nr. 7, p. 444. — SARATEANU, F. und BLUMENTHAL: Syphilitischer Ikterus im seronegativen Primärstadium. Ann. des maladies vénér. 1925. Jg. 20, Nr. 7, p. 481. Ref. Kongreß-Zentralbl. der ges. inn. Med. Bd. 41, S. 740. 1926. — SAUPE, E.: Klinische Beobachtungen über Urobilogenurie und ihr Verhältnis zur Diazoreaktion. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 22, S. 176. 1922. ŠAVNIK: Blutkörperchenbefunde nach „606“-Injektionen. Wissenschaftl. Ärzteges. Innsbruck, 16. 2. 1911. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 30, S. 1109. — SAXL, P.: Die therapeutische Beeinflussung des retikulo-endothelialen Systems. Wien. med. Wochenschrift. 1927. Nr. 26. S. 865. — SCHAEFER, F.: Salvarsanexanthem. Schles. dermatol. Ges. 29. 6. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, H. 9, S. 426. 1921. — SCHAMBERG: Arsenical dermatosis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 15, p. 214. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 841. 1927. — SCHAMBERG, J. F.: Aussprache zu MC. BRIDE-DENNIE: Treatment of arsenphenamin dermatitis and certain other metallic poisonings. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, p. 68. 1923. — SCHAMBERG, J. F. und KLAUDER: Arsenphenamin-Dermatitis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 3, p. 210. 1921. — SCHELLONG: Funktionsprüfung der Leber oder des retikulo-endothelialen Systems mit Farbstoffen. Med. Klinik. 1926. Nr. 45, S. 1683. — SCHERBER, G.: (a) Diskussion zu NOBL: „Hyperkeratotisches Arsenexanthem“. Wien. dermatol. Ges. 13. 12. 1917. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 125, S. 344. 1919. (b) Die Blut- und Liquor-

diagnostik der Syphilis sowie die spezifische und unspezifische Therapie dieser Erkrankung. Med. Klinik. 1923. Nr. 42 u. 43, S. 1417 u. 1447. — SCHESTOPAL, J.: Ein Todesfall nach Neosalvarsananwendung. Russ. therap. Rundsch. 1912. Nr. 15. — SCHIFF, P.: La genèse des érythèmes post salvarsaniques. Revue critique. Ann. des maladies vénér. 1921. Nr. 5, p. 257. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 216. 1921. — SCHIFF, P. und P. SILVESTRE: Un cas d'érythème post-salvarsanique à type de scarlatine. Ann. des maladies vénér. 1921. Jg. 16, Nr. 2, p. 65. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 216. 1921. — SCHINDLER, C.: Der Salvarsantod, seine Ursache und seine Verhütung. Berlin: S. Karger 1914. — SCHITTENHELM: Med. Ges. zu Kiel, 2. 6. 1921. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 35, S. 1052. — SCHLAG, F.: Die Ausscheidung von Phenol-sulfophthalein durch den Urin nach intravenöser Injektion in wässriger und Chlorcalcium-lösung, nach Lösung in Serum und defibriniertem Eigenblut und nach Verabfolgung von Narkoticis. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 98, S. 177. 1923. — SCHLASBERG, H. J.: Einfluß der intravenösen Salvarsaninjektionen auf die Nieren. Nordisk med. Ark. 1913. H. 2, Nr. 14. Dermatol. Wochenschr. Bd. 58, S. 102. 1914. — SCHLAYER und HEDINGER: Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Arch. f. klin. Med. Bd. 90, S. 1. 1907. — SCHLECHT, H.: Über allgemeine und lokale Eosinophilie bei Überempfindlichkeit gegen organische Arsenpräparate. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 15, S. 800. SCHLESINGER, H.: (a) Die Klinik der Leber-Syphilis und der Salvarsan-Ikterus. Wien. med. Wochenschr. 1925. Nr. 32, S. 1840. (b) Lebersyphilis und Salvarsanikterus. Sitzungsbericht d. med. Ges. Athen 1925. S. 89. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 610. 1926. — SCHLOFFER, H.: Gangrän des Unterarmes nach Salvarsaninjektion. Zentralbl. f. Chirurg. 1924. Nr. 3, S. 110. — SCHMIDT, E.: (a) Med.-naturwissenschaftl. Verein Tübingen, 14. 6. 1920. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 5, S. 159. (b) Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch intravenös einverleibtes Sublimat und Neosalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 44. S. 1512. (c) Med.-naturwissenschaftl. Verein Tübingen 25. 2. 1924. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch intravenös einverleibtes Sublimat und Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1924. S. 419. — SCHMITT, A.: Weitere Erfahrungen mit Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 28, S. 1330. (b) Wirkliche und angebliche Schädigungen durch Salvarsan. Würzburger Abhandl. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. Bd. 13, 2. Suppl.-Bd. 1913. (c) Intramuskuläre Salvarsandepots und deren Folgezustände im Röntgenbilde. Dermatol. Zeitschr. Bd. 21, S. 113. 1914. (d) Die Salvarsantodesfälle und ihre Ursachen mit Berücksichtigung der Salvarsanschäden. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 24, 25, S. 1337, 1396. — SCHMORL: (a) Aussprache zu CHIARI: Über eine nach Neosalvarsaninjektionen aufgetretene „Myelitis“. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913. S. 160. (b) Ges. f. Natur- u. Heilkunde zu Dresden, 26. 4. 1913. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 30, S. 1684. (c) Ges. f. Natur- u. Heilkunde zu Dresden, 22. 3. 1922. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 24, S. 908. — SCHNABEL: Diskussion zu H. MARTIN: Erfahrungen mit Salvarsan. Med. Ges. zu Magdeburg, 9. 2. 1911. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 18, S. 987. — SCHNEIDER, P.: Untersuchungen über den Bilirubingehalt des Blutes nach Salvarsan-Quecksilberkur. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 228, 250. 1922. — SCHÖNBERGER, J.: Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Med. Klinik. 1913. Nr. 17, 18, S. 664 u. 713. — SCHÖNFELD, W.: (a) Fixe Salvarsanexantheme. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 1, S. 11. (b) Über die einzeitig kombinierte intravenöse Quecksilbersalvarsanbehandlung der Syphilis unter besonderer Berücksichtigung von Novasurol-Silbersalvarsanmischungen. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 7, S. 197. — SCHÖNFELD, W. und G. BIRNBAUM: Über Silbersalvarsannatrium mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Wa.-R. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 38, S. 1087. — SCHÖNHOF: Salvarsan-Dermatitis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 86. 1924. — SCHOLTZ: (a) Die Salvarsanbehandlung der Syphilis und ihre Dauererfolge. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1911. S. 259. (b) Diskussion zu WOSEGLIEN: Ikterus bei Syphilitikern nach Salvarsanbehandlung. Verhandl. der nordostdeutschen dermatol. Vereinigung, V. Sitzg. v. 17. 10. 1920. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137, S. 148. 1921. — SCHOLTZ, W. und C. RICHTER: Über die Wirkung intravenöser Traubenzuckerinjektion auf die Haut und ihre Erkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 50, S. 1522. — SCHOLTZ, W. und E. RIEBES: (a) Die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung der Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 54, Nr. 24, S. 693. 1912. (b) Über die Heilung der Syphilis durch die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 30, S. 1441. — SCHOTTMÜLLER: (a) Ärztl. Verein in Hamburg, Sitzg. v. 6. 12. 1910. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 14, S. 670 und ARNINY: Disk.-Bemerkung ebenda. (b) Zit. nach JACOBSTHAL: Diskussion zu HANSER: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. (Jena). Bd. 18, S. 121. 1921. — SCHRADER, R.: Über Veränderungen im Verhalten der Dichte der Capillarwandung und deren Nachweis durch das Endothelsymptom. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 34, H. 2, S. 260. 1921. — SCHREIBER, E.: (a) Diskussion über die bisher mit dem

EHRlich'schen Präparat 606 gemachten Erfahrungen. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 18, S. 159. 1911. (b) Über Neosalvarsan. *Münch. med. Wochenschr.* Nr. 17, S. 905. 1912. (c) Dosierung und Anwendung des Neosalvarsans. *Münch. med. Wochenschr.* 1912. Nr. 34, S. 1850. — SCHREUS, TH.: Prinzipielles und Experimentelles zur Salvarsantherapie. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 150, S. 402. 1926. — SCHREUS, H. TH. und A. HOLLÄNDER: Wie lange und in welcher Konzentration verbleibt Salvarsan im menschlichen Blut? *Klin. Wochenschr.* 1922. Nr. 42. S. 2089. — SCHREUS, H. TH. und H. WEISBECKER: Über die Zusammenhänge von Oxydation, Diffusion und trypanocider Wirksamkeit von Salvarsanlösungen. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 150, S. 478. 1926. — SCHRIDDE: Über Spirochätenbefunde in submiliaren, frischen Gummiknötchen der Leber. *Naturf. Ges. Freiburg i. Br. Dtsch. med. Wochenschr.* 1908. Nr. 3, S. 136. — SCHUBERT, J.: Syphilis und Wismut. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 76, S. 503. 1923. — SCHUBERT, J. und GEIPEL: Über akute gelbe Leberatrophie. *Ges. f. Natur- u. Heilk. Dresden.* 4. 4. 1921. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. Nr. 45, S. 1468. — SCHÜBEL, K.: Über das Schicksal des Arsens nach subcutaner und intravenöser Salvarsaninjektion. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 21, S. 124. 1914. — SCHUMACHER: Behandlung von Salvarsanschäden. *Ärztl. Verein in München* 9. 3. 1921. *Med. Klinik.* 1921. Nr. 40, S. 1224. — SCHUMACHER: Salvarsandermatitis. *Münch. dermatol. Ges.* 30. 6. 1924. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 14, S. 33. 1924. — SCHUMACHER, J.: (a) Diskussion zu S. G. ZONDEK: Untersuchungen über das Wesen der Vagus- und Sympathicusreizung. *Verein f. inn. Med. Berlin.* 24. 10. 1921. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. S. 1541. (b) Ergebnisse der Syphilisforschung. *Dermatol. Wochenschrift.* Bd. 81, S. 1040. 1925. (c) Zum Problem der Salvarsanwirkung. *Dermatol. Wochenschrift.* Bd. 80, S. 833. 1925. (d) Über den Chemismus der Salvarsanwirkung in vitro und in vivo. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 157, S. 438. 1925. (e) Über die Bedeutung des Calciums bei der Salvarsanwirkung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 166, S. 210. 1925. — SCRUMACHER, J. und W. LIESE: Über die Bedeutung der Calciumgegenwart im Blute bei der Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. *Med. Klinik.* 1926. Nr. 25, S. 951. — SCHUMACHER, K.: (a) Über die Salvarsanschäden, ihre Prophylaxe und Therapie. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 1, S. 537. 1921. (b) Beitrag zur Verhütung von Salvarsanschädigungen. *Münch. med. Wochenschr.* 1923. Nr. 6, S. 175. — SCOTT, G. O. und G. H. J. PEARSON: Vorläufige Notiz über Gelbsucht nach Syphilis und Arsen. *Americ. Journ. of syphilis.* Vol. 3, Nr. 4, p. 628. 1919. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 73, S. 1191, 1921. SECCHI, T.: Contributo allo studio della sifilide secondaria del fegato, sifilide e malaria. *Rif. med.* 1908. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 93, S. 275. 1908. — SÉE, M.: Hautausschlag im Verlaufe einer Arsenbenzoldbehandlung. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 10. 6. 1920. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 72, S. 477. 1921. — SEGEL, C.: Die Krankbewegung bei dem königl. bayer. I. Armeekorps während des deutsch-französischen Krieges 1870—1871. *Dtsch. militärärztl. Zeitschr.* 1872. S. 24 u. 79. — SEGRÈ, G.: La responsabilità professionale nelle cure arsenobenzoliche. *Dermo-sifilografo.* 1927. Jg. 2, Nr. 6, p. 292. — SELLEI, J.: (a) Die klinische Wirkung des EHRlich'schen Diamidoarsenbenzols (606). *Münch. med. Wochenschr.* 1910. Nr. 39, S. 2031. (b) Das Silbersalvarsan. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1918. Nr. 45, S. 1247. — SEMON, H. C.: An Antidote for Arsenic, Bismuth, and Mercury Poisoning. *Brit. med. Journ.* 12. 4. 1924. p. 662. — SENATOR, H.: (a) Über Ikterus und akute Leberatrophie bei Syphilis. *Verhandl. d. XII. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden* 1893. (b) Über Ikterus und akute Leberatrophie in der Frühperiode der Syphilis. *Charité-Ann.* 1893. p. 322. SERGENT, E.: *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* 26. 2. 1914. Nr. 7. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 122, S. 95. 1918. — SERRA, C. DE: Schwere Ikterus und Tod während Salvarsanbehandlung. *Rev. española de urol. y de dermatol.* 1922. Nr. 285, S. 467. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 8, S. 74. 1923. — SERRANO und SAINZ DE AJA: Zoster und Herpes als Nebenwirkung des Salvarsans. *Actas dermo-sifiliogr.* 1911. Nr. 4. *Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 54, S. 37. 1912. — SEVERIN und HEINRICHS DORF: Zur Frage der Leberveränderungen nach Salvarsan. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 76, S. 138. 1912. — SEYFARTH, C.: (a) Tagung d. Dtsch. pathol. Ges., Jena 12.—14. 4. 1921. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. Nr. 22, S. 687. (b) Zur pathologischen Anatomie der akuten gelben Leberatrophie. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. Nr. 35, S. 1133. (c) Zur pathologischen Anatomie der akuten gelben Leberatrophie. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. Nr. 41, S. 1222. (d) Bericht über die in den letzten 6 Jahren (1915—1920) im pathologischen Institut der Universität Leipzig zur Beobachtung gekommenen Fälle von akuter gelber Leberatrophie. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1921. Bd. 31, Erg.-Bd., S. 255. — SÉZARY et CHABANIER: Névrites et pseudo-tabès arsénobenzéniques. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* 1925. Jg. 41, Nr. 7, p. 279. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 18, S. 275. 1925. — SHELDON, J. H.: Bemerkungen über eine ungewöhnliche Wirkung von Neosalvarsan auf die Haut. *Lancet.* 11. 7. 1914. p. 96. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 122, S. 1023. 1917. — SHIGETOMI, M.: Über einen Fall von fixem Salvarsanexanthem. *Journ. of orient. med.* Vol. 1, p. 77. 1923. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 9, S. 354. 1924. — SICARD, J. A.: (a) Traitement de

la syphilis nerveuse par les injections novarsénicales a petites doses répétées et prolongées. Press. méd. 8. 5. 1920. Nr. 29, S. 281. (b) L'aréflexie achilléenne des traitements novarsénicaux (Pseudotabès novarsénical). Rev. neurol. Jg. 32, Tom. 1, p. 586. 1925. — SICARD und HAGUNEAU: Traitement des contractures spasmodique par le novarsénobenzol intraveineux a petites doses quotidiennes et prolongées aréflexie achilléenne. Soc. de neurol. 15. 5. 1919. Rev. neurol. Tom. 35, p. 456. 1919. — SICARD et PARAF: Anticolloïdoclasie novarsénicale par carbonate de soude intraveineux. Bull. et mém. de la soc. méd. de hóp. de Paris. 1921. Jg. 37, Nr. 1, p. 11. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 256. 1921. — SICARD et ROGER: Traitement de la spasticité paraplégique sy. par la reaction novarsénicale d'aréflexie achilléenne. Marseille-méd. 15. 12. 1918. Zit. nach J. A. SICARD SIDLICK, D. M. und M. L. MALLAS: Die Wirkung einer Serie von Silbersalvarsanbehandlung auf die Niere. New York med. journ. a. med. record. Vol. 115, Nr. 9. 1922. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, S. 1078. 1922. — SIEBEN, H.: (a) Beitrag zur Kenntnis der Hg-Salvarsanschädigung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 71, S. 1030. 1920. (b) Über eine seltene Salvarsanschädigung. Med. Klinik. 1923. Nr. 19, S. 650. (c) Zur Behandlung der Salvarsandermatitis. Med. Klinik. 1924. Nr. 32, S. 1121. — SIEGMUND: (a) Allgem. ärztl. Verein Köln, 3. 10. 1921. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 46, S. 1412. (b) Über die toxische Leberatrophy. Allg. ärztl. Verein Köln 9. 10. 1921. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 52, S. 1684. — SLESKIND, K.: Zusammenfassender Bericht über 375 mit dem EHRlich-HATASchen Präparat behandelte Fälle. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 39, S. 2027. — SILBERGLEIT, H.: III. Wissenschaftl. Abend der Militärärzte der Garnison Ingolstadt, 14. 11. 1914. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 50, S. 2082. — SILBERGLEIT, H. und FÖCKLER: Über das Auftreten von Ikterus und akuter, gelber Leberatrophy bei Syphilitikern im Anschluß an Neosalvarsanbehandlung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88, S. 333. 1919. — SILBERMANN: Ein Fall von Dermatitis mit Neosalvarsan 0,6. Moskauer vener.-dermatol. Ges. 2. 6. 1922. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 326. 1923. — SILBERSTEIN, S.: Zur Pathogenese der Salvarsandermatitis und über den Arsennachweis in der Haut nach Salvarsanbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 144, S. 260. 1923. — SIMON, C.: Aussprache zu ARNOZAN, PETGES et DAMADE: Ictère mortel post arsénobenzolique par intoxication. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921. p. 240. — SIMON, D. L.: Erythema and jaundice following administration of arsphenamine. Urol. a. cut. review. Vol. 27, Nr. 4, p. 224. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 354. 1924. — SIMON, J.: Über Nebenwirkungen des Neosalvarsans. Münch. med. Wochenschrift. 1912. S. 2328. — SIMON, CL. und CH. VULLIÉMOZ: Bericht über 55 in einem Jahre unter 1100 mit Salvarsan behandelten Syphilitikern beobachteten Fälle von Ikterus. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 8. 7. 1920. — SIOLI, F.: Über die Behandlung der progressiven Paralyse mit Silbersalvarsan und Sulfoxylat. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 8, S. 205. — SIOLI, F. und A. MEYER: Bemerkungen zu KRETSCHMERs Buch: Körperbau und Charakter. Zeitschr. f. Neurologie. Bd. 80, S. 439. 1923. — SIRELDY und LEMAIRE: Hépatite diffuse aigue avec ictere au cours d'une syphilis secondaire. Gaz. des hóp. civ. et milit. 1904. Nr. 28, p. 264. Séance de la soc. méd. des hóp. de Paris. 4. 3. 1904. — SIROTA: (a) Zur Frage der Toxizität des Salvarsans. Russky Westnik dermatol. Bd. 4, Nr. 4, 1926. Dermatol. Wochenschr. 1926. Bd. 83, S. 1421. (b) Zur Frage der Hautpigmentation nach intravenösen Neosalvarsaninjektionen. Wratschebnaja Gaseta 1926. Nr. 3. Dermatol. Wochenschr. 1926. Bd. 83, S. 1497. — SIROTA, L. S.: Über Salvarsanschädigungen. (Zwei Todesfälle nach Neosalvarsaneinspritzungen.) Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1923. 1926. SITTA, E.: (a) Erfahrungen mit Silbersalvarsan. Dermatol. Wochenschr. Bd. 71, S. 863. 1920. (b) Beitrag zur Frage der Salvarsanerytheme. Wien. med. Wochenschr. 1923. Nr. 25, S. 1154. — SKLARZ, E.: (a) Häufung von Malaria Todesfällen nach Salvarsaninjektionen. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 8, S. 1414. (b) Zur Frage der Lues des vegetativen Nervensystems. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 393. 1922. (c) Diskussion zu F. ROSENTHAL: Bericht über eine Reihe von Salvarsanschädigungen. Berlin. dermatol. Ges. Dermatol. Zeitschr. Bd. 39, S. 95. 1923. — SKUTETZKY: Zur Kritik der Salvarsantodesfälle. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 6, S. 142. — SMITH, C. M.: Severe bleeding and purpura following the administration of neoarsphenamin. Arch. of dermatol. a. Syphilol. Vol. 11, Nr. 2, S. 237. 1925. — SOGIN, CH.: Über Salvarsan-Myelitis. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 1916. Nr. 47, S. 1569. — SODRÉ, F.: Hämatomyelia durch starke Dosen von Neosalvarsan. Brazil med. Vol. 2, p. 90. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 295. 1927. — SOLTSMANN, H.: Weitere Mitteilungen über die Wirkung des Silbersalvarsans, unter besonderer Berücksichtigung der Wa.R. und der Nebenerscheinungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 1, S. 9. — SPENCE, H.: Arsenintoxikation 10 Monate nach einer Injektion von Novarsenobenzol (Billon). Royal soc. of Med., dermatol. Abt. 21. 10. 1915. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122, S. 828. 1918. — SPIETHOFF, B.: (a) Arsenobenzol bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 35, S. 1822. (b) Salvarsan bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 4, S. 192. (c) Salvarsan und Nervensystem. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 21, S. 1158. (d) Beitrag zu den Fehlerquellen bei der Salvarsan-

behandlung. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 1, S. 8. (e) Prophylaxe und Therapie der Salvarsannebenerscheinungen. Fortschr. d. Therapie. 1925. Jg. 1, S. 66. — SPIETHOFF, B. und H. WIESENACK: Klinische und pharmakologische Beobachtungen bei intravenöser Kalkzufuhr (Afenil). Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 44, S. 1219. — SPILLMANN, L. und R. SIMON: Contribution à l'étude des injections intramusculaires de 606 en émulsion huileuse. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1911. Jg. 22, p. 299. — SRÁMEK, R.: Dermatitis exfoliativa universalis während einer Neosalvarsanbehandlung. Česká Dermatologie. 1922. Jg. 3, H. 3/4, S. 64, 94. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 525. 1922. — STAHL, W.: Über Keratosis und Melanosis arsenicalis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 63, S. 963 u. 1001. 1916. — STAUFFER, H.: Lichen spinulosus als Salvarsanexanthem. Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 154, S. 217. 1928. — STEIN, ALB. E.: Die Behandlung von Salvarsan-Einspritzungsschäden mit Diathermie. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 31, S. 1297. — STEPHAN, R.: Über das Endothelsymptom. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 14, S. 317. — STERN, C.: (a) Untersuchungen zur Pathogenese der Anämie und zur Funktionsprüfung bei Syphilitikern. Dtsch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 28, S. 1104. (b) Über Entstehung und Verhütung von Salvarsanschädigung. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 41, S. 1127. — STERN, F.: Zur Kasuistik des fixen Salvarsanexanthems. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 32, S. 918. — STERNTHAL, A.: Klinische Erfahrungen mit Neosilbersalvarsannatrium. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 14, S. 457. — STEGLITZ, E. J.: A case of toxic arsenphenamin nephrosis treated with sodium thiosulphate. Illinois med. journ. 1927. Vol. 52, p. 301. — SPOECKENIUS, W.: (a) Zur Gewebslehre bei der Eingeweidesyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 8, S. 227. (b) Zur Gewebslehre bei der Eingeweidesyphilis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 68, S. 185. 1921. — STOKES, J. H.: Aussprache zu MC. BRIDE und DENNIE: Treatment of arsphenamin dermatitis and certain other metallic poisonings. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, p. 74. 1923. (b) Dermatol. Ges. Chicago, 17. 1. 1923. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, p. 819. 1923. — STOKES, J. H. and E. P. CATHCART: Contributory factors in post-arsphenamin dermatitis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, p. 14. 1923. — STOKES, J. H., R. RUEDEMANN und W. S. LEMON: Epidemic infections jaundice and its relation to the therapy of syphilis. Arch. of internal med. Vol. 26, p. 521. 1920. — STRASBURGER: Umfrage über die Zunahme der Erkrankungen an katarrhalischem Ikterus und an akuter, gelber Leberatrophie und ihre Ursachen. Med. Klinik. 1921. Nr. 19, S. 572. — STRATHY, SMITH and BEVERLEY: Delayed arsenical poisoning. Lancet. Vol. 198. Nr. 1, p. 802. 1920. — STRAUSS, H.: (a) Über subakute Leberatrophie mit Ascites. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 25, S. 583. (b) Aussprache zu den Referaten der Herren KRAUS und LUBAESCH und zu dem Vortrag des Herrn W. SCHULTZ über Ikterus. Berlin. med. Ges. 6. 7. 1921. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 30, S. 852. (c) Aussprache zu CRELEN: Encephalitis haemorrhagica bei Salvarsanbehandlung. Hufelandische Ges. Berlin, 9. 6. 1921. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 40, S. 1195. (d) Ein Fall von subakuter Leberatrophie bei einem 69jährigen Mann. Hufelandische Ges. Berlin, 13. 10. 1921. Ref. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 49, S. 1442. — STRAUSS, L. und W. BUERKMANN: Der Einfluß des Salvarsans auf die Bilirubinreaktion im Blutsrum bei Lueskranken. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Salvarsanschädigungen. Klin. Wochenschrift. 1922. Nr. 28, S. 1407. — STRISOWER, R.: Beiträge zur Frage des Ikterus mit besonderer Berücksichtigung der Duodenalsaft- und Serumuntersuchung. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3, S. 153. 1921. — STRÜMPELL, A. v.: (a) Zur Klinik der ikterischen Erkrankungen, insbesondere der akuten gelben Leberatrophie. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 41, S. 1219. (b) Zur Klinik der akuten gelben Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 35, S. 1133. — STUART, H. C. and E. P. MAYNARD: Hypersensitiveness to arsphenamin following exfoliative dermatitis. Arch. of internal med. Vol. 26, p. 511. 1920. — STÜHMER, A.: (a) Über Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 45, S. 2447. (b) Zur Topographie des Salvarsans und Neosalvarsans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 120, S. 589. 1914. (c) Salvarsanserum. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 14, 20, 49, S. 745, 1101, 2338. (d) Die Vermeidung der Gefahren einer Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 40, S. 1295. (e) Die Hirnschwellung nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 4, S. 96. (f) Erfahrungen mit Silbersalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 29, S. 836. (g) Die Salvarsanexantheme. Versuch einer Einteilung. Praktisch wichtige Eigenarten der chron. Salvarsandermatitis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 34, S. 304. 1921. — STÜMPKE, G.: (a) Zur Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie (Lues, Salvarsan?). Med. Klinik. 1919. Nr. 38, S. 946. (b) Zur Frage des Ikterus nach Salvarsan. Med. Klinik. 1922, Nr. 10, S. 293. (c) Über Afenil zur Verhütung gewisser Salvarsanschäden. Med. Klinik. 1922. Nr. 30, S. 943. (d) Über den Einfluß toxischer Exantheme auf den weiteren Verlauf der Syphilis. Med. Klinik. 1923. Nr. 3, S. 84. (e) Über Afenil als Prophylaktikum gegen gewisse Salvarsanschäden. Münch. med. Wochenschrift. 1924. Nr. 3. S. 69. (f) Über Salvarsandermatitis. Med. Klinik. 1926. Nr. 4, S. 124. STÜMPKE, G. und E. BRÜCKMANN: Zur toxischen Wirkung des Salvarsans. Berlin. klin.

Wochenschr. 1912. Nr. 7, S. 303. — SÜRING, B.: Über eine eigenartige Form von fixen Salvarsanexanthen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 47, S. 1426. — SUSSIG, L.: Zu den Todesfällen nach Salvarsanbehandlung. Med. Klinik. 1921. Nr. 36, S. 1086. — SUTTON, J. C.: (a) The use of sodium thiosulphate in the treatment of post-arsphenamine dermatitis exfoliativa, report of a case. Americ. Journ. of Syphilis. Vol. 7, Nr. 3, p. 608. 1923. (b) The management of accidents occurring in the treatment of syphilis. Americ. Journ. of Syphilis. Vol. 9, Nr. 2, p. 248. 1925. — SWEITZER: Diskussion zu MITCHELL: Arsphenamin dermatosis treated with sodium thiosulphate. Dermatol. Ges. Chicago 17. 1. 1923. Arch. of Dermatol. a. Syphilol. Vol. 7, p. 818. 1923. — SWIFT, H. F.: Anaphylaxis to salvarsan. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 59, p. 1236. 1912. — SYMMERS, DOUGLAS: Epidemic acute hemorrhagic jaundice of toxic origin. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 74, Nr. 17, p. 1153. 1920. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 13, S. 322. 1920. — SZANDICZ, St.: Über die klinische Bedeutung der Conjunctivalinjektion als Salvarsanintoleranzsymptom. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 26, S. 751. — SZENTKIRÁLYI, S. v.: Ein Exanthem als Symptom der Salvarsanintoxikation. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Vol. 150, H. 1, S. 177. 1926.

TACHAU, P.: (a) Zur Kritik des Salvarsanikterus, besonders des Spätikterus nach Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 24, 25, S. 677, 711. (b) Salvarsan Nebenwirkungen. Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Dermatol., d. Syphilidol. u. d. Krankh. d. Urogenitalapparates. Herausgeg. von JADASSOHN u. PINKUS. 1923. H. 2. (c) Bemerkungen zu der Arbeit von C. GUTMANN: Erfahrungen über Ikterus bei Syphilitikern. Dermatol. Zeitschrift Bd. 38, S. 118. 1923. (d) Kritisches Sammelreferat über Salvarsan Nebenwirkungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 15, 16, S. 493 u. 529. — TAEGE, K.: (a) Erfahrungen und Beobachtungen bei der Behandlung der Syphilis mit EHRlich-HATA-Präparat 606. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 42, S. 2180. (b) Salvarsantod? Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 29, S. 815. (c) Salvarsanprophylaxe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 30, S. 841. (d) Zur Giftigkeit des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 21, S. 606. — TEODOSIJEVITS: Syphilisbehandlung mit hohen Neosalvarsandosens. Dtsch. med. Wochenschrift. 1925. Nr. 15, S. 608. — THIBIERGE: Zwei Fälle schwerer mit Hauterscheinungen verbundener Folgewirkung auf eine 2. Injektion einer schwachen Salvarsandosens. Soc. méd. des hôp. 17. u. 24. 11. 1911. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 8, S. 451. — THIBIERGE und MERCIER: Erytheme nach Novarsenobenzolinjektionen. Soc. franç. de dermatol. 10. 4. 1919. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 125, S. 868. 1920. — THIERFELDER-ZIEMSEN'S spez. Pathol. u. Therap. Bd. 8/1, S. 217. 2. Aufl. Leipzig 1880. — THOMAS, B. A. und MOORHEAD, S. W.: Schwere Hauteruptionen im Anschluß an Neosalvarsan. Journ. of Americ. med. Assoc. Vol. 52, Nr. 8. Dermatol. Zeitschr. Bd. 22, S. 42. 1915. — THOMPSON, L. J.: Dermatitis exfoliativa nach Silbersalvarsan. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, p. 628. 1922. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 679. 1923. — THURNWALD, A.: Ein Fall von akuter gelber Leberatrophie im Frühstadium der Lues. Wien. med. Wochenschrift. 1901. Nr. 29, S. 1380. — THURZÓ, E.: Über die Bekämpfung der Nebenerscheinungen der Salvarsantherapie, insbesondere der LINSERSCHEN Mischspritze. Dermatol. Wochenschr. 1925. Nr. 34, S. 1237. (b) Über die Vermeidung von Venenwandschädigungen und Thrombosen bei intravenöser Injektion verschiedener Mittel. Dtsch. med. Wochenschrift. 1926. Nr. 48, S. 2028. — TODD, A. T.: Postsalvarsan jaundice. Lancet. Vol. 200, p. 632. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 366. 1921. — TOMASZEWSKI, E.: (a) Über Quecksilberexantheme und Quecksilberidiosynkrasie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51, S. 439. 1904. (b) Über die Todesfälle nach intravenösen Injektionen von Salvarsan und Neosalvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 20, S. 283. 1913. — TORDAY, A. v.: Die mit Salvarsan erreichten Resultate. Berlin. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 7, S. 294. TRIMARCHI, A.: Edème aigu de la glotte par neosalvarsan. Ann. des maladies de l'oreille, du larynx, du nez et du pharynx. Tom. 44, Nr. 6, p. 607. 1925. — TROEBS, J.: Über Salvarsandermatitis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, Nr. 26a, S. 550. 1921. — TROISFONTAINES, M.: Un cas de mort à la suite d'une injection intraveineuse de dioxydiamidoarsenobenzol. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1912. Nr. 7, p. 365. — TROSARELLO, M.: Erythrodermia exfoliativa generalisata. Minerva Med. 1922. Nr. 5, p. 2. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 466. 1924. — TRUFFI: 15. Versamml. d. ital. Ges. f. Dermatol. Rom, 17.—19. 12. 1913. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 16. 3. 1914. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 119, 2. Teil, S. 90. 1914. — TUCKER: Akute Nephritis nach intravenöser Injektion von Salvarsan. Therap. Gaz. 15. 9. 1911. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 54, S. 579. 1912. — TRÝB, A.: Zur Frage der spezifischen Wirkung der Antisyphilitica, insbesondere des Salvarsans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 149, S. 570. 1925. — TZANCK, A. und P. V. RADOT: Application pratique de la szeptophylaxie digestive à la prophylaxie des crises nitroides. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 86, Nr. 4, p. 201. 1922.

UGRJUMOW: Zur Frage über die toxische Salvarsanwirkung. Russki Westnik Dermatol. Bd. 3, Nr. 5, 1925. Dermatol. Wochenschr. 1925. Bd. 81, S. 1449. — ULLMANN: (a) Offizielles Protokoll der k. k. Ges. d. Ärzte in Wien v. 2. 12. 1910. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 51, S. 1086.

schrift. 1910. Nr. 49, S. 1771. (b) Zur Frage der Parasitotropie und Toxizität des Salvarsans (Neosalvarsans). Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 5, 6, S. 161, 216; Nr. 23, 24, S. 929, 978. (c) Ges. der Ärzte 15. 6. 1917. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 26, S. 829. (d) Diskussion zu NOBL: Hyperkeratotisches Arsenexanthem. Wien. dermatol. Ges. 13. 12. 1917. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 125, S. 344. 1920. (e) Seltene Formen eines Arsen-Exanthems nach Silber-Salvarsan-Natrium. Wien. dermatol. Ges. 17. 11. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 98. 1922. — ULLMANN, K.: (a) Seltene Formen eines Arsenexanthems nach Silbersalvarsannatrium. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 140. 1922. (b) Erfahrungen über Na-Thio-sulfat bei Salvarsanschädigungen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, S. 11 u. 56. 1926. — UMANSKY, M.: Beitrag zur Kasuistik der Spätexantheme nach Quecksilberverabreichung. Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1918. Nr. 43, S. 1435. — UMBER, F.: (a) Zur visceralen Syphilis (Pancreatitis syphilitica mit Diabetes, akute gelbe Leberatrophie) und ihre Heilung durch Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 47, S. 2499. (b) Zur Klinik der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 20, S. 537. (c) Zur akuten Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 6, S. 125. (d) Aussprache über die Referate über Ikerus. Berichterstatter Herr KRAUS und Herr LUBARSCH. Vortrag des Herrn WERNER SCHULTZ. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 29, S. 810. (e) Berlin. Verein f. inn. Med. u. Kinderheilk. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 3, S. 90. (f) Akute und subakute Leberatrophie. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 32, S. 1585. — UNGAR: Vorstellung einiger Fälle von epidemischem Ikerus. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilkunde, Bonn, 16. 11. 1914. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 19, S. 574. — URBACH: Vier Fälle von Salvarsanexanthem. Schles. dermatol. Ges. 29. 6. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2, S. 427. 1921. — URBACH, E.: Vorsicht beim Gebrauch von Ampullenwasser. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 42, S. 1934.

VEDEL, M., M. GIRAUD und G. GIRAUD: Anémie pernicieuse aplastique post novarséno-benzolique avec hémorragies purpura et atteinte hépatique. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 45, p. 712. 1923. — VERSÉ: Zur akuten Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 6, S. 127. — VESZPREMI, D. und H. KANITZ: Akute gelbe Leberatrophie im Verlauf der sekundären Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 88, S. 35. 1907. — VIGNOLO, LUTATI: Beitrag zum Studium der Hautreaktionen nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 54, Nr. 1. 1913. Dermatol. Wochenschr. Bd. 56, S. 516. 1913. — VILL: Über Haut- u. Schleimhautblutungen mit Knochenmarksschädigung und tödlichem Ausgang nach Salvarsan-Hg-Kollargolbehandlung bei sekundärer Syphilis und Tripper. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 52, S. 1675. — VOEGTEIN, C. J. M. and H. DYER: Viscosity as an indicator of the toxicity of arsphenamine solutions. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 21, Nr. 3, p. 210. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 461. 1924. — VOGEL: Aussprache zu PETERS: Dermatitis exfoliativa universalis nach kombinierter Quecksilber-neosalvarsantherapie. Klin. Abend im Wenzel Hankeschen Krankenhaus. 17. 6. 1921. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. S. 1057. — VOGEL, W.: Ein Fall von starkem Juckreiz an Handtellern und Fußsohlen im Anschluß an eine Salvarsaninjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 16, S. 762. — VOGT, H.: Salvarsanikterus. Dtsch. med. Wochenschrift. 1913. Nr. 11, S. 535. — VOSS: Salvarsanschädigungen. Dermatol. Ges. Hamburg-Altona, 25. 5. 1919. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 502. 1919.

WACHTEL: Ges. f. Natur- u. Heilkunde Dresden, 13. 11. 1922. Münch. med. Wochenschr. 1923. S. 66. — WADIA, M. G.: Tod nach Salvarsan. Brit. med. Journ. 1917. Nr. 2923. Dermatol. Wochenschr. Bd. 71, S. 759. 1920. — WAELSCH: Bericht über die Erfahrungen mit „606“. Verein deutsch. Ärzte. Prag, 4. 11. 1910. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 48, S. 2270. WALLENGER, A.: Verhandl. d. nordostd. dermatol. Vereinigung, V. Sitzung am 17. 10. 1920. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137, S. 149. 1921. — WALLFISCH: Spätexantheme. Med. Sekt. d. schles. Ges. f. vaterl. Kultur. Breslau, 21. 2. 1913. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 17, S. 798. — WALTERHÖFER: Experimentelle Untersuchungen über das Endothel-symptom. Münch. med. Wochenschr. 1925. S. 1819. — WÄTJEN: Beiträge zur Histologie der akuten Arsenvergiftung. Freiburg, 1. Tagung d. südwestdeutschen Pathologen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33, Nr. 1, S. 13. 1922—1923. — WATANABE, S. und J. FUJITANI: Über Salvarsanexantheme. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. Bd. 11, H. 8. 1911. Dermatol. Wochenschr. Bd. 54, S. 37. 1912. — WEBER, O.: Der Einfluß des Krieges auf die Organgewichte. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 25, S. 35. 1921. — WEBER, H. und E. HILLENBERG: Silbersalvarsan und Neosalvarsanbehandlung. Dermatol. Wochenschr. Bd. 73, S. 920. 1921. — WECHSELMANN, W.: (a) Über örtliche und allgemeine Überempfindlichkeit bei der Anwendung von Dioxydiamidoarsenobenzol (Ehrlich 606). Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 47, S. 2133. (b) Neuere Erfahrungen über intravenöse Salvarsaninjektionen ohne Reaktionserscheinungen. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 28, S. 1510. (c) Über den gegenwärtigen Stand der Salvarsantherapie der Syphilis. Therapie d. Gegenw. 1912. S. 481. (d) Die Behandlung der Syphilis

mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berlin: O. Coblentz 1912. (e) Über Überempfindlichkeit bei intravenöser Salvarsaninjektion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 111, S. 155. 1912. (f) Über die „anaphylaktoiden Erscheinungen“ bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 25, S. 1174. (g) Kritische Bemerkungen zur Pathogenese eines „Salvarsantodesfalles“. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 34, S. 1845. (h) Über die Verwechslung von Quecksilber- und Salvarsanexanthem. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 48, S. 1638. (i) Über die Verwechslung von Quecksilber- und Salvarsanexanthenen. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 13, S. 458. (k) Neurorezidive nach Silbersalvarsan. Berlin. dermatol. Ges. 13. 5. 1919. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 69, S. 435. 1919. (l) Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle der Schwangeren. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 11, S. 345. (m) Ikterus bei Syphilitischen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 29, S. 102. 1920. (n) Ikterusfälle bei Lues. Berlin. dermatol. Ges. 13. 5. 1919. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 435. 1919. — WECHSELMANN, W. und M. BIELSCHOWSKY: (a) Thrombose der Vena magna Galeni als Grundlage von Salvarsantodesfällen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 763. 1919. (b) Thrombose der Vena magna Galeni als Grundlage der Salvarsantodesfälle. Leipzig 1919. — WECHSELMANN, W. und W. HOHORST: Über den Einfluß der Salvarsanbehandlung auf den Bilirubingehalt des Bluteserums. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 136, S. 285. 1921. — WECHSELMANN, W. und A. LOEWY: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Salvarsaninjektion auf die Funktion der Niere, insbesondere bei bestehender Hg-Intoxikation. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 29, S. 1342. — WEIDENFELD: Diskussion zu: Über die Behandlung der Syphilis nach EHRlich-HATA. Ges. d. Ärzte in Wien v. 6. 12. 1910. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 50, S. 1817. — WEIGELDT: Blutveränderungen bei Ikterus und akuter gelber Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 35, S. 1133. — WEIGELDT, W.: Zur Dosierung des Salvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43, S. 1193. — WEIL, P. E.: Aussprache zu LEREDDE: Sur un cas de mort apres injection de 914 au sujet de l'arsenophobie. Bull. de la soc. franc. de dermatol. Tom. 39, p. 372. 1922. — WEIL, P. E., BOCAÏE et J. J. CH. WALL: Le syndrome de l'insuffisance hémocrasique du foie. Press. méd. Tom. 2, p. 553. 1922. — WEIL, P. E. et ISCH-WALL: Un cas d'anémie grave arsénobenzolique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1927. Jg. 43, Nr. 9, p. 319. — WEIL, RICH., RUD. WEIL und W. GAMPER: (a) Über die Wertung der Salvarsanprodukte und ihre Toxizitätsverminderung durch Strontium. Fortschr. d. Therapie. 1926. H. 15, S. 485. Dermatol. Wochenschr. Bd. 84, S. 154. 1927. (b) Über die Wertung der Salvarsanprodukte und ihre Toxizitätsverminderung durch Strontium. Replik auf die Erwiderung W. KOLLES und Mitarbeiter in Nr. 15 d. Bl. Fortschritte d. Therapie. 1926. H. 24, S. 799. — WEILER, F.: (a) Über die Behandlung der Syphilis mit Arsenobenzol. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 50, S. 2622. (b) Beobachtungen über Nephritis nach Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 15, S. 798. — WEINBERG: Zu den Nebenwirkungen des Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschrift. 1919. Nr. 4, S. 98. — WEISS, S.: A Clinical and Experimental Investigation of Arsenphenamin Poisoning. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 84, Nr. 8, p. 577. 1925. Dermatol. Wochenschr. Bd. 81, S. 1381. 1925. — WEITGASSER, H.: Traubenzuckerlösung zur intravenösen Injektion von Salvarsan und Dispargen. Med. Klinik. 1924. Nr. 4, S. 113. WETZ: Aussprache zu KLOEPEL: Lues und Salvarsan in ihrem ätiologischen Zusammenhang mit Ikterus und Bilirubinämie. Med.-naturw. Verein Tübingen, 26. 6. 1922. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 40, S. 2021. — WELTMANN, O.: Welche Beziehungen bestehen zwischen Ikterus und Lues? Med. Klinik. 1925. S. 1744. — WELTMANN, O. und O. TENSCHERT: Über die Tagesschwankungen im Urobilingehalt des Harns bei Gesunden und Kranken. Wien. med. Wochenschr. 1922. Nr. 18, S. 766. — WERNER, S.: Beiträge zur Pathologie des Ikterus syphiliticus. Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 27, S. 736. — WERTHER: (a) Meine bisherigen Erfahrungen mit 606. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 48, S. 2517. (b) Generalisierte exfoliative Salvarsanerythrodermia. Verein Dresdener Dermatol. u. Urologen. 2. 11. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 29. 1924. (c) Encephalitis und Myelitis im Frühstadium der Syphilis während der Salvarsanbehandlung, geheilt mit Quecksilber und Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 14, S. 443. (d) Salvarsandermatitis und Menses. Vereinigung Dresdener Dermatol. u. Urologen. 7. 1. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 530. 1925. (e) Netzförmige Pigmentierung nach Salvarsandermatitis. Vereinigung Dresdener Dermatologen u. Urologen. 7. 1. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 530. 1925. — WERTHERN, A. M. v.: Ein Beitrag zur Frage der Salvarsanschäden. Klin. Wochenschrift. 1924. S. 627. — WESTPHALEN, H.: Das Arzneiexanthem als unspezifischer Heilfaktor. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 27, S. 1141. — WEYL, L. und A. STAROBINSKY: Un cas de syphilis secondaire compliquée d'erythrodermie salvarsanique et néphrite syphilitique avec reaction de Wassermann négative. Ann. des maladies vénér. Jg. 18, Nr. 9, p. 657. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 10, S. 466. 1924. — WHITE A DENHAM and RAI SAHIB SITAL CHANDRA DUTT: A note on the toxic symptoms of organic arsenic.

Indian med. Gaz. Vol. 60, Nr. 10, p. 464. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 803. 1926. — WHITESIDE, G. S.: Dermatitis exfoliativa following Injections of arsenical-Preparations intravenously. Urol. a. cut. review. Juni 1921. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 74, S. 185. 1922. — WIDAL, F., P. ABRAMI und N. LANCOVESCO: Die Verdauungs-Hämoklasieprobe beim Studium der Leberinsuffizienz. Presse méd. 1920. Nr. 91. p. 893. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 18, S. 560. — WIENER, E.: Eine besondere Form des Icterus infectiosus. (Febris icterica albanica.) Med. Klinik. 1917. Nr. 20, S. 559. WIENER, K.: Erfahrungen mit Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 25, S. 681. — WIESENACK, H.: Weitere Versuche über die Herabsetzung der Salvarsantoxizität. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 30, S. 845. — WILE, U. J.: Diskussion zu Mc. BRIDE und C. C. DENNIE: Treatment of arsphenamin dermatitis and certain other metallic poisonings. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 7, p. 70. 1923. — WILE, U. J. und ROLLA G. KARSHNER: Icterus gravis syphiliticus. Seine Beziehungen zur akuten gelben Leberatrophie. Journ. of the Americ. med. assoc. 1917. Nr. 18. Dermatol. Wochenschr. Bd. 69, S. 453. 1919. — WILHELM: Ärztl. Verein zu Danzig, 14. 12. 1921. Münch. med. Wochenschrift. 1922. Nr. 7, S. 254. — WILLCOX: Über akute Arsenvergiftung. Dermatol. Wochenschrift. 1923. Nr. 26a, S. 680. — WILLIGE, H.: Über Erfahrungen mit Ehrlich-Hata 606 an psychiatrisch-neurologischem Material. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 46, S. 2403. WILUCKI, v.: Neosalvarsan bei Stauung im Pfortaderkreislauf. Dtsch. med. Wochenschrift. 1918. Nr. 18, S. 487. — WIMMER, R.: Beitrag zur Frage der Salvarsanschäden bei der Behandlung von Spätluetikern. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 109, S. 380. 1927. — WINTERITZ: Angioneurotischer Symptomenkomplex nach Phlogetan. Dtsch. dermatol. Ges. in der tschechoslov. Republik, 7. 12. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 161. 1925. — WIRZ, F.: (a) Über das Auftreten von Lichen ruber planus und Lichen ruber planus-ähnlichen Exanthenen bei Syphilis und Salvarsankuren. Dermatol. Wochenschr. Bd. 75, S. 745. 1922. (b) Zur Frage der „Konstitutionstypen“ Hypothese von BUSCHKE und SKLARZ. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, S. 1490. 1924. (c) Zur Polymorphie der Salvarsanexantheme (Lupus exythematoses-ähnlicher Fall). Dermatol. Zeitschr. Bd. 43, S. 260. 1925. — WÖHLISCH, E.: Untersuchungen über Blutgerinnung. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 30, S. 921. — WOENCKHAUS, E.: Ein Fall von Salvarsantod. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 21, S. 673. — WÖRNER, H.: Die praktische Bedeutung der Galaktoseprobe. Med. Klinik. 1919. Nr. 45, S. 1142. — WOLF, M.: Leberfunktionsproben und ihre Bedeutung zur Verhütung von Salvarsanschäden. Dermatol. Zeitschr. Bd. 42, S. 169. 1925. (b) Über seltene Nebenerscheinungen bei kombinierter Wismut-Salvarsanbehandlung der Lues. Dermatol. Zeitschr. Bd. 45, S. 306. 1925. — WOLFF, A. und P. MULZER: Zur Kasuistik der Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 31, S. 1706. — WOLLENBERG, W. H.: Ein Fall von „endemischer“ tropischer Malaria in Berlin. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 31, S. 1042. — WOSEGIEN, H.: (a) Ikterus bei Syphilitikern nach Salvarsanbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137, S. 148. 1921. (b) Über Ikterus nach Salvarsanbehandlung der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 141, S. 105. 1922. — WORONOW: Ein Fall von fixem Salvarsanerythem. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 326. 1923.

YAKIMOFF, L. W. und N. KOHL-YAKIMOFF: Der Einfluß von Mikroben auf die Wirkung des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 49, S. 2601. (b) Der Einfluß der Mikroben auf die Wirkung von Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 3, S. 124. — YLPPÖ, A.: Salvarsannatriumbehandlung der Lues congenita. Therap. Monatshefte. Mai 1918. S. 155.

ZIEGLER, A.: Über Neosilbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 29, S. 979. — ZIELER, K.: (a) Erfahrungen mit „Ehrlich-Hata 606“. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 44, S. 2040. (b) Entwicklung und Ergebnisse der modernen Arsentherapie bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 47, S. 2458. (c) Salvarsanekrose. Würzburger Ärzteabend. 23. 5. 1911. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 26, S. 1426. (d) 1. Salvarsanekrosen. 2. Nebenerscheinungen des Salvarsans. Würzburger Ärzteabend. 28. 11. 1911. Münch. med. Wochenschrift. 1912. Nr. 1, S. 58. (e) Ist die Idiosynkrasie gegen Arzneistoffe als echte Anaphylaxie aufzufassen? Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 8, S. 401. (f) Zur Frage der Idiosynkrasie gegenüber Salvarsan, insbesondere sind Hautimpfungen mit Salvarsanlösungen zur Feststellung einer vorhandenen Idiosynkrasie brauchbar? Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 30, S. 1641. (g) Salvarsandermatitis. Würzburger Ärzteabend. 26. 11. 1912. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 3, S. 163. (h) Ekzemartige Salvarsandermatitis. Würzburger Ärzteabend. 10. 6. 1913. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 31, S. 1749. (i) Hg-Dermatitis. Würzburger Ärzteabend. 13. 1. 1914. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 8, S. 450. (k) Schwere Arsenmelanose und Hyperkeratose nach Neosalvarsaneinspritzungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 15, S. 346. (l) Salvarsanexantheme und Neurorezidive. Würzburger Ärzteabend. 4. 11. 1919. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 4, S. 115. (m) Arzneiexantheme. Würzburger Ärzteabend. 27. 1. 1920. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 12, S. 361. (n) Arzneiausschläge. Würzburger Ärzteabend. 4. 5. 1920. Münch. med. Wochenschr.

schrift. 1920. Nr. 30, S. 886. (o) Diskussion zu Syphilis und Liquor. Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges. XII. Kongreß in Hamburg. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, Sonderband, S. 136. 1922. (p) Ikterus und Salvarsan. Würzburger Ärzteabend. 30. 5. 1922. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 26, S. 989. (q) Lebersyphilis bei negativer Sero-reaktion. Würzburger Ärzteabend. 5. 12. 1922. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 1, S. 38. (r) Erkrankungen der Leber bei Syphilis und Syphilisbehandlung und deren Bedeutung für den praktischen Arzt. Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 4, S. 135. (s) Über Salvarsanschäden. Fortschr. d. Therapie. 1926. Jg. 2, H. 11, S. 341. — ZIEMANN: Zit. nach SKLARZ. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 3, S. 145. — ZIJL, A. VAN DER: Über Salvarsandermatitis und Salvarsanikterus. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch. Ind. Vol. 62, p. 589. 1922. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 355. 1924. — ZIMMERN, F.: (a) Infusion oder Injektion des Salvarsans. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20, S. 1087. (b) Spätikterus nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. Bd. 27, S. 138. 1919. (c) Erfahrungen mit Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 2, S. 43. (d) XII. Kongreß der dtsh. dermatol. Ges. Hamburg. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, S. 234. 1922. — ZINSSER: Angioneurotischer Symptomenkomplex mit akuter Albuminurie. nach Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 41, S. 1322. — ZONDEK, S. G.: (a) Erfahrungen über Malaria bei Chininprophylaktikern. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 21, S. 485. (b) Über die Bedeutung der Calcium- und Kaliumionen bei Giftwirkungen am Herzen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 87, S. 342. 1921. — ZUMBUSCH, L. v.: (a) Todesfälle nach Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschrift. 1916. Nr. 21, S. 750. (b) Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle bei Schwangeren. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 14, S. 448.

Weitere Literaturangaben finden sich im Handbuch der Salvarsantherapie W. KOLLE und K. ZIELER. Berlin und Wien: Verlag Urban und Schwarzenberg 1925.

Jod und Jodalkalien.

Experimentell-Pharmakologisches.

Von

JULIUS POHL - Hamburg.

Mit 5 Abbildungen.

Die Überfülle von unzusammenhängenden und einander oft widersprechenden Einzelarbeiten über die Wirkungen des Jods auf Organismen und deren Gewebsbestandteile beweist weniger eine sichere, universelle Leistungsfähigkeit dieses Elementes und seiner Verbindungen, sie ist vielmehr der Ausdruck der Unsicherheit, des Suchens und Tastens nach den Grundlagen, den Grundprinzipien seiner Wirkung. Es ist von vornherein klar, daß ein chemisch so differenter Körper wie Jod auf die verschiedenartigsten Bestandteile tierischer Gewebe einen Einfluß haben muß, und daß sich dieser je nach dem Applikationsort, nach dem Alter, der physiologischen Disposition, z. B. Gravidität, Erkrankungsart, Immunität, verschieden äußert. Die scholastische Auffassung des Jods als eines Alterans, als etwas den Körper tiefgreifend Veränderndes, war die intuitive Vorausahnung dessen, was wir heute unter die Begriffe Änderung der Blutzusammensetzung, der Gewebsreaktion, der Stoffwechselwirkung scheiden.

Eine zusammenfassende Darstellung der Wirkungen dieses Elements auf den tierischen und menschlichen Organismus muß sich naturgemäß in zwei Teile sondern. Im ersten werden die chemischen und physiologischen Wirkungen des freien, molekularen *Jods* darzustellen sein (die Wirkung auf die Eiweißkörper, die lokal hyperämisierende, die antiphlogistische, die antiseptische Wirkung usw.), im zweiten ist die *Jodalkali*-Wirkung zu beschreiben. Hier sind wiederum zu sondern jene Einzelheiten, die auf Freiwerden des molekularen Jods zurückgeführt werden, jene die evtl. als spezielle Wiederholung allgemeiner Salzwirkung zu deuten sind, und jene, die die spezifische Jodalkaliwirkung darstellen, also a) der Jodismus nach Jodalkalienzufuhr (homolog dem Bromismus nach Bromalkaliüberschwemmung), b) die diuretische, die schleimlösende Wirkung der Jodalkalien, c) die spezifische Stoffwechselwirkung, in ihrer Bedeutung für die Resorption von Exsudaten und Krankheitsprodukten, die antiluetische Wirkung. Die indirekte Wirkung, die das Jod durch Beeinflussung der Schilddrüse entfalten kann, bleibe hier unberücksichtigt.

I. Jod.

Das Jod stammt aus dem Meerwasser, das etwa 0,001% Jod enthält (K. A. HOFMANN). Aus ihm speichern Algen, Tange, Schwämme das Jod in organischer Form (Jodospongin, Jodgorgosäure). Die Jodgorgosäure wurde von HENZE als Dijodtyrosin erkannt.

Auf Ablagerung von Seepflanzen in prähistorischen Perioden in gewissen Erdschichten ist das Vorkommen von Jod in solchen entspringenden Quellen zurückzuführen, wie z. B. Hall in Oberösterreich, Tölz und Wiessee in Bayern. Das Jod wird im Großbetrieb aus der Asche der Seepflanzen gewonnen.

Der organischen Jodverbindung des Blasentang (Fucus vesiculosus) schreibt R. HUNT eine spezifisch thyreotrope Wirkung zu. In jüngster Zeit (1926) hat FELLEBERG den Jodgehalt des Speisesalzes, von Trink- und Flußwässern, von Gesteinen, Mineralien, Luft, Pflanzen und Tieren quantitativ bestimmt. Bemerkenswerterweise ist das Wasser einer kropfarmen Gegend 20fach jodreicher befunden worden als das Wasser einer kropfreichen. Eine ablehnende Kritik der Anschauung, daß Jodmangel Ursache des endemischen Kropfes sei, bringen zwei Aufsätze von OSTWALD-Zürich und von E. LIEK-Danzig (1927). Von Nahrungsmitteln enthielten Lebertran (also Produkt eines Seetieres!) die größten Jodmengen, dann die Brunnenkresse, Blattgemüse, Eier. Die Empfindlichkeit von Pflanzen gegen Jod in Form von Jodiden bespricht STOKLASA.

Chemische Eigenschaften. Das elementare Jod stellt bei gewöhnlicher Temperatur grau-schwarze, flüchtige Krystalle von eigenartigem Geruch dar. In Wasser löst es sich nur wenig (ein Teil in 5500 Teilen), Molekulargewicht 127; es ist löslich in einer großen Anzahl organischer Stoffe wie Alkohol, Äther, Kollodium, Chloroform, Benzol usw. Konzentriertere, wässrige Lösungen werden erreicht durch Zusatz von Jodalkalien, z. B. 6 g Jodkalium, 3,5 g Jod auf 100 Wasser oder Jod 5 g, Jodkalium 10 g auf 100 Wasser (LUGOLS Lösung). Auf organische Materialien wirkt es teils oxydierend durch Wasserzersetzung unter Freiwerden von aktivem Sauerstoff, dehydrogenisierend — aus Terpen $C_{10}H_{16}$ wird Cymol $C_{10}H_{14}$ —, teils substituierend auf Wasserstoffatome oder Doppelbindungen lösend. Auf einer derartigen chemischen, denaturierenden Einwirkung beruht die Einwirkung des Jods auf Eiweißkörper und durch Veränderung der Eiweißkörper des Bakterienleibes die gewaltige, desinfektorische Wirkung des Jods. Man hat deshalb seit langem der Reaktion Jod-Eiweißkörper Aufmerksamkeit geschenkt. BÖHM und BERGER haben 1876 die Jodeiweißverbindung als sehr locker, schon durch Dialyse zersetzbar angegeben (S. 315, l. c.), später haben sich HOFMEISTER, OSWALD, BLUM u. a. eingehend mit der Jodierung von Eiweißkörpern beschäftigt. Der Jodgehalt des Jodeiweißes wechselt von 1,3 bis 2,0% beim Leim, 8,93% beim Eieralbumin, 13 bis 14% beim Serumglobulin und 17,8% beim Perjodcasein von LIEBRECHT. (Näheres siehe bei KESTNER, Chemie der Eiweißkörper.)

Jodeiweiß. Durch die Aufnahme des Jods in das Eiweißmolekül findet eine Denaturierung desselben unter Änderung der qualitativen Reaktionen statt. Das Jodeiweiß gibt keine Schwefelbleireaktion, keine Dimethylamidobenzaldehydreaktion, keine Reaktion mit MILLONS Reagens mehr. Die Substitution findet unter Cystinabspaltung im Tyrosin-, Tryptophan- resp. Histidinkern des Eiweißes statt. Die Biuretreaktion ist im ungespaltenen Jodeiweiß positiv, in dem durch Lauge gespaltenen fehlt sie dem durch Schwefelsäure fällbaren Anteil (BLUM und STRAUSS). Behandelt man Eiweiß statt in bicarbonatalkalischer Lösung in ammoniakalkalischer Lösung mit Jod, also mit Jodstickstoff, so erhält man Produkte mit anderen Eigenschaften: sie stehen dem genuinen Eiweiß reaktionell viel näher, der Cystin-, der Tryptophankern bleibt geschont. Das so erhaltene Jodserumalbumin enthält 6,6% Jod. Diese Jodeiweißkörper verdienen ein besonderes Interesse, seitdem in der Schilddrüse ein physiologisches Jodeiweiß durch BAUMANN (Jodglobulin) gefunden worden ist. Derartige künstliche Jodeiweiße sind vielfach zu biologisch-therapeutischen Versuchen benutzt worden; hier sei gleich angeführt, daß nach wiederholter Verfütterung von Jodeiweiß an

erwachsene und junge Hunde NIKOLAIEW im SCHMIEDEBERG'schen Institut deutliche und andauernde Steigerung der Pulsfrequenz, z. B. von 120 auf 204, von 150 auf 215, beobachtet hat. Respiration und Temperatur blieben unverändert. Derartige Erscheinungen sind auf das im Darmtractus der Tiere erfolgte Abspalten von Jod zurückzuführen, keinesfalls auf Gegenwart jodierter Albumosen oder jodierter Peptone im Blut und der Darmwand (O. FÜRTH und M. FRIEDMANN).

Jodverteilung. Das Jod ist physiologischer Bestandteil der meisten tierischen wie menschlichen Organe, vorwiegend in organischer Bindung. Die größten Werte zeigt die Schilddrüse (BAUMANN 1896).

Die nachfolgende Tabelle ist der Arbeit von J. JUSTUS (1904) entnommen, der die zerkleinerten Organe mit Ätzkali veraschte und das Jod colorimetrisch nach Aufnahme in Benzol bestimmte.

Beim Kalb war nächst der Schilddrüse die Hornsubstanz der Nägel auffällig jodreich.

Tabelle 1. Physiologischer Jodgehalt der Organe.

Die Zahlen bedeuten $\frac{1}{100}$ mg auf 100 g Organ.

(Mensch.)

Schilddrüse	976	Lymphdrüse	60,0
Leber	121	Milz	56,0
Niere	105	Testikel	50,0
Magen	90,9	Pankreas	43,1
Haut	87,9	Uterus	41,3
Haare (Kopf)	84,4	Lunge	32,0
Nagel	80,0	Gehirn	20,0
Prostata	68,9	Dünndarm	11,9
Nebenniere	63,6	Fettgewebe	Spuren

Unter Verwendung der oben zitierten Methode von FELLEBERG, nach der der Jodgehalt in $\gamma = \frac{1}{1000}$ mg angegeben wird, fanden W. H. VEIL und A. STURM (Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 147, S. 166—223) den Jodgehalt des Blutes im Sommer und Herbst zu 12,8 γ ‰, im Winter zu 8,3 γ ‰. 65% dieses Jods werden organisch, 35% anorganisch gebunden. Zugeführtes Jodkali ist nach 24 Stunden im Blut nur in geringsten Spuren nachweisbar, die Hauptmengen werden durch den Harn ausgeschieden. Thyreoidin wird im Darm unter teilweiser Jodabspaltung zersetzt. Untersuchung von 30 Kropfträgern ergab nur 70% des physiologischen Jodwertes (Hypoiodämie).

Die prinzipielle Frage, ob zugeführtes Jod an organisches Material adsorptiv oder chemisch gebunden wird, behandelt A. JEGLER im Modellversuch am Phenolwassersystem (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 46, S. 486. 1925). (Die allerjüngsten Befunde über Jodgehalt der Organe siehe bei FELLEBERG.)

Aus den Beziehungen des Jods zu den Eiweißkörpern erklären sich die Ätzerscheinungen, Schorfbildungen, die freies Jod auf der Haut und den Schleimhäuten hervorruft; ebenso die Nekrose des Gewebes nach parenchymatischer Injektion, z. B. in Kröpfe, seröse Höhlen, Cysten usw. Der nekrotische Herd führt zu eben erwünschten örtlichen, reaktiven Entzündungen und nach Resorption des toten Materials zu einer Schrumpfung des Gewebes.

Antiseptische Wirkung. Eine weitere mit dem Eiweißfällungsvermögen des Jods parallel gehende Eigenschaft desselben ist seine *antiseptische* Elementarwirkung.

Im Prinzip längst erkannt, hat sie in der Form der von GROSSICH 1908 eingeführten Jodtinkturhautpinselung vor operativen Eingriffen eine universelle Benützung gefunden. KÜTTNER stellte fest, daß eine 5%ige Jodtinktur genüge. Auch hat man auf das mit Alkohol angefeuchtete Operationsfeld Joddampf

geblasen und somit Jodtinktur in statu nascendi mit Erfolg zur Anwendung gebracht (JUNGELL). FEDERMANN warnt davor, die Haut vor der Jodpinselung mit Bürste und Seife zu reinigen, weil dadurch die in den tiefen Schichten der Haut liegenden Bakterien aufgerührt würden. Die Leistungsfähigkeit der Jodmethode illustriert anbei wiedergegebene Kurve des Bakteriengehalts der Haut vor, während und nach der Joddesinfektion, die der Arbeit von K. FRITZSCH entnommen ist (Abb. 1). Das Prüfungsverfahren bestand in Kolonienzählung auf von der Haut abgeimpften Plattenkulturen. Zweimaliger Anstrich macht die Oberfläche des Operationsfeldes zwar nicht keimfrei, aber keimarm; die Wirkung ist nach diesem Autor weniger in der bakteriziden und fixierenden Kraft der Jodtinktur als vielmehr in chemotaktischer Wirkung auf Leukocyten und Gewebszellen zu suchen.

Eine Bestätigung dieser Auffassung bringen neue histologische Untersuchungen von K. FRITZLER an der Meerschweinchenhaut nach Pinselung von Jodtinktur (Mitwirkung von Alkohol!). Die von Stunde zu Stunde sich steigernden entzündlichen Erscheinungen, wie Hyperämie, leukocytaire Infiltration, örtliche Eosinophilie, Fibroblasten- und Gewebswandzellenveränderungen werden aufs genaueste festgestellt.

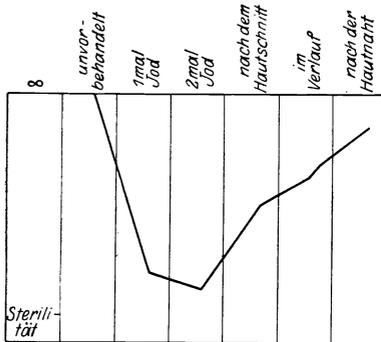


Abb. 1. Bakteriengehalt der Haut vor, während und nach Joddesinfektion. (Nach K. FRITZSCH.)

Anders urteilt in letzter Zeit SEEDORF (Kopenhagen). Er erhielt die besten Desinfektionsergebnisse, wenn die Haut vor der Jodpinselung mit Seife und Wasser gereinigt wurde, weil dadurch jodresistente Sporen mechanisch entfernt werden. Auf diese Weise gelang es ihm vielfach, *absolute Keimfreiheit* der Haut zu erzielen. (Näheres über die klinische Art der Joddesinfektion der Haut, Anwendung einer 1%igen alkoholischen Jodlösung siehe l. c.).

Über günstige Erfolge gegenüber in Hautmuskelwunden von Meerschweinchen eingebrachte Tetanussporen durch Spülungen mit Jodalkohol berichtet NEUFELD.

Fermente. Im Anschluß an die antiseptische Kraft des Jods möge ein Teil des experimentellen Materials über seine Einwirkung auf *Fermente* angeführt werden.

Die antitryptische Kraft des Blutserums wird durch Jod schnell abgeschwächt, vielleicht durch Jodsubstitution in die antitryptisch wirkenden ungesättigten Fettsäuren des Serums (JOBLING und PETERSEN). Die Saccharase (das Rohrzucker invertierende Enzym) wird nach EULER und LANDERGREEN durch 0,03 mg Jod zu 25% gehemmt, später wird angegeben, daß 1 g Jod hinreichend sei, um die Wirkung von 20,200 g Invertin auf $\frac{1}{2}$ zu erniedrigen. Auch die Serum- und Organlipase wird nach VOLLMER, SCHMIDT und SEREBRISKI partiell bis total gehemmt.

Da man die Immunsbstanzen wegen ihrer Zerstörbarkeit durch Hitze den *Fermenten* nahestellen darf, so sei hier anschließend berichtet, daß nach DEHIO Jod in Form von Jodnatrium keinen Einfluß auf Bildung von Agglutininen und Präcipitinen geäußert hat, wohl aber einen deutlichen auf die Hämolysinbildung im Kaninchenserum: anfangs Abnahme, später Förderung über die ursprüngliche Höhe.

In bezug auf die katalytische, d. h. Wasserstoffsperoxyd zersetzende Reaktion findet S. WALTON eine Förderung durch Jodide in wässriger Lösung.

Eine direkte Übertragung solcher In-vitro-Befunde auf das Milieu „lebender Organismus“ ist natürlich unstatthaft.

Die oben erwähnten Jodeiweiße verlieren durch die Jodierung in der Richtung der Präcipitinbildung den artspezifischen Charakter (PICK und OBERMAYER). Ihre Fähigkeit, anaphylaktischen Shock am sensibilisierten Tiere auszulösen, verfolgten SCHITTENHELM und STROBEL, leider nicht mit klarem, zu weiteren Schlüssen berechtigenden Resultat. Daß auch *Toxine* durch Jod schwer verändert werden, ist fast selbstverständlich. So berichten WEINBERG und GOY, daß das Botulinustoxin durch Jod entgiftet wird. Wirksam war nur Jodtinktur. Mit jodiertem Toxin kann man Kaninchen immunisieren.

Autolyse. Gegenstand vieler Untersuchungen ist das Verhalten des *autolytischen* Ferments zu Jod gewesen. Im Sinne der Beobachtung WIENERS, daß Säurezusatz zum Material die Autolyse fördert, ist die Angabe von KEPINOW, daß die Leberautolyse durch Lugols Lösung verstärkt wird, und die von KASCHIWABARA, daß die Leber von Kaninchen, die intravenös eine Einspritzung von Lugols Lösung erhalten haben, nur ein spezieller Fall des allgemeinen Gesetzes. STOCKEY berichtet, daß die Organe von Hunden, die längere Zeit bis zum Tod unter KJ-Gebrauch standen, *Beschleunigung* der Autolyse zeigen, am ausgesprochensten Leber und Niere.

Jodnatrium hat nach ALBRECHT keinen Einfluß auf die Autolyse von Leberproteiden. 1923 finden STEPPHUHN und UTKIN, daß Jod einen fördernden Einfluß auf die Hefeautolyse nimmt, den sie als spezifisch durch Jod bedingt auffassen. Relative Zahlen für den Eiweißzerfall bei Wasserzusatz: 100, bei Zusatz von 20 ccm $\frac{1}{100}$ nJ-Lösung: 121. In einer Fortsetzung dieser Versuchsreihe wird auch für das Blutserum, das für sich kaum oder nur schwach autolytisch, eine Autolyseförderung durch Jod nachgewiesen; z. B. relative Zahl für den Eiweißzerfall von 100 auf 165. (Einfluß des Jods auf Leberautolyse siehe bei STEPPHUHN und TIMOFEYEW.)

Diese Versuchsergebnisse bieten bei weiterer Ausarbeitung vielleicht eine Erklärung für den erhöhten Eiweißzerfall nach Jodkalidarreichung bei Mensch und Tieren, vorausgesetzt, daß die Einwände, die gegen die vitale Geltung der Autolyse erhebbar sind, widerlegt werden, und daß der Nachweis einer Jodabspaltung aus diesen Salzen geführt würde.

Resorptionssteigernde Wirkung. Nach Applikation freien Jods auf die Haut tritt neben der oberflächlichen Abtötung von Zellen noch eine physiologische Tiefenwirkung ein, der therapeutisch große Bedeutung zukommt: eine lokale Hyperämie, d. i. eine Erweiterung der kleinen Arterien und Capillaren, zu der sich leicht ein Ödem der Subcutis gesellt. Diese chemisch ausgelöste Hyperämie wirkt wie eine mechanisch ausgelöste entzündungswidrig, antiphlogistisch. Für die praktisch tausendfältig geübte Methode der Jodpinselung bei beginnenden oder ausgebildeten Entzündungen liefern nun experimentelle Arbeiten die Grundlage. WECHSBERG behandelt die Frage, wie sog. Gegenreize in der Nähe etablierte Entzündungen beeinflussen? „Zu diesem Zwecke injizierte er in beide Oberschenkel eines Kaninchens zuerst subcutan je 0,5 ccm Oleum terebinthinae, von dem bekannt ist, daß es eine aseptische Eiterung hervorruft. Über dem einen Injektionsort nahm er eine fünfmalige Einpinselung 5 Tage hintereinander mit Tinctura jodi vor. Da ergab sich nun zwischen dem achten und zwölften Tage, daß die entstandenen Abscesse unterhalb der gepinselten Stelle nicht perforiert waren und auch in geringeren Grenzen sich hielten, während auf der nicht gepinselten Seite die Abscesse perforiert waren und die Muskeln angegriffen hatten. Bei einer letzten Versuchsreihe spritzte WECHSBERG subcutan eine 24 Stunden alte Bouillonkultur von Staphylococcus pyogenes aureus ein. Drei Tage lang

dreimal täglich Pinselung. Wo gepinselt war, kein Absceß; wo nicht gepinselt war, kleine Abscesse zwischen Fascie und Muskulatur“ (Zitat aus der Arbeit ERLANGERS). ERLANGER stellte auf Grund ähnlicher Gedankengänge Versuche mit Injektion von Farbstofflösungen und deren Schicksal nach Pinselung der darüber gelegenen Haut an. Die Schlußfolgerung aus den Sektionsbefunden an den Tieren war, daß die Resorption von in die Brusthöhle injizierten Farbstofflösungen unter dem Einfluß einer auf der Haut über der Brusthöhle erzeugten Entzündung in kürzerer Zeit vor sich geht als unter normalen Verhältnissen. Die Benützung der Jodlösungen zu derartigen Kuren¹ ist also wissenschaftlich begründet.

Applikation kleiner Jodmengen (7 mg J + 5 mg JK) in Tinkturform ließ kein Jod in den Harn übertreten (NORMAN C. WETZEL und TORALD SOLLMANN).

Die nach intravenöser Injektion von Jod in Form der LUGOLSCHEN Lösung ins Blut zu beobachtenden Erscheinungen sind nach der obenerwähnten Arbeit von R. BÖHM und BERGER vitale Hämolyse, Hämaturie, Nierenblutungen, Bildung hämorrhagischer Exsudate. Die weiteren Befunde seien als vom Jodnatrium ausgelöst erst später beschrieben. Im Durchschnitt vertragen Hunde 0,02—0,03 freies Jod pro Kilo Körpergewicht, auf 0,04 pro Kilo stellen sich dieselben Erscheinungen ein wie nach tödlichen Dosen Jodnatrium (S. 344). Die Injektionen waren langsam und vorsichtigst in die Vena dorsalis pedis gemacht worden. Schnellere Injektionen machen selbstverständlich Blutgerinnungen und plötzlichen Tod.

PELLACANI berichtet über weitere Folgen dieser (wie jeder anderen) Hämolyse, als Verstopfung der Niere, Anurie, Hämaturie; auch sah er, homolog wie ROSE (Arch. f. pathol. Anatomie, Bd. 35, S. 12), Magenerscheinungen, die mit der Ausscheidung von Jod durch die Magenschleimhaut zusammenhängen mögen.

II. Jodalkalien.

Von *Jodiden* stehen die wasserlöslichen Salze Jodnatrium und Jodkalium in praktischer Verwendung; das letztere Salz ist schneller diffusionsfähig, daher vielleicht schneller resorbierbar, wohlfeiler als das Natriumsalz, aber bei seiner Verwendung in großen Dosen muß immer an die Möglichkeit einer Giftwirkung durch das Kaliumion gedacht werden.

Resorption der Jodalkalien. Die Jodide werden von allen Schleimhäuten raschest und vollständig aufgenommen und ebenso schnell und vollständig durch die Niere (bis neun Zehntel der gereichten Menge) und die Speicheldrüsen wieder ausgeschieden. Gesunde, die 0,2 g in Gelatine kapseln erhalten hatten, schieden das Salz deutlich bereits nach 7½—15 Minuten aus, nach der Mahlzeit dauerte es 22—45 Minuten. Wird Jodkalium in den Mastdarm gebracht, so ist es nach 9 Minuten im Speichel nachweisbar (PENTZOLD und FABER). Bei organisch gebundenem Jod, wie in Jodeiweiß oder Jodfetten, dauert es natürlich länger, bevor die Jodreaktion im Harn auftritt und bevor sie beendet ist, aber die Ausscheidung erfolgt auch nur in der Form von Jodalkali. Jodfette, welcher Art auch immer, z. B. Jodipin, Sajodin, Dijodyl, werden teilweise als solche resorbiert, bilden Joddepots, durch deren Abbau Jodalkali in Zirkulation gerät (siehe Bemerkung unter „jodorganische Verbindungen“ S. 727).

Weitere Angaben über Jodausscheidung im Harn nach oraler und intravenöser Injektion von Peptojodiden, Parajodguajacol, Tetrajodphenolphthalein finden sich bei GREENBAUM und RAIZISS (1927).

Von K. B. LEHMANN liegen Versuche vor, nach denen die Resorption aus dem Darm sowohl durch das Blutgefäßsystem als auch durch die Lymphbahnen

¹ So teilt TORALD SOLLMANN 1920 mit, daß die nach intrautaner Injektion anästhesierender Substanzen auftretenden fibrösen Knoten durch wiederholte Applikation 7%iger alkoholischer J-Lösung resorbiert werden.

erfolgt. Im Magen wird nach KÜLZ ein kleiner Teil als Jodwasserstoff abgespalten, wird jedoch im Darm wieder gebunden. Serienbestimmungen über den Jodgehalt des Blutes nach Verabfolgung von Einzelgaben Jodkalium und nach wiederholten Einzelgaben lieferte 1917 JOH. BUCHHOLZ (Kopenhagen). Über das Resorptionsvermögen der Vaginalschleimhaut liegt eine Studie von FAUCONNET unter JADASSOHN vor. Das Gesetz, daß normale unverletzte Haut keine Neutralsalze resorbiert (HÜFNER und R. WINTERNITZ) gilt natürlich auch für wässrige Lösungen der Jodalkalien. Kranke, der Hornschicht beraubte Haut resorbiert sie hingegen. Eine Bestätigung dieser Ansicht bringt eine Arbeit von CANALS und GIDON (Ber. d. ges. Physiol., Bd. 33, S. 472. 1926), wonach Jodkali aus wässriger Lösung nicht in 10 Stunden aufgenommen wird, wohl aber, wenn in Emulsionsform gereicht, in geringem Umfang aus Fetten (Lanolin, Vaseline).

Selbst alkoholische Lösungen werden von der Haut nur minimal resorbiert (WETZEL und SOLLMANN). Die entgegengesetzt lautenden Angaben von GALLARD gelten nur für die Kaninchenhaut und seine Versuchsbedingungen ($\frac{1}{2}$ stündige Bäder vor der Jodkalianwendung).

Ausscheidung. Daß seröse Höhlen (Peritoneum, Pleura), parenchymatöse Organe (Auge, Schilddrüse) Jodalkalien resorbieren, ist selbstverständlich; die möglichen Schwankungen und Verzögerungen der Jodkaliresorption aus der Pleura und aus Pleuraergüssen beschreiben COBET und GANTER. Wie schon erwähnt, wird das so rasch resorbierbare Jodkali in kürzester Zeit und fast quantitativ durch den Harn ausgeschieden, so daß eine Reihe von klinischen Methoden zur Beurteilung der Nierenfunktion hierauf beruht. Nach intravenöser Injektion von 0,1 Jodkalium erscheint bei Gesunden Jod im Harn nach 3—4 Minuten, bei Gesunden nie später als 8 Minuten; die gesamte Ausscheidungsdauer beträgt 14—22 Stunden (NARATH). Für Resorptionsversuche empfiehlt COBET, die ersten 3 Stunden nach intravenöser Injektion zu wählen. Selbst unter dieser Bedingung werden in dieser Zeit von verschiedenen Personen infolge individueller Unterschiede in der Leistungsfähigkeit der Niere ganz wechselnde Jodmengen ausgeschieden. Bei derselben Person ist jedoch die Ausscheidung einigermaßen gleich. Erst Unterschiede über 20% sind von Bedeutung. Nach AMEUILLE und SOURDEL erscheint nach intravenöser Injektion von 0,05 JK das Jod im Harn und Speichel gleichzeitig.

Bei Niereninsuffizienz unterbleibt die Ausscheidung nicht nur im Harn, sondern auch im Speichel (!). Die Angaben über Ausscheidung in die Galle resp. Leber interessieren an dieser Stelle nicht. Aus praktischen Gründen sei erwähnt, daß das Jod auch in die Milch, natürlich nur in geringem Ausmaß, übergeht. REIJST u. SCHEFFER fanden nach Verabreichung von je 10 g JK in 500 ccm Wasser an zwei Kühe in der Milch derselben nur 0,0037%, und zwar nur im Milchserum, das Casein enthielt nur Spuren Jod. (Neuere, mit modernen Methoden (1926) erhobene Befunde über den Einfluß von Jodkalizufuhr auf Milch-ertrag, Fettgehalt, Gewicht von Ziegen siehe bei B. BLEYER, NIKLAS, STROBEL und SCHARRER, Biochem. Zeitschr. Bd. 170, S. 265, 277, 300 aus dem Jahr 1926.)

Nach Versuchen von K. SCHARRER (1927) ist es möglich, durch entsprechende Zugaben von Jodkali an Tiere, speziell milchende Kühe, eine konstante Jodierung der Milch zu erreichen. Die jodreiche Milch wird von Säuglingen anstandslos vertragen.

S. auch bezügliche Angaben bei MEURER u. DUCRUE (1928). Steigerung des Jodgehalts von 2,6 γ nach 0,6 g Jodkali; 68 mg J. werden in 3 Tagen durch die Milch ausgeschieden.

Den Übergang und Anhäufung von JK in die Cerebrospinalflüssigkeit lehrt folgende Tabelle, die einer Arbeit von D. CAMPBELL und W. SONDRASS entnommen ist.

Tabelle 2.

Zahl der Fälle	Art der Jodidarrichtung	Lumbalpunktion, Stunden nach der letzten Jodiddosis	mg pro 100 cem der Cerebrospinalflüssigkeit
19	0	0	0 oder Spuren
12	2—4 g täglich oral	1	0,08
17	1,5 g 3 × täglich oral	1	0,38
17	1—8 g intravenös	1/2	0,08
24	1—8 g intravenös	1	0,28
8	10 g intravenös	6—7	2,03
6	10 g intravenös	18	0,20

Daten über (leichte) Steigerung des Lymphstromes nach Jodnatrium-injektion in die Vene finden sich bei PETERSEN und HUGHES (1926).

Speicherung. Zwischen diesen Befunden von *Aufnahme* und *Ausscheidung* steht der Begriff und die Tatsachen der *Speicherung* des Jods. Es erhebt sich die Frage: Ist die Jodverteilung im Organismus eine gleichmäßige oder gibt es eine elektive Bevorzugung einzelner Gewebe? BORUTTAU unterscheidet bei Beantwortung dieser Frage die Wirkung kleiner und großer Gaben. „Bei jeder Form der für Jodtherapie in Betracht kommenden Jodeinführung, ob als Jodalkali oder jodaliphatische Verbindung wird prozentisch *am meisten Jod in der Schilddrüse* und den *lymphoiden Organen* zurückgehalten, danach in den Ausscheidungsorganen Lunge und Nieren. Weniger retinieren Muskel und Knochen. Die Neuro- und Lipotropie ist bei sämtlichen, auch den aliphatischen Verbindungen, soweit vorhanden, relativ unbedeutend. Nur subcutan injiziertes Jodfett bedeutet wirkliches Joddepot“. Die späteren Angaben von H. WINTERNITZ widersprechen jedoch überzeugend diesem Ausspruch. Die Fähigkeit der Schilddrüse, kleinste Mengen Jodalkali zu binden, zu verarbeiten, ist für die Therapie, die Prophylaxe des Kropfes von größter Bedeutung.

1916 nimmt BORUTTAU das Problem mit kleinen Dosen (z. B. drei Monate lang täglich 10 mg Jod in Form von Jodkalium) wieder auf. Zusammenfassend schließt er: „bei lang fortgesetzter Einverleibung (oral) kleiner Mengen Jod, sei es als Jodalkali, Jodeiweiß oder Jodfett, wird die überwiegende Menge des Jods gleichlaufend ausgeschieden, organischer Träger von Jod in beschränktem Maße ist nur der Lymphapparat bzw. die weißen Blutkörper; die Schilddrüse bewährt ihre elektive Jodaufnahme auch gegenüber kleinen Mengen. Eigentliche Speicherung, insbesondere in Gewebslipoiden, findet bei solcher Darreichung nicht statt“. Anders lautet das Urteil von OSWALD LOEB in dieser Frage. Er findet nach 0,9 JK, subcutan gereicht, Verblutung nach 3³/₄ Stunden, Gehirn, Rückenmark, Fett und Knochen jodfrei; Dickdarm, Dünndarm, linke Leber, Hoden und Muskel zeigten den geringsten Jodgehalt, einen etwas höheren Nieren, Speicheldrüsen, rechte Leber und Lymphdrüsen, einen noch höheren Magen und Lunge, dann folgt das Blut und an höchster Stelle steht die Schilddrüse (pro 1 g Dickdarm 0,01 mg, pro 1 g Schilddrüse 2,10 mg). Durch Darreichung in lipoidlöslicher Form (Jodoform, Jodanilin, Jodäthyl) wird das Jod nunmehr lipotrop: Jod ist im Fett, im Gehirn nachweisbar. 1911 untersuchte TAKEMURA die Jodspeicherung bei Kaninchen und Mäusen nach subcutaner Injektion von JK. In Übereinstimmung mit LOEB findet er das Gehirn jodfrei, Blut und Haut sind jodreich. An Tumormäusen dieselben Befunde.

O. LOEB berichtet sodann, daß Jod bei akuter Jodvergiftung und bei chronisch-therapeutischer Darreichung in den Geweben wie in syphilitischen Pro-

dukten als Jodeiweiß gespeichert wird. Syphilitisches Gewebe enthält mehr Jod als das Blut. In tuberkulösen Drüsen fanden G. WELLS und E. H. HEDENBURG mehr Jod als in anderen Organen. Dieser Befund sei aber nicht für Tuberkulose charakteristisch, sondern gelte für alle Nekrosen. 1912 veröffentlicht O. LOEB weitere Daten über den Jodgehalt syphilitischer Drüsen mit dem Resultat, daß die syphilitisch erkrankten Drüsen 3,3 mal, das erweichte syphilitische Drüsenewebe 6,2 mal mehr Jod enthalten als das Blut. Die Versuche waren mit 20 Stunden nach der letzten Jodaufnahme (10 ad 200 Jodnatrium) extirpierten Drüsen gemacht.

Die Angaben von WELLS und HEDENBURG bestreitet LOEB als analytisch anfechtbar und hält die Ansicht, daß pathologische Gewebe, insbesondere tuberkulöse, mehr Jod aufnehmen als normale, aufrecht. Bei der Syphilis spiele chemische Bindung, bei der Tuberkulose Adsorption eine Rolle. PAUL LEWIS und B. KRAUSS finden dann, daß tuberkulöses Gewebe, auch ohne daß experimentell Jod zugeführt worden wäre, höheren Jodgehalt aufweist als normales. Nach JESS hat auch Carcinomgewebe eine auffallend starke Neigung, Jod zu speichern. Hiervon ausgehend benützt C. LEWIN eine *Cerium-Jod-Verbindung* („*Introcid*“) mit bemerkenswerten Erfolgen zur Chemotherapie von Tumoren (Granulome, Carcinome). Aus Versuchen, die G. HOLLER und F. SINGER (Wien) an Patienten mit neoplastischen und entzündlichen Prozessen nach Darreichung von *Mirion* (abgebaute Gelatine mit 2% Jod) durchgeführt haben, ziehen die Autoren folgende Schlußfolgerungen:

In höheren als den physiologischen Dosen in den Körper gebracht, speichert sich das Jod außer in den Schilddrüsen noch in anderen endokrinen Drüsen (Hypophyse), unter pathologischen Verhältnissen auch in allen krankhaft (entzündlich oder degenerativ) veränderten Gewebekomplexen. Eine Spezifität kommt dieser Jodotropie nicht weiter zu. Entzündlich verändertes Gewebe speichert mit großer Vorliebe Jod, nicht aber Tumorgewebe“ (1923).

Die jüngsten Angaben über Jodspeicherung in einzelnen Organen (besonders Lunge) s. unter v. FELLEBERG (c).

Jodismus. Eine Störung dieser normalen Verhältnisse, also des bedeutenden Überwiegens der Jodausscheidung über die Werte der Jodspeicherung, liegt im *Jodismus* vor, dessen Erscheinungen allgemein auf Freiwerden von molekularem Jod gedeutet werden: Zahlen über die Jodausscheidung im Harn bei, vor und ausgebrochenem Jodismus liegen von SOPHIE LIFSCHÜTZ vor. Sie ist der Ansicht, daß Jodismuserscheinungen auftreten können, ohne daß die Ausscheidung im Harn eine Beeinträchtigung erleidet (l. c. S. 371). Die Vorstellung des Freiwerdens von Jod in einer wenn auch schwach alkalischen Lösung oder in einer gepufferten Lösung, wie im Blut und Gewebssaft, ist ohne weitere Hilfhypothesen nicht zu verstehen (s. unten). Die Erscheinungen des Jodismus bestehen in akuten Reiz- und Entzündungserscheinungen auf den Schleimhäuten: Bronchitis, Conjunctivitis, Rhinitis, Pharyngitis, Tränenträufeln, ja selbst Glottisödem werden beschrieben. (Über die Erscheinungen an der Haut vgl. Toxikodermien.) Antagonistisch wirken große Gaben Milch oder Natriumbicarbonat (6–10 g pro Tag) (RÖHMANN und MALACHOWSKI). FREY empfiehlt wegen der entzündungshemmenden Eigenschaften des Kalks bei Jodkuren Calcium jodatum zu reichen. Die Darreichung von sulfanilsaurem Natrium zur Bindung der das Freiwerden von Jod angeblich bedingenden salpetrigen Säure ist von PAUL EHRlich angegeben, aber wohl gänzlich verlassen. Nach TORALD SOLLMANN kann nun aus einem Jodidjodatgemenge erst bei einer Acidität von über $P_H = 4$ Jod frei werden, d. h. bei deutlich saurer Reaktion, es ist daher unmöglich, daß unter den im Körper durchschnittlich gegebenen Bedingungen Jod frei wird. Eine Abspaltungs-

möglichkeit von Jod aus Jodkaliumlösungen resp. Oxydation des letzteren zu freiem Jod unter Mitwirkung photodynamischer Substanzen (Eosin) diskutieren W. STRAUB und H. VON TAPPEINER. Daß die aufgenommenen Jodsalze in den Körpersäften vollkommen dissoziiert zirkulieren, also in Jodionen und Basenionen zerfallen sind, ist um so mehr anzunehmen, als durch BERG nachgewiesen ist, daß Jodide an andere Basen gebunden, als sie eingeführt wurden, ausgeschieden werden. Die Bemühungen E. J. STIEGLITZ, nach Jodkaliuminjektion das Jod in den Zellen mikrochemisch nachzuweisen, können nicht als überzeugend angeführt werden. Er versuchte, das Jod durch Überführung in Bleijodid oder Reduktion mit Palladiumchlorür histologisch zur Ausfällung zu bringen. Kontrollversuche ohne Jodkaliumdarreichung fehlen.

Die nach intravenöser Injektion großer Dosen von Jodiden ins Blut auftretenden Erscheinungen beschreibt BÖHM folgendermaßen: 0,76–0,8 g Jodnatrium pro Kilo Hund töten sicher innerhalb 12–36 Stunden. 6–8 Stunden lang nach der Injektion verhalten sich die Tiere wie gesunde, abgesehen von einmaligem oder wiederholtem Erbrechen. Nach diesem Zeitraum stellen sich eine rasch zunehmende Mattigkeit und Schwäche und die Erscheinungen einer mehr oder weniger hochgradigen Dyspnoe ein, und die Tiere gehen schließlich an Lungenödem zugrunde. Bei den Sektionen findet man in der Regel reichliche pleuritische Exsudate und Ödem in den unteren Partien der Lunge. Homologe und noch größere Kochsalzmengen sind indifferent (!).

Blutdruck. Irgendwelche konstante Blutdruckwirkungen sind nach BORUTTAU nicht zu beobachten; verwandt wurden an Hunden und Katzen $\frac{1}{10}$ n-Jodnatriumlösungen, d. h. 1,5% Konzentrationen. Die von BORUTTAU beobachteten öfteren, aber durchaus nicht regelmäßigen, geringgradigen Blutdrucksteigerungen sind nur unmittelbar im Anschluß an die Injektion aufgetreten und können in keiner Weise zur Erklärung therapeutischer Effekte des Jodnatriums herangezogen werden.

Dem Übertritt gewisser Salzmengen ins Blut folgt immer, aber vorübergehend, durch Ausgleich der gestörten endosmotischen Verhältnisse ein Einströmen von Gewebsflüssigkeit ins Blut, die unspezifisch im Sinne einer Verdünnung desselben wirkt. Eine ausgesprochene Blutverdünnung könnte nun auf zwei Momente von Einfluß sein: 1. auf die Viscosität des Blutes und 2. auf die Ausflußgeschwindigkeit oder die Weite der peripheren Gefäße.

Da arteriosklerotische Gefäßveränderungen, spezifischer wie unspezifischer Herkunft, erfahrungsgemäß auf Jodide im Sinne einer Besserung reagieren, so hat man zur Erklärung dieses Erfolges eine Verminderung der Viscosität des Blutes, Verminderung der Widerstände für das Herz, Erweiterung der peripheren Gefäße und hierdurch bedingte bessere Durchblutung der Organe angenommen (OTFRIED MÜLLER und INADA bei ROMBERG). Ein heiß umstrittenes Gebiet! Aus letzter Zeit seien hier DEUTSCH und FROWEIN genannt, die an elf gesunde Personen täglich 0,5 Jodalkali durch 14–17 Tage reichten: in 65% trat am Ende der Kur eine Minderung der inneren Reibung, keine solche bei 36,3% der Fälle ein. DETERMANN und BRÖKING sahen in Versuchen an Pferden, Hunden und Kaninchen keine Viscositätsänderung, ebensowenig konnte BORUTTAU durch eines der therapeutisch verwendeten Jodpräparate eine konstante Änderung der Blutviscosität beobachten.

Sehr beachtenswert scheinen mir die Durchströmungsversuche von GUGGENHEIMER und FISHER am isolierten Katzenherzen (1927), schon wegen des als wirksam befundenen Schwellenwertes der Jodnatriumlösung: 1 : 100 000. Organisches wie ionales Jod erzeugte eine regelmäßige Gefäßerweiterung der Coronararterien. Diese Resultate sind geeignet, die allgemein geübte therapeutische

Darreichung von Jodiden und jodabspaltenden organischen Verbindungen zwecks depressorischer Effekte zu rechtfertigen.

Am Frosch waren in einem von mir angestellten Versuche eine 0,05 und 0,1% Jodnatrium-Ringer-Lösung auf die Ausflußgeschwindigkeit des Blutes aus der Vene ohne Einfluß. Bemerkenswert erscheint mir aber die Beobachtung von R. THAUSSIG, daß der hochgradig gesteigerte Blutdruck bei chronischer Bleivergiftung durch eine systematische Jodkur deutlich abfällt. (Von 150 mm Druck, gemessen mit dem Tonometer GÄRTNER, Abfall auf 110 mm, in einem anderen Fall von 160 mm auf 80.) Die Versuche HANDOVSKYS am isolierten Froscherzen, die nach 1,5% Jodnatrium eine Zunahme des Pulsvolumens, Zunahme der Herzkraft ergaben, lassen sich nicht direkt auf den menschlichen Organismus übertragen.

In bezug auf die *diuretische* Wirkung stehen die Jodide weit hinter dem Kochsalz: MÜNZER fand nach Injektion von 85 ccm einer 9,6%igen NaCl-Lösung in den nächsten Stunden eine Harnmenge von 227 ccm = 278% des gereichten Volumens, hingegen nach 75 ccm 10%igem Jodnatrium nur 75 ccm Harn, somit gar *keinen* diuretischen Erfolg (l. c. S. 80 u. 83).

Die diuretische Wirkung der Jodide wird traditionell von der Klinik zur Ausscheidungssteigerung abgelagerter Schwermetalle benützt, insbesondere des Bleis und des Quecksilbers. Eine experimentelle Studie über die Leistungsfähigkeit des Jodkalis dem Hg gegenüber lieferten F. BLUMENTHAL und R. OPPENHEIM: oral gegebenes Jodkalium (0,5 g auf 50 ccm) hemmte die Hg-Ablagerung nach subcutan gereichtem Quecksilbersalicylat vollständig. HANZLIK und PRESKO untersuchten bei Tauben, die metallisches Pb bekamen, die Überführung in das schwerlösliche Pb-Jodid. Es gelang ihnen hierdurch die Mortalität der Tiere wesentlich herunterzudrücken.

Die schleimlösende Wirkung des Jodkalis ist nichts Spezifisches, sondern eine Fähigkeit aller einbasischen Neutralsalze dem Mucin gegenüber.

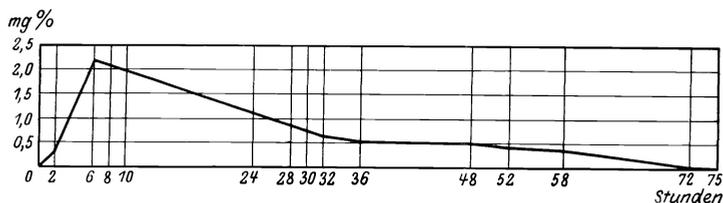


Abb. 3. Jodgehalt des Blutes nach Eingabe von 2,4g Dijodyl (in mg-%), deutlich noch nach 60 Stunden. (Nach W. WOTTSCHALL.)

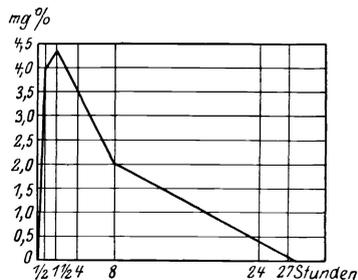


Abb. 2. Jodgehalt des Blutes nach Darreichung von 1,5 g JK (in mg-%), also nach 27 Stunden nur Spuren. (Nach W. WOTTSCHALL.)

Jodorganische Verbindungen werden in großer Anzahl statt der Jodalkalien therapeutisch benützt, seitdem nachgewiesen ist, daß sie in großem Umfang unverändert resorbiert, abgelagert und verarbeitet werden. Um nur einige zu nennen, erwähne ich Jodipin, Jodostearin, Dijodyl, Sajodin, Jothion, Jodival, Jodisan. Aus grundlegenden Versuchen von H. WINTERNITZ (bei RUBNER, Berlin) folgt, daß die Jodfette als solche in den Fettdepots des Körpers abgelagert werden. „Jodfette werden bei entsprechender Verfütterung kaum irgendwo vermißt“ (S. 437 der Arbeit H. WINTERNITZ).

Eine Ausscheidung der Jod-Alkalien in den Darm findet nicht statt (EMIL ABDERHALDEN und K. KEUTSCH, zit. Ref. WINTERNITZ).

Aus den Jodfettdepots gelangt das Jod als Jodkali allmählich in Zirkulation und wird durch den Harn ausgeschieden.

Die protrahierte Jodabgabe an das Blut nach Dijodylverfütterung (2,4 g) gegenüber der raschen Aufnahme und Abgabe nach Jodkalium (1,5 g) beweisen vorstehende Kurven W. WOTTSCHALLS (Abb. 2 u. 3).

(Analytische Daten über Ausscheidung organischer jodhaltiger Körper durch Galle und Harn, insbesondere des für die Cholecystographie wichtigen Tetrajodphenolphthaleins s. bei TSUKIO HUCKI [1927] u. GREENBAUM [S. 722].)

III. Stoffwechsel und Jodide.

Das Hauptverwendungsgebiet der Jodide sind die entzündlichen Neubildungen der tertiären Lues, Schwellungen von Drüsen und Knochen, Lymphome, Exsudate, Blutungen, Gewebsverdickungen aller Art, Aktinomycesgeschwülste usw. Als unerwünschte Nebenwirkung ist bei derartigen Jodkuren ein partieller Schwund normaler drüsiger Organe — Hoden, Mamma — beobachtet worden. (Die hierdurch angeregten Experimente siehe bei L. ADLER, MAJERUS und GRUMME.) Hiernach wirkt molekulares Jod schädigend, nicht aber Jodeiweiß und Jodkali in dieser Richtung — hier fehlen wohl noch abschließende Versuche, da die klinische Erfahrung anders lautet. Ob dieser Differenz eine besondere Form der Jodverarbeitung im Körper entspricht, untersuchten O. LOEB und L. CZEPSKI mit negativem Erfolg: sie fanden in beiden Fällen immer nur anorganisches Jod im Blut und den Geweben.

Die Ursache der klinisch beobachteten Erfolge der Jodalkalitherapie, des Gewebsschwundes, des Gewebszerfalls, ist noch immer strittig. Gegenüber den völlig negativen Befunden früherer Zeit, z. B. MAGNUS-LEVY, der mit gasometrischer Methodik keine Änderung des Ruheumsatzes nach Jodiden fand, gibt es aber heute doch eine Reihe von experimentell festgestellten Befunden, die einen Einfluß der Jodide auf den Eiweißbestand des Körpers erweisen. M. SGALITZER, der die Wirkung äquimolekularer — $\frac{1}{3}$ Molek. pro Liter — Chlor-, Brom- und Jodnatriumlösungen nach subcutaner Injektion am Kaninchen verglich, fand nur die Jodsalze als different, bald den Stickstoff in seiner Ausscheidung fördernd, bald hemmend.

Die von diesem Autor berichtete hochgradige Leberverfettung war bei einer Nachuntersuchung durch mich nicht in der von ihm beschriebenen Häufigkeit zu erzeugen. Auch KOLMER und LUCKE fanden 1924 an Kaninchen nach Jodiden stomachal 0,04—0,24 p. K., zum Tode führende progrediente Gewichtsabnahmen.

HILDEBRANDT fand an Ratten nach kleinsten Mengen von Jodkali (0,5 bis 10 mg) eine bedeutende Herabsetzung des Stoffwechsels (Sauerstoffverbrauch), Dosen von 30—50 mg hingegen, die schon stark toxisch waren, lösten eine geringe Steigerung (3 und 6%) desselben aus. Erfahrungen in meinem Institut, die in einer Arbeit von E. HESSE niedergelegt sind, ergaben nach Jodnatriuminjektionen stets eine prompte Steigerung des Gesamtstickstoffs im Harn. Statt einer Beschreibung der Versuche seien hier folgende zwei instruktive Tabellen der HESSESchen Arbeit wiedergegeben.

Die Stickstoffzunahme schwankt in zahlreichen Versuchen zwischen 50% und 100%; sie kommt ohne wesentliche Diurese zustande; sie betrifft überwiegend den Harnstoff, eine Steigerung der Phosphorsäureausscheidung geht ihr parallel. Ganz enorm ist die Stickstoffausscheidung resp. der Eiweißzerfall im Hungerzustand: der an demselben Tier durchgeführte Jodkaliversuch ergab bei normaler Fütterung eine Stickstoffsteigerung um 190%, nach 0,4 g pro Kilo per os, im Hungerzustand von 750%. Jodkalium und Jodcalcium hatten dieselbe Wirkung.

Tabelle 3. Weibliche Katze, 2,160 kg Gewicht.
Nahrung: 125 g Milch, 10 g Mehl, 20 g Wasser, zweimal pro die.

Datum	Gesamt-N im Harn in g	N- Steigerung in %	Harn- Menge in ccm	Körper- gewicht in g	Bemerkungen
6. VIII.	0,61	—	327	2160	—
7. VIII.	0,58	—	270	2100	—
8. VIII.	0,82	37	235	—	0,3 g NaJ + 2,0 Aq. pro kg subcutan in m/3-Lösung.
9. VIII.	1,21	102	320	2080	—
10. VIII.	0,84	40	240	2080	—
11. VIII.	0,67	—	265	2100	—
12. VIII.	0,67	—	240	2080	—

Tabelle 4. Weiblicher Hund, 6,300 kg Gewicht.
Nahrung: 200 g Kartoffeln, 50 g Mehl, 250 g Wasser, zweimal pro die.

Datum	Gesamt-N im Harn in g	N- Steigerung in %	Harn- menge in ccm	Körper- gewicht in g	Bemerkungen
15. I.	1,30	—	440	6300	—
16. I.	1,30	—	530	6300	—
17. I.	1,38	6	610	6200	0,3 g NaJ + 2 aq. pro Kilo subcutan in m/3-Lösung
18. I.	1,38	—	500	6200	—
19. I.	1,77	22	540	6200	0,5 g NaJ + 2 aq. pro Kilo subcutan in m/3-Lö- sung = 50 ccm.
20. I.	1,58	—	610	6200	—
21. I.	1,28	—	595	6200	—
22. I.	1,41	10	720	6200	0,6 g NaJ + 2 aq. pro Kilo subcutan in m/3-Lö- sung = 60 ccm.
23. I.	1,30	—	555	6400	—
24. I.	2,03	36	845	6300	0,8 g NaJ + 2 aq. pro Kilo subcutan in m/3-Lö- sung = 81 ccm.
25. I.	1,34	—	630	6300	—
26. I.	1,44	7	655	6300	81 ccm m/3 NaBr subcutan.
27. I.	1,36	—	695	6480	—
28. I.	1,35	—	660	6400	—
29. I.	1,47	8	760	6400	81 ccm m/3 NaCl subcutan.
30. I.	1,36	—	740	6400	—

Mißt man an Hunden den Grundumsatz bei 24⁰, so ist, aber nur unter dieser Bedingung, eine *Steigerung* des Sauerstoffverbrauchs festzustellen. HESSE kommt zum Schluß: Große Mengen Jodsalt steigern den Grundumsatz (gemessen bei 24⁰), und zwar wird hauptsächlich Eiweiß eingeschmolzen. Ferner wurde Erepton unter dem Einfluß von Jodnatrium rascher und vollständiger abgebaut (l. c. S. 80), z. B. 64 mg Amino-N nach Ereptonlösung plus Jodnatrium gegenüber 256 mg ohne dasselbe im Harn. Um einen der Einschmelzung von Gummen vergleichbaren Fall zu konstruieren, wurde die Stickstoffausscheidung nach intramuskulären Blutinjektionen und mit ohne Darreichung kleiner Joddosen verfolgt. Die N-Ausscheidung war, wie ein Blick auf Tabelle 5 lehrt, nach oder während der Jodnatriumperiode immer größer als außerhalb derselben.

Vorher war festgestellt worden, daß die gereichten geringen Jodkalimengen die Stickstoffausscheidung im Harn nicht wesentlich ändern.

Tabelle 5. Weiblicher Hund, 8,300 kg Gewicht.
Nahrung: 200 g Kartoffeln, 30 g Mehl, 2 g Fett, 250 g Wasser, zweimal pro die.

Datum	Gesamt-N in g	Jodnatrium- zufuhr pro Kilo per os	N-Steigerung in g	Bemerkungen
29. VII.	1,43	—	—	—
30. VII.	1,42	—	—	—
31. VII.	1,99	—	+ 0,12	30 ccm Hundeblut intra- muskulär.
1. VIII.	1,48	—		
2. VIII.	1,20	—		
3. VIII.	1,58	—		
4. VIII.	1,01	—		
5. VIII.	1,19	—		
6. VIII.	1,22	—	+ 2,26	30 ccm Kaninchenblut intra- muskulär.
7. VIII.	1,22	—		
8. VIII.	1,74	0,1		
9. VIII.	1,81	0,2		
10. VIII.	2,03	0,1		
11. VIII.	1,56	0,2	—	—

Alle diese experimentellen Ergebnisse zusammenfassend, erscheint mir der Schluß berechtigt: *Jodsalze steigern jene chemischen oder fermentativen Leistungen des Organismus, die in direkter Beziehung zur Aufspaltung des Eiweißmoleculs stehen.* Parallel mit den angeführten chemischen Versuchen fielen auch histologische aus. Nach BERG und STÜBEL kann man in den Leberzellen gut eiweißreich gefütterter Ratten das Eiweiß als grobschollige Massen nachweisen. (Färbung mit Methylgrün-Pyronin.) Die nebenstehenden Abbildungen 4 u. 5 zeigen nun deutlich Unterschiede einer normalen und einer jodbehandelten Rattenleber. Die Jodtiere erhielten täglich 75 mg Jodnatrium pro 100 g Körpergewicht. Die Jodleberzellen (Abb. 5) sind leer, das Protoplasma nur schwach gefärbt, die normalen Leberzellen (Abb. 4) sind mit Eiweißmassen, so wie es BERG und STÜBEL angeben, erfüllt. Kochsalz im Kontrollversuch verabfolgt, bleibt wirkungslos. Die Reaktion ist aber unspezifisch, da Adrenalin die gleiche Wirkung hat.

Die eben beschriebenen experimentellen Tatsachen bedürfen nun der klinischen Ergänzung, sowohl am normalen als am kranken, speziell dem syphilitischen Menschen. Der erste Teil dieser Forderung ist insofern erfüllt, als von GRABFIELD, ALPERS und PRENTISS an normalen Menschen bei konstanter Diät der Reststickstoff des Blutes nach dreitägiger Jodalkalifütterung bestimmt worden ist. Nach dreimal täglich 0,3 Jodkalium durch drei Tage fanden sie 1%ige Zunahme in folgendem Ausmaß: normal 100 N, nach dem Jodid 126, 131, 105. Jodnatrium war in gleichem Sinne, aber weniger stark wirksam. Die Stickstoffbewegung im Harn gibt folgende Tabelle 6, entsprechend der Tabelle 5 bei GRABFIELD.

Tabelle 6. 24-Stunden-Stickstoffausscheidung im Harn, am 2., 3., 4. Versuchstag, 3 mal 0,3 Jodnatrium nach der Mahlzeit. Die Zahlen bedeuten Gramm N.

Tag des Versuches am Menschen						
Nr. des Falles	I	II	III	IV	V	VI
15	8,3	12,8	9,4	8,6	8,7	8,7
19	7,4	8,7	7,6	9,4	7,9	—
20	9,5	12,7	10,9	10,0	6,8	9,2
40	9,1	9,9	9,2	11,5	8,1	8,5

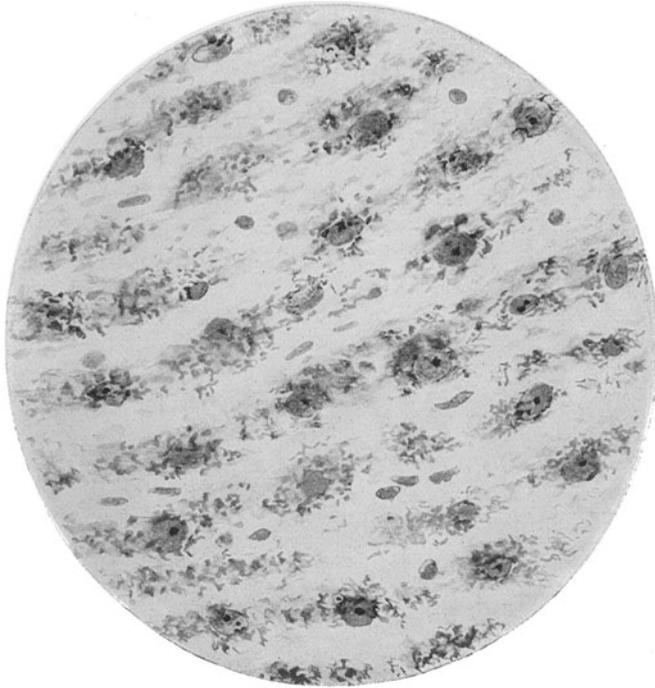


Abb. 4. Leber einer reichlich mit Fleisch ernährten Ratte. Fixiert in Alkohol absolutus. Paraffinschnitt $5\ \mu$. Methylgrün-Pyronin. Ok. 3. Öl-Imm. $\frac{1}{12}$. Vergr. 850 fach.

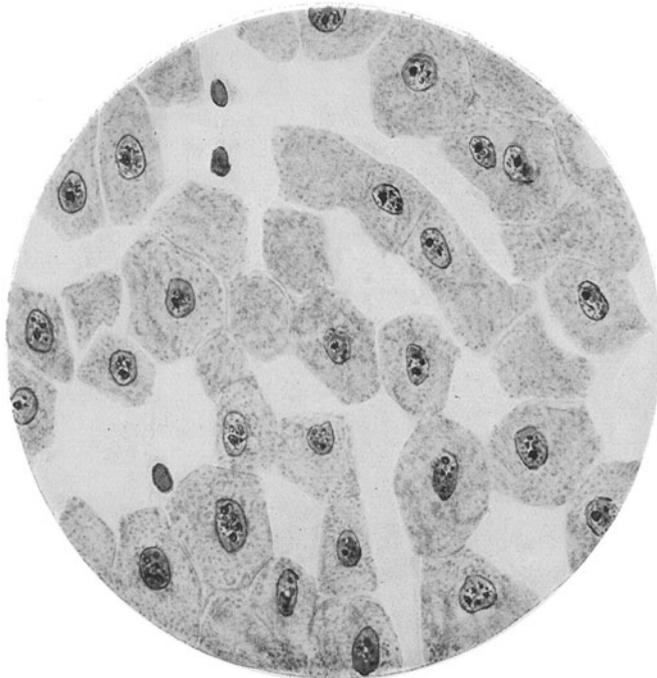


Abb. 5. Leber einer reichlich mit Fleisch ernährten Ratte. Einmalige Darreichung von $0,33\ \text{g NaJ} + 2,0\ \text{Aq.}$ pro $100\ \text{g}$ Gewicht am Ende der Filterungsperiode (7 Tage). Fixiert in Alkohol absolutus. Paraffinschnitt $5\ \mu$. Methylgrün-Pyronin-Färbung. Ok. 3. Öl-Imm. $\frac{1}{12}$. Vergr. 850 fach. (Nach E. HESSE.)

Diese Zahlen ergeben somit auch für den Menschen einen gesteigerten Eiweißzerfall während der Jodalkaliperiode, mit Rückkehr zur Norm nach derselben.

Der gesteigerten N-Ausscheidung durch den Harn entspricht eine — vorübergehende — Steigerung des Reststickstoffs im Blut. Bezügliche Befunde im Menschenblut wurden von A. SLAUCK, allerdings nach massiven Dosen von 12—18 g JK erhoben. 5 g Bromnatrium (äquivalent mit 7,5 JNa) hatten keinen Einfluß auf den Reststickstoff. Jodkalium wirkte stärker osmotisch als Jodnatrium, was bei therapeutischer Darreichung der Jodide zu beachten ist.

Der Gewebszerfall bedingenden Wirkung großer Jodgaben stehen neue Angaben über Gewebsansatz nach kleinen Dosen gegenüber. So fanden ST. WEISER und A. ZEITSCHKE (1927) nach Verabfolgung von Jodkali in Mengen von 125 mg pro die an säugende Schweine das Durchschnittsgewicht der Ferkel nach dem Absetzen beträchtlich höher als der Kontrolltiere (z. B. 18,54 kg die mit Jodkali gefütterten Tiere gegenüber 13,17 kg der jodfrei genährten Tiere).

Auf die Milchsekretion von Kühen hatten 0,25% Jodkali im Futterkalk keinen wesentlichen Einfluß (s. S. 723).

Als nächsten Ausdruck einer Stoffwechselwirkung der Jodide sollte man einen Einfluß derselben auf die Körpertemperatur in dem Sinne erwarten, daß es zu einer Steigerung derselben käme, sei es durch direkte chemische Wirkung, sei es indirekt durch die in Zirkulation geratenden Eiweißabbauprodukte. Da sei nun zur Vermeidung von Irrtümern angeführt, daß auch massive Dosen Kochsalz, oral gegeben, am Kaninchen Temperaturschwankungen um rund 1° bewirken können (siehe H. FREUND). Über ein homologes Jodfieber (?), das klinisch nach nicht stomachaler Joddarreichung beobachtet worden sein soll, liegen keine experimentellen Beobachtungen vor. Die Temperaturzahlen KREHLs (+ 1°) nach subcutaner Jodnatriuminjektion (5%) bei Kaninchen sind wohl als Normalschwankungen anzusehen.

Eine weitere Anzahl von Beobachtungen, die einen sicheren Einfluß des Jods, besonders in organischer Bindung, erkennen lassen, liegen in bezug auf die Förderung der Amphibienmetamorphose durch dasselbe vor. Ich führe nur die letzte Arbeit auf diesem mehr nach morphologischer Seite durchforschten Gebiete an, die von R. H. KAHN, von der ausgehend die große Literatur über diese Frage gefunden werden kann. Nach den Angaben dieses Autors bedarf es zur Auslösung einer geradezu stürmischen Entwicklungssteigerung gar keiner komplizierten organischen Präparate, sondern es genügt Jodmehl, also wohl teilweise adsorbierten Jods. (Darstellung des Jodmehls siehe S. 412 der Arbeit R. H. KAHNS.)

Jodkuren am Menschen müssen mit größter Vorsicht geleitet werden, da bei diesem eine individuelle Überempfindlichkeit gegen Jod mit einer bedeutsamen Änderung der Schilddrüsenfunktion bestehen kann.

KLOSE berichtet über „Basedow“ an Hunden nach intravenöser Darreichung von 0,03 g Jodnatrium oder Jodkalium pro Kilogramm (0,03 Dosis efficax, 0,06—0,07 toxische, 0,08—0,09 letale Dosis); er sah Tachykardie, Temperatursteigerung, nervöse Erscheinungen, die sich bis zu Krämpfen steigern können, *keinen* Exophthalmus, keine Leukocytose, Albuminurie und Zuckerausscheidung; ich glaube, daß die Erscheinungen, wenn auch jenen ähnlich, die er nach Injektion von Schilddrüsenensaft der Basedowkranken beobachtet hat, doch zu vorübergehend waren, um mit „Basedow“ identifiziert werden zu können.

Immerhin sind die von KREHL und OSTWALD ausgesprochenen Warnungen vor übergroßen Jodalkalidosen vollauf zu beherzigen (siehe auch VIESSMANN [1925]).

Die physiologischen Wirkungen der Jodate (NaJO_3 , KJO_3) sind in einer Mitteilung von CARMELA MARCIOTTA neuerlich untersucht und es ist im Gegensatz zu älteren Angaben (BINZ) festgestellt worden, daß sie beim Durchgang durch den Körper ebensowenig wie die Chlorate reduziert werden; sie bewirken subcutan an Kaninchen von 0,05, per os über 0,285 pro Kilogramm gereicht, Hämolyse, Nephritis, nervöse Störungen.

Literatur.

I. Jod.

- ALBRECHT: Autolyse des Lebergewebes. Ber. d. ges. Physiol. Bd. 1, S. 216. 1920. — BAUMANN, E.: Normales Vorkommen von Jod im Tierkörper. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 21, S. 319 u. 481. 1925 u. 1926. — BLUM und STRAUSS: Jodbindungsfähigkeit und Konstitution der Proteine. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 112, S. 111. 1921. — BLUM, F. und STRAUSS, E.: Jodierung von Proteinen mit Jodstickstoff. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, S. 199. 1923. — BÖHM und BERGER: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 5, S. 315. 1876. — DEHIO: Einfluß von Heilmitteln der Syphilis auf Immunsubstanzen des Organismus. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. — ERLANGER, G.: Tiefenwirkung der Entzündung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 9, S. 24. 1911. EULER und JOSEPHSOHN: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 120, S. 99. 1923. — EULER und STURE, LANDERGREEN: Zeitschr. f. Biochem. Bd. 131, S. 386. 1922. — FEDERMANN: Desinfektion der Haut mit Jodtinktur. Berlin. klin. Wochenschr. 1910. S. 63. — FELLEBERG, TH. v.: (a) Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in der Natur. Biochem. Zeitschr. Bd. 139, S. 371. 1923. (b) Das Vorkommen, Kreislauf und Stoffwechsel des Jods. Ergebn. d. Physiol. Bd. 25, S. 176—363. 1926 u. Biochem. Zeitschr. 142, 246 S. 1923 und 1926. S. 174, 363. c) Chem. Zentralbl. Bd. I. S. 1300. 1928. — FRITSCH, K.: Jodtinktur als Desinfektionsmittel des Operationsfeldes. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 75, S. 39. 1911. — FRITZLER, K.: Veränderungen der Haut durch Jodtinktur. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 114, S. 6. 1926. — FÜRTH, O. v. und M. FRIEDMANN: Resorptionsweise jodierter Eiweißkörper. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908. Festschrift für SCHMIEDEBERG. S. 214. — HENZE, M.: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 51, S. 64. 1907. — HOFMANN, K. A.: Lehrbuch der anorganischen Experimentalchemie. 1918, S. 255. — HUNT, R. und ATHERTON SEIDELL: Thyreotrope Jodwirkung. Malys Jahresber. 1910. S. 1248. — JOBLING, J. und W. PETERSEN: Malys Jahresber. 1915. S. 613. — JUNGELL: Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 625. — JUSTUS: Physiologischer Jodgehalt der Zelle. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 176. 1904. — KEPINOW: Beeinflussung der Autolyse durch Jod. Biochem. Zeitschr. Bd. 37, S. 238. 1911. — KOSCHWABARA: Einfluß des Jods auf Autolyse. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 82, S. 452. 1912. — KÜTTNER, H.: Desinfektion der Hände. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 95, S. 233. 1911. — NEUFELD: Experimentelle Grundlagen der Wunddesinfektion. Ber. d. ges. Physiol. 1923. S. 506. — NIKOLAJEFF: Einfluß der Jodeiweißverbindungen auf die Pulsfrequenz. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53, S. 447. 1905. — OBERMEYER und PICK: Chemische Grundlagen der Arterigenschaften der Eiweißkörper. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 12. — PELLACANI: Malys Jahresber. 1885. S. 117. — SCHITTENHELM und STROBEL: Einfluß der Jodide auf das biologische Verhältnis der Eiweißkörper. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 11, S. 102. SEEDORF (Kopenhagen): Verwendbarkeit des Jods für die Hautdesinfektion. Ber. f. d. ges. Physiol. Bd. 2, S. 352. 1920. (Referent SCHLOSSBERGER.) — SOLLMANN, TORALD: Jod, seine Wirkung auf fibröse Knoten. Chem. Zentralbl. Bd. 1, S. 20. 1920. (Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 13, p. 495. 1919.) — STEPPHUHN und TIMOFEYEW: Biochem. Zeitschr. Bd. 174, S. 80 und 90. 1926. — STEPPHUHN, O. und UTKIN: (a) Biochem. Zeitschr. Bd. 140, S. 17. 1923. — (b) Jod auf Organautolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 150, S. 165. 1924 u. Bd. 174, S. 84 u. 90. 1926. — STOKLASA: Physiologische Funktion des Jods im Organismus der Zuckerrübe. Ber. d. ges. Physiol. Bd. 20, S. 52. 1924. — STOOKEY, L. B.: Einfluß der Jodide auf die Autolyse. Malys Jahresber. 1908, S. 842. — VOLLMER, SCHMID und SEREBRJSKI: Biochem. Zeitschr. Bd. 154, S. 476. 1924. — WALTON, S.: Zitiert nach SCHADE: Jodionenkatalyse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 1, S. 102. 1905. — WECHSBERG: Einfluß chemischer Gegenreize auf die Entzündung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37, S. 360. — WEINBERG und GOY: Chem. Zentralbl. Bd. I, S. 538. 1925. — WETZEL und T. SOLLMANN: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 15, p. 169. 1910. — WIENER: Zentralbl. f. Physiol. 1905. Nr. 11.

II. Jodalkalien.

ADLER, L.: Über Jodschädigung der Hoden. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 75, S. 362. 1914. — ADLER, L. und CZAPSKI: Chemismus der Jodwirkung. Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 114, 117. — AMEUILLE und SOURDEL: Malys Jahresber. 1919. S. 182. — BERG: (a) Über den mikrochemischen Nachweis der Eiweißspeicherung in der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. 61, S. 428. 1914. (b) Spaltung des Lithiumjodids im Organismus (aus A. Heffters Institut). Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55, S. 1. 1906. — BLUMENTHAL, J. und K. OPPENHEIM: (a) Über Einfluß des Jodkaliums auf Hg-Ablagerung in der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. 36, S. 291. 1911. (b) u. HENZLIK und PRESKO: Ber. f. d. ges. Physiol. Bd. 20, S. 225. 1923. — BORUTTAU: Beiträge zur therapeutischen Jodwirkung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 18, S. 203. 1916. BORUTTAU, H.: Über das Verhalten organischer Halogenverbindungen im Organismus. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 18, S. 418. 1911. — BUCHHOLZ, JOH.: Resorption der Jodide vom Verdauungskanal aus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 289. 1917. — CAMPBELL und SONDGRASS: Jod und Cerebrospinalflüssigkeit. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 27, p. 355. 1926. — COBET, R.: Jodausscheidung im menschlichen Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 87, S. 114. 1920. — COBET und GANTER: Über Jodnatriumresorption aus Pleuraergüssen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135, S. 164. 1921. Klinik Morawitz. — DETERMANN und BRÖKING: Beeinflußt Jodeinverleibung die Viskosität des Blutes? Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 38, S. 994. 1912. DEUTSCH und FROWEIN: Untersuchungen über die Wirkung von Jodalkalien auf die Viskosität des Blutes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, S. 377. 1922. — FAUCONNET: Resorptionsvermögen der normalen und kranken Haut und Vaginalschleimhaut für Jodalkalisalbe. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 86, S. 317. 1906. (Hier auch ältere Literatur.) FREUND, H.: Über Kochsalzfiieber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 74, S. 316. 1913. — FREY, E.: Vermeidung der Nebenwirkungen bei Jodkuren. Med. Klin. 1914. Nr. 9. — GALLARD, F.: Malys Jahresber. 1899. S. 483. — GRABFIELD, ALPERS u. PRENTISS: Effect of jodides on nitrogen metabolism. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 22, p. 393. 1923. a. l. c. Vol. 25, 411. 1925. — GREENBAUM und RAJZISS: Jodausscheidung nach verschiedenen Jodverbindungen. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 30, p. 407. 1927. — GRUMME: Zur Wirkung intern gereichten Jods auf die Hoden. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 79, S. 412. 1916. — GUGGENHEIMER und J. L. FISHER: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 54, S. 114. 1926 und l. c. Bd. 58, S. 196. 1927. — HANDOVSKY: Bedeutung der Anionen usw. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 198, S. 56. 1923. — HANZLIK und PRESKO: Journal of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 21. 1923. Ref. Ber. d. Physiol. Vol. 20. 225. 1923. — HESSE, E.: Die Stoffwechselwirkung der Jodalkalien. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102, S. 63. 1924. — HILDEBRANDT, F.: Über die Wirkung des Thyrotoxins und kleinster Jodmengen auf den Stoffwechsel. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 292. 1922. — HOLLER und SINGER (Wien): Jodspeicherung im erkrankten Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 139, S. 199. 1923. — IBUKI, TSUKIO: Ausscheidung jodhaltiger Körper durch Galle und Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 124, S. 370. 1927. — JESS, FR.: Über Speicherung von Jod in Carcinomgewebe. Ber. d. ges. Physiol. Bd. 7, S. 498. 1921. — KAHN, R. H.: Fütterungsversuche mit Schilddrüse und Jod. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 205, S. 401. 1924. — KLOSE: Experimentelle Untersuchungen über die Basedow-Krankheit. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 95, S. 649. 1911. — KOLMER und LUCKE: Ber. d. ges. Physiol. Bd. 26, S. 238. 1924. — KREHL: (a) Versuche über Erzeugung von Fieber bei Tieren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 250. (b) Rat zur Vorsicht bei Gebrauch des Jods. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 2249. — KÜLZ: Können von der Magenschleimhaut Bromide und Jodide zerlegt werden? Zeitschr. f. Biol. Bd. 23, S. 460. 1886. — LEHMANN, K. B.: Notiz über Resorption einiger Salze aus dem Darm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 33. 1884. — LEWIN, C.: Cerium-Jodverbindung (Introcid) in der Therapie der Geschwulstbildungen. Med. Klin. 1924. S. 1317. — LEWIS, P. und R. KRAUSS: Jodgehalt tuberkulöser Gewebe. Malys Jahresber. 1914, S. 332. — LIEK, K.: Ist die Jodmangeltheorie des Kropfes richtig? Münch. med. Wochenschr. S. 1786. 1927. — LIFSCHITZ, SOPHIE: Jodausscheidung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 75, S. 353. 1905. — LOEB, O.: (a) Jodverteilung nach Einfuhr verschiedener Jodverbindungen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 320. 1907. (b) Über Jodverteilung in syphilitischen Geweben. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 108. 1912. (c) Zur Pharmakologie des Jods. Malys Jahresber. 1911. S. 888. (d) Über Verteilung von Jodverbindungen. Malys Jahresber. 1913. S. 1408. — MAGNUS-LEVY, A.: Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33, S. 269. 1897. — MAJERUS: Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 26. Nr. 2. — MARCIOTTA, CARMELA: Jodatwirkung. Malys Jahresber. 1916. S. 575. — MEURER u. DUGRUE: Einfluß von Jodgaben auf die Milchsekretion. Münch. med. Wochenschr. 1928. S. 249. Nr. 6. — MÜNZER, E.: Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 80 u. 83. 1898. — NARAT: Die Funktionsprüfung der normalen

Niere mit Jodkalium. Ber. d. ges. Physiol. Bd. 11, S. 105. 1922. — OSWALD (Zürich): (a) Über die Gefahren der Jodmedikation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117, S. 551. 1911. (b) Ist Jodmangel Ursache des endemischen Kropfes? Münch. med. Wochenschr. S. 1783. 1927. — PENTZOLD und FABER: Malys Jahresber. 1882. S. 258. — PETERSEN, W. F. und HUGHES: Lymphe und Jodinjektionen. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 27, p. 131. 1926. — REIJST-SCHEFFER: Malys Jahresber. 1909. S. 202. — RÖHMANN und MALACHOVSKI: Über Entstehung und Therapie des akuten Jodismus. Therap. Monatsh. 1889. S. 301. — SCHARRER, K.: Jodanreicherung der Milch durch Jodfütterung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 56, S. 677. 1927. — SGALITZER, M.: Kritische Versuche zur Beurteilung der Jodkaliumwirkung. Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de therapie. Tom. 18, p. 285. 1908. — SLAUK, A.: Jodidwirkung auf Eiweiß und Kochsalzspiegel im menschlichen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 121, S. 250. 1927. — SOLLMANN, TORALD: Das Schicksal von Jod, Jodiden und Jodaten im Körper. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 9, p. 269. 1917. — STIEGLITZ, E. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 22, p. 89. 1923. — STRAUB, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 383. 1904. — STÜBEL, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, S. 74. 1920. — TAKAMURA, M.: Jodspeicherung im Gewebe von Tumoren. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 72, S. 78. 1911. — TAPPEINER: Ergebnisse der Physiologie. 1909. S. 716. — THAUSSIG, R.: Zur Kenntnis der Gefäßwirkung des Jods. Wien. med. Wochenschr. 1902. Nr. 29. — VIESSMANN, A.: Thyreotoxikosen infolge Halkajod. Münch. med. Wochenschr. S. 131. 1925. — WELLS, GID. und HEDENBURG: Malys Jahresber. 1912. S. 695. — WEISER und ZEITSCHKE, A.: Zur Biochemie des Jods. Biochem. Zeitschr. Bd. 187, S. 377. 1927. — WETZEL und SOLMANN: Resorption des Jods durch normale menschliche Haut. Ber. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 102. 1921. — WINTERNITZ, H.: (a) Über Jodipin, Sajodin, Jodalkalien und Jodwirkung. Therap. Monatsh. 1909. S. 408. (b) Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 29. (c) Über Jodfette und ihr Verhalten im Organismus. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 24, S. 424. 1898 und ABDERHALDEN und KENTSCH: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 4, S. 716. 1907. — WINTERNITZ, R.: Zur Lehre von der Hautresorption. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 405. 1891. — WOTSCHALL: Jodgehalt des Blutes nach Jodkali und Dijodyl. Zeitschr. f. die ges. exp. Med. Bd. 54, S. 126. 1926.

Weitere auf Jod und Jodalkalien bezügliche Literatur s. auch bei BÜRGI, Handb. d. Pharmak. III. 321. 1927.

Jodbehandlung der Syphilis.

Von

WILHELM HEUCK - München.

Mit 3 Abbildungen.

Durch die moderne Chemotherapie der Syphilis mit ihrer intensiven Wirkung auf die syphilitischen Erscheinungen ist die Jodbehandlung seit Jahren nicht nur in Deutschland, sondern auch im Ausland (vgl. z. B. GAUCHER, JACQUET und FERRAND) zunehmend zurückgetreten. Man erinnerte sich ihrer im allgemeinen fast nur mehr bei sichtbaren Erscheinungen der Spätperiode oder beiluetischen Erkrankungen der inneren Organe, im besonderen bei Behandlung der Aortitis und der sog. metasymphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems; aber selbst hierbei ist die Jodbehandlung von einem Teil der Ärzte, und unter diesen vor allem von vielen Dermatologen, in einer Weise in den Hintergrund gedrängt worden, daß es wirklich an der Zeit erscheint, wieder an die ausgezeichneten Erfahrungen zu erinnern, die schon seit den 20er Jahren des vorigen Jahrhunderts von den alten Ärzten BRERA, CULLERIER, FORMEY, LUGOL, RICORD u. a. mit Jodpräparaten bei Syphilis gemacht wurden, besonders, seitdem WALLACE-Dublin 1836 an der Hand von etwa 150 Fällen für die damalige Zeit geradezu aufsehenerregende Erfolge mittels Jodkalibehandlung nachweisen konnte.

Die Gefahr, daß mit Ausbau der Hg-Behandlung, besonders seit Einführung der energisch wirkenden intermittierenden Kuren nach A. NEISSER u. a. mittels Hg-Depotpräparaten die Bewertung der Jodmedikation immer geringer werden müsse, lag auf der Hand, und es ist erklärlich, daß dann gegenüber der evidenten schnellen Einwirkung des Salvarsans — besonders in Kombination mit Hg oder Bi — auf die manifesten Erscheinungen der Syphilis der Wert der Jodtherapie noch geringer als vorher geschätzt wurde und die Anschauung sich bildete, daß das Jod doch nur „schwach symptomatisch“ auf die Syphilis einwirke und — jedenfalls für die Frühperiode — eigentlich entbehrlich sei.

Es war daher zweifellos ein Verdienst, daß gerade in den letzten Jahren doch immer wieder einmal einzelne Autoren, namentlich BUSCHKE, SCHOLTZ und seine Schüler SAHM und ALFRED HIRSCH, auch FELKE u. a. daran erinnerten, daß das Jod keineswegs nur symptomatisch resorbierend auf die Späterscheinungen der Syphilis wirke, und daß auch trotz unserer schnellwirkenden modernen Chemotherapeutica nach wie vor *Indikationen für Jodanwendung auch in der Frühperiode der Lues* beständen.

Zur *Begründung solcher Indikationen* sei auf *Versuche experimenteller und chemisch-biologischer Art* zur Aufklärung der Art der Jodwirkung zurückgegriffen.

Die ersten *experimentellen Tierversuche* zur Klärung der Art der Jodwirkung bei der Syphilis wurden von NEISSER vorgenommen; er berichtete über sie in den Jahren 1906 und 1907.

1906 injizierte er einem Affen 60 ccm Jodipin; eine Generalisierung der vorher erfolgten Luesinfektion war nicht nachweisbar. 1907 äußerte sich NEISSER, daß er über die präventive Wirkung des Jods noch kein abschließendes Urteil sich gebildet habe, doch scheine es das Zustandekommen der Syphilis verhindern zu können. 1908 berichtete er über völlige Heilung der Syphilis bei mit Lues infizierten Tieren, und zwar wie durch Atoxyl- und Hg-, so auch durch Jodbehandlung; er meinte, daß zwar auch Jodpräparate Heilung herbeiführen könnten, sie seien aber „dem Hg und Arsen gegenüber von geringerer Heilkraft“.

NEISSER hielt also offenbar nach diesen Versuchen *eine präventive und heilende Wirkung der Jodpräparate immerhin für möglich*.

TOMACZEWSKIS tierversuchsexperimentelle Versuche an niederen Affen und Kaninchen im Jahre 1909 ergaben aber, daß die Jodbehandlung keine präventive Wirkung erkennen ließ: die Affen und Kaninchen erkrankten nach TOMACZEWSKI „innerhalb der normalen Zeit, auch wenn sie vom Moment der Impfung an unter einer kontinuierlichen intensiven Jodwirkung stehen“. „Die Wirkung des Jods ist indirekt, aber nicht näher zu charakterisieren.“

Auch die späteren *experimentellen Versuche* NEISSERS an seinem Affenmaterial *in Sumatra sind für eine „präventive“ Wirkung von Jodalkalien gegenüber einem gleichzeitig gesetzten oder unmittelbar vorangegangenenluetischen Affekt nicht unbedingt beweisend*.

Bei den Versuchen NEISSERS erhielten bei gleichzeitiger Impfung 6 Tiere 5,5 g Jodnatrium subcutan, und es entstanden trotzdem bei allen sichere bzw. wahrscheinliche Primäraffekte. 4 Tiere erhielten 7 g Jodnatrium subcutan, und es zeigte sich danach bei keinem Tier eine Infektion, doch soll bei letzteren Versuchen das Impfmateriale nicht gut gewesen sein. Bei einer anderen Serie wurden 2 Tiere 4 Tage nach der Impfung mit 8,25 Jodnatrium subcutan behandelt und blieben frei von Erscheinungen, 7 Tiere erhielten ebenso 4 Tage post inf. Jodnatrium, jedoch intern, 2,95 bzw. 3,60 bzw. 3,95 g; dreimal zeigte sich ein Primäraffekt, viermal nicht. Die Jodbehandlung bei schon syphilitischen Tieren ergab 12 geheilte, 18 ungeheilte, wobei die Heilung zweimal durch positive Reinkokulation und zehnmal durch negativ gebliebene Organverimpfung festgestellt wurde. NEISSER gibt selbst an, daß die Dosen, auf das Körpergewicht des Menschen umgerechnet, — 4 g = 120 g, 7 g = 210 g, 8,25 g = 250 g — ziemlich hoch waren, meint jedoch, „daß anscheinend großen Dosen von Jodalkalien doch eine Beeinflussung des syphilitischen Virus zugesprochen werden müßte“. Die Ergebnisse dieser an niederen Affen vorgenommenen Versuche können — was auch NEISSER schon erwähnt — natürlich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden, zumal ja die Affensyphilis nach NEISSER an sich besser auf Jodpräparate reagieren soll als die menschliche, und die Versuchsergebnisse NEISSERS im Hinblick auf die inzwischen weiter ausgebaute Methodik der Impftechnik unseren heutigen strengeren Kontrollmöglichkeiten¹ doch nicht entsprechen, und ja auch Kontrollversuche mit indifferenten Stoffen von NEISSER nicht gemacht worden sind.

LOUISE PEARCE, New York, kommt auf Grund ihrer Studien über *Jodkaliwirkung bei experimenteller Kaninchensyphilis* zu der Ansicht, daß diese Syphilis durch regelmäßige Anwendung von Jodkali in 1—2 wöchigen Intervallen in ihrer Stärke und ihrem zeitlichen Ablauf geschwächt wird, und zwar mehr durch niedere als durch höhere Jodgaben.

Von tierversuchsexperimentellen Studien der Jodwirkung seien noch erwähnt die Resultate von VERA PETKOVICH-HALYETSKA (Hôpital St. Louis, Paris) bei ihren *vergleichenden experimentellen Untersuchungen* über die spirochätociden Eigenschaften von As, Bi, Hg und Jod *bei der Hühnerspirillose*.

Intramuskuläre Injektionen von 0,06—0,2 g Jod (in Öl) pro kg hatten auf die Hühnerspirillose keine Wirkung.

VERA PETKOVICH-HALYETSKA kam zu dem Ergebnis, daß danach Jod wohl keine spirochätociden Eigenschaften habe.

¹ Die Versuche NEISSERS zeigen aber m. E. doch, daß die Beeinflussung der syphilitischen Depots durch Jod, aller Wahrscheinlichkeit nach der Höhe und Konzentration der Joddosis parallel geht.

Aus den erwähnten bisher vorliegenden Untersuchungen über Jodwirkung bei experimenteller Tiersyphilis ergibt sich somit, daß ein nennenswerter „direkter“ Einfluß der Jodpräparate auf das syphilitische Virus sich einwandfrei noch nicht feststellen ließ.

Von einer Verwendung des Jods für eine Präventivkur oder eine Abortiv- bzw. Frühbehandlung der Syphilis, bei der es doch auf eine sichere und spirochätocide Wirkung ankommt, muß also wohl abgesehen werden.

Wenn aber auch eine „direkte“ virusvernichtende Wirkung eines Medikamentes einwandfrei nicht festgestellt und nach allem wenig wahrscheinlich ist, wie bei den Jodpräparaten, so läßt sich damit meines Erachtens doch noch keineswegs eine „indirekte“ spirilloicide Heilwirkung ablehnen, wie es z. B. von F. LESSER — auch beim Hg — geschieht.

Auch die souveräne und prompte klinische Beeinflussung der DE BEURMANNschen pseudogummösen Sporotrichoseknotten durch kleine und lange fortgesetzte Jodkaligaben, auf die schon GUGEROT und DE BEURMANN hinwiesen, ist ebenso wie die Abheilung der Aktinomykose eine allgemein anerkannte Tatsache. Und doch sehen wir, worauf BR. BLOCH, STEIN u. a. mit Recht hinwiesen, Sporotrichen in 15% wäßriger Jodkalilösung — auch ihre Kulturen in flüssigen, 10% Kal. jodatium enthaltenden Medien — gut gedeihen und selbst Zusätze von freiem Jod ihre Entwicklung nicht hindern. Danach kann, wie BLOCH mit Recht betont, von direkter parasitocider Wirkung des Jods keine Rede sein, aber die therapeutische parasitotrope Wirkung des Jodkali ist eben doch vorhanden und ist abhängig von der Höhe und Dauer des maximalen Jodkalispiegels im Körper, Verhältnisse, die nach BR. BLOCH zweifellos auch auf die Lues übertragen werden dürfen.

Als Beweis für das Vorhandensein einer solchen „indirekten“ parasitociden Wirkung von Jodpräparaten muß man auch wohl die von FINGER, FRÖHLICH, KYRLE und PLANNER, M. OPPENHEIM u. a. und so auch von HEUCK nach Mirioninjektionen wiederholt einwandfrei beobachtete JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion ansehen. Die Entscheidung der Frage, ob hier eine spezifisch spirillotoxische Einwirkung (HERXHEIMER und KRAUSE, THALMANN, KALB, PERUTZ, DREYFUS, ERHARDT) oder nur ein vasotoxischer Prozeß (HESSE, KREIBICH, R. MIDT, OPPENHEIM) eintritt, ist dabei vollkommen belanglos. Jedenfalls zeigt diese tatsächlich nach Jod beobachtete Reaktion, daß das Jod an den Krankheitsherd herangekommen ist und hier eine biologische Reaktion ausübt („lymphocytäre Abwehrreaktion“ BERGELS), die, als unspezifischer Zellreiz, allein schon Art und Auftreten der Reaktion und bei weiterer Medikation deren Abschwächung im WEICHHARDTSchen Sinne erklären und zur Schädigung und Vernichtung der Spirochäten führen kann.

Die in vielen Fällen nach Jodmedikation, besonders nach intravenöser Jodverabreichung beobachtete JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion berechtigt als organotrope Reaktion eine indirekte schädigende bzw. vernichtende Wirkung des Jods auf die Syphiliserreger mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

Für die „indirekte“, spirochätenvernichtende Wirkung des Jods spricht ferner auch die zuverlässig festgestellte Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion, namentlich bei älteren Luesfällen. Lange war man der Ansicht, daß die Jodtherapie auch bei noch so energischer Anwendung lediglich das produktiveluetische Gewebe, dasluetische Infiltrat, abbaue, die eigentlichen Spirochätendepots aber unberührt lasse. „Spezifisch wirkt bei der Syphilis überhaupt nur das Hg, dem Jodkalium kann man nur die Rolle des Adjuvans zuschreiben“ (BIZARD 1908). MÜHSAM (1910) betont, nie einen Umschlag der positiven serologischen Reaktion unter Jodkaliwirkung in negative gesehen zu haben, und schließt daraus, „das Jodkali beeinflusse nicht die Syphiliserreger, wohl aber die Reaktionserscheinungen, welche der Körper selber liefert“. Auch KAROWSKI, wie ferner FISCHER (zit. nach SAHM) sind auf Grund allerdings offenbar weniger Einzelbeobachtungen bei Tertiärluetikern der Ansicht, daß nach Jodkaliverabreichung die Wa.R. positiv bleibt. Ähnlich lautet die Äußerung

CITRONS (1914): „Das Jod wirkt nicht auf die Treponemen zerstörend und folglich auch nicht auf die Wa.R., oder nur so schwach, daß man es de facto nicht als Antisyphiliticum ansehen kann.“

Einer derartigen Unterschätzung der Jodwirkung bei Syphilis stehen aber nun doch die immerhin *zahlreichen einwandfreien Beobachtungen über gute und selbst schnelle Beeinflussung der serologischen Reaktion gegenüber.*

BIZZOZERO fand, daß in einer allerdings geringen Zahl der Fälle, parallel gehend mit klinischer Besserung, die Seroreaktion durch J negativ wurde. BLUMENTHAL sah zwei Fälle lediglich nach 40 bzw. 90 g J negativ werden. F. LESSER berichtete über 5 tertiäre Luesfälle, von denen 3 nach J-Verabreichung negative Reaktion zeigten. HÖHNE fand unter 6 Fällen zweimal nach 180 g J die positive Wa.R. geschwunden. ENGWER berichtete über drei Fälle von Lues, von denen zwei nach Jodnatr. (i. v.) seronegativ wurden. KLEMPERER sah bei drei Kranken mit cerebrosponaler Lues, der Dauer und Stärke der intravenösen Jodbehandlung parallelgehend, die Wa.R. allmählich negativ werden. PLANNER und KYRLE konstatierten eine Beeinflussung der Wa.R. durch intravenöse Injektionen des BENKÖschen Mirion, betonten die Provokationsmöglichkeit durch dieses Präparat und erreichten in vielen Fällen serologisch negative Reaktion. „Bei Kombination (von Mirion) mit Salvarsan blieb die negative Wa.R., wenn sie auch später erreicht wurde wie bei Hg + Salv., doch gesicherter bestehen als nach Hg + Salv.“ Nach Kombination Mirion + Salv.-Kur sahen sie unter 200 seronegativ gewordenen Fällen nur drei Serorezidive nach über $\frac{3}{4}$ Jahren.

Die zahlreichsten Beobachtungen stammen aus der SCHOLTZschen Klinik:

HIRSCH berichtete 1923 zusammenfassend über das gesamte beobachtete Material der mit positiver Wa.R. behandelten Fälle — 124 Fälle —, von denen im Jahre 1920 bereits SAHM 63 veröffentlicht hatte. HIRSCH fand, daß 58 Fälle = 47% durch die Jodbehandlung — meist JK, in einigen Fällen JNa und Mirion — negativ wurden, bei weiteren 16 Fällen = 12,9% trat eine Abschwächung der positiven Reaktion ein, und zwar bei: Fällen von Lues III in 34,7%, von Lues lat. d. Frühstad. in 47,8%, von Lues d. Spätstad. in 52,9%, von Lues lat. unbekanntes Alters in 50%, von Metalues in 58,7%. Von den 58 negativ gewordenen Fällen wurden 34 nachuntersucht, 19 rezidierten, 15 blieben negativ. Was die Dosis betrifft, so wurden: 48% negativ bei 30—100 g JK, 56,1% bei 100—200 g JK, 11% bei 200—340 g JK, so daß sich nach HIRSCH die Beeinflussung der Wa.R. ganz unabhängig von der Größe der verabreichten Dosen erwies. Es wurde dabei betont, daß sich die Mirionbehandlung weder klinisch noch serologisch gegenüber anderen Jodpräparaten als besser erwies. SCHERBER weist darauf hin, „daß es durch entsprechend lange und intensive Jodkuren allein gelingt, hartnäckige Blutreaktionen, denen gegenüber sich Hg und Neosalvarsan machtlos erweisen, negativ zu machen“.

GUSZMANN betont (1925), daß die Jodkur auf die positive Wa.R. von auffallendem Einfluß sei; er sah in seinen damit behandelten Fällen günstigen Einfluß, obschon es sich hauptsächlich um spätlatente Luesfälle handelte, bei denen bereits vorher Salvarsan und Hg meist mehrmals in Anwendung gekommen war.

JESONEK erwähnt in der Umfrage der Med. Klinik 1926, daß das Jod häufig die positive Seroreaktion beeinflusst.

HEUCK sah wiederholt einwandfrei *Provokation* einer vorher negativen, sowie Abschwächung einer vorher positiven serologischen Reaktion; speziell erwähnt er zwei Fälle von älterer Lues, in denen nach 90 bzw. 100 g JK stark positive Wa.R. negativ wurde.

Nach MARTENSTEIN und IRRGANG kommt dem Jodkali eine praktisch und theoretisch große Bedeutung auch auf den Ausfall der Luetinreaktion zu. Ihre ausführliche Behandlung dieses Themas führt, wie auch die anderer Autoren, zu dem Schluß, daß der Prozentsatz der durch Jodkali bewirkten positiven Luetinreaktion doch so hoch ist, daß vor der Bewertung der Luetinreaktion im positiven Sinn eine Jodkalieinwirkung ausgeschlossen werden muß.

Die Tatsache, daß Jodverabreichung positiven Umschlag der vorher negativen serologischen Reaktion provozieren kann, ebenso die Beobachtung, daß durch Jodpräparate, namentlich in höherer Dosierung von 100—200 g Jodkalium oder Jodnatrium oral und auch intravenös verabreicht, besonders bei Fällen älterer Lues negativer Umschlag einer vorher positiven Wa.R. zu erreichen ist, muß also nach zahlreichen Berichten der Literatur anerkannt werden. Berichte über jahrelange Dauerbeobachtung solcher Resultate liegen nicht vor, ebensowenig über Beeinflussung von Liquorveränderungen. Wenn nun auch die negative Umwandlung der serologischen Reaktion noch nichts im Sinne einer Heilung beweist,

so ist sie uns doch im allgemeinen der Ausdruck der indirekten therapeutischen Beeinflussung von Spirochätendepots vielleicht durch biologische Umsetzungen an der Reaktionszone.

Praktisch dürfte daher die Jodbehandlung bei der Lues einmal besonders da am Platze sein, wo man sich, nach dem Abbau starker Reaktionsprodukte durch Jod eine bessere Einwirkung auf die Spirochätenherde durch unsere chemotherapeutischen Antisyphilitica verspricht, wie es bei den starken Gewebsproliferationen der Fall ist, die wir ja in der Regel in der Spätperiode der Lues, bisweilen aber auch schon als Manifestationen der Frühperiode — Periostitis, Phlebitis — sehen. Weiterhin ist die Jodbehandlung angezeigt, wo im Kurenintervall nach einer beendeten Kur die Rückbildung von noch vorhandenen Reaktionsprodukten des syphilitischen Virus angestrebt wird. *Unmittelbar vor Beginn einer Kur sowie anschließend an eine beendete Kur wird somit die Jodanwendung ihren Zweck am besten erfüllen* (HEUCK).

Die Jodanwendung ist im besonderen angezeigt:

1. In der Periode der *Frühlues*: bei Sklerosen mit sehr hartem ausgedehntem Infiltrat, bei starkem sklerotischen Ödem, bei stark entzündlichen Phimosen mit hochgradiger Infiltration (Glockenschlegel), dann bei gewissen Erscheinungen der Eruptionsperiode: dem Eruptionsfieber, den syphilitischen Venenentzündungen (E. HOFFMANN, JANSON) der Sekundärperiode, wie sie von LESSER, JADASSOHN, MARKUSE, TÖRÖK und besonders von E. HOFFMANN in Form von oberflächlicher, strangförmiger oder plattenförmiger (FRIBOES) Phlebitis bzw. als akutes und subakutes nodöses Syphilid ausführlich beschrieben worden sind, Erscheinungen, die mit Vorliebe unter Begleitsymptomen von Periostitis und Polyarthrit in der Frühperiode gar nicht sehr selten auftreten, ferner bei den gleichzeitig damit bisweilen vorkommenden Formen von Myositis und Tendovaginitis. Auch bei ulcerierten Schleimhautpapeln empfiehlt E. LESSER die Anwendung des Jods. Ferner ist nach NONNE, DREYFUS u. a. in jedem Fall von Syphilis des Nervensystems, auch der Frühperiode — Neurorezidive — Jod angezeigt. Bei allen diesen Indikationen für Jodmedikation in der Frühperiode wird man es allerdings ebensowenig, wie heute im Stadium der Spät-lues, bei der Jodverbreichung allein bewenden sein lassen, sondern gleichzeitig oder nach kurzer Jodanwendung auch Hg oder Bi und Salvarsan geben.

Zu beachten ist, daß nach vorliegenden Untersuchungsergebnissen bei gleichzeitiger Verabreichung von Jod und Hg mit einer mehr oder weniger erheblich verstärkten Ausscheidung des Hg durch die Nieren zu rechnen ist, so daß im Frühstadium der Syphilis, wenn eine kräftige Hg-Wirkung beabsichtigt ist, ohne besondere Indikation (s. oben) während der Hg-Verabreichung von Jodmedikation besser abzusehen ist.

2. *Bei den Erscheinungen von Spät- bzw. sog. tertiärer Lues.* Der Abbau der gummösen Gewebsprodukte an Haut- und Schleimhäuten, an Periost und Knochen (ALBERO, DURAND, FUNFACK) läßt sich gerade hierbei schon klinisch selbst nach geringen Mengen des Medikamentes in ausgezeichneter Weise, oft staunenswert schnell verfolgen — Schwinden der nächtlichen Knochenschmerzen —, ebenso erfolgt auch der Rückgang der Gummata und der diffusen gummösen Infiltrate in den verschiedenen inneren Organen gut und mit überraschender Schnelligkeit, auch an den Sinnesorganen und dem Zentralnervensystem, selbst ohne Unterstützung durch andere Antisyphilitica. *Wirksame Jodbehandlung sollte bei Spät-lues, wie schon betont, stets unseren sonstigen therapeutischen Maßnahmen vorausgehen* oder sie verstärken, wie es auch heute der Ansicht sämtlicher Kliniker u. a. CITRON, E. HOFFMANN, JADASSOHN, SCHOLTZ, ZEISSL — s. Umfrage der Med. Klinik 1925/26 —, auch im Auslande s. GOUBEAU, GOODMAN, JACQUET und FERRAND — entspricht. Selbst bei Anwendung unserer heutigen biologischen Behandlungsmethoden

(Malaria, Recurrens) kann eine längere Vorbehandlung mit einem Mittel wie Jod, das durch Abbau der pathologischen Organveränderungen, der Granulome, die spezifischen Depots dem biologischen Erfassen in so ausgezeichnete Weise zugänglich macht, gewiß von außerordentlichem Vorteil sein. Andererseits muß man jedoch heute auf Grund der experimentellen Studien und auch der klinischen Beobachtung sagen, daß auch noch so energische Jodbehandlung keine Garantie gegen Rezidive gibt, so daß schwerlich damit allein jemand von seiner Syphilis „dauernd“ befreit werden kann (CITRON). Bei der Spätluës ist im Gegenteil nach unserer heutigen Anschauung mehrfach wiederholte, und zwar energische Jodbehandlung am Platze, jedesmal begleitet oder gefolgt von einer Salvarsankur in Kombination mit Hg oder Bi, falls nicht durch die Art der Erkrankung oder die Konstitution des Patienten besondere Vorsicht geboten ist. Es ist aber auch *deshalb unbedingt geboten, gerade bei tertiär-syphilitischen Erscheinungen Jod* oder womöglich noch Hg und Bi der Salvarsanbehandlung *vorauszuschicken, um unerwünscht starke lokale Herdreaktionen zu vermeiden*; besonders bei Leber- und Nierenaffektionen und bei allen cerebrospinalen Symptomen, speziell auch bei meningealen Reizungen und Neurorezidiven (JADASSOHN) ist diese Vorsicht am Platze. Die Möglichkeit von ausgedehnter Zerstörung an syphilitischem gummös-infiltriertem Gewebe durch solch starke Reaktionen bei unvermittelt einsetzender stärkerer Salvarsandosierung dokumentiert sich z. B. deutlich bei gummösen Infiltraten des weichen Gaumens, wo es durch Einreißen der pathologischen Neubildung in wenigen Tagen zum Verlust von Gaumenbögen und Uvula kommen kann.

Bei ungeheilter latenter Syphilis, namentlich des Frühstadiums, ist *Jodverabreichung* aber erfahrungsgemäß *auch imstande, eine negative Wa.R. in eine positive umzuwandeln*, d. h. es mobilisiert und aktiviert latente Herde. Wir verwenden daher auch

3. *Jodverabreichung als Provokationsmittel zur Aktivierung latenter Herde des Früh- und Spätstadiums*, die es für eine nachfolgende Chemotherapie — Salvarsan + Bi oder Salvarsan + Hg — vorbereitet. Besonders das Mirion soll in höherem Maße als andere Präparate die Fähigkeit besitzen, latente Herde zu mobilisieren und in der Wa.R. zum Vorschein zu bringen (FINGER, GÄRTNER, KYRLE). Auf Grund derselben Überlegung dient

4. *Jod auch als unspezifisches Reizmittel zur Unterstützung und Einleitung nachdrücklicherer Behandlung bei resistenter Syphilis des Früh- und Spätstadiums* (BOWER, CURSCHMANN, FABRY, FELCKE, E. HOFFMANN, SIEMENS, WYSOCKI). Wenn die Abheilung klinischer Erscheinungen oder der erwartete Umschlag einer positiven Seroreaktion ausbleibt, läßt sich oft mit bestem Erfolg durch Aussetzen der bisherigen Therapie und innerliche Verabreichung von Jodkali — ebenso wie durch Zittmann und roborierende Diät, eventuell auch durch Diätänderung (Rohkost) — im Sinne eines Zellreizes eine Umstimmung erreichen, die, namentlich bei nachfolgender Bi- bzw. Hg-Salvarsanbehandlung, dann zur Abheilung der vorher resistenten Erscheinungen führt. Natürlich ist damit nicht mit Sicherheit zu rechnen (Fälle von psoriasiformer Lues, W. SIEMENS). Auch hierzu soll das Mirion von besonderem Wert sein (FINGER, KYRLE).

5. Ist Jodbehandlung angezeigt, um nach der antiluetischen Behandlung zurückgebliebene Indurationen an der Stelle von Primäraffekten, Papeln, Drüsen, gummösen Indurationen im Sinne weiterer Abheilung zu beeinflussen und damit den chemotherapeutischen Medikamenten besser den Weg zu einem dort eventuell ruhenden Virusdepot zu bahnen (GOODMAN).

Was die Erfahrungen mit der Jodbehandlung bei spätsyphilitischen Organprozessen im einzelnen betrifft, so ist die hohe Wirksamkeit der Jodsalze hierbei unbestritten. Das Salvarsan übertrifft zwar an Energie der Wirkung das Jod,

sollte aber m. E. bei Spätluës ohne Leber- und Nierenfunktionsprüfung nicht so hoch dosiert werden wie bei Frühluës, und es gilt bei Spät- bzw. visceraler Luës trotz Salvarsan auch heute noch, daß es kein besseres und gefahrloseres Mittel gibt als das Jod (BUSCHKE).

Die hohe *Wirksamkeit der Jodsalze auf die gummösen Prozesse der Haut und der Schleimhaut* einschließlich der gummösen Zungenprozesse ist jedem Therapeuten bekannt, ebenso die *auf Periostitis und Ostitis*, wobei auch die ganz schweren gummösen Knochenverdickungen, wie sie an den Malleolen, besonders an den äußeren und an der Tuberositas ossis navicularis hie und da zur Beobachtung kommen (WÆLSCHS „*Pes inflammatus syphiliticus*“ — von mir wiederholt bei Tabikern gesehen —), gut von Jod beeinflußt werden.

Bei der *Syphilis maligna* erweist sich bei Häufung der Rezidive und gleichzeitigem frühen Auftreten von inneren Organveränderungen — sog. *galoppierende Syphilis* — das Jod wie bei den spätsyphilitischen Veränderungen nach dem Urteil der meisten Autoren (ROST) als *ganz unentbehrlich*, nur sind hier steigende und meist höhere Dosen notwendig (ARBERO, AZOULAY, BUSCHKE, DOEVENSPECK — tägl. intrav. Injektionen von steril. 5% JK.-Lösung —, nach CARLE, KALL, MORAWETZ bis 200 g JK; ähnliche Dosen fordern PIORKOWSKI, TOUTON, VOGEL). Außerdem ist Hg-Salv.-Behandlung gleichzeitig oder wohl besser anschließend zur Erzwingung eines Dauerresultates erforderlich (KALL — Rezidiv 14 Tage nach Heilung trotz hoher Joddosen —). Bei Auftreten von *Rupia- oder ulcerösen Formen der Haut hingegen* — *Syphilis maligna praecox* — *versagt* nach den Erfahrungen der meisten Therapeuten (E. HOFFMANN, ROST), denen ich mich gemäß eigenen Erfahrungen anschließen muß, *das Jod*.

CUBERO sah in Fällen von Syphilis maligna praecox bei interner Jod- und Hg-Verordnung und äußerlicher Anwendung von Jod-Quecksilbersalbe guten, wenn auch langsamen Rückgang. Hg- (MORAWETZ), besonders Kalomelbehandlung führen hingegen meiner Erfahrung nach in Übereinstimmung mit E. HOFFMANN gewöhnlich allein schon prompt zur Heilung, die heute ja zweckmäßig durch Salvarsan noch unterstützt wird. Darüber, ob das *Bi berufen erscheint, bei Luës maligna die Jodbehandlung zu ersetzen*, fehlen heute noch genügende Erfahrungen, wenn auch einzelne Berichterstatter (LEWO, LÉRI, RODZIEWICZ) schon prompte Abheilung nach allerdings auffallend wenigen Injektionen berichten.

Auch nach Ansicht von BUSCHKE reagieren die Fälle von Luës maligna je nach der Form auf Jod wie auf Hg ganz verschieden. Ein völliges Versagen aller Medikamente hierbei (BUSCHKE) dürfte meines Wissens immerhin doch eine Seltenheit sein. Jodismus wird bei Luës maligna auffallend häufig beobachtet, so von HECHT unter 9 Fällen siebenmal, er hält den Jodismus bei Luës maligna für ein Symptom, das auf ein Daniederliegen gewisser normaler Funktionen im Organismus hindeutet.

Was die *syphilitischen Leberveränderungen* angeht — nach v. ROMBERG etwa 16,5% der Fälle von älterer Luës (mit kaum beachteten Beschwerden oder mit solchen durch gleichzeitige Perihepatitis, Cholangitis, in der geringeren Zahl der Fälle von Ikterus begleitet) —, so ist *gerade hier die Jodbehandlung die wichtigste Medikation, die unbedingt der Salvarsanbehandlung voranzugehen hat*.

Wir wissen, daß in allen Stadien der Luës infolge derluetischen Infektion eine Krankheitsbereitschaft der Leber besteht und auch ohne auffallende klinische Erscheinungen eine Schädigung des Leberparenchyms vorhanden sein kann (SCHLESINGER). Kommt dann dazu eine Schwermetallablagerung, z. B. Salvarsan unmittelbar in größeren Dosen, während noch eine Schädigung und eine Labilität der Leberzellen besteht, so ist es verständlich, daß es hierbei durch syphilitoxische Substanzen zu schweren Funktionsstörungen der Leberzellen kommen kann, die sich in heftigen Beschwerden durch lokale Perihepatitis und hohes kontinuierliches oder intermittierendes Fieber (KLEMPERER) äußern können.

Die Gefahr einer ungünstigen Salvarsanwirkung bei sofortiger Salvarsanverabfolgung besteht in gewissem Grade schon in Fällen von Frühluës, vor allem aber bei Spätluës, bei der doch stets die Möglichkeit einer gummösen Hepatitis

sehr nahe liegt. *Bei allen Formen von Lebererkrankungen auf der Basis oder im Verlauf der Lues, auch der gummösen, ist die Jodbehandlung durchaus gut verträglich und mit der Salvarsanapplikation in vorsichtiger Dosierung zu kombinieren oder meiner Ansicht nach am besten der Hg- bzw. Bi- oder Salvarsanbehandlung voranzuschicken* (FISCHER, HOFFMANN, SCHERBER u. a.), deren Anwendung dann unter genauen Funktionsprüfungen der Leber ohne Bedenken durchführbar ist (SCHLESINGER). Gummöse Lebererkrankungen erlauben meist eine energische Behandlung; tritt aber während dieser ein Ikterus auf, so ist das Salvarsan doch besser für einige Zeit zu vermeiden (SCHLESINGER). Bei Verdacht auf akute gelbe Leberatrophie ist eine Kombination des Jods mit Salvarsan besser zu unterlassen, da sie ein zu großes Risiko darstellt. Bei interstitiellen Formen vonluetischer Lebererkrankung hat HIRSCH Bedenken hinsichtlich des therapeutischen Effektes.

Nach v. ROMBERG sind die Endstadien mit atrophischer Cirrhose naturgemäß nur selten zu bessern, dagegen sind lange Zeit hindurch oft ausgezeichnet beeinflussbar die Fälle mit gleichmäßiger Vergrößerung der Leber durch diffuse interstitielle Wucherungen, die nach v. ROMBERG allerdings nur ein Drittel allerluetischen Leberveränderungen ausmachen.

Beachtenswert ist, daß nach den Versuchen von F. BLUMENTHAL und K. OPPENHEIM die Ablagerung von Quecksilber in der Leber durch gleichzeitige Darreichung einer geeigneten Menge Jodkali verhindert wird.

Bei der Syphilis der Nieren wird von allen Autoren, auch von MUNK in seiner umfassenden Übersicht, vorsichtiges *therapeutisches Vorgehen auch mit Jod dringend angeraten*. Es kommt hierfür einmal die „akute Nephropathie“ (*Nephropathia epithelialis*) der Frühperiode in Betracht.

Und zwar wird *bei der akuten Nephropathie der Sekundärperiode* (wie sie nach der Beschreibung zahlreicher Autoren bisweilen wenige Monate nach der Infektion mit den Erscheinungen stark verminderter Harnmenge, bis zu 300 cem herab, sehr hohem Eiweißgehalt — den Berichten nach selbst bis zu 28% und mehr —, vielen Cylindern mit lipoiden Körnchen (MUNK), Ödemen, NaCl-Retention usw. auftritt), nach MUNK am besten bei salzfreier Diät, unter Hebung des Ernährungs- und Kräftezustandes bei gleichzeitigen Entwässerungsversuchen durch Digitalis — Diuretica sind nach MUNK wegen des Reizes auf die degenerierten Epithelien zu unterlassen — möglichst bald zu einer spezifischen Therapie übergegangen, und zwar zunächst zur Verabreichung von Jodkalium, aber nur in kleinen Dosen von 0,5 g pro die, da Jod stark von den Nieren retiniert wird und dann leicht Nebenwirkungen macht. Sind die Ödeme beseitigt, so ist nach MUNK neben kleinen Dosen von Jodkalium, die von mancher Seite (MOUKTAR) als wenig wirksam abgelehnt werden, auch von anderer Seite (HIRSCH, E. HOFFMANN, ZINSSER) unberücksichtigt bleiben, zur Hg-Behandlung, und zwar am besten zur Hg-Inunktionskur in geringerer Stärke als üblich — 15% Ungt. hydr. cinerei oder nur 3 g des 33% — überzugehen (GAY und VILLA FUERTE bevorzugen Novasurolinjektionen wegen ihrer guten diuretischen Wirkung, was meiner Ansicht nach aber doch Bedenken haben dürfte). Und erst, wenn die Hg-Applikation einige Zeit durchgeführt und Besserung eingetreten ist, kann Salvarsan in anfangs kleinen, dann steigenden Dosen angeschlossen werden. Über unmittelbare Arsen- bzw. Salvarsanbehandlung ohne Jod bei der frühluetischen akuten Nephropathie mit günstiger Wirkung berichten nur wenige (ARZT, BALTACEANU, ELLIOT, FIMIANI), da bei Versuchen mit unmittelbarer reiner Salvarsanbehandlung doch oft ungünstiger Verlauf dieser Nephrosen des Frühstadiums gesehen wird.

Bei den *subakuten Formen der syphilitischen Nephropathie des Frühstadiums* kann allerdings wohl Jodverordnung, die auch hier nur in den genannten schwachen Dosen in Betracht käme, außer acht gelassen werden, *ebenso wie bei älteren, nicht syphilitischen Nierenschädigungen bei frischer Lues*. Hier stehen kleine ansteigende Salvarsandosens, die durchwegs gut vertragen werden (HIRSCH und ZINSSER) im Vordergrund, eventuell mit nachher anschließender Hg-Behandlung (Schmierkur).

Bei *Nierensymptomen im Spätstadium der Lues, bei Nierengummen* mit eventuellen schweren Nierenblutungen (BOUGERHOUT, COURTE, SIRVOICZA u. a.) wird natürlich von fast allen Autoren Jodbehandlung eingeleitet mit bald folgender Neosalvarsanbehandlung (FELBER, ISAAK-KRIEGER, METSCHERSKI,

RUETE, SCHWENKENBECHER) — beide Medikamente unter Kontrolle des Ausscheidungsvermögens (ZINSSER) nur in vorsichtig steigenden Dosen, wie es vor allem auch C. HIRSCH betont.

Über Bi-Anwendung in der üblichen Dosierung in Kombination mit Jod an Stelle vorsichtiger Hg-Anwendung liegen nur wenige Erfahrungen vor, jedenfalls werden wegen Gefahr von Nekrose der Tubuli contorti nur schwache Bi-Dosierungen angeraten (BUSLEY und DROUET).

Die bei Spätsyphilis so häufigen arteriosklerotischen Nierenveränderungen mit Hypertonie, Herzveränderungen und die Amyloidveränderungen der Nieren in der Spätzeit der Syphilis sollen allerdings nach v. ROMBERG nach „jeder“ spezifischen Behandlung, also auch nach Jod, oft nur ganz unbestimmte Besserungen zeigen, die sich in nichts von den Erfolgen unterscheiden, die man auch sonst, d. h. ohne eine spezifische Behandlung durch Hebung des Gesamtbefindens und zweckmäßige Lebensweise erreicht. Es sind also Vorsicht und genaue Kontrolle angezeigt.

Noch größere Vorsicht in der Jodapplikation ist zu fordern bei Symptomen von Schrumpfnieren (GUGGENHEIMER und FISHER). Gerade bei schleichender Entwicklung einer Schrumpfniere mit positiver Wa.R., bei der nach LÖHLEIN, MUNK u. a. eine primär-syphilitische Gefäßerkrankung anzunehmen ist, wird Jod oft sehr schlecht vertragen, macht leicht schwere Nebenerscheinungen — Jodismus, Lungenödem — und man wird sich von Jod ebenso wie von anderen antisiphilitischen Mitteln nicht viel versprechen dürfen; jedenfalls hat hier auch die Jodanwendung, wenn sie überhaupt gewagt wird, genaueste Kontrolle durch Funktionsprüfungen zur unbedingten Voraussetzung. Von intravenösen Jodinjektionen wie sie PRADO empfiehlt, ist meines Erachtens bei jeder Form von Nierensyphilis unbedingt Abstand zu nehmen.

Von den Gelenkaffektionen bei Syphilitischen — nach von ROMBERG etwa 90% älterer Luesfälle — sind es besonders die in der Eruptionsperiode meist unter dem Bild eines subakuten Gelenkrheumatismus bisweilen gleichzeitig mit Periostitiden und Erythema-nodosum Eruptionen (E. HOFFMANN, JADASSOHN) auftretenden einfachen, von remittierendem Fieber begleiteten Gelenkergüsse, bzw. Gelenkreizungen (HARTTUNG) — Synovitiden — mit ihren gegenüber einem akuten Gelenkrheumatismus doch meist geringern Beschwerden, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch Jodmedikation schnell und gut beeinflusst und prompt vollkommen zur Resorption gebracht werden (HARTTUNG).

Allerdings ist das Jod auch als Heilmittel bei allen rheumatischen Leiden bekannt, und es ist durch den Erfolg für die spezifische Genese bei der noch oft unklaren Ätiologie nach KAREWSKI deshalb nichts bewiesen.

Ein Dauerresultat dürfte jedoch hier nur durch eine anschließende energische Hg- oder Bi- und Salvarsanbehandlung erreicht werden, wie sie der Forderung in der Frühperiode entspricht.

Daß auch das Bi in Kombination mit Salvarsan zu Dauererfolgen bei syphilitischen Gelenkaffektionen beiträgt, ist anzunehmen, wenn auch über die Einwirkung des Bi allein auf die frühsyphilitische Gelenkaffektion wenig bekannt ist.

Die den späteren Stadien der Lues angehörenden überwiegend oligoartikulären, in ihrem klinischen Bild außerordentlich vielgestaltigen Arthropathien, die SCHLESINGER, LASZLO u. a. zu den häufigen Manifestationen des Spätlues rechnen, die analog den tuberkulösen Prozessen mehr chronischen Verlauf nehmen und unter Destruktion des Knorpels und auch des Knochens der Gelenkenden schließlich zur Zerstörung des Gelenkes und zur Contractur führen, reagieren offenbar auf Jod außerordentlich verschieden und in verschiedenen langen Zeiträumen, indem manche schon auf Jodverabreichung allein (GESZHI, H. LANGE), zum Teil auf große Dosen, 2—3 g JK oder JNa (GUSZMANN), andere erst auf Hinzufügen einer Hg- bzw. Salvarsanmedikation (HUZAR, KEDROW, LASZLO,

SCHLESINGER) günstige Reaktionen zeigen. HARTUNG betont in seiner klassischen Abhandlung über die Gelenksyphilis mit Recht, „daß für die Allgemeinbehandlung der Gelenksyphilis der Jodgebrauch neben dem Hg unbedingt am Platze ist“, mag es sich um Erkrankungen in der Frühperiode oder mag es sich um ausgesprochene Prozesse der Spätperiode handeln, wo ebensowenig die Hg-Präparate fehlen dürfen, unter denen HARTUNG hier das Kalomel bevorzugt. SCHLESINGER kombiniert stets Jod, Hg und Salvarsan, wobei er „um schwerwiegenden HERXHEIMERSchen Reaktionen vorzubeugen“, ebenso wie andere Autoren (WYSOCKI), erst mit Jod + Hg vorbehandelt, was sich auch meines Erachtens nach als das Richtige bewährt hat. SCHLESINGER warnt bei Behandlung der spätsyphilitischen Arthropathien ebenso wie bei Organlues mit Rücksicht auf den geschwächten Gesamtorganismus vor allzu energischer antiluetischer Behandlung und hat von Bi-Präparaten im Gegensatz zu einigen anderen Autoren (P. DURAND, GASTON) dabei wenig ausgesprochenen Erfolg gesehen. Wie weit eine Restitutio ad integrum möglich ist, hängt von dem Grad der Gelenkveränderungen ab; SCHLESINGER hält aber gerade bei den spätsyphilitischen Gelenkveränderungen die Behandlung für sehr erfolgreich und bedient sich mit Vorliebe dabei der intraartikulären Jodnatriuminjektionen.

Auch bei *Blasengeschwülsten* syphilitischer Natur erwies sich Jod in Verbindung mit Hg (DREYER, ENGELMANN), ebenso in Verbindung mit Bi (MOLINA RARIGUEZ) als außerordentlich wirksam.

Bei syphilitischen *Augenerkrankungen* wird durchweg die Wirkung der Jodbehandlung gelobt. „Sachgemäße“ Salvarsantherapie schädigt zwar das Sehorgan nicht, am ratsamsten ist jedoch nach Ansicht der meisten Ophthalmologen intermittierende Hg-Salvarsanbehandlung mit zwischendurch verabreichten Jodgaben (IGERSHEIMER).

GREEF, wie auch BLANKO und BUSSY wollen in allen Fällen intensive Jodverabreichung der kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung vorausgeschickt wissen, während die meisten Autoren gerade von gleichzeitiger Anwendung des Jods, und zwar meistens in stärkerer Dosierung (BLAAUW, BUSSY, MARÍN) in Verbindung mit Hg oder Bi und Salvarsan Treffliches sahen; so BUSSY gegen alle herdförmigen Prozesse oder knötchenförmigen Affektionen, ABRAMOWICZ gegen Iritis, BLAAUW gegen Syphilom der Iris, GENET und ARMAL gegen Gummien der Aderhaut bei frischer Lues, ROSENSTEIN (intramuskuläre Mirioninjektionen) gegen Keratitis parenchymatosa, Iritis, Chorioiditis, E. DE LA VEGA bei fortschreitender Atrophie nicht entzündeter Iris nach Chorioiditis syphilitica, BLANKO bei syphilitischen Veränderungen am Augenhintergrund, SICHEL bei halbseitiger Blindheit auf luetischer Basis. Offenbar sind die Ansichten darüber noch verschieden, ob man bei luetischer Chorioiditis, Retinitis und Neuritis optica das Hg dem Jod vorziehen oder neben aufsteigenden Joddosen noch Hg-Salvarsanbehandlung einleiten soll, wie es in vorsichtiger Anwendung heute doch wohl die Mehrzahl der Kliniken tut, während bei Übergang der Neuritis optica in Atrophie doch wohl gemäß dem Rat der meisten Kliniker von einer Hg-Kur unbedingt abzuraten ist, da danach nicht selten ein Vorwärtsschreiten der Atrophie beobachtet wird. Über auffallend günstige Beeinflussung bei Netzhautentzündungen und fortschreitender Nervenatrophie besonders nach Jodbehandlung, aber auch neben anderer spezifischer Behandlung, berichtet eine Reihe von Autoren: AUBRY, BALIÑA, GREFF — Lipojodininjektionen —, MARÍN, GIFFARD u. a., während völligen Mißerfolg bei beiderseitiger syphilitischer Sehnervenentzündung BUSSY und GATE sahen. Luetische Konjunktivalerscheinungen bessern sich auf Jod oft rasch infolge Abscheidung des Jods durch die Tränendrüsen (ПІСЬК).

Wenn bei Neuritis optica Jod gegeben wird, soll es nach den praktischen Erfahrungen am besten nur in großen Dosen gegeben werden (RICK).

Die Nebenerscheinungen am Auge nach Jodverabreichung sind allerdings oft unangenehm: Starke Jodacne, heftige anhaltende Jodconjunctivitis, leichte Entzündungssiritis usw., und erfordern ein vorübergehendes Absetzen des Jods, jedenfalls braucht aber auf vorübergehende Jodconjunctivitis bei Verabreichung großer Joddosen keine Rücksicht genommen zu werden.

Auch im *Bereich der Oto-Rhino-Laryngologie* wird bei *syphilitischen Veränderungen, besonders am Labyrinth, das Jod* von einer sehr großen Anzahl von Klinikern (s. Arbeiten von BLANCHARD, COLARD, ESCH, GALAND u. a.) durchweg vor Anwendung der anderen spezifischen Mittel *warm empfohlen*.

„Bei den *gummösen Affektionen der Schleimhaut der oberen Luftwege* erweist sich das Jod oft als das am *promptesten wirkende Mittel*.

Z. B. gebe man bei *einem erweichten Gumma des harten Gaumens*, das kurz vor der Perforation steht, zunächst *sehr große Dosen Jodkali*, und es wird auf diese Weise oft noch gelingen, die schon unmittelbar drohende Perforation abzuwenden“ (G. FINDER). Dasselbe habe ich gefunden bei *gummöser Infiltration des weichen Gaumens*, wo durch fortschreitenden Zerfall auch die Uvula gefährdet ist, hier ist meines Erachtens, wie bereits vorher erwähnt, „*unmittelbare*“ *Salvarsananwendung unter allen Umständen kontraindiziert*.

Bei der *Lungensyphilis*, sowohl in der Form der Gummiknoten wie in der Form der chronischen Pneumonie, leistet die Jodbehandlung, der Salvarsanbehandlung vorausgehend oder mit ihr kombiniert, Ausgezeichnetes; Hg ist zu widerraten. „Durch eine antisymphilitische Kur kann hier eine an Heilung grenzende Besserung erzielt werden“ (F. v. MÜLLER).

Ganz unentbehrlich erscheint uns aber heute die *Jodverabreichung zur Beeinflussung der syphilitischen Erkrankungen des Gefäßsystems, der organischen Herz- und Aortenerkrankungen*.

Sie sind nach v. ROMBERG in etwa 70,9% aller Fälle von visceraler Lues und 15,5% aller Fälle von Gefäß- und Aortenerkrankungen zu finden und veranlassen durchschnittlich 21,9 Jahre nach der Infektion die ersten klinischen Störungen¹. Auf deren Bedeutung und Häufigkeit sind die Ärzte gerade in den letzten Jahren immer wieder hingewiesen worden — unter Betonung, daß zwar abgelaufene Prozesse auch heute nur selten beeinflussbar sind, daß wir aber sehr wohl noch im Fortschreiten begriffene Prozesse zum Stillstand bringen können, so daß auf die Frühdiagnose — serologisches Ergebnis, Röntgenbefund — der allergrößte Wert gelegt werden muß.

In 20,5% der Fälle tertiärer Lues fand v. ROMBERG *Schädigungen des Herzmuskels* mit entsprechenden subjektiven Erscheinungen von Arrhythmie mit zunehmender Schwermüdigkeit, Unruhe, Schwindelgefühl usw. *In den Frühfällen dieser Krankheitsgruppe sah er unter Jodkali, aber auch unter spezifischer Behandlung mit Salvarsan* Extrasystolen, Galopprrhythmus, Schweratmigkeit, Cyanose *auch nach monatelangem Bestand rasch und scheinbar spurlos zurückgehen, wohingegen bei ausgebildeter Herzinsuffizienz mit allgemeinen Kreislaufstörungen eine spezifische Kur nach v. ROMBERGS Ansicht besser unterbleibt*.

Bei Erkrankungen der Aortenklappen, bei Coronarveränderungen mäßigen Grades und bei Aortenaneurysma läßt sich der Einfluß einer spezifischen Kur oft schon sehr bald durch Besserung der Beschwerden feststellen, z. B. Nachlassen der stenokardischen Anfälle, der Heiserkeit bei Recurrensschädigung usw.

Man muß hierbei meines Erachtens doch wohl heute die Ansicht der maßgebenden Internisten (HOFFMANN, v. MÜLLER, v. ROMBERG) anerkennen, daß bei *Aortenlues von ausschließlicher Hg-Behandlung*, von der noch am ehesten die vorsichtige Hg-Schmierkur in Frage kommt, trotz mancher gegnerischen Äußerungen *kein großer Nutzen im allgemeinen zu sehen ist*, eher bisweilen Schädigungen — z. B. der Nieren bei arteriosklerotischen Patienten —. Es besteht hingegen meistens eine gute Salvarsantoleranz, wenn man sich unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes — Regelung der ganzen Lebensweise

¹ Die von verschiedenen Seiten vertretene Anschauung, daß seit der energischen Frühbehandlung von seiten der Dermatologen und besonders seit der Salvarsanära die Aortitis erheblich zugenommen habe, ist bereits von mir (Münch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 35), zum mindesten nicht als allgemein gültig, abgelehnt und darauf hingewiesen worden, daß jedenfalls nach dem Obduktionsmaterial des Krankenhauses München-Schwabing (Prof. OBERNDORFER) ein auffallender Rückgang der Aortitisbefunde unter den Lues-Sektionen seit der Vorkriegszeit von mir festgestellt ist, der bei Männern über 31%, bei Frauen etwa 10% beträgt, und daß wir meines Erachtens die Fälle von Aortenerkrankungen, die unter Einwirkung unserer energischen mit Salvarsan kombinierten Kuren auftreten könnten, doch erst zu erwarten haben.

(v. ROMBERG) —, vorausgesetzt, daß keine Herzinsuffizienz besteht, und Leber- und Nierenprüfung es gestatten, vorsichtig mit kleinsten Dosen einschleicht. Zu beachten ist, daß v. ROMBERG in der Hälfte der Fälle von begleitender Arteriosklerose auch arteriosklerotische Schrumpfnieren feststellen konnte.

Es stimmen wohl alle Kliniker darin überein, daß neben der Salvarsanapplikation von einer Jodmedikation die günstigste Wirkung auf denluetischen Gefäßprozeß zu erwarten ist. Auch bei stärkeren Graden von Aortenaneurysmen, bei denen Salvarsan gar nicht oder nur mit Bedenken (Drucksteigerung) unter allergrößter Vorsicht gewagt werden kann, läßt sich durch periodisch immer wiederholte wochenlange Jodverabreichung allein doch oft noch überraschende Besserung der Beschwerden und bisweilen auch Stillstand erreichen.

Wenn man nun auch mit Jod (nach v. ROMBERG täglich 3,0 Kal. jodat. oder Sajodin oder 2,0 Jodipin in Tabletten à 0,2 ungefähr 8 Wochen hindurch fortgesetzt, nach einem Monat Pause Wiederholung) ebenso wie bisweilen mit Hg in einzelnen Fällen vorzügliche Besserung bei Aortitis mal erreichen kann, so sind doch die meisten Autoren — vor allem HUBERT, LENZMANN, F. v. MÜLLER, v. ROMBERG, WEINTRAUD — der Ansicht, daß diese Wirkung des Jods viel zu langsam ist und sich bei längerer Beobachtung als zu schwach und meist nicht nachhaltig genug erweist, ferner auch, besonders in Süddeutschland wenigstens, wegen der Gefahr einer Jod-Basedow provozierenden Wirkung häufig Bedenken begegnet, so daß schon deswegen die Salvarsanbehandlung die Jodbehandlung immer mehr verdrängt hat, soweit nicht erstere sich als undurchführbar erweist.

Es entspricht aber wohl der allgemeinen Erfahrung, wenn v. ROMBERG darauf hinweist, daß in der Regel trotz der oft auffallenden Besserung der Beschwerden und des Gesamtbefindens kein entsprechender Rückgang der örtlichen objektiven Veränderungen festzustellen ist, weder bei einfacher Erweiterung der Aorta noch bei sackförmigen Aneurysmen. SCHOTTMÜLLER urteilt allerdings optimistischer; er ist der Ansicht, daß Fälle im Anfangsstadium in klinischen Sinne wohl aushellen und auch schwerere Formen mit Wandschädigung zum Stillstand kommen können und sogar noch besserungsfähig sind; er ist, wie bei Spätluetes überhaupt, so auch bei luetischen Gefäßerkrankungen im besonderen, der Ansicht, daß in Fällen, in denen wegen Spätluetes oder Syphilisverdacht früher nur Jod gegeben wurde, eine über Jahre — wenigstens 2—3 Jahre — fortlaufende Jod-Hg-Salvarsanbehandlung am Platze ist, wobei er neben Salvarsan auch auf intensive Hg-Behandlung Wert legt und nach Abschluß der Salvarsankur für 1—2 Monate Jodkalium verabreicht. Trotzdem nun heute eine zunehmende Neigung besteht, sich bei der Lues des Gefäßsystems nicht auf die Jodverabreichung allein zu verlassen, sondern, unter Ausschluß des Hg lediglich oder vorwiegend mit Salvarsan kombiniert zu behandeln (BERGER, BRUHNS, GRASSMANN, HERDER, MOCK, PULAY), so zeigen doch manche Veröffentlichungen, daß andere Autoren außer mit Jodmedikation doch auch noch stets — mit oder ohne Einbezug des Salvarsans — mittels Hg behandeln (COMMATI, COTTON, DENECKE, FIESSINGER, HERBERT, HERDER, LEWIN, LONCOPE, PRIC, REINHOLD, RESCH-TÖLZ, ROSENTHAL, SCHLESINGER, SCHRUMPF, STADLER, STERNBERG, VAGUES und LAUBRY).

Es unterliegt wohl gar keinem Zweifel, daß bei der Aortitis die Jodbehandlung nicht genügt, und erst seit Anwendung des Salvarsans von wirklichen Erfolgen die Rede sein kann, so daß eine neuzeitliche Stellungnahme zur Behandlung der Aortitis mehrere Salvarsankuren (nach L. BRAUN und SCHLESINGER bis zu 3 g, nach ROMBERG, SCHOTTMÜLLER bis zu 5 g) vorsieht. Zwischendurch, bzw. als Einleitungskur, wird von einem Teil der Autoren (BRUHNS, SCHLESINGER, SCHOTTMÜLLER u. a.) gerade hier energisch mit Bi und Jod behandelt, wobei dem Jodnatrium vor dem Jodkalium der Vorzug zu geben ist (wegen der herzscheidenden Wirkung des Kaliums) und Hg nach ihrer Ansicht besser weggelassen wird, da es ältere Patienten schlechter vertragen sollen, während manche Autoren (so besonders F. v. MÜLLER) gerade mit Rücksicht auf eine andere gleichzeitige viscerale Lues die Kombination mit Hg (besonders Hg-Schmierkur), Intaktheit der Nieren vorausgesetzt, bei solchen Patienten ganz besonders empfehlen.

LENZMANN weist mit Recht darauf hin, daß eine HERXHEIMERSche Reaktion, die eine bedenkliche Verengerung der Coronararterien an ihren Abgangsstellen mit hochgradigen

Beschwerden herbeiführen könne, wie es LENZMANN und CITRON berichten, *unbedingt vermieden werden müsse*. In schwereren Fällen sollte man vielleicht doch, grundsätzlich nur vorsichtig mit längerer Jodbehandlung beginnend, erst nachher Salvarsan in ganz kleinen Dosen anschließen (GÖRL und VOIGT).

Beobachtung der Einwirkung der Jodmedikamente auf die Zusammensetzung des Blutbildes bei Syphilis ergab an der Hand quantitativer und qualitativer Untersuchungen des Blutes *nach längerer Jodverabreichung progressives Anwachsen des Hämoglobinwertes und Vermehrung der Erythrocyten bei Zunahme des Körpergewichtes* (PERGOLA).

Hinsichtlich der Jodwirkung auf den Kreislauf und speziell auf den Blutdruck fand BIX eine dauernde Blutdruckherabsetzung bei Luetikern, Hypertonikern.

Dies hatte vor ihm tierexperimentell ZWINTZ bei Kaninchen, BUCHHOLTZ bei Konzentration des Blutes bis auf etwa 1% gefunden, eine Beobachtung, der das neue synthetische Jodpräparat *Jobramag* (FRENIGER) bei Fällen von Arteriosklerose, Angina pectoris und Mesaortitis Rechnung zu tragen sucht.

A. LEHNDORFF, dessen Mitteilungen nicht unwidersprochen blieben (siehe BUCHHOLTZ, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 82, S. 532), fand nach Jodverabreichung eine *Erhöhung des Schlagvolumens beider Herzkammern, damit Beschleunigung der Strömungsgeschwindigkeit und dadurch eine Besserung hinsichtlich der Durchblutung der Organe*, da ja gerade auf der mangelnden Durchblutung der Organe die funktionellen Störungen, solange sich noch keine irreparablen organischen Veränderungen etabliert haben, beruhen sollen.

GERHARD SAHLI und BLOOM (Klinik SAHLI), wie auch DIRSCH und FROWEIN, sowie LEHNDORFF und BRUNO NIKAU halten die *Herabsetzung erhöhter arterieller Widerstände und dadurch Senkung eines erhöhten Blutdruckes durch Jod für erwiesen*, was neuerdings auch GUGGENHEIMER und FISHER tierexperimentell bestätigen konnten, die *nach intravenöser Einverleibung „geringster“ Jodmengen im Bereich der Kranzgefäße wie auch im Gebiete der peripheren Gefäße direkte vasodilatatorische Jodwirkung, damit deutliche Steigerung der Durchströmungsgeschwindigkeit und deutliches Sinken der registrierten Blutdruckkurve feststellen konnten*. Das wollen zwar schon ältere französische Autoren beobachtet haben, die vasodilatatorische Wirkung wurde aber von anderen (O. MÜLLER und INADA) bestritten, die, ebenso wie HERMANN EPHRAIM, nach längerer Jodzufuhr Abnahme der Viscosität des Gesamtblutes feststellten und als Folge davon ein erleichtertes Durchströmen der Capillaren annahmen¹. v. ROMBERG hat als erster die Ansicht ausgesprochen, daß die Wirkung der Jodide bei gewissen Gefäßleiden möglicherweise auf Herabsetzung der Viscosität beruht. Bemerkenswert ist, daß nach den tierexperimentellen Untersuchungen von GUGGENHEIMER und FISHER die gefäßerweiternde Wirkung an den Coronargefäßen nur dann eintrat, wenn die Konzentration des Jods in der Durchströmungsflüssigkeit minimal war, die untere Grenze der vasodilatatorischen Wirkung wurde von GUGGENHEIMER und FISHER bei einer Jodverdünnung gefunden, die etwas oberhalb des normalen Jodgehaltes des menschlichen Blutes war. Joddosen von 15–30 mg täglich, verteilt auf 3–6 Einzelgaben sollen angiospastische Zustände z. B. in Fällen von schwerer Angina pectoris ebensowenig zu beeinflussen vermögen, wie höhere Dosen von 0,2–0,3 g pro die.

Über Immunsbstanzen des Organismus berichtete DOHI 1909, daß im Anschluß an Jodinjektionen (ebenso wie nach Injektionen von Hg und Arsen)

¹ Die von HERMANN EPHRAIM nach 14 tägiger Jodbehandlung bei Arteriosklerotikern auch nachgewiesene *Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen* — die auch wir während der Jodbehandlung wiederholt feststellten — wurde als Bestätigung der MÜLLER-INADAschen Annahme einer Herabsetzung der Viscosität des Blutes aufgefaßt. Das Blut wird also durch die Jodtherapie leichter flüssig, aber nicht verdünnt. Die von HUCHARD angenommene Gefäßerweiterung hat sich nicht bestätigt (ROMBERG, S. 666).

die *Hämolyse* des Kaninchenserums nach vorübergehender Abnahme im Verlauf von 8—13 Tagen *Zunahme* zeigen und schließlich sogar die ursprüngliche Höhe übertreffen.

Die eminente *Wirkung der Jodverabreichung* auf die *syphilitischen Veränderungen des Nervensystems* sind wohl allgemein anerkannt, und auch die Bewertung der Salvarsanbehandlung für die Lues des Zentralnervensystems hat die Jodbehandlung hier nicht verdrängen können, so daß sie hier eigentlich nicht aus der Mode gekommen ist. NONNE betont z. B. ausdrücklich, daß die Überlegenheit des Salvarsans bei Behandlung des Zentralnervensystems gegenüber Jod (und auch Hg) bisher noch nicht erwiesen sei.

NONNE verabreicht nach 1 oder 2 Wochen Schmierkur am Badetag jedesmal Neosalvarsan (Gesamt-Dosis 4—5 g) und im Intervall bis zur nächsten Kur 3 Monate hindurch Jod in irgend einer Form, ebenso im Intervall zwischen den weiteren Kuren.

Auch hierbei gilt *allgemein die Ansicht, daß die Jodbehandlung zweckmäßigerweise der Behandlung mit anderen antisymphilitischen Mitteln, um Reaktionen am Zentralnervensystem zu vermeiden (CITRON), vorzuzugehen hat, und daß bereits allein durch das Jod eine Besserung der klinischen Erscheinungen vor Einsetzen eines weiteren Antisyphiliticums zu beobachten ist (H. MAYER).*

Bei *Neurosyphilis, der sog. larvierten Nervensyphilis (PLAUT) und der klinischen Form der cerebrospinalen Lues empfehlen Jod: ADAMS BAYER (Jodival), BIACH (Aljodan besonders bei Tabikern), DREIFUSS, HARRISON, HENNEBERG, POLLAND (Jodprotämine), RODRIQUEZ, der auch bei Opticusatrophie Jod bewährt fand und hervorhebt, NONNE, der das Schwergewicht nach wie vor auf Jod und Hg legt, PURVES und STEWARD, ferner ADAM, der ebenso wie FELDMANN und PERKEL sofort mit Hg und Jod gemeinsam behandelt wissen will, GOLDSCHIEDER, der Jodbäder zur Unterstützung der Schmierkur fordert, KREBS, SCHLÜCHTERER, die besten Erfolg der Jodbehandlung neben kombinierten Kuren bei luetischer Hemiplegie des Frühstadiums sahen, ebenso wie VALLEJO-NAGERA-RODRIQUEZ; ferner empfehlen FELDMANN und PERKEL, sowie COHEN 10% Jodkalilösung — 50 ccm —, die sie intravenös verabreichen, PLAUT, der bei Spätformen der Erkrankungen des Z.N.S. während der Behandlungspausen Jod verabreicht wissen will, WEIGELDT, die auf Jodbäder bevorzugt, TREUPEL, der bei beginnenden Tabes und Paralyse Salvarsan- und Hg-Kuren abwechselnd mit Jod verordnet, STOKES (JNa intravenös), H. SCHMIDT, der RICORDSche Lösung (Hg-Jodkali) intern verordnet, SCHRAMM, der PREGLSche Lösung am Hinterhaupt in den Sinus spritzt, ELLIS, HOMER sowie RAUSCHMANN und SWIFT, die auf Jodbäder, KOROLKOFF, H. MAYER, MERCY, die auf intramuskuläre Jodipininjektionen Hauptwert legen, ferner HAGELSTAMM, auch FARNELL, der 10% hypertonische Jodnatriumlösung intravenös gibt, um schnellere Herabsetzung des intracerebralen Druckes zu erreichen, HENRY COHEN, COLLINS, DOEVENSPECK (intravenös Jodkali) u. a.*

Was nun die *praktische Handhabung der Jodtherapie* betrifft, so ist die erste Frage die der eigentlichen *Dynamik der Jodwirkung*. Hierzu fehlen aber heute noch die notwendigen pharmakologisch-physiologisch-experimentellen Grundlagen, und wir sind letzten Endes immer wieder noch auf Hypothesen angewiesen, von denen man z. B. die von JOSEF SCHUMACHER¹ dargelegte akzeptieren könnte, daß bei der Jodmedikation durch besondere, von den Zellkernen ausgehende oxydierenden Einflüsse aus den jodhaltigen Verbindungen Jod abgespalten wird, und dieses sich zu Jodoform umsetzt, das wiederum aller Wahrscheinlichkeit nach in statu nascendi mit den Lipoiden und Lipoidweißverbindungen in chemische Verbindung tritt, eine Auffassung, für die nach SCHUMACHER die Beobachtung spricht, daß nicht nur bei Lues und Tuberkulose sondern auch beim Carcinom, da wo größere Anhäufung von Lipoidverbindungen nachgewiesen sind, Jod in erhöhtem Maße gespeichert werden soll.

Wesentlich für die Frage der Dynamik der Jodwirkung scheint mir die neuerdings immer mehr beachtete Affinität unserer Chemotherapeutica gegenüber dem Bindegewebsapparat und die Auffassung, durch unsere Chemotherapeutica sicherer auf die Mobilisierung und Funktion der Bindegewebsabkömmlinge

¹ Dermatolog. Zeitschr. Bd. 84.

im Kampfe gegen Infektionserreger einwirken zu können, besonders da, wo es möglich ist, das Chemotherapeuticum in entsprechender Menge an den Lokalisationsstellen der Infektion und dem umgebenden mesenchymalen Granulationsgewebe zu konzentrieren, wie das z. B. R. STEPHAN¹ für den Acridin-farbstoff nachwies. Die Erfahrung zeigte, daß die Kurve des Kongorot- oder Trypanblaugehaltes im Blutplasma — wobei bei Gesunden 1 Std. nach intravenöser Injektion von 10 ccm 1%iger Kongorotlösung 30% des Farbstoffes im Blut zurückbleibt — uns ein Urteil über die Funktion des retikulo-endothelialen Apparates abgibt.

Auch der Effekt der „Salvarsan“-behandlung scheint nach den Befunden von SAXL, DONATH und KRITSCHESKY in enger Abhängigkeit vom Zustande des Retikuloendothelapparates zu stehen, WILENSKY konnte ja bei Injektion von 10 ccm 1%iger Kongorotlösung 30 Minuten nach intravenöser Salvarsanverabreichung starke Verlangsamung der Farbstoffausscheidung aus dem Blute konstatieren.

Die an unserer Klinik vorgenommenen Versuche, mittels Kongorot die Funktionsprüfung des Retikuloendothelapparates vor und nach Jodverabreichung vorzunehmen, ergaben bestehende Kurven (Abb. 1).

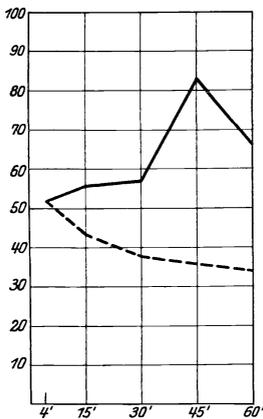


Abb. 1. Kongorotkurve im Plasma beim normalen --- und beim mit Jodkali vorbehandelten — Menschen.

Auf der gestrichelten Linie ist der normale Verlauf der Kongorotausscheidung von 4–60 Minuten nach intravenöser Injektion von 10 ccm 1% Kongorotlösung eingetragen, geprüft durch quantitative Bestimmung des Kongorots im Plasma mittels des BÜRKERSCHEN Colorimeters. Der größte Teil des Farbstoffes wird vom retikuloendothelialen Apparat fixiert, so daß langsam fallend immer weniger zur Ausscheidung kommt; nach dreitägiger Jodverabreichung — Jodkali per os 10,0 : 200,0 3 mal tgl. 1 Eßlöffel — ist, wie die schwarze, kontinuierliche Linie zeigt, der Retikuloendothelapparat durch Jod blockiert, so daß namentlich nach Ablauf von 30' ein starker Anstieg des Kongorotgehaltes bis 83% erfolgt, gekennzeichnet durch höheren Farbstoffgehalt im Blutplasma. Danach ist die Annahme bestätigt, daß ein beträchtlicher

Teil des Jods auch bei oraler Verabreichung den retikuloendothelialen Apparat passiert und daß höchstwahrscheinlich doch ein wesentlicher Teil der Jodwirkung über den Weg des retikuloendothelialen Apparates geht.

Dieselbe Ansicht äußert an der Hand ihrer experimentellen Studien bei der Kaninchensyphilis auch LOUISE PEARCE.

Die lange Zeit geübte, doch rein empirische Medikation des Jods ist aber durch neuere Studien in den letzten Jahren auf eine etwas exaktere Basis gestellt worden: Einmal speziell die Jodtherapie bei Gefäßerkrankungen namentlich durch die schon vorher erwähnten experimentellen Ergebnisse über den Einfluß des Jods auf Herz und Gefäßsystem an der Hand von Durchströmungsversuchen am isolierten Katzenherzen², wodurch — was für beginnende Arteriosklerose und funktionelle Gefäßstörungen bedeutsam ist — experimentell der Beweis einer direkt vasodilatatorischen Gefäßwirkung des Jods bei minimalster Dosierung erbracht wurde. Andererseits die gerade für die Luestherapie grundsätzlich wichtige Frage des Jodstoffwechsels durch die experimentellen

¹ R. STEPHAN: Über den Wirkungsmechanismus des Trypaflavins. Med. Klinik 1921. Nr. 17, S. 492.

² GUGGENHEIMER und FISHER: Med. Klinik. 1927.

Arbeiten über Resorption und Wirksamkeit der Jodpräparate (BORUTTAU, BUCHHÖLZ, VEIL und STURM, WINTERNITZ, WOTTSCHALL u. a.).

Von ganz prinzipieller Bedeutung ist hierbei ja schon seit langem die *Frage, ob anorganische oder organische Jodverbindungen den Vorzug in der praktischen Anwendung verdienen* — eine Frage, die, wie BORUTTAU richtig sagt, durch die chemische Industrie mit ihrer Überproduktion und ihrer überstürzten einseitigen Empfehlung der Vorzüge von neuen Jodverbindungen unter Ablehnung von älteren zu einem direkten „Jodkrieg“ angewachsen ist, der dem Praktiker jedenfalls vielfach eine klare Übersicht allmählich ganz unmöglich gemacht hatte. *Im Vordergrund des Interesses* stand hier stets

1. *die Frage der besseren Jodresorption,*
2. *die der Jodspeicherung,*
3. *die der Organotropie,*
4. *die der Schädlichkeit der Jodverbindungen.*

Während einige Autoren (ERLENMEIER und STEIN, MATTHIEU u. a.) nur von der Anwendung der Jodalkalien sich ausreichende Wirkung versprechen, und die organischen Jodpräparate als zu schwach wirkend verurteilen, wurde von anderer Seite als Vorzug der organischen Jodpräparate gepriesen, daß sie unangenehme Jodismuserscheinungen vermeiden und mit geringerer Joddosierung dasselbe erreichen, wie bei Verordnung von Jodalkalien in höherer Dosierung. *Als wichtigster Punkt bei der Wahl eines Jodpräparates erschien stets die Frage der Jodresorption und Jodausscheidung.* Von besonderem Interesse sind hier die *grundlegenden neueren Arbeiten von VEIL und STURM, sowie die von WOTTSCHALL über vergleichende Untersuchungen des Jodblutspiegels, der Jodresorption und der Jodausscheidung nach Jodiden, speziell Jodkali einerseits, und organischen Jodpräparaten, speziell Thyreojodin (VEIL und STURM) bzw. Dijodyl (WOTTSCHALL) andererseits.* Als Durchschnittswert des physiologischen Blutjodspiegels wurden von VEIL und STURM 12,88 γ % gefunden, wobei der Annahme nach der „anorganische“ Anteil vom Blutjod der Ernährung entstammt und der „organische“ Jodgehalt als Schilddrüsenjod hypothetisch gedeutet wird. Die Resultate der Untersuchungen von WOTTSCHALL stimmen hierin mit denen von VEIL und STURM und BUCHHOLTZ überein. JANSSEN fand einen Normalwert von 10,0—16,2 γ %, MAURER und DIETZ zwischen 4,2 und 15 γ %, und der erste der beiden letzteren sah während der Menses sowie im letzten Drittel der Gravidität einen Anstieg des Blutjodspiegels, der evtl. auch bei der Jodtherapie in diesen Stadien zu berücksichtigen sein dürfte.

Hinsichtlich der Resorption des Jods ist nach den heute vorliegenden Ergebnissen (HEFFTER, MEHRING, METZGER u. a.) anzunehmen, daß *alle Jodpräparate im wesentlichen durch die Duodenalsaftwirkung Spaltung und Resorption erleiden.* Nach der *Einnahme* von Jodalkalien passiert auch gemäß experimenteller Tierversuche (L. METZGER) die *Hauptjodmenge* unter normalen Verhältnissen größtenteils unresorbiert den Magen und gelangt *in den obersten Partien des Dünndarms, im Duodenum, sehr schnell zur Resorption.*

Gelegentlich können organische Jodpräparate, wenn auch in geringer Menge, bereits im Magen derart verändert werden, daß anorganisches Jod schon unmittelbar hinter dem Pylorus nachgewiesen werden kann — bei Sajodin z. B. von METZGER nachgewiesen —, besonders wenn eine unerwünschte Reizwirkung auf die Magendrüsen sich eingestellt hat (METZGER).

Es ist nachgewiesen, daß es sich *bei der Wirkung der Jodalkalien nur teilweise um direkte Salzwirkung des Jodwasserstoffions handelt, teilweise hingegen auch um „indirekte“ Wirkung, nämlich um Steigerung der Wirkung des Schilddrüsensekrets, nachdem das zugeführte anorganische Jod in den Geweben in feste organische Verbindungen übergeführt worden ist, so in der Schilddrüse, wo wir*

es als Jodothyryn (BAUMANN) bzw. als Jodthyreoglobulin (OSWALD) wieder finden.

In Blut und Leber konnte LOEB bei Hunden nach längerer Verabreichung von Jodalkalien Jod in organischer Bindung nachweisen. Die in der Schilddrüse gespeicherte Menge hängt nach KOCHER von individuellen Verhältnissen und auch von pathologischen Zuständen des Organs ab. HUNT und SEIDEL (zit. nach HEUBNER) sahen allerdings durch gleiche Dosen von anorganischen Jodsalzen und organischen Jodverbindungen die indirekte, durch Jodothyryn ausgeübte Wirkung stärker auftreten.

Auffallend und von Interesse ist nun, daß nach den Untersuchungen von VEIL und STURM die Zufuhr von Jodalkalien bei Erhöhung des anorganischen Teils des Jodspiegels eine Herabsetzung des organischen Blutspiegels bewirkt.

Hierfür wird ursächlich nach VEIL und STURM entweder eine Steigerung der renalen Ausscheidung der organischen Blutkomponente oder ein verminderter Nachschub von organischem Jod aus der Schilddrüse ins Blut (Sekretstauung BREITNERS) angenommen. Von den organischen Verbindungen werden einige, z. B. Sajodin nach METZGER, wie schon erwähnt, in geringem Grad schon im Magen, sonst im Duodenum als anorganisches Jod reaktionsfähig gemacht, während bei anderen, z. B. Jodipin, nach METZGER im Magen und Duodenum Jod nie in anorganischer Bindung frei wird, und wieder andere anorganisch-organische Jodverbindungen, wie das Jodocithin (nach NEUBERG) ausschließlich erst im Darm resorbiert werden. Die organischen Jodverbindungen, die den Magen unresorbiert passieren, und erst im Darm zur Spaltung kommen, haben klinisch wohl den Vorteil, daß sie jede intensivere Magenreizung vermeiden, während die anorganischen Jodverbindungen doch eine mehr oder weniger stärker reizende Auslösung von Magensekretion veranlassen.

Den Vergleich der Resorptionswerte bei Jodkaliverabreichung einerseits und Dijodyl als Vertreter der organischen Präparate andererseits illustrieren trefflich folgende aus der Arbeit von VEIL und STURM und aus der Arbeit von WOTTSCHELL (Klinik BRAUER) wiedergegebenen Kurven.

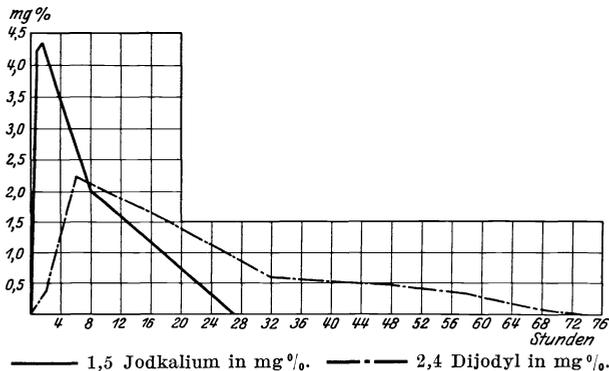


Abb. 2. Jodgehalt des Blutes nach Darreichung von organischem und anorganischem Jod. (Nach WOTTSCHELL.)

Jodspiegel des Blutes nach einmaliger Darreichung von 1,5 g Jodkali in mg%₀ und einer die gleiche Jodmenge enthaltenden einmaligen Gabe von 2,4 g Dijodyl (= 8 Tabletten in mg%₀) nach WOTTSCHELL:

Nach einmaliger 1,5 g Jodkali-Verabreichung — bei intakter Nierenfunktion — zeigt sich übereinstimmend mit der Kurve bei VEIL und STURM nach einmaliger 0,5 g Jodkali-Verabreichung, daß schon 1½ Stunden nach der Jodkaliverabreichung der Jodspiegel sein Maximum erreicht hat, und daß nach 9 Stunden der größte Teil des Jods aus dem Blut eliminiert ist. Nach 24 Stunden zeigt der Blutspiegel nur noch minimale Spuren — doppelter Normalwert — und nach 27 Stunden ist der Normalwert erreicht. Nach Verabreichung einer den gleichen Jodgehalt aufweisenden Menge von 2,4 g Dijodyl erweist sich die maximale Höhe des Jodspiegels im Blut nur etwa 1/2—2/3 so groß, wie nach Jodkaliverabreichung und wird erst nach 6—10 Stunden erreicht. Im Laufe der folgenden 75 Stunden fällt der Jodspiegel in flacher Kurve ganz allmählich ab.

Die Erhöhung des Jodspiegels nach Eingabe des „organischen“ Jodpräparates ist also eine viel länger dauernde als die nach Jodsalzen, z. B. Jodkaliverabreichung,

und der erhöhte Jodgehalt ist, wenn auch sehr langsam abfallend, zweimal so lange nachweisbar und viel länger anhaltend als die Darmpassage dauert.

Nach Ansicht von WOTTSCHALL kann daher der lange erhöhte Jodgehalt im Blut nicht von Spaltung im Darm herrühren, sondern er muß durch Abspaltung aus dem bereits im Gewebe resorbierten Jod aus dem dort deponierten organischen Jodpräparat herrühren. Der aufsteigende steile Teil der Dijodyl-Kurve soll nach WOTTSCHALLs Ansicht höchstwahrscheinlich dem durch den Duodenalsaft gespaltenen Dijodyl entsprechen.

Die Jodausscheidungskurve nach Verabreichung eines „organischen“ Jodpräparates — Thyreoidin in der Kurve nach VEIL und STURM — zeigt ebenfalls Differenzen gegenüber der Ausscheidungskurve nach Jodkaliverabreichung.

Jodausscheidung im Harn nach Einnahme einer einmaligen Gabe von 0,5 g Jodkali sowie nach Einnahme einer die gleiche Jodmenge enthaltenden Gabe von organischem Jodpräparat 3mal 0,1 g Thyreoidin (= 0,5 g Jodkali) in Prozentgehalt der eingeführten Menge nach VEIL und STURM:

Nach Eingabe von 0,5 g Jodkali ist im Verlauf von 24 Stunden der größte Teil, 62% bis 68%, des eingenommenen Jod im Urin ausgeschieden, worauf schon HEFTER, sowie LOEB und VON DEN VELDEN hingewiesen hatten. Ein immerhin beträchtlicher Rest von 32–38% ist entweder durch Haut- und Schleimhautsekrete oder durch den Kot eliminiert worden oder verbleibt noch länger im Körper als Depot retiniert. Es zeigt sich ferner nach VEIL und STURM, wie bereits erwähnt, eine Abnahme der organischen Jodmenge im Blut zur Zeit des maximalen Jodspiegels, wie diese Autoren annehmen, entweder durch Anregung der renalen Ausscheidung der organischen Blutkomponente oder durch Behinderung der Schilddrüsensekretion.

Nach Verabreichung des organischen Jodpräparates Thyreoidin ist erst nach 4–6 Stunden das Maximum der Jodmenge im Harn erreicht, nachdem schon der Beginn der Ausscheidung nicht so akut einsetzte wie nach Jodkaliverabreichung. Auch hier ist wie beim Blutspiegel die Kurve weniger steil, dafür aber länger gestreckt.

Eigentümlicherweise waren 33% der im Urin ausgeschiedenen Jodmengen „organisches“ Jod, 67% anorganisch gebunden vorwiegend als Jodkali, so daß also gemäß der Ergebnisse von VEIL und STURM Jod doch in sehr nennenswerter Menge aus organischer Bindung durch die Darmwand aufgenommen wird, während andererseits ein wesentlicher Teil auch des organischen Jodpräparates in anorganisches Jod übergeführt wird.

Die Ausscheidung des Jods im Urin erfolgt vorwiegend als Jodkali; auch wenn Jodeiweißstoffe statt Kalium- oder Natriumjodid gegeben sind (SLAUCK). LOWTZKY (zit. nach SLAUCK) fand Jodresorption und -ausscheidung am schnellsten für Jodtinktur, am langsamsten für Lipojodin; Natriumjodid stand in der Wirkung der Jodtinktur nahe, Jodglidine zwischen Natriumjodid und Lipojodin.

E. FULD und F. MÜLLER wiesen darauf hin, daß kleinste Jodgaben bis etwa 0,2 g Jod in locker gebundener, leicht abspaltbarer Form so gut wie restlos gespeichert werden, daß darüber hinausgehende Mengen Ausscheidung von Jod veranlassen. Nennenswerte Ausscheidung im Stuhl erfolgt vor allem nur bei sehr fester Bindung des Jods bei Jodeiweißpräparaten.

Eine gewisse Speicherung des Jods findet also auch unter normalen Verhältnissen offenbar bei anorganischen wie organischen Jodpräparaten schon statt.

Nach den Untersuchungen von LOEB und VON DEN VELDEN wird das Jod vor allem in der Schilddrüse, die ja das Hauptdepotorgan darstellt, ferner im pathologischen und im lymphoiden Gewebe, speziell in den Drüsen, abgelagert, weshalb ja auch schon bei Frühflues nach beendeter Kur eine längere Jodbehandlung zwecks Rückbildung der noch bestehenden pathologisch-spezifischen Infiltrate speziell auch noch bestehender Drüseninfiltrate bereits von den alten Ärzten mit Berechtigung gegeben wurde. Auch in der Haut findet eine bevorzugte Speicherung statt.

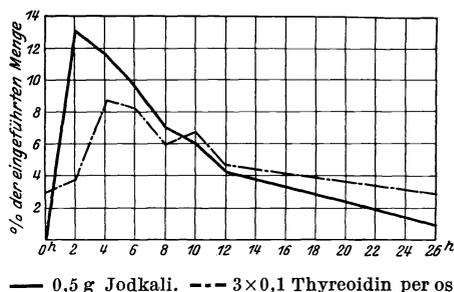


Abb. 3. Jodausscheidung im Harn nach Darreichung von organischem und anorganischem Jod. (Nach VEIL und STURM.)

Um nun anorganisches Jod der Jodide nennenswert zur Speicherung zu bringen, wie es die Lues erfordert, wird man jedoch in Anbetracht der starken Resorption und schnellen Ausscheidung gemäß obiger Kurve häufigere größere Dosen, über den ganzen Tag verteilt, verabreichen müssen (LOEB und BUCHHOLTZ, VON DEN VELDEN). Damit ist jedoch noch nichts über die Wirksamkeit präjudiziert „es gibt Fälle, in denen Jodipin und Sajodin da wirken, wo die Jodsalze versagen oder sich als weniger wirksam erweisen, geradeso wie das Umgekehrte zutrifft“ (WINTERITZ).

Dazu kommt nun, daß *nach den Versuchen von LOEB und VON DEN VELDEN unter pathologischen Verhältnissen eine erhöhte — doppelte bis dreifache — Speicherung des Jods in dem erkrankten Gewebe, speziell inluetisch veränderten Drüsen vor sich geht* entsprechend dem von MARTIN-JAKOBY aufgestellten pharmakologischen Grundgesetz¹ über die veränderte Verteilung von Arzneikörpern im pathologischen Milieu.

Auch in syphilitischen Neubildungen sind nennenswerte — offenbar erhöhte — Jodmengen nach Jodkalium- spez. Sajodinverabreichung festgestellt worden (BONNANI). Der Auffassung v. D. VELDEN, daß Tumorgewebe besonders reichlich parenteral verabreichtes Jod speichern soll, widerspricht G. HOLLER, der ja auch die Ansicht vertritt, daß das Jodspeichervermögen der inkretorischen Organe nur parallel ihrer Funktion gehe. Doch ist ja über das differente Jodspeichervermögen der endokrinen Organe noch keine Klärung geschaffen.

Der Inhalt des MARTIN-JAKOBYschen Grundgesetzes: Die Speichermöglichkeit eines Gewebes für ein Medikament geht parallel seiner Beeinflussbarkeit durch dasselbe — fand sich ja auch bestätigt bei unseren quantitativen Untersuchungen nach Bi-Verabreichung im normalen, entzündlichen undluetischen Gewebe. Ganz gleich mit den LOEBschen Resultaten für Jod fanden wir im syphilitischen Drüsengewebe eine 6—8fache Steigerung des Bi-Gehaltes.

Von Interesse ist die Beobachtung SALOMONS, daß es gelingt, durch Stauung die Speicherung des Jods im hyperämischen Organ zu erhöhen, die meines Erachtens bei Behandlung distal lokalisierter spätluetischer Erkrankungen doch mehr als bisher berücksichtigt werden dürfte.

Tertiär-luetische Veränderungen sollen nach J. K. MAYR regelmäßig Jod in reichlicher Menge speichern, d. h. es sollen in 120 Stunden nur 50% oder noch weniger des aufgenommenen Jods ausgeschieden werden, gegenüber etwa 75% beim Gesunden. Auch bei *sekundär luetischen Erscheinungen* kann nach J. MAYR Jod in mäßiger Menge zurückgehalten werden. Die Ausscheidung in der *Spätlatenz* soll zwar vermindert, aber unregelmäßig sein; aus kleinen Joddosen wird nach J. MAYR im Gegensatz zu den schon erwähnten Feststellungen von FULD und F. MÜLLER wesentlich weniger Jod zurückbehalten als aus großen, d. h. es wird mehr ausgeschieden als benötigt. *Man wird daher nach J. K. MAYR bis an die Grenze der Jodverträglichkeit zu gehen haben, um Jod entsprechend der Speichermöglichkeit zuzuführen.*

Die Jodsalze verursachen nun nach den Tieruntersuchungen von KOLLMER und LUCKER bei oraler wie bei intravenöser Applikation nur Gewebsveränderungen, „die als milde Reizungen bezeichnet werden müssen, im Gegensatz zu den Degenerationsveränderungen nach den übrigen Schwermetallen As, Hg, Bi“. Die schnelle Resorption von seiten desluetischen Gewebes bzw. *die Organotropie des Jods zum erkrankten Gewebe soll auf einer lokalen Umsatzerhöhung beruhen und auf dem indirekten Wege über den intermediären Stoffwechsel zustande kommen.* Es zeigt sich nach den Untersuchungen von SLAUK und PAULINE HEIMANN bei großen Gaben von Jodkali eine starke Vermehrung des Reststickstoffes und des Chlors. *Die ausgeschiedenen Jod- scheinen zu den ausgeschiedenen Chlormengen in umgekehrtem Verhältnisse zu stehen* (P. HEIMANN).

Eine weitere Änderung der normalen Jodspeicherung bzw. Jodverteilung gelingt nach LOEB und VON DEN VELDEN dadurch, daß es bei Verwendung von bestimmten sog. neuro- oder lipotropen bzw. lipoidlöslichen Jodverbindungen

¹ MARTIN JAKOBY: Über ein neues pharmakologisches Grundgesetz. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 95. 1908.

gelingt, die Ablagerung des Jods in Fett¹ bzw. lipoidhaltigen Geweben zu ermöglichen bzw. zu begünstigen, die, wie das Zentralnervensystem, Fett und Knochenmark, sonst bei Verabreichung von Jodalkalien jedenfalls gemäß den experimentellen Untersuchungen von LOEB und VON DEN VELDEN an Hunden — selbst nach größeren Gaben — vollständig frei bleiben.

Bei der Indikation auf das Zentralnervensystem einzuwirken wäre ja damit ein großer Vorteil solcher organotroper Jodpräparate gegeben. Für das Zusammenwirken von Syphilitoxinen und Lipoiden ist in vivo nach den Untersuchungen von FRITZ LESSER allerdings kein Beweis erbracht.

Infolge Annahme solcher Beziehungen zwischen Syphilis und Lecithin (Lipoiden) wurden nun zahlreiche Jodpräparate mit sog. neurotroper Wirkung, größtenteils Jod-Lipoid-Verbindungen in den Handel gebracht.

Zu nennen wäre von solchen lipotropen bzw. lipoidlöslichen Jodverbindungen: das Jodipin von LESSER und WINTERNITZ eingeführt, das Jodostarin, ferner das Jodival, bei dem trotz der schnellen Ausscheidung von DEN VELDEN eine besonders günstige Jodspeicherung im Nervensystem nachwies, ferner das von LOEB und VON DEN VELDEN eingeführte Lipojodin, dessen Anwendung LOEB empfiehlt, nachdem einige andere von ihm tierexperimentell sehr neurotrop befundene Jodpräparate (Jodoforn, Jodanilin und Jodäther) aus Gründen ihrer Toxizität abgelehnt werden mußten.

Zur Ergänzung dieser Untersuchungen möchte ich hier die an meiner Klinik durchgeführten Versuche registrieren über den Nachweis des Jods im Liquor. Im Gegensatz zu und in Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren konnten wir mit der FELLEBERG'schen Methode Jod im Liquor cerebrospinalis nicht nachweisen, während die gleichlaufenden Kontrolluntersuchungen in Liquores mit vorgelegtem Jodzusatze stets positive Resultate ergaben.

Erwähnt seien hier die Untersuchungen von HENRY COHEN über den Eintritt von Jodverbindungen in den Liquor, der nach intravenöser Jodkaliuminjektion bei Tabes, multipler Sklerose, Meningismus und normalen Verhältnissen keinen Übertritt von Jod in den Liquor nachweisen konnte, dagegen wohl bei Meningitiden, bei denen auch meiner Ansicht nach eine besonders leichte Durchgängigkeit der Blut-Liquorschranke besteht.

Es scheint sich nun nach anderen Berichten zu bestätigen, daß die Aufnahme und Ablagerung des Jods im Fett- bzw. Nervengewebe eine geringe, jedenfalls geringere ist, als im gleichen Gewichtsverhältnis in anderen Organen, ferner daß Neuro- bzw. Lipotropie allein noch nichts für einen therapeutischen Vorzug beweist (HEUBNER), sondern daß die klinische Wirksamkeit trotzdem bei den einzelnen Präparaten nach Menge, Schnelligkeit und Dauer der Resorption eine verschiedene ist und nur die Erfahrungstatsachen die therapeutische Indikation anzeigen.

Die Frage, welches Jodpräparat für die praktische Verwendung bei Lues das empfehlenswerteste ist, ist schwer präzise zu beantworten, da neben der klinischen Indikation auch die individuelle Bekömmlichkeit eine ganz verschiedene ist.

Gemäß der prozentualen Ausscheidungsziffer enthält ja „von den in praktischer Verwendung stehenden Präparaten“ das JK am meisten Jod (76,5%), und es ist trotz mancher Vorzüge der verschiedenen neuen Jodweißpräparate nicht abzustreiten, daß mit dem Jodkali die ausgezeichnetsten Erfolge erreicht werden, auch bei Lues des Zentralnervensystems, selbst wenn im Tierexperiment eine Neurotropie nicht nachgewiesen werden konnte. Die Frage, ob die therapeutische Wirkung der neuen organischen Jodpräparate nicht zum größten Teil den Jodsalzen zu verdanken ist, in die sie bei der Resorption überführt werden, erscheint mir berechtigt. Ihr Vorteil liegt vor allem in der doch zumeist besseren Verträglichkeit, in dem geringeren Jodismus, der durch ihren den Jodiden gegenüber meist weit geringeren Jodgehalt erklärlich ist. Immerhin ergeben sich an der Hand der experimentellen Prüfung über Resorption, Speicherung und Ausscheidung gewisse prinzipielle Richtlinien für die Indikation der einzelnen Jodpräparate.

Der Forderung einer schnellen und konzentrierten hohen Jodwirkung, wie sie z. B. bei Erscheinungen der Spätluess gegeben ist, wird am besten länger durch-

¹ WINTERNITZ fand nach Jodverabreichung das Fettgewebe jodhaltig, nicht aber das Fett.

geführte Applikation von hohen Dosen von Jodkali bzw. Jodnatrium in häufigeren Einzeldosen (evtl. in Geloduratkapseln zur Schonung von Magenreizungen gereicht) gerecht. Hohe Joddosen, intravenös gegeben, sollen nach Untersuchungen einzelner Autoren (OSBORNE) für kürzere Zeit eine erheblich höhere Jodkonzentration im Blut verursachen. Immerhin bringt andererseits natürlich eine größere Überschwemmung des Körpers mit Jodsalzen auch erhöhte Jodismusgefahr. Die geringere Gefahr solch unangenehmer Nebenerscheinungen ist aber zweifellos ein Vorzug der Jodeiweißpräparate, während ein solcher „hinsichtlich der Wirksamkeit“ gegenüber den Jodalkalien vielfach nicht anerkannt wird.

Besondere neurotrophe Wirkung wird ihnen z. B. von FRITZ LESSER abgesprochen, „da sie alle im Verdauungstrakte zersetzt, in Jodkali umgewandelt werden und als solche zur Resorption kommen“. Ein Teil, allerdings z. B. Jodglidine soll hinsichtlich der Schnelligkeit der Resorptions- aber auch der Ausscheidungsverhältnisse — in 36—42 Stunden — den Jodalkalien nahe kommen. Immerhin ist doch wohl nach mehrmaliger täglicher Gabe gemäß BORUTTAU und BROEKGING und auch nach den schon erwähnten exakten Versuche von VEIL und STURM und denen von WOTTSCHALL eine mehr gleichmäßige andauernde Jodausscheidung der organischen Jodpräparate gesichert.

Bei der Wahl der organotropen Jodpräparate, wie sie beiluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems indiziert sind, muß neben der Höhe des Jodgehaltes ganz besonders auf allmähliche, langsame und regelmäßige bzw. gleichmäßige Ausscheidung Wert gelegt werden (LOEB und VON DEN VELDEN). Eine andere Gruppe der organischen Jodverbindungen, die der Jodfettsäureverbindungen, z. B. Jodipin, Sajodin, zeigt nach den Untersuchungen von LOEB und VON DEN VELDEN ebenfalls langsamere Resorption und infolge ihrer besonders protrahierten Ausscheidung auch längere gleichmäßige Wirkung.

Es wurde bei ihnen eine Neurotrophie festgestellt, beim Jodipin durch LESSER, so auch beim Jodival, obschon hier etwas schnellere Jodausscheidung erfolgt. Bei anderen Vertretern der Jod-Fettsäuregruppe hingegen (Lipojodin) soll die Resorption noch eine erhebliche langsamere sein, „vorausgesetzt, daß ihre Aufnahme nach einer normalen fetthaltigen gewöhnlichen Mahlzeit erfolgt“ (LOEB und VON DEN VELDEN), während sie bei nüchterner Einnahme bis zu 50% in den Faeces erscheinen sollen. LOEB und VON DEN VELDEN fanden beim Lipojodin die Lipotropie am meisten ausgesprochen, wobei die Speicherung 3—4 Tage andauern soll, zum Teil aber auch viel länger, also außerordentliche Schwankungen zeigt in der Zeit der Speicherung, was BORUTTAU neben dem Nachteil der oft mangelhaften Resorption veranlaßt, das Präparat abzulehnen.

Es ist m. E. zu bedenken, daß bei allen sog. lipotropen Jodpräparaten die Deposition im Nervensystem nach unserer heutigen Kenntnis sehr gering ist, weshalb vor allem HEUBNER, aber auch LOEB und VON DEN VELDEN selbst einen therapeutischen Vorteil der Präparate noch in Frage stellen. Zuverlässige genaue „vergleichende“ Untersuchungen über Resorption, Speicherung und Ausscheidung der verschiedenen organischen, mehr oder weniger lipotropen Jodeiweiß- und Jodfettsäure-Präparaten untereinander liegen meines Wissens nicht vor, so daß es schwer ist, in rein theoretischer Erwägung dem einen Präparat vor dem anderen den Vorzug zu geben und ein Urteil momentan nur möglich ist: 1. nach der Höhe der Jodkonzentration, 2. nach der klinischen Wirkung, 3. nach der Verträglichkeit des Präparates.

Immerhin ist das Streben durch organische Jodverbindungen, besonders durch jodierte Eiweißpräparate, bei geringerer Jodismusgefahr mit kleinen Dosen durch eine nur allmählich sich steigernde Resorption und längere Remanenz annähernd Gleiches zu erreichen wie durch die Jodsalze, bemerkenswert und erklärt die Nachfrage nach derart therapeutisch einwirkenden Jodmedikamenten.

Die Eigenschaft der „organischen“ Jodpräparate, der Jodeiweißverbindungen und der jodierten Fette einer mehr allmählichen und nicht stürmischen Resorption bei größerer Wahrscheinlichkeit der Vermeidung schädlicher Nebenwirkungen, ihre bessere Verträglichkeit von seiten des Magens, ihre längere Retention im Körper und die langsame Abgabe des Jods, ferner ihre mehr oder weniger ausgesprochene polytrophe Affinität gibt ihnen, „wenn kleine Jodmengen erwünscht sind“, einen

großen Vorzug vor den klinisch so bewährten Jodiden, die ihrerseits den Vorteil einer schnelleren höheren Konzentration verwertbaren Jods in den Geweben haben (MC LEAN). Dieser Vorteil der „organischen“ Jodpräparate wäre vollkommen, wenn, namentlich bei der Indikation höherer Jodgaben (Lues), auch die klinische Wirkung eine annähernd gleiche wäre wie die der Jodide, was im allgemeinen aber nicht der Fall ist.

Am ehesten kann diese wirklich gute klinische Wirkung meines Erachtens noch vom 40% Jodipin und dem 47% Dijodyl behauptet werden, das schon durch Neisser eingeführt und von Hoos (pharmakologisches Institut Gießen) geprüft wurde. Nach OELZE sollen bei einmaliger Darreichung 10—20%, bei längerer Verfütterung 20—30% im Körper verbleiben und nur wenige Prozente des Jods durch den Kot abgehen; es ist schon nach 6 Stunden im Speichel nachweisbar und passiert den Magen ohne Reaktion.

Was die Verträglichkeit der Jodpräparate angeht, so wissen wir heute, durch die eindringlichen und immer wiederholten Mahnungen namentlich von der Seite der Internisten (u. a. FR. v. MÜLLER, E. v. ROMBERG und L. KREHL, BOLTENSTERN, ORTNER, SELLEI, OSWALD [Zürich] u. a.), sowie auch TH. KOCHERS, daß die allergrößte Vorsicht beim Gebrauch des Jods am Platze ist, und zwar vielleicht ausnahmslos bei „allen“ Jodpräparaten wegen der Gefahr der Thyreotoxikose, die ja ganz besonders in Süddeutschland und in anderen ausgesprochenen Kropfländern besteht, gleichviel, ob eine Vergrößerung der Schilddrüse feststellbar ist oder nicht. Solche thyreotoxische Störungen, bei denen es offenbar unter besonderen Vorbedingungen zu vermehrter Ausschwemmung des in den Schilddrüsenfollikeln kolloidal abgelagerten Jods in die Blutbahn kommt, können durch den Gebrauch von Jod oft schon nach minimalen Mengen, selbst nach nur äußerlicher Anwendung (Zahnfleischpinseln — Einreiben von Jodsalben) ausgelöst werden (ROMBERG, Krankheiten des Herzens, S. 245).

Nachdem wir nun aber wissen, daß Funktionsanomalien von seiten der Schilddrüse, wenn auch nur in unmotivierten psychisch nervösen Erscheinungen (Unruhe, Erregtheit, Leistungsunfähigkeit, nervöse Herzerscheinungen) sich äußern können, ohne daß klinisch auch nur etwas Abnormes an der Schilddrüse festgestellt werden kann (Statistik FLEISCHMANN, KREHL), und andererseits auch nur vorübergehende geringe Jodgaben eine unaufhaltsame fortschreitende sekundäre Basedowisierung auszulösen vermögen (u. a. KREHL), die von dem klassischen Basedow mit allen seinen Symptomen [rapide Abmagerung, Aufregtheit, Unruhe, Schlaflosigkeit, Ungeduld, Tremor, Tachykardie, Leukopenie, Lymphocytose, unbegründete Fiebereruptionen (KONRIED), Exophthalmus u. a.] schließlich nicht mehr zu unterscheiden ist, müssen wir auch bei strikter Indikation zur Jodverabreichung wie bei Lues (Aortitis u. a.) unbedingt auf ärztliche Kontrolle des Kranken während der Jodmedikation dringen. Auf das meist erste Zeichen des Thyreoidismus, der Pulsbeschleunigung ist besonders zu achten und Jodbehandlung bei Vorliegen eines hyperthyreotischen Kropfes bleibt immer ein Risiko (ROTH). Thyreotoxische Störungen durch Jod gehen auf Ruhe, Calcium, Kälteeinwirkung auf Kropf und Herz, evtl. kleine Luminalmengen, unter Umständen bei Gebrauch von Digitalispräparaten zurück. In der Rekonvaleszenz evtl. Gebrauch von Antithyreoidin Moebius (ROMBERG, Krankheiten des Herzens, S. 499).

Die Verträglichkeit des Jods ist eben individuell verschieden. Die Ansicht, daß Syphilitiker besser Jod vertragen als Nichtsyphilitiker, wurde mehrfach geäußert (z. B. BONSMANN, ROMBERG, S. 245), was meiner Erfahrung nach vielleicht nicht ganz unrichtig ist, wenn auch diese Auffassung von anderer Seite (JAGIĆ) abgelehnt wird.

Sehr beachtenswert erscheint mir bei der ausgesprochenen Jodempfindlichkeit, und ganz besonders wertvoll bei Verdacht auf beginnenden Basedow, die Möglichkeit der Bestimmung des Grundumsatzes (HELLERS) — bei uns mittels des KROGHSchen Apparates durch geführt — dessen Veränderung gegen die Norm mit größter Wahrscheinlichkeit mit einer erhöhten bzw. herabgesetzten Tätigkeit der innersekretorischen Drüsen, besonders der Schilddrüse in Parallele gesetzt werden kann, wengleich hier doch auch noch manche Widersprüche und Unklarheiten vorliegen und die Einwirkung der Jodalkalien auf den Grundumsatz keine bisher stets übereinstimmende Beurteilung ermöglicht (HESSE — Erhöhung, HILDEBRANDT — deutliche Herabsetzung des Grundumsatzes durch Jodnatrium). Immerhin sehen wir durch Grundumsatzprüfungen heute doch bei Dermatosen, die mit ausgesprochener Jodempfindlichkeit einhergehen, den bisher nur durch klinische Verdachtsmomente, gelegentliche Kombination mit Basedow und erhöhtem Organabbau, z. B. der Schilddrüse nach ABDERHALDEN, vermuteten Zusammenhang mit endokrinen

Störungen bestätigt. Eine solche *primäre Überempfindlichkeit der Haut gegen Jod bzw. Jodkali* ist bei der *Dermatitis herpetiformis* nachgewiesen, so daß auf interne Jodkaliverabreichung — wässrige Lösung von 1—3 g Jodkali nüchtern — wie französische Kliniker bereits früher beobachteten, ein neuer Krankheitsschub provoziert werden kann, und zwar nach NAEGELI in genügender Dosis immer, ohne daß unspezifische Reaktionen bei anderen Dermatosen gemäß Kontrolluntersuchungen den differentialdiagnostischen Wert beeinträchtigen sollen (KLEPPER). JADASSOHN und seine Schüler (u. a. SPITZER, NAEGELI, ELIASSCHEFF, JESSNER und HOFFMANN) wiesen nun nach, daß auch bei äußerlicher Jodkaliumanwendung — 50% Jodkalivaseline oder Jodkalibrei (KLEPPER) — eine externe Hautreizung — Ekzem bis Blasenbildung —, und zwar bei Applikation auf erkrankt gewesene und dadurch idiosynkrasisch gewordene Hautpartie in jedem Falle sich zeigt, wobei Blasenbildung durch Jodkalisalbe als unbedingt spezifisch zu bewerten sein soll.

Weitere Erscheinungen unerwünschter Art bei Einnahme von Jodpräparaten sind sehr mannigfaltiger Art:

Jodneuralgien besonders im Bereich des Trigemini, Supra- und Intraorbitalis können oft hohen Grad annehmen und sind nach MATZENAUER veranlaßt durch Kompression innerhalb der knöchernen Kanäle.

Des Jodfiebers wurde bereits Erwähnung getan, es ist meistens Begleiterscheinung einsetzender dystrophischer Erscheinungen und mit Äußerungen dieser (Pulsfrequenz, Unruhe, Schlaflosigkeit) verbunden.

Jodexantheme: wie urticarielle Eruptionen, auch in annulärer Form, starke Jodacne, multiforme und nodöse (u. a. SHIDACHIN) Exantheme, auch bullöse Formen — sog. Jodpempfigus — (GOTTHEIL, HEUCK, POLLAND, RENNEN, ZINSSER —, universeller, bullöser Ausschlag — usw., Jodpurpura (u. a. ARNDT), hämatogene Jodekzeme, die besonders nach Jodsalzen auftreten sollen (u. a. G. PETER), Jododerma tuberos. (u. a. FISCHEL und SOBOTKA, HALLOPEAU und TEISSEINE, A. HOFFMANN, JESIONEK, LANZ, KLINGMÜLLER, NEUMANN, POSPELOW jun., ROSENTHAL, STEPHENSON), TIEFENBRUNNER — nach nur 5 g Jodkali —, bisweilen in Variola vortäuschender Form (HEUCK), sind neben Reizerscheinungen von seiten der Schleimhäute (auch Beteiligung der Magenschleimhaut im Falle NEUMANN) — Jodschnupfen, Stirnkopfschmerzen, Speichelfluß — in überreicher Weise beschrieben. Auch über Todesfälle durch Glottisödem infolge Jodismus wird berichtet [2 Fälle FOURNIERS¹]. Ebenso wird auch über vereinzelte Fälle von schwerer akuter allgemeiner Jodvergiftung mit Organschädigungen nach größeren, schnell gehäuften Dosen (HOLM, WILCOX — 190 g Jodkali innerhalb von 12 Tagen, d. h. 15 g ca. pro die) berichtet, ferner auch über Jodtaubheit (MC. AULIFFE). Bekannt sind ja auch nach längerer, intensiver Jodverabreichung vorübergehende und dauernde Schädigungen der drüsigen Organe, wie der Mamma — mit versiegender Milchsekretion — der Testes — bis zur vollkommenen Atrophie und späterer Sterilität besonders bei Kindern (ADLER, LÖEB und ZOEPRITZ) — der Ovarien — Bindegewebswucherungen (JASTRAM) —, und zwar soll längere Verabreichung von Jodiden in dieser Hinsicht weniger bedenklich sein als die von organischen Jodpräparaten.

Entsprechend den tierexperimentellen Untersuchungen von KUNKEL, PEYSER u. a. müßte es bei solch schweren Intoxikationsformen als Wirkung des freien Jods wohl auch zu Zerstörung der Erythrocyten und Hämolyse kommen können; klinisch ist derartige jedoch nicht berichtet, offenbar, weil die Abspaltung des Jodions auch bei hochdosierter Einnahme von Jodkalien im Gewebe doch zu langsam vor sich geht.

Ältere Patienten reagieren oft mit starker, bedenklicher Abmagerung und großem Kräfteverfall, selbst auf geringe Jodkaliumdosen, was wohl zu beachten ist. Es sei hier auch an den von MATZENAUER berichteten Fall von tuberöser Jodacne und gleichzeitiger Nierenschädigung erinnert, bei dem nach neuerlicher Verabreichung von 0,5 Jodkali hohe Pulsfrequenz und anschließender Exitus eintrat.

Welche Mengen von Jod bzw. Jodkali Jodismus hervorrufen, darüber sind offenbar die Erfahrungen verschieden:

Bei Verabreichung von Jodkalidosen von 1,0—3,0 pro die beobachteten RÖHMANN und MALACHOWSKI bei über 50% der Fälle mehr oder weniger heftige Reizerscheinungen. Nach BUCHHEIM sollen 1,2—1,5 g Jodkali auf 1000 g Körpergewicht, also 1,2—1,5 pro die noch gut vertragen werden. Aber auch schon nach 0,2 g Jodkali wurden bereits die heftigsten Beschwerden beobachtet. Wieder andere meinen, daß gerade große Dosen von Jodkali, wie sie unter anderen HASLUND und auch JADASSOHN bei der Psoriasis anwandten, meist

¹ FOURNIER: Gaz. des hôp. civ. et milit. 1889. Nr. 21.

gut verträglich wären. Bei 3,3 g, steigend bis zu 6 g Jodkali, sah z. B. HASLUND unter 50 Fällen nur 6 mal in den ersten Tagen leichten Jodismus, was auch durch die Arbeit HOLMS bestätigt wird, der u. a. zu dem Schluß kommt, daß die Schwere der Jodvergiftung nur zum Teil bestimmt wird durch die eingenommene Menge des Jods bzw. sich nach der Art der Menge ändert. Während bei den Vergiftungen mit ganz kleinen Dosen von vielen Autoren (F. MÜLLER) fast regelmäßig das Krankheitsbild des Jodbasedow beschrieben wird, finden sich bei mittleren und großen Dosen Todesfälle, die anscheinend anderer Natur sind, und die HOLMS mit mehr qualitativen Momenten (Verhalten der Schilddrüsen-Reaktion des Gewebes auf das freie Jod) in Zusammenhang bringt.

Die Ansicht OSBORNES, daß bei der Resorption von Jodkali das Kalium in weitem Maße durch Ionenaustausch von Natrium ersetzt wird, und in weit höherem Maße sich mit den Serumproteinen verbindet als das Natrium nach Jodnatrium per os, und daß dadurch nach Jodnatrium Jodismus eher eintreten könne, ist vorderhand wohl nur als Hypothese aufzufassen.

Das Problem des Jodismus ist heute ebensowenig geklärt, wie das der eigentlichen Jodwirkung. Es handelt sich meines Erachtens in Übereinstimmung mit der von HEINEN (Bonn) geäußerten Ansicht hierbei *aller Wahrscheinlichkeit nach um eine erhöhte Reaktion des Gesamtorganismus und der Haut bzw. Schleimhaut auf einen bestimmten Reiz*, der durch Störung der Gefäßinnervation zu einer wenn auch vorübergehenden Schädigung der Hautgefäße (FR. MAYER) führt.

Daß hierbei *Organschädigungen*, die die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabsetzen (R. FISCHEL), und besonders solche, die wie Herz- oder Nierenstörungen — Schrumpfnieren — *eine ausreichende Ausscheidung der Jodpräparate verhindern und Jodismus begünstigen* können, liegt auf der Hand. Bei Nierenerkrankung kann unter Umständen die Jodausscheidung am ersten Tage völlig sistieren, bei unvorsichtiger weiterer Zufuhr auch relativ kleiner Gaben von Jod in solchen Fällen besteht die Gefahr einer kumulativen Jodschädigung (SLAUACK).

FISCHEL und SOBOTKA betonen mit Recht, daß für das Zustandekommen des Jododerma tuberosum wie des Jodismus überhaupt die Jodretention nicht das Entscheidende sein könne. Dennoch glaubt TIEFENBRUNNER für das Auftreten von Jodismus, besonders aber von Jododerma tuberosum in fast allen Fällen eine primäre Nierenschädigung als ausschlaggebend betrachten zu müssen. Er beschreibt selbst einen Fall von chronischer Nephritis, bei dem schon nach 5,0 Jodkali, die innerhalb 4 Tagen gegeben worden waren, ein schweres Jododerma mit nachfolgendem Exitus auftrat. Das Fehlen von Jod im Harn spricht nicht gegen eine Jodintoxikation (TIEFENBRUNNER), da nach den Untersuchungen von WELANDER und von GEISLER Jodausscheidung auch bei höheren Dosen und selbst bei Nierenkranken in der Regel nach längstens 3—4 Tagen nicht mehr nachweisbar ist.

Ebenso ist es erklärlich, daß *Gefäßschädigungen mit erleichterter Diffusion*, wie sie neben *chronischen Reizzuständen der Schleimhäute* bei chronischem *Alkoholabusus* vorliegen (BONSMANN), dann auch *kokkogene Entzündungen und Infektionen*, die eine Alteration der Gefäßwände durch Toxine herbeiführen (HAXTHAUSEN), *leichter Jodintoxikationen hervorgerufen*. Andererseits sollen auch Bedingungen, die die Abspaltung von freiem Jod begünstigen — was zwar SCHMIEDEBERG für unbewiesen hält —, wie erhöhte Kohlensäureanhaftung im Gewebe, die sich in erhöhtem Maße bisweilen in Körpersekreten und Geweben mitunter auch konstitutionell finden soll, oder auch ev. in pathologischer Weise von Bakterien gebildet wird, Jodismusgefahr erhöhen. KAEMMERER und BUCHHEIM glauben, daß unter besonderen Verhältnissen der Blutsauerstoff aus dem Jodwasserstoff, der durch Wirkung der Kohlensäure entstehe, freies Jod abspalte, und dadurch die Voraussetzung für eine lokale Ätzwirkung schaffe. Diese Momente, wie auch erhöhter Rhodangehalt des Speichels, sollen, wie gesagt, Jodabspaltung auf Jodsalze einwirken (O. MUNK) und verschiedene Individuen und dasselbe Individuum zu verschiedenen Zeiten unterschiedlich giftempfindlich machen können (K. HOLM).

Von besonderem Interesse erscheint der Hinweis von VEIL auf Beziehungen zwischen nervöser und endokriner Reaktion einerseits und den Ionenverhältnissen des Gewebes andererseits.

Jodismuserscheinungen müßten meines Erachtens nach obiger Darstellung bei Verabreichung von organischen Jodpräparaten eigentlich ebenso eintreten

können, wie bei der Einnahme von Jodsalzen, zumal unter Berücksichtigung der Tatsache, daß ja die organischen Jodpräparate im Gewebe zum Teil, wie oben ausgeführt, in Jodide übergeführt werden, *jedoch werden eben hier der geringere Jodgehalt der organischen Jodpräparate und die geringere Jodkonzentration im Gewebe* (s. Abb. 2 S. 752) *auch weniger Nebenerscheinungen auslösen*. Es sind ja auch schon Jodintoxikationen und Jodexantheme nach Einnahme von organischen Jodpräparaten beobachtet worden, z. B. auch schwere bullöse Exantheme (ZINSSER).

Interessant ist die mehrfach gemachte Beobachtung, daß in Fällen, in denen zuerst Alkalien, auch in kleinen Dosen, schon Jodismus hervorriefen, eine vorhergehende Medikation von organischem Jodpräparat, z. B. Sajodin (ANACKER), bewirkt, daß danach selbst größere Dosen Jodkalium gut vertragen werden.

Die Frage, ob es möglich ist, die Nebenerscheinungen des Jodismus mit Sicherheit zu vermeiden, ist meines Erachtens, da diese in der Reaktionsbereitschaft des Organismus — angeborene oder erworbene Idiosynkrasie — begründet sind, mit „nein“ zu beantworten. *Eine individuelle Idiosynkrasie kann wohl nicht umgestimmt werden*.

Ob es gelingen wird, sie dadurch zu mildern oder auszuschalten, was GRUMME in theoretischer Überlegung bejaht, „da ja Jodpräparate hergestellt werden könnten, bei denen das Jod aus der organischen Bindung nach der Resorption nicht in anorganisches Jod übertritt, sondern infolge maximal gesteigerter Affinität zu Eiweiß sofort nach Freiwerden aus dem Molekül vom Körpereiweiß wieder organisch gebunden wird, bezweifle ich nach den bisherigen Erfolgen der sog. lipotropen Eiweißverbindung und deren relativ geringe Jodanlagerung als „organisches“ Jod an Eiweiß sehr.

Es bleibt aber zur Vermeidung des Jodismus wohl weiter nichts übrig, als einmal durch *eine ganz allmähliche Steigerung der Jodverabreichung* eine plötzliche Überschwemmung des Organismus mit Jod zu vermeiden, den Organismus an das Medikament zu gewöhnen *und die Reaktionsfähigkeit herabzustimmen*. Am besten ist letzteres wohl möglich durch gleichzeitige oder fast gleichzeitige Verabreichung von *Calciumsalzen* (FREY), per os oder intravenös — (Afenil) — oder intramuskulär — (Calcium SANDOZ). —

Von „vorbeugenden“ Mitteln gegen Jodismus haben die meisten wie Extr. belladonnae — AUBERT, HASLUND —, Sol. Fowleri (STICKER) u. a. keine Bestätigung gefunden. Die bei längerem Jodgebrauch so unangenehmen Magenstörungen werden fast sicher verhütet, wenn man saure Speisen und Getränke sorgfältig vermeidet (ROMBERG, Herzkrankheiten, S. 668). Am besten scheint sich zu bewähren gemäß den Empfehlungen von KAYER, CAZENAIVE, A. NEISSER u. a. das Jodkali in reichlicher Milch zu nehmen — nach ROSENTHAL auf schnellere Eliminierung des Jods durch größere Flüssigkeitsmengen zurückzuführen. Als Prophylacticum gegen Joderscheinungen werden auch Natr. bicarb. 4—5 mal tgl. 1 Messerspitze und das sulfanylsaure Natrium von EHRLICH 4—5 g tgl. empfohlen. Besonders gegenüber den Kopfschmerzen nach Jod bewährt sich häufig das Antipyrin mit und ohne Bromzusatz in Form der NEISSERSchen Mischung:

Kalii jodati . .	10,0
Antipyrin. . .	5,0
Kalii bromat. .	13,0
Aq. dest. ad .	200,0
D.S. 3 mal tgl. 1 EBL.	

Als *praktische Anwendung der Jodpräparate bei der Syphilis* ergibt sich einmal die Möglichkeit der „*percutanen Anwendung*“: Es handelt sich um die Ausnutzung der resorbierenden Fähigkeit der Haut für Jod *bei Behandlung lokaler Prozesse*, sei es, daß diese rein epidermidal (WITTICH) oder durch Schweißdrüsen (ROEHRIG) gegeben ist: Gummen, ulcerierte Gummen von

Haut, Periost, Knochen, Hoden (STANCANELLI), Drüsenhyperplasien u. a. mittels der *Ungt. kal. jodati* — mit oder ohne Zusatz von Jod pur., des *Jodvasogens* 6—10⁰/₁₀, ferner des *Jodoforms*, der *Tct. jodi* und des *Jodcalciums* (WILLIAM MACKIE). Fast alle Untersucher kamen bei ihren Versuchen über die „percutanen Resorptionsverhältnisse“ des Jods zu dem Resultat, daß diese bei intakter Haut nur in mäßigen Grenzen bestehen, in keinem Fall aber percutane Jodeinverleibung interne Jodapplikation ersetzen könne (FULD, MÜLLER, KNEIFF, WETZEL-SOLLMANN). Bei der percutanen Jodanwendung wird abgespaltenes Jod als Jodeiweiß oder Jodalkali aufgenommen; völlig geklärt sind diese percutanen Resorptionsvorgänge beim Jod heute noch nicht. Will man unter möglichster Schonung der Haut eine möglichst große Menge von Jod dem Körper einverleiben (H. HIRSCH, C. RAVASINI, E. WALDMANN), will man eine energische Unterstützung oder einen Ersatz der internen Medikation des Jodkaliums, also eine schnelle und möglichst ausgiebige „percutane“ Resorption des Jods, erreichen, z. B. wenn eine allmähliche länger dauernde Jodbehandlung erwünscht wird, der Magendarmkanal aber geschont werden muß, oder wenn Neigung zu Jodismus nach Jodkali besteht, so verdient wohl das *Jothion* an erster Stelle genannt zu werden (SCHOEPS, S. WESENBERG).

Es enthält 80⁰/₁₀ Jod in organischer Bindung, ist als leicht verseifbarer Jodwasserstoffsäureester löslich in Alkohol, Ölen, Glycerin, und wird wohl als Glycerin-Alkohol am ausgiebigsten resorbiert. Die leichte Resorbierbarkeit — in 3—5—50⁰/₁₀ konzentrierter Anwendung bei 3—5 Minuten langer Einreibung, evtl. nach Art einer Inunktionskur in Salbenform (RICHTER) — dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß es als Säureester und infolge seiner leichten Fettlöslichkeit die Haut leicht durchdringt und sich im Unterhautfettgewebe ablagert, wo das Jod abgespalten wird und Verbindung mit Alkalien und Eiweißkörpern eingehen kann (RICHTER). Bei Resorptions- und Ausscheidungsversuchen (NAGELSCHMIDT, PERICCIAOLI) konnten in verschiedenen Untersuchungsreihen 38—49⁰/₁₀ des damit aufgetragenen Jods wieder gefunden werden, im Gegensatz zu den Befunden KELLERMANNs, der nur ein 15—18⁰/₁₀ Resorptionsvermögen fand und denen WESENBERGs, der sogar eine Aufnahme von Jodthion bis zu 5⁰/₁₀ feststellte. Der hohe Preis des Präparates war der ausgedehnten Anwendung bisher hinderlich.

Bei den zur percutanen Jodanwendung im Handel befindlichen Präparaten ist ferner noch das Joddermasan und das Jodisapogen zu erwähnen. — *Das Joddermasan der Firma Reiß* ist ein 2⁰/₁₀ Jod enthaltender Phenyl-Benzoylsäureester, das wegen seiner ausgeprägten Tiefenwirkung und seiner Reizlosigkeit zur milden lokalen Jodbehandlung sehr geeignet ist, ähnlich wie das 6⁰/₁₀ *Jodisapogen der Firma Schürholz* wegen seiner in jedem Verhältnis möglichen Fett- und Wasserlöslichkeit schnell hochkonzentriert in die Lymphbahnen übergehen soll, und wo dann das vom Isapogen leicht spaltbare Jod in Jodkali umgesetzt werden soll. Unerwünschte schädliche Nebenwirkungen seien nie zu beobachten, da eine Kumulation von Jod in den Geweben hierbei nicht stattfindet.

Die Resorption des Jodkali von der Haut soll nach Traubenzuckerinjektionen beschleunigt und verstärkt werden (RICHTER), ebenso nach Fieberzuständen und körperlichen Anstrengungen (v. FELLEBERG). Es wäre hier noch zu bemerken, daß nach den Untersuchungen von SCHUZLE-RHONHOF die Resorption des Jods durch die Haut, beurteilt nach der Ausscheidung im Speichel, im Wochenbett und während der Menstruation verzögert ist gegenüber der während der Gravidität und gegenüber der im Intermenstruum.

Die *percutane Verwendung des Jods in Form von Jodbädern* [Kreuznach, Münster am Stein, Tölz, Wiessee, Dachau, Hall (CSISZ, KALLOS, RESCH)] kommt nach unserer bisherigen Anschauung für eine starke Einwirkung von Jod auf syphilitische Veränderungen, z. B. für solche der Frühluës nicht in Betracht. Das Jodsalz soll nach BACHEM angeblich von der Haut bei Bädern nicht resorbiert werden, dagegen sprechen aber die Untersuchungen von CRIPPA, der schon nach *einem* Bad Jod im Urin nachweisen konnte und doch wohl auch die therapeutischen Resultate, die selbst nach reinen Jodbädern beobachtet worden sind und die nicht nur Erkrankungen des Integumentes, sondern auch solche innerer Organe (Drüsen, Knochen) betrafen.

Hinsichtlich der Stärke des Gehaltes an Jod-Ionen auf ein Kilogramm Wasser steht die Wiesseer Quelle in Deutschland mit 34,0 mg an erster Stelle. Es folgen die übrigen Quellen:

- Die Adelheidsquelle in Heilbrunn mit 25,5 mg,
- die Tasilloquelle in Hall (Oberösterreich) mit 24,0 mg,
- die Römerquelle in Sulzbrunn mit 13,1 mg,
- die Tölzerquellen mit 1,4 mg.

Unsere Kenntnis der Bäderwirkung ist jedoch sehr unvollkommen und dürfte ebenso wie die Wirkung der Badetränkuren durch die neuesten Forschungsergebnisse auch gerade bezüglich minimalster Jodeinwirkung (GUGGENHEIMER und FISHER) auf eine ganz neue Basis gestellt sein, die eine Revision bisheriger Anschauungen hinsichtlich Jodionkonzentration und Jodwirkung erfordern, die durchaus nicht immer parallel zu gehen brauchen und gerade deswegen in ihrer differentiellen Wirkung bei den einzelnen Krankheiten ganz besonderer Indikationsstellung der einzelnen Quelle bedingen. Bei Hg-Intoxikationen sind die Jodbäder ebenso wie die Schwefelbäder rein empirisch seit langer Zeit in Gebrauch (RESPIGHI, RESCH).

Der Jodgehalt des Seewassers ist ein so minimaler, daß von einer physiologischen oder therapeutischen Verwendung desselben nicht die Rede sein kann. Unter 102 Seewasseranalysen fanden sich nach GLAX nur in 10 Fällen Spuren von Jodkalium und Jodnatrium.

Die für lupöse Prozesse empfohlene *Methode nach PFANNENSTIEL und nach REYN*, d. h. die *therapeutische Verwendung von Jod in statu nascendi in der Haut* und Schleimhaut durch Elektrolyse mittels einer oder mehrerer dünner in die Haut bzw. Schleimhaut gleichzeitig eingeführter Platiniridiumnadeln (positiver Pol bei 3—4 Minuten langer Einwirkung und bei 3—4 M. A., 65 V.) 1—2 Stunden nach Darreichung von Jodnatrium per os auf nüchternen Magen — 3 g — in einer oder kurz aufeinanderfolgenden mehreren Dosen, *dürfte für Lokalbehandlung syphilitischer Prozesse ernstlich meines Erachtens nicht in Frage kommen, ebenso wenig die Jodiontophorese (nach WIRZ).*

Auch rectale Anwendung des Jods in verschiedenster Form — Einläufe, Zäpfchen (RAUCHMANN) — als Antilueticum sei kurz gestreift. Trotz der warmen Empfehlungen von Jodkaliumklysmen (0,5—1,0 Jodkalium enthaltend) oder von Suppositorien von 0,25 g Jodkaligehalt, besonders bei syphilitischen Mastdarmgeschwüren durch KÖBNER und dessen Betonung, daß die Resorptionsfähigkeit der Rectumschleimhaut für Jodpräparate ungefähr gleichbedeutend sei mit jener des Magens, trotz der Äußerung RABOWS¹, der wie beim Kaliumbromat, so auch beim Kaliumjodat in rectaler Applikation sogar eine schnellere und bessere Wirkung fand als bei interner Verabreichung, hat sich die rectale Jodeinverleibung nicht durchzusetzen vermocht; besondere Vorteile scheint sie im allgemeinen nicht zu bieten (OSBORNE). Bei der rectalen Applikation des schon erwähnten Jothions konnte WESENBERG nach der Anwendung von Suppositorien mit 0,15—0,25 auf 2 g Kakaobutter schon nach 15 Minuten Jod im Harn und im Speichel nachweisen. Immerhin dürfte meines Erachtens diese Applikationsweise des Jods bzw. des Jodkaliums entschieden wieder Beachtung und Anwendung verdienen in den Fällen, in denen wegen Verdauungsstörungen oder Neigung zu Jodismuserscheinungen die interne Verabreichung von Jodpräparaten abgelehnt werden muß.

Von den zahllosen *Mitteln, die der „oralen“ Verabreichung von Jod bei Syphilis dienen* — es kommt nach dem vorher Gesagten für die Jodtherapie in erster Linie die Spätluës in Betracht —, *stehen auch heute im Vordergrund die Jodsalze (Jodide)*, die nach dem oben Ausgeführten *wegen ihres hohen Jodgehaltes, ihrer schnellen ausgiebigen Resorption und der entsprechend raschen und oft geradezu wunderbaren Wirkung auf die Produkte der Spätluës* in diesem Stadium auch heute noch meines Erachtens *zum schonenden Abbau der syphilitischen Gewebsproduktionen unentbehrlich* sind.

Wir wissen ja auch, daß es bei konsequenter Anwendung der Jodsalze nicht nur gelingt, die spätsyphilitischen Erscheinungen in schonender Weise dadurch zur Resorption zu bringen, sondern in vielen Fällen von Spätluës auch, nach zahlreichen einwandfreien Beobachtungen, wie dargetan, die serologische Reaktion zum Verschwinden zu bringen, besonders bei nachfolgender chemotherapeutischer Behandlung, und dann auch negativ zu erhalten. Die Jodsalze sind nach einer Periode der Überschätzung in der Syphilistherapie bei Auftauchen der organischen Jodpräparate lange Zeit unterschätzt worden.

Von den „anorganischen“ Jodsalzen haben den höchsten Jodgehalt nach Jodcalcium (wasserfrei 86,3%), das schon wegen des teuren Preises keine praktische Bedeutung hat, das Jodnatrium mit 84,6% (Trockensubstanz), Jodkalium mit 76,5%. Von den übrigen Jodsalzen enthält das Jodrubidium 59,8%, das Jodstrontium 76,5% (Trockensubstanz). Die letztgenannten Jodsalze sind jedoch infolge ihres geringen Jodgehaltes und höheren Preises ohne praktische Bedeutung. Das Jodnatrium hat durch Ausschaltung der für das Herz ungünstigen Kaliumkomponente den *Vorzug der besseren Verträglichkeit*, ist aber infolge des höheren Preises gegenüber dem Jodkalium in der Praxis zurückgetreten.

Die Jodsalze müssen *nach* den Mahlzeiten und, wie schon hervorgehoben, um einer zu frühen Abspaltung des Jods durch die Magensäure zu entgehen, mit Milch evtl. mit Zusatz

¹ Zit. nach KÖBNER.

von Natr. bicarb. genommen werden. Die von RÖHMANN und MALACHOWSKI berichteten klinischen Beobachtungen über Natr. bicarb.-Verabreichung als Gegenwirkung gegen die Jodabspaltung durch Nitrite, ebenso wie die klinischen Versuche durch Verabreichung von 4–6 g Sulfanilsäure im Sinne EHRLICHs die salpetrige Säure im Organismus zu zerstören, wie es auch KRÖNIG bestätigt, erbrachten in der Tat die Möglichkeit, dem Jodismus vorzubeugen bzw. ihn zu coupieren. Die Behauptung W. HEINENS bei Jodacne und Jodschnupfen durch tägliche Vollbäder mit 1–2 Handvoll Sodazusatz auf ein Bad die Joderscheinungen in jedem Falle prompt beseitigen zu können trotz Weitergabe des Jodkali, hat bisher wenig Beachtung gefunden, HEINE führt den Erfolg des Verfahrens auf Bildung und Entfernung des jodhaltigen Schweißes durch die Sodalösung zurück. Bei *Jodidiosynkrasie* muß versucht werden, die *Ersatzmittel des Jodkalium*, bzw. Jodnatrium heranzuziehen (DUHOT), wie Jodcalcium, Jodfortan u. a. Auch Gemische von Jodsalzen: Jodkalium, Jodcalcium mit kleineren Zugaben von Jodcasein (LAFAY) wurden empfohlen, und evtl. als wirksam und besonders gut verträglich die Darreichung von Jodalkalien bei Beschränkung der Ernährung auf Milch (A. RENAULD). *Bei stärkerer dauernden Unverträglichkeit der Jodide muß zu den organischen Jodpräparaten gegriffen werden.*

Bei der praktischen Anwendung der Jodsalze empfiehlt es sich mit kleinen Dosen — tgl. 2–3 Teelöffel einer Lösung von 5,0 : 200,0 zu beginnen und dann erst eine Lösung von 10,0 : 200,0 zu verordnen, von der in 3–4 Portionen täglich anfangs teelöffelweise, dann erst eßlöffelweise die Jodsalzlösung genommen wird¹. Der selten ganz ausbleibende Jodschnupfen ist bei solcher Methode des Einschleichens und bei mittlerer Jodempfindlichkeit meist kurz vorübergehend und verschwindet bei weiterer Gewöhnung bei den höheren Dosen wieder. Von 0,25–1 g Jodkali oder Jodnatrium beginnend, wird man bis 2,0, evtl. bei Spätluës bis 4,0 g pro die ansteigen, eine Dosis, die für die überwiegende Mehrzahl der Fälle als Tagesdosis ausreichend ist und nur in besonders resistenten Fällen wird man zu 10–20 g pro die greifen müssen, zumal wir bei den hartnäckigen Spätluësformen der Haut wie tuberoserpiginösen bzw. ulcerösen Syphiliden, Framboesia syphilitica usw. heute doch erfahrungsgemäß mit Kalomelinjektionen oder Salvarsan die vorangegangene oder begleitende Jodwirkung in der Regel erfolgreich verstärken können, so daß die gewaltigen Dosen von 20 g, selbst 40 g, Jodkali pro die, die, wie sie LANG und auch JADASSOHN analog der Verwendung bei Psoriasis auch bei besonders resistenter Spätluës schon anwandten, heute kaum mehr in Betracht kommen dürften.

Als Kontraindikation gegen die Anwendung der Jodide sind meines Erachtens anzusehen: außer *besonders starker Idiosynkrasie*: die *Lungentuberkulose*, manche *Nephritiden* — *Schrumpfniere*, besonders bei konzentriertem Urin — und nach Ansicht mancher Autoren (GAUCHER) *eventuell die Larynxaffektionen*.

An *Stelle der teuren Jodalkalien* wurde schon früher, dann aber aus ökonomischen Gründen, namentlich in der Inflationszeit, *Jodtinktur* empfohlen — 3 mal täglich 6 bis 10 Tropfen — (ORLOW, A. PERUTZ, WINKLER). Französische und englische Autoren empfehlen nach K. ELSBACH, O. BESELIN *Jodtinkturzusatz zur Milch*, und zwar 275 g Jodtinktur auf 1 Liter Milch, um damit unter Umgehung von Jodidiosynkrasie das Jod gleichsam in den Organismus einschleichen zu lassen. Auch die Methode der internen — oralen — Anwendung von kolloiden Jodlösungen in Form eines Suspensionskolloids wurde versucht (MAYOLY), aber offenbar nicht weiter ausgebaut, ebensowenig wie die Versuche mit *LUGOLscher Lösung* und mit *PREGLScher Lösung*. (Wässrige Lösung von etwa 0,04% freiem Jod unter Zusatz von verschiedenen Jodverbindungen.)

Wie schon hervorgehoben, haben die „organischen“ *Jodpräparate*, die das Halogen in mehr oder weniger fester Bindung enthalten und den Magen nicht belästigen, da sie ihn zersetzt passieren, *es nicht vermocht, in der Behandlung der Luës die Jodide zu verdrängen*.

Von den organischen Jodpräparaten dient dem *äußeren Gebrauch* das *Jothion*.

Für die *innerliche Anwendung* ist eine kaum zu übersehende *Reihe von organischen Jodpräparaten, Jodeiweißpräparaten und Jodfettsäureverbindungen*

¹ In der Praxis empfiehlt sich — nach festgestellter Jodverträglichkeit — eventuell eine für längere Zeit reichende Verordnung von Sol Kal. jodat. bzw. Natr. jodati 50,0/250,0 1–2 mal 1 Teelöffel.

hergestellt worden, von denen ein Teil allerdings kaum mehr im Handel sein dürfte. *Sie unterscheiden sich, worauf bei praktischer Bewertung doch in erster Linie gesehen werden muß, durch ihren Jodgehalt, ihre Verträglichkeit und vor allem durch eine mehr oder weniger gute klinische Wirksamkeit.* Die festere oder losere Bindung des Jods an das Kernmolekül bzw. der mehr oder weniger große Bruchteil, der bei der Resorption direkt als „organisches“ Jod übernommen wird — worüber ja auch heute noch keine volle Klarheit herrscht —, die Höhe der Jodspeicherung und der sog. Neurotropie bzw. Lipotropie, sowie deren Bewertung sind heute noch mangels einheitlicher exakter Untersuchungen so unbestimmte Qualitäten der einzelnen Präparate, daß es unmöglich ist, auf Grund der hierüber vorliegenden Angaben eine Auswahl zu treffen.

Es seien hier kurz vergleichend die Zahlen über den *Jodgehalt der gebräuchlichsten organischen Jodverbindungen und zum Vergleich auch der Jodgehalt der bekanntesten Jodsalze* angeführt:

Jodgehalt:

<i>Der anorganischen Jodsalze (Jodide):</i>	<i>Der organischen Jodverbindungen:</i>
Jodammonium 87,5% ¹	Alival 63 % ₀
Jodcalcium (trocken) 86,3% ²	Lipojodin 41 % ₀
(wegen des hohen Preises und der schlechten Haltbarkeit kaum praktisch verwendet)	Jodgorgon 58,6% ₀
Jodnatrium (trocken) 84,6% ²	Jodostarin 47,5% ₀
Jodkalium 76,5% ₀	Jodival 47 % ₀
Jodrubidium 59,8% ₀	Dijodyl 46 % ₀
Jodstrontium (trocken) 56,5% ¹	Jodocoll 42 % ₀
Jodtinktur 10 % ₀	Jodipin 40 % ₀
Lugolsche Lösung ³ 0,8% ₀	Jodversan 38,5% ₀
„ 1,25% ₀	Jodantraeco 20 % ₀
„ 2,5% ₀	Jodglidine 10 % ₀
	Jodtropon 5 % ₀
	Jodhexarin 5 % ₀
	Jodocitin (jede Tablette 0,06 g Jod).

Das meist gebräuchliche, relativ hochprozentige (40%₀), klinisch ganz ausgezeichnet wirksame und best verträgliche organische Jodpräparat ist meines Erachtens doch wohl das Jodipin, das besonders rein hergestellt wird und sowohl in öliher Form (40 und 20%₀) für den subcutanen Gebrauch als auch in Tabletten (mit 0,05 g Jod) für die orale Anwendung im Handel ist.

Es stellt ein Jodadditionsprodukt des Sesamöls dar, wurde von WINTERNITZ in die Praxis eingeführt und hat sich, wie betont, als außerordentlich wirksam erwiesen (GÖTZE, MATTNER, TAYLOR). Für die gute Verträglichkeit des Präparates spricht auch die Möglichkeit seiner Einverleibung zwecks Radiographie in den Lumbalkanal (1—2 ccm), in die Uterushöhle, Blase (10 ccm) und in die Lungen (Bronchien 10—40 ccm), was wohl ohne absolute Reizlosigkeit nicht möglich wäre. Es soll bei Jodipin gemäß Tierversuchen (METZGER) bei der Passage durch den Magen und oberen Darmabschnitt niemals Jod in anorganischer Bindung frei werden. Als Nebenerscheinungen sind Erbrechen, Durchfall, Jodaene nur ganz vereinzelt beobachtet, da es kein freies Jod im Magen und Darm abgibt.

Ein gutes geschmackloses angeblich fest gebundenes chlorfreies Präparat ist das von EML FISCHER hergestellte *Sajodin*, ein in H₂O unlösliches Salz — monojodbehensaures Calcium —, 25%₀ Jod und 4,1%₀ Calcium enthaltend.

¹ Jodammonium, Jodcalcium und Jodstrontium sind wegen ihrer stark hygroskopischen, leicht zerfließlichen Eigenschaften zur praktischen Verwendung wenig geeignet.

² Jodcalcium krystallisiert mit 6 und mit 3 Mol. H₂O, ersteres Präparat enthält 63,1%₀ Jod, letzteres 73%₀ Jod, das wasserfreie Salz hat 86,3%₀ Jod; das Jodstrontium krystallisiert mit 6 Mol. H₂O, Jodgehalt 56,5%₀, es ist ebenso wie das Jodcalcium wegen der leichten Zerfließbarkeit schwer krystallisierbar. *Jodnatrium* krystallisiert mit 2 Mol. Krystallwasser, Jodgehalt 68,3%₀, trocken 84,6%₀.

³ Lugolsche Lösung in 3 Stärken in praktischer Verwendung: Jod 1,0, Kal. jodat. 2,0, Aq. dest. ad 100,0 bzw. ad 200,0, bzw. 300.

EMIL FISCHER und I. VON MEHRING empfahlen das Präparat für tertiäre Lues, sie gaben ihm den Vorzug vor den Jodalkalien ebenso wie andere Autoren (ECOLI) und sahen kräftige klinische Wirkung wie u. a. auch ANACKER, GUSZMANN, HABICHT, HARTMANN, JUNKER, LUBLINSKI, TH. MAYER, NEUGEBAUER, PIZZINI. Ihrer Ansicht nach sollen auch bei Jodidiosynkrasie nie Jodismusercheinungen auftreten, was ebenso andere Autoren betonten (z. B. GERONNE und E. MARKUSE, die zum Teil bis zu 6 g Sajodin p. d. verabreichten, GRESZMANN, KOHLBACH, LA MENSA, TH. MAYER, ROSCHER u. a.); sie kommen aber nach anderen Beobachtern wie z. B. ESCHBAUM, MARCANTONI, SUSSMANN und auch meines Erachtens nach doch schon vor, wenn auch selten und in geringem Maße.

Ein weiteres gutes Ersatzpräparat für Jodsalze ist den Mitteilungen der Literatur nach das *Jodival* — Jodisovalerylharnstoff —, das 47% Jod enthält und das, entsprechend seiner Zusammensetzung, auch sedative Wirkung haben soll.

Dem Präparat werden kräftige klinische Wirkung ohne Nebenerscheinungen nachgesagt (BOENNING, DORN, WILJAMOWSKI), es soll gut verträglich sein in Fällen, in denen Jodkali stärkere Beschwerden macht (PÖHLMANN) und angeblich ausgesprochene Neurotropie besitzen (HESSE).

Ferner sind noch zu erwähnen:

Jodostarin mit 47,5% Jodgehalt.

Es ist ein angeblich neuro- bzw. lipotropes Präparat mit kräftiger Wirkung (BOENNING), besonders auch geeignet bei lancinierenden Schmerzen der Tabiker und Apoplektiker (E. HERZFELD und K. S. MAKLER, E. SAALFELD, STÜMPKE, WOHL), angeblich ohne Jodismusgefahr (STÜMPKE) und ohne unangenehmen Geschmack (BÄUMER, BECK). BACHEM hebt die gute Ausnutzung, die langsame Resorption und den billigen Preis hervor.

Alival — Joddihydroxypropan — mit 63% Jodgehalt. Das Präparat soll von prompter Jodwirkung und wegen der Neurotropie auch bei Lues cerebri (WIESENACK) und den Magen-Darmkrisen der Tabiker geeignet sein, ohne besondere Nebenwirkungen zu zeigen (LÜDERS, ÜBERHUBER).

Jodglidine mit 10% Jodgehalt. Es ist das erste Jodpräparat, bei dem Jod an nucleinfreies und reizloses Pflanzeneiweiß gebunden ist, angeblich besonders für Arthritiker geeignet. Es soll sehr langsam gespalten, und 80—90% sollen — bei sehr gutem, therapeutischen Effekt (AUFRECHT, OTT, PLOEGER, SCHNELL) — durch den Harn ausgeschieden werden, dabei wenig Nebenerscheinungen machen (HIRSCH, LUDA, PLOEGER, STEINER, STEINBERGER), während v. NOTTHAFT das Präparat weniger günstig beurteilt und auch leichte Reizerscheinungen (Aone, Coryza, Intestinalschmerzen, nervöse Störungen) hervorhebt. Auch TH. MAYER beurteilt das Präparat in der klinischen Wirkung different.

Dijodyl — Ricinestearolsäurejodid — 46% Jod enthaltend. Es soll angeblich frei von Jodismusercheinungen und Magenreizung sein und in Wirkung dem Jodkali gleichkommen (FISCHER, GÜNTHER, LUFT, KÜHN, OELZE, REINOLDT, SCHULTZE).

Jodocitin, Jodlecithineiweißverbindung, pro Tablette 0,06 g Jod enthaltend.

Die Ausscheidung soll nach Untersuchungen von NEUBERG von mittlerer Schnelligkeit sein, es ist angeblich gut verträglich, wirkt appetitanregend, resorbierend, „besonders nach Hg-Kuren“ wo Lecithinverarmung im Körper eintreten soll (BOLTENSTERN, CHRZELITZER, ISAAK, P. MÜLLER, WEIGELDT).

Lipojodin, 41% Jod enthaltend, für milde Jodtherapie gemäß den Berichten geeignet.

Es soll späte Jodaufspaltung und mit sehr kleinen Dosen schon (A. ROTH) auch angeblich auffallend energische Wirkung, speziell stärkere Lipotropie zeigen; es wird gut empfohlen (M. SCHMID) und soll oft noch wirksam bei Versagen anderer Jodpräparate (GERBEI, A. ROTH) sein und keinen Jodismus veranlassen (MORELL, SÁNZ DE AJA, E. ALVAREZ).

Jodantracco, 20% Jod enthaltend, Jod an Tierkohle fixiert. Es ist den Mitteilungen nach das einzige Präparat, das erlaubt freies Jod direkt in den Darm einzuführen und sehr große Dosen zu verwenden (SABBATINI).

Jodocoll, mit 42% Jod in kolloidaler Bindung (HAYER).

Jodgorgon, mit 58,6% Jod = jodhaltige Aminosäure = Dijodthyrosin, von SOWADE gleichwertig mit Jodkali und gut verträglich befunden.

Jodtropon, mit nur etwa 5% Jodgehalt, jedoch von guter Verträglichkeit (entsprechend dem geringen Jodgehalt!) ohne Jodismuswirkungen (FR. FISCHER, JOACHIM, LAYSANE, OTZ).

Jodhexarin = Jodcalciumurotropin mit 5% Jodgehalt.

Durch die Verbindung mit Calcium von sekretions- und exsudationshemmender Wirkung, sowie vorbeugend gegen Jodismus. Wegen des Urotropingehaltes soll es wertvoll bei Liquorveränderungen sein (ARZT).

Jodfortan — Jodcalciumharnstoff, Tabletten je 1 g Jod enthaltend, ebenfalls wegen des Calciumgehaltes vorbeugend gegen Jodismus.

Jodtropon, 1 Tabl. à 1,0 bei 0,05 Jodgehalt, also nur 5% Jod enthaltend.

Testojodyl — am Bluteiweiß angekuppeltes Jod enthaltend, nach LÖHE prompt spezifisch wirkend.

Weitere organische Jodpräparate, die weniger gebräuchlich sind, seien, soweit sie mir bekannt sind, im folgenden kurz angeführt:

Aljodan 49% (BIACH), *Anogon* 30% Jodgehalt, *Fejoprot*, *Jodalbacid* 10%, *Jodalbin* 21,5% Jodgehalt, *Jodfersan*, *Jodfessan*, *Jodmenin*, *Jodocalciril*, *Jodocalcit*, *Jodojan*, *Jodofix*, *Jodol*, *Jodprothämin* 10% (POLLAND), *Jodpyrin*, *Jodtransfusan*, *Kainon*, *Laktojodin* 5% Jodgehalt, *Orgojodin*, *Projodin*, *Puriodal*, ferner noch das *Jobramag*, das Jod und Brom in einem Molekül an Eiweiß gebunden enthält, von dem in einer Tablette neben 0,025 g Brom 0,01 g Jod enthalten ist, von dem die sedative Bromkomponente evtl. von Nutzen in besondern Fällen sein dürfte. Die Jodpräparate mit Mikrojoddosen (Mikrojojan und Esjojan 1% Jod enthaltend) dürften mehr für rein arteriosklerotische und spastische Zustände als bei der Luesbehandlung Verwendung finden.

Zur *Injektionsbehandlung* bei *Jodtherapie* werden empfohlen:

1. *Für lokale Behandlung* 3% Jodkaliumlösung zur Injektion in Gummata und deren Umgebung neben Hg-Behandlung u. a. von BOISSEAU.

2. *Für intravenöse Injektionen*: intravenöse Injektionen von 10% Jodnatriumlösung 2—3 mal wöchentlich je 20—50 g p. inj.; diese suchte vor allem KLEMPERER einzuführen.

Als besonders geeignet bezeichnete KLEMPERER schwer zu beeinflussende Fälle von visceraler Lues. Die relative Unschädlichkeit so großer Dosen ist, wie KLEMPERER meint, nicht verwunderlich, weil das intravenös verabreichte Jodion bei dieser Applikationsart viel schneller ausgeschieden wird.

Intravenöse Jodnatriuminjektionen empfehlen u. a. noch folgende Autoren:

ENGWER: er hebt die Vermeidung von unangenehmen Joderscheinungen an Haut und Schleimhäuten hervor, andererseits aber auch die erhöhte Gefahr der thyreotoxischen Störungen. Er hält es mit Recht prinzipiell nicht für ratsam, in der Syphilisbehandlung größere Dosen als die üblichen zu verwenden und den intravenösen Weg zu benützen, für die strenge Auswahl und klinische Beobachtung Voraussetzung ist. Immerhin ist aber offenbar durch eine Jodbehandlung mittels der von KLEMPERER empfohlenen *Infusion von 10% Jodnatriumlösung* ein guter therapeutischer Erfolg in einzelnen geeigneten Fällen zu erwarten.

Auch SCHLESINGER verwendet bei spätluetischen Gelenkaffektionen *intravenöse Injektionen von 5% Jodkaliumlösung, täglich 1 ccm. Injektionen von Jodnatriumlösungen sollen nach SCHLESINGER zuweilen noch spezifische Prozesse beeinflussen, nachdem Jodkali intern, Hg und Salvarsan das Höchstmaß ihrer Wirksamkeit erreicht haben*, sie sollen ferner angeblich auch Wa.R. und Leukoplakie bei + Wa.R. günstig beeinflussen.

WERNIGK zieht seit Jahren intravenöse Injektionen allen anderen therapeutischen Maßnahmen bei Lues vor und benützt daher *Hg, As und Jodnatrium in Kombination, mitunter auch unter Zusatz von Thiosinamin*, von dem er sich besondere Wirkung auf gummöse Syphilide des Gehirns und Rückenmarks verspricht.

R. HOWARD empfiehlt intravenöse Injektionen von Jodnatrium in 5—10% Lösung dann, wenn Jodismus bei Verabreichung per os eintritt, ehe der gewünschte Effekt erreicht ist. Er erwähnt einen Patienten mit Paralyse, der 475 g JNa innerhalb von 47 Tagen in 22 Injektionen erhielt, ohne daß Jodismus auftrat, ferner benützte F. J. FARNELL 10%ige hypertonische Lösung von Jodnatrium bei Syphilisfällen, die auf Jod innerlich und auf intravenöse Salvarsanbehandlung nicht genügend reagierten, besonders bei „*Alopecia areata syphilitica*“, bei Knochen- und Periostprozessen. Er berichtet an anderer Stelle nochmals über 400 intravenöse Infusionen von Jodnatriumlösung, je 10% 100 g und sah sehr große Erfolge vor allem bei Lues cerebri und Leberlues. Salvarsan soll bei gleichzeitiger intravenöser Injektion von JNa-Lösung besser wirken.

Jodnatriuminjektionen bei Tabes verwendet SCHWARTZ mit bestem Erfolg, mahnt jedoch zur Vorsicht bei intravenösen und lokalen Injektionen.

TORSSUEW injizierte 5—15% Jodnatriumlösung jeden 2. Tag und hatte sehr günstige Resultate bei gummöser Syphilis.

OEDEN RAJKA und GYALA-BLOCH berichten neben FARNELL über *Negativwerden von Wa.R. nach intravenösen Jodinjektionen* bei einem Falle von Lues, der jeder Behandlung trotzte.

Andererseits rät SÁINZ DE AJA gerade bei Patienten, die schon bei interner Verabreichung des Jods starke Intoleranzerscheinungen hatten, von intravenösen Jodsalzinjektionen wegen Auftreten von akuten Jodismuserscheinungen Abstand zu nehmen.

SIEMENS empfiehlt intravenöse Jodverabreichung bei salvarsanresistenten Syphilitiden.

Auch mit der Preglschen Jodlösung wurden Versuche intravenöser Applikation bei Lues gemacht; sie wurde reaktionslos vertragen (PREGL). Die Lösung scheint aber nach bisherigen Mitteilungen keinen nennenswerten Einfluß auf manifeste Erscheinungen des Integuments, jedenfalls nicht auf solche der Sekundärperiode zu haben (SCHREINER). Dagegen wurden wie bei nichtluetischen organischen Nervenkrankheiten auch bei luetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems Injektionen in den Sinus am Hinterhaupt mit PREGLScher Lösung bei guter Verträglichkeit und angeblich günstiger Wirkung gemacht (SCHRAMM).

Die Überzeugung, daß alle therapeutischen Eingriffe bei der Lues eine „Änderung im kolloidalen System des Organismus“ (LUTHLEN) auslösen, ließ KYRLE und FINGER das Mirion in die Behandlung der Syphilis einführen. Es stellt eine 2% kolloidale Jodlösung dar, die beliebig oft intramuskulär verabreicht werden kann, bei der nach KYRLE eine ganz besondere Speicherung am Orte manifesten Herde auffiel, und die nie Zeichen von Jodismus auslösen soll. Die häufigen Herxheimerreaktionen und serologischen Provokationen weisen auf eine besondere Reizwirkung des Präparates gegenüber luischen Herden hin (KYRLE, MRAS). Die Anwendung des Mirion wird immer mit andern Antilueticis kombiniert, und für eine Kur werden 20—25 Injektionen von je 3—5 ccm intramuskulär in zweitägigen Intervallen gegeben, dazwischen jeden 5. Tag Salvarsan 0,15—0,3 g bis zur Gesamtdosis von 3—4 g. Das Hauptindikationsgebiet ist die Spätluës; und zahlreiche Autoren berichten über gute klinische und auch serologische Erfolge, wobei der serologische Umschlag zum Negativen erst nach längerer Zeit, dann aber als Dauerresultat eintreten soll, wie eingangs in dem Abschnitt über Jod und Beeinflussung der serologischen Reaktion erwähnt (BRANDENBURG, GÄRTNER, KRATTNER, KYRLE, KYRLE und FINGER, KYRLE und PLANNER, MRAS, PLANNER). Entgegen diesen so günstigen Feststellungen sprechen die Beobachtungen von HAJOS und FERENCÉ URBAN, die nach 10—20 Injektionen keine Beeinflussung der luetischen Manifestationen, im Gegenteil noch positiven Spirochätenbefund und Ausbleiben eines serologischen Erfolges mitteilen. Hier ist auch der Fall von MRAS zu erwähnen, bei dem sogar nach Verabreichung von ausschließlich 80 ccm Mirion das Exanthem immer wieder aufblühte, die Genitalpapeln sich äußerst träge epithelisierten und der Spirochätenbefund positiv blieb.

In großem Maßstab wurden nun bei Fällen, die Jodsalze nicht vertrugen, besonders aber bei älterer, namentlich visceraler Lues Jodipininjektionen gemacht, und zwar subcutan von der 20 oder 40%igen Jodipinlösung jeden 2. Tag 1 bis 2 ccm. Zwecks Anlage eines Jodipindepots sollen in mehrtägigen Intervallen 5—10 ccm verabreicht werden.

Wo „schnelle“ Jodwirkung erforderlich ist, dürfte das Jodipin ungeeignet sein; hier muß es durch Jodkali ersetzt oder mit ihm kombiniert werden (FRESHWATER), weil nur ein kleiner Teil des Depots pro die resorbiert wird, so daß der Körper nach Jodipineinspritzungen mehr unter milder gleichmäßiger Jodwirkung lange Zeit steht. Die Urteile, daß eine anhaltende Jodwirkung auf den Organismus mit Hilfe von Jodipininjektionen nicht zu erreichen sei (STENNER), widersprechen jedoch der sonstigen Erfahrung. Nach den Untersuchungen von PETERS (Dissertation Gießen 1905) z. B. soll es stark am Ort der Einspritzung haften und dort einer langsamen Zersetzung und Resorption verfallen, so daß es sehr wohl geeignet erscheint, bei Injektionen an Ort und Stelle lang dauernde lokale Wirkung zu entfalten (PETERS).

LUSTWERK berichtet über Neuritis optica und Tabes dorsalis, die durch eine dreimonatliche Jodipininjektionskur — bis 450 ccm von 25% Jodipinlösung — subjektiv und objektiv gebessert wurden.

Weiter wurden für intravenöse Injektionen benützt:

Alival in 50% Lösung.

„Es wird außer von EMMERT und BETTER u. a. von LÜDERS empfohlen, der ausschließlich intramuskuläre Injektionen benützte, die angeblich vollkommen schmerzlos waren; er gab bei der ersten Kur bei manifesten syphilitischen Symptomen täglich 1—2 ccm, bis Heilung eintrat, dann weiterhin 1—2 mal wöchentlich Injektionen. Für latente Lues nach Hg-Salvarsanbehandlung mit noch subjektiven Beschwerden, wie Cephalaea, sollen wenige Injektionen einer 50% Alivallösung genügen.

Auch Jodhecarin, die bereits genannte Jodcalciumverbindung, die schon bei oraler Jodanwendung erwähnt wurde, ist zur intravenösen Behandlung empfohlen worden.

Auf jeden Fall ist meines Erachtens bei intravenöser Jodverabreichung ganz besondere Vorsicht am Platze und vor Beginn einer Jodinjektionskur Prüfung auf Thyreoidismus und Jodismusneigung dringend ratsam.

Über „cutane“ Darreichung von Jodpräparaten in der Kinderheilkunde berichtet LIPSCHÜTZ (Wien).

Von neueren wasserlöslichen organischen Jodpräparaten für parenterale Jodtherapie wäre noch zu nennen: das *Jodisan-Bayer* = Hexamethyldiamin-isopropanoldijodid, etwas über 11,8⁰/₀ Jod enthaltend.

Es ist nicht an Kohlenstoff, sondern an Stickstoff gebunden, es soll infolgedessen weder die starke Dissoziation organischer Jodsalze zeigen, noch die ungenügende und verzögerte Jodspaltung organischer Verbindungen, bei denen Jod an C gebunden ist. Das Präparat wurde für Lues, besonders tertiäre Lues, Leber- und viscerale Lues, Lues cerebrospinalis, Neuroles (H. LANG KAMATA), syphilitische Meningitis, syphilitische Endarteriitis und Aortitis empfohlen in angeblich schmerzlosen subcutanen Injektionen, am besten in tief subcutaner (RETZLAFF), in intramuskulärer und intravenöser Applikation (eine Ampulle = 2,2 ccm = 0,4 Jodisan = 0,236 Jod, jeden 2. bis 3. Tag (H. LANGE), evtl. auch 2 mal täglich je 1 Ampulle (SIMON). Das Präparat soll in dieser Verordnung wirksam, haltbar, gut verträglich, nie von Jodismuserscheinungen gefolgt sein (u. a. BODEN, RETZLAFF, H. SIMON). Einige beobachteten besonders gute Wirkung bei Gefäßlues (z. B. HALLERMANN), andere besonders bei Gelenkerkrankungen syphilitischer Ätiologie.

Von anderen Jodverbindungen mit Schwermetallen in der Luestherapie seien angeführt:

1. Jodverbindungen mit Quecksilber.

Protojoduret hydrarg. bzw. Hydrarg. jodat. flav. in Pillenform oder als Pulver¹, bei der Behandlung der kongenitalen Lues der Säuglinge viel benutzt, später ersetzt durch Sublimatinjektionen nach HEUBNER und nach STOSCHER, heute wohl völlig verdrängt durch die ausgiebige, viel kräftigere und nachhaltiger wirkende Hg-Inunktionskur und Bi-Injektionen in Kombination mit Salvarsan.

Sozjodol-Quecksilber: als Streupulver, in Tablettenform 3 mal täglich 1—2 Tabletten und in wässriger Lösung zur Injektionstherapie bei Lues verwendet, heute verlassen.

Quecksilberbijodid: In Injektionen tgl. 1 cg oder tgl. 2 cg, 2 Serien zu je 20 Injektionen mit 10 Tagen Pause in der französischen und englischen Literatur (SPILLMANN, POPE) vereinzelt erwähnt.

Merjodin: Bijodphenol-p. = sulfosaures Quecksilber, jede Tablette neben 33 mg metall. Hg 0,0021 Jod enthaltend, 1—3mal tgl. 1 Tabl. — Eine Kur von 150 Tabletten soll angeblich einer Hg-Injektions- oder Inunktionskur gleichkommen (MATZENAUER, ERDÖS-Großwardein).

2. Jodverbindungen mit Wismut:

Quimby. Eines der ersten Bi-Präparate, ein französisches Fabrikat, das in Deutschland schon wegen der — jedenfalls bei den ersten Präparaten meiner Beobachtung — nach häufigen begleitenden Nierenreizungen wenig Verwendung finden dürfte.

3. Zahlreich sind die späteren *Jodchinin-Bi-Präparate*, die im Ausland im Gebrauch sind und u. a. als „Bismiodin“ (z. B. von GLAVAN bei Augensyphilis, von SAIDAC und OPRESCU u. a.) oder als Jod-Chinin-Bismut bekannt sind. Es injizierten u. a. das Präparat mit angeblich bestem Erfolg: AUBRY, AZOULAY, GUSZMANN und RUBEN, MARINESCU, TARDO-CASTELLO, ferner FORMÁNECK und BEUTL, die bei über 2000 Injektionen in allen Stadien, besonders bei gummöser Lues, gute Erfolge und Negativwerden von Wa.R. ohne Nieren-, Darm- oder Zahnfleischschädigungen sahen.

Ebenso ist das deutsche Präparat „Spirobismol“, eine 3,4⁰/₀ Bi enthaltende, sehr gut eingeführte Jodchininbismut-Verbindung, das neuerdings auch in klarer ölgiger Lösung als „Spirobismol soluble“ in den Handel gebracht und

¹ Hydrarg. jodat. flav. 0,01
Sacch. lact. 0,3
D. tal. Dos. No. XXX.

S. 2 mal tgl. 1/2 Pulver im 1., 3—4 mal tgl. 1/2 Pulver im 2. und 3. Lebensjahr.

in der Wirkung dem Bismogenol bzw. Embial den Mitteilungen nach gleichwertig ist.

Seine Resorptionsverhältnisse wurden besonders von HELENE GRUMACH im Tierexperiment röntgenologisch und chemisch-analytisch untersucht. Sie fand für das Spirobismol die kürzeste Resorptionszeit. Bei nachfolgender Malariabehandlung ist wegen des Chiningehaltes das Präparat besser zu vermeiden.

Das *Bimutoyatren* (Behringwerke), intramuskulär und intravenös anwendbar — 2 mal wöchentlich 1 ccm. In die Luestherapie eingeführt wegen seines Bi-Gehaltes. Ein Präparat, von dem die reine Yatren-Komponente (Jodoxychinolinsulfosäure) 36,2⁰/₁₀₀ Jod enthält; nach den Untersuchungen von JOCHMANN soll bei dem Präparat nur eine abgemilderte Jodwirkung in Betracht kommen, Jodismus danach noch nicht beobachtet worden sein. Immerhin dürfte die Kombination von Jod mit Bi (z. B. Spirobismol, Bismutoyatren) in der Bi-Behandlung älterer Lues (spez. Neurolues, Lues III) wegen der gleichzeitigen Wirkung zweier bewährter Antiluetica meines Erachtens immerhin beachtenswert sein.

5. Kolloidales Jodsilber: *Jod-Silber-Hydrosal Heyden etc.*

VOIGT injizierte es intravenös bei Lebertumoren, er verwendete eine 1⁰/₁₀₀ige Lösung von 5—20 ccm aufsteigend und betont die Notwendigkeit frisch zubereiteter Lösungen.

6. Kurz erwähnt seien noch: *Jodarsen-Verbindungen*: *Jodelarson*, besonders bei schwächlichen und anämischen Kindern empfohlen (GEBHARD) und *Arsojodin* mit angeblich hohem Jodgehalt (HINTZ), dann das Jodarsotropin = Jodarsenverbindung mit Extr. Belladonnae (H. KITAJY), Präparate, die für die Luesbehandlung selbst wohl ohne Bedeutung sind, aber als Roborans zwischen den Kuren Verwendung finden können.

Auch *Jod-Salvarsan*, unmittelbar vor der Injektion durch Mischung von Neosalvaran mit einer in besonderer Weise hergestellten Jodlösung hergestellt (L. DUB) soll ähnlich der Hg-Salvarsan-Mischspritze nach LINSER als einzeitige intravenöse Jod-Salvarsanbehandlung gut verträglich sein und auf Spirochäten und Luessymptome gute Wirkung haben. Genügende Nachprüfungen scheinen mir aber zu fehlen.

In gleichem Sinne wurde auch das *Soluesin*, jedoch unter Weglassung des Natr.-arsenicogehaltes als Mischspritze in Verbindung mit Neosalvaran zur intravenösen Injektion empfohlen (P. v. SZILLY und T. HALLY). Ähnlichen Überlegungen folgte HOFFNER bei der Empfehlung seiner zweizeitigen Jod-Neosalvarsanbehandlung, bei der er der intravenösen Verabreichung von 20—40 ccm der sog. „DUBschen Jodlösung“ am nächsten Tag eine Injektion von 0,45—0,6 Neosalvarsan folgen läßt, wobei häufig Fieberreaktion erfolgen soll.

7. Ebenso seien nur genannt die mannigfachen Präparate der *Jodeisenverbindungen*, von denen ich die Jodferratose (v. ZEISSL), die Jodeisenstrychninverbindung nach LIEDEN (Kalium jodat. 30,0, Ferri citric. ammon. 4,0, Strychnin. nitr. 0,02, Elaeosach. ment. pip. 5,0, Flor. anis. ad 120,0, D.S. 3 mal tgl. 1 Teelöffel = 1,0 Jodkali allein oder mit Sir. simpl. āā) sowie der Sir. ferri jodati, den ich bei Behandlung der Lues congenita zwischen den Kuren als Roborans (3 mal tgl. 1 Teelöffel) gerne verordne.

Wenn auch anzunehmen ist, daß bei der jetzt üblichen energischen chemotherapeutischen Behandlung der Frühluës die so häufige Indikation zur stärkeren, längeren Jodbehandlung, wie sie für die Spätperiode der Lues gilt, immer mehr eingeschränkt wird, so wäre es meines Erachtens gerechtfertigt, der Jodtherapie auch im Frühstadium der Lues entsprechend den eingangs gegebenen Indikationen doch wieder weit mehr Beachtung als bisher zu schenken.

Literatur.

- ABT, J. A.: Die Behandlung der kongenitalen Syphilis im Säuglingsalter. Ref. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 49. 1909. — ABRAMOWICZ, J.: Augenbefunde bei akuten Infektionen und latenter Lues. Polska gazeta lekarska. Jg. 2, Nr. 1, S. 8. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 284. 1923. — ADAMS: Die Behandlung der Neuro-Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen in der Cerebrospinalflüssigkeit. Brit. med. journ. 1922. p. 3223. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. 1923. S. 31. — ADLER: Keimdrüsen und Jod. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27. — AMELUNG und STERNBERG: Die Einwirkung der Frühsyphilis auf Herz und Gefäße. (Aus HERXHEIMERS Klinik.) Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 145. — ANACKER, OTTO: Über Sajodin. Inaug.-Diss. Würzburg 1907. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 268. 1907. — AOKI, T.: Syphilis und Jod. Japan. journ. of dermatol. u. urol. Vol. 23, Nr. 4, p. 13. 1922. — ARNDT: (a) Jodpurpura. Berliner dermatol. Ges. Sitzg. v. 12. 4. 1921. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, S. 422. 1921. (b) Nodöse Jodtherapie bei einer Frau mit tertiärer Lues nach intern. Joddarreichung. Berlin. dermatol. Ges. Sitzg. v. 12. 4. 1921. — ARZT, LEOPOLD: Zur Frage der Syphilisbehandlung. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 73, Nr. 12/13, S. 563. 1923. — ASSMY, HANS: Über Jodofan bei der Behandlung ulceröser und erosiver Prozesse an den äußeren männlichen Genitalien. Fortschr. f. Med. 1908. Nr. 17. Ref. Monatschrift f. prakt. Dermatol. Bd. 48, S. 385. 1909. — AUFRECHT: Über Jodglidine. Dtsch. Ärztezg. 1908. Nr. 17. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, S. 192. 1909. — AULIFFE, MC GEORGE B.: Un expected aurel effects of soma commun drugs. (Unerwartete Einwirkung einiger gebräuchlicher Drogen auf das Hörorgan.) Journ. of the Americ. med. assoc. 2. 5. 1908. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, S. 62. 1909. — AXEL REYN: Methode der therapeutischen Anwendung von Jod in statu nascendi in den Geweben (s. auch PFANNENSTILTSCH Methode. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 426). Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 327.
- BACHEM, C.: (a) Jodostarin, ein neues organisches Jodpräparat. Münch. med. Wochenschrift. Jg. 58, S. 2161. 1911. (b) Antisyphilitica. Med. Klinik. Jg. 13, S. 1221. 1917. (c) Über Jodostarin, ein neues organisches Jodpräparat. Münch. med. Wochenschr. Jg. 68, S. 2676. 1911. — DEL BACRE: Die Ausscheidung des Neosalvarsans durch das Retikuloendothelsystem und die dabei auftretende blockierende Wirkung. Wien. klin. Wochenschr. 1925. S. 42. — BAUMER, EDUARD: Erfahrungen mit Jodostarin „Roche“ bei der Behandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 39, S. 1361. 1913. — BASCH, A. und E. GUMPERT: Jodomenin, ein neues, internes Jodpräparat. Therapie d. Gegenw. 1908. H. 4. Ref.: Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 49, S. 506. 1909. — BAYER, HUGO: Jodival in der Luesotherapie. Allg. Wien. med. Ztg. 1911. Nr. 35. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 390. 1921. — BECK: (a) Über Jodostarin Roche. Münch. med. Wochenschr. Jg. 59, S. 2232. 1912. (b) Zur Technik und Bedeutung der Vorproben insbesondere der Blutgruppenbestimmung für die Bluttransfusion. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 10, S. 398. — BECKMANN, HEINRICH: Jodol als innerlich verabreichtes Jodpräparat. Med. Klinik Jg. 21, S. 1103. 1926. — BERGER: Aortenaneurysma. Kölner dermatol. Ges. Sitzg. v. 29. 1. 1926. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 47, S. 321. 1926. — BERNAUER: Klinische Versuche mit neuen Jodpräparaten. Jodofix und Jodocalit. Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 41. S. 1914. — BIACH, PAUL: Eine Neuerscheinung auf dem Gebiet der Jodtherapie. Wien. med. Wochenschr. Jg. 75, Nr. 21, S. 1237. 1925. — BREDL und PRAG: Die inkretorisch ausgelösten Variationen des Stoffwechsels. Med. Klinik 1925. S. 1627. — BIZARD, L.: Die Rolle des Jodkaliums bei der Allgemeinbehandlung der Syphilis. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 8, H. 9. Ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 46, S. 596. 1908. — BIZZAZERO, ENZO: Über den Einfluß der Jodkaliumbehandlung auf die Wä.R. Med. Klinik 1910. Jg. 6, S. 1222. — BLAAUW, E.: Syphiloma. Syphilom der Iris als Komplikation nach einer Staroperation. Americ. journ. of ophth. Vol. 8, Nr. 1, S. 59. 1925. — BLANCHARD, ALFRED: Präventiv- und Abortivbehandlung der Syphilis. Behandlung der einzelnen Stadien und über Erhaltung und Sicherung in der Oto-Rhino-Laryngologie. Oto-rhino-laryng. intern. Bd. 8, Nr. 1, S. 27. 1924. — BLANKO, THOMAS: Arsenpräparate und Sehapparat. Arch. d'ophth. Tom. 23, Nr. 271, p. 405. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 416. 1924. — BLOCH: Über einige allgemeine pathologische und therapeutische Probleme auf dem Gebiet der Dermatomykosen. Gen. M. med. Bd. 22, S. 737. 1915. — BLOCH, IWAN: Ein Fall von schwerem tertiär-syphilitischem Phagedänismus des männlichen Genitale. Heilung durch kleine Dosen Jodkalium und örtliche Behandlung mit Boluphen. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. Jg. 54, S. 1240. — BLUMENTHAL, F. u. H. OPPENHEIM: Über den Einfluß der Jodkaliums auf die Ablagerung von Quecksilber in der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. 36, H. 2/3, 4. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 112, S. 750. 1912. — BODEN: Über Jodisan. Ein neues Jodpräparat zur intravenösen Anwendung. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 29, S. 1402. 1925. — BOELSTRA, OLIVER L.: Mitteilungen über Mirion. 62. Generalversamml. d. niederländ. Dermatologengesellsch. Amsterdam, 29. u. 30. 10. 1921. — BOENNING, F.: Jodival, ein neues Jodpräparat mit 47% Jodgehalt. Med.

Klinik. 1910. Jg. 6, S. 1938. — BOISSEAU: Über die Lokalbehandlung syphilitischer Gummata mittels Jodkaliuminjektionen. Thèse de Paris 1906. Ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 42. 1907. — BOLTENSTERN: (a) Jodocitin, ein neues Jodleithinejweißpräparat. Dtsch. Ärztezg. 1912. S. 119. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 115, S. 490. 1913. (b) Über Jodbasedow. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1912. S. 269. — BONNANI: Jod in den syphilitischen Neoformationen. Gazz. d. Osp. e. d. clin. 1922. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 115, Nr. 27, S. 909. 1913. — BONSMANN, M.: Über Jodismus bei Potatoren. Münch. med. Wochenschr. Jg. 68, S. 1676. 1921. — BORNSTEIN, KARL: Neues zur Jod- und Bromtherapie. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 44, S. 827. 1919. — BORUTTAU, H.: (a) Beiträge zur therapeutischen Jodwirkung. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. 18, H. 2. 1916. (b) Kriterien des therapeutischen Verfahrens organischer Jodpräparate. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 37, S. 1975. 1911. — BOWERS, PAUL E.: Practical remarks on syphilis Praktische Bemerkungen über Syphilis. Internat. clin. Vol. 2, Ser. 36, p. 127. 1926. — BRANDENBURG, K.: (a) Beobachtungen über die Malariabehandlung der Paralyse. Med. Klinik. Nr. 10, S. 353. 1927. (b) Neue Jodverbindungen. Med. Klinik. Jg. 17, S. 425. 1921. — BRAUN, L.: Über die Behandlung der syphilitischen Herz- und Gefäßerkrankungen. Wien. med. Wochenschr. Nr. 4/5, S. 122. 1927. — BREITNER: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 37, S. 385. 1892. — BRIESS: Jodalbacid bei Syphilis. Wien. med. Wochenschr. 1900. S. 700. — Brit. Journ. of Dis. Vol. 2, Nr. 7, p. 231. 1926. — BROWN, W. H.: Eine Aussprache über neuere Ansichten über Syphilis in fachärztlicher und allgemeiner Praxis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25, H. 7/8, S. 497. 1927. — BROWN, HERBERT: Modern aspects of syphilis. Zeitgemäße Betrachtung über den Stand der Syphilis. Brit. med. Journ. 1926. Nr. 3436, S. 889. — BRUHNS: Spätluës und Aortitis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1927. — BRUHNS, C.: Ein Beitrag zur Frage: Wieviele Syphilitiker erkranken später an Aortitis? (Nebst einigen therapeutischen Bemerkungen.) Med. Klinik. Jg. 22, S. 277. 1926. — BUCHHEIM: Über die Wirkung des Jodkalis. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3. 1873. — BUCHHOLTZ, J.: (a) Wirkung der Jodide auf die Zirkulation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 82, S. 1—2. 1917. (b) Über die Resorption der Jodide vom Verdauungskanal aus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 289. 1917. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 28, S. 50. 1919. (c) Über die Wirkung der Jodide auf die Zirkulation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 82, H. 1/2. 1918. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 106. 1922. — BUR: 2 Fälle von Lues tarda. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 52. 1910. — BURGERHOUT, H.: Nephritis syphilitica. Zentralbl. f. inn. Med. Jg. 46, Nr. 36, S. 834. 1925. — BURKE: Behandlung der Geschlechtskrankheiten in der allgemeinen Praxis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25, S. 367. 1927. — BURKE, E. T.: Kongenitalsyphilis. Brit. Journ. of venereal dis. Vol. 3, Nr. 6. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. 1927. S. 45. — BUSACCA, ATTILIO: Di un nuovo preparato jodico proposto nella cura della sifilide. (Über ein neues Jodpräparat zur Behandlung der Syphilis.) Arch. di farmacol. science aff. Vol. 36, H. 1, p. 6 e H. 2, p. 17. 1923. — BUSCHKE, A.: (a) Die Stellung des praktischen Arztes zur modernen Diagnose und Therapie der Syphilis. Med. Klinik. Jg. 17, S. 834. 1921. (b) Klinische und experimentelle Beobachtungen über Syphilis maligna, nebst einigen Bemerkungen über 606. Berlin. klin. Wochenschrift. Jg. 48, S. 6. 1911. — BUSCKHE, A. und E. LANGER: Prinzipielles zur modernen Syphilistherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 13, S. 531. — BUSSY, L.: Quelques considérations sur le traitement spécifique de la syphilis. (Zur speziellen Behandlung der Augensyphilis.) Journ. de méd. de Lyon. Jg. 2, Nr. 29, p. 835. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 602/03. 1921. — BUSSY: Traitement de la syphilis oculaire. (Behandlung der Augensyphilis.) Journ. de méd. de Paris. Jg. 41, Nr. 21, p. 411. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7, S. 111/12. 1923. — BUSSY et GATÉ: Névrite optique syph. bilat., échec. absolu du traitement mercuriel; guérison complète, par le novarsenobenzol. (Beiderseitige syphilitische Sehnervenentzündung. Völliger Mißerfolg der Hg-Behandlung, vollständige Heilung durch Neosalvarsan.) Lyon méd. Tom. 130, Nr. 2, p. 82. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 602. 1922. — CARLE: La syphilis précoce est-elle de la syphilis? Ann. des maladies vénér. Jg. 6, H. 1. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 306. 1912. — CARTIER: Administration de l'huile iodée en injections intraveineuses. Bull. de la soc. de dermatol. franç. Sitzg. v. 8. 7. 1920. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, S. 568. 1921. — CASSEL (Berlin): Jodomemin, ein Jodeiweißpräparat in der Kinderheilkunde. Therapie d. Gegenw. Juli 1908. Ref. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 52. 1915. — CHRZELITZER: Über Jodocitin. Dermatol. Wochenschr. Bd. 54, S. 168. 1912. — CITRON, JUL.: Der Salvarsantherapie eine Behandlung mit Jod vorauszuschicken, um lebhafte Reaktionen zu vermeiden besonders beim Zentralnervensystem der Leber und Nieren. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1914. S. 192. Berlin. klin. Wochenschrift. 1914. Nr. 13, S. 583. — COBERT, RUDOLF: Über Jodausscheidung im menschlichen Harn und über die Brauchbarkeit der Jodsalze zur Resorptionszwecken. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 84, H. 1/2. 1920. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 105. 1922. COHEN, HENRY: The passage of jodides into the cerebrospinal fluid. (Übergang von Jod

in die Cerebrospinalflüssigkeit.) *Lancet*. Vol. 206, Nr. 3, p. 127. 1924. Ref. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie*. 1924. Nr. 37. — COLARD et GALAND: Ein Fall von Syphilis des Labyrinths. *Scalpel*. Jg. 74, Nr. 20, p. 492. 1921. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 4, S. 187. 1922. — COLLINS: Die heutige Behandlung der Syphilis und das Vorkommen syphilitischer Erkrankungen des Nervensystems. *New York state journ. of med.* 10. 5. 1910. Ref. *Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 52, S. 259. 1911. — COTTON, F. TH.: A post graduate lecture on cardio-aortic syphilis and its treatment. (Ein Fortbildungsvortrag über Syphilis des Herzens und der Aorta und deren Behandlung.) *Brit. med. journ.* 1926. Nr. 3411, p. 855. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 83, S. 1974. 1926. — MC CRAE: Tertiäre Syphilis der Leber. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten.* Bd. 24, S. 415. 1927. — CRAMER: Ein Beitrag zur Verwendung des Suprajodins. *Med. Klinik*. Jg. 21, S. 512. 1925. — CRIPPA: *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 27. — CROHN, WILLY: Neue Arzneimittel und Präparate. *Med. Klinik*. Jg. 19, Nr. 2, S. 53. — CUBERO, FERMIN: Syphilis maligna praecox. *Actas dermo-sifiliogr.* Dezember 1919 u. Januar 1920. Nr. 2. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 72, S. 384. 1921. — CURSCHMANN, HANS: Syphilis des Zentralnervensystems, einschließlich progressiver Paralyse. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 71, S. 16. 1924.

DANEFF, GEORG: Über die Wirkung der gelben Quecksilberoxydsalbe im Konjunktivalsack bei gleichzeitig innerer Darreichung von Jodkalium (Tierversuche.) *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 22, S. 578. 1915. — DANIEL, L.: Cas fatal d'iodes bulleuses et végétantes. (Tödlich verlaufender Fall von bullösem und wucherndem Jodausschlag.) *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* Sitzg. v. 14. 1. 1926. Ref. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 83, S. 1007. 1926. — DENEKE, TH.: Über die syphilitische Aortenkrankung. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 39, S. 441. 1913. — DOEVENSPECK, WILH.: Intravenöse Jodkaliinjektionen bei Syphilis. *Therapie der Gegenwart* 1905. Nr. 11. Ref. *Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 43, S. 306. 1906. — DOHI, SH.: Über den Einfluß von Heilmitteln der Syphilis (Quecksilber, Jod, Arsen) auf die Immunsubstanzen des Organismus (Hämolyse, Agglutine und Präcipitine.) *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap.* Bd. 6, S. 171. 1909. — DORN, F.: Jodival, ein Jodkaliersatzpräparat. *Allg. med. Zentral-Zeit.* 1912. Nr. 46. Ref. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 20, S. 534. 1913. — DREYER: Zur Klinik der Blasen-syphilis. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 20, S. 477 u. 591. 1913. — DREYFUS, G. L.: (a) Über frühsyphilitische Erkrankungen des Nervensystems. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 48, S. 860. 1922. (b) 3 Jahre Salvarsan bei Lues des Zentralnervensystems und bei Tabes. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 61, S. 525. 1914. (c) Spezifische und unspezifische Tabestherapie. 14. Jahresvers. d. Ges. dtsch. Nervenärzte in Innsbruck. September 1924. Ref. *Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie.* Bd. 38. 1924. — DUB, LEO: Einzeitige intravenöse Jod-Salvarsanbehandlung der Lues. *Dtsch. dermatol. Universitätsklinik Prag. Med. Klinik*. Jg. 17, Nr. 18, S. 525. 1921. — DUBENIL: In Heilung befindliche Sporotrichose. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 74, S. 95. 1922. — DUHOT: Die Rolle des Jodkaliums in der aktuellen Therapie der Syphilis. *Ann. de la policlin. centrale de Bruxelles.* Februar 1907. Ref. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 14, S. 599. 1917. — DURSCH-FROWEIN: Untersuchungen über die Wirkung von Jodkalium auf die Viscosität des Blutes. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 140.

EBSTEIN, A. und M. NULLE: Weitere experimentelle Untersuchungen über die Jodresorption in der Schilddrüse. *Zeitschr. f. Kinderklinik*. Jg. 40, Nr. 5, S. 488. 1925. Ref. *Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig.* Bd. 33. 1926. — ECSEDI, ERNÖ und ZSIGMUND SEBÖK: Der therapeutische Wert des Jodfersan bei Lues. *Orvosi Hetilap.* 1912. Nr. 14. Ref. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 115, S. 490. 1913. — EDLEFSEN, G.: Das jodsaure Natrium in der Cerebrospinalflüssigkeit. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1906. Nr. 5. Ref. *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 44. 1906. — EHRLICH: Über Wesen und Behandlung des Jodismus. *Charité-Annalen.* Jg. 10. 1885. — ELIASCHEFF: *Acta dermato-venereol.* Vol. 4. p. 159. — ELSBACH: Über Jodmilch-Therapie. *Therapie d. Gegenw.* August 1927. — ENGELMANN: Syphilitische Blaseschwülste. 82. Vers. dtsch. Naturf. u. Ärzte v. 18.—25. 9. 1910 in Königsberg. Ref. *Monatsh. f. Dermatol.* Bd. 51, S. 355. 1910. — ENGERER: Über intravenöse Jodtherapie der Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 23. — ENGL: Über die Bedeutung der progressiven Paralyse und ihre Behandlung in der allgemeinen Praxis. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.* 1915. — ENGWER: Über intravenöse Jodtherapie der Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 64, S. 760. 1917. — ERCOLI: Beitrag zur Jodtherapie der Syphilis. *Tommasi* 1913. Nr. 9. Ref. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 19, S. 395. 1915. — ERDÖS, ADOLF: Merjodin bei der Heilung von Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 38, S. 856. 1912. — ERLENMEYER, BENDORF: Zur Behandlung der cerebralen Arteriosklerosen. Ref. *Münch. med. Wochenschr.* 1904. S. 327. — ESCH, N.: Vestibularerkrankungen im Frühstadium der Lues. *Arch. f. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde.* Bd. 108, H. 3/4, S. 201. 1921. Ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 4, S. 187. 1922. — ESCHBAUM, O.: Notiz über das Sajodin. *Med. Klinik*. Jg. 2, S. 466. 1906.

- FABINY, RUDOLF: Über die Saprovitanebehandlung der Paralyse. Psychiatr.-neurol. Wochenschr. Jg. 29, S. 21. 1927. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 23, S. 449. 1927. — FABRY, JOHANN: Zur Behandlung der tertiären Syphilis mit EHRLEICH'S Arsen-Benzol. Med. Klinik. Jg. 6, S. 1972. 1910. Med. Klinik. Jg. 19, S. 1220. 1923. — FARNELL, F. J.: The intravenous administration of jodides. (Die intravenöse Anwendung des Jods.) New York med. journ. a. med. record. Vol. 118, p. 290. 1923. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, S. 1492. 1926. Arch. of neurol. a. psychiatry. Vol. 77, Nr. 6, p. 729. 1926. Ann. med. psych. Jg. 84, Nr. 1, p. 38. 1926. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 45. 1927. Ann. méd. psychol. Jg. 84, Nr. 1, p. 38. — FELBER, ERNST: Nierengumma. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 39, Nr. 40, S. 1138. 1926. — FELDMANN, A. und J. D. PERKEL: Beiträge zur Behandlung der Syphilitis des Nervensystems. Juznij medicinski journal. 1926. Nr. 1/2. — FELKE, H.: Refraktäre Syphilis und Antiluetica. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 140, S. 372. 1922. — FIESSINGER, CHR.: Die Syphilis des Herzens und der Gefäße. Journ. des praticiens. 1911. Nr. 27. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 112, S. 509. 1912. Journ. des praticiens. 1913. Nr. 16. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 57, S. 871. 1913. — FINDER, G.: Rhino-laryngologische Ratschläge für den Praktiker. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 46, S. 802. 1920. — FINGER, E.: Über moderne Syphilistherapie. Med. Klinik. Jg. 18, S. 360. 1922. — FINK, JULIUS: Eine neue spezifische Jodwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 15. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. Bd. 18. 1920. — FISCHER: Die Jodtherapie in ihren Beziehungen zur quantitativen Jodausscheidung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 97, S. 273. 1909. — FISCHEL, RICHARD: Über die Beziehungen des Jodismus zu Allgemeinerkrankungen nebst Bemerkungen über das Arsojodin. Prag. med. Wochenschr. 1910. Nr. 41. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 53, S. 27. 1911. — FISCHEL, RICHARD und PAUL SOBOTKA: Über Jododerma tuberosum, nebst Bemerkungen zu mehreren den Jodismus betreffenden Fragen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 102, S. 319. 1910. — FISCHER, HEINRICH: Über Dijodyl und seine Einwirkung auf das Blutbild. Beitrag zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 49, H. 1. 1921. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 390. 1922. — FISCHER, EMIL und J. v. MERING: Über eine neue Klasse von jodhaltigen Mitteln. Med. Klinik. Jg. 2, S. 157. 1906. — FISCHER, FRANZ: Über Jodtropon. Dermatol. Zentralbl. Bd. 13. 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 51, S. 173. 1910. — FISCHER, W.: Beiträge zur Kenntnis der Wa.-R. bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1910. Bd. 100. — FLEISCHMANN: Frage der regionär verschiedenen Empfindlichkeit gegen Jod. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 198. — FLORAND, A. et P. NICAUD: Syphilis cerebro-méning. Paralyse de la 3. paire avec hémiplegie incomplète et hémianopsie gauche. (Syphilis der cerebrospinalen Meningealähmung des linken Oculomotorius mit linksseitiger Hemiplegie und Hemianopsie.) Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 37, Nr. 25, p. 1110. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 315. 1922. — FOERSTER, RICHARD: Beiträge zur Behandlung der infantilen Syphilis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 2, S. 214. — FORMÁNECK, J. und P. BEUTL: Erfahrungen mit Bijonin. Ceska Dermatologie. Jg. 8, Nr. 2, S. 41. 1926. — FOURNIER: Gazett. des. hosp. 1889, Nr. 21. — FRANKENSTEIN, HANS: Über Sajodin. Wien. therap. Wochenschr. 1908. Nr. 39. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, S. 479. 1909. — FRESHWATER, DOUGLAS: Die Anwendung des Jodipins bei der Syphilis. Brit. med. journ. 1909. p. 1229. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 98, S. 461. 1909. — FREY, ERNST: Die Vermeidung der Nebenwirkungen bei Brom- und Jodkuren durch gleichzeitige Kalkabgaben. Med. Klinik. Jg. 10, S. 357. 1914. — FRIEDMANN, R.: Jodomenin, ein neues Jodpräparat in der allgemeinen Praxis. Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 46, S. 500. 1909. — FRITZ, G. und A. SIMON: Pharmakologische Untersuchung des Präparates Kainon (Wanderer). Orvosi Hetilap. 1924. Nr. 42. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80, S. 690. 1925. — FRÖHLICH, ALFRED: Neue Wege der Syphilistherapie. I. Pharmakologische Untersuchungen mit einer neuartigen Jodverbindung. Vorl. Mitteil. Wien. med. Wochenschr. Jg. 34, Nr. 10, S. 105—106. 1921. — E. FULD und J. MÜLLER: Jodresorption per os und durch die Haut. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49. 1923. — FURMANN, J. und I.: Archiv of Neurolog. a. Psychiatrie. Vol. 12, Nr. 4, p. 359. 1924. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 39. 1925.
- GARCEAU, ALEXANDER: Intramuskuläre Injektionen mit Hydrargyrum sozojodolicum in der Syphilistherapie. Journ. of cutan. dis. including syphilis. Juli 1906. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 43, S. 242. 1906. — GÄRTNER, H.: Erfahrungen mit Mirion. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 14. 1922. — GAUCHER: (a) Indikationen und Gegenindikationen des Jodkaliums in der Syphilistherapie. Journ. des praticiens. Tom. 28. 1912. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, S. 1558. 1912. (b) Die Behandlung der Syphilis. Med. press. a. circ. 1912. Nr. 3825. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, S. 1705. 1912. — GEBB: Erfahrungen über Sajodin. Med. Klinik. Jg. 3, S. 1232. 1907. — GEBHARDT: Jodelarson. Med. Klinik. 1924. Nr. 29, S. 1007. — GERBAY: De l'action des éthers gras jodés dans la syphilis. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1914, Nr. 13. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 125, S. 282. 1920. — GERHARDT, C.: Über syphilitische Er-

krankungen der Luftröhre. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 2, S. 535, Bd. 3, S. 292. — GERONNE und E. MARCUSE: Über die therapeutische Anwendung des Sajodins und seine Ausscheidungsverhältnisse. Therapie d. Gegenw. Neue Folge. Bd. 8, S. 12. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 118. 1907. — GESZHI, JOSEF: Polyarthrits syph. Orvosi hetilap. 1912. Nr. 48. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 115, S. 1144. 1913. — GLAX: Talasso-Therapie. Jahreskurse f. ärztl. Fortb. Bd. 8. 1913. — GLASER: Über Anogon. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 37, S. 257. 1911. — GOLDSCHIEDER, A.: Die Erkrankungen des Nervensystems und ihre Beziehungen zur Balneotherapie. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. 1913. Bd. 17, S. 641. — GOODMAN, HERM.: (a) Suggested innovations in the treatment of syphilitics. (Empfehlenswerte Neuerungen für die Behandlung von Syphilis.) Med. times. Vol. 54, Nr. 5, p. 119. 1926. (b) The jodides in the treatment of syphilis. (Jod bei der Behandlung der Syphilis.) Urol. a. cut. review. Vol. 30, Nr. 7. 1926. Ref. Dermatol. Wochenschr. Jg. 33, S. 1810. 1926. — GOTTHEL, WILLIAM S.: Jododerma bullosum haemorrhagicum. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 53, Nr. 18. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 51, S. 194. 1910. — GÖTZL, GUSTAV: Jodipin statt Jodkalium. Österr. Ärztezeitg. 1907. Nr. 8. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 46, S. 470. 1908. — GÖRL, L. und L. VOIGT: Über syphilitische Herzkrankheiten und deren Behandlung in der Praxis. Med. Klinik. Jg. 18, S. 1426. 1922. — GOUBEAU: (a) Syphilistherapie. Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. Sitzg. v. 4. 4. 1914. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122, S. 15. 1918. (b) Die dreifache kombinierte Behandlung der Syphilis. Modus ihrer Anwendung und Durchführung. Pariser dermatol. Ges. Sitzg. v. 4. 6. 1914. Ref. Dermatol. Zeitschr. 1914. Bd. 21. S. 803. — GRASSMANN, KARL: Zur Erkennung und Behandlung syphilitischer Erkrankungen und der Kreislauforgane. Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, S. 184. 1923. — GREFF: Zur Therapie der tabischen Sehnervenatrophie. Bericht A über die 43. Versammlung der dtsh. ophth. Gesellschaft. Jena. Sitzg. v. 8. bis 10. 6. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 285. 1923. — GREENBAUM, FR. and G. W. RAISS: Jodausscheidung nach oraler und intravenöser Injektion verschiedener Jodverbindungen in großen Dosen. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 1927. H. 516. — GROEDEL und HUBERT: Leitsätze für die anti-syphilitische Behandlung bei visceraler Syphilis speziell bei Erkrankungen des Kreislaufapparates. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, S. 368. 1924. — GRUMME: (a) Zur Wirkung intern gereichten Jods auf die Hoden. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 79, S. 412. 1916. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 28, S. 50. 1919. (b) Betrachtungen über Vermeidung des Jodismus. Med. Klinik. Jg. 13, S. 316. 1916. (c) Über die Gefährlichkeit der innerlichen Joddarreichung bei Quecksilberanwendung am Auge. Besteht ein Unterschied für verschiedene Jodpräparate? Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, H. 5—6. 1914. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 61, S. 853. 1915. (d) Hodenatrophie bei Jodkuren. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 79, H. 6. — GUGGENHEIMER, H. u. J. L. FISHER: Die Wirkung des Jods auf Herz und Gefäßsystem. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 54, H. 1/2. 1927. Med. Klinik. 1927. Nr. 11, S. 385. — GUSZMAN, JOSEF: (a) Über den Einfluß der Jodkalien auf die Syphilis, insbesondere auf die Wa.R. Dermatol. Wochenschr. Bd. 81, S. 1268. 1925. (b) Über den Wert des Sajodins in der Syphilistherapie. Heilkunde. Jg. 10, H. 12. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 119. 1907. (c) Polyarthrits syphilitica acuta. Orvosi Hetilap. 1912. Nr. 41. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 115, S. 902. 1913. (d) Über den Wert des Sajodins in der Syphilistherapie. Heilkunde. 1905. Nr. 12. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 358. 1907. — GUSZMAN, JOSEF und EUGEN RUBIN: Die Behandlung der Syphilis mit Jodchimbismut. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, S. 1467. 1923.

HABICHT, KAZMIERZ: Sajodin, ein neues Jodpräparat. Przeglad lekarski. 1906. Nr. 14. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 43. 1906. S. 712. — HAENSEL, PAUL: Jodausscheidung im menschlichen Urin nach Dijodylgebrauch. Dissertation Gießen 1922. — HAGELSTAM, KARL: Klinische Erfahrungen über Syphilis der zentralen Nerven. Finska läkaresällskapet handl. April 1915. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 61, S. 1174. 1915. — HAINK, PAUL: Über Jodopyrin, seine Wirkung und Anwendungsweise. Inaug.-Diss. Leipzig 1906. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 43, S. 712. 1906. — HAJOS, E. J.: Therapeutische Versuche mit Mirion. (Jodpräparat von BENKÖ.) Orvosi Hetilap. 1921. Nr. 46. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, S. 509. 1922. — HALLERMANN, A.: Über Erfahrungen mit dem Jodpräparat Jodisan. Münch. med. Wochenschr. Jg. 73, S. 1033. 1926. — HARRISON: Zur Syphilisbehandlung mit besonderer Berücksichtigung der Späterscheinungen. Lancet. Vol. 204, Nr. 1. 1923. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. 1923. S. 33. — HARTMANN, C.: Zur Jod- und Sajodintherapie. Therap. Monatsh. Janner 1908. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 15, S. 240. 1908. — HAXTHAUSEN: Untersuchungen über die Pathogenese der Jod- und Bromacne. Hospitalstidende. 1920. Nr. 30 u. 40. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 183. 1922. — HECHT, HUGO: Lues maligna. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 108, S. 387. 1911. — HEFFTER: Über Jodwirkung. Med. Klinik. Bd. 8, S. 298. 1910. — HEGER: Die Wirksamkeit des organisch

kolloidalen Jod in kleinen Mengen mittels parenteraler Einverleibung. Fortschr. d. Therapie. Jg. 2, H. 14, S. 464. 1926. — HEIMANN, PAULINE: Über Jod und Chlorausscheidung bei Verabreichung von Jodpräparaten. Inaug.-Diss. Zürich 1911. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, S. 993. 1912. — HEINEN: Beitrag zur Therapie der Jodnebenwirkung. Fachärztliche Beil. z. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 7. — HEINEN, WILHELM: Beitrag zur Therapie der Jodnebenwirkung. Münch. med. Wochenschr. Jg. 64, S. 238. 1927. — HELLMER, ERNST: Therapeutische Beobachtungen über Purjodal. Die Heilkunde 1910. H. 1. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 104, S. 169. 1910. — HENNEBERG: Die Therapie der Tabes. Klin. Wochenschr. Jg. 11, Nr. 28, S. 1415. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. 1924. S. 34. — HERDER, TH.: Syphilis of the heart and its appropriate treatment. (Syphilis des Herzens und der Aorta und deren Sonderbehandlung.) Brit. Journ. of vener. dis. Vol. 3, Nr. 6. 1926. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1710. 1926. — HERLING, VICTOR: Erfahrungen mit Jodfersanpastillen. Klin. Wochenschr. 1907. Nr. 9. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 44, S. 635. 1907. — HERMANDEZ, R. A.: Syphilis of the vocal cords pituitary body and spinal cord. (Syphilis der Stimmbänder, Hypophyse und des Rückenmarks.) Americ. Journ. of syphilis. Vol. 8, p. 3. 1924. — HERMANN, EPHRAIM: Zur Jodwirkung. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 31, S. 1402. — HERXHEIMER: Nierensyphilis. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 11, I. Abteil. 1906. — HERZFELD, E. und K. S. MAKLER: Versuche mit Jodostarin. Med. Klinik. Jg. 7, S. 1428. 1912. — HESSE: (a) Die Stoffwechselwirkung der Jodalkalien. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102. 1924. (b) Stoffwechselwirkung der Jodalkalien. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102, S. 192. Klin. Wochenschr. 1924. S. 14. — HESSE, E.: Jodival in der Luestherapie. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 37, S. 444. 1911. — HEUCK, W.: (a) Fall von Jodpemphigus des Gesichts. Ärztl. Verein v. 3. 3. 1909. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 31. (b) Wandlungen und Fortschritte in der Behandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 35, 36, 37. — HILDEBRANDT: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 292. — HILDEBRANDT, F.: Über Jodtherapie. Klinische Wochenschr. Jg. 3, S. 1634. 1924. — HIRSCH, ALWIN: Über den Einfluß des Jodkalis auf die Syphilis. Insbesondere auf die Wa.R. Dermatol. Zeitschr. Bd. 38, S. 273. 1923. — HIRSCH, C.: Syphilis und Schrumpfniere. Med. Klinik Jg. 8, S. 1146. 1912. — HIRSCH, MAX: Beitrag zur Behandlung mit Jodglidine. Med. Klinik. 1908. Jg. 4, S. 453. — HOEFLER, EDMUND: Über Jodipindarreichung. Dermatol. Zentralbl. Bd. 16, H. 6. 1913. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 56, S. 513. 1913. — HOEPLNER, TH.: Zweizeitige Jod-Neosalvarsaninjektionen. Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, S. 1102. 1922. — HOFF, HANS: Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen des Hg im Zentralnervensystem. Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 45, H. 1, S. 20. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 127. 1927. — HOFFMANN, A.: Ein Fall von Jododerma tuberosum bellosum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 103, S. 93. 1910. — HÖHNE: Die Wa.R. und ihre Beeinflussung durch die Therapie. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. S. 46. — HOLLER, GOTTFRIED: Kurze Mitteilung von Versuchsergebnissen über die Verteilung und Wirkungsweise parenteral eingeführten Jods im gesunden und kranken menschlichen Organismus. Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 36, S. 1692. 1923. — HOLM: Über Vergiftungen mit Jod und seinen Verbindungen. Dermatol. Wochenschr. 1926. Nr. 49/50. — HOLM, KURT: Über Vergiftungen mit Jod und seinen Verbindungen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83, S. 1763 u. 1796. 1926. — HOPPE-SEYLER, G.: Die syphilitischen Erkrankungen der Bauch- und Zirkulationsorgane (besonders der Leber und der Aorta) und ihr Einfluß auf die Felddienstfähigkeit. Med. Klinik. Jg. 10, S. 1727. 1914. — HOWARD, C. ROBERT: Intravenous injections of sodium Jodide in massiv doses in absterate syphilis. (Intravenöse Injektionen von Jodnatrium in massiven Dosen bei hartnäckiger Syphilis.) Americ. Journ. of syphilis. Vol. 2, Nr. 3. 1918. Juli Ref. Dermatol. Wochenschr. Jg. 72, S. 170. 1921. — HÜBERT: Zur klinischen Behandlung der Aortensyphilis. (Aus der Klinik ROMBERG.) Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128. — HUZAR, W.: Über akute und luetische Polyarthritiden im Spätstadium der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 26, S. 1333. 1913.

JACOBI, WALTER: (a) Über kombinierte endovenöse Mirion-Neosalvarsanbehandlung bei progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, Nr. 43, S. 841. (b) Über therapeutische Versuche mit dem BENKÖschen Jodpräparat bei Paralysis progressiva a. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, Nr. 4, S. 77. (c) Über therapeutische Versuche mit dem BENKÖschen Jodpräparat bei Paralysis progressiva. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 29. 1922. Ref. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, Nr. 4. — JADASSOHN: Die medikamentösen und toxischen Dermatosen. Fortschr. d. dermatol. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1913. (b) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11. 1924. (c) Die deutsche Klinik. 1902. — JADASSOHN, J.: Syphilisbehandlung durch den praktischen Arzt. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 48, S. 19. 1922. — JAGIC: Antisyphilitische Behandlung bei Kreislauf-erkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 13. — JANSEN und ROBERT: Die Jodfrage beim Kropfproblem. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 157, H. 3/4. — JANSEN, W. H. und H. NÄHER: Erfahrungen mit der PREGLSchen Jodlösung in der inneren Medizin. Münch.

med. Wochenschr. Jg. 69, S. 1004. 1922. — JANSON, ADOLF: Über Erythema nodosum bei Lues secundaria. Dermatol. Zeitschr. Bd. 18, S. 1053. 1911. — JACQUET und FERRAND: Die Jodmedikation bei Syphilis. Journ. des praticiens. 1907. Nr. 40. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 47, S. 42. 1908. — JASTROM: Jodeinwirkung auf Ovarien. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 32. — JESSNER, M. und H. HOFFMANN: 14. Congr.-Bericht d. dermatol. Ges. 1925. — JESSNER: Zur Jodbehandlung der Syphilis. Nordostdtsh. dermatol. Vers. Sitzg. v. 30. 11. 1919. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137, S. 145. 1921. — IGRSHEIMER: Syphilis und Auge. Berlin: Julius Springer 1918. — JOACHIM, GEORG: Jodtropon. Allg. med. Zentralztg. Bd. 51, S. 191. 1910. — JOBLING, JAMES W. und WILL. PETERSEN: Arch. of internal med. Vol. 15, p. 286. 1915. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 61, S. 851. 1915. — JOCHMANN: Histohämorenale Verteilungsstudien mit Jodoxychinolin-sulfosäure. Zeitschr. f. klin. Med. 1926. — JOSEPH, MAX: (a) Dermatologische Ratschläge für den Praktiker. (Lues II.) Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 46, S. 130. 1920. (b) Die Bedeutung der Serumdiagnostik für die kongenitale Lues. Bd. 50. Berlin 1909. — ISAAC: Das Jodocitin. Med. Klinik. Jg. 7, S. 1541. 1911. — ISAAK-KRIEGER, KARL: Die Lues der Nieren. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 23, Nr. 5, S. 143. 1926. — JUNKER, F.: Über das Jodpräparat Sajodin. Münch. med. Wochenschr. Jg. 53, S. 1720. 1906. — JUSTUS, J.: Über den physiologischen Jodgehalt der Zelle. 2. Mitt. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 43, S. 176.

KAMATA: Nippon Bi-Shimpo. 1927. Nr. 2241. — KÄMMERER und BUCHHEIM: Über die arzneiliche Wirkungsweise des Jodkali und des Sublimats. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 59. — KALLOS, J.: Experimentelle Untersuchungen über die biologischen Wirkungen einer Jod-Bromquelle. Zeitschr. f. Balneol. Jg. 2, S. 120. 1908/10. KEDROW: Zur Kasuistik der syphilitischen Polyarthrit. Wratschnebnaja Gazeta. 1913. Nr. 7. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 57, S. 872. 1913. — KELLERMANN: Über die percutane Resorbierbarkeit des Jods. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 2, S. 416. 1906. — KITAJI, H.: Die Jodtherapie und das Jodarsotropin. Therap. Zentralbl. 1910. Nr. 2. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 51, S. 190. 1910. — KLAUSNER, E.: Kontraluesin (RICHTER) in der Abortivbehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 61, S. 821. 1914. — KLEMPERER: Über intravenöse Jodtherapie. Therapie d. Gegenw. 1915. S. 585. — KLEPPER: Jodkaliüberempfindlichkeit und Grundumsatz bei Dermatitis herpetiformis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153. H. 1. — KLINGMÜLLER, VICTOR: Ein Fall von Lues verrucosa und Jododerma. Iconografia dermatol. Bd. 22, Tab. 12. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 17, S. 133. 1910. — KNIEPF: Jodresorption und -ausscheidung bei cutaner Anwendung von Jodcithinsalben. Therap. Halbmonatsschr. Jg. 34. — KÖBNER: Über Anwendung von Jod- und Brompräparaten per rectum zu lokalen und allgemeinen Heilzwecken. Therap. Monatsh. Jg. 3. 1889. — KOENIG, C. J.: Effects produit sur les tissus par l'administration d'iode de potassium et l'application locale et simultanée de poudre de calomel. Étude expérimentale. Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen in den Geweben, bei Einverleibung von Jodkali und gleichzeitiger lokaler Applikation von Kalomel. Oto-rhino-laryngol. internat. Tom. 7. Nr. 11, p. 641. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 323. 1924. — KOHLBACH: Über die praktische Verwendbarkeit des Sajodins. Allg. Wien. med. Zeitg. 1910. Nr. 7. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 52, S. 91. 1911. — KOLMER, J. und B. LUCKE: Histologische Veränderungen bei mit Jodkalium und Jodnatrium behandelten Kaninchen. Histologie changes produced experimentally in rabbits by the jodids of Potassium and sodium. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 78, S. 621. 1924. Arch. of dermatol. a. syphilol. Bd. 9, Nr. 2. 1924. — KONRIED, A.: Zwei Fälle von Jodfieber. Med. Klinik. 1911. Jg. 7, S. 998. — KORB, P.: Erfahrung mit Jodprothämin. Med. Klinik. 1924. Nr. 4, S. 172. — KORN: Fieber bei tertiärer Syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 15. 127. — KOROLKOFF, A. J.: Jodipin und seine Anwendung in der Therapie der cerebrospinalen Syphilis. Obosrenie Psichiatrii, Neurolog. I. experimental. Psychol. Petersburg 1906. Nr. 5. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 46, S. 143. 1908. — KRATTER, EDUARD: Erfahrungen über das BENKÖsche Jodpräparat „Mirion“ bei Syphilis und anderen Erkrankungen. Münch. med. Wochenschr. Jg. 70, S. 141. 1923. — KRAUSS: Die Jodsäure-Reaktion des Adrenalins bei Einwirkung von Adrenalin auf Jodsäure. Biochem. Zeitschr. Bd. 22, S. 131. 1909. — KREBS, WALTER: Syphilis und Neurasthenie. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 39, S. 1358. 1913. — KREHL: Vorsicht bei Gebrauch des Jods. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 47. — KRITSCHEWSKY und MEIERSON: Journ. f. Pathol. u. Infektionskrankh. 1926. H. 3. — KRÖNIG: Sulfanilsäure bei Jodismus. Charité-Annalen. Jg. 10. 1885. — KÜHN: Über die Verträglichkeit des Dijodyl „Riedel“. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 50, Nr. 3, S. 82. 1924. — KUNKEL: Toxikologie. — KYRLE, J.: (a) Die Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilistherapie. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35, S. 3310. 1922. (b) Bemerkungen zur Arbeit von H. GÄRTNER: Erfahrungen über Mirion. Dermatol. Wochenschr. Bd. 74, Nr. 11, S. 256. — KYRLE, J. und H. PLANNER: Klinische Erfahrungen mit dem BENKÖschen Jodpräparat. (Klinik f. Syphilidol. u. Dermatol. Wien.) Wien. klin. Wochenschr. Jg. 34, Nr. 10, S. 106—108.

LAFAY: A propos de l'oïde colloïdale. (Zur Verwendung des kolloidalen Jods.) Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 32. Nr. 5, p. 190. 1925. — LA MENSA, N.: Appunti su alcuni risultati coll' uso della saiodina nella sifilide terciaria. (Bemerkungen über einige Resultate bei dem Gebrauch von Sajodin bei Tertiärsyphilis.) Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1908. H. 2. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, S. 231. 1909. — LANGEHANS: Über Jodisan. Med. Klinik. Jg. 22, S. 1663 u. 1691. 1926. — LANGSTIEN, LEO: Lues congenita. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 47, S. 449. 1921. — LANZ: Ein Fall von Exanthema vegetans, ex uso jodi. (Jododerma tuberosum.) Festschr. Prof. NIKOFOROW, Moskau 1911. S. 333. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 196. 1912. — LASZLO, ED.: Chronischer Gelenkrheumatismus. Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie. Bd. 28, S. 14. 1924. — LEAN, MC: Der gegenwärtige Stand der organischen Jodpräparate. Journ. of the Americ. med. assoc. Oktober 1914. p. 1382. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122, S. 1029. 1918. — LÉARD: Gesichtsneuralgie und Kopfschmerzen auf syphilitischer Basis. Heilung der Neuralgie durch Hg und der Kopfschmerzen durch Jodkalium. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 9, Nr. 18. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 50, S. 218. 1910. — LEHNDORFF, A.: (a) Über die Wirkung des Jods auf den Kreislauf. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 224. 1914. (b) Wirkung des Jods auf den Kreislauf. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, H. 3 u. 4. — LEINER, CARL: Sammelreferat über die dermatologische Literatur vom Jahr 1911. Monatsh. f. Kinderheilk. Bd. 10. 1912. — LENNECKER: Therapeutische Verwendung des Jodalbins, Alabam. Med. journ. 1909. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 105, S. 338. 1910. — LENZMANN: Über Aortitis luica. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 16, S. 657. 1919. — LESSER, FRITZ: Syphilis und Lecithin. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 113, S. 609. 1912. — LEVEN: Erblichkeitslehre mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung neuerer Eigenschaften. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25. 1927. — LEVINGER, ERNST: Klinische Erfahrungen mit Jodprotasin bei Metalues und Arteriosklerose. — LIPPSCHÜTZ: Percutane Jodbehandlung. Americ. journ. of dermatol. a. genito-urinary dis. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 99. 1907. — LIPPSCHÜTZ, B.: Über cutane Wasserauscheidungen von Jodpräparaten. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62. 1905. — LIPPSCHÜTZ, SOPHIE: Über die Jodausscheidung nach größeren Jodkalidosen und bei cutaner Applikation einiger Jodpräparate. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 75, S. 353. 1905. — LISSAUER, JOHN: Über die zweckmäßige Darreichung von Jod-Eisenpräparaten in der Kinderpraxis. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 10, S. 441. — LOEB, G.: Über Jodverteilung im syphilitischen Gewebe. Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 69, H. 2. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, S. 1703. 1912. — LOEB und ZOEPFRITZ: Beeinflussung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Jod. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 40. 1914. — LÖHE, H.: Erfahrung mit einem neuen Jod-Eiweißpräparat. Med. Klinik. 1914. Nr. 4, S. 172. — LONGCORE, W. T.: Faktoren für die Diagnose und Behandlung der syphilitischen Aortitis. Cleveland. med. journ. März 1914. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122, S. 323. 1918. — LOUSTE: Die Behandlung der Syphilis bei Nephritikern. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 471. — LOETZKY: Resorption und Ausscheidung organischer und anorganischer Jodpräparate bei Gesunden und Kranken. Vortr. d. wiss. Vers. i. Institut f. ärztl. Fortbild. 1922. (zit. nach HAUCK). — LUBLINSKI: (a) Jodismus acutus auf Thyreoiditis acuta. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 32, S. 304. 1906. (b) Über das Sajodin. Therap. Monatsh. 1906. Nr. 6. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 43, S. 712. 1906. — LUCKENS, ROBERT: Gummöse Stenose der Trachea. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24. — LUDA, GEORG: Über Wirkung und Anwendung der Jodglidine. Repert. d. prakt. Med. 1908. H. 2. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 15, S. 738. 1908. — LÜDERS, R., EMMERT und OTTO BETTER: Über ein neues Jodpräparat α -Jod-dihydroxypropan. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 121, S. 485. 1916. — LUFT, L.: Erfahrungen mit Dijodyl. Med. Klinik. Jg. 19, Nr. 3, S. 87. 1923. — LUTHLEN: Vorlesungen über Pharmakologie der Haut. Berlin: Julius Springer 1921. — LUSTWERK, E.: Zur therapeutischen Verwendung des Jodipins. Dtsch. Medizinalztg. 1909. Nr. 42. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 49, S. 472. 1909.

MACKIC, WILLIAM: Über Jodsäure und Jodsalbe und ihre klinische Wirkung. Lancet. 21. 1. 1905. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 616. — MAKLER, SARRA: Versuche mit Jodostarin. Inaug.-Diss. Zürich 1912. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 117, S. 534. 1914. — MANASSEIN: Zur Frage des Jodgebrauchs von stillenden Luetikerinnen. Russ. Zeitschr. f. Haut- u. vener. Krankheiten. Bd. 19. 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 51, S. 217. 1910. — MARCANTONI: Über die Wirkung des monojodbenzoesauren Calciums (Sajodin). Gaz. d. ops. e. d. clin. 1909. Nr. 22. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 97, S. 455. 1909. — MARIN, MANUEL ARNDT: Die neuen antiluetischen Wismutpräparate Trépol und Neotrépol in der Augenbehandlung. Arch. de opt. Tom. 24, Nr. 278, p. 76. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten Bd. 14, S. 390. 1924. — MARINESCU: Ein Fall von syphilitischer Paraplegie bessert sich nach antisiphilitischer Behandlung. Spitalul. Mai 1927.

- Nr. 5, S. 185. — MARTENSTEIN und IRGANG: Über positive Luetinreaktion bei Lupus erythematosus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 152, 1926. — MATTAUSCHEK: Moderne Behandlung der Tabes und Paralyse. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, Nr. 31, 1922. Ref. Zentralbl. d. Neurol. u. Psychiatrie. 1923. S. 31. — MATZENAUER, R.: Die Therapie der Syphilis. Handb. d. Geschlechtskrankheiten. 1916. — MAURER: Über Jodgehalt des Blutes und seine Veränderung bei Menstruation und Gravidität. Arch. f. Gynäkol. Bd. 130, H. 1. — MAYER, HERM.: Erfahrungen mit Jodocitin. Dermatol. Wochenschr. Bd. 57, S. 1033, 1913. — MAYER, THEODOR: (a) Über das Sajodin. Dermatol. Zeitschr. Bd. 13, S. 177, 1906. (b) Über das Sajodin. New York. Monatsschr. 1906. Nr. 9. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 44, S. 635, 1907. (c) Jodglidin in der Luestherapie. Therap. Monatsh. 1908. H. 10. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 48, S. 188, 1909. — MAYOLY, G.: Sur les suspensions colloïdales d'iode. (Über kolloidale Jodlösung.) Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 331, Nr. 2, p. 120, 1926. — MAYR, JULIUS: Studien zur Jodausscheidung. Dermatol. Zeitschr. Bd. 49, S. 153, 1926. — MERA: Syphilis cerebri magna et praecox mit arteriellen Lokalisationen. Erfolg der Quecksilber-Jodkalium-Therapie. Journ. des praticiens. 1911. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 112, S. 513, 1912. — METZGER, L.: Untersuchung über Veränderungen, welche Jodpräparate in Magen- und in den obersten Duodenalabschnitten erleiden. Med. Klinik. Jg. 7, S. 1390, 1911. — MEYER, FRIEDRICH: Ein Fall von Jodkaliumexanthem. Inaug.-Diss. Leipzig 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 53, S. 415, 1911. — MILLS, CLAUDE: Arseno-benzol in the treatment of syphilis. (Arseno-Benzol-Therapie in der Syphilisbehandlung.) Brit. Journ. of dermatol. Vol. 35, Nr. 4, p. 131. Nr. 5, p. 181, 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 473, 1924. — MOCK, FRANZ: Therapie der luetischen Aortenerkrankungen. Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, S. 1300, 1922. — MONTGOMERY, DOUGLAS: Jodkalium bei Syphilis. Med. rec. November 1915. p. 820. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 125, S. 282, 1920. — MOOS: Unterschiede in der Ausnutzung und Ausscheidung des Jods. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. Nr. 19. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 64, S. 182, 1917. — MORAWETZ, GUSTAV: Erfahrungen über die Behandlung der malignen Syphilis. Med. Klinik. Jg. 9, S. 2066, 1913. — MORELL, TH.: Über Lipojodin. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, S. 535, 1926. — MOUKTAR, AKIL: Über eine besondere klinische Form der Nierensyphilis. Ann. de méd. Tom. 17, Nr. 1, p. 48, 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 251, 1926. — MRAS, FRITZ: Über Mirionbehandlung der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 200, 1922. — MUCK, O.: Zum Jodismusproblem. Münch. med. Wochenschr. Jg. 69, S. 203, 1922. — MÜLLER, F. v.: Lungensyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 318. — MÜLLER, P.: Über Jodozithin. Zentralbl. f. d. ges. Therapie. 1911. H. 8. Dermatol. Wochenschr. Bd. 54, S. 384, 1912. — MUNK: Syphilitische Nierenkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78, S. 24, 1913. — MURERO, G.: Spirochäte, Quecksilber und Jod. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1907. H. 6. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 46, S. 469, 1908. — MUTSMANN, HANS: Jod bei Lues. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1910. — NÄGELI: Schweiz. med. Wochenschr. 1922. S. 567. — NAGELSCHEIDT: Über die Resorption und klinische Anwendung von Jothion. Therap. Monatsh. September 1909. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 49, S. 505, 1909. — NANDER, N.: Ödem der Zunge nach Mirioninjektionen. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, Nr. 13, S. 297. — NEUBERG, C.: Versuche mit Jodozithin. Therapie der Gegenwart. 1911. H. 8. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 112, S. 956, 1912. — Neue Arzneimittel. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 52, S. 1010, 1926. — NEUGEBAUER, OSKAR: Über Sajodin. Österr. Ärzte-Zeitung. 1908. Nr. 8. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 51, S. 193, 1910. — NIEKAU, BRUNO: Ergebnisse der Capillarbeobachtung an der Körperoberfläche des Menschen. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 22, S. 479, 1922. — NOEGERATH: Grundlagen zur gemeinsamen Bekämpfung der Familiensyphilis durch den Frauen- und Kinderarzt. Münch. med. Wochenschrift. 1927. Nr. 10, S. 393. — NONNE: (a) Über Wert und Bedeutung der modernen Syphilistherapie für die Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 43. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, S. 1527, 1912. (b) Die Behandlung der Neurolyues. Zeitschr. f. d. ärztl. Fortbild. Jg. 23, Nr. 16. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. 1927. S. 45. — NOTTHAFT: Über medizinale Jodvergiftung mittelst Jodglidin. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 51, S. 343, 1920. — NOVACK, HARRY, J.: Jodine and iodotherapy based on a new iodine preparation. (Jodtherapie mit einem neuen Jodpräparat.) New York med. Journ. a. med. record. Vol. 117, Nr. 2, p. 69, 1923. — OBERWARTH: Ein Fall von kongenitaler Syphilis mit Spontanfrakturen. Berlin. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 21. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 44, S. 209, 1907. — OELZE, F. W.: Über Behandlung tertiärer Lues mit Dijodyl. Dermatol. Wochenschr. Bd. 71, S. 743, 1902. — OGAARD, A.: Syphilitische Herzkrankheiten und Wa.R. Zeitschr. f. klin. Med. 1916. Nr. 5/6. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 63, S. 1099, 1916. — OPPENHEIM, M.: (a) Die JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion mit besonderer Berücksichtigung des Mirions. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 34, Nr. 23, S. 278—280. (b) Spezifität der HERXHEIMERSchen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1921. S. 278. (c) Der gegenwärtige Stand der Lehre

und der Therapie der Syphilis. Med. Klinik. 1908. Jg. 4, Nr. 6, S. 177. — ORLOV, P.: Beobachtungen über Jodausscheidung und über die therapeutische Wirkung von Jodoforminspritzungen bei Syphilis. Vracneboe delo. Jg. 9, Nr. 4, p. 324. 1926. — ORPHANIDES: 12 Jahre antisymphilitische Behandlung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24. 1927. — OSBORNE, E. D.: Contributions to the pharmacology and therapeutics of jodides. (Beiträge zur Pharmakologie und therapeutischen Anwendung der Jodpräparate.) Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 79, Nr. 8, p. 516. 1922. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 711. 1923. — OSWALD: Über die Gefahren der Jodomedikation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117. — OTT: Jodglidine. Zentralbl. f. d. ges. Therapie. Jg. 26, H. 12. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, S. 617. 1909. — OTZ, VICTOR: Heilung tertiärer Syphilis durch sehr kleine Gaben von Jodtropolon. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. Nr. 36. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 65, S. 682. 1917.

PARDO CASTELLO: Die moderne Luesbehandlung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25. 1927. — PARDO-CASTELLO, V.: The value of bismuth salts in the treatment of syphilis with a review of the literature and results obtained in the treatment of nine cases. (Der Wert der Syphilisbehandlung mit Wismutsalzen.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 7, Nr. 5, S. 586. 1923. — PARTURIER: Beitrag zum Studium der Cöcaltumoren. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24. 1927. — PAUTRIER: Soll man in der Syphilistherapie Jod weitergeben? Presse méd. 1905. Nr. 72. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 43, S. 306. 1906. — PEREZ, MANUEL: Die Wismuttherapie der Lues bei Grauiden. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24. 1927. — PERICCIAOLI, P.: Experimentelle Untersuchungen über die Absorption und Elimination des Jodions und über seine Wirksamkeit bei der Behandlung der Syphilis. Riv. med. Pugliere. 15. 7. 1909. Nr. 12. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 98, S. 462. 1909. — PERNET: Schwere „blood mixture“ Dermatose bei einem Patienten mit primärer Syphilis. Royal soc. of med. Sitzg. v. 18. 3. 1915. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122, S. 732. 1918. — PERUTZ, A.: Wie behandelt man die Lues innerlich (unter besonderer Berücksichtigung des Spirozids)? Wien. klin. Wochenschr. Jg. 39, Nr. 49, S. 1438. 1926. — PETER, GUSTAV: Über hämatogenes Jodekzem und seine Bedeutung für die Ekzemplehre. Dermatol. Zeitschrift. Bd. 26, S. 71. 1918. — PETERS, HELMUTH: Über Jodipinresorption. Inaug.-Diss. Gießen 1905. Ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 43, S. 675. 1906. — PETKOVITCH, HALYETSKA VERA: Étude expérimentale sur l'activité spirillicite comparée de l'arsénic de bismuth du mercure et de l'iode. (Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die spirociden Eigenschaften des As, Bi, Hg und J.) Rev. belge d'urolog. et de dermatosyphiligr. Jg. 6, Nr. 2, p. 36/45. 1923. — Pharmakologische Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Körperorgane zur Jodkaliresorption. Inaug.-Diss. Dorpat 1865. — PEYSER: Hämolyseversuch als Kriterium für Infiltratbildung von Pharmacis. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35. — PICK: Über die Wirkungen des Jods auf das Auge. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 21, H. 4. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 97, S. 458. 1909. — PIFFERD, HENRY G.: Die spezifische Wirkung des Hg bei Syphilis. New York med. journ. 6. 6. 1908. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 542. 1907. — PINI, GIOVANNI: Di un nuovo composto iodico „Mirion“. (Über eine neue Jodverbindung „Mirion“.) Bull. d. science med. Tom. 10, 4. 11/12, p. 265. 1922. — PINKUS, FELIX: Über die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. (Die Behandlung der Spätstadien der Syphilis.) Med. Klinik. Jg. 15, S. 1224. 1919. — PIORKOWSKY, KARL: Beitrag zur Kasuistik der Syphilis maligna. Med. Klinik. Jg. 6, S. 943. 1910. — PIZZINI: Das Sajodin gegen einige Erscheinungen tardiver Syphilis. Verhandl. d. soc. italiana d. dermatol. e. sifil. 8. Jahresvers. in Mailand v. 17—20. 9. 1906. 3. Sitzg. v. 18. 9. 1906. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 92, S. 244. 1908. — PLAUT, F.: Syphilis und Nervensystem. Münch. med. Wochenschr. 1918. Jg. 65, S. 1260. — PLOEGER: Jodglidine bei Lues. Ärztl. Verein zu München. Sitzg. v. 11. 12. 1907. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 47, S. 42. 1908. — PÖHLMANN: (a) Meine Erfahrungen mit Jodival in der dermatol. Praxis. Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 48, S. 1939. 1911. (b) Zur internen Therapie der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 45, S. 1429. 1908. — POLLAND: (a) Ein Fall von Jodpempfigus mit Beteiligung der Magenschleimhaut. Wien. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 11. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 14, S. 664. (b) Über Jod und Prothämin. Med. Klinik. Jg. 10, S. 771. 1914. — PONTOISSEAU, E. M. M.: Technique des injections intraveineuses en général et en particulier pour le traitement de la syphilis. (Technik der intravenösen Injektion im allgemeinen und im besonderen bei der Luestherapie.) Arch. de méd. et de pharm. milit. Tom. 79, Nr. 6, p. 830. 1923. — POSPELOW, W. jun.: Jododerma tuberosum fungosum. Moskauer venerol.-dermatol. Ges. Sitzg. v. April 1912. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 19, S. 636. 1912. — PRADO, TAYLE E.: Rev. española de med. y cirurg. Jg. 5, Nr. 51, p. 530. 1922. — PREGL, F.: In der praktischen Medizin verwendbare Jodlösung. Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 24. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 236. 1922. — PRICE, F. W.: Syphilis of the heart and aorta more especially the early signs and symptoms. (Die Frühsymptome der Syphilis des Herzens und der Aorta.) Brit. journ. of vener. dis. Vol. 3, Nr. 6. 1926. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83,

S. 1710. 1926. — PULEY, ERWIN: Zur Behandlung der Lues innerer Organe. Münch. med. Wochenschr. Jg. 71, S. 1503. 1924. — PURVES, STEWARD: Brit. med. journ. 1922. p. 3223. Diskussion über die Behandlung der Neurosyphilis. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. 1923. S. 31.

RAJKA, ÖDÖN. und GYULA BLOCH: Die Beeinflussung der Wa.R. mit intravenösen Jodinjektionen. Bőrgyógyászati urol. és venerol. szemle. Jg. 5, Nr. 2, p. 34. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 270. 1927. — RAUCHMANN: Ein Fall von spinaler Lähmung infolge tertiärer Syphilis bei Behandlung derselben mit Jodpräparaten. D. med. Woche. 1905. Jg. 6, S. 299. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 42, S. 124. 1906. — RAVASINI, CARLO und HUGO HIRSCH: Das Jothion, ein neues Jodpräparat zur percutanen Applikation. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62. 1905. — REIMER: Beiträge zur Syphilis der oberen Luftwege. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1905. S. 173. — REINHOLD: Über dieluetische Erkrankung der Aorta. Münch. med. Wochenschr. Jg. 59, S. 2289, 2347. 1912. — REINSCH: Über Jodival. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1912. S. 241. — RENAULT, ALEX.: Une application peu connue de l'iodure de potassium. (Eine wenig bekannte Anwendungsart des Jodkaliums.) Journ. des praticiens. 1909. Nr. 27. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 17, S. 591. 1910. — RENNEN, KARL: Über bullöses, pemphigoides Jodexanthem. Inaug.-Diss. Bonn, März 1920. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36, S. 184. 1922. — RESPIGHI: Mercurio, Zolfo, avelenamento mercuriale e sifilide. Soc. Milanese di med. e biol. Sitzg. v. 31. 1. 1908. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 15, S. 601. 1908. — RETZLAFF, K.: Zur parenteralen Jodbehandlung mit Jodisan. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, S. 1159. 1925. — RHEINOLDT: Klinische Erfahrungen mit Dijodyl. Med. Klinik. Jg. 16, S. 554. 1920. — RICHTER: Über die Wirkung von Traubenzuckerinjektionen auf die Hautresorption. Nordostdtsh. dermatol. Ges. VI. Sitzg. v. 25. 9. 1921 in Königsberg. RICHTER, ERICH: Über das Jothion. Inaug.-Diss. Kiel 1906. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 570. 1907. (b) Über das Jothion. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Jg. 46, S. 1564. — RICHTER, PAUL: Über die Einführung des Jodkaliums in der Medizin. Med. Klinik. Jg. 3, S. 269. 1907. — RICHTER: Über Kontraluesin. Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges. XII. Kongr. Hamburg, 17.—21. Mai 1921. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, S. 243. 1922. — RILLE: Ein Fall von tertiärer Syphilis und Jododerma tuberosum. Med. Ges. zu Leipzig v. 10. 7. 1906. Ref. Münch. med. Wochenschr. Jg. 53, S. 2273. 1906. — RITTER: Die Behandlung der Lues bei Tuberkulösen. Therapie d. Gegenwart 1927. H. 7. — RODRIQUEZ, MOLINA: (a) Behandlung der Neurosyphilis. Actas dermo-sifilogr. Jg. 16, Nr. 5, p. 294. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 41. 1925. (b) 3 Fälle von Blasenlues. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24. 1927. — ROEHMANN und MALACHOWSKI: Über Entstehung und Therapie des akuten Jodismus. Therap. Monatsh. Jg. 3. 1889. — ROMBERG, ERNST: (a) Über die inneren Erkrankungen bei Syphilis, besonders über Aortitis syphil. Münch. med. Wochenschrift Jg. 65, S. 1269. 1918. (b) Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. 1925. — ROSCHER, KURT: Praktische Erfahrungen mit Sajodin. Med. Klinik. Jg. 2, S. 154. 1906. ROSENSTEIN, A. MARIA: Jodinjektion (Mirion) beiluetischen Augenkrankheiten. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 70, Märzheft, S. 373. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 137. 1924. — ROSENTHAL, FRANZ: Über tertiär syphilitische Prozesse im Mediastinum. Dermatol. Zeitschr. Bd. 18, Ergänzungsh., S. 167. 1911. ROST: Über Syphilis maligna. Dermatol. Zeitschr. Bd. 15, S. 271. 1908. — ROTH, A.: (a) Über Lipojodin. Orvosi Hetilap. 1913. Nr. 31. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 60, S. 135. 1915. (b) Über Lipojodin bei Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 76, S. 613. 1913. (c) Gefahren der Jodbehandlung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1925. Nr. 39. — RUETE, A. u. SCHWENKENBECHER. Über die Behandlung der durch Nephritis komplizierten Syphilis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 21, Nr. 14, S. 417. 1924.

SAALFELD, EDMUND: Über Jodostarin. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 38, S. 1988. 1912. — SABBATINI, L.: Absorptionsprodukte des Jods der Tierkohle (Jodantracco). Acad. med. Padua 1911. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 112, S. 608. 1912. — SAHM: Über den Einfluß der Jodkalibehandlung auf die Wa.R. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 132. S. 34. 1921. — SAINZ DE AJA: Akuter Jodismus bei intravenöser Injektion. Actas dermo-sifilogr. Jg. 15, Nr. 3, S. 128. 1923. — SAINZ DE AJA, E. ALVAREZ: (a) Lipojodin bei Lues und Hautkrankheiten. Rev. méd. de Sevilla. Jg. 44, p. 18. Okt. 1926. (b) Jodkuren bei Lues. Actas dermo-sifilogr. Jg. 13, Nr. 2, p. 66. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 405. 1922. (c) Lipojodin bei Lues und Hautkrankheiten. Actas dermo-sifilogr. Jg. 18, Nr. 5. p. 215. — SALOMON: Lokale Jodretention durch Stauungshyperämie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27. SAXL, P. und F. DONATH: Wiener klinische Wochenschrift 1924. Nr. 26. — SCHÄFFER, H.: Die praktische Durchführung der Syphilistherapie. Med. Klinik. Jg. 17, S. 581. 1921. SCHERBER, G.: (a) Die Blut- u. Liquordiagnostik der Syphilis, sowie die spezifische und unspezifische Therapie dieser Erkrankung. Med. Klinik. Jg. 19, S. 1419 u. 1447. 1923. (b) Die Therapie der Syphilis. Med. Klinik. Jg. 22, S. 207. 1926. — SCHINDLER,

EMIL: Weitere Mitteilungen über Jothion. Heilk. Jg. 9, Oktober 1905. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 44, S. 635. 1907. — SCHLESINGER: (a) Die Klinik und Therapie der Aortensyphilis. Klin. Wochenschr. 1927. S. 50. (b) Die Therapie der Aortensyphilis. Therapie d. Gegenw. 1927. S. 145. — SCHLESINGER, H.: (a) Spätsyphilitische Gelenkerkrankungen in ihrer Bedeutung für die interne Klinik. Med. Klinik. Jg. 20, S. 524. 1924. (b) Die Therapie der Aortensyphilis. Therapie d. Gegenw. 1927. H. 4, S. 145. (c) Zur Lehre der Lebersyphilis der Erwachsenen. Dermatol. Wochenschr. Bd. 82, S. 674. 1926. — SCHLÜCHTERER, BERNHARD: Hemiplegie im Frühstadium der Frühsyphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 59, S. 2395. 1912. — SCHMELZ, J.: Die Jod- und Arsenotherapie bei Tabes. Wien. med. Wochenschr. Jg. 61, S. 3311. 1911. — SCHMIDT, FREDERIK: Der wirtschaftliche Faktor bei der Behandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 24, H. 7/8. 1927. — SCHMIDT, HEINRICH: Die kausale Therapie derluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Münch. med. Wochenschrift. Jg. 67, S. 1201. 1920. — SCHMID, MAX: Erfahrungen mit Lipojodin-Ciba. Münch. med. Wochenschr. Jg. 61, S. 1557. 1914. — SCHMITZER, J.: Fixes Erythem nach Chinin (Jodwismutchinin). Spitalul. Jg. 44, Nr. 1, p. 16. 1924. — SCHÖNFELD, W.: Zu den Grundlagen der endolumbalen und epiduralen Behandlung mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 52, S. 1243. 1926. — SCHOEP, S.: Erfahrungen mit Jodthion. — SCHOLTZ, W.: Über die Indikationen zur Salvarsanbehandlung der Syphilis und die Behandlung mit Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 46, S. 879. 1920. — SCHOTTMÜLLER: Noch einmal zur Behandlung der Aortitis luca. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, S. 175. 1923. — SCHRAMM: (a) Zusammenfassende Erfahrungen über die Behandlung der Nerven- und Geisteskrankheiten mit der PREGLSchen Jodlösung. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 36. 1924. Ref. Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Bd. 70, H. 1, S. 71—92. 1923. (b) Jodisan. Fortschritte d. Med. 1927. S. 49. — SCHREINER, KARL: Unsere Erfahrungen mit der PREGLSchen Lösung in der dermatologischen Praxis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 33, S. 191. 1921. — SCHRUMPF, P.: (a) Über Häufigkeit, Diagnose und Behandlung der syphilitischen Aortitis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 126, S. 793. 1919. (b) Die Syphilis des Herzens und der Gefäße, Häufigkeit, Diagnose und Behandlung. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. Bd. 22, S. 323. 1918. — SCHUHMACHER, JOSEF: Über unspezifische Reiztherapie. Zur Wa.R. und zur Therapie der Lues mit lebenden (Malaria) und toten Lipoid-Eiweißverbindungen. Zugleich ein Beitrag zur Wirkungsweise der antiluetischen Mittel. Dermatol. Zeitschr. Bd. 47, S. 266. 1926. — SCHULTZE-ROHNHOFF: Über Resorptionsfähigkeit der Haut für Jods bei Nichtschwangeren, Schwangeren und Wöchnerinnen. Ref. Naturw. Ver. Heidelberg. Klin. Wochenschr. 1927. S. 1924. SCHULTZE und GÜNTHER: Erfahrungen mit Dijodyl. Therapie der Gegenwart Jg. 64, H. 35, S. 117. 1923. — SCHUSTER, JULIUS: Erfahrungen mit Aljodan. Wien. med. Wochenschr. Jg. 74, Nr. 19, S. 973. 1924. — SCHUSTER, KARL: Über 2 Fälle von Strumitis aufluetischer Basis. Wien. klin. Rundschau. 1911. Nr. 26—28. Ref. Dermatologische Wochenschr. Bd. 54, S. 159. 1912. — SCHWARTZ, L. L. and GEORGE J. BUSMAN: Intravenöse Jodide als Hilfsmittel bei der Syphilisbehandlung. Americ. Journ. of syphilis. Vol. 11, Nr. 1, p. 51. 1927. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 128. 1927. — SCHWARZ, S.: Zur Therapie der Syphilis. Therap. Monatsh. Juni 1908. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 48, S. 666. 1909. — SELLEI, J.: Thyteoditis acuta nach Gebrauch von Jodkali. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 37, S. 549. 1911. — SENECK, A.: Über Fersanpulver und Jodfersanpastillen in der Kinderpraxis. Klin. therap. Wochenschr. Bd. 36, Nr. 1. 1910. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. Bd. 9, Nr. 9. — SHIDACHIN, T.: Über nodöse Jodexantheme. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. 1909. H. 2. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 49, S. 271. 1909. — SICILIA: (a) Jod und Derivate in ihrer Anwendung auf syphilitische und Hautkrankheiten. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 15, Nr. 1. 1922. Sitzg. d. span. Ges. f. Dermatol. u. Syphilis v. 3. 11. 1922. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 79, S. 882. 1924. (b) Fall von Hemiplegie. Actas dermo-sifiliogr. Jg. 15, Nr. 1. 1922. Sitzg. d. span. Ges. f. Dermatol. u. Syphilis v. 13. 10. 1922. Ref. Dermatol. Wochenschrift. Bd. 79, S. 881. 1924. — SIEMENS, WERNER H.: Zur Kenntnis der salvarsanresistenten Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 68, S. 1419. 1921. — SIMON, H.: Jodisan, ein parenterales Jodpräparat. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, S. 1035, 1991. 1925. — SIMON, CL.: Présentation d'une radiographie montrant la persistance de dépôts métalliques dans la région fessière, plusieurs années après injection de produits indéterminés (iode ou mercure). Röntgenogramm eines metallischen Depots in der Glutäalgegend (Jod oder Quecksilber). Bull. de la soc. franç. de dermatol. Jg. 1922. Nr. 5, p. 198—201. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 210. 1923. — SROVICZA, MIHALY: (a) Syphilitische Nierenblutung mit schwerer Funktionsstörung (Nierengumma). Orvosi Hetilap. Jg. 68, Nr. 25, p. 380. 1924. (b) Syphilitische Nierenblutung mit heftigen Funktionsstörungen (Nierengumma). Zeitschr. f. Urol. Bd. 20, H. 1, S. 5—7. 1926. — SLAUCK, ARTHUR: (a) Vom Jod im Verwendungsbereich der inneren Medizin. Beih. z. Med. Klinik. Jg. 22, H. 3, S. 74. 1926.

(b) Beitrag zur Kenntnis der Jodwirkung auf den Eiweiß- u. Kochsalzspiegel im menschlichen Organismus. *Klin. Wochenschr.* 1924. Nr. 20, S. 970. — SOWADE: Jodgorgon bei der Syphilisbehandlung. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 50, Nr. 9, S. 274. 1924. — SPENGLER, G.: Jothion. Aus E. MERCK'S Jahresbericht. Jg. 20. 1906. *Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 45, S. 576. 1907. — SPITZER: Jodempfindlichkeit bei Dermatitis herpetiformis. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 143. S. 310. — STADLER, ED.: (a) Die Klinik der syphilitischen Aortenerkrankung. Jena: Fischer 1912. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 56, S. 351. 1913. (b) Die Klinik der syphilitischen Aortenerkrankungen. Jena: O. Fischer 1912. — STANCANELLI, P.: Jothion-Guajaacol in der Therapie einiger venerisch syphilitischer Affektionen. *Giorn. internaz. di scienze med.* 1912. H. 17. *Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 115, S. 932. 1913. — STANJECK, F.: Über Lactojod. *Therap. d. Gegenwart.* April 1909. *Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 49, S. 124. 1909. — STEIN: Polyarthritiden syphilitica. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 25. 1927. — STEINER, M.: Über die Wirkung eines neuen Jodmittels, des Jodglidins. *Klin.-therap. Wochenschr.* 1908. Nr. 28. *Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 47, S. 410. 1908. — STEINBERG, L.: Über Jodglidine und praktische Erfahrungen mit demselben. *Allg. med. Zentral-Zeit.* 1908. Nr. 12. *Ref. Dermatol. Zeitschr.* Bd. 15, S. 601. 1908. — STENNER, BENNO: Therapeutische Versuche mit Jodipin bei Hautkrankheiten und Syphilis. *Allg. med. Zentral-Zeit.* 1905. Nr. 2. *Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 42, S. 584. 1906. STEPHENSON, SIDNEY: Ein Fall von Knotenjodismus, der ein Gumma des Augenlides vortäuscht. *Med. press. a. circ.* Vol. 149, Nr. 5. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 61, S. 923. 1915. — STERNBERG, MAXIMILIAN: Syphilis der Kreislauforgane. *Med. Klinik.* Jg. 16, S. 1041. 1920. — STOKES, H. W. und L. W. SHAFFER: Results recured by standard methods of treatment in neurosyphilis. Erfolge methodischer Behandlung bei Nervensyphilis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 83, p. 1826. 1924. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 81, S. 1322. 1925. — STÜBER: *Actas de med. cirugía y especial.* Vol. 12, Nr. 3. *Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie.* Bd. 35. 1924. — STRÜMPKE, G.: (a) Über Jodostarin. *Münch. med. Wochenschr.* 1913. Jg. 60, S. 1489. (b) Welche Beziehungen bestehen zwischen Jod (Jodkalium) und den Ausfall der Seroreaktion? *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 57, S. 1532. 1910. — SUSSMANN, M.: Jodismus nach Sajodin. *Therapie der Gegenwart.* 1907. H. 3. *Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 44, S. 635. 1907. — SWIFT, HOMER und H. W. M. ELLIS: Die kombinierte Lokal- und Allgemeinbehandlung der Syphilis des Nervensystems. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 60, S. 1976. u. 2044. 1913. — SYRING, B.: Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüse. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* Jahrb. f. klin. Med. 1926. S. 42. — v. SZILLY, PAUL und TIBOR HALLER: Einzeitige Behandlung der Syphilis mittels Soluesin. *Münch. med. Wochenschr.* Jg. 69, S. 152. 1922.

TAEGE, KARL: Die neueren Jod-Eiweißmittel: Jodalbacid, Jodglidin, Jodeigon, Jodomenin, Projodin, Jodtropon. *Med. Klinik.* Jg. 6, S. 1536. 1910. — TAUSIG, HUGO: Syphilisbehandlung mit „Soziodol-Quecksilber“. *Med. Klinik.* Jg. 3, Nr. 6, 1907. — TAYLOR, HOPFFORD und W. MACKENNA: Jodipin bei der Behandlung von tertiärer Syphilis. *Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 46, S. 143. 1908. — TAYLOR, ROBERT W.: Hereditäre und erworbene Knochen-syphilis. *New York. med. journ.* 5. u. 12. 1. 1907. *Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol.* Bd. 45, S. 111. 1907. — TETENY, GÉZA: Über Jodtherapien bei substernalen Strumen im Kindesalter. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* Bd. 30. 1925. — THOENNES, E.: Über Aortitis neonatorum. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1922/23. — TIEFENBRUNNER: Über einen Fall von Jododerma fibrosum. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 29, S. 206. 1920. — TOMASCZEWSKI: (a) Untersuchungen über die Wirkung des Quecksilbers und Jods bei der experimentellen Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 36, S. 653. 1910. (b) Zur subcutanen Jodipin-anwendung. *Münch. med. Wochenschr.* 1905. S. 2424. — TORSSUEW: Die Behandlung der Syphilis mit intravenösen Injektionen von Jodnatriumlösung. *Russky Westnik Dermatology.* Vol. 5, Nr. 1. 1927. — TREUPEL, G.: Die Salvarsantherapie bei Lues des Zentralnervensystems bei Tabes und Paralyse. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 37, S. 1012. 1911. — TREUPEL: Die wichtigsten Blutgefäßerkrankungen und ihre Behandlung. *Zeitschrift f. ärztl. Fortbild.* 1910. S. 365.

UEBERHUBER: Alival zur chronischen Jodkur. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 45, S. 412. 1919. — Umfrage über die Behandlung der Syphilis. *Med. Klinik.* Jg. 21, S. 1833. 1925 und Jg. 22, S. 88. 1926. — URBAN, FRANZ: (a) Klinische Erfahrungen mit dem Jodpräparat Mirion. *Dermatol. Wochenschr.* Bd. 74, S. 111. 1922. (b) Erfahrungen mit dem Jodpräparat Mirion. *Gyógyászat.* Jg. 1921. Nr. 42, p. 508.

VALLEJO: Behandlung der Neurosyphilis. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 25. 1927. — VALLEJO, NAGARA: Behandlung von Nervensyphilis. *El Siglo medico.* Bd. 79, S. 597, Nr. 3, 838. 1927. — VAQUEZ und LAUBRY: Spezifische Behandlung der syphilitischen Aortitis und der Aortenaneurysmen. *Journ. des praticiens.* 1912. Nr. 25. *Ref. Dermatol. Wochenschr.* Bd. 55, S. 1526. 1912. — VAQUEZ, H. und CH. LAUBRY: Über die spezifische Behandlung der syphilitischen Aortitis und des Aortenaneurysmas. *Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang.* September 1912. p. 561. *Ref.*

Dermatol. Wochenschr. Bd. 57, S. 871. 1913. — VEGA, E. DE LA: Fortschreitende Atrophie der nicht entzündeten Iris nach Chorioretinitis syphilitica. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 71. Juli/August-Heft, S. 44. 1923. Ref. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 254. 1924. — VEIL und STURM: (a) Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 147, S. 166. (b) Beiträge zur klin. Pharmakologie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 153. 1927. — VEYRIERES: Ein neues Jodpräparat. Bull. de la soc. franç. de dermatol. Sitzg. v. 4. 4. 1910. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 51, S. 28. 1910. — VOIGT: Über die therapeutische Verwendbarkeit des kolloidalen Jodsilbers in Form intravenöser Injektionen. Therap. Monatsh. 1917. H. 11. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 68, S. 319. 1919. — VORSCHULZE: Über das Orgojodin in der Therapie. Fortschr. d. Med. 1912. Nr. 37. Ref. Dermatol. Wochenschr. Bd. 55, S. 1643. 1912. — VORSCHULZE, F.: Neue Erfahrungen mit Jodomenin. Klin.-therap. Wochenschr. 1914. Nr. 12. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 22, S. 52. 1915.

WAELSCH, LUDWIG: Pes inflamatus syphiliticus nebst Bemerkungen zur Wirkung des Jod auf tertiär-syphilitische Krankheitsprozesse. Prager med. Wochenschr. 1906. Nr. 41. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 44, S. 147. 1907. — WALDMANN, E.: Percutane Jodtherapie. Allg. med. Zentral-Zeit. Bd. 4. 1906. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, S. 267. 1907. — WALLICH, V.: Bericht über ein Beobachtung betitelt „Fall von hereditärer Syphilis“. Cpt. rend. de la soc. d'obstétrique de gynéc. et de paediatric. Paris 1906. Tom. 8. Ref. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 47. 1908. — WEIGELDT, WALTHER: Die Behandlung der Gehirnluus mit Dijodyl. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 47, S. 10. 1921. — WERNIGK: Twelve years experience in treatment of syphilis by intravenous injections of mercury, arsenic and jodid of sodium. Journ. of Americ. med. assoc. 1908. Nr. 8. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 15, S. 323. 1908. — WERTHER: Syphilis maligna praecox. Dermatol. Demonstration im städtischen Krankenhaus Dresden Friedrichstadt, 25. 4. 1907. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 14, S. 500. 1907. — WESENBERG: (a) Jothion, ein percutan angewandtes Jodpräparat. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 74, H. 2 u. 3. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62. 1905. (b) Zur Resorption des Jothions, besonders bei rectaler Applikation. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 36, S. 2148. 1910. — WETZEL-SOLLMANN: Jodresorption durch die menschliche Haut. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 15. — WIESENACK, HANS: Die neurotrope Wirkung des Alivals und seine Anwendungsarten. Münch. med. Wochenschr. Jg. 68, Nr. 36. S. 1157. — WILCOX WEBB, REYNOLD: Jodkaliumvergiftung. New York med. journ. 20. 5. 1916. Ref. Dermatologische Wochenschrift. Bd. 64, S. 128. 1917. — WILENSKI: Zur Lehre von der funktionellen Diagnostik des retikuloendothelialen Apparats. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 54. 1927. — WILJAMOWSKI: Bemerkung zur therapeutischen Bedeutung des Jodivals. Praktischeski Wratsch. 1911. Nr. 5. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 53, S. 410. 1911. — WINCKLER, AXEL: Ersatz des teuren Jodkaliums durch Tinctura jodi in der Syphilistherapie. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 48, S. 1388. 1922. — WINTERITZ, H.: Über Jodipin, Sajodin, Jodalkalien und Jodwirkung. Therap. Monatsh. 1909. August. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 49, S. 504. 1909. — WIMMER, R.: Jodhexarin bei Spätluus. Wien. med. Wochenschr. Jg. 76, S. 834. 1926. — WOHL, M.: Die therapeutische Anwendung eines neuen Jodpräparates. Orvosi Hetilap. 1912. Nr. 23. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 115, S. 480. 1913. — WOTSCHALL: Über den Jodgehalt des Blutes nach Jodkali und Dijodyldarreichung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 24, H. 1/2. 1927. — WYSOCKI, STEFAN: Über Gelenkerkrankungen bei Lues acquisita. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 107, S. 305. 1911.

ZEISSL, M. v.: (a) Zwei interessante Luesfälle (Muskel-, Hoden- und Bindehautsyphilis) und die aus diesen Beobachtungen gezogenen Schlüsse. Münch. med. Wochenschr. Jg. 56, S. 1891. 1909. (b) Die Syphilisbehandlung zur Kriegszeit und was soll nach Friedensschluß geschehen, die Zivilbevölkerung vor der Infektion durch venereisch krank Heimkehrende zu schützen. Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 53, S. 36. 1916. (c) Die Behandlung der Syphilis. Med. Klinik. Jg. 4, S. 532. 1908. — ZICKGRAF, GOSWIN: Über die therapeutische Anwendung von Projodin. Zentralbl. f. inn. Med. 1910. Nr. 17. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 105, S. 338. 1910. — ZINSSER: (a) Mal perforant unter Luesbehandlung entstanden. Kölner dermatol. Ges. v. 27. 10. 1922. (b) Fall von Jododerma bullosum. Kölner dermatol. Ges. Sitzg. v. 27. 10. 1922. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. 38, S. 355. 1923. (c) Syphilitische Nephrose bei Lues II. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 396. 1924. — ZOLLSCHAN, JOSEF: Erfahrungen mit Mirion. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 35, Nr. 51. S. 995. 1922. — ZUMBUSCH: (a) Zur Prognose und Therapie der Syphilis. Ärztl. Verein München, Sitzg. v. 27. 7. 1923. Ref. Med. Klinik. Jg. 19, S. 1509. 1923. (b) Behandlung der Spätsyphilis. Münch. med. Wochenschr. Jg. 17, S. 755. 1924. (c) Der jetzige Stand der Syphilistherapie. Münch. med. Wochenschrift. Jg. 65, S. 1257. 1918. — ZWINTZ, J.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Wirkungsweise des Jodkaliums. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 21, S. 724. 1908.

Die anderen Antisyphilitica. Experimentelle und klinische Ergebnisse.

Von

ALFRED PERUTZ-Wien.

Die heute übliche Behandlung der Syphilis mit Quecksilber-, Jod-, Arsen- und Wismutpräparaten ergibt in der Regel so zufriedenstellende Resultate, daß kaum die Notwendigkeit besteht, andere, speziell ältere Verfahren heranzuziehen. Wenn aber die theoretische und chemotherapeutische Forschung und die praktische Medizin sich noch immer bemühen, neue Antilueticum zu finden, alte Behandlungsmethoden von neuen Gesichtspunkten aus der Therapie der Lues nutzbar zu machen, so geschieht dies deswegen, weil es noch immer Fälle gibt, die Ausnahmen bilden, Kranke, welche eine gegen die genannten Antilueticum refraktäre Syphilis aufweisen.

Aber die Kenntnis anderer Antilueticum ist nicht nur für den Theoretiker von Bedeutung, sondern auch für den Praktiker wichtig, da er dadurch Richtlinien erhält, nach welchen er sich bei jenen Fällen halten kann, bei denen seine bisherige Therapie versagt. Nicht nur jene Syphilisfälle, deren *äußere* Erscheinungen auf die gewohnte Therapie nicht zurückgehen, können als „refraktär“ bezeichnet werden, sondern, wie FELKE betont, auch die viel häufigeren, „bei denen lediglich die positive Serumreaktion ein Persistieren der Spirochäten anzeigt“. Seit der Einführung des Salvarsans ist zwar die Zahl der Kranken, die sich gegen die übliche Behandlung resistent erweist, wesentlich zurückgegangen, doch gibt es, wie später auseinandergesetzt werden soll, noch immer eine ganze Reihe von Fällen, bei denen man mit unserer Behandlung nicht das Auslangen findet. Und gerade die Kenntnis der Syphilisbehandlung der „Ausnahmefälle“, der Syphilis, die nicht schulmäßig verläuft, ist nicht nur für den Praktiker, sondern auch für den Pharmakologen und Chemotherapeuten von Wichtigkeit. Es ist dies ein Problem, das zum Nachdenken zwingt und Einblick gewährt in die Pharmakodynamik unserer Antilueticum.

Zur Behandlung der Syphilis wurden eine Unmenge von Präparaten, sowohl Metalloide, Metalle, organische Substanzen und pflanzliche Drogen als auch die Methoden der spezifischen und unspezifischen Immunitätsbehandlung herangezogen. Ich will nur auf einen Ausspruch von LINNÉ hinweisen, den ALMKVIST zitiert: „Es ist sehr merkwürdig mit der Syphilis. Ich möchte beinahe glauben, daß alle Gifte diese Krankheit heilen.“ Im Nachfolgenden seien hier nur die wichtigsten Antilueticum erwähnt¹.

¹ Es werden in diesem Abschnitt die Quecksilber-, Jod-, Wismut- und Arsenpräparate *nicht* besprochen.

A. Chemische Substanzen.

I. Metalloide.

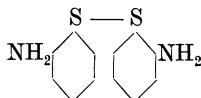
In die Gruppe dieser Substanzen gehören der Schwefel, das Antimon, das Arsen und das Jod.

a) Schwefel.

Der Gebrauch von *Schwefelthermen* (Aachen, Aix in Savoyen, Baden bei Wien, Baréges u. a.) gegen Syphilis hat sich bis zum heutigen Tage erhalten. Man hatte früher die irrümliche Vorstellung, daß der Schwefel „wie ein Prüfstein auf bestehende latente Syphilis wirkt, indem durch den Schwefel das Quecksilber im Körper gebunden wird und dadurch eventuelle Syphiliserscheinungen hervortreten würden“. Es ist sicher, daß der Gebrauch von Schwefelbädern — allerdings nicht von diesem Gesichtspunkte aus — nach beendeter Quecksilberapplikation, ganz besonders nach einer Schmierkur, günstig auf den Organismus einwirkt, doch soll über die Wirkung des Schwefels in diesem Sinne hier nicht berichtet werden.

In der englischen und französischen neuen Literatur wird über günstige Erfolge berichtet, die mit einer organischen Schwefelverbindung bei Syphilis erzielt wurden. Man zog sie aus folgender theoretischer Überlegung heran:

Während die übliche Luestherapie die Oxydation im Körper begünstigt, verwendete MAC DONAGH ein Präparat, das die Reduktion fördert. Dieses organische Schwefelpräparat ist das *Intramin*. Nach MERCK dürfte es mit der von A. W. HOFMANN hergestellten und von K. A. HOFFMANN 1894 als Ortho-Diamidophenyldisulfid von der Formel



charakterisierten Substanz identisch sein. Sie hat also eine dem Salvarsan ähnliche Konstitutionsformel. Intramin soll zur Bildung einer Reduktase Veranlassung geben. Diese von MAC DONAGH vorgeschlagene Therapie, für das erste Stadium der Syphilis zunächst einen Sauerstoffüberträger, als welchen er das Ferrisalz der p-Aminobenzolsulfosäure (*Ferrivin*) verwendet, und für das zweite Stadium eine reduzierende Substanz (Intramin) zu benutzen, wurde von MATHEU einer klinischen Nachprüfung unterzogen. Mit diesem Verfahren erzielte dieser Autor nicht nur sehr gute therapeutische Resultate, sondern es sollen dadurch auch Salvarsanintoxikationen vermieden werden. MATHEU behandelt die Lues nach folgendem Schema: Alle fünf Tage Injektion von Neosalvarsan, dann 2—3 ccm Intramin, hierauf wieder 2—3 Neosalvarsaneinspritzungen.

Auch LUZADDER empfiehlt das Intramin, weil es verhindert, daß Quecksilber und Arsen einen toxischen Einfluß auf das Nervensystem ausüben. Nach EHRECK schafft Intramin einen für die Entwicklung der Spirochäten ungünstigen Nährboden, während Salvarsan die Spirochäten direkt abtötet. SIMON gibt es bei Salvarsan-Intoxikationen.

b) Tellur.

LEVADITI und NICOLAU konnten bei der experimentellen Kaninchensyphilis und bei der spontanen Kaninchenspirochätose durch *metallisches Tellur*, durch *lösliche Tellursalze* und durch eine *zyklische Tellurverbindung* (Äthylecyclo-tellurpentation) ein Verschwinden der Spirochäten und ein rasches Abheilen der Krankheitsprodukte erzielen. Bei der spontanen Kaninchenspirochätose

war die Wirkung des Tellurs geringer als bei der experimentellen Kaninchensyphilis. In vitro tötete Natriumtellurit Hühnerspirochäten in einer Konzentration 1 : 100, Naganatrypanosomen bei einer Verdünnung 1 : 10000. Durch Zusatz von Kaninchenleberextrakt wurde die parasiticide Wirkung des Tellurs, im Gegensatz zu derjenigen des Arsens und des Wismuts im Reagensglasversuch nicht gesteigert. FOURNIER und LEVADITI machten therapeutische Versuche mit drei Tellurpräparaten: einer 20% Telluremulsion, einem 10% Tellurbijodid und einem 5% Jodchinintellur. Diese drei Präparate brachten die syphilitischen Erscheinungen schnell zum Verschwinden, die Spirochäten waren nach 3 bis 6 Tagen nicht mehr nachweisbar, die Seroreaktionen wurden rasch günstig beeinflußt. Als Nebenerscheinungen war ein knoblauchartiger Geruch zu verzeichnen und eine bläuliche Verfärbung der Haut, besonders an den dem Licht ausgesetzten Stellen. Die Einspritzungen erfolgten intramuskulär, in 3—4 tägigen Intervallen. Dosierung 0,5—1,0—1,5 ccm. In letzter Zeit verwendeten FOURNIER, LEVADITI und GUÉNOT bei 40 Fällen von Früh- und Spät-lues metallisches Tellur in 20% Suspension in Traubenzuckerlösung, in 10% Ölsuspension als Tellurtrioxyd, als Tellurbijodür und als Tellurjodchininverbindung. Tellur erwies sich zwar als ausgezeichnetes Syphilisheilmittel, steht aber wegen seiner Nebenerscheinungen und der durch sie bedingten geringen Dosierbarkeit dem Wismut und Salvarsan nach. Vorläufig kommt es für die Behandlung der menschlichen Syphilis nicht in Betracht.

c) Antimon.

Ähnlich wie die Arsenderivate wirken die *Antimonpräparate* auf die Trypanosomen. SALMON war der erste, der Antimon bei Syphilis verwendete: Präventive Injektionen von organischen löslichen Antimonpräparaten schützen Affen vor einer nachträglichen Syphilisinfektion. Auch beim Menschen bewirkt, wie dies die ersten Versuche von SALMON zeigten, die Injektion von Antimonverbindungen Involution der manifesten syphilitischen Symptome; doch kommt es sehr bald zu Rezidiven.

Schon vorher hatten BRODEN und RODHAIN als zufälligen Nebenfund erhoben, daß bei zwei Negern, die eine papulöse Syphilis hatten, nach Anwendung von Brechweinstein die klinischen Symptome der Lues schwanden. Ferner verwendete DUBOIS Tartarus stibiatus und Tartarus anilinostibiatus bei der experimentellen Kaninchensyphilis.

Experimentelle Untersuchungen über organische Antimonpräparate wurden zunächst von UHLENHUTH und HÜGEL vorgenommen. Diese Autoren stellten eine Reihe organischer Antimonverbindungen her, die sie bei Hühnerspirillose und bei Mäusedourine verwendeten. HÜGEL erzielte mit einem Acetylderivat der p-Aminophenylstibinsäure günstige Resultate bei Kaninchensyphilis. Auch bei drei Fällen menschlicher Syphilis konnte er „eine gewisse günstige Heilwirkung“ feststellen.

TEICHMANN konnte finden, daß die Antimonverbindungen sich insofern nicht analog den Arsenverbindungen verhalten als Veränderungen des Moleküls, die beim Arsen zu einer wesentlichen Entgiftung oder zu einer verstärkten Heilwirkung führen, diese Wirkung bei den entsprechenden Antimonpräparaten nicht haben. Über Toxizität und trypanozide Wirkung von Antimonverbindungen mit 3- bzw. 5-wertigem Arsen berichtet BOCK. Aus seinen Untersuchungen ergab sich, daß das Antimosan, ein dreiwertiges an ein Brenzcatechin gebundenes Sb-Präparat, auf weiße Mäuse und Ratten bei subcutaner Einspritzung in einer Dosis tödlich wirkt, in der ein oxydiertes Antimosan, bei dem das Antimon fünfwertig ist, noch beschwerdelos vertragen wird. Bock schloß

daraus, daß im Organismus Oxydationsvorgänge stattfinden, die von dreiwertigen zum fünfwertigen Sb führen. Das oxydierte fünfwertige Antimosan besitzt keine trypanociden Eigenschaften mehr; selbst 20mal größere Mengen als beim Antimosan versagen. In dem Verhalten dieser Körper sieht BOCK eine Analogie zu dem der 3- und 5-wertigen EHRlich'schen Arsenpräparate, bei denen auch ein oxydativer Entgiftungsprozeß im Körper vor sich geht.

Die Angaben von SALMON wurden zunächst von QUEYRAT und DEMANCHE nachgeprüft. An der Hand von vier Fällen stellten diese Autoren fest, daß die syphilitischen Efflorescenzen auf Antimonbehandlung bald schwinden, daß es aber fraglich sei, ob eine Wirkung auf das Virus überhaupt vorliegt oder ob die Antimonwirkung nur eine reine Gefäßwirkung sei. Aus den klinischen Untersuchungen von MAC DONAGH über Antimon bei Syphilis ergibt sich, daß die Antimonsalze den Arsenpräparaten nahestehen. DUBOIS fand, daß kleine Dosen von Antimon- und Arsensalzen, die allein keinen kurativen Effekt auf die Syphilis ausüben, kombiniert eine Heilwirkung zu entfalten imstande sind. P. EHRlich und KARRER haben kombinierte Arsenostibinverbindungen hergestellt, die eine Heilwirkung auf mit Trypanosomen infizierte Tiere ausüben. Ob Kombinationen aus Mitteln derselben Gruppe für die menschliche Syphilis zweckentsprechend sind, ist nach NEISSER auf Grund der EHRlich'schen Chemorezeptorenvorstellung recht fraglich.

MAC WALTER empfahl auf Grund 15 jähriger Erfahrung das *Stibium sulfuratum* (Stibiumpentasulfid) in Dosen von 0,06—0,12 pro Kilogramm Körpergewicht. Er gab es zwei Monate hindurch in Verbindung mit Quecksilber und sah bei den nach diesem Verfahren behandelten Fällen niemals Nervenerkrankungen auftreten.

TSUZUKI und seine Mitarbeiter befaßten sich eingehend mit der Antimonbehandlung der Lues. TSUZUKI, GOTO, NOMACHI und KIDA empfahlen unter dem Namen „Antiluetin“ ein Kalium-Ammonium-Antimonyl-Tartrat. Sie fanden, daß es namentlich in Kombination mit Quecksilber und Jod sehr gute Resultate gibt. Es soll dem Neosalvarsan überlegen sein. Sie geben es *subcutan*. Als Gesamtdosis berechneten sie auf 50 kg Körpergewicht 0,75 g, bei schwerer Lues 1,5. TSUZUKI, ISHIBUGASE, HAGASHI und HTANO berichten über gute Erfolge, die sie mit dem Antiluetin allein oder mit anderen Antilueticis kombiniert erzielten. Das Antiluetin hatte sich SAKURANE und YAMADA im primären und tertiären Stadium gut bewährt, doch blieben Rezidive auch bei guter symptomatischer Wirkung nicht aus. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch TAKAHASHI.

Später empfahl TSUZUKI die *intravenöse* Anwendung seines Antiluetins: 0,75 g dieser Substanz auf 50 kg Körpergewicht werden in 30 ccm 0,6%iger NaCl-Lösung gebracht und bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Hierauf erfolgt Zusatz von 10 Tropfen 1,5%iger Ammoniaklösung. Es werden drei Tage täglich oder jeden zweiten bis dritten Tag 10 ccm dieser Lösung intravenös eingespritzt. Nach der Injektion soll der Kranke vier Stunden das Bett hüten. Kontraindikationen dieser Therapie sind Herzfehler, Myokarditis, Sklerose der Koronararterien und Nierenleiden. Das Antiluetin soll immer zusammen mit Jod und Quecksilberpräparaten gegeben werden. In Japan wurden über 30 000 Fälle damit behandelt.

Da, wie erwähnt, diese Antimonpräparate mit Quecksilber kombiniert verwendet werden sollen, stellte TSUZUKI durch Verwendung des Tartrat-Kalium-Ammonium-Antimonoxyd mit dem neutralen Sulfonsäurenatrium-salicyl-Quecksilber unter dem Namen *Neoantiluetin* ein Präparat her, das neutral reagiert, wasserlöslich ist und das Quecksilber komplex gebunden enthält.

CAWSTON verwendete den Tartarus stibiatus und gab täglich oder jeden zweiten Tag 0,1 in 3 ccm NaCl-Lösung gelöst.

Auch CHOPRA und NAPIER zogen Antimon zur Syphilistherapie heran. Ebenso SICILIA, der Stibenyl mit Hg-Bi-Jodur kombiniert gab.

RAMSIN und SCHNITZER stellten fest, daß bei der Antimonbehandlung der mit Nagana infizierten Mäuse auch bei Verwendung schon zum Teil toxischer Dosen, Rezidive auftreten; dagegen konnten sie niemals Rückfälle beobachten, wenn sie diese Tiere mit der dem Arsacetin entsprechenden Antimonverbindung (*Stibenyl*) behandelten (*Stibenyl* ist para-acetyl-aminophenylstibinsaures Natrium). Nach PHILIP MANSON-BAHR wirkt es gut bei *Trypanosoma gambiense* und Kala-Azar. HUGO MÜLLER prüfte das *Stibenyl* bei menschlicher Syphilis und fand eine zweifellose, aber den üblichen Quecksilbermethoden unterlegene Wirkung gegenüber den Erscheinungen der Frühsyphilis.

UHLENHUTH, MULZER und HÜGEL untersuchten eine ganze Anzahl organischer Antimonpräparate. Das Benzolsulfon- und das Urethanderivat des p-aminophenylstibinsauren Natriums erwies sich als besonders wirksam bei Trypanosomen und Spirochäten.

KOLLE, HARTOCH, ROTHERMUNDT und SCHUMANN stellten fest, daß Antimontrioxyd bei Nagana, Dourine und Schlafkrankheit der Mäuse in 100% der Fälle Dauersterilisation bewirkt, metallisches Antimon und seine unlöslichen Verbindungen in 60% Heilung machen. P. EHRLICH und KARRER haben kombinierte Arsenostibino- und Arsenobismutverbindungen dargestellt, von denen erstere Heilwirkung auf mit Trypanosomen infizierte Tiere haben.

Ganz abfällig äußert sich MARTINO über die Antimonpräparate; er fand am Menschen die absolute Unwirksamkeit der Stibiumsals.

An dieser Stelle mag auch ein Antimon-Arsenpräparat angeführt werden, das in Frankreich als Ersatz des Salvarsans benutzt wird, das „Präparat 102“ von DANYSZ, das unter dem Namen *Luargol* in den Handel kommt. Es soll ein Bromsilber-Arsenobenzol sein, dem Antimonchlorid zugesetzt ist, ein orangefarbenes, wasserlösliches Pulver, das zum Gebrauch in physiologischer NaCl-Lösung aufgelöst wird.

Wenn wir diese Ergebnisse rekapitulieren, so sehen wir, daß die Wirkung des Antimons, bzw. seiner organischen und anorganischen Verbindungen einigermaßen der des Arsens ähnelt, sie ist nur viel schwächer. Die experimentelle Wirkung auf Trypanosomen, Spirillose und auf die Mäusedourine ist sichergestellt. Auch auf die experimentelle Syphilis des Kaninchens üben diese Präparate einen Heileffekt aus, während ihre Wirkung bei der Lues des Menschen fraglich ist. Die organischen Antimonverbindungen, die eine dem Salvarsan analoge chemische Konstitution besitzen, sind dem Salvarsan unterlegen. Die verschiedenen Trypanosomenstämme sind in ihrem Verhalten gegen Arsen- und Antimonpräparate sehr verschieden. Einzelne Stämme sind gegen Arsen fast unempfindlich (FLEISCHMANN). Das Antimon scheint noch nicht in der entsprechenden chemotherapeutischen Bindung vorzuliegen, um als spezifisches spirillicides Antisymphiliticum bei der Lues des Menschen herangezogen zu werden.

II. Metalle.

1. Gruppe des Magnesiums.

In diese Gruppe gehören zwei Metalle, resp. ihre Salze, die als Antilueticum Verwendung gefunden haben: das *Zink* und das neuerdings zur Luesbehandlung herangezogene *Cadmium*.

Nach PROKSCH wurde das *Zink* von HANKE (als salzsaures Zink) anfangs des 19. Jahrhunderts zum innerlichen Gebrauche gegen Syphilis empfohlen. GRECO berichtet, daß es einen günstigen Einfluß auf gewisse Symptome der Lues ausübt, daß es aber den anderen Antisyphiliticis nachsteht. Seine Toxizität ist gering. Die Maximaldosen betragen (für die intravenöse Einverleibung):

0,023 für Zinkjodür,
0,02 für Zinkvalerianat,
0,03 für Zinksalicylat.

Die Verwendung des *Cadmiums* als Antilueticum ist ganz neuen Datums. KOCHMANN stellte zunächst experimentelle Versuche mit Cadmiumsalzen an. Alle Cadmiumverbindungen fällen Eiweißkörper des Serums. Bei starken Konzentrationen wirkt Cadmium auch auf die Lipoide ein, indem es Cholesterin aus seinen kolloidalen Lösungen ausfällt. Auch Lecithinaufschwemmungen werden gefällt. In hohen Konzentrationen tritt eine Zusammenballung der roten Blutkörperchen ein, in geringeren kommt es zu Hämolyse. Während die hämolytische Wirkung *in vitro* groß ist, wird sie *in vivo* beim lebenden Tier vermißt.

Die Hefegärung wird durch Cadmiumverbindungen stark gehemmt, Protozoen werden durch ganz schwache Konzentrationen von Cadmiumchlorid (1: 300 000) abgetötet, dagegen werden Bakterien verhältnismäßig wenig beeinflußt.

Auf die quergestreiften Muskeln wirkt Cadmium lähmend. Auf Frösche ist es stark wirksam, bei 0,03 g pro kg Tier erfolgt der Tod. Bei weißen Mäusen ist 0,02 g (pro kg Tier) die Dosis letalis. Bei Kaninchen ist die Toxizität ungefähr die gleiche. Bei oraler Applikation ist sie beim Kaninchen verhältnismäßig gering. Bei intravenöser Einverleibung steigt zunächst der Blutdruck und fällt dann in geringem Maße. Im akuten Versuch gehen die Tiere durch Atemlähmung zugrunde.

Cadmium gehört seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften, sowie seiner pharmakologischen Wirkung nach in die Reihe der Schwermetalle und ähnelt vielleicht am meisten dem Zink und dem Quecksilber.

Als Antisyphiliticum wurde es bisher kaum herangezogen. Nur FROST gibt an, daß er sich vom Cadmium eine ähnliche Wirkung wie vom Wismut erhofft.

Auf Grund der KOCHMANNschen Befunde versuchte GROUVEN das Cadmiumsubsalicylat (*Cadmiol*) als Antilueticum zu verwenden. Er gab es in 10%iger ölgiger Suspension 0,5—1 ccm zweimal wöchentlich intraglutäal. Außer gelegentlich vorübergehenden Albuminurien und Temperaturerhöhungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die therapeutischen Ergebnisse bleiben bei reiner Cadmiumbehandlung hinter der Quecksilber- und Wismutwirkung zurück. So wurde eine positive Wa.R. nicht beeinflußt, dagegen war bei *kombinierter Cadmium-Salvarsanbehandlung* die Beeinflussung der Seroreaktion auffallend. Auch LUCKE berichtet, daß das Cadmiol die Syphilis in allen Stadien beeinflußt, aber nur in Verbindung mit Salvarsan. Dagegen meint NOBL, daß es in der üblichen Dosierung den Wettbewerb mit den anderen metallischen Verbindungen nicht aufnehmen kann, zumal es sehr schmerzhaft ist. GALEWSKY sah nach intramuskulärer Injektion dieses Präparates eine Nekrose auftreten, die inzidiert werden mußte. SÁINZ DE AJA sah weder eine Beeinflussung der klinischen Erscheinungen noch des serologischen Befundes. LEVADITI, NICOLAU und NAVARRO-MARTIN untersuchten verschiedene Cadmiumpräparate (metallisches Cadmium, Cadmiumhydroxyd, Cadmiumchlorid, Cadmiumnatriumtartrat). Sie zeigten bei mit der Spirochaeta cuniculi infizierten Kaninchen keinerlei Heilwirkung und keine spirochätischen Eigenschaften. Auch KISLITCHENKO

verwendete das Cadmiol. Die therapeutischen Erfolge waren wenig zufriedenstellend. Außerdem zeigten sich in mehreren Fällen starke Nebenerscheinungen (Appetitlosigkeit, Temperaturanstieg, Zahnfleischentzündungen, Lungenembolie), so daß er zu der Annahme kam, daß eine Einführung des Cadmiums in der Syphilistherapie nicht wünschenswert erscheint.

2. Gruppe des Silbers.

KOLLE und RITZ fanden, daß Injektionen von *kolloidalem Silber* die Proliferation der Spirochäten in den Geweben von Kaninchen verhüten. Während AUDRY und DALOUS bei intravenöser Einspritzung einer 1⁰/₀igen Lösung von Argentum colloidalis keine Erfolge bei Syphilis sahen, bewährte sich v. NOTTHAFFT die intravenöse kolloidale Silberinjektion bei Syphilis: von einer 2⁰/₀igen Lösung wurden anfangs 2—4 ccm eingespritzt und die Dosis bei jeder folgenden Einspritzung um 1 ccm bis 10 ccm gesteigert. Diese Dosis wurde bis zum Verschwinden der Erscheinungen beibehalten. Die Erscheinungen gingen rasch zurück. Die Spirochäten schwanden am 3. bis 5. Tag.

3. Gruppe des Eisens.

MAC DONAGH versuchte auf Grund theoretischer Anschauungen *Mangan* zur Luestherapie heranzuziehen. Das *Mangan* „heilt zwar die Syphilis, doch ist es dem Salvarsan unterlegen“.

Daß *Eisenpräparate* bei kachektischen Luetikern zur Hebung des Allgemeinbefindens verwendet wurden, braucht nicht erst betont zu werden.

4. Goldgruppe.

Zu Anfang des 19. Jahrhunderts stand das *Gold*, das von PARACELsus als Antisymphiliticum eingeführt wurde, in großem Ansehen. JEAN ANDRÉ CHRESTIEN empfahl 1811 ein Präparat, welches er „dreifaches salzsaures Salz von Gold und Natrium“ nannte, als vorzügliches Mittel gegen Syphilis, doch verschwand es nach dem Tode CHRESTIENS ziemlich schnell aus der therapeutischen Schatzkammer der Syphilidologie (ALMKVIST).

In neuerer Zeit behandelten BRUCK und GLÜCK sieben Kranke und GRÜNBERG vier Luetiker mit intravenösen Einspritzungen von *Aurum-Kaliumcyanatum*. Dieses Präparat übte namentlich auf die Spätformen einen günstigen Einfluß aus, während im ersten und zweiten Stadium der Lues seine Wirkung an die eines kräftigen Quecksilbersalzes erinnert. BURZI fand, daß durch die Aurum-Kaliumcyanat-Einspritzungen manifeste Luessymptome rasch schwanden. Sowohl Sklerosen als auch maculöse, pustulöse und ulceröse Syphilide reagierten leicht und gut. Doch sind die Gefahren der Intoxikation, welche die Anwendung dieses Präparates mit sich bringt, zu groß, als daß dieses Mittel Eingang in die Therapie finden könnte. Auch DOULCET findet, daß Goldchlorid bei Spirillosen und Syphilis wirksam ist, ebenso TRUFFI. Experimentelle Untersuchungen über Goldsalze stammen von LEVADITI, GIRARD und NICOLAU, die fanden, daß Goldnatriumthiosulfat bei Kaninchensyphilis eine Heilwirkung zeigt. FOURNIER und MOLLARET gaben es bei 18 Fällen von primärer und sekundärer Lues in Dosen von 0,25 bis 1 g zweimal wöchentlich (Gesamtmenge 5 bis 7 g) intramuskulär oder intravenös. Die Spirochäten verschwanden schnell, ebenso die positive Wa.R. Doch ist die intramuskuläre Einspritzung dieses Präparates sehr schmerzhaft, die intravenöse macht Fieber, Übeligkeiten und scharlachartige Hauterscheinungen. In einer späteren Mitteilung berichteten FOURNIER und MOLLARET, daß die intramuskuläre Einspritzung einer öligen Suspension dieses Präparates sich bekömmlicher und wirksamer als die wässrige erwies.

Die Tatsache, daß innerhalb der letzten Jahre Wismut, Vanadium, Gold und Cadmium für die Luestherapie empfohlen wurde, spricht allem Anschein nach gegen die sichere Wirkung der einzelnen Mittel. HEYMANN behauptet, daß, wie Jod und Arsen, auch Gold bei solchen Hauterscheinungen der Lues besonders wirksam ist, die klinisch der Tuberkulose ähnlich oder mit ihr kombiniert sind. Platin ist weniger wirksam als Gold, und dieses weniger als Wismut. Wenn diese Forschungen auch praktisch ohne Bedeutung sind, so lassen sie doch die eigenartige Erscheinung erkennen, daß die antiluetische Kraft mit dem Atomgewicht zu fallen scheint: Bi (208), Hg (200), Au (197,2), Pt (195,2), Cd (112), eine Beobachtung, die auch von LEVADITI hervorgehoben wird.

5. Gruppe des Wismuts.

Vanadium.

Die Untersuchungen von PROESCHER, SEIL und STILLIANS waren die Veranlassung, *Vanadiumsalze* gegen Syphilis zu verwenden.

Soweit mir aus der Literatur ersichtlich, wurden folgende Untersuchungen über Vanadium ausgeführt. BOKORNY fand, daß bei zwölfstündiger Einwirkung von *Vanadinsäure*, dem Anhydrid des Vanadiumpentoxyds (V_2O_5), das Hefeprotoplasma in seiner Vermehrung gehemmt ist, nicht aber die Wirkungsfähigkeit der Zymase und des Invertins. ROHDEN faßte die Wirkung des Vanadiums als die eines Sauerstoffüberträgers auf.

Von der Idee ausgehend, daß Vanadium im periodischen System neben dem Arsen liegt und daher ihm ähnliche physiologische Wirkungen haben dürfte, hat man anorganische Verbindungen des Vanadiums therapeutisch verwendet (FRÄNKEL). GUILLAUMIN gab das *Vanadarsin*, eine Verbindung von Vanadium mit Arsen, gegen Chlorose und Malaria.

Im Jahre 1917 fanden PROESCHER, SEIL und STILLIANS, daß Vanadiumsalze eine schädigende Wirkung auf die meisten Mikroorganismen ausüben; während das *Trypanosoma equiperdum* und die *Spirochaeta Novyi* nicht beeinflusst wurden, gelang es diesen Autoren, das *Trypanosoma Brucei* und die *Spirochaeta pallida* nachhaltig zu schädigen. Es gelang ihnen bei syphilitischen Kaninchen, durch eine einzige Einspritzung die Spirochäten innerhalb 24 Stunden zum Schwinden zu bringen. Auch die Erfolge bei der menschlichen Syphilis waren gute. F. WINKLER konnte bei lokaler Behandlung syphilitischer Efflorescenzen feststellen, daß die Vanadiumpräparate die Spirochäten vernichten. Später konnte er feststellen, daß durch intravenöse Natriumvanadinat-Einspritzungen die Malariaplasmidien aus dem Blute verschwinden, wodurch das Fieber nachläßt. Ganz besonders bleiben chronische Malariafälle, welche trotz Chininbehandlung immer wieder Fieberattacken zeigten, nach einigen Vanadiuminjektionen fieberfrei. Er hält aber das Vanadium für kein spezifisches Antilueticum.

L. FOURNIER, LEVADITI und SCHWARTZ bestätigten die Angaben der früher erwähnten amerikanischen Untersucher und fanden, daß Vanadiumsalze sowohl bei der experimentellen Kaninchensyphilis als auch bei der Lues des Menschen stark spirochäticide Wirkung entfalten. Für Kaninchen beträgt bei subcutaner Einspritzung die Dosis toxica 0,035—0,04, die Dosis tolerata 0,028—0,03, die Dosis curativa 0,015—0,02 pro kg Körpergewicht. Der chemotherapeutische Index ist daher 1:2. Bei Versuchen an Menschen zeigte es sich, daß die Spirochäten nach 1—2 Einspritzungen verschwanden. Es wurden vom Kalium tartrovanadinat 10—12 Einspritzungen zu 0,10—0,15, von Natriumsalz ebenso viele Injektionen zu 0,15—0,20 gegeben.

COPELLI fand, daß Vanadium elektiv parasitotrop wirkt und bei der experimentellen Kaninchensyphilis bessere Resultate als das von ihm untersuchte Phosphor und Antimon gibt. Gleichzeitig zeigte er, daß die Kombination dieser Elemente eine viel stärkere Wirkung als die einzelnen Metalle entfaltet.

Mit einer 12% Vanadium enthaltenden Verbindung stellte NEUENDORF Versuche an und fand, daß es eine auffallend starke und rasche Wirkung bei der Sekundärlues aufweist, daß jedoch die Nebenwirkungen, die bei der Anwendung dieses Präparates auftreten, stärker als bei der Wismutbehandlung der Syphilis sind.

KRÖSL berichtete über Resultate, die er bei der Behandlung der Lues mit *Northovan* (Natriumorthovanadinat) erzielte. Er fand, daß *nur das Natriumorthovanadinat* eine ganz ausgezeichnete Wirkung auf die Lues des Menschen ausübe [„diese lediglich durch das Natriumorthovanadinat erreichten Erfolge waren die Veranlassung, kein Neosalvarsan mehr an unserer Klinik¹ zu verwenden“], während andere Vanadiumsalze, wie Natriumhexavanadinat und Natriumtetravanadinat, die von FOURNIER und von STILLIANS verwendet wurden, diese Erfolge vermissen lassen. KRÖSL gab das *Northovan* entweder allein oder mit einer Schmierkur kombiniert oder mit Spirozin in Form intravenöser Einspritzungen (10—15) zu 0,05 in 3 ccm destilliertem Wasser gelöst. Während die Schleimhautlues ganz besonders gut reagiert, makulöse Exantheme rasch verschwinden, pustulöse und psoriatische Syphilide weniger schnell vergehen, wurde die Wa.R. *nicht gut* beeinflußt. GOLDSCHLAG ist der Ansicht, daß das *Northovan* auf die spezifischen Schleimhauterkrankungen heilend wirkt, während es weder die Hauterscheinungen der Sekundärperiode noch die Seroreaktion beeinflußt. E. FREUND gibt es, wie KRÖSL und MERK, mit Spirozin kombiniert: Jeden zweiten Tag 3 ccm *Northovan* (= 0,05 Natriumorthovanadinat) intravenös (im ganzen fünf Injektionen). An den injektionsfreien Tagen vier Spirozin-tabletten (im ganzen 60) auf die Hauptmahlzeiten verteilt. ZIELER verwendet das *Vanasan*, ein Natriumvanadinat. 10% Aufschwemmung dieser Substanz wird intramuskulär gut vertragen und ist in Gaben bis zu 4 ccm 2—3mal wöchentlich verwendet worden. Die Wirkung auf die Spirochäten ist gut, die klinischen Erscheinungen werden nur langsam beeinflußt.

KOLLE ist der Ansicht, daß Vanadium sicherlich einen Einfluß auf die Syphilis ausübt, daß aber das optimal wirksame Präparat noch nicht gefunden sei.

Es sei hier noch anhangsweise die *Chrombehandlung* der Syphilis erwähnt. Äußerlich wurde die Chromsäure, mitunter auch in Kombination mit Argentum nitricum zur Ätzbehandlung hartnäckiger Schleimhautsyphilome benützt. Innerlich wurde Kalium bichromicum von französischen Autoren (ROBIN, VICENTE, DOLBEAU) zur Allgemeinbehandlung der Lues verwendet. Trotz der Ablehnung durch BOECK wurde das „*Chromverfahren nach Dr. GÜNTZ*“ hauptsächlich von „Laienbehandlern“ herangezogen. Eine wissenschaftliche Untersuchung der Wirkung des Chroms bei Syphilis erfolgte durch FREI an der JADASSOHNschen Hautklinik. In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen an syphilitischen Kaninchen konnte er eine Heilwirkung des Kaliumbichromats nicht feststellen, sondern eine unwesentliche symptomatische Wirkung. Auch HARTMANN stellte in der Frankfurter Dermatologischen Vereinigung einen Kranken vor, der von einem Kurpfuscher mit Chromtablettten behandelt worden war und der an einer schweren syphilitischen Iritis litt.

¹ Innsbrucker Universitäts-Hautklinik des Professor MERK †.

III. Organische Substanzen.

Es sei hier die von WO. PAULI empfohlene *Rhodantherapie* erwähnt, welche die luetische Cephalgie günstig beeinflusst. O. SACHS schlug *Urotropin* zur Behandlung der Lues vor, da er beobachten konnte, daß es syphilitische Gewebsprodukte im Sinne einer Rückbildung beeinflusse. DEMITRESCO berichtete über zwei durch intravenöse Urotropineinspritzungen „geheilte Fälle von Lues“. POMARET und THINK behandelten aber zwei Fälle mit floriden Syphilismanifestationen mit täglichen Urotropineinspritzungen ohne jeden Erfolg. Die Spirochäten schwanden nicht. RAVAUT und RABEAU gaben einem Kranken durch 11 Tage 300 ccm einer 10%igen Urotropinlösung, ohne daß ein Rückgang der äußeren Erscheinungen oder eine Änderung der positiven Wa.R. eingetreten wäre. Sie lehnen das Urotropin sowohl als Specificum als auch als Adjuvans in der Syphilistherapie ab.

BUSCHKE und LEISSNER berichteten über gute Wirkung, die sie in zwei Fällen von hartnäckigen syphilitischen Geschwüren durch lokale Anwendung von *Pyrogallussäure* erzielten. Durch Quecksilber-, Wismut-, Jod- und Salvarsanbehandlung konnten die Geschwüre in keinerlei Weise beeinflusst werden; erst durch Anwendung von Pyrogallolvaselin in steigender Konzentration (2—5—30%) wurde Heilung erzielt.

IV. Chinin und Farbstoffe.

Chinin.

Soweit ich die Literatur übersehen kann, stammt die erste Anregung, *Chinin* zur ätiotropen Therapie der Syphilis heranzuziehen, von KAHANE, wiewohl schon in früheren Jahrhunderten die Rinde des Chinabaumes unter anderem bei luetischen Knochenschmerzen vielfach verordnet wurde. So wurde um 1850 Cortex chinae gegen sekundäre Lues verschrieben (THULKE). KAHANE faßte (1905) die Syphilis als Protozoenerkrankung auf und schlug daher vor, das Malariamittel Chinin bei Lues zu verwenden. Er verordnete:

Chinin. sulf.
Methylenblau ää 6,00
Acid. arsenicos. 0,03
Extr. et. succ. liquiric. q. s. ut fiant pill. Nr. XXX.

Er ließ dreimal täglich eine dieser Pillen nehmen. Doch scheint diese Angabe in Vergessenheit geraten zu sein, weil MORGENROTH und HALBERSTÄDTER sich darüber wunderten, daß dieses Alkaloid bei Protozoenerkrankungen so wenig Beachtung gefunden hat. Nun konnte LENZMANN am 25. Kongreß für innere Medizin in Wien 1908 berichten, daß er durch intravenöse Chinininjektionen einen günstigen Einfluß bei Behandlung der Syphilis sah. Bei sekundären Erscheinungen fand er ein auffallend rasches Zurückgehen der luetischen Manifestationen. Ebensogut reagierte die maligne Lues selbst da, wo andere Mittel nicht vertragen wurden. NAPP konnte die Berichte von LENZMANN bestätigen: Von 22 intravenös behandelten Chininfällen zeigten 18 ein günstiges Ergebnis, ebenso H. C. FRENCH. SEIFERT dagegen wendete sich gegen eine Chininbehandlung der Syphilis. An Stelle des salzsauren Chinins empfahl dann LENZMANN das milchsaure Chinin:

Chinin lactic. 10,00
Natr. chlorat. 0,80
Aqu. destillat. 100,00.

Er injizierte zunächst 0,2 Chinin. lact. intravenös, um bis auf 0,5 Chinin zu steigen. NEUGEBAUER kombinierte das Chinin mit Arsacetin oder mit Quecksilber und Arsacetin.

Diese Angaben der Chininbeeinflussung der Lues waren so vielversprechend, daß NEISSER daran ging, sie einer experimentellen Nachprüfung bei der Affenlues zu unterziehen. Es sei hier die Versuchsanordnung NEISSERS wiedergegeben:

1. Präventivversuche (bei Affen).

Die Versuche wurden vorgenommen	Medikament und Gesamtdosis	Zahl der Versuche	Impferfolg	
			P.A.	Kein P.A.
Cum infectione	Chinin 0,4	8	8	—
Intravenös	bimuriat 0,5	2	2	—
6 Tage post infectionem	Chinin 3,75	—	—	—
Erst subcutan, dann intern				2
7 Tage post infectionem intern	Chinin. 3,25	2	9	—
8 Tage post infectionem subcutan	Chinin 2,00	9	4 2 verdächtig	—

2. Heilversuche (bei Affen).

Die Versuche wurden vorgenommen	Dosis	Zahl der Versuche	P.A.		Organprüfung	
			heilt nicht	abgeheilt	negativ	positiv
Post P.A.	0,10	1	1	—	—	1
Intravenös	0,15	1	—	1	—	—
	0,25	3	1	2	—	1
	0,30	4	2	2	—	1
		9	4	5	—	3

Diese Versuche ergaben kein eindeutiges Resultat: Bei 9 Fällen gelang es fünfmal die Impfsklerose zur Heilung zu bringen.

In der weiteren Folge wurde von BREITMANN berichtet, daß die Kombination von Chinin und Antipyryrin (*Chinopyryrin*) ein wirksames symptomatisches Antilueticum sei. Er injizierte Chinin 0,3, Antipyryrin 0,2 täglich subcutan. FÉLIX MENDEL erwähnt, daß das Kombinationsprodukt von Acetylsalicylsäure und Chinin (*Aspochin*) in zwei Fällen von syphilitischen Kopfschmerzen, bei denen Jodkali und Quecksilber keine Besserung veranlaßten, auffallend schnell wirkte. KOWALSKI heilte einen Fall von Syphilis gravis, der gegen Quecksilber, Arsen und Jod refraktär war, durch *Viochin*. Auch IWANOW hebt die Wirkung des Chinin bei maligner Lues hervor. ADLER empfahl die Chininbehandlung und glaubt durch dieses Mittel den Ausbruch der progressiven Paralyse bei Syphilis verhindern zu können, doch steht PFISTER dieser Methode sehr skeptisch gegenüber.

SCHERESCHEWSKY teilte in der Berliner dermatologischen Gesellschaft (22. Oktober 1920) folgendes Behandlungsschema mit: Die Kranken erhielten 2—3 Tage lang alle zwei Stunden 0,3—0,5 Chinin. muriat. innerlich in der Gesamtdosis von 4—6 g bis zur Behinderung der Beweglichkeit der Spirochäten. Dann bekamen sie Neosalvarsan. Lokal wurden Mullkompressen mit 70%igem Alkohol appliziert. Die Spirochäten verschwanden sehr rasch. SCHUMACHER erklärt die Erfolge durch die chemische Affinität der Chininpräparate zur Nucleinsäurekomponente der Zellkerne.

Auch die von MORGENROTH und seinen Schülern hergestellten Chininderivate wurden zur Syphilisbehandlung herangezogen. STARKE sah, daß eine Kombination von geringen, an sich unwirksamen Mengen Salvarsan mit *Optochin*

(= Äthylhydrocuprein) und Natriumsalicylat bei der Recurrensinfektion der Maus einen gewissen, wenn auch vorübergehenden Effekt erkennen ließ. Bei der Übertragung der Befunde auf den Menschen trat ein relativ rasches Verschwinden der Spirochäten und der sekundär syphilitischen Erscheinungen ein. FRIEDLÄNDER berichtet, daß das *Eucupin* (Isoamylhydrocuprein) die menschliche Lues leidlich gut beeinflusse, aber dem Neosalvarsan und dem Quecksilber unterlegen sei. Die 2^o/_oige ölige Lösung des basischen Eucupins in Verbindung mit Quecksilbersalicylat unterstützt die Quecksilberwirkung und wirkt anästhetisch.

SCHERESCHEWSKY und HÜGEL stellten Versuche an, Chinin als Prophylacticum zu verwenden. Wurde eine luetische Papel halbiert, die eine Hälfte durch 10 Minuten in eine gesättigte Chinin. muriat.-Lösung gebracht und beide Hälften an symmetrischen Stellen der Augenbrauen von Affen überimpft, so ging die Chininpapel nicht auf, während die andere Papelhälfte ein positives Resultat ergab. SCHERESCHEWSKY empfahl eine 40^o/_oige Chininsalbe. Auch WORMS erwies sich Chinin als wirksames Prophylacticum, dem eine stark spirochätotrope Wirkung zukommt.

Versuche, verschiedenartige

Farbstoffe

zu verwenden, waren bei den Experimenten, die NEISSER vornahm, ergebnislos. Auch mit *Parafuchsin*, einem Trimethylmethanfarbstoff, den EHRlich als außerordentlich wirksam bei Nagana fand, wurden keine Erfolge erzielt (NEISSER).

Die Erfolge, die in experimenteller und kurativer Hinsicht mit einzelnen dieser Präparate erreicht wurden, haben mehr als nur theoretisches Interesse; wenn auch einzelnen der hier aufgezählten Antilueticis eine nur ephemere Bedeutung zukommt und bei anderen die Resultate durch die Anreger dieser Methoden allzu optimistisch dargestellt wurden, so bleiben immerhin noch eine Anzahl Substanzen zurück, die es wichtig erscheinen lassen, im gegebenen Falle herangezogen zu werden.

Jedem Syphilidologen sind Fälle bekannt, bei welchen die übliche Therapie versagt, Fälle, die später gegen diejenigen Gifte refraktär werden, durch welche sie vorher noch gut beeinflußt wurden. Es ist sicherlich angezeigt, bei einer antilueticischen Kur *verschiedene*, gegen den Erreger gerichtete Substanzen anzuwenden, andererseits Mittel in Reserve zu haben, die bei hartnäckigen Erscheinungen herangezogen werden können. Ich erinnere daran, daß einzelnen dieser hier besprochenen Substanzen gewisse Indikationen zugeschrieben werden, so dem Vanadium die Beeinflussung der Schleimhauterscheinungen, dem Cadmium die Beeinflussung der Wa.R. Es sind dies Momente, die sicherlich gegebenenfalls von Nutzen sein können. Möglicherweise ist aber die Form, in der alle diese Körper bisher herangezogen wurden, noch nicht die beste. Vielleicht werden chemotherapeutische Versuche noch manches ändern und gut machen können, ähnlich wie aus dem Arsen zunächst das Atoxyl, dann das Arsacetin und schließlich das Salvarsan wurde. Eine ausgesprochene spirochätotrope Wirkung, die experimentell gefunden und klinisch erhärtet wurde, kommt ja den meisten dieser Körper zu; es wird sich darum handeln, die optimal wirksame Verbindung herzustellen, um so den vollen Erfolg erzielen zu können.

B. Die sogenannten „Holztränke“.

Die Verwendung der *pflanzlichen Antisyphilitica* hat im Laufe der Jahrhunderte die verschiedenlichste Beurteilung erfahren. Der Volksmedizin entstammend und besonders gelegentlich gegen die Schulmedizin ausgespielt,

von dieser zum Teil verworfen, tauchten sie dann als Geheimmittel auf. Einzelne von ihnen erlangten einen so guten Ruf, daß sie „offizinell“ als Antiluetica herangezogen wurden und sich bis auf die heutigen Tage, bald vergessen, bald in neuem Gewande wieder entdeckt, erhalten konnten.

Eine Aufzählung aller in dieser Hinsicht verwendeten Drogen zu geben, würde zu weit führen. Ich verweise auf die diesbezügliche Arbeit von THULKE.

Hier soll nur das Guajac-Holz und die Radix Sarsaparilla besprochen werden, über die neuere Arbeiten vorliegen und die heute noch zur Therapie der Syphilis herangezogen werden, während die *Radix (Tuber) Chinae*, die zur Chinarinde keine Beziehungen hat und von der den Sarsaparillen nahe verwandten Pflanze *Smilax China* L. stammt, in Europa nicht verwendet wird. Wohl schätzen sie die Chinesen als Mittel gegen Lues (L. KOFLER). Unter dem Namen *Ginseng* wird, ebenfalls in China, seit uralter Zeit das Rhizom der Araliacee *Panax Ginseng*, auch eine Saponindroge, bei Syphilis verwendet.

a) Guajac-Holz.

Lignum Guajaci ist das Holz von *Guajacum officinale*. Nach den Untersuchungen von FRIBÖES sind im Holz, in der Rinde und in der Wurzel je zwei Saponine, über die später zu sprechen sein wird, enthalten: eine Saponinsäure und ein neutrales Saponin. Auch in den Blättern findet sich ein neutrales Saponin und eine Saponinsäure, die aber von den vorhergehenden verschieden sind. FRIBÖES hält das Guajac für völlig indifferent.

Als das Guajac in Europa auftauchte, wurden „Ausdrücke der höchsten Entzückung, die sich bei manchen Ärzten und Laien bis zur Verzückerung steigerten, gebraucht, mit denen man von dem neuen Mittel sprach und schrieb. Man nannte es darum auch Lignum sanctum, Spes hominum, Gloria novi mundi“ (PROKSCH). ULRICH VON HUTTEN schrieb, daß er sich durch das Guajac-Holz „de novo homo factus ac renatus“ fühle. PARACELsus (zitiert nach PROKSCH) behauptet aber dagegen, „daß das Holtz kein fixum morbum heylt“.

Heute ist es noch ein Bestandteil des „Holztees“, der Species lignorum.

b) Sarsaparilla-Wurzel.

Eine ähnliche Begeisterung wie das Guajac-Holz löste die *Sarsaparillawurzel* aus; später behielt sie ihren Ruf nur als Specificum gegen veraltete und vielfach mit Quecksilber behandelte Formen der Syphilis.

Die *Sarsaparillawurzel* stammt aus den in Zentral- und Südamerika heimischen Arten der *Eusmilax*. Die Differenzierung der einzelnen Handelsorten ist oft schwer, da nur die Wurzeln ohne Stengel und Blätter in den Handel gebracht werden.

Der Verbrauch von Sarsaparillawurzeln war bis knapp vor dem Kriege, wie KOBERT 1912 angab, ein sehr ausgebreiteter. Aus seinen Berechnungen geht hervor, daß die jährlich für den Import der Sarsaparillawurzel aus ihrer Heimat in die Kulturländer ausgegebene Summe sich auf weit über 50 Millionen Mark beläuft. Ursprünglich war sie auch ein Spezialartikel der FUGGER in Augsburg.

Ein wesentlicher Bestandteil der Sarsaparillawurzel sind die Saponine.

Unter dem Namen „Saponine“¹ faßt man eine Gruppe pflanzlicher Stoffe zusammen, die sich durch eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften auszeichnen. Es sind dies glykosidische Substanzen, deren wässrige Lösungen beim Schütteln,

¹ Neuere zusammenfassende Arbeiten über Saponine: R. KOBERT, ergänzt durch STEBURG, L. KOFLER, WASICKY, ferner die ausgezeichnete Monographie von L. KOFLER (dasselbst Literatur).

wie schon der Name andeutet, stark schäumen. Sie wirken schon in starker Verdünnung hämolytisch, haben einen kratzenden Geschmack, sind in großen Gaben brechenerregend und wirken in kleinen Dosen anregend auf die Speichelsekretion. Danach sind sie als allgemeine Zellgifte anzusehen, deren Angriffspunkt im Cholesterin und Lecithin liegen dürfte, da sie mit diesen Substanzen Bindungen eingehen. Einzelne Saponindrogen, wie z. B. die Radix Senegae und Radix Primulae werden als Expektorantien (R. JOACHIMOWITS) verwendet, andere, wie z. B. die Herba herniaria und die Radix Ononidis wurden als Diuretica gebraucht, während die Radix Sarsaparillae das bekannteste Antisyphiliticum der Saponindrogen ist. Die neuesten chemischen Untersuchungen über die Saponine der Sarsaparillawurzel stammen von KAUFMANN und FUCHS. Sie fanden zwei Arten von Saponinen: alkohollösliche und alkoholunlösliche. Sie fassen die Saponine allgemein als Glykoside von Terpenabkömmlingen auf. Die Saponine sind therapeutisch einander nicht qualitativ gleichzusetzen (WASICKY). So bewirkt die intravenöse Injektion von aus Primula elatior und Primula vulgaris hergestellte Primulasäure bei Kaninchen eine Ausschwemmung kernhaltiger Erythrocyten im Blut, während dies die aus Primula veris hergestellte Primulasäure nicht macht (KOLLERT, KOFLER und SUSANI). Es sei hier auf den jüngst von KOFLER und KAUREK festgestellten interessanten Befund verwiesen, daß nämlich Saponine imstande sind, die Resorption verschiedener Substanzen (Strophantin, Calcium, Traubenzucker und Insulin [LASCH und BRÜGEL]) zu beeinflussen.

Die klinischen Erfolge, die man mitunter bei der Behandlung der Lues mit *Decoctum Zittmanni*, das hauptsächlich aus Sarsaparillawurzeln besteht, erzielt, veranlaßten PERUTZ und LASCH experimentell-pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung der Sarsaparillawurzel vorzunehmen, nachdem KOFLER und seine Mitarbeiter auf die Wichtigkeit der Saponine für die Therapie hinwiesen. Sie verwendeten zu ihren Versuchen einen wässrigen Extrakt von Sarsaparillawurzeln. Die Wirksamkeit der einzelnen Extrakte wurde, den Angaben KOFLERS entsprechend, jeweils aus dem hämolytischen Index, welcher von den in der Sarsaparilla enthaltenen Saponinen abhängig ist, beurteilt. Eine Titrierung der Droge mittels Vornahme der Bestimmung des hämolytischen Index war deswegen notwendig, weil nach Angaben KOFLERS und WASICKYS nicht jede Sarsaparilla den gleichen Gehalt an Saponinen zeigte. Gleichwohl war der Saponingehalt von Alter und Provenienz der Wurzel unabhängig. Da es aber notwendig schien, um exakte Versuche vornehmen zu können, bestimmte Mengen des Medikamentes einverleiben zu können, mußte ein vorher genau eingestelltes Präparat verwendet werden. Die zu den Versuchen herangezogene Sarsaparilla wurde jeweils auf *einen hämolytischen Index von 1:250* eingestellt.

Um die Frage der Wirkungsweise der Radix Sarsaparillae zu studieren, mußte zunächst festgestellt werden, ob diese Droge überhaupt bei interner Verabreichung vom Magen-Darmtrakt aus resorbiert wurde. *Als Kennzeichen der erfolgten Resorption der Saponine der Radix Sarsaparillae wurde die Veränderung des Gesamtcholesterinspiegels im Serum und gewisse cytologische Veränderungen im Sinne des Auftretens kernhaltiger roter Blutkörperchen angenommen.*

Die Steigerung des Serumcholesterins läßt aber zwei Deutungen zu: erstens wurde nach den Arbeiten BRESCIANIS, die auf Veranlassung KYRLES an der FINGERSchen Klinik in Wien vorgenommen wurden, ferner durch die Untersuchungen ROTHENBERGER-NATHANS u. a. festgestellt, daß nach wirksamen Salvarsan-, Quecksilber- und Mirioninjektionen als therapeutischer Effekt eine Steigerung des Serumcholesterins auftritt, zweitens wurde nach den bisher vorliegenden Untersuchungen bei intravenöser Verabreichung von Saponinen

eine Hypercholesterinämie festgestellt; ferner wurde erhoben, daß kernhaltige rote Blutkörperchen bei Saponindarreichung im Blute der Kaninchen erscheinen. Dieser Befund wurde von BAYER und GAISBÖCK bestätigt.

Eine Untersuchung des Harnes auf dessen hämolytische Wirkung nach Verabreichung von Sarsaparilla wurde aus dem Grunde unterlassen, weil darüber ziemlich divergente Angaben bestehen: FRIBOES und FIEGER konnten Saponinhämolyse nach Verfütterung von großen Dosen Saponin im Harn nachweisen, während BAYER und GAISBOECK diesen Befund bei den verschiedenen Saponinen nicht erheben konnten, ebensowenig wie KOFLER, KOLLERT und HAUPTMANN und KOFLER, KOLLERT und GRILL. Das Serumcholesterin wurde nach der Methode von AUTENRIETH und FUNK bestimmt.

Nun konnte PERUTZ und LASCH zeigen, daß *nur große Dosen* Sarsaparilla eine Steigerung des Serumcholesterins veranlassen, also resorbiert werden, Dosen, welche an und für sich schon die Darmschleimhaut beeinträchtigen. Wurden aber dem Sarsaparillaextrakt noch Mittel beigegeben, welche den Magentrakt in seiner Funktion beeinflussen, so wurde die Resorption verstärkt. Dies gilt ganz besonders für das Kalomel (siehe die klinischen Beobachtungen von MONTGOMERY und WOLFF).

Kaninchen- gewicht	Versuchs- dauer	verabreichtes Medikament	Cholesterin in Milligramm			Rotes Blutbild
			vor- her	nach- her	verändert	
2600 g	6 Tage	O. Kontrolltier	0,84	0,78	- 0,06 (ca. 7%)	normal
2700 „	6 „	Kalomel 0,04 g	1,0	1,01	+ 0,01 (ca. 1%)	„
2700 „	6 „	Jalapae 2,0 g	0,91	0,91	—	„
3400 „	6 „	Sarsaparillae 3,5 g	0,78	0,83	+ 0,05 (ca. 8%)	„
3350 „	11 „	„ 11,3 g	0,78	0,96	+ 0,18 (ca. 25%)	Erythro- blastose
2700 „	6 „	„ 2,6 g Jalapae 1,2 g	0,80	0,93	+ 0,13 (ca. 18%)	„
2500 „	11 „	Sarsaparillae 8,6 g Jalapae 3,2 g	0,80	1,09	+ 0,25 (ca. 36%)	„
3400 „	6 „	Sarsaparillae 3,3 g Kalomel 0,035 g	0,76	0,84	+ 0,08 (ca. 11%)	„
3100 „	11 „	Sarsaparillae 10,5 g Kalomel 0,075 g	0,76	1,11	+ 0,35 (ca. 46%)	„

Bei Versuchen an Menschen konnte gezeigt werden, daß nur ein gewisser Prozentsatz mit Steigerung des Serumcholesterins reagiert (ca. 43%).

Die Steigerung des Serumcholesterinwertes nach oraler Verabreichung von Sarsaparilla kann auf zwei Momente zurückgeführt werden: 1. als Zeichen der Resorption der Saponine in die Blutbahn, 2. könnte die Vermehrung des Serumcholesterins bei Luetikern als Ausdruck eines therapeutischen Effekts der antisymphilitischen Therapie durch Sarsaparilla gewertet werden, wie dies BRESCIANI auf Anregung KYRLES bei der Quecksilber-, Salvarsan- und Miriontherapie feststellte.

Die Lipide und speziell das Cholesterin spielen ja bekanntlich bei Immunitätsvorgängen eine nicht unbedeutende Rolle. Es sei an die Hemmung der Kobragift- und Saponinhämolyse durch Cholesterinzusatz erinnert, ferner an die Theorie der Wa.-R., dann an die Bedeutung des Cholesterins für die Ausflockungsreaktion bei Lues, wie sie zuerst von HERMAN und PERUTZ festgestellt wurde und später von SACHS-GEORGI, MEINICKE u. a. für ihre Ausflockungsreaktion der Syphilis übernommen wurden. Ferner soll nach GRIGAUT dem Cholesterin eine antitoxische Funktion zukommen.

Welche wohl von diesen beiden Annahmen die richtigere sein dürfte, ist vorläufig nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Doch dürfte auf Grund der vorhergegangenen Tierversuche die letztere Annahme die wahrscheinlichere sein, denn nach diesen Versuchen treten deutliche Zeichen von Resorption der Sarsaparillasaponine nur dann auf, wenn die Magen-Darmschleimhaut in ihrer Funktion irgendwie gestört ist. Andererseits findet die Annahme des therapeutischen Effektes in den Beobachtungen KYRLES eine Stütze, welcher fand, daß die Reaktionsfähigkeit der Luetiker auf medikamentöse Behandlung sehr variabel ist und von „guten“ und „schlechten“ Reagierern bezüglich des therapeutischen Effektes spricht. Mit dieser Ansicht könnte das Auftreten von Hypercholesterinämie nur in einem bestimmten Prozentsatz (43,1) der untersuchten Fälle in Einklang gebracht werden.

Ob Sarsaparilla resp. deren Saponine bei der antiluetischen Therapie als ätiotrope Heilmittel wirken, soll dahingestellt bleiben, obwohl WORMS die spirochäticide Wirkung von Saponinen auf die *Spirochaeta pallida* — allerdings nur in vitro — feststellen konnte.

Meiner Ansicht nach stellt die Sarsaparillatherapie eine *unspezifische Behandlung der Lues* dar, im Sinne einer *oralen Reiztherapie*, wie dies PRINZ für die interne Methylenblau- und Yatrenbehandlung annimmt, oder im Sinne einer „Fernwirkung“, wie dies FRÖHLICH und WASICKY schon 1921 festlegten. Diese Ansicht stimmt mit den Angaben FINGERS überein, daß das Decoetum Zittmanni „im weitesten Sinne des Wortes ein Roborans ist, das alle Ulcerationen — mögen sie syphilitischer, lupöser oder skrofulöser Natur sein — heilt“. Mit der Anschauung, daß das Decoetum Zittmanni ein unspezifisches Mittel der antiluetischen Therapie darstellt, steht auch die Annahme in Übereinstimmung, daß die Änderung des Cholesterinspiegels der Ausdruck einer veränderten Funktion der Abwehrkräfte im Organismus sein kann.

Wenn man also die *alte Vorschrift des Decoetum Sarsaparillae pharmakodynamisch* zu analysieren trachtet, so sind zwei wirksame Substanzen darin festzustellen: 1. Sarsaparillae, 2. Kalomel. Sarsaparilla allein kann bei guten Reagierern schon einen therapeutischen Effekt ausüben, seine sichere Resorption erfolgt aber erst, wie aus den Tierversuchen von PERUTZ und LASCH ersichtlich ist, bei Beigabe eines darmreizenden Mittels, als welches sich am zweckmäßigsten, wie empirisch festgelegt und experimentell erwiesen wurde, Kalomel eignet. Die geringe Menge des verabreichten Quecksilbers allein ist nicht imstande, die Veränderung im Organismus hervorzurufen, die die Sarsaparilla macht. Da fernerhin die Quecksilbergaben im Kalomel für eine antiluetische Therapie zu gering sind, glaubte man, das Quecksilber, wie aber gezeigt wurde zu Unrecht, aus der Vorschrift des Decoetum Sarsaparillae entfernen zu müssen.

Die Wirkung des Decoetum Zittmanni resp. der Sarsaparillawurzel ist die eines oralen Reizkörpers, die Zittmannkur eine orale Reiztherapie. Ähnlich dürfte auch die Wirkung des Guajac-Holzes, das ja auch Saponine enthält, und der übrigen saponinhaltigen Antiluetica zu erklären sein.

Man verwendet zwei Decoeta Zittmanni — ein mildes und ein starkes.

Die Vorschrift des Decoetum Zittmanni fortius lautet:

Radicis Sarsaparillae 500,0	Coque ad coloratur. 10 000,00
Infund. c. aqua fervida 35 000,00	Sub finem coct. adde
digere per horas 24	Seminis anisi vulgar.
Dein coque et adde intra saccul. lintea	Seminis foeniculi āā 20,00
Sacch. albi	Fol. Sennae
Aluminis crudi āā 30,00	Rad. liquir. āā 60,0
Calomel 2,00	Exprim. per pannum. Cola.
Cinnabar. 5,00	

Das *Decoctum mitius* besteht aus:

Rad. Sarsaparillae 250,00	Cort. fruct. citri
Adde specieb. e Decoct.	Sem. cardamom. min.
fort remanent, coque cum	Cort. cassiae
Aq. fontis 60000,00	Cort. cinamomi
Ad rem. 10000,00	Rad. Liquir. āā 15,00
Sub finem ecoc. adde	Exprim. per pannum. Cola.

LANG gab ein *Decoctum Sarsaparillae inspissatum* an, das nach folgender Vorschrift bereitet wird:

Rad. Sarsaparillae 300,00
post macerat. per duas horas cum
Aq. fontis 2000,00
fiat Decoct. inspissat. colorat. 150,00—200,00
Adde Saccharini 0,01.
S. 2—3 Eßlöffel täglich.

FULDA empfahl das *Zittmannin*, ein „Decoctum Sarsaparillae in Tablettenform“. Jede Tablette soll „die wirksamen Bestandteile von 50 g Decoctum Sarsaparillae compositum“ enthalten.

Das *Decoctum Zittmanni* wurde von dem königl. polnischen und kurfürstlich sächsischen Leibarzt JOHANNES FRIEDERICUS ZITTMANN (1671—1757) als Geheimmittel angewandt. Ursprünglich war es ein Universalmittel, die Zusammensetzung wurde erst von THEDEN mitgeteilt (zitiert nach R. FREUND).

Nach der alten Vorschrift sollen 300 g Decoctum warm morgens nüchtern getrunken werden und die gleiche Menge des schwachen Decoctum abends kalt. Die Kur dauert 18 Tage. Die Diät sei knapp und reizlos. Es soll alles vermieden werden, was eine vermehrte Darmperistaltik hervorrufen kann, da das Dekokt an und für sich abführend wirkt: fünf bis sechs Entleerungen täglich sind in der ersten Woche nicht selten.

Vom LANGSchen Dekokt werden 2—3 Eßlöffel täglich, vom *Zittmannin* 2—3 Tabletten im Tag verabreicht.

In der alten Vorschrift war, wie berichtet, Quecksilber enthalten, doch wurde die Quecksilberbeigabe verworfen, weil ZANTL die Menge Quecksilber zu gering und ungleichmäßig fand.

Die alte klinische Literatur über ZITTMANN will ich übergehen und nur einige neuere Arbeiten erwähnen.

MAC GOWAN berichtete über die Heilung eines quecksilberrefraktären Falles von Gumma, ebenso SACK. RAU empfahl, es bei konstitutionell geschwächten Individuen zu geben. FREUND gab es in sehr schweren Fällen, in denen Quecksilber und Jod versagte. CULLINGWORTH „heilte“ 10 Fälle von Syphilis nur mit *Syrupus Sarsaparillae*. ROTHSCUH erzählt, daß die Syphilis der Indianer so leicht verläuft, daß sie nur mit den einheimischen gebräuchlichen Abkochungen von Sarsaparillawurzeln und Guajac-Holz heilt. MONTGOMERY empfiehlt die alte Vorschrift des Decoctum Zittmanni, die *Kalomel* und *Zinnober* enthält, bei alten Fällen zu verwenden, die auf Quecksilber und Jod nicht mehr reagieren. ZEISSL gibt das Zittmann den durch „unvernünftigen Quecksilbergebrauch“ in der Ernährung heruntergekommenen Kranken. HECHT brachte durch Zittmann einige Fälle von Lues maligna, die gegen die übliche Therapie refraktär waren, zur Heilung. BOGROW berichtet, daß in Rußland die Sarsaparillawurzel als Volksmittel gegen Lues in Form eines Kräuteraufgusses, das noch Senna und Hydrargyrum bijodatum enthält, verwendet wird.

WOLFF hat vom Decoctum Zittmanni mit Zusatz von Kalomel und Zinnober sehr günstige Erfolge gesehen, während ein Dekokt ohne Quecksilber nicht die mindeste Wirkung entfaltete, eine Beobachtung, die ja durch die experimentellen Untersuchungen von PERUTZ und LASCH theoretisch begründet

erscheint. MULZER hält dagegen das Zittmandekokt für ganz entbehrlich, während TIŽNENKO das ZITTMANSche Dekokt zur Anregung der Abwehrreaktionen des Organismus verwendet.

RASCH benützt mit Vorteil das Sarsaparilladekokt. Er glaubt, daß die *Kopenhagener* Spitäler zur Zeit die einzigen sind, an denen die Sarsaparillakur noch gebührend geschätzt wird. Bei ulceröser refraktärer Lues sah MAC DONAGH Gutes vom Zittmann, dessen Kenntnis, wie LEVEN, der diese Arbeit referierte, bemerkt, leider immer mehr schwindet. Die Erfolge sind allerdings nicht dauernd, aber es tritt nach der Zittmannkur *eine erhöhte Wirksamkeit für Salvarsan wieder* ein. Auch H. SCHLESINGER gibt bei spätsyphilitischen Erkrankungen der Gelenke monatelang mäßige Dosen von Decoctum Zittmanni (100—200 g täglich).

BERTARELLI teilte beim internationalen Dermatologen-Kongreß in Rom 1912 zwei schwere Fälle von Syphilis mit, die er durch das POLLINische Mittel — einen dem Decoctum Zittmanni ähnlichen Holztrank — heilte; im ersten Falle kam es nach Anwendung von Salvarsan zu einem jeder Therapie trotzenen Rezidiv, im zweiten Falle war die Salvarsananwendung wegen des schlechten Allgemeinzustandes kontraindiziert. Auch OPPENHEIM berichtet über eine therapieresistente ulceröse Syphilis, die durch Decoctum Zittmanni symptomatisch geheilt wurde.

RECUPERO teilt die Heilung eines Falles von gummöser Syphilis mittels Sarsaparilla mit, dessen antiluetische Behandlung mit verschiedenen Mitteln erfolglos war. Nach CARTIA hat das POLLINische Dekokt eine sichere Wirkung bei der malignen Syphilis mit schwerer Kachexie und bei den destruktiven Spätformen der Haut und der inneren Organe. CARTIA meint, daß es direkt auf die Spirochäten wirkt, was aus den häufigen HERXHEIMERSchen Reaktionen zu sehen sei. Auch die Wa.R. wird oft günstig beeinflußt. Auch PASINI lobt dieses Mittel. Nach NEUMANN ist die *Formel des POLLINischen Mittels*:

Rad. Sarsaparillae
 Rad. Chinae nodos. āā 15,—
 Putam. nuc. jugland. 75,00
 Lap. pumicis
 Stibii sulf. crud. āā 7,50
 Cocque cum aqua font. 1050,00 ad colorat. 350,00.
 S. Im Laufe eines Tages zu trinken.

Das „Farmaco Pollini“ ist nach BELLINI nach einem alten Rezept hergestellt, das in die Hände des Mailänder FRANCESCO POLLINI gelangte.

Die experimentell erhobenen Befunde geben uns eine Erklärung für die klinischerseits festgelegten Behandlungsergebnisse bei der Holztranktherapie.

Wir sehen, daß das Decoctum Zittmanni überall dort wirkt, wo entweder die Lues a priori in einer malignen Form auftritt oder wo wir gezwungen sind, von der üblichen Therapie abzuweichen, teils weil eine Idiosynkrasie gegen die gewöhnlichen Antiluetica besteht, teils weil der Kranke gegen Quecksilber, Salvarsan, Wismut und Jod refraktär geworden ist. Ebenso erzielen wir mit Zittmann Erfolge, wenn wir dieses Mittel Patienten geben, die durch lang dauernde Kuren oder anderweitige Störungen im Allgemeinbefinden heruntergekommen sind.

Zwei Forderungen hat ein gutes Sarsaparilladekokt zu erfüllen: 1. *Muß im Dekokt Quecksilber vorhanden sein*, um eine Resorption der Saponine zu ermöglichen, 2. muß das Dekokt, um eine konstante Wirkung zu entfalten, „*biologisch titriert*“, auf einen bestimmten hämolytischen Index dauernd eingestellt sein.

Die Sarsaparillawurzel wirkt bei allen diesen Fällen nicht nur als „Roborans im weitesten Sinne“, wie es FINGER annimmt, sondern als Stimulans, als

unspezifisches Mittel, um die spezifischen Funktionen wieder anzuregen. Es wirkt, wie PERUTZ und LASCH annehmen, als „oraler Reizkörper“, ähnlich wie eine parenterale Eiweißinjektion, als *omnicelluläres Anregungsmittel*.

Daß die orale Reizkörpertherapie nicht so kräftige Reaktionen auslösen kann wie die parenterale Behandlung ist klar. Daß die Wirkung auch langsamer vonstatten geht, liegt im Wesen der Applikationsart. Sie ist die *mildeste Form der Protoplasmaaktivierung*. *Das Decoctum Zittmanni wird überall dort wirken, wo der Organismus nicht mehr befähigt ist, Abwehrstoffe gegen Lues zu bilden. Aber weder Sarsaparillawurzel noch andere unspezifische Reizkörper können veranlassen, daß eine Neu- oder Frischbildung von Antikörpern erfolgt.*

Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, können wir sowohl die Erfolge als auch die Mißerfolge der Holztranktherapie verstehen und daraus die Indikationen für ihre Anwendung ableiten. Daß das Decoctum Zittmanni ursprünglich ein Universalmittel war, ist ja begreiflich, da ja jede Proteintherapie keine spezifische, gegen *einen* Erreger gerichtete Behandlungsart darstellt. Milchinjektionen wirken gegen Gonorrhöe, Trichophytie usw. Auch in puncto Lues facht es die daniederliegende Antikörperproduktion zu erneuter Tätigkeit an. Ist sie einmal im Gange, dann erweist sich der quecksilber- oder salvarsanrefraktäre Fall wieder für dieses Medikament empfänglich. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, verdient die Behandlung mit Decoctum Zittmanni wieder herangezogen zu werden. Sie wird — bei richtigem Verständnis der Dynamik seiner Wirkung und richtiger Auswahl der Indikation — auch heute noch bei manchen Fällen, wie seit Jahrhunderten, sicherlich wieder Vorzügliches leisten.

C. Die immunbiologischen Behandlungsmethoden.

Als solche sind hier die spezifische Therapie, und zwar die Serum- und Vaccinebehandlung und die unspezifischen Behandlungsarten zusammengefaßt.

I. Spezifische Therapie.

a) Serumbehandlung der Syphilis.

Versuch einer passiven Immunisierung.

Die *Serumbehandlung der Syphilis* ist leider nur ein bisher mißglückter Versuch einer passiven Immunisierung geblieben.

Als in den 90 er Jahren des vorigen Jahrhunderts die Serumtherapie der verschiedenen Infektionskrankheiten ihren Siegeslauf begann, war es der selbstverständliche Wunsch, diese Behandlungsmethode auch der Syphilis nutzbar zu machen. Damals waren die Verhältnisse noch ganz besonders ungünstig, weil der Erreger noch nicht bekannt und eine Übertragung der Lues auf Tiere noch nicht gelungen war.

Es fehlten somit alle Bedingungen, welche von vornherein ein Gelingen dieses Unternehmens aussichtsreich erscheinen ließen. Auf einige wenige Tatsachen baute sich eine mühevollle Arbeit auf.

Man ging zunächst von der *natürlichen Immunität der Tiere gegen Syphilis* aus, verwendete, als diese Versuche resultatlos verliefen, Sera von Kranken der Sekundär- und Tertiärperiode, weil man das Blut dieser Luetiker für besonders reich an Immunkörpern hielt und versuchte schließlich, das Blutserum von Tieren zu verwenden, die vorher „syphilitisiert“ waren, denen man vor der Blutentnahme syphilitische Gewebstücke oder Syphilitikerblut eingespritzt hatte.

Es seien hier nur die wichtigsten Arbeiten wiedergegeben.

FEULARD war der erste, der Serum von Hunden Syphilitikern einspritzte. Die Ergebnisse seiner Behandlung entsprachen nicht den Erwartungen. PIERLEONE TOMASOLI fand, daß das Serum von Lämmern und Kälbern die Erscheinungen der Syphilis schneller und besser heile als die bis dahin üblichen Behandlungsmethoden, was aber KOLLMANN nicht bestätigen konnte, da von 18 Fällen 16 negativ verliefen.

RICHT, HÉRICOURT und TRIBOULET und GILBERT und FOURNIER machten Tieren Einspritzungen des Serums von Syphilitischen in der Blüte der sekundären Erscheinungen, von der Voraussetzung ausgehend, daß in dieser Krankheitsperiode das Serum maximale Mengen des syphilitischen Toxins enthalten müsse. Das Serum dieser so behandelten „syphilitisierten“ Tiere wurde Kranken eingespritzt.

PELLIZZARI injizierte das Serum von Syphilitikern aus der sekundären und tertiären Periode, hatte dabei negative Resultate, während COTTREL mit diesem Verfahren nicht unzufrieden war. Mit dieser Methode konnte MAZZA Erfolge eigentlich nicht ausschließen.

ANDERSON erzielte mit der Serumbehandlung syphilitisierter Tiere, ebenso TARNOWSKY und NEISSER mit der Serumbehandlung im allgemeinen keine Resultate; auch ein Versuch von TARNOWSKY und JAKOWIEW mit Serum mercurialisierter Tiere Erfolge zu erzielen, schlug fehl.

Einen neuen Weg versuchte LEONE LEVI einzuschlagen: Von dem Gedanken ausgehend, daß das syphilitische Virus durch lange Zeit an der Stelle des Primäraffektes und in den regionären Drüsen festgehalten wird, ehe es in den Körper übergeht, und daß an diesen Stellen Antitoxine erzeugt werden, welche, vom Körper aufgenommen, ihn immunisieren, behandelte LEVI Primäraffekte zu wiederholten Malen mit dem Thermokauter. Das Serum dieser so vorbehandelten Patienten wurde zwei Syphilitikern eingespritzt. Bei einem Falle wurde „vollständige Heilung“ erzielt, bei einem anderen wurde die Syphilis „außerordentlich abgeschwächt“.

CHARMEIL behandelte mit normalem Serum junger Rinder. Nach jeder Injektion entstand hohes Fieber. Die Symptome besserten sich. WEVIOROVSKY benützte das Serum von Luetikern des Tertiärstadiums und sah Besserung der Erscheinungen.

Da BUTTE annahm, daß in den Lymphdrüsen Heilstoffe gegen Syphilis vorhanden seien, behandelte er Luetiker mit Lymphdrüsenextrakt normaler Kühe.

PICCARDI stellte an vier Patienten Versuche über die Beeinflussung der Syphilis durch menschliches Blutserum an. Dieses Serum stammte von einer „syphilisimmunen COLLESSchen Mutter“. Sämtliche Versuche fielen negativ aus. MOORE benützte auch mit negativem Erfolg die Amnionflüssigkeit „COLLESScher Mütter“. Auch LICHTSCHEFF, der Patienten mit Kantharidenpflasterblasenflüssigkeit von tertiären Luetikern behandelte, erzielte keine positiven Ergebnisse.

APPEL und PAULSEN hielten die Pseudodiphtheriebacillen für die Erreger der Syphilis. Sie immunisierten mit Kulturen dieser Bacillen Pferde und Ziegen und erhielten mit diesem Serum Erfolge. Da aber WÄLSCH fand, daß das PAULSENSCHE Serum sich für Meerschweinchen pathogen erwies, stellte er keine Versuche an Menschen an.

Mit einem „Serum antisiphilitique von CHAMPAGNE“ konnte SMIRJAGIN nur negative Befunde erlangen.

METSCHNIKOFF und ROUX erzielten bei Affen mit einem Affenserum Erfolge, die aber MALHERBE an acht Patienten nicht bestätigen konnte.

BOSE verwandte Serum von Hammeln, die mit Luesblut „immunisiert“ waren. Das Serum, das Fieber erzeugte, schwächte die syphilitischen Eruptionen ab und verhütete Rezidive.

RISSO und CIPOLLINA machten mit dem Blut unbehandelter Syphilitiker, welche sich in voller Sekundärperiode befanden, Hunden und Ziegen Injektionen. Am wirksamsten erwies sich das Hundeserum.

ENGEL „immunisierte“ Kaninchen mit Blutserum von Syphilitikern. Dieses Serum erzeugte Fieber und reizte intensiv die syphilitischen Symptome der damit behandelten Luetiker.

MATZOKIN berichtete, daß er mit dem Serum von QUÉRY drei Luetiker von ihren Symptomen befreite. Auch PETERS erzielte überraschende Erfolge mit der Behandlung nach QUÉRY. BÀRCENA fand, daß das Serum antitoxisch und bakteriolytisch wirkt. NOURNEY empfahl dieses Serum. SICILIA wünscht die Behandlung der Primärsyphilis mit dem Quéry-Serum nur auf jene Fälle beschränkt, die andere antisymphilitische Mittel nicht vertragen. CORVISA berichtete über unglückliche Zufälle bei dieser Behandlung, so daß er zu den gewöhnlichen Methoden übergehen mußte. LA ROSA fand bei einem jahrelang damit behandelten Kranken die Wa.R. noch positiv.

NEISSER stellte in Java groß angelegte Versuche mit verschiedenster Versuchsanordnung, sowohl mit lebendem als auch mit totem Virus (Organbreiemulsion von lueskranken Affen, Blut von lueskranken Menschen und Affenextrakte von syphilitischen Produkten) bei verschiedener Versuchstechnik an, wobei als Serumspender Pferde, Rinder, Hammeln und Affen verwendet wurden, Versuche, die aber zu einem negativen Ergebnis führten.

BROWNING und LINTZ führten folgende „autogene Impfbehandlung“ durch: Liquor cerebrospinalis wurde bei spezifischen Erscheinungen des Nervensystems, wo noch Zeichen aktiven Fortschreitens vorhanden waren oder die Möglichkeit bestand, Krankheitsmaterial zu eliminieren, eingespritzt. Sie gaben 25—30 ccm Flüssigkeit. Gegen Ende der ersten Woche zeigte sich Besserung der Symptome. Bei allen Fällen fiel es ihnen auf, daß die Darmtätigkeit wesentliche Fortschritte machte.

SCHARNKE und RUETE fanden, daß weder Serum noch Liquor von Luetikern zu einer Agglutination der Spirochäten führt, hingegen wurde eine immobilisierende Wirkung beobachtet.

NOURNEY empfahl zur Immunitätsbehandlung der Lues eine einmalige Venenblutinjektion („Vebli“). DELBANCO wendet sich gegen dieses Verfahren und warnt, sich bei Syphilis allzusehr auf die allergischen Kräfte des Organismus zu verlassen. Auch EVENING lehnt die Venenblutinjektion ab.

Es seien an dieser Stelle noch zwei Sera erwähnt, die in letzter Zeit in gewissem Sinne das Interesse an sich zu ziehen verstanden haben: das *Quéry-Serum* und das *Lamaserum gegen Syphilis*. Die theoretischen Grundlagen des *Quéry-Serums*, auf das schon früher bei Besprechung der älteren Literatur verwiesen wurde, stehen in krasssem Gegensatz zu den heute allgemein anerkannten Anschauungen über das Wesen der Syphilis und seines Erregers. QUÉRY hält einen „polymorphen Bacillus“ für den pathogenen Mikroorganismus der Lues. Sein Serum wird dadurch gewonnen, daß QUÉRY bei Affen wiederholt Injektionen von filtrierten Fleischbrühekulturen seines Bacillus vornimmt. Was also dieser Autor zu Immunisierungszwecken verwendet, ist nicht das syphilitische Virus, weshalb natürlich auch keine „spezifischen Gegengifte“ gebildet werden können.

Aber nicht nur die theoretischen Grundlagen dieser Serumtherapie sind falsch, auch die mitgeteilten Krankengeschichten sind nicht überzeugend.

Die eingangs erwähnten günstigen Berichte von MATZOKIN, PETERS, BÀRCENA, NOURNEY sowie von SICILIA sind wohl sicherlich nicht als absolut eindeutig zu bezeichnen. Obwohl das Serum schon seit langer Zeit besteht, spielt es in den führenden syphilidologischen Kreisen Frankreichs keine Rolle. B. BLOCH, der diesbezügliche Erkundigungen daselbst einzog, äußert sich dahin, „daß das Quéry-Serum weder in einer dermatologischen Gesellschaft noch in den Pariser Hospitälern je Gegenstand einer ernstern Mitteilung gewesen ist.“ Es sei hauptsächlich durch die politischen Journale bekannt geworden. Er persönlich habe es nie angewendet; bei damit behandelten Kranken, die er gesehen habe, seien bemerkenswerte Resultate nicht vorhanden gewesen. Von deutschen Syphilidologen sind LEDERMANN, F. LESSER, LEIBHOLZ und PINKUS zu einer völligen Ablehnung dieses Serums gekommen; sie warnen eindringlich vor seiner Anwendung, da diese, wie dies auch CORVISA betont, schwere Schädigungen nach sich ziehen könne. MANTEUFEL, RICHTER und WORMS untersuchten tierexperimentell das QUÉRY-Serum. Diese Versuche ergaben, daß das QUÉRY-Serum ebensowenig Einfluß auf die Kaninchensyphilis ausübt wie das zur Kontrolle verwendete normale Pferdeserum.

JAUREGUI und LANCELOTTI berichten über Erfolge, die sie mit einem vom *Lama* (*Auchenia lama*) gewonnenem Serum erzielten: das Lama ist ein für Syphilis sehr empfindliches Tier und die Lamasyphilis ist für den Menschen sehr gefährlich. Schon die alten Inkas besaßen Kenntnis von der leichten Übertragbarkeit; daher gab es in den mexikanischen, peruanischen und bolivischen Reichen Gesetze, welche die Sodomie mit den härtesten Strafen belegten. Da die Syphilis häufig von den Lamas („Huanacos“) erworben wurde, nannte man die Lues „*Huanti*“. Angesichts dieser Befunde wurde von HEYMAN die Möglichkeit erörtert, daß die Syphilis hier nicht venerischen Ursprunges sei, was BARTHÉLEMY sogar den Vorschlag zu machen veranlaßte, die Lues „*Lamaphilis*“ zu bezeichnen. JAUREGUI und LANCELOTTI gelang es angeblich, Lamaweibchen durch direkte Berührung mit einem Mann, der einen Primäraffekt hatte, zu infizieren. Doch hatte schon KAPFF auf dem 14. internationalen Amerikanistenkongreß in *Stuttgart* 1904 darauf hingewiesen, daß eine bei den südamerikanischen Lamas sehr verbreitete Krankheit Ähnlichkeiten mit der menschlichen Syphilis hätte.

Der Verlauf der *experimentellen Lamasyphilis* gestaltet sich nach den Mitteilungen von JAUREGUI und LANCELOTTI folgendermaßen: nach etwa 20 Tagen bildet sich an der Impfstelle ein typischer Schanker, dem nach 40—50 Tagen ein aus Roseola und Papeln bestehendes Exanthem folgt. An den Schleimhäuten bilden sich Plaques muqueuses. Es besteht auch ein der Alopecia areolaris ähnlicher Haarausfall. Die biologischen Reaktionen sind positiv; nach der Sekundärperiode, die 5—6 Monate dauert, folgt eine Tertiärperiode, die sich durch schuppige und krustöse Papeln, Gummen der Leber und der Niere kennzeichnet. Auch das Lungengewebe erkrankt syphilitisch. An den Organen des Kreislaufes tritt Hypertrophie des linken Herzens, Aortitis und Endarteriitis obliterans der kleinen und kleinsten Gefäße auf. Nach 25—30 Monaten sind nervöse Symptome zu konstatieren: fortschreitende Lähmung der Extremitäten, Krämpfe und Contracturen. In wenigen Tagen erfolgt dann der Tod. Abortus und kongenitale Lues wurde bei der Lamasyphilis ebenfalls beobachtet.

JAUREGUI und LANCELOTTI vermochten die Lamasyphilis angeblich auch durch Passage weiter zu züchten. Bis Ende Dezember 1924 hatten sie 150 Passagen erreicht. Auch die Kultur der Lamaspirochäten soll ihnen geglückt sein, die bisher durch 300 Passagen geführt wurde. Diesen Autoren gelang es, ein Lama-immunserum herzustellen; beim Lama wird durch die Zufuhr dieses Serums die Syphilis geheilt. Es soll ein Maximum an Antikörpern besitzen.

Bezüglich der experimentellen Lamasyphilis wäre zu bemerken, daß MULZER, der gemeinsam mit NOTHHAAS darüber Versuche anstellte, keine positiven Ergebnisse erzielen konnte. Das Tier wurde an der Glans nach Scarification durch Einreiben menschlichen syphilitischen Materials zu infizieren versucht. Nach 5 Wochen ging das Lama an einer interkurrenten Krankheit ein. Am Orte der Impfung waren bis dahin keine manifesten Erscheinungen der Impfung aufgetreten. Es fand sich keine Veränderung an den Drüsen, auch die Hoden waren vollständig normal. Das zur Impfung verwendete Material war hochvirulent, da eine Übertragung auf einen Affen und auf drei Kaninchen, die gleichzeitig mit dem Lama infiziert wurden, ein positives Ergebnis hatte.

Auch HOFFMANN und ZURHELLE sowie BOSELLINI in Rom konnten experimentell keine Lamasyphilis erzeugen. HOFFMANN und ZURHELLE arbeiteten mit einem hochvirulenten *Truffi-Stamm*, BOSELLINI stellte Serienversuche an 20 Lamas an. Auch LOMBARDO und TORNABUONI, sowie PASINI konnten die Syphilis auf das Lama *nicht* übertragen.

Diese Befunde, die unabhängig voneinander in Hamburg, Bonn, Rom und Mailand erhoben wurden, stehen in krassem Widerspruch zu den vielversprechenden Berichten der beiden südamerikanischen Autoren. Da kein Grund vorliegt, die jahrzehntelangen Arbeiten von JAUREGUI und LANCELOTTI a limine abzuweisen, andererseits MULZER und NOTHAAS sowie HOFFMANN und ZURHELLE nur mit *einem* Tier gearbeitet haben, BOSELLINI, der seine Untersuchungsergebnisse allerdings bisher nur brieflich an HOFFMANN in Bonn mitteilte, an 20 Tieren Versuche vornahm, so könnte als Grund dieser divergenten Ergebnisse vielleicht möglicherweise angenommen werden, daß die in Europa befindlichen Versuchstiere weniger oder gar nicht für die experimentelle Syphilisinfektion empfänglich gewesen sein dürften.

Aber auch die *kurative* Bedeutung des *Lamaheilsersums* hat verschiedene Beurteilung gefunden. JAUREGUI und LANCELOTTI hatten mit der Lamaserumtherapie sehr schöne Resultate erzielt. DOLÈRIS erzielte gute Erfolge bei primärer und sekundärer Syphilis. PIERANGELI teilte mit, daß 6 Fälle von *Tabes dorsalis*, die durchschnittlich 30—40 Seruminjektionen erhalten hatten, in weitgehendem Maße gebessert wurden. Demgegenüber kam CHABROUX in einer ausführlichen und exakten Untersuchung zu dem Ergebnis, daß syphilitische Schleimhauterscheinungen nicht beeinflußt werden, es wurden viele Rezidive festgestellt, nie aber ein Negativwerden der Serumreaktionen.

Nach MULZER enthält das Lamaserum überhaupt keine Antikörper. Er konnte weder Agglutinine noch Präcipitine nachweisen; auch der Anaphylaxieversuch am Meerschweinchen schlug fehl. Bei der experimentellen Kaninchen-syphilis erwies sich das Lamaserum als unwirksam. Auch bei drei Luetikern hatte MULZER keine Erfolge, so daß er zu dem Schlusse kam, daß die Verwendung des Lamaserums für die menschliche Syphilis nutzlos, wenn nicht sogar gefährlich sei. Es konnte auch durch exakte Tierversuche keine spezifische Wirkung des Serums nachgewiesen werden. Die „Erfolge“ mit dem Lamaserum sind ähnlich denen mit anderen „Heilsera gegen Syphilis“: sie sind bedingt durch das parenteral eingeführte artfremde Eiweiß ohne eine spezifische Wirkung zu haben und wirken, wenn überhaupt, lediglich als unspezifische Reizkörper.

Wenn wir die Erfolge betrachten, die alle Autoren mit der Serumtherapie der Syphilis erzielten, so müssen wir leider sagen, daß die passive Immunisierungsbildung ein *pium desiderium* geblieben ist. Es wurde unendlich viel Zeit und Mühe verwendet und das Endresultat: die gelegentliche Beeinflussung gewisser Fälle. Wenn aber trotzdem einige Autoren (APPEL und

PAULSEN, ENGEL, NOURNEY, RISSO und CIPOLLINA, WEWIOROWSKY u. a.) über Befunde berichten, die sie veranlaßten, eine Serumtherapie der Syphilis zu empfehlen, so ist dies nur damit zu erklären, daß die Injektion artfremden Eiweißes als unspezifischer Heilfaktor wirkte. Dafür spricht die von BOSE beobachtete Temperatursteigerung und das Auftreten lokaler Reaktionen an den syphilitischen Erscheinungen, über die ENGEL berichtet. *Doch hielt keines dieser Sera einer kritischen Nachprüfung stand, keines vermochte in die Therapie der Syphilis Eingang zu finden.* MULZER scheint recht zu behalten, wenn er auf Grund experimenteller Ergebnisse, die er gemeinsam mit UHLENHUTH und NOTHHAAS vornahm, zu dem Schluß kam, daß eine Serumtherapie der Syphilis aussichtslos zu sein scheint.

b) Aktive Immunisierung.

Vaccinebehandlung der Syphilis.

Versuche, die Syphilis wie die Variola zu behandeln („*Syphilisation*“), wurden zuerst von PETIT-RADEL 1812 gemacht. Diese Methode bestand darin, prophylaktisch oder auch bei schon ausgebrochener Syphilis serienweise Schankergift den Kranken einzupflegen. Die prophylaktische Einimpfung hätte ja den Kranken syphilitisch gemacht und kurativ kaum Immunität veranlaßt. Über die „*Syphilisation*“ schreibt NEUMANN: „Als Resultat stellt sich heraus, daß die Syphilis hierbei ausnahmsweise und nach langer qualvoller Behandlung schwindet, aber nicht *durch* die Syphilisation, sondern *während* derselben. Die Methode ist demnach schmerzhaft. Die Syphilis wird leicht auf andere übertragen.“

Von anderen älteren diesbezüglichen Verfahren sei erwähnt, daß auch *Impfversuche mit Kuhpockenlymphe* vorgenommen wurden (JELTZINSKI). HACKER berichtet nämlich, daß während der Vaccination „die sonst schnell fortschreitende und um sich greifende Lokalsyphilis stillstand“.

Soweit ich die Literatur übersehe, stammen die ersten, auf immunbiologischer Grundlage fußenden Versuche, die Syphilis durch aktive Immunisierung zu beeinflussen, von O. KREN. Er machte diesbezüglich erfolglose Versuche, indem er neun Affen, die Impfsklerosen hatten, mit homologen Sklerosenaufschwemmungen zu immunisieren trachtete. Bei acht Tieren trat Lues auf.

Eine wichtige Beobachtung wurde von METSCHNIKOFF und ROUX im darauffolgenden Jahr mitgeteilt. Bei ihren Versuchen fanden sie eine Abschwächung des menschlichen Syphilisvirus durch Passage durch mehrere Affengenerationen. Gegen diese Beobachtung wandte sich ganz besonders NEISSER.

Nun berichteten KRAUS und SPITZER, daß es ihnen gelungen sei, durch Einverleibung wässriger Extrakte von Sklerosen Ausbleiben der konsekutiven Lueserscheinungen zu bewirken. Einer der so behandelten Patienten reinfizierte sich nach 2 $\frac{1}{2}$ Jahren. Sie gingen, auf gewisse Ähnlichkeiten der Syphilis mit der Lyssa gestützt, von der Idee aus, daß wiederholte aktive Immunisierung beim Affen das Entstehen eines Primäraffektes nicht verhindern kann, doch möglicherweise eine aktive Immunisierung post infectionem die allgemeine Durchseuchung verhüten könne. Doch erzielten KREIBICH und BRANDWEINER, die diese Angaben nachprüften, Mißerfolge. EHRMANN wies darauf hin, daß er schon Fälle zu beobachten Gelegenheit hatte, die trotz Initialsklerose keine Sekundärererscheinungen aufwiesen und doch Luetiker waren. Einer dieser Patienten erkrankte später an Tabes. Das Ausbleiben von Sekundärererscheinungen würde demnach nicht für Heilung sprechen.

Bei Versuchen an Tieren konnte NEISSER keine kurative Wirkung bei aktiver Immunisierung feststellen.

Nach NAKANO gibt die aktive Immunisierung durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Spirochätenkulturen keine Resultate, ebensowenig konnte er Erfolge von einer Spirochäten-Vaccinebehandlung beim Menschen feststellen.

GROUVEN suchte durch eine aus den SOWADESchen Spirochätenmischkulturen gewonnene Vaccine syphilitische Kaninchen therapeutisch zu beeinflussen. Er konnte allgemeine und lokale Reaktionen feststellen, entsprechend denen nach Alttuberkulin bei Tuberkulösen. Ein Heilerfolg war augenscheinlich. Wenn auch bei dem einen nur in ganz geringem Maße behandelten Tiere 2 $\frac{1}{2}$ Monate nach der Vaccination ein verdächtiges, aber vorübergehendes Exanthem erschien, erfolgte doch bei einem anderen Tiere eine völlige Heilung des lokalen Prozesses, ohne daß ein Rezidiv auftrat.

Zu wesentlich anderen Ergebnissen kam GROSSGLIK, als er zu Immunisierungszwecken ein bis dahin therapeutisch noch nicht verwendetes Präparat, einen *alkoholischen fetalen Luesleberextrakt*, heranzog. Die Einspritzungen wurden subcutan vorgenommen. Bei mehreren Kranken stellte sich eine Allgemeinreaktion ein, bestehend in Fieber, Schweißausbruch, allgemeiner Schwäche. Diese Reaktion setzte am Abend ein und hielt bis zum nächsten Morgen an. Es wurden 66 Fälle aller drei Stadien der Lues behandelt. Die Ergebnisse seiner Versuche gipfeln in folgenden Punkten: Der alkoholische Fetalluesleberextrakt wirkt spezifisch auf die Produkte der Syphilis ein, ähnlich wie Quecksilber, Jod und Salvarsan. Er steht ihnen jedoch, was Schnelligkeit, Intensität und Zahl der beeinflussten Fälle anlangt, unverhältnismäßig nach. Die Wirkung des Extraktes war am auffallendsten bei sekundär-rezidivierender, viel geringer bei tertiärer, am geringsten bei rezenter Lues, wobei im Sekundärstadium die Hauterscheinungen sich besser beeinflussen ließen als die Syphilide der Schleimhaut. Ulcerierte Gummen reagierten unvergleichlich günstiger als die geschlossenen Formen. Am hartnäckigsten erwiesen sich die syphilitischen Erkrankungen des Periostes und der Knochen.

Bei Untersuchungen über die *Luetinreaktion* konnten R. MÜLLER und PLANNER feststellen, daß tertiäre Veränderungen eine prompt einsetzende Heilungstendenz aufwiesen. Weiter teilten diese Autoren mit, daß es ihnen gelungen sei, bei einem Falle von maligner Lues, der durch viele Wochen vergeblich mit über 5 g Neosalvarsan behandelt worden war, durch eine einzige, mit Luetinbehandlung kombinierte Neosalvarsaninjektion eine Abheilung der syphilitischen Efflorescenzen zu bewirken. Ferner berichtete PLANNER über die Heilung eines Falles von ausgedehnten gummösen Geschwüren am behaarten Kopf und der Schultergegend, periostalen Gummen der Schläfengegend, der Clavicula und Tibia, die er nach drei Injektionen von 0,2 Luetin erzielte.

Bevor auf die Besprechung des „Luetins“ eingegangen werden soll, sei erwähnt, daß wir zwei Arten von Kutireaktionen kennen, mit denen eine Hautdiagnose der Syphilis vorgenommen wurde: die ursprüngliche, von NOGUCHI angegebene, die mit Spirochätenkulturextrakt angestellt wird und die von FISCHER und KLAUSNER beschriebene, bei der das Antigen aus luetischem Gewebe besteht. Die merkwürdige Stellung dieser beiden Reaktionen zueinander wurden eingehender von R. MÜLLER und R. O. STEIN studiert, die feststellen konnten, daß die beiden wichtigsten Differenzpunkte die längere Inkubationszeit bei der Impfung mit *Kulturluetin* ist, ferner das Aufgehen der Impfung mit *Organluetin*, im Gegensatz zur Kulturluetinprobe nur im Tertiärstadium erfolgt.

Das Organluetin wird aus verschiedenen Geweben hergestellt: fetale syphilitische Leber, Pneumonia alba-Lunge, syphilitische Lymphdrüsen, Impfsklerosen und aus syphilitischen Kaninchenhoden.

HILGERMANN und KRANTZ versuchten eine aktive Immunisierung mit Spirochäten enthaltendem Reizserum und Aufschwemmung von breiten Kondylomen zu erzielen. Die Kondylomaufschwemmung wurde auf 50—54° erwärmt oder durch Zusatz von Formalin auf 37° erhitzt. Diese Vaccine wird subcutan oder intracutan eingespritzt. Nebenerscheinungen konnten diese Autoren nicht beobachten, nur traten lang dauernde Herdreaktionen auf. Sie beobachteten ein schnelles Schwinden der syphilitischen Symptome.

PERUTZ berichtete über einen Fall von maligner Lues, der sich gegen die übliche antiluetische Therapie resistent verhielt und durch fünf intracutane Organluetinjektionen symptomatisch geheilt wurde. Interessant war das Verhalten der Seroreaktion im Blute dieses Kranken. Die ulcerösen Syphilide traten bei negativer Wa.R. auf, nach der zweiten Luetineinspritzung wurde die Komplementbindungsreaktion schwach positiv, und nun begann auch die *Rupia syphilitica* deutliche Heilungstendenz zu zeigen. Nach der dritten Einspritzung war sie komplett positiv und blieb in dieser Intensität noch drei Monate bestehen.

In letzter Zeit stellte PLANNER die an der Klinik FINGER mit Luetin behandelten Fälle zusammen. Es waren dies acht Patienten mit tertiärsyphilitischen Symptomen und eine Kranke mit zerfallenden Papeln. Bei diesen Patienten gab PLANNER Luetin zumeist intracutan, bei einigen setzte er mehrere Impfstellen. Bei fast allen trat entweder vollständige Heilung oder eine wesentliche Besserung der Symptome auf mit Ausnahme der Kranken, die an Papeln litt. Bei einem Falle war die Wa.R. zunächst schwach positiv, dann im Verlaufe der Luetinbehandlung mittelstark und zum Schlusse komplett positiv. Bei einem anderen Falle wurde die anfänglich negative Wa.R. im Verlaufe der Behandlung positiv. In letzter Zeit gab PLANNER das Luetin intravenös.

Mit nativem Spirochätenmaterial, gewonnen aus Sekret von Primäraffekten sowie aus Lymphdrüsenpunktat, versuchte HILGERMANN eine Immunisierungstherapie durchzuführen, Versuche, die, wie berichtet, schon seinerzeit von R. KRAUS und L. SPITZER in ähnlicher Weise vorgenommen wurden.

Mit einem Organluetin, das BUSSON herstellte, behandelte M. WOLF zwei Fälle von tertiärer Lues.

Wenn wir uns die Erfolge, die einzelne Autoren mit der Vaccinebehandlung der Syphilis erzielt haben, vor Augen halten, so müssen wir sagen, daß dieses Verfahren bei *entsprechender Indikationsstellung* Aussicht auf Erfolge verspricht, Erfolge, die eigentlich ganz im Gegensatze zu den theoretischen Ergebnissen von NEISSER und seinen Mitarbeitern stehen. Der menschliche Körper bildet, auch wenn dies heute nur als Hypothese behauptet werden kann, sicherlich gegen die eingedrungenen Spirochäten Schutzstoffe. Die Behandlung der Syphilis hat, wie die Therapie jeder Infektionskrankheit, ganz allgemein gesprochen, zwei Momenten Rechnung zu tragen, zunächst ätiotrop vorzugehen, die Spirochäten zu vernichten. Dies geschieht durch die Arsenobenzole. Die parasitotrope Fähigkeit des Salvarsans als dessen Haupteigenschaft steht außer Zweifel. Dann aber hat die Therapie zu trachten, den Organismus zu einer Antikörperproduktion anzuregen, oder ihn zumindest in seinem natürlichen Bestreben zu unterstützen, sich der eingedrungenen Krankheitserreger zu erwehren. Diese Aufgabe kommt vor allem dem Quecksilber zu. Theoretische Gründe (FINGER, MEYER und GOTTLIEB, LESSER, BUSCHKE und SKLARZ, BLASCHKO, ZIELER u. a.), experimentelle Ergebnisse (PASINI, SANDMANN, E. HOFFMANN, BENTIVENGA und CORINI, KREIBICH, DOHL, NEUBER u. a.), sowie klinische Beobachtungen (SIGMUND, JACQUET und DEBAT, EHRMANN, BRUHNS und LUMME, DREUW, PERUTZ, HECHT, BRÜNAUER u. a.) bekräftigen dies zur Genüge. Auch für das Wismut scheint ein ähnlicher Wirkungsmechanismus zu bestehen (NEUBER).

Nun kann es vorkommen, die einschlägigen Fälle beweisen dies hinlänglich, daß unter gewissen Bedingungen und Voraussetzungen die Antikörperproduktion daniederliegt und durch unsere gewöhnlichen Mittel (Salvarsan, Quecksilber und Wismut) nicht zu heben ist, daß dann die Syphilis maligne Formen annimmt und Erscheinungen zeigt, die mitunter noch als besonderes Stigma einer mangelnden Schutzstoffproduktion eine negative Seroreaktion aufweisen, Fälle, die dann als „arsenfest und quecksilberrefraktär“ gelten. Für diese Fälle eignet sich ganz besonders die Vaccinetherapie der Syphilis. So genügten bei den von MÜLLER und PLANNER sowie von PERUTZ mitgeteilten Fällen einige Luetineinspritzungen, um die Abwehrreaktionen, vielleicht spezifisch, zu beeinflussen, sie wieder in Gang zu setzen, wodurch das früher unwirksame Salvarsan wieder zu wirken begann, also zu veranlassen, daß aus einer „salvarsanrefraktären Syphilis“ eine auf Arsenbenzol wieder normal reagierende Lues wurde. *Und gerade die Behandlung dieser therapierefraktären Fälle bildet das Hauptindikationsgebiet für eine spezifische Vaccination.*

Die Fälle von MÜLLER und PLANNER, HILGERMANN, WOLF, sowie der Fall von PERUTZ zeigen nun die prinzipiell wichtige Tatsache, daß es durch Vaccination gelingt, besonders tertiärluetische Symptome in ganz ausgesprochener Weise derart zu beeinflussen, daß sie zur Heilung kommen oder sich zum mindesten wesentlich bessern. Sie zeigen ferner, daß der Organismus derart „umgestimmt“ werden kann, daß er, der sich früher den üblichen Antilueticis gegenüber refraktär verhielt, nun auf Salvarsan, Quecksilber und Wismut wieder ansprechbar wird.

Wenn man aber andererseits die eingangs erwähnten negativen Befunde, die KREIBICH, BRANDWEINER, NEISSER u. a. erhoben, mit den letztgenannten Ergebnissen vergleicht, so muß vor allem die merkwürdige Tatsache auffallen, daß, abgesehen von den SPITZERSCHEN Fällen, gerade jene Syphilitiker auf die aktive Immunisierungstherapie gut reagierten, die sich im Tertiärstadium ihrer Erkrankung befanden. Primäre und sekundäre Syphilis lassen sich scheinbar gar nicht oder fast gar nicht beeinflussen. (Wie PLANNER richtig hervorhebt, ist bei den Fällen von GROSSGLIK die Gegenüberstellung der durchschnittlichen Spontanrückbildungszeiten verschiedener Exantheme gegenüber den vaccinierten Fällen wenig überzeugend. Sie geben so geringe Unterschiede, daß Schlüsse daraus nicht ohne weiteres gezogen werden dürfen.)

Welche praktische Bedeutung kommt der *Luetintherapie* zu? Es sei zunächst betont, daß das *Luetin* (und ähnliche Vaccinen) *unsere bisherigen Antiluetica weder verdrängen soll, noch verdrängen kann*, daß wir eigentlich noch weit davon entfernt sind, eine immunspezifische Therapie der Lues restlos durchführen zu können.

Die Wirkungsweise des Luetins ist eine ganz andere als die des chemotherapeutischen parasitotropen Salvarsans. Durch Salvarsan sind wir imstande, bei fast 100% der Primäraffekte Heilung zu erzielen, *wenn sie rechtzeitig zur Behandlung kommen*. Bei diesen Fällen, wo das Medikament die Spirochäten, die noch nicht in den entfernten Geweben verankert sind, direkt trifft, wo bei noch negativen Seroreaktionen¹ den immunbiologischen Vorgängen keine dominierende Rolle zufällt, kann durch die Chemotherapie allein, ohne daß andere Abwehrreaktionen des Organismus in Anspruch genommen werden müssen, Heilung erzielt werden. Aber auch der Chemotherapie sind gewisse Grenzen gezogen, über die sie schließlich nicht hinaus kann. In den späteren Stadien der Syphilis sind die Heilungschancen nicht mehr so gute. In diesem Stadium kommt es nicht nur auf das chemotherapeutische Agens allein an,

¹ Es sei hier auf eine Mitteilung von PERUTZ über die Bedeutung der Seroreaktionen, ganz besonders der Ausflockungsreaktion nach HERMAN und PERUTZ, für die Prognose der Syphilis verwiesen.

es spielen hier noch eine Menge anderer Faktoren eine wichtige Rolle, Faktoren, die man unter dem vielleicht nicht ganz klaren Sammelbegriff „Abwehrreaktionen des Organismus“ subsumiert.

Während aber das Salvarsan ätiotrop gegen die Spirochäten gerichtet ist, ist die Dynamik des Luetineffektes eine ganz andere. Der Angriffspunkt des Luetins ist wie der jeder spezifischen Vaccine der früher erwähnte zweite Faktor, die Beeinflussung dieser „Abwehrreaktionen des Organismus“. Gerade bei jenen Stadien der Syphilis, gerade bei jenen malignen Formen dieser Erkrankung, wo dieser Faktor aus uns unbekanntem Gründen einer Steigerung, einer Förderung bedarf, wo also das Salvarsan versagen muß, weil nicht so sehr die Spirochätose als die allgemeine Kachexie die Malignität des Falles bedingt, wo das *immunspezifische* Quecksilber nicht imstande ist, spezifisch anzugreifen, bei allen diesen Fällen wird die *spezifische* Vaccine *spezifische* Reaktionen auslösen und Besserung oder Heilung bewirken und so veranlassen, daß, wenn diese Abwehrkräfte einmal im Gange sind, Quecksilber, Wismut und Salvarsan dann wieder ihre Schuldigkeit erfüllen.

Die jüngsten mit der Vaccinationstherapie gemachten Erfahrungen beweisen, daß wir im Luetin ein Mittel besitzen, das, wenn aus den früher dargelegten Gründen die übliche Therapie versagt, imstande ist, bei tertiärer oder maligner Syphilis die Heilung anzuregen oder sie wesentlich zu beschleunigen (cf. PERUTZ).

Wenn wir die Resultate der aktiven und passiven Immunisierungstherapie der Syphilis miteinander vergleichen, so sehen wir, daß die Serumtherapie ausschließlich oder fast immer nur zu Versagern führte, während die Vaccination doch bei gewissen Formen der Syphilis günstige Resultate zeitigte. Es sollen hier alle jene Fälle der Serumtherapie, die auf mangelhafte Technik, auf Trugschlüsse und falsche Voraussetzungen aufgebaut waren, ausgeschaltet werden, ferner alle jene der Serumtherapie zugeschriebenen Erfolge, die aber auf unspezifische, auf artfremde Eiweißwirkung oder auf übermäßig optimistische Einstellung der Beobachter beruhend, aufgefaßt werden müssen. Es bleiben dann nur noch die Versager übrig. Es ist ja möglich, daß, wie bei den Anfängen der Luetinbehandlung, nicht die entsprechenden Fälle der Serumtherapie zugeführt wurden. Immerhin müssen wir derzeit sagen, daß die Behandlung der Lues mittels eines „spezifischen“ Serums vorläufig zu keinem Resultate geführt hat. Anders die Vaccinetherapie. Auch hier ursprünglich Versager oder Resultate, die nicht eindeutige Befunde ergaben, bis bei geänderter, verbesserter Technik und richtiger Auswahl der Fälle dann immerhin beachtenswerte Erfolge erzielt wurden.

Aber auch für die Luetinbehandlung kommt nur eine gewisse Zahl von Fällen in Frage, vor allem die therapieresistenten Kranken und die Fälle von Syphilis maligna.

Eine Heilung der konstitutionellen Syphilis nur durch immunbiologische Vorgänge scheint heute noch ebenso unmöglich zu sein wie die ausschließlich medikamentöse, chemotherapeutische Behandlung dieses Stadiums der Krankheit, ohne daß dabei diese immunbiologischen Vorgänge helfend und unterstützend eingreifen.

C. Unspezifische Behandlungsverfahren.

(Proteinkörper-, Fieber- und Infektionstherapie der Syphilis.)

Beim Studium der spezifischen Vaccinebehandlung von Infektionskrankheiten ergab es sich, daß durch *unspezifische Mittel gleiche oder zumindest ähnliche therapeutische Effekte erzielt wurden wie durch eine spezifische Behandlung*. Durch diese Befunde wurde einerseits die Spezifität der Wirkung immun-

biologischer Vorgänge in Frage gestellt, andererseits der Therapie der Infektionskrankheiten, ganz besonders jener, deren Erreger unbekannt oder nicht züchtbar ist, neue Bahnen gewiesen. Es wurde somit festgestellt, daß durch *parenterale*, d. h. nicht durch den Magendarmtrakt erfolgende Einverleibung verschiedenster Eiweißarten Wirkungen erzielt wurden, die denen in Analogie zu setzen sind, welche man durch Immunbehandlung erreicht.

Als Proteinkörpertherapie bezeichnet man die medikamentöse Einverleibung von Eiweiß auf parenteralem Wege, wobei die parenterale Zufuhr von artfremdem Eiweiß ebenso wie eine spezifische Vaccination wirkt. Sie bildet ein Beispiel für die Erzielung eines spezifischen Effektes durch unspezifische Maßnahmen.

Wiewohl die Verwendung unspezifischer Mittel zu therapeutischen Zwecken uralt ist — es sei an das Haarseil, an den Aderlaß, das Kunstgeschwür, den Brennekegel, das Zugpflaster erinnert —, wurde das Prinzip der Proteinkörpertherapie eigentlich erst seit 1916 bewußt angewendet. Ganz besonders haben sich um diese Behandlungsart R. SCHMIDT sowie SAXL für die interne Medizin, für die Venerologie R. MÜLLER verdient gemacht. (Bezüglich der Vaccine- und parenteralen Eiweißbehandlung bei Haut- und Geschlechtskrankheiten sei auf einen zusammenfassenden Fortbildungsvortrag von PERUTZ, bezüglich der allgemeinen Proteintherapie auf das Buch von PETERSEN verwiesen.)

Da das bei dieser Behandlungsmethode auftretende *Fieber* für das wesentliche Prinzip dieser Therapie gehalten wurde, versuchte man durch *fiebererzeugende* Substanzen, auch solche nicht eiweißartiger Natur, die Proteinkörpertherapie durch die *Fieberbehandlung* zu ersetzen.

Aus der klinischen Erfahrungstatsache des günstigen Einflusses *interkurrenter akuter Infektionskrankheiten* auf den Verlauf der Lues und ganz besonders der progressiven Paralyse ging die Behandlung der Haut- und Nervenlues mit *Infektionskrankheiten* (Malaria, Recurrens) hervor.

a) Proteinkörpertherapie und Fieberbehandlung der Syphilis.

Es war das große Verdienst KYRLES, auf die *Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilistherapie* hingewiesen und in systematischer Weise diesbezügliche Untersuchungen angestellt zu haben.

Es ist eine alte Beobachtung, daß *fieberhafte Erkrankungen den Verlauf der Syphilis* günstig beeinflussen [FINGER, LANG u. a.¹]. So berichtet NEUMANN, daß unter dem Einflusse einer interkurrenten Pneumonie ein maculöses Syphilid abklang, um nach Ablauf derselben allerdings in gewöhnlicher Stärke wieder zu erscheinen. PETROMSKI sah Syphilide unter dem Einflusse von Typhus, Variola und Erysipel sich rückbilden. BOGROW konnte für Flecktyphus, SCHERBER für Variola finden, daß diese Krankheiten anfänglich einen resorbierenden, dann einen verschlechternden Einfluß auf den Verlauf der Syphilis ausüben. RUDOLPH berichtete, daß Erysipel sowohl auf schwere Sekundärformen als auch auf gummöse Prozesse einen äußerst günstigen Einfluß ausüben. Nach RUGE beeinflussen fieberhafte Erkrankungen den Verlauf der Syphilis insoferne, als bei diesen Fällen mehr tertiäre Hauterscheinungen als Visceral- und Nervenlues auftreten. Die Frage der Einwirkung des Fiebers auf Syphilis wurde in letzter Zeit experimentell durch R. WAGNER und F. BREINL angegangen. Diese

¹ Dies gilt übrigens nicht nur für die Syphilis. Bekannt ist, daß sich inveterierte Granulome, Cancroide und Sarkome infolge eines überstandenen Rotlaufes zurückbilden. LÖWY berichtet über günstige Einwirkung der Masern auf die epidemische Meningitis, VEIEL über günstige Beeinflussung der Gicht durch eine überstandene Ruhr. NEUDA stellte bei Luetikern eine Besserung der Wa.R. und des Liquorbefundes nach Influenza fest, ebenso STRASSBERG. Andererseits geben nach MATKO Malaria und Influenza, Scharlach und Influenza, Tuberkulose und Masern eine schlechte Prognose.

Autoren versuchten die experimentelle Syphilis des Kaninchens durch die Infektion derselben mit dem Virus des Rocky Mountain fever zu beeinflussen und die Wirkung dieses der Malariainpfung beim Menschen entsprechenden Verfahrens festzustellen. In einem Falle war eine sichere Heilung nachweisbar, bei 4 Kaninchen wahrscheinlich, einmal heilte der Primäraffekt, aber ohne Sterilisierung, häufig verschwanden die Syphilome, in einigen latenten Fällen ergab sich eine Nichtsterilisierbarkeit, kein Einfluß auf die Syphilome zeigte sich bei 2 Tieren und in einem Falle kam es zu einer Provokation.

In jüngster Zeit beobachteten BUSCHKE und FREYMANN, daß *toxische Salvarsanexantheme* einen *günstigen Einfluß auf den Verlauf der Syphilis ausüben*. Sie meinen, daß nicht nur das bei den Exanthenen auftretende Fieber heilsam wirke, sondern daß auch für die Lues „die Vorgänge in der Haut von höchster Bedeutung sein müssen, daß auch gegen die Syphilis die Abwehrkräfte wenigstens zum Teil in der Haut bereitet werden“. Diese bedeutungsvolle Beobachtung wurde von GOUGEROT, BRUCK, KUTZINSKI, KYRLE, LEWI, KLAAR, KUZNITZKY und LAUGNER, RITTER und MORSBACH, STÜHMER, STÜMPKE, FABRY und WOLF, HÜBNER, ROSENTHAL bestätigt, während LESSER, BIRNBAUM, BOUTELIER, DECRON und SALLE, BENVENISTE, GOLAY und SILVESTRE, KLEINSCHMIDT, NANDER sowie SEDLÁK und FONTANA dagegen Stellung nehmen. Auch ZIELER und BIRNBAUM stehen dieser Beobachtung skeptisch gegenüber. Nur in einzelnen Fällen, also nicht regelmäßig, wurde eine günstige Beeinflussung durch toxische medikamentöse Exantheme berichtet von BERING, KROTT, TROEBS, ZIELER, STÜMPKE u. a. Diese sich widersprechenden Beobachtungen haben darin ihre Erklärung, daß, wie BUSCHKE anzunehmen geneigt ist, eine Salvarsandermatitis nicht nur günstig, sondern auch verschlechternd auf den Verlauf der Syphilis wirken kann, oder den Ablauf der Krankheit gar nicht zu beeinflussen braucht. Die Wirkung fieberhafter Exantheme stehe in Einklang mit dem ARNDT-SCHULZschen biologischen Grundgesetz, nach dem Substanzen in kleinen Dosen erregende, in großen lähmende Eigenschaften entfalten. Wenn man die Fälle von Lues, die im Verlaufe ihrer Behandlung eine toxische Dermatitis mitgemacht haben — es dürften ungefähr 100 diesbezügliche Fälle in der Weltliteratur erwähnt sein —, und die alle ungenügend behandelt wurden, weiter verfolgt, so ergibt sich, daß die größere Mehrzahl derselben durch längere Zeit hindurch (2 Fälle standen über 6 Jahre in Evidenz) rezidivfrei geblieben ist. Die Annahme ist nicht von der Hand zu weisen, daß Salvarsan- bzw. Quecksilberexantheme auf den Verlauf der Lues im Sinne eines unspezifischen Heilfaktors günstig einwirken.

Soweit ich die Literatur überblicke, war PETRINI DE GALATZ der erste, der am Londoner Kongreß 1896 die praktische Konsequenz der Beobachtung der günstigen Beeinflussung der Syphilis durch fieberhafte Erkrankungen zu ziehen versuchte: Er schlug vor, bei Syphilis „Injektionen von Nuclein, Pepsin, Myrosin, Emulsin, kurz solchen Substanzen, welche fiebererregend wirken, zu versuchen, um zu sehen, ob die erhöhte Temperatur einen günstigen Einfluß ausübt“. Allerdings wurde diese Anregung nicht beachtet, so daß LUTHLEN in einer diesbezüglichen Publikation bemerkte, daß man erstaunt sein müsse, daß noch niemand daran ging, die therapeutische Wirkung erhöhter Körpertemperatur für die Beeinflussung der Syphilis heranzuziehen. Zur unspezifischen Fiebertherapie der Lues empfahl SZELLE die gleichzeitige Injektion von Gonoyatren und Neosalvarsan. Diese Behandlung löst energische Fieberreaktionen aus und soll einer Malariakur gleichwertig sein. Sie läßt sich ambulatorisch in allen Stadien der Syphilis durchführen und ist gefahrlos. Das Gonoyatren wird in der Mischspritze mit Neosalvarsan vermengt gleichzeitig eingespritzt. 1—6 Stunden nach der Injektion setzt das Fieber, mit

Schüttelfrost beginnend, ein und dauert 3—10 Stunden. SZELLE empfiehlt folgende Dosierungstabelle:

Tag	4% Gonoyatren (50 Mill. Keime in ccm)	Neo-Salvarsan
1	10 Mill.	0,15
3	20 „	0,15—0,30
6	40 „	0,15—0,30
9	50 „	0,15—0,30
12	50 „	0,15—0,30
15	75 „	0,15—0,30
18	75 „	0,15—0,30
21	100 „	0,30
24	100 „	0,30
28	100 „	0,45
32	120 „	0,45
36	140 „	0,45
40	150 „	0,45
45	150 „	0,45—0,60
50	150 „	0,45—0,60
55	150 „	0,45—0,60

C. STERN versuchte, allerdings durch Anregung der Leukocytose, bestehende Erscheinungen der Syphilis zur Rückbildung zu bringen. Es gelang ihm auch durch Nucleinsäureeinspritzungen „ohne jegliche Quecksilberanwendung, lediglich unter Maßnahmen, die erfahrungsgemäß Hyperleukocytose erzeugen,luetische Erscheinungen zum Schwinden zu bringen“.

Die ganze Frage, ganz besonders die Behandlung der Lues des Zentralnervensystems wurde von einem anderen Gesichtspunkte angegangen, als WAGNER-JAUREGG, der schon seit dem Jahre 1887 die Wichtigkeit fieberhafter Erkrankungen für den Verlauf einiger Psychosen betonte, die klinischen Beobachtungen und zahlreichen Vorschläge planmäßig in die Tat umsetzte. (Bezüglich der entsprechenden Literatur sei auf das ausgezeichnete Buch von GERSTMANN, sowie auf die Monographie von BENEDEK und von DATNER und KAUDERS bezüglich der Lues auf die Monographie von MATUSCHKA und ROSNER und auf das Buch von VONKENNEL verwiesen.) Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen berichteten BÖCK und PILCZ. Ganz besonders bedeutungsvoll waren die Mitteilungen von PILCZ und MATTAUSCHEK, die katamnestic feststellten, „daß von 241 Luetikern, welche in den ersten Jahren nach dem Primäraffekt irgendeine fieberhafte Infektionskrankheit durchgemacht hatten, kein einziger später der Paralyse verfiel, während dieses eben erwähnte Moment bei keinem der später paralytisch gewordenen Luetiker in der Vorgeschichte vorgelegen hatte“.

Sehr bemerkenswert sind auch die diesbezüglichen Ergebnisse von BEHDJET und NAZIM CHAKIR. Sie sahen im Kriege (1910—1921) in der Türkei trotz der zahlreichen Fälle von Syphilis, bei Leuten, die dem körperlichen und seelischen Elend ausgesetzt waren, und wenig oder gar nicht behandelt wurden, nur selten Fälle von Nervensyphilis, auch bei den Intellektuellen. Unter 865 Fällen zeigten nur 3% nervöse psychische Affektionen. Und gerade diese 3% hatten im Gegensatz zu den übrigen 97% nicht an fieberhaften Krankheiten gelitten. Sie führen die Gründe auf die Häufigkeit der Malaria zurück.

In Verfolgung seiner Bestrebungen empfahl dann WAGNER-JAUREGG die Behandlung der progressiven Paralyse mit *Tuberkulin*.

Für die Behandlung der Frühluës wurde das unspezifische Verfahren zunächst kaum herangezogen. M. BIACH war der erste, der über die von WAGNER-JAUREGG und seinen Schülern empfohlene Tuberkulinkur auch bei Haut- und Schleimhautluës berichtete, nachdem schon PILCZ — allerdings vom Standpunkt der

Metaluesprophylaxe — eine diesbezügliche Anregung gab. BIACH konnte feststellen, daß die Erfolge parallel mit den Fieberreaktionen gehen und daß das Tuberkulin auf die durch die *Spirochaeta pallida* hervorgerufenen Veränderungen gewebverkleinernd wirkt. Dann wies KYRLE auf die Bedeutung des Fiebers als Heilfaktor in der Syphilistherapie hin, daß nämlich die klinisch festgestellte Tatsache der günstigen Einwirkung interkurrierender Fieberzustände während einer Syphiliskur mit Erfolg in jedem Falle von sekundärer Syphilis herangezogen werden könne. WEISS gab bei 10 Fällen von Lues gleichzeitig Milch- und Quecksilberinjektionen; bei keinem Falle konnte er aber ein rascheres Abklingen der manifesten Erscheinungen feststellen. Auch die Wa.R. blieb refraktär. In einem Falle konnten sogar nach einer Serie von sechs Milchinjektionen zu 10 ccm und zehn Einspritzungen von Hydr. salicyl. noch Spirochäten in der bereits überhäuteten Sklerose nachgewiesen werden. SCHREINER dagegen verwendete Milch- und Peptoninjektionen neben der spezifischen Behandlung und fand, daß nicht nur dieluetischen Erscheinungen, sondern auch die Wa.R. rascher beeinflußt wurden. GOUGEROT stellte fest, daß die Kombination der Protein- und Salvarsantherapie gute Resultate liefert. Auch DUHOT empfahl die Kombination von Neosalvarsan mit ergotropen Mitteln. ERSETTIG sowie CAPELLI und SIGNORELLI verwendeten Typhus- und Choleraimpfstoff bei 14 bzw. 4 Fällen von Lues und erzielten sowohl klinische als auch serologische Erfolge.

Hier setzten nun die systematischen Untersuchungen KYRLES ein, die sich, vom Mirion angefangen, bis zur Malariatherapie der Lues entwickelten. *Mirion*, ein Dijodhexamethylentetramingelatinat, wurde von FRÖHLICH als praktisch ungiftig befunden. Er konnte feststellen, daß es in denluetischen Geweben gespeichert wird. KYRLE und PLANNER fanden, daß die kombinierte Hg-Salvarsan-Mirion-Therapie ganz ausgezeichnete Resultate liefert. Allein gegeben, ist es imstande, eine JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion auszulösen, eine Beobachtung, die von OPPENHEIM, BUSACCA und zum Teil von URBAN bestätigt wurde. NANDER, ROSENSTEIN, MRAS, ZOLLSCHAN, KRATTER, PINI und MATUSCHKA erzielten wie KYRLE und PLANNER mit diesem Präparat gute Resultate. Es darf natürlich nicht dabei vergessen werden, daß *Mirion nicht ein antiluetisches Mittel wie Salvarsan, Wismut oder Hg ist, sondern ein Reizkörper, ist, und daß es, wie ja auch HAJOS feststellte, keinen direkten Einfluß auf die Spirochäten auszuüben befähigt ist.* Diejenigen Autoren, die mit der Mirionbehandlung der Syphilis Erfolge erwarteten, wie sie sie von einem Antilueticum zu sehen gewohnt waren, haben das Mittel von falschen Voraussetzungen aus angewendet und wurden natürlich enttäuscht (HAJOS, GÄRTNER, BOELSTRA, WERTHER). Die Jodwirkung allein kommt, worauf KYRLE hinwies, bei diesem Präparat nicht zur Geltung, sondern hauptsächlich die Reizwirkung der kolloidalen Gelatine verstärkt die Salvarsantherapie.

Ähnlich dürfte das *Jodhexarin* wirken, bei dem ARZT gute Erfolge bei Spätformen der Lues sah.

In diesem Zusammenhang sei das Hg-Präparat *Diphazol* genannt, das BRÜNAUER und OSTWALD wegen seiner besonderen kolloid-chemischen Eigenschaften zur spezifisch-unspezifischen Behandlung der Lues empfohlen und mit dem LÖWENFELD und WOLF gute Resultate erzielten.

Wie erwähnt, räumt KYRLE dem *unspezifischen Heilfaktor* bei jedem antiluetischen Verfahren einen möglichst weiten Spielraum ein. *Er mißt der Mithilfe des Organismus die größte Bedeutung für den Endeffekt jedes therapeutischen Unternehmens bei.*

Die weitere Folge brachte eine Reihe von Arbeiten, die sich mit der unspezifischen Behandlung der Lues befaßten. So berichtete DEHIO, daß durch die Peptonbehandlung bei einigen Fällen die Symptome einer frischen Syphilis

schwanden. BARILE empfahl die Proteintherapie mit der üblichen Behandlung kombiniert, um raschluetische Symptome zu beseitigen. GREENBAUM und WRIGHT fanden, daß Einspritzungen von 4⁰/₀ Milch-Eiweiß-Suspension den Verlauf von Syphilis günstig beeinflussen. Auch RUSSEL HERROLD beobachtet, daß die Proteintherapie resistente Syphilis günstig beeinflußt. M. SCHOLTZ mißt der nichtspezifischen Therapie (Malaria-Milch-Serum-Injektionen) eine große Bedeutung für jene Fälle bei, bei denen der richtige Zeitpunkt für die Salvarsantherapie versäumt wurde. SCHALLINGER empfiehlt die Eigenblutbehandlung, mit Salvarsan kombiniert, bei alten Luesfällen zu verwenden. Er injiziert 24 Stunden nach einer Salvarsaninjektion 5–10 cem Eigenblut intraglutäal. URECHIA und MIHALESCU verwenden Bierhefe. Auf Grund einer Theorie, der zufolge sich um die von den Antikörpern angegriffenen Spirochäten ein Wall von Ödemflüssigkeit bildet, empfiehlt HERB die Verwendung hypertotonischer Zuckertlösungen. Bei Einspritzung dieser Lösung mit Neosalvarsan 0,20 schwanden die Spirochäten innerhalb 6–16 Stunden aus den Efflorescenzen, während bei Kontrolluntersuchungen (mit Neosalvarsan 0,40 allein) diese noch nach 24 Stunden nachweisbar blieben. Auch FINGER weist auf die Wichtigkeit der Kombination spezifischer und nicht spezifischer Mittel hin, während MUCCI jede Einwirkung der Proteintherapie auf die floride Syphilis leugnet. MRAS und RAUPENSTRAUCH versuchten die Lues mit dem von O. FISCHER zur Therapie der Metalues empfohlenen *Phlogetan* zu behandeln. Sie fanden aber, daß die vielfach berichtete kurative Wirkung dieses Präparates metaluetischen Symptomen gegenüber seiner prophylaktischen überlegen ist. DARIER konstatierte, daß Milchinjektionen die Wirkung der spezifischen Behandlung vervielfachen, auch SCHERBER und OLIN empfehlen eine unspezifische Behandlung.

Die günstige Wirkung, die OLIVER und KOLOS mit Gelatine-Salvarsan erzielten, dürfte auf die unspezifische Komponente (Gelatine) zurückzuführen sein.

AHLWEDE fand, daß die Reizkörpertherapie das Fibrinogen im Blute bei Syphilis vermehrt, ebenso den antitryptischen Titer, die antihämolytische Kraft des Serums, sowie die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Nebenher geht eine Zunahme der Eiweißzerfallsprodukte, welche die Suspension der roten Blutkörperchen und der Kolloide regulieren. Die unspezifische Therapie soll die Bildung der natürlichen Abwehrstoffe reizen, sie soll die Syphilistherapie in den seropositiven Fällen ergänzen. GREENBAUM bestätigte, daß sich die Syphilide nach Eiweißinjektionen rückbilden.

Gewisse Verfahren der *Strahlenbehandlung* der Lues dürften ja auch mit der Anregung der Antikörperproduktion in Zusammenhang gebracht werden können. So empfahl HESSE die Lichtbehandlung als Unterstützung der bisherigen medikamentösen Therapie. HESSE ging von der Voraussetzung aus, daß die Haut die Hauptbildungsstätte der Antikörper sei, die durch Lichtbestrahlung zu erhöhter Tätigkeit angeregt werden müsse. Auch RASCH äußert sich über die Wirkung des Sonnenlichtes bei Lues günstig. DOUTY empfiehlt die Freiluftbehandlung im Frühstadium der Lues, BALLICO das ultraviolette Licht. Auch RAVAUTI, BASCH und LAMBLING erzielten mit der Phototherapie scheinbar gute Resultate, wiewohl eine raschere Rückbildung manifester Sekundärsymptome nicht erfolgte. JACOBI berichtete, daß eine maligne Lues, die gegen Salvarsan, Quecksilber und Wismut refraktär war, durch 14tägige allgemeine Höhensonnenbestrahlung heilte. Auch BREIGER, BRUCK und RITTER treten für die Einschaltung einer Lichttherapie in die antiluetische Kur ein. LICCIARDI will bei Luetikern, die er mit Lichtbädern und Schmierkur behandelte, bessere Resultate gesehen haben, als bei solchen, die nur eine Schmierkur erhielten.

Gegen diese Ansichten wandte sich aber SCHINDLER. Er suchte durch Erzeugung von Erythemen die Abwehrkräfte der Haut zu mobilisieren, doch konnten dadurch weder luetische Eruptionen provoziert werden, noch zeigte sich dabei irgendeine Beeinflussung der Wa.R. Auch BALLICO konnte keine Beeinflussung der Seroreaktion durch Ultraviolettbestrahlung feststellen; WIRZ sah sogar anhaltende Therapieresistenz nach *Röntgenbestrahlung*.

Zur Unterstützung der Syphilisbehandlung empfahl HÜBNER eine *Schmierseifeneinreibungen* der Brust- und Rückenhaul. Er erzielte damit eine Hautreizung, die „zu verstärkter Immunkörperbildung führt“. Der Erfolg bestand in einem rascheren Negativwerden der Wa.R.

In diesem Zusammenhang sei auf die *Schmierkur mit Unguentum hydrargyri cinereum* verwiesen. Sie übt nicht nur eine durch das Quecksilber bedingte Wirkung, sondern auch einen *unspezifischen Reiz* aus. JARISCH erzielte bei 52 Kranken mit florider Syphilis durch Behandlung mit einer „unspezifischen Schmierkur“, mit einer Salbe, die Terpentinöl und Salicylsäure, aber keine Spur Quecksilber enthielt, und in der üblichen Art wie die graue Salbe appliziert wurde, genau dieselben Erfolge wie mit Unguentum cinereum. MERK betonte, daß bei der Schmierkur das Reiben an und für sich ein wertvoller Teil der Kur sei. Auch ÖLZE betrachtet die Schmierkur als spezifisch-unspezifische Reiztherapie. Von diesem Gesichtspunkt betrachtet erscheint die Forderung gerechtfertigt, jeden Luetiker im Verlaufe seiner Behandlung eine Schmierkur durchmachen zu lassen. E. HOFFMANN schlug eine „esophylaktische Schmierkur“ vor: der Patient reibt die gesamte Körperoberfläche, auch Gesicht und Fußsohlen, mit einer Salbe ein, die Terpentin und grüne Seife enthält, und der zur Erhöhung der mechanischen Reizwirkung noch Kieselgur zugesetzt wird. Zur Verhütung metaluetischer Affektionen des Nervensystems empfahl S. AUERBACH eine stark hautreizende Behandlung im Frühstadium der Syphilis.

b) Malariatherapie der Syphilis¹.

Die Proteinkörper- und Fieberbehandlung der Lues beeinflusste sicherlich bis zu einem gewissen Grade den Ablauf dieser Erkrankung, nur waren die Erfolge zu inkonstant. Als WAGNER-JAUREGG die Malariainpfbehandlung der progressiven Paralyse inaugurierte (Literatur siehe bei GERSTMANN), war KYRLE der erste, der auf Grund dieser Ergebnisse auf Anregung der Wiener psychiatrischen Klinik (s. DATNER) diese Behandlungsart für die Früh- und Latenzperiode der Syphilis in systematischer Weise heranzog. (Auf die Erfolge, die KYRLE und andere Kliniker mit diesem Verfahren erzielten, soll später eingegangen werden.) MAC DONAGH berichtet über zwei diesbezügliche Fälle: ein Kranker mit Lues maligna hatte ulceröse Gummen, welche einen Teil des Septums und einen Nasenflügel zerstörten. Alle Behandlungen mit Arsen und Quecksilber blieben erfolglos. Er wurde deshalb mit Malaria inokuliert, welche am 13. Tage manifest wurde und drei Wochen später durch Chinin geheilt wurde. Die völlige Abheilung der Gummen setzte bereits in der zweiten Fieberwoche ein. Der zweite Fall betraf einen Kranken mit einem ulcerierten Zungengumma, das zwei Monate nach der Infektion auftrat. Da auch bei diesem Patienten die Salvarsantherapie versagt hatte, wurde eine Malariakur vorgenommen, die eine solche Umstimmung bewirkte, daß nun Arsen- und Wismutbehandlung Heilung des Prozesses veranlaßten.

SCHERBER und ALBRECHT kamen auf Grund ihres Beobachtungsmaterials zu dem Ergebnis, daß die Malariatherapie im Sekundärstadium nur nach vorausgegangener entsprechend intensiver Behandlung und bei positivem Liquorbefund

¹ Es wurde die *Neurolues* in diesem Abschnitt *nicht* berücksichtigt.

in Anwendung zu bringen ist; doch kann die Malaria die Entwicklung von sehr hartnäckigen Rezidiverscheinungen der Haut bewirken. SCHERBER, der sich eingehend mit der Malariatherapie der Syphilis befaßte, berichtet über die Resultate von 150 mit Malaria behandelten Syphilisfällen, die über 3 Jahre in Beobachtung standen. Von den komplett positiven Fällen wurden durch die Malariabehandlung, der mindestens zwei, zumeist noch mehr spezifische Kuren vorausgegangen waren und eine energische Wismut-Salvarsan-Kur folgte, 28% negativ, 61% wesentlich gebessert, 11% wurden nur in geringem Maße beeinflusst. Von den von vorneherein nur inkomplett positiven Fällen wurden 72% negativ, 22% gebessert, 7% blieben so ziemlich unbeeinflusst. Bei seinem Material beobachtete er nur einen klinischen Rezidivfall, der „trotz intensiver spezifischer Therapie immer wieder rezidivierende gummöse Periostitiden verschiedener Lokalisation zeigte, deren Zustandekommen nur durch eine Änderung der Immunitätsverhältnisse und eine ungewöhnliche lokale Virulenzsteigerung des Virus zu erklären ist“. Die wichtigste Forderung, die SCHERBER auf Grund seiner Erfahrungen aufstellt, ist die, daß jede Impfmalaria mit einer *entsprechend intensiven, in mehreren Kuren wiederholten Vor- und Nachbehandlung* (Salvarsan, Wismut, Spirocid) *kombiniert werde*, „weil dadurch die Heilwirkung wesentlich gesteigert, die Zukunft des Patienten weitmöglichst gesichert und Rezidive verhindert werden“.

Beiluetischen Ohrenerkrankungen fand O. BECK, daß das Gehör durch die Malariakur nicht gebessert wird, wohl aber gehen die Schwindelanfälle zurück, und der Vestibularapparat zeigt normale Werte.

Bezüglichluetischer Nervenkrankheiten sei auf die Darstellung in diesem Handbuche, Bd. XVII/1, verwiesen.

In den Sitzungen der „Deutschen dermatologischen Gesellschaft“ in München (Mai 1923) und der deutschen Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck (28. September 1924) berichtete KYRLE über die klinischen Erfahrungen bei der Malariabehandlung der Syphilis, die er an einem Materiale von 500 Kranken gewinnen konnte. Hinsichtlich der alten und ältesten Luesstadien ist die Beeinflussung des Liquors in der Regel unverkennbar. Sie tritt um so deutlicher hervor, je jünger die Syphilis ist. Die kombinierte Malaria-Salvarsan-Therapie ist eindeutig allen anderen Kuren weit überlegen. Während aber der Liquorbefund sich gut beeinflussen ließ, zeigte eine größere Zahl älterer latenter Luesfälle die Eigentümlichkeit, daß die Wa.R. im Blute positiv verblieb. Sehr günstige Erfahrungen sammelte KYRLE bei der Malariatherapie der sekundären Lues, die Liquorveränderungen aufwies. Bei der systematischen Behandlung dieses Stadiums der Syphilis kam KYRLE zu dem Ergebnisse, „daß die Resultate alles übertreffen, was wir mit den bisher in der Klinik geübten Methoden erzielen konnten“. Auffallend war der Mangel an Rezidiven sowohl klinischer als serologischer Natur. Unter 205 mit Malaria behandelten Sekundärluesischen des ersten Krankheitsjahres sah KYRLE drei Rückfälle. Sie betrafen alle Kranke, welche „die Kur nicht beendet, d. h. im Anschlusse an die Malaria nicht entsprechend mit Salvarsan gespritzt wurden“. Ein Fall kam mit frischer Sklerose zum zweiten Male zur Behandlung. Als bemerkenswerten Punkt führt KYRLE weiter an, daß die schönen Erfolge durchwegs durch einmalige Behandlung erzielt wurden.

KYRLE kommt auf Grund seines Beobachtungsmaterials zu dem Schlusse, daß „jeder Syphilidologe, der die Vorteile der Malariatherapie einmal kennen gelernt hat, sie wird nicht mehr missen wollen“. Auch BERING äußert sich sehr optimistisch. Die Malariakur zeigt bei der Sanierung des Liquors eine bedeutende Überlegenheit gegenüber allen anderen Behandlungsmethoden. Sie ist bei *vorsichtiger Auswahl* als ungefährlich zu bezeichnen. Eine Gefahr

der Malariaübertragung auf die Umgebung besteht nicht. Sämtliche Fälle von krankem Liquor wurden günstig beeinflusst. Die klinische Besserung geht mit der Besserung des Liquorbefundes einher. Die pathologisch-anatomischen Befunde, die STRÄUSSLER und KOSKINAS sowie NAKAMURA nach der Malariakur bei progressiver Paralyse erhoben haben, entsprechen den klinischen Remissionen. MEISSNER ist der Ansicht, daß jeder Lueskranke, dessen Liquor trotz energischer Behandlung 1½ Jahre nach der Infektion noch Krankheitsveränderungen aufweist, einer kombinierten Malaria-Salvarsankur zugeführt werden soll, eine Ansicht, die auch FINGER vertritt. Weniger günstige Resultate sah V. MUCHA. Bei 21 liquornegativen mit Malaria behandelten Fällen beobachtete er 5 Rückfälle, darunter ein einwandfreies Meningorezidiv. HESSE schließt abgelaufene und ruhende Fälle, sowie Aneurysmen von der Malariabehandlung aus. Bezüglich der Sanierung des Liquors ist auch GENNERICH skeptisch. E. HOFFMANN ist nicht geneigt, die Malariatherapie zu einer regelmäßigen Anwendung derselben, wie es KYRLE vorschlägt, heranzuziehen. Er ist der Ansicht, daß die Malariabehandlung ein eingreifendes Verfahren darstellt, das allerdings von den Kranken gut vertragen wird. Das Wesen der Salvarsan-Malaria-Kombinationstherapie besteht darin, daß sie eine durch Weckung aller Abwehrkräfte biologisch ad maximum gesteigerte Salvarsanbehandlung ist, und dadurch gestattet, alle natürlichen für den Organismus verfügbaren Abwehrreaktionen zu mobilisieren. TOMISKA, der die Syphilis des ersten und zweiten Stadiums mit Malaria behandelte, gewann den Eindruck, mit dieser Methode die Lues heilen und Metalues verhindern zu können. Auch HAUCK weist auf den hohen Wert des unspezifischen Faktors in der Luestherapie, wie er ihn in der Malariabehandlung sieht, hin. Bei Arthrolues tardiva erzielte H. SCHLESINGER Erfolge. Nach JAGIČ und SPENGLER wird die Malariatherapie bei Mesaortitis luetica gut vertragen. Der objektive Befund wird nicht wesentlich geändert, der subjektive, namentlich die anginösen Beschwerden, wird in der Hälfte der Fälle gebessert. In letzter Zeit berichtete PLANNER über die Ergebnisse der Malariatherapie an der FINGERSchen Klinik in Wien. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle sekundärer Lues blieb bei mehr als dreijähriger Beobachtungszeit klinisch und serologisch symptomfrei. Doch wurden auch klinische und serologische Rezidive dieses Krankheitsstadiums gesehen. Bei Vergleich mit anderen Methoden scheint die Malariabehandlung die besten Resultate zu liefern. Die Frage nach der prophylaktischen Wirkung auf das Zentralnervensystem und die Liquorreaktionen muß, da die Beobachtungszeit von 3—4 Jahren zu kurz ist, noch in suspenso bleiben. Die Heilung der sekundären Syphilis wird durch die Malariatherapie nicht gewährleistet, so daß eine strikte Indikation für die frühsekundäre Lues nicht besteht.

Die Statistik der FINGERSchen Klinik in Wien wurde nach KYRLES Tod von MATUSCHKA und ROSNER mitgeteilt. Die Beobachtung erstreckt sich auf einen Zeitraum von über fünf Jahren und ergab nachstehende Befunde: Bei der Frühluces ist die Malariakur imstande die S.Wa.R. in 99,1% der Fälle negativ zu machen und so zu erhalten. Der Liquor wird in allen Fällen negativ, wenn er vor der Kur positiv war. Serologische Rezidive gehören zu den größten Seltenheiten, die Zahl der klinischen Rezidive ist größer. — Bei der Spätluces sind die Erfolge nicht mehr so gut. Die Seroreaktionen können auch trotz der Malariakur unbeeinflusst bleiben und dies um so eher, je älter die Lues ist. Doch sind die Erfolge, die durch diese Methode erzielt wurden, größer als durch andere Verfahren. In diesem Stadium gelang es durch eine Malariakur in 61% der Fälle die S.Wa.R. auf negativ zu bringen und in weiteren 27,1% die Reaktion abzuschwächen. Serorezidive konnten MATUSCHKA und ROSNER nicht beobachten. Auch der Liquor älterer

Luetiker läßt sich durch eine Malariatherapie gut beeinflussen (55,7%). Die Anzahl der Fälle betrug 501.

VONKENNEL gibt aus der HEUCKSchen Klinik in München folgende Übersicht:

	Malaria und spezifische Nachbehandlung	
	mit Vorbehandlung 109 Fälle	ohne Vorbehandlung 46 Fälle
Lues I (seropositiv)	100 %	100 %
Lues II (manifeste Lues)	98 %	79 %
Lues latens (Frühlatenz)	90,5%	46,3%
Lues latens (Spätlatenz)	73,5%	75 %
Lues congenita	40 %	34 %

Heilung

ARZT und FUHS geben nachfolgende Zusammenstellung:

Gesamtzahl der malariabehandelten Luesfälle: 130.

Indikation: Positiver Liquor mit und ohne klinische Nebenerscheinungen.

Lues II 31 (24%)	Lues latens 56 (44%) davon Frühlatenz 8 (14%) Spätlatenz 48 (86%)	Lues III 6 (4%)	Lues cerebri 5 (4%)	Tabes 12 (9%)	Progr. Paralyse 20 (15%)
Davon repunktiert 32 (25%).					

Lues II 9 (28%)	Lues latens 7 (22%) Frühlatenz 3 (43%) Spätlatenz 4 (57%)	Lues III 1 (3%)	Lues cerebri 0 (0%)	Tabes 3 (3%)	Paralyse 12 (38%)
--------------------	---	--------------------	------------------------	-----------------	----------------------

Ergebnisse der Repunktion:

Lues II negativ: 6 gebessert: 2 unverändert: 1	Frühlatenz gebessert: 3 Spätlatenz gebessert: 4	Lues III gebessert: 1	Tabes dorsalis gebessert: 3	Paralyse gebessert: 11 unverändert: 1
---	--	--------------------------	--------------------------------	---

KONRAD erzielte an der KERLSchen Klinik in Innsbruck folgende Resultate:

Zahl der behandelten Fälle 22.

Lues II (5)	Frühlatenz (2)	Spätlatenz (7)	Lues III (3)	Tabes dors. (2)	Paralyse (2)	Lues cong. (1)
----------------	-------------------	-------------------	-----------------	--------------------	-----------------	-------------------

Zur Repunktion erschienen: 11.

Lues II (2)	Frühlatenz (2)	Spätlatenz (4)	Lues III (1)	Tabes dors. (1)	—	—
----------------	-------------------	-------------------	-----------------	--------------------	---	---

Ergebnis der Repunktion:

Lues II negativ: 1 gebessert: 1	Frühlatenz negativ: 1 gebessert: 1	Spätlatenz negativ: 4	Lues III negativ: 1	Tabes dors. gebessert: 1 unverändert: 1	—	—
---------------------------------------	--	--------------------------	------------------------	---	---	---

Nach den Erfolgen, welche WAGNER-JAUREGG und seine Schule durch die Behandlung der progressiven Paralyse mittels der Malariainokulation erzielte, war der Gedanke naheliegend, andere Infektionskrankheiten zu Behandlungsversuchen heranzuziehen. So versuchten 1919 PLAUT und STEINER auf Grund der biologischen Verwandtschaft der Spirochätenarten untereinander und der „Überlagerung der Immunität“ die *Recurransimpfung* der progressiven Paralyse. Zur Infektion wurde die mittelafrikanische *Spirochaeta Duttoni* verwendet, deren Wirtstier eine afrikanische Zeckenart, *Ornithodoros moubota*, ist. Die Überimpfung kann entweder von Patient zu Patient erfolgen oder man verwendet Blut damit infizierter Ratten oder Mäuse. An den psychiatrischen Kliniken wurde diese Behandlungsart vielfach herangezogen (s. GERSTMANN, sowie BENEDEK), so von MÜHLENS und KIRSCHBAUM, WEYGANDT, WEICHBRODT

und JAHNEL, WERNER u. a. Nach den übereinstimmenden Berichten ist die Impfrecurrans im allgemeinen eine gutartige Infektion und verläuft gewöhnlich ohne Zwischenfälle. Während der Fieberperiode erfordert die Herztätigkeit eine genaue Kontrolle. Die von PLAUT und STEINER theoretisch erhofften Erwartungen, besonders bezüglich der Immunitätsverhältnisse, haben sich nicht erfüllt. GERSTMANN ist der Ansicht, daß ein Vergleich der Ergebnisse der Malaria tertiana- und der Recurrensinfektionsbehandlung keinerlei therapeutischen Vorteile der letzteren gegenüber der ersteren erkennen läßt. Es scheinen eher die Heilaussichten der Impfrecurrans gegenüber denen der Impfmalaria in mancherlei Hinsicht zurückzubleiben, so daß von den meisten Autoren die Impfbehandlung mit Malaria tertiana der Recurrens-therapie vorgezogen wird. (Bezüglich der Immunitätsverhältnisse bei Spirochätenkrankheiten, besonders bei der experimentellen Mäuserecurrans sei auf die interessanten Untersuchungen von BUSCHKE und KROÓ hier nur kurz verwiesen.)

Die Schwierigkeiten, welche gelegentlich bei der Malaria- und Recurrens-therapie beobachtet werden, veranlaßten SALOMON, BECK, THEILER und CLAY an der psychiatrischen Klinik der Harvard-Universität in Boston die *Rattenbißkrankheit* zur Behandlung der progressiven Paralyse zu verwenden. Sie stellten fest, daß der Sodoku leicht künstlich vom Tier auf den Menschen übertragbar sei, eine Allgemeinreaktion unter Auftreten von hohem Fieber hervorruft, eine Antikörperproduktion bewirkt und leicht durch Salvarsan zu beheben ist. Das Serum ist imstande, Rattenbißspirochäten in vitro zu töten. Bei einigen damit behandelten Paralytikern wurden klinische und serologische Besserungen erzielt. Um das Gefahrenmoment, das ein Arbeiten mit virulentem Material mit sich bringt, zu umgehen, wurde von DREYFUS und HANAU das *Saprovitan*, ein aus harmlosen Saprophyten hergestelltes lebendes Bakterieneiweißgemisch, für die Paralysebehandlung herangezogen.

Wenn wir uns ein Bild über die Erfolge, welche durch die Malariatherapie erzielt wurden, zu machen versuchen, so müssen wir — soweit heute, wegen der Kürze der Beobachtungsdauer, ein Urteil gerechtfertigt ist — folgendes feststellen: bei einer großen Anzahl therapierefraktärer Fälle gelingt es, einwandfreie Besserungen zu erzielen, Besserungen, die sich hauptsächlich in der günstigen Beeinflussung der biologischen Reaktionen im Serum und im Liquor cerebrospinalis manifestieren. Ob diese Ergebnisse Dauerresultate sind, kann naturgemäß heute noch nicht festgestellt werden. Das eine scheint sicher zu sein, daß durch die Malariainokulation *Veränderungen im Organismus stattfinden, Umstimmungen, die bewirken, daß Quecksilber, Wismut und Salvarsan nachträglich eine Wirksamkeit entfalten, die sie vorher nicht mehr auszuüben imstande waren.* Wir finden hier im Prinzip ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei der Syphilisbehandlung mittels Decoctum Zittmanni oder Luetin kennen gelernt haben: die therapierefraktäre Syphilis wird der Behandlung wieder zugänglich gemacht. Eignen sich die Holztranktherapie und die spezifische Vaccination mehr für die Behandlung der refraktären Haut- und Schleimhautlues, mehr für die Lues ulcerosa praecox oder für die Syphilis maligna, so ist die Malariainokulation vornehmlich die Therapie der refraktären sero- und liquorpositiven Syphilis. Sie ist das kräftigste unspezifische Verfahren, das eine Mobilisierung der Abwehrreaktionen gegen das syphilitische Virus veranlaßt. Ob man durch eine Malariabehandlung der Früh- lues imstande ist, eine Nervenlues zu verhüten, kann derzeit noch nicht mit voller Sicherheit gesagt werden.

Die Angaben KYRLES über die Malariatherapie der Lues, wurden, wie erwähnt von einer Reihe von Autoren bestätigt (BERING, MULZER, SCHERBER, VONKENNEL, RITTER und VÖLKER, ARZT und FUHS, SCHOTTMÜLLER, DELBANCO, KONRAD, KERL, BERDE u. a.). Andererseits verteidigt HOFFMANN seine

Maximalfrühbehandlung. SCHOLTZ sieht keinen Grund seine Therapie aufzugeben. BUSCHKE und LANGER halten die Malariatherapie für ein ziemlich eingreifendes Verfahren. Demgegenüber berichtet TOMSKA, den Eindruck gewonnen zu haben, mit dieser Methode die Lues heilen und die Metalues verhindern zu können. Auch LENARTOWICZ hält die Frühbehandlung der Lues mit Malaria in therapeutischer und prophylaktischer Hinsicht für bedeutungsvoll und die Resultate als aussichtsreich und ermutigend. PETRANICH empfiehlt die Malariabehandlung für Fälle von später Lues, die auf Salvarsan nicht mehr reagieren.

Wenn auch die Resultate bei der Behandlung der Syphilis mit Malaria durchwegs als günstig zu bezeichnen sind — die Beobachtungsdauer ist allerdings noch zu kurz, die Zahl der behandelten Fälle noch zu klein, um ein abschließendes Urteil über dieses sicherlich nicht indifferente Heilverfahren geben zu können — so muß doch daran festgehalten werden, daß nicht jeder Fall wahllos dieser Therapie zugeführt werden soll. Es ist sehr zu begrüßen, daß RITTER und VÖLKER die Indikationsstellung für die Malariabehandlung abgegrenzt haben. Sie geben folgende Anzeigen an:

I. *Absolute Indikation:*

- a) solche Fälle von Lues, bei denen die S.Wa.R. trotz intensiver Behandlung nicht negativ wird;
- b) alle Fälle mit pathologisch verändertem Liquor.

II. *Relative Indikationen:*

- a) Zellzahlen von $\frac{11}{3}$ — $\frac{20}{3}$, bei denen die Eiweißreaktionen negativ, schwach positiv oder nur eine von beiden positiv ist;
- b) positiver Ausfall der Eiweißreaktionen bei auffallend hohem Druck und normaler Zellzahl.

Je älter eine Lues ist, um so mehr wird aus diesen beiden letztgenannten relativen Indikationen eine absolute. MULZER gibt folgende Indikationen für eine kombinierte Malariabehandlung an: 1. Fälle älterer Syphilis mit resistenter S.Wa.R. und pathologischen Liquorveränderungen. 2. Therapieresistente klinische Erscheinungen sekundärer und tertiärer Syphilis. 3. Neurorezidive.

Es ergibt sich die Frage nach dem *wirksamen Prinzip der Malariatherapie*. Es sei zunächst auf die Befunde von WEICHBRODT und JAHNEL und auf die Beobachtung JAHNELS, der auf das Fehlen der Spirochäten bei Paralytikern mit prämortalem hohen Fieber aufmerksam machte, verwiesen. PLAUT und STEINER meinen, daß durch „Überlagerung der Immunität“ malariaspezifische Immun- und Abwehrstoffe erzeugt werden, die nicht nur gegen die neue Infektion wirksam sind, sondern vielleicht vermöge einer gewissen Gruppenverwandtschaft der Malariaplasmodien und der Spirochäten auch einen hemmenden Einfluß auf das weitere Wachstum der Spirochäten ausüben. REESE und PETER halten weder das Fieber noch die Leukocytose als das wirksame Prinzip. PLEHN glaubt, daß durch die untergehenden Plasmodien, die schubweise bei jedem Anfall ins Blut gelangen, eine artfremde Eiweißwirkung zustande kommt. WEYGANDT und KIRCHBAUM sind der Ansicht, daß zugleich mit der Bildung von Malariaimmunkörpern auch eine Anregung und Mobilmachung von gegen das syphilitische Virus gerichteten Abwehrstoffen erfolgt. HOFF und SILBERSTEIN fanden, daß durch eine Malariakur der Gehalt der Bakteriotropine für Staphylokokken, Streptokokken und Colibacillen im Serum und Liquor steigt, daß es zum Übertritt von Cholera- und Typhusagglutininen vom Blut in den Liquor kommt und daß durch die Einwirkung von Liquor und Leukocyten behandelte Fälle die Spirochäten nach zwei Stunden unbeweglich und schließlich zerstört werden, während Liquor und Leukocyten unbehandelte Fälle keine Wirkung auf die Spirochäten ausüben. Ferner konnten sie zeigen, daß bei Überimpfversuchen

auf Kaninchen luetische Hodenpartikelchen, die der Wirkung von Liquor und Leukocyten behandelter Fälle ausgesetzt waren, ihre Infektionstüchtigkeit einbüßten, während luetische Gewebspartikelchen, die der Wirkung von Leukocyten und Liquor unbehandelter Fälle ausgesetzt waren, vollkommen infektionstüchtig blieben. Auf der Höhe des Impfmalariafieberanfalles konnten DONATH und HEILIG eine Aminosäurevermehrung im Liquor finden. Auf Grund früherer Untersuchungen dieser Autoren wurde festgestellt, daß sich bei künstlich erzeugten Fieberzuständen bei Mensch und Tier eine beträchtliche Aminosäurevermehrung im Blute nachweisen ließ. Im Gegensatz dazu fehlte dieser Befund in Anfällen von Impfmalaria. Es zeigte sich nun, daß auf der Höhe des Fieberanfalles eine Aminosäurevermehrung im Liquor am stärksten bei Impfmalaria, weniger stark bei Impfrecurrans und Typhusvaccine, gar nicht nach Milchinjektionen sich nachweisen ließ. ZIMMER meint, daß es sich bei der Malariatherapie nicht um eine omnizelluläre Leistungssteigerung, sondern vielmehr um eine elektive Wirkung auf Zell- und Organsysteme handelt, die sich in einem krankhaften Reizzustand befinden. DELBANCO glaubt, gestützt auf die Versuche von MEYER, BORCHARDT und KIKUTH, welche bei entmilzten Ratten jedesmal einen tödlichen Verlauf der von der Entmilzung latenten Bartonellen-Infektion feststellen konnten, an eine Aktivierung der Milz von der dann die entsprechende Produktion der Abwehrkräfte vor sich gehe. Er ist der Ansicht, daß eine derartige Aktivierung der Milz vielleicht auch durch Reizbestrahlungen hervorgerufen werden könne, welche dann die Malariainpfung zu ersetzen vermöchten. RUGE ist der Ansicht, daß wahrscheinlich dem Fieber *und* den Malariaparasiten eine gewisse spezifisch wirkende Rolle nicht abgesprochen werden könne. „Mögen von den Hypothesen, die im übrigen mit den theoretischen Grundlagen, der in der modernen Medizin infolge der WEICHARDTSCHEM Protoplasmaaktivierung, SCHMIDTSCHEM Proteinkörpertherapie, der ZIMMERSCHEN Schwellenreiztherapie u. dgl. allgemein angewendeten unspezifischen Behandlungsmethoden in naher Berührung stehen, diese oder jene die richtige oder etwa der Vorgang ein anderer (Förderung der Phagocytenbildung, direkte spirilloicide Wirkung des hohen Fiebers) sein, jedenfalls darf man aus der weitgehenden Rückbildung der infiltrativen Veränderungen des Hirngewebes im Gefolge der Malariabehandlung ein Zugrundegehen oder Unwirksamwerden oder wenigstens eine Hemmung und Verminderung der biologischen Aktivität der Spirochäten durch die Infektionstherapie schließen“ (GERSTMANN). Trotz dieser vielen Hypothesen können wir uns noch keine klare Vorstellung über die Wirkung der Malariainpfbehandlung machen. Sicher ist, daß das Fieber nicht das Wesentliche ausmacht. Er stellt, wie GERSTMANN meint, den „Indicator für die Stärke der Vitalreaktion des gesamten Organismus auf die aktuelle Infektionskrankheit“ dar. Von dieser Reaktionsstärke hängt der eigentliche Heileffekt ab.

Methode der Malariainpfbehandlung. Die Technik der Malariainpfung, wie sie an der Wiener psychiatrischen Klinik von WAGNER-JAUREGG geübt wird, gestaltet sich nach GERSTMANN folgendermaßen: Es wird die *Malaria tertiana*¹ gewählt, eine Infektionskrankheit, die keine großen Gefahren bietet, deren Verlauf man beherrschen kann und die auf einfache therapeutische

¹ Man unterscheidet bekanntlich drei verschiedene zur Gattung Plasmodium gehörende Parasiten, welche verschiedene Formen der Malaria verursachen: den Erreger der Febris tertiana, das Plasmodium vivax, den Erreger der Febris quartana, das Plasmodium malariae und den Erreger der Febris tropica, das Plasmodium immaculatum. Nur die beiden erstgenannten Parasiten, die recht typische Krankheitsbilder hervorrufen, lassen sich in kürzester Zeit durch Chinin beeinflussen, worin sie in ausgesprochenem Gegensatz zum Plasmodium immaculatum stehen.

Maßnahmen zurückgeht. Ganz ungeeignet, weil gefährlich, ist die Malaria tropica. Bei einem Malariakranken wird nur klinisch und mikroskopisch festgestellt, daß seine Erkrankung tatsächlich einen Tertianacharakter hat, dann daß dieser Kranke noch nie mit Chinin behandelt wurde. Auf der Höhe eines Fieberanfalls werden 2—4 ccm Blut aus der Vene entnommen und dem Impfling in unveränderter Form subcutan unter die Rückenhaut eingespritzt. Es empfiehlt sich, das Unterhautzellgewebe nach verschiedenen Richtungen hin zu verletzen, um durch Gefäßschädigungen möglichst viel Eingangspforten für den Eintritt des Impfmaterials in die Blutbahn zu schaffen. Die Einspritzung kann auch intravenös (3—6 ccm) erfolgen.

Eine weitere wichtige Vorsichtsmaßnahme empfahl MÜHLENS: Man muß sich überzeugen, ob der zu Impfende Chinin gut verträgt, ob nicht eine *Chininidiosynkrasie* vorliegt, da nach einer Mitteilung WEYGANDTS ein Fall an Chininidiosynkrasie starb. Zur Malariablutkonservierung empfohlen HORN und KAUDERS die Blutkörperchen zu waschen und mit dem inaktivierten Serum des Patienten zu versetzen. Mit so konserviertem Virus gelang die Übertragung noch nach 62 Stunden.

Die *Malariaimpfbehandlung* erfolgt demnach durch *Übertragung von Mensch zu Mensch mit Umgehung des Malariaparasitenwirtes, der Anopheles*. Die Entwicklung der Plasmodien vollzieht sich also *nicht durch Sporogonie, sondern durch Schizogonie* im Blute des geimpften Patienten.

Fast immer geht die Malariaimpfung nach *einer* Injektion plasmodienhaltigen Blutes an.

Die *Inkubationsdauer der Impfmalaria* beträgt bei der subcutanen Methode durchschnittlich 1—2 Wochen (GERSTMANN gibt als Minimum 3 Tage, als Maximum 4 Wochen an), bei der intravenösen Applikation ist die Inkubationszeit wesentlich kürzer (2—20 Tage). Um die Inkubationszeit möglichst zu verringern, wird die Malariainokulation intravenös vorgenommen (MATUSCHKA und ROSNER, ARZT und FUHS, VONKENNEL, RITTER und VÖLKFR, KONRAD u. a.), wobei aber, wie ARZT und FUHS erwähnen, die Gruppenzugehörigkeit des Spenderblutes ohne Einfluß auf die Inkubationsdauer ist. Einem Kranken, der im zweiten Fieberanfall steht, wird womöglich auf der Höhe des Fiebers oder unmittelbar nach einem Anfall 5 ccm Blut aus der Cubitalvene entnommen und in dieser Menge dem Einzuiimpfenden intravenös eingespritzt. Die Menge des Blutes, das injiziert wird, scheint für den Effekt der Impfung keine Rolle zu spielen. ARZT und FUHS geben 3—5, KONRAD an der KERLSchen Klinik 5, RITTER und VÖLKER 6—8 ccm. In den meisten Fällen geht die *erste* Impfung an, selten ist eine ein- bis mehrmalige Wiederholung nötig. Während der Inkubationszeit können prodromale Temperaturschwankungen auftreten. Bezüglich der *Übertragungsmöglichkeit* sei auf die Experimente von GEMMA BARZILAI-VIVALDI und O. KAUDERS verwiesen. Sie fanden, daß die Impfmalaria durch Anophelinen nicht übertragen werden könnte, da die Parasitenstämme als gametenfrei zu betrachten sind, so daß bei der Malariaimpfbehandlung die Gefahr der Übertragung durch Mücken in epidemiologischer Beziehung als ausgeschlossen zu bezeichnen ist. Im Blute von Patienten mit Impfmalaria konnten DÖRR und KIRSCHNER sowie KAUDERS Plasmodien in verschiedenen Entwicklungsstadien feststellen. Nie aber konnte CUBONI geschlechtliche Formen nachweisen.

Das *Bild der Impfmalaria* ist ein ganz eigenartiges. Die Anfälle setzen mit Schüttelfrost ein und enden mit Schweißausbruch. Die meisten Fälle von Impfmalaria zeigen bei Beginn einen Tertianatypus; vom 4. bis 5. Fieberanfall an verkürzen sich die Intervalle und haben dann einen Quotidianatypus. Die Temperatur erreicht eine Höhe von 40—41,5°. Im allgemeinen nimmt

die Impfmalaria einen viel milderem Verlauf als die natürliche Malaria. Über einen etwas abweichenden Verlauf der Impfmalaria berichtet MRAS.

Man läßt die Patienten 8—10 ausgesprochene Fieberanfälle durchmachen. Manche Autoren (DREYFUSS und HANAU, DRIVER) lassen die Kranken 15—19 Anfälle durchmachen und glauben dadurch bessere Erfolge erzielen zu können. Tritt aber rascher Kräfteverfall auf oder sind Erscheinungen von Herzinsuffizienz oder schwere gastrointestinale Störungen vorhanden, dann muß man sich mit einer kleineren Anzahl von Anfällen begnügen. Auf jeden Fall ist während des Fiebers auf die Herztätigkeit besonders zu achten und durch Verabreichung von Cardiacis (zweimal 10 Tropfen Tinct. Strophant.) zu unterstützen. Eine milde Digitalisvorbereitung während der Inkubationszeit wird als oft nützlich empfohlen. Um den Kranken bei der enormen Belastung des Herz- und Gefäßapparates während der Fieberanfälle vor einem Kollaps zu bewahren, sind Campherpräparate (Cardiazol, Hexeton) beim Schüttelfrost gegeben worden. Auch auf den Digestionsapparat ist zu achten. Ikterus gilt als Zeichen zum Abbruch des Fiebers. Sinkt der Blutdruck unter 80 mm Hg, so liegt ein Anzeichen zur Unterbrechung der Kur vor. Nach MÜHLENS ist eine dauernde Kontrolle des Parasitenbefundes im Blute unerlässlich. Bei „septischer Überschwemmung“ muß die Malariakur sofort unterbrochen werden. Ebenso bei rapidem Sinken des Hämoglobingehaltes. Eine sehr unangenehme Nebenerscheinung ist das Erbrechen, das bei schweren Fällen während jeden Anfalles auftreten kann. RUGE empfiehlt die ZIEMANNSche Chloroform-Medikation:

Chloroform. 5,00
 Gummi arabici .
 Sacchari aa 10,00
 Aq. ad Emulsionem 100,00
 S. 1 Eßlöffel, evtl. nach $\frac{1}{2}$ Stunde 1 weiterer.

Wenn die gewünschte Anzahl von Fieberanfällen erreicht ist, wird die Malariakur durch *Chininverabreichung unterbrochen*. Die Impfmalaria ist gegen Chinin weit empfindlicher als die natürliche Malaria. Der Patient bekommt während der ersten drei Tage innerlich zweimal täglich 0,5 Chinin. bisulfur., dann an den vier folgenden Tagen je einmal Chinin 0,5. Die Gesamtmenge Chinin beträgt demnach 5 g im Verlaufe einer Woche. Zugleich mit der Chinindarreichung kann mit der Neosalvarsankur begonnen werden. RUGE gibt 7 Tage je 0,2 Chinin. hydrochlor. 5 mal im Tag. KONRAD kupierte die Impfmalaria dadurch, daß er dem Kranken zweimal 0,5 Chinin. bisulf. in mehrstündigen Intervallen durch 2 Tage intravenös einspritzte. Im Anschluß an die zwei intravenösen Chinintage gab er noch durch 3 Tage $3 \times 0,5$ Chinin per os. ARZT und FUHS verabreichten in 8-stündigem Intervall zwei intravenöse Injektionen von je 5 ccm einer 10% Chinin bisulfur.-Lösung, daran schlossen sich am nächsten Tag eine Neo-Salvarsaneinspritzung zu 0,45, am 3. Tag zwei weitere Chinin-Injektionen wie am ersten Tag an. Zum Abstoppen der Anfälle empfahl HEINEMANN das Silbersalvarsan, SPIETHOFF und VALENCE und TOMASELLI das Stovarsol. SIOLI sowie MÜHLENS empfahlen das synthetisch hergestellte Chinolinderivat Plasmochin: dreimal täglich eine Tablette zu 0,02, dann 3 Tage Pause, dann weitere 4 Tage Plasmochin, und unter Einhaltung dieser Pausen wurde die Behandlung 4—6 Wochen fortgesetzt. O. FISCHER empfiehlt das Plasmochin bei Fällen von schwerer Chininidiosynkrasie. Was die Gefahr der Rückfälle anlangt, sei hervorgehoben, daß *Rezidive* im Gegensatz zu den natürlichen Infektionen mit Tertianen selten sind, vor allem wenn die Gesamtmenge des verabreichten Chinins nicht zu klein ist (nach GORKE 2%). An der Klinik FINGER in Wien wurde kein einziger Fall von Malariarezidiv beobachtet (MATUSCHKA und ROSNER). — ARZT und FUHS sahen bei nahezu

50% ihrer Fälle ein *Spontanerlöschen* der Impfmalaria (zwischen 5. und 10. Anfall), KONRAD (Beobachtung an der KERLSchen Klinik) in ungefähr 30% meist erst nach dem 7.—8. Anfall.

Für die Behandlung der Lues gilt folgendes Schema: Zunächst bekommt der Kranke innerhalb vier Wochen eine Gesamtmenge von 3,0 g Neosalvarsan intravenös, worauf die Malariakur in der früher geschilderten Weise durchgeführt wird. Hierauf wird Chinin (5,0 g) und gleichzeitig eine Reihe intravenöser Neosalvarsaneinspritzungen (in der Gesamtmenge von 3 g, eventuell darüber) verabreicht. Bei der Behandlung der Frühluës legt SCHERBER, wie bereits erwähnt, das Hauptgewicht darauf, daß jede Impfmalaria mit einer entsprechend intensiven, in mehreren Kuren wiederholten Vor- und Nachbehandlung (Salvarsan, Quecksilber, Wismut) kombiniert werde.

Bezüglich der *Gefahren* meint KYRLE, daß bei richtiger Auswahl des Materials keine bestehen. Kranke, die einen gewissen Grad von Kachexie darbieten oder Zeichen einer Herzmuskelentartung aufweisen, sind von dieser Behandlung auszuschließen. Von seinem Material verlor KYRLE nur zwei Fälle, ARZT und FUHS hatten bei einer Gesamtzahl von 130 malariabehandelten Luesfälle einen Todesfall zu verzeichnen, MATUSCHKA und ROSNER, welche in ihrer Monographie über das weitere Schicksal der KYRLESchen Fälle berichteten, verloren 3 Kranke durch den Tod. Als unangenehme Komplikation, die zum Tode führen kann, gilt das *Schwarzwasserfieber* und die *Chininidiosynkrasie* (SCHILLING und JOSSMANN, WEYGANDT, TARGOWLA und CÉMAC). MÜHLENS berichtet, daß ein allerdings marantischer Kranke unter profusen Blutungen sämtlicher Schleimhäute infolge Chininüberempfindlichkeit starb.

Eine weitere unangenehme, nicht vorauszusehende Komplikation ist die *Milzruptur*, von der bisher bereits 7 Fälle (TRÖMMER und BALZER, ADELHEIM, WEYGANDT, ALEXANDER, HERMANN, BACHMANN) beschrieben wurden. Da diese Zahl im Vergleich zu den sonst bei Malaria berichteten Milzrupturen (3:30 000) recht hoch ist, meint RUGE, daß die weiche Milz der künstlichen Malariker offenbar gegen irgendwelche Traumen viel empfindlicher als die harte Milz der anderen Malariker sein müsse.

Um unangenehme Zwischenfälle bei der Malariabehandlung zu vermeiden, hat es sich die Klinik FINGER in *Wien* (und diesen Standpunkt vertreten die meisten Autoren) zum Prinzip gemacht, Patienten mit Erkrankungen des *Herzmuskels*, der *Aortenklappen* (*Aneurysma!*), ferner *Phthisiker* und *Kachektische* von der Behandlung auszuschließen. Ebenso ist bei *fettleibigen* Personen Vorsicht am Platze (MATUSCHKA und ROSNER). Nach SCHERBER bildet *hohes Alter* eine Kontraindikation. Nach MUCHA überstanden *schwängere* Frauen die Malariabehandlung ihrer Lues gut und gebaren danach gesunde Kinder, eine Beobachtung, die aber ARZT und FUHS nur teilweise bestätigen konnten, da sie über eine Gravide im 2. Monate berichteten, bei der es nach 8 Anfällen zu einem Abortus kam.

Keine Kontraindikation bilden Fälle mit kompensiertem Vitien, darunter auch *Mesaortitis* (JAGIČ und SPENGLER).

Von Nebenerscheinungen, die im Verlaufe einer therapeutischen Impfmalaria auftreten können, werden erwähnt: *Erbrechen* und *Diarrhöen* (RUGE, MATUSCHKA und ROSNER u. a.), erhebliche *Anämien* (OTTO FISCHER), *Ikterus* (FISCHER, MÜHLENS), akute hämorrhagische *Nephritis* (ARZT und FUHS), *Nasenbluten* (MÜHLENS und KIRSCHBAUM). SCHERBER macht auf die Gefahren eines Auftretens von *Larynxödem* aufmerksam, zumal MATUSCHKA und ROSNER gelegentlich nach einigen Fieberanfällen *Ödeme* an den unteren Extremitäten auftreten sahen. Ferner berichten diese Autoren über gelegentliches Vorkommen von *Herpes nasalis* und *labialis* und starkem *Gewichtsverlust*.

Wenn wir die Kontraindikationen zusammenfassen, welche bei der Durchführung einer Malariabehandlung zu beachten sind, so ergeben sich nach RUGE folgende Gesichtspunkte:

I. *Absolute Kontraindikationen:*

- a) aktive Tuberkulose,
- b) fieberhafte Zustände aller Art,
- c) Kachexie,
- d) inkompenzierte Vitien, Erkrankungen des Herzmuskels, der Aortenklappen, Aortitis valvularis und Aneurysma,
- e) Chininidiosynkrasie.

II. *Relative Kontraindikationen:*

- a) Dekompensationen,
- b) chronische Erkrankungen wie Diabetes, Nephritis,
- c) starke Fettleibigkeit,
- d) Schwangerschaft,
- e) Arteriosklerose.

Wenn wir diese Gefahrenmomente berücksichtigen, dann kann die Malariabehandlung als ein relativ ungefährliches therapeutisches Verfahren bezeichnet werden.

Noch einige Worte zur Frage, ob die Malariabehandlung der Syphilis ein Gefahrenmoment für die Umgebung abgeben könne. Dieses Thema war bekanntlich Anlaß für eine sehr interessante Wechselrede im Hamburger Ärztlichen Verein am 22. Februar 1927. *Theoretisch* muß gesagt werden, und darin hat MARTINI recht, daß eine Ansteckungsgefahr durch Vorhandensein von Gameten im Blute der Impflinge *möglich* ist, daß also theoretisch die Möglichkeit besteht, daß durch Anopholen eine Malaria von den künstlich infizierten Kranken auf Gesunde übertragen wird. *Praktisch* hat sie, wie dies SCHOTTMÜLLER betont, *keine* Bedeutung, da dies bisher noch nicht beobachtet wurde. Wenn auch die Eigentümlichkeit des Wiener Stammes, keine Gameten zu bilden (BARZILAI-VIVALDI und KAUDERS), vielleicht nur für den Wiener Stamm zutrifft, so muß darauf verwiesen werden, daß die Impfmalaria einen wesentlich gutartigen Charakter zeigt als die Malaria tertiana und daß sie „wegen der Kürze der limitierten Krankheitsdauer die Bildung von Gameten beschränkt bzw. gar nicht zur Entwicklung kommen läßt“ (SCHOTTMÜLLER). Wenn auch die Einwände von MARTINI, FISCHER, DELBANCO *theoretisch* zu Recht bestehen, so muß mit SCHOTTMÜLLER gesagt werden, daß die Malariabehandlung der Syphilis und Paralyse, wenn sie unter gewissen Kautelen (Anstaltsbehandlung, FISCHER) vorgenommen wird, für die Bevölkerung *keinen* Schaden in sich birgt.

Wenn wir zum Schlusse den Standpunkt wiedergeben, den die führenden Wiener Kliniker (ARZT, FINGER, KERL, RIEHL) derzeit vertreten und der von den meisten anderen Autoren akzeptiert wird, so sei zunächst hervorgehoben, daß es unbedingt notwendig ist, die Syphilis möglichst früh und möglichst gründlich mit unseren wirksamsten Mitteln (Salvarsan, Quecksilber, Wismut) zu behandeln. Für die Behandlung der hartnäckigen serum- und liquorpositiven Lues eignet sich ganz besonders die Salvarsan-Malariatherapie. Diese Behandlungsmethode übertrifft, wie es schon KYRLE feststellte, alle bisher geübten Behandlungsverfahren. Erst eine Beobachtung, die sich auf Jahre erstreckt, wird zeigen, ob der Erfolg einer gelungenen Liquorsanierung ein dauernder sein wird, wodurch das erstrebte Ziel, die sichere Verhütung schwerer luogener Nervenerkrankungen, auch erreicht sein wird.

Die Malariabehandlung der Lues und ganz besonders der Syphilis des Zentralnervensystems bedeutet sicherlich einen großen Fortschritt, wiewohl

die Methode noch ausgebaut werden muß, ehe sie Allgemeingut der Ärzte werden soll. Die Erfolge sind, speziell bei der Paralyse, aber derartige, daß GERSTMANN das Dogma der Unheilbarkeit der progressiven Paralyse durch die Malariatheapie für überwunden hält.

Wie sind die früher geschilderten Befunde der spezifischen und unspezifischen Behandlung der Lues für eine praktische Anwendung in der Syphilistherapie zu verwerten? Die „therapeutische Hilflosigkeit in gewissen Fällen von Lues“ (KYRLE) brachte es mit sich, daß immer wieder neue Vorschläge zur Behandlung dieser Erkrankung auftauchten. Mit der Zeit gehend, fast jeder Mode in der Medizin unterworfen, wurden verschiedene Vorschläge gemacht. Zunächst wurden neue Kräuter und Teearten empfohlen, dann wurden neue chemische Verbindungen, Metalle und Metalloide der Reihe nach durchprobiert, schließlich wurden die Ergebnisse der Serologie und Chemotherapie für die Syphilidologie therapeutisch herangezogen. Alle diese Bestrebungen, neue Heilkörper, neue Methoden zu finden, entsprachen einer inneren Unzufriedenheit, der Unzulänglichkeit der bisherigen Verfahren.

Aber gerade die Mißerfolge bei der bisher geübten Behandlung der Syphilis waren es, die zum Nachdenken herausforderten, weil sie uns blitzartig mit einem Schläge die Mängel unserer Therapie beleuchteten und zeigten, was wir mit unserer Therapie *nicht* zu leisten imstande sind. Wenn wir einerseits die glänzenden Resultate betrachten, die eine Abortivbehandlung der Syphilis mit Salvarsan zu liefern vermag, andererseits die Versager wahrnehmen müssen, die eine noch so gründliche und noch so energisch durchgeführte Therapie aufweist und diesen beiden therapeutischen Resultaten die Fälle von Selbstheilung der Syphilis gegenüberstellen, so sind wir zur Annahme gezwungen, daß bei der Behandlung der Lues noch *ein* wichtiger Faktor, der den Erfolg verbürgt, eine dominierende Rolle spielt: die individuelle Disposition des Organismus mit seinen Abwehrreaktionen.

Es wird uns verständlich, warum die rechtzeitig gut durchgeführte Abortivbehandlung der seronegativen Lues immer gelingt. In diesem Stadium haben wir nur die Spirochäten zu vernichten, ohne auf den Organismus diesbezüglich Rücksicht nehmen zu müssen. Die negativen Seroreaktionen zeigen, daß noch keine reaktiven irreversiblen und irreparablen Veränderungen im Gesamtorganismus erfolgt sind. In diesem Stadium kommt es nicht auf die Mitwirkung des Organismus an: das Salvarsan heilt in fast 100% der Fälle die Syphilis dieses Stadiums.

Anders bei den späteren Stadien der Lues. Jetzt ist die Krankheit eine „konstitutionelle“, und nun spielen die unter dem mehr minder glücklich gewählten Sammelnamen „Abwehrreaktionen des Organismus“ bezeichneten Faktoren eine individuell bedeutende Rolle. Der Organismus kann allein der Syphilis Herr werden — die Selbstheilung der Lues. FRITZ LESSER meint, daß nicht die Quecksilberkuren, sondern die Immunitätsverhältnisse den Ablauf der Syphilis beeinflussen. Er nimmt ja jede in der Vorsalvarsanära gelungene Heilung der Lues als „Selbstheilung“ an. Oder es genügen einige wenige kombinierte Kuren, um eine definitive Heilung zu erzielen, oder aber die Heilung bleibt aus trotz intensiver und oftmaliger Behandlung. In diesem Stadium ist es von Wichtigkeit — da wir heute kein objektives Maß für die Reaktionsfähigkeit des Organismus besitzen —, Methoden in der Hand zu haben, die es ermöglichen, bei therapierefraktären Fällen im weitesten Sinne, wie sie FELKE auffaßt, helfend einzugreifen. Oft werden schon milde Anregungsreize, wie die immer wieder neu empfohlenen Hunger-, Durst- und Lichtverfahren von Nutzen sein. Auch die Schmierkur wirkt sicherlich nicht nur durch die Applikation von Quecksilber allein, sondern auch durch Reizung des Hautorgans,

das dadurch zur „Antikörperproduktion“ angeregt wird, wie dies HÜBNER durch die Schmierseifenbehandlung erreichen wollte.

Bei den Fällen von Syphilis maligna, bei denen der Organismus und seine Abwehrapparate daniederliegen, bewähren sich alle jene Maßnahmen, welche als spezifische oder unspezifische Reizverfahren aufgefaßt werden: als mildestes das Decoctum Zittmanni im Sinne einer oralen Reiztherapie, dann die Proteinkörperbehandlung, die Fiebertherapie und als mächtigstes die Malariabehandlung der Lues.

Wenn das Salvarsan heute als einziges Mittel gilt, um die *primäre* Syphilis zu heilen, so sind wir durch Heranziehen, sei es unspezifischer Heilfaktoren, sei es spezifischer Mittel (Vaccine) in der Lage, die *konstitutionelle* Syphilis im günstigen Sinne zu beeinflussen. Und die Berücksichtigung des unspezifischen Heilfaktors ist ja schließlich nur die moderne, biologische Umschreibung des alten Satzes: Nicht die Syphilis ist zu behandeln, sondern der Syphilitiker.

Literatur¹.

- ADLER: Zur Fiebertherapie der Paralyse. Psychiatr.-neurolog. Wochenschr. 1922. Nr. 23.
 AHLWEDE: Arch. of dermatol. a. syphilol. 1923. Nr. 8. — AJA, SAINZ DE: Actas dermosifiliogr. Vol. 18. 1926. — ALMKVIST: (a) Tuberkulose und Tertiärsyphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20. 1926. (b) Gold als Antisyphiliticum. Hygiea. Bd. 85. 1923. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17. 1925. — ANDERSON: Antitoxin for secund-syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 40. 1897. — APPEL und PAULSEN: Dtsch. med. Presse. 1904. Nr. 5. — ARZT: Zur Frage der Syphilisbehandlung. Wien. med. Wochenschr. 1923. Nr. 12. — AUDRY et DOLOUS: Journ. de méd. cut. et syphiligr. 1903.
 AUERBACH: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 75. 1922. — BALLICO: Zur Strahlenbehandlung der Lues. Raggi ultravioletti. 1925. Nr. 1. — BÁRECNA: Syphilisbehandlung mit Serum „Quéry“. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922. Nr. 3. — BARILE: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1923. Nr. 64. — BARTHÉLÈMY: Zit. nach HEYMANN. — BARZILAI-VIVALDI und O. KAUDERS: (a) Die Impfmalaria durch Anophelen nicht übertragbar. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 41. (b) Unübertragbarkeit alter Impfmalariasträmme durch Anophelen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1924. Nr. 103.
 BAYER und GAISBÖCK: (a) Beiträge zur Toxikologie der Saponine. Wien. klin. Wochenschrift. 1924. Nr. 39. (b) Zur Frage der Resorption von Saponinen aus pflanzlichen Heil- und Nahrungsmitteln. Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 39. — BECK, O.: Erbsyphilitische Schwerhörigkeit. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. 1924. Nr. 58. — BENEDEK: Die Behandlung der progressiven Paralyse. Berlin: S. Karger 1926. (Abhandl. aus der Neurologie usw., H. 34.) — BENTIVENGA und CORINI: Zit. nach KREIBICH. — BENVENISTE: Presse méd. 1921. Nr. 91. — BERING: (a) Die Malariabehandlung der Syphilis des Zentralnervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 18. (b) Über ein antisyphilitisches Serum. Dermatol. Zeitschr. 1921. — BERTARELLI: Das POLLINISCHE Heilmittel der Syphilis. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 112. 1912. — BIACH, M.: Die Tuberkulin-Verwendung bei Frühluës. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 49. (b) Experimentelle Untersuchungen über das Decoctum Zittmanni. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 19.
 BIRNBAUM: Zur Frage des Einflusses schwerer Exantheme nach Salvarsan bzw. Salv.-Hg.-Behandlung auf den Verlauf der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 43. — BLASCHKO: Naturheilung und medikamentöse Heilung bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. — BLOCH, B.: Stovarsol und Luesprophylaxe. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 19.
 BÖCK: Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 14. 1896. — BOELSTRA: Jodinjektionen bei Lues. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922. Nr. 5. — BOGROW: (a) Zit. nach SCHERBER. Russ. Zeitschr. f. Haut- u. vener. Erkrankungen. 1912. Nr. 24. (b) Zit. nach SCHERBER. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 40 u. 46. — BOKORNY: Chemiker-Zeit. 1904. Nr. 50. — BOSE: Journ. of biol. chem. 1905. — BOSELLINI: Zit. nach HOFFMANN und ZURHELLE. — BOUTELIER: Les éruptions erythemat. post arsénobenzoïques. Gaz. des hôp. civ. et mil. 1923. Nr. 16. — BRANDWEINER: Beiträge zum Stand der Spirochätenfrage. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 8. — BREIGER: Lichtbehandlung der Geschlechtskrankheiten (kombinierte Hg- und Lichtbehandlung) nach 20jähriger Erfahrung. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 35. — BREITMANN: Über die Syphilisbehandlung mit Chininderivaten. Therap. Monatsh. 1919. Nr. 28. — BRESCIANI: Giorn. ital. d. malatt. vener.

¹ Die Literatur wurde bis Ende 1927 berücksichtigt.

e d. pelle. 1923. — BRODEN et RODHAIN: Traitement de la trypanosomias de l'homme. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1908. — BROWNING and LINTZ: New York med. journ. a. med. record. 1912. — BRUCK: (a) Der Einfluß der Salvarsanexantheme auf den Verlauf der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. (b) Über den Einfluß der Salvarsanexantheme auf den Verlauf der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 20. — BRUCK und GLÜCK: Über die Wirkung von intravenösen Infusionen mit Aurum-Kalium-Cyanatum Merck bei anderer Tuberkulose und Lues. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 2. — BRUHNS und LUMME: Über Dauerbeobachtungen bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 65. 1909. — BRÜNAUER: (a) Spezifische und unspezifische Behandlung der Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 28. (b) Quecksilberbehandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923. Nr. 9. — BURZI: Rif. med. 1913. Nr. 41. — BUSACCA: Arch. di farmacol. sperim. e scienze affine. 1923. Nr. 36. — BUSCHKE: Einfluß toxischer Exantheme auf den Verlauf der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 1373. — BUSCHKE und FREYMANN: Über den Einfluß der Salvarsanexantheme auf den Verlauf der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 15. — BUSCHKE und KROG: (a) Experimentelle Analogieversuche zwischen Recurrens und Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145. 1924. (b) Zur Frage der Superinfektion bei Spirochätenkrankheiten. Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 13. 1923. — BUSCHKE und LEISSNER: Über die Behandlung syphilitischer Ulcerationen mit Pyrogallussäure. Med. Klinik. 1925. Nr. 21. — BUSCHKE und SKLARZ: Wirkungsweise des Quecksilbers. Dermatol. Wochenschr. 1922. — BUTTI: Behandlung der Syphilis mit Injektionen von Lymphdrüsenedekokten. Ref. Monatsh. f. Dermatol. 1901. — CAPELLI e SIGNORELLI: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1921. Nr. 61. — CARTIA: POLLINISCHES Heilmittel bei Syphilis. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1926. Nr. 19. CAWSTON: Tartarus stibiatius bei venerischen Erkrankungen. Brit. med. journ. 1922. CHABROUX: Semaine méd. Tom. 33. 1926. — CHARMEIL: Brit. med. journ. 1898. — CHOPRA and NAPIER: Indian. med. gaz. 1923. Nr. 58. — CHRESTIEN: Zit. nach PROKSCH. — COPELLI: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1919. Nr. 54. — CORVISA: Neurorezidiv nach Salvarsan. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923. Nr. 10. — COTTREL: Brit. journ. of dermatol. 1895. — CUBONI: Gametenfreie Plasmodium vivax-Stämme. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 51. — CULLINGWORTH: A note to the therap. val. of the Salvarsan. Brit. med. journ. 1906. p. 791. — DARIER: Clin. ophth. 1923. Nr. 12. — DATNER: (a) Probleme und Ergebnisse der Paralysebehandlung. Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 5. 1924. (b) Über die Bedeutung des Salvarsans als Abschluß der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 37. 1925. — DATNER und SAUDERS: Kurzer Leitfaden der Malariatherapie. Leipzig 1927. 2. Aufl. — DECROUX et SALLE: Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1922. p. 290. — DEHIO: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1922. Nr. 35. — DELBANCO: NOURNEYS Immunbehandlung. Dermatol. Wochenschr. 1922. Nr. 75. — DEMITRESCO: Zit. nach POMARET und THINK. — DOERR und KIRCHNER: Über trypanocide Wirkung von Antimonpräparaten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 32. — DOHI: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1909. Nr. 6. — DOLÉRIIS: Syphilis-experiment. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 93. 1925. (b) Therapeutische Versuche bei experimenteller Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 23. — DONATH und HEILIG: (a) Über Fiebertherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 44. (b) Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 13. — DOUTY: Brit. med. journ. 1903. — DOULCET: Presse méd. 1922. Nr. 35. DREUW: Salvarsantherapie. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1911. Nr. 52. — DUBOIS: (a) Zur Wirkung von Antimonpräparaten. Zeitschr. f. Chemotherapie. Bd. 1. (b) Policlinique. 1913. — DUHOT: Rev. belge d'urolog. et de dermato-syphiligr. 1921. Nr. 4. — EHRECK: Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923. Nr. 3. — EHRlich und KARRER: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 46. 1913. — EHRMANN: (a) Die Phagocytose und die Degenerationsformen der Spirochaeta pallida im Primäraffekte. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 30. (b) Zentralbl. f. d. ges. Therap. 1891. — ENGEL: (a) Ein Beitrag zur Serumbehandlung der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 72. (b) Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 42. ERSETTIG: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1921. Nr. 61. — EVENING: NOURNEYS Immunitätsbehandlung. Dermatol. Wochenschr. 1923. Nr. 76. — FABRY und WOLF: Über die Behandlung der Syphilis mit Neo-Silber-Salvarsan. Med. Klinik. 1922. Nr. 4. — FELKA: Refraktäre Syphilis und Antilueticum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 140. 1922. FEULARD: Sem. méd. 1891. — FIEGER: Über die Ausscheidung von Saponinen durch den Harn und ihre Wirkung auf das Blut. Biochem. Zeitschr. 1918. Nr. 86. — FINGER: (a) Die Geschlechtskrankheiten. Leipzig 1913. (b) Nebenwirkungen des Salvarsans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 113. 1912. (c) Über moderne Syphilistherapie. Med. Klinik. 1922. Nr. 12. (d) Unspezifische Therapie der sekundären und tertiären Lues. Wien. med. Wochenschr. 1926. Nr. 1. (e) Wandlungen im Krankheitsbild in der Behandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 1. — FISCHER: Med. Klinik. 1922. Nr. 19. FONTANA: Zur Wisumtbehandlung der Syphilis. II Dermosifilografo. Vol. 1, Nr. 6. 1926. FOURNIER et LEVADITI: Essai de tellurothérapie dans la syph. humain. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 95. 1926. — FOURNIER, LEVADITI et SCHWARTZ: Vanadium

dans la syphilis expériment. d. lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87. 1922. — FOURNIER et MOLLARET: (a) L'hyposulfite double d'or et de sodium dans le traitement de la syphilis. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 181. 1925. (b) Nouvelle note sur l'hyposulfite. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 94. 1926. FRÄNKEL: Arzneimittelsynthese. 6. Aufl. Berlin 1927. — FRENCH: Quinine in Syphilis. Brit. med. journ. 1909. p. 78. — FREUND: Erfahrungen mit Vanadium bei Syphilis. Klin. Wochenschrift. 1926. Nr. 36. — FREUND, R.: Die med. Woche. 1905. Nr. 25. — FRIEBOES: (a) Zit. nach FIEGER. (b) Guajak. Stuttgart 1903. — FRIEDLÄNDER: Die Behandlung der Syphilis unter Zuhilfenahme der MORGENROTHSchen Chininderivate. Med. Klinik. 1920. Nr. 13. FRÖBS: Salvarsandermatitis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 72. 1921. — FRÖHLICH: Neue Wege der Syphilistherapie (Versuche mit einer neuen Jod-Verbindung). Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 10. — FRÖHLICH und WASICKY: Ökonomische Rezeptur. Berlin 1923. — FROST: Lancet. 1924. Nr. 18. — FULDA: Zittmannin ein Unterstützungsmitel bei Salvarsan und Hg-Kuren. Therapie d. Gegenw. 1921. Nr. 6. — GÄRTNER: Erfahrungen mit Mirion. Dermatol. Wochenschr. 1922. Nr. 74. — GALEWSKY: Mesaortitisluet. mit Salvarsan in kleinen Dosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 151. 1926. — GENNERICH: Disk. Salvarsantherapie der Aortitis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 151. 1926. — GERSTMANN: (a) Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Wien 1925. (b) Impfmalariabehandlung der Paralyse. Seuchenbekämpfung. Bd. 1. 1924. — GILBERT et FOURNIER: Sem. méd. 1895. — GOLAY et SILVESTRE: Ann. des maladies vénér. Tom. 16. Nr. 6. 1921. — GOLDSCHLAG: Wismuttherapie d. Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1926. Nr. 86. — GOUGEROT: (a) Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tom. 29. 1921. (b) Zit. nach PETERSEN. — GRECO: Presse méd. 1923. Nr. 31. — GREENBAUM: Exp. stud. of the prophylaxis of the syph. with arsenophenamin. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 10. 1924. — GREENBAUM und WRIGHT: Syphilisprophylaxe mit Arsenophenamin. Journ. of urol. Vol. 13. 1925. — GRIGAUT: Zit. nach BRESCIANI. — GROSSGLIK: Immunotherapeutische Versuche, Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1914. Nr. 31—32. — GROUVEN: (a) Vaccinationsversuche beim syphilitischen Kaninchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 36. (b) Pharmakologische Wirkung der Cadmiumsalz. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 11. — GRÜNBERG: Beiträge zur Behandlung der Lues mit Kalium-Aurum-Cyanatum. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 31. — GUILLAUMIN: Bull. méd. 1912. Nr. 44. — HACKER: Zit. nach PROKSCHE. — HAJOS: Therapeutische Versuche mit dem Jodpräparat Mirion. Orvosi Hetilap. 1921. Nr. 65. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922. Nr. 3. — HAUCK: Urol. a. cut. review. Vol. 30. 1926. — HECHT: (a) Auswertung des Antigenextraktes. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1911. Bd. 108. (b) Reaktionsfähigkeit des Organismus nach Luesbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 49. — HERB: Illinois med. journ. Vol. 48. 1925. — HERMAN und PERUTZ: Die Serodiagnose der Syphilis mittels Präcipitation von Natrium glycocholicum unter Heranziehung des Cholesterins. Med. Klinik. 1910. Nr. 2. — HERROLD: Protein-adj. i. the treatm. of syph. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 86. 1926. — HESSE: (a) Disk. Malariabehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 151. 1926. (b) Die Rolle des Lichtes in der Luestherapie. Strahlentherapie. 1921. Nr. 12. — HEYMANN: Zur neueren Luestherapie. Fortschr. d. Med. Bd. 43. Nr. 16. 1925. — HILGERMANN: Die Behandlung der Lues mit nativem Spirochätenmaterial. Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 24. — HILGERMANN und KRANTZ: Beiträge zur Frage der aktiven Immunisierung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 20. — HOFF und SILBERSTEIN: Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Impfmalaria. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925. Nr. 48. — HOFFMANN: Zur Serodiagnostik der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. 1908. Nr. 15. — HOFFMANN, E.: (a) Diskussion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 151. 1926. (b) Zit. nach ÖLZE. (c) Zur Syphilistherapie. Dermatol. Zeitschr. Bd. 95. 1925. — HOFFMANN und ZURHELLE: Zur Wismutbehandlung der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 49. H. 3. 1926. HOFMANN, A. W.: Zit. nach MERCKs Jahresbericht. Ber. d. dtsh. chem. Ges. 1879. — HOFMANN, K. A.: Zit. nach MERCKs Jahresbericht. Ber. d. dtsh. chem. Ges. 1894. — HORN und KAUDERS: Zur Frage der Malariablutkonservierung. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 44. — HÜBNER: Schmierseifenbehandlung als Mittel gegen Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 5. 1922. — HÜGEL: Chemotherapeutische Wirkung organischer Antimonpräparate bei Spirochäten- und Trypanosomenerkrankung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 118. 1913. — JACOBI: Höhensonnenbestrahlung bei Lues. Berl. dermatol. Ges. 22. 1. 1926. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19. 1926. — JAGÖ und SPENGLER: Mesaortitisluetica und Malariatherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 31. — JAHNEL: Zit. nach GERSTMANN. — JAQUET et DEBAT: Action trophique de Hg et du salvarsan. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1911. Nr. 8. — JARISCH: Therapeutische Versuche bei Syphilis. Wien. med. Wochenschr. 1895. Nr. 17. — JAUREGUI und LANCELOTTI: (a) Salvarsanexantheme. Semana méd. Vol. 32, Nr. 1. 1925. (b) Sur syphilisexantheme. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 92, Nr. 40, p. 1295—1298. 1924. — JELTZINSKI: Zit. nach WOLFF-MULZER. — JOACHIMOVITS: Radix primulare, ein neues Expectorans. Wien.

klin. Wochenschr. 1920. Nr. 33. — IWANOW: Diskussionsbemerkung. Moskauer dermat. Ges. 6. 3. 1924. Ref. in Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 13. — KAHANE: Wien. klin.-therapeut. Wochenschr. 1905. Nr. 49. — KAPFF: Ein Laeenc-Serum gegen Lues. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 21. — KAUDERS: Über die Wirkung kleiner Chinindosen auf die therapeutische Impfmalaria. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1924. Nr. 44. KAUFMANN und FUCHS: Ber. d. dtsh. chem. Ges. 1923. Nr. 56. — KLAAR: Beitrag zur Arbeit von KUTZINSKI: Paralysebehandlung. Med. Klinik. 1925. Nr. 18. — KLEINSCHMIDT: Zur Frage des Einflusses toxischer Exantheme auf den Verlauf der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 27. — KOBERT: Untersuchungen über Saponine. Leipzig: Enke. KOBERT-SIEBURG: Handbuch der experimentellen Pharmakologie v. A. HEFFTER. Bd. 2. 2. Hälfte. Berlin: Springer 1924. — KOCHMANN: Pharmakologische Wirkung der Cadmiumsalze. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 11. — KOFLER: (a) Über Saponine. Pharmazeut. Monatsh. 1924. (b) Arch. f. Pharmazie. 1924. Nr. 4. — KOFLER, KOLLERT und GRILL: Untersuchungen über die Resorption von Saponinen bei oraler Verabreichung. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 13. — KOFLER, KOLLERT und HAUTMANN: Über den Einfluß von Saponindrogen auf die Diurese. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 23. — KOFLER und KAURECK: Über Resorbierbarkeit der Saponine. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 109. 1925. — KOLLE: Salvarsantherapie. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 14. — KOLLE, HARTECK, ROTTERMUND und SCHURMANN: Über neue Prinzipien und neue Präparate für die Therapie der Trypanosomenerkrankungen. Dtsch. med. Wochenschrift. 1913. Nr. 40. — KOLLE und RITZ: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verwendung auf die Kaninchensyphilis mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. S. 481. — KOLLERT, KOFLER und SUSANI: Wirkungen der Primulasäure. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925. Nr. 45. KOLLMANN: Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1893. — KOWALSKI: Syphilis gravis. Moskauer dermatol. Ges. 6. 3. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 13. — KRATTER: Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 5. — KRAUS und SPITZER: Die ätiologische Therapie der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 81. — KREIBICH: (a) Zur ätiologischen Therapie der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 8. (b) Zur Wirkung des Quecksilbers. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 86. 1907. — KREN: Lues-therapie. 77. Vers. dtsh. Naturforscher u. Ärzte. Meran 1905. — KRÖSL: Syphilisheilversuche mit Northosaninjektionen in die Blutbahn. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1924. Bd. 47. — KROTT: Zur Frage der toxischen Salvarsandermatitis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 141. 1922. — KUTZINSKI: Beiträge zur Paralysebehandlung. Med. Klinik. 1925. Nr. 2. — KUZNITZKY und LAUGNER: Über Salvarsanexantheme. Berl. klin. Wochenschrift. 1921. — KYRLE: Die Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilis-therapie. Dermatol. Zeitschr. 1922. Nr. 35. (b) Über Antiluëtin. Dermatol. Zeitschr. Bd. 36. (c) Fieber, ein Heilfaktor in der Syphilis-therapie. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 23. (d) Zu: Neuere Ergebnisse der Syphilisforschung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145. 1924. (e) Die Malariabehandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 43. (f) Celluläre Blutreaktion und individualisierte Syphilisbehandlung. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 42. — KYRLE und PLANNER: Klinische Erfahrungen mit dem BENKOSCHEN Jodpräparat. Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 10. — LANG: Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis. Wiesbaden 1896. — LASCH: Der Einfluß von Saponin auf die Resorption von Calcium. Biochem. Zeitschr. 1926. Nr. 169. — LASCH und BRÜGEL: Zur Frage der peroralen Resorption von Insulin durch Beigaben von Saponin. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 28. (b) Der Einfluß von Saponin auf die Resorption von Zuckerklösungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 169, 172. 1926. — LASCH und PERUTZ: Experimentelle Untersuchungen über das Decoctum Zittmanni. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 15. LEDERMANN: Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 19. — LEIBHOLZ: Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 19. — LENZMANN: (a) Erfahrungen über die Behandlung der Lues mit Chininpräparaten. Dtsch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 49. (b) Eine neue Behandlungsmethode der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 10. — LESSER: (a) Über den Einfluß toxischer Exantheme auf den Verlauf der Syphilis und zur Frage der sog. Esophylaxie. Berl. klin. Wochenschrift. 1921. Nr. 41. (b) Salvarsantherapie. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1925. Nr. 17. (c) Die Selbstheilung der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 24. (d) Die Selbstheilung der Syphilis. Med. Klinik. 1922. Nr. 26. — LEVADITI, GIRARD et NICOLAU: Action trepanemicide de l'or et du platine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 181. 1925. — LEVADITI et NICOLAU: Un nouvel élément agissant curativement dans la syph. exp. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 94. 1926. LEVADITI, NICOLAU et NAVARRO-MARTIN: Sur les propriétés antisymph. de Cadmium. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 93. 1925. — LEVEN: Toxische Exantheme und Lues. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 15. — LEVI: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1899. Nr. 34. — LEWI: Über den Verlauf der Syphilis nach toxischen Exanthemen. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 38. — LICCIARDI: Policlinico, sez. prat. Vol. 33. 1926. — LICHTSCHEFF: Über einen nach MOORE behandelten Fall von

Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1902. Nr. 130. — LÖWENFELD und WOLF: Über Luesbehandlung mit Diphazol. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 4. — LÖWY: Über die gegenseitige Beeinflussung unserer Erkrankungen. Med. Klinik. 1921. Nr. 40—42 (dasselbst Literatur). — LUCKE: Zur Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 95. — LUITHLEN: Einwirkung fieberhafter Temperaturen auf den Verlauf der Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 52. — LUZADDER: Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923. Nr. 7. — MAC DONAGH: (a) Zur Malariatherapie bei schweren Luesfällen. Brit. Journ. of dermatol. Vol. 35. 1923. (b) Recurrens und Malariatherapie bei schweren Luesfällen. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 15. (c) Two cases illustrating the treatment of severe early syphilis recurrences by a superadial infection (Malaria). Proc. of the roy. soc. of med. 1924. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 15. (d) Lancet. 1916. (e) Brit. med. Journ. 1913. p. 1512. — MC GOWAN: Journ. af cut. and gen.-dis. 1901. p. 116. — MAC WALTER: Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 122. 1918. — MALHERBE: Über einen Versuch mit Serumbehandlung bei Syphilis. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1905. Nr. 91. — MANSON-BAHR, PHILIP: Treatment of hum. trypanosomiasis a. kala-azar by intrav. inj. of acetyl-P-aminophenstibat of sodium. Brit. med. Journ. Vol. 2, p. 235. 1920. — MARTINO: Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 11. — MATHEU: Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921. Nr. 1. — MATKO: Der Verlauf der Grippe bei Malariakranken. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 50. — MATTAUSCHEK und PILCZ: (a) Über den Einfluß von Fieber auf den Verlauf der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1913. Nr. 15. (b) Untersuchungen über den Einfluß von Fieber auf die Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1912. Nr. 8. — MATUSCHKA: Erfahrungen mit kombinierter Mirion-Neosalvarsanbehandlung bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 41. — MATZOKIN: Diskussionsbemerkung. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 105. 1910. — MAZZA: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1893. MEISSNER: Die Wirkung der Impfmalaria auf den Liquor. Dermatol. Zeitschr. Bd. 46. 1925. — MENDEL, F.: Aspochin — eine neue Salicyl-Chininverbindung. Therapie d. Gegenw. Bd. 62. 1921. — MERK: Über den Wert der Schmierkur. Med. Klinik. 1917. MERCK'S Jahresberichte. Bd. 30. 1916. — METSCHNIKOFF und ROUX: (a) Die experimentelle Syphilis. 15. intern. med. Kongr. Lissabon. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 81. 1906. (b) Études exp. sur la syphilis. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 11. 1905. MEYER und GOTTLIEB: Experimentelle Pharmakologie. Wien 1925. — MONTGOMERY: Journ. cut. dis. 1908. Nr. 12. — MOORE: Behandlung der Syphilis mit spezifischem Serum. Dermatol. Zeitschr. 1901. Nr. 7. — MORGENROTH und HALBERSTADTER: Zur Kenntnis der Chininwirkung. Berl. klin. Wochenschr. 1910. — MRAS: (a) Über Mirionbehandlung der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. 1922. Nr. 36. (b) Über den Verlauf der Impfmalaria. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 6. — MRAS und RAUPENSTRAUCH: Phlogetan und Luesbehandlung. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 48. — MUCCI: Giorn. ital. de dermatol. e sifiligr. Vol. 66. 1925. — MUCHA: (a) Wien. med. Wochenschr. 1926. Nr. 30. (b) Zur Malariabehandlung der Syphilis. Wien. med. Wochenschr. 1926. Nr. 3. — MÜHLENS: Die russische Seuchekatastrophe 1921/22. Ref. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 25. — MÜHLENS und KIRSCHBAUM: Parasitologische und klinische Beobachtungen bei künstlichen Malaria- und Recurrensübertragungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1921. Bd. 94. — MÜLLER, H.: Zur Syphilisbehandlung mit Wismut. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 48. — MÜLLER, R.: Über ein neues Anwendungsgebiet parenteraler Proteinkörpertherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 27. — MÜLLER, R. und PLANNER: (a) Über Luetinbehandlung. Med. Klinik. 1921. Nr. 19. (b) Luetinbehandlung. Wien. dermatol. Ges. 25. 10. 1920. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 37. 1921. (c) Kombinierte Neosalvarsan- und Organluetinbehandlung bei einem Fall maligner Lues. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 43. MULZER: (a) Zur Serumbehandlung der Syphilis. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 41. (b) Zit. nach WOLFF-MULZER: Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1. Stuttgart 1914. — MULZER und NOTHHAAS: Zit. nach MULZER. — NAKAMURA: Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wien. Univers. Bd. 28, S. 197—226. 1926. — NAKANO: Experimentelle und klinische Studien über Cutireaktion und Anaphylaxie bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 116. 1913. — NANDER: (a) Neue Wege in der Syphilistherapie. Ugeskrift f. laeger. 1921. Nr. 48. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922. Nr. 4. (b) Zur Syphilistherapie. Verhandl. d. nord. dermatol. Ver. Stockholm, 6.—8. Juni 1922. S. 340. — NAPP: Zur Chinintherapie der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 21. — NEISSER: (a) Was wissen wir von einer Serumtherapie bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 44. 1899. (b) Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911. (c) I. c. NEUBER: (a) Über die Unspezifität der Antisyphilitica. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 147. 1924. (b) Beeinflußt die Hg-Behandlung die Schutzstoffe des Organismus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 105. 1910. — NEUDA: Über eine Beziehung der Grippe zur Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 37. — NEUENDORF: Wismutbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 78. 1924. — NEUGEBAUER: Über die Ergebnisse

einer zusammengesetzten Hg-Arsazetin-Chinitherapie bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschrift. 1910. Nr. 4. — NEUMANN: Syphilis. Wien 1899. — NOBL: Cadmiol als Antisepticum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 151. 1926. — v. NOTHAFF: Kolloides Silber als Heilmittel bei Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1919. Nr. 25. — NOURNEY: (a) Serumbehandlung der Lues. Fortschr. d. Med. 1922. Nr. 13. (b) Immunitätsbehandlung der Geschlechtskrankheiten. Dermatol. Wochenschr. 1921. Nr. 73. — ÖLZE: Zur Therapie der Hautsyphilis. Sitzung d. med. Ges. in Leipzig 26. 1. 1926. Ref. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 16. ÖLIN: Unspezifische Behandlung der Syphilis. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 11. — OLIVER and KOLOS: Biolog. reaction of arsenophenamin. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 8. 1923. — OPPENHEIM: Die JARISCH-HERXHEIMER-Reaktion mit besonderer Berücksichtigung des Mirions. Wien. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 23. — OSTWALD, Wo.: Zu: Spezifische und unspezifische Behandlung der Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 28. — PASINI: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1910. Nr. 6. PAULI, Wo.: Zeitschr. f. d. ges. Therapie. 1904. Nr. 1. — PELLIZZARI: Giorn. ital. de malatt. vener. e d. pelle. 1894. — PERUTZ: (a) Die klinische Bedeutung der Serodiagnose der Syphilis mit der Ausflockungsreaktion für die Prognose und Therapie der Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1919. (b) Über einen mit Organluetin behandelten Fall maligner Lues. Med. Klinik. 1923. Nr. 12. (c) Die serologische Untersuchung zweier Leprafälle. Dermatol. Wochenschr. 1917. Nr. 65. (d) Die Vaccine- und parenterale Eiweißbehandlung der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 36. (e) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Salvarsans. Dermatol. Wochenschr. 1925. Nr. 16. (f) Pharmakologische Untersuchungen über das Decoctum Zittmanni. 86. Vers. d. dtsh. Naturf. u. Ärzte, Innsbruck 1924. — PERUTZ and LASCH: Exp. investigation of the Zittmanni decoct. Urol. a. cut. review. 1925. — PETERS: Zit. nach BÄRGENA. — PETERSEN: Proteintherapie. Berlin 1923. — PETIT-RADEL: Zit. nach PROKSCH. — PETRINI DE GALATZ: Zit. nach NEUMANN. — PETROMSKI: Zit. nach NEUMANN. — PFISTER: Beiträge zur Malariatherapie der Paralyse. Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1922. Nr. 24. — PICCARDI: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1901. — PIERANGELI: Semana méd. Vol. 33. 1926. — PILCZ: Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd. 25. 1905. — PINI: Zur Malariatherapie der Paralyse. Boll. d. scienze med., Bologna. 1922. Nr. 10. — PINKUS: Umfrage zur Lues-therapie. Med. Klinik. 1926. Nr. 3. — PLANNER: Therapeutische Versuche mit Organluetin. Dermatol. Zeitschr. 1925. — PLANNER, H.: Indikationen zur Malariatherapie bei Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 49, S. 1439. — PLANNER, R.: Luetinbehandlung der Syphilis. Wien. dermatol. Ges. 4. 5. 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1922. Nr. 6. — PLAUT and STEINER: (a) Weitere Erfahrungen über Recurrens-Infektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 40. (b) Recurrensinfektionen bei Paralytikern. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1919. Nr. 13. (c) Recurrensinfektionen bei Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1919. Nr. 35. (d) Die Recurrensterapie der syphilitischen Nierenerkrankungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1924. Nr. 94. PLEHN: Die Behandlung der Paralyse mit Fieber. Zentralbl. f. Neurol. 1924. Nr. 25. — POMARET et THINK: Inj. intraveineuses de formine dans la syphilis. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1921. Nr. 2. — PRINZ: Orale Reiztherapie. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 38. — PROESCHER, SEIL and STILLIANS: Americ. journ. of syphilis. 1917. Nr. 2. — PROKSCH: (a) Die Geschichte der venerischen Krankheiten. 1895. (b) l. c. — QUERBACH: Malariatherapie der Paralyse. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1922. Nr. 75. — QUEYERAT et DEMANCHE: Sur salvarsan-exanthème. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1909. Nr. 11. — RAMSIN and SCHNITZER: Zur Kenntnis der trypanozoiden Wirkung des Antimons. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 28. 1924. — RASCH: (a) Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923. (b) Brit. journ. of dermatol. 1921. Nr. 33. — RAU: Kurze Bemerkungen zur Syphilisbehandlung. Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 50. — RAVAUTI, BASCH und LAMBLING: De l'action combinée de la phototherapie et chemotherapy dans la syphilis. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 6. 1925. — RAVAUTI et RABEAU: Injections intrarachnoïdenses de neoarsenobenzol dans le traitement d. syph. nerveux. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Tom. 2. 1921. — RECUPERO: Arch. ital. di dermatol. sifil. Vol. 1. 1925. — REESE und PETER: Die Einwirkung der Malaria auf die progressive Paralyse. Med. Klinik. 1924. Nr. 12. — RICHER, HÉRICOURT et TRIBOULET: Hg traitement de la syph. Bull. de la soc. de chim.-biol. 1895. — RISSO and CIPOLLINA: Resultate in der Serumtherapie der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 79. 1906. — RITTER: Zit. nach RITTER und MORSBACH. Dermatol. Wochenschr. Bd. 81. 1925. — RITTER und MORSBACH: Salvarsan- bzw. Quecksilberexanthem als unspezifischer Heilfaktor der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1925. Nr. 50 u. 51. — ROHDEN: Dtsch. Medizin-Zeit. 1904. Nr. 29. LA ROSA: Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923. Nr. 10. — ROSENSTEIN: Jodinjektionen (Mirion) bei Keratitis parenchym. und Lues hereditaria. Wien. klin. Wochenschrift. 1922. Nr. 1. — ROSENTHAL: Salvarsanintoxikation und Staphylokokkenempfindlichkeit. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 31. — ROTHENBERGER-NATHAN: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 135. 1921. — ROTSCHUH: Die Syphilis in Zentralamerika. Arch. f. Schiffs-

u. Tropenhyg. Bd. 12. 1908. — RUDOLPH: Über den Heilwert des Erysipels bei Syphilis. Zentralbl. f. inn. Med. 1896. Nr. 17. — SACHS, O.: Über die Wirkung des Urotropins auf die Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 32. — SACK: Diskussion. 63. Vers. dtsh. Naturforscher u. Ärzte. Hamburg 1902. — SAKURANE und JAMADA: Japan. Zeitschr. f. Dermatol. 1913. Nr. 13. — SALMON: (a) L'antimoine dans la syph. Bull. de l'acad. d. sciences. 1909. Nr. 148. (b) Über Antimonverbindungen und ihren Wert in der Syphilis-therapie. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1909. Nr. 19. — SANDMANN: Impfung mit Resten von syphilitischen Efflorescenzen. Dermatol. Zeitschr. 1908. Nr. 15. — SAXL: Über das Einwirken pyogener Substanzen. Wien. med. Wochenschr. 1916. Nr. 3. — SCHALLINGER: Behandlung inveterierter Luesfälle. Dermatol. Wochenschr. Bd. 80. 1925. — SCHARUKE und RUETE: Spirochäten, Serum und Liquor. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1921. Nr. 69. — SCHERBER: (a) Die Blut- und Liquordiagnose der Syphilis sowie deren spezifische und unspezifische Therapie. Med. Klinik. 1923. Nr. 42, 44, 48, 49. (b) Die Malariabehandlung der Syphilis. Wien. med. Wochenschr. 1925. Nr. 48, 49. (c) Die Wirkung der spezifischen Therapie an sich und der Malaria und die Kombination beider. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 46. — SCHERBER und ALBRECHT: Die Wirkung der Malaria in Verbindung mit spezifischer Behandlung auf die syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Med. Klinik. 1924. Nr. 37. — SCHERESCHEWSKY: (a) Chinin-Salvarsantherapie der Syphilis. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1921. Bd. 137. (b) Praktische Ergebnisse der Chinin-Luesprophylaxe. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 32. (c) Geschlechtlich übertragbare originäre Kaninchensyphilis und Chinin-Spirochätotropin. Berl. klin. Wochenschrift. 1920. Nr. 48. (d) Spirochätotropie und Luesprophylaxe. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 7. — SCHERESCHEWSKY und HÜGEL: Experimentelle Beiträge zum Studium der Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 97. — SCHINDLER: Der Wert der Lichtbehandlung in der Luestherapie. Strahlentherapie. 1921. Nr. 12. — SCHLESINGER, H.: (a) Arthrolues tardiva mit Malariaimpfungen behandelt. Wien. med. Wochenschr. 1926. Nr. 1. (b) Die spätsyphilitischen Erkrankungen der Gelenke. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 32. — SCHMIDT, R.: Zur Klinik der Nephropathien. Med. Klinik 1917. Nr. 8. — SCHOLTZ, MOSES: Americ. Journ. of syphilis. Vol. 10. 1926. — SCHREINER: Zur Proteinkörpertherapie der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 34. — SCHUMACHER: Chinin-Salvarsantherapie bei Syphilis. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 137. 1921. — SEDLAK: Exanthem nach Salvarsan. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21. 1926. — SEIFERT: Über Tropensyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 45. SICILIA: Behandlung zweier Primäraffekte mit QUÉRY'schem Serum. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1923. Nr. 10. — SIGMUND: Zit. nach FINGER. — SIMON: Urol. a. cut. review. 1923. Nr. 27. — SMIRJAGIN: Über experimentelle Syphilis. Journ. russe d. mal. cut. 1904. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 77. 1905. — SOLOMON, BERK, THEILER and CLAY: Arch. of internal med. Vol. 38, Nr. 3. 1926. — SPITZER: Zur ätiologischen Therapie der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 1. — STARKE: Trypanocide Wirkung des Salvarsans. Zeitschr. f. Chemotherapie. 1914. Nr. 2. — STERN, C.: Über Einwirkung von einigen Antisyphiliticis auf die Leukocyten. Dermatol. Zeitschr. 1910. STRASSBERG: Zur Frage Grippe und Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 37. — STRAUSSLER und KOSKINAS: Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Malaria auf die Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 75. 1925. — STÜHMER: Die Salvarsanexantheme. Dermatol. Zeitschr. Bd. 34. 1921. — STÜMPKE: Über den Einfluß toxischer Erytheme auf den Verlauf der Syphilis. Med. Klinik. 1923. S. 80. — TAKAHASHI: Japan. Zeitschr. f. Dermatol. 1913. Nr. 13. — TARNOVSKY: Serotherapie als Heilmittel der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 36. 1896. — TARNOWSKY und JAKOWIEW: Zur Serotherapie der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 41. 1897. — TEICHMANN: Die Empfindlichkeit der Naganostämme gegen Arsen und Antimon. Biochem. Zeitschr. Bd. 81. 1917. — THULKE: Die pflanzlichen Antisyphilitica. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 34. 1921. — TRZHENKO: Ukrainski medicin visti. 1925. Nr. 1. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22. 1927. (Ukrainisch.) — TOMASSOLI: Giorn. degli osped. 1892. TOMIOKA: Japan. Journ. of dermatol. a. urol. Vol. 26, Nr. 4. 1926. — TRÖBS: Dermatol. Wochenschr. Bd. 72, Nr. 26a. 1921. — TRÖMMER und BALTZER: Spontanruptur der Milz bei Impfmalaria. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 45. — TRUFFI: Pathologica. Vol. 5. 1913. TSUZUKI: (a) Über Antiluëtin. Schweiz. Rundschau f. Med. 1921. Nr. 20. (b) Über Neo-Antiluëtin. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 45. — TSUZUKI, GOTO, NOMACHI und KIDA: Antiluëtin. Schweiz. Rundschau f. Med. 1915. Nr. 12. — TSUZUKI, ISHIBAGASE, HAGASHI und IITANO: Antiluëtin, ein neues Mittel der Kombinationstherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 12. — UHLENHUTH und HÜGEL: Die chemotherapeutische Wirkung von Antimonpräparaten. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — UHLENHUTH und MULZER: Zit. nach MULZER. — UHLENHUTH, MULZER und HÜGEL: Über die chemotherapeutische Wirkung neuer Antimonpräparate bei Syphilis und Trypanosomiasis. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. S. 2455. — URBAN: Klinische Erfahrungen mit Mirion. Dermatol. Wochenschr. 1922. S. 74. — URECHIA und MIHALESCU: Malariatherapie der Paralyse. Arch. intern. de

neurolog. Tom. 1. 1925. — VEIEL: Zur Malariatherapie der Lues. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 25. — WÄLSCH: Das Syphilisheilserum von Dr. PAULSEN. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 70. 1904. — WAGNER-JAUREGG: (a) Zur Fiebertherapie der Paralyse. Psychiatr.-neurolog. Wochenschr. 1918. Nr. 20. (b) Zur Fiebertherapie. Ber. d. 16. internat. Kongr. in Budapest 1909. (c) Jahresber. f. Psychiatrie u. Neurol. 1887. S. 7. — WASICKY: (a) Über Saponine. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 38. (b) Pharmazeut. Post. 1913. Nr. 46. — WEICHBRODT und JÄHNEL: Einfluß hoher Körpertemperaturen auf die Spirochäte der Syphilis im Tierexperiment. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 18. — WEISS: Bemerkungen zur Arbeit von KYRLE, Fieber als Heilfaktor zur Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 34. — WERNER: Beiträge zur Recurrentherapie der Metalues. Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 88. 1924. — WERTHER: Schwere Lues mit Spirobismol behandelt und Salvarsandermatitis. Verein Dresdner Dermatologen, 5. 10. 1921. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924. Nr. 14. — WEVIOROVSKI: Journ. med. cut. 1899. — WEYGANDT: (a) Über aktive Paralysetherapie. Münch. med. Wochenschrift 1922. Nr. 8. Zit. nach GERSTMANN. S. 180. — WEYGANDT und KIRSCHBAUM: Die Behandlung der Paralyse mit Malaria und Recurrens. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 21. — WINKLER: Zur Vanadiumtherapie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 148. 1925. — WINKLER, F.: (a) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 148. 1924. (b) Über die Vanadiumtherapie bei Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1920. Nr. 10. — WIRZ: Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 45. — WOLFF: Zit. nach WOLFF-MULZER: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 1. Stuttgart 1914. — WOLFF-MULZER: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 1. Stuttgart 1914. — WORMS: Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 34. (b) Experimentelle Beiträge zur Syphilisprophylaxe. Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 39. (c) Diskussionsbemerkung zum Vortrage von PERUTZ. 88. Vers. dtsh. Naturforscher u. Ärzte. Innsbruck 1923. — ZANTL: Zeitschr. f. Biol. 1868. — ZEISSL: Die Behandlung der Syphilis. Med. Klinik. 1908. Nr. 15. — ZIELER: (a) Syphilis und Liquor. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 138, S. 136. 1922. (b) Verkannte Spätsyphilis. Würzburger Arzteabend. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 51. (c) Klin.-therapeut. Wochenschrift. 1913. Nr. 1. — ZIELER und BIRNBAUM: In Handbuch der Salvarsantherapie von KOLLE und ZIELER. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1925. — ZOLLSCHAN: Erfahrungen mit Mirion. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 51.

Nachtrag.

ADELHEIM: Zur pathologischen Anatomie der Impfmalaria. Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 15. — ARZT und FUHS: Malariabehandlung der Lues. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153. 1927. — BACHMANN: Milzruptur bei Impfmalaria. Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 13. — BEHDJET und CHAKIR: Über Syphilis und Malaria. Dermatol. Wochenschr. Bd. 85. 1927. — BELLINI: Cenni storici sul farmaco Pollini. Giorn. ital. di dermat. e sifilol. Vol. 66. 1925. — BERING: Malariabehandlung der Frühsyphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21. 1926. — BERDE: Impfmalaria bei Syphilis. Dermatol. Wochenschrift. 1926. Nr. 36. — BOCK: Über Toxizität und trypanozide Wirkung von Antimonverbindungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, H. 2. 1927. — BUSCHKE und LANGER: Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 13. — DELBANCO: Zur Malariabehandlung der Frühsyphilis. Dermatol. Wochenschr. 1927. Nr. 19. — DREYFUSS und HANAU: Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 6. — DRIVER, GAMMEL und KARNOSH: Journ. of Americ. med. assoc. Vol. 87. 1926. — FISCHER, O.: Zur Malariabehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1927. Nr. 10. — FISCHER und KLAUSNER: Ein Beitrag zur Cutanreaktion bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 24. — FOURNIER, LEVADITIS und GUÉNCK: Le tellure dans le traitement de la syphilis humaine. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 41, Nr. 4. 1927. — FRET: Chrombehandlung der Syphilis. Med. Welt. Bd. 1, Nr. 31. 1927. — HARTMANN: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 21. 1927. — HEYMANN: Bekommen wir eine Gold-, Platin- oder Cadmiumtherapie der Syphilis? Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 4. — KISLITSCHENKO: Sur le traitement de la syphilis par le cadmium. Ann. des maladies vénér. Tome 22. 1927. — KLAUSNER: Über eine klinisch verwendbare Cutanreaktion bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 24. — KOFLER: Die Saponine. Wien: J. Springer 1927. — KONRAD: Zur kombinierten Neo-Salvarsan-Malariabehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1927. Nr. 44. — LENARTOWICZ: Luestherapie mit Malaria. Polska gazeta lekarska. 1926. Nr. 4. — LEVADITI: Etude de trente éléments, du point de vue de leurs propriétés curatives dans la syphilis expérimentale. Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. Tome 97. 1927. — LOMBARDO E TORNABUONI: Ricerche sulla recetti vita del lama alla sifilide. Patologica. Vol. 18. 1926. — MANTEUFFEL, RICHTER und WORMS: Beiträge zur experimentellen Syphilisforschung. Das Syphilisheilserum von De QUÉRY. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 11. — MARTINI: Zur Malariabehandlung der Frühsyphilis. Dermatol. Wochenschr. 1927. Nr. 19. — MATUSCHKA und ROSNER: Malariatherapie der Syphilis. Springer 1927. — MÜHLENS: Die Behandlung der natürlichen Malaria mit Plasmochin.

Die Naturwissenschaften. 1926. — R. MÜLLER und R. O. STEIN: Kutireaktion bei Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 11 u. 21; Wien. med. Wochenschr. 1913. Nr. 38 u. 40; Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 47. — MULZER: Zur Malariabehandlung der Syphilis. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 50. — NOGUCHI: Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 45; Journ. of exp. med. 1911. — OPPENHEIM: Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24. 1927. — PASINI: (a) Del farmaco Pollini. Pensiero medico. 1925. Nr. 35. (b) Della inoculabilita della sifilide al lama. Giorn. ital. di dermat. e sifilol. Vol. 68. 1927. — PETRANICH: Malariatherapie der Lues. Giorn. ital. de dermatol. Vol. 68. 1927. — PLANNER: Über intravenöse Luetinapplikation. Dermatol. Wochenschr. 1925. Nr. 9. — RITTER und VÖLKER: Zur kombinierten Malariabehandlung der Frühluës. Dermatol. Wochenschr. 1927. Nr. 43. RUGE: Einfluß hochfieberhafter Infektionskrankheiten auf den Verlauf der Lues. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 20. — b) Die Behandlung der Syphilis mit Malaria. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24. 1927. — SCHILLING und JOSSMANN: Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 100. 1924. — SCHOTTMÜLLER: Welche Gefahren bringt die Malariabehandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 16. — SICILIA: Antimonbehandlung bei gleichzeitiger Quecksilbertherapie. Actas dermo-sifiliogr. Vol. 16. 1924. — SIDI: Prüfung der Plasmodien bei Impfmalaria. Die Naturwissenschaften. 1926. — SPIETHOFF: Coupierung d. Impfmalaria durch Spirocid. Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 53. — SZELLE: Über ein neues reiztherapeutisches Verfahren bei Syphilis. Fortschr. d. Therapie. Jg. 2, H. 24. 1926. — TARGOWLA: Zit. nach RUGE. — VALENTE und TOMASELLI: Zit. nach RUGE. — VONKENNEL: Malariatherapie der Syphilis. 1922. — R. WAGNER und BREINL: Fieberwirkung bei experimenteller Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 153. 1927. — M. WOLF: Über das Organluetin als Diagnosticum und Therapeuticum in der Praxis. Wien. med. Wochenschr. 1927. Nr. 6. — ZIMMER: Zit. nach RUGE.

Die physikalische Behandlung der Syphilis.

Von

CARL ALBIN HOFFMANN.

Gibt es überhaupt eine physikalische Behandlung der Syphilis im engeren Sinne? Das heißt, können wir annehmen, daß die Syphilis allein durch die Mittel, welche wir physikalische nennen: Luft, Wasser, Licht, Elektrizität ohne Beihilfe von pharmakologischen Mitteln behandelt und geheilt werden kann?

Das ist der alte Streit zwischen Mercurialisten und Antimercurialisten, in dem die Wagschale immer tief zugunsten der ersteren sich geneigt hat. Die Syphilis kann unzweifelhaft von selbst unter dem Einfluß einer vernünftigen Hygiene allein heilen, dies muß prinzipiell anerkannt werden — aber ebenso sicher ist, daß *praktisch* diese Therapie völlig ungenügend genannt werden muß, daß praktisch eine Behandlung durch physikalische Mittel *allein* nicht geübt werden kann, ja nicht geübt werden darf.

Es gibt also eine physikalische Therapie der Syphilis nur insoweit, als die physikalischen Mittel bei der Behandlung eine beihelfende Rolle spielen, die pharmakologische Methode ist die herrschende, maßgebende. Deswegen sind aber die physikalischen Mittel keineswegs als nebensächlich zu betrachten.

Die Fortschritte der pharmakologischen Forschung in neuerer Zeit waren derart überwältigend, daß es zunächst galt, ein klares Bild von ihrer praktischen Leistung zu bekommen. Vordem die Wirkungsgrenzen von Salvarsan und Wismut zu übersehen waren, traten die physikalischen Behandlungsmethoden in den Hintergrund. Der Gedanke an die Möglichkeit, die Krankheitsursache im Körper zu vernichten, mußte die Therapeuten in erster Linie beherrschen.

Heute kennen wir die Leistungsfähigkeit dieser Mittel und ihre Grenzen einigermaßen. Wir wissen, daß auch bei ihrer Anwendung die endgültige Vernichtung der Erreger zweifelhaft bleibt, ja vielfach offenbar mißlingt. So erstreben wir nun die Wirksamkeit der Mittel zu erhöhen, indem wir die erkrankten Organe empfänglicher für dieselben machen, oder indem wir dem Körper Wege bahnen, die ihn instand setzen, seine Abwehrkräfte besser einzusetzen.

Wir wissen außerdem, daß die Anwendung der wirkungsvollen Medikamente keineswegs indifferent für den Organismus ist und daß daher die Kranken der „Übung und Schonung“ während und nach den spezifischen Kuren bedürfen, daß wir die Funktionen des Körpers kräftigen, anregen oder beruhigen müssen.

Diese notwendigen Vervollkommnungen jeder antisiphilitischen Behandlung erzielen wir durch Anregung des Stoffwechsels, Betätigung der Sekretionen, Erhöhung und Kräftigung der Energie des gesamten Zellenlebens. Diese Qualifikationen besitzen aber die physikalischen Mittel in ausgezeichnetem Maße.

So ist es logisch begründet, daß jetzt die physikalische Therapie der Syphilis wieder stark in den Vordergrund tritt, daß das Interesse der Ärzte sich ihr in besonderem Maße zuneigt.

Dies Interesse wird nicht vorübergehend sein. Die Forschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten zwingt heute den Therapeuten sich immer ernster ins Gebiet der physikalischen Therapie zu vertiefen, deren Bedeutung für die Behandlung dieser Krankheiten, und nicht zum mindesten für die Behandlung der Lues, einstweilen überhaupt noch nicht abzusehen ist.

1. Die Wirkung der physikalischen Therapie bei der Behandlung der Syphilis.

Die physikalische Therapie der Lues unterstützt die spezifische Behandlung und ermöglicht unter Umständen sogar erst ihre Wirkung.

Die physikalische Therapie dient zur *Roborierung des Körpers*. Sie macht ihn widerstandsfähiger und geeigneter, sich schädigender Momente zu entledigen. Abhärtung durch physikalische Mittel wird von den Menschen je nach Geschmack und Vermögen durch Sport, Gymnastik, Hydrotherapie, Reisen reichlich betrieben. Selbst unachtsame Anwendung dieser Faktoren ist meist den Menschen bekömmlich, weil der Organismus für solche mit Luftwechsel, Bewegung, Hautreizen verbundene Einwirkungen sehr anpassungsfähig ist, *nicht* weil diese Erholungsmaßnahmen, ärztlich ausgedrückt, diese Heilmittel, harmlos sind. GOLDSCHIEDER hat darauf hingewiesen, daß wir es mit sehr differenten Mitteln zu tun haben, die für den Organismus eine Belastung bedeuten. Namentlich, wenn wir sie bei älteren oder gar *kranken* Individuen ärztlich verwenden wollen, müssen wir sie genau kennen und auf das sorgfältigste dosieren. Je eingreifender und damit auch unter Umständen wirkungsvoller die Maßnahmen sind, desto leichter kann auch statt der Roborierung durch Überbelastung eine Schwächung eintreten.

Die Abhärtung und Kräftigung des Körpers geht Hand in Hand mit der *Erfrischung der Psyche*. Das Gefühl der Behaglichkeit, das der Mensch z. B. nach Schwitzprozeduren und Bädern hat, ist ein wertvoller therapeutischer Faktor und ein Indicator für den Wert und die Güte unserer Verordnung. Das gleiche gilt für die Badeorte. Klima, Licht, Luft, Landschaftsbilder wirken erfrischend, anregend oder beruhigend. Die Annehmlichkeit des Kohlensäurebades, der Geschmack des Salzbades, der Geruch von Erde und Wald geben ein Gefühl von Wohlbehagen, Sauberkeit und Gesundheit. Nicht der geringste Teil der guten Wirkungen von Klima- und Bädereuren kommt auf das Konto der Psyche. Daher müssen auch bei Auswahl dieser Mittel die Psyche, die Veranlagung, die Liebhaberei des Patienten berücksichtigt werden.

Sehr beachtenswert ist die Wirkung der physikalischen Therapie bei Behandlung einer Syphilis in Fällen, in denen eine chronische anderweitige *Erkrankung komplizierend* vorliegt. Hier kann die spezifische Behandlung außerordentlich schwierig werden, und doch muß nach Möglichkeit versucht werden, sie energisch durchzuführen, denn auch das komplizierende Leiden erfordert zu seiner Behandlung dringend die Heilung der Syphilis.

Namentlich in Fällen frischer Lues wird man die physikalische Behandlung vollkommen auf das komplizierende Leiden einstellen können und wird, wenn man dieses bessern kann, günstigere Bedingungen für die Durchführung einer antisiphilitischen Kur bekommen. Man wird aber auch, da die physikalische Behandlung eine unspezifische Behandlung ist, direkt durch die den anderen Leiden angepaßten Heilmethoden geeignete Reize für die Behandlung der Lues

erhalten. Die Reize der physikalischen Mittel bewirken bei der Luestherapie unter anderem, daß geringere Mengen Medikament bedeutendere Wirkungen als größere Mengen ohne dieselben entfalten. Die geeignetste physikalische Therapie für diese Fälle ist die Behandlung in Badeorten. Eine spezifische Kur, die auf keine Weise in der Heimat wirkungsvoll durchführbar war, kann in manchen Fällen im Badeorte vollkommen glatt und erfolgreich verlaufen.

Bäder und Trinkkuren beeinflussen den *Stoffwechsel*. Durch die *Anregung* des *Stoffwechsels*, oder des *Stofftransports* (ARNOLDI) wird eine verstärkte Ausscheidung der bei der Behandlung angewandten Medikamente bewirkt. Dies ist für heiße Bäder, warme oder heiße Schwefelbäder und Heißluftbehandlung schon 1889 von BOROWSKY an TARNOWSKYS Institut nachgewiesen. Der mercurialisierte Körper kann nach Ansicht BOROWSKYS durch jede Form von Hitze vollkommen von seinem Quecksilber befreit werden. Für Lichtbehandlung gilt nach BREIGER dasselbe. Eine nach einer Kur nicht mehr nachweisbare Quecksilberausscheidung tritt durch den Gebrauch der genannten Bäder wieder auf — siehe auch BERESTOWSKYS Beobachtungen an den Schwefelthermen des Kaukasus. Stomatitiden durch Quecksilber und Wismut (PIERRE SALLES) heilen bei ihrer Benutzung schneller. Die Anwendung von Hitze ist ein Präventivmittel, das erlaubt, eine Quecksilberkur bei zu Hydrargismus Disponierten durchzuführen.

Die Verstärkung der Ausscheidung ist bedingt durch *Mobilisierung von Quecksilber*, das im Organismus zurückgehalten wurde. Durch die Mobilisation kann dieses aber auch wieder wirksam werden, und so kann eine Wasserkur eine Syphilis heilen, allerdings nicht durch Wasser, ein Fall, der sicher häufig eingetreten ist und auf dessen Konto viele Heilungsergebnisse der Wasserkuren zu beziehen sein werden (FINGER, MALMSTEN). Die Vorkuren der Hydrotherapeuten — WINTERNITZ und PINGLERS — gehen zum Teil auch von dieser Überlegung aus: Vorhandenes Quecksilber soll zunächst ausgeschieden werden und dabei eventuell seine Wirkung entfalten. Dann erst soll in der Hauptkur neues Quecksilber zugeführt werden.

Wir wissen, daß Quecksilber — und ebenso Arsen und Wismut — zum größten Teil während und schnell nach der Kur ausgeschieden werden, daß aber Reste im Körper zurückbleiben, die zu chronischen Intoxikationen führen können und die für die weitere Behandlung störend sind. Bei Nebenwirkungen hat auch NEISSER die Wichtigkeit der prompten Elimination betont, während ihm sonst die Retention des Quecksilbers ganz wertvoll erschien. Wir halten die retinierten Medikamente mindestens für wirkungslos, meist sogar für schädlich (FINGER). Wir fordern ihre möglichst vollkommene Ausscheidung (TOUTON, F. KISCH u. a.).

Ein sehr wichtiger Faktor bei der Behandlung der Syphilis ist der durch die *physikalische Therapie bedingte Hautreiz* und damit der Einfluß auf das *autonome Nervensystem*.

Die Forschung und die Praxis können sich nicht mit der chemischen Therapie begnügen, da dieselbe wohl die Ansteckungsfähigkeit und damit die Ausbreitung der Syphilis sehr beträchtlich einschränkt, das schon erkrankte Individuum aber nicht mit Sicherheit heilen kann. Man hat sogar behauptet, daß starke chemotherapeutische Behandlung die Abwehrkräfte des Organismus schwäche (FINGER, WILMANN) und dadurch die Syphilis zu einer für Nerven- und Gefäßsystem gefährlichen Krankheit mache, ein Gedankengang, der allerdings unseren wissenschaftlichen und praktischen Erfahrungen zuwiderläuft.

Auf eine Infektion reagiert der Körper mit einer Umstimmung seiner Gewebe, die nach v. PIRQUET mit *Allergie* bezeichnet wird. Die Umstimmung oder die Allergie stellen in letzter Linie teleologisch die Heilbestrebung des Körpers

dar (BLOCH). Es werden dabei Vorgänge ausgelöst, die die krankmachenden Erreger schädigen oder sogar abtöten. Dieser letztere Fall tritt bei der Lues im allgemeinen nicht ein. Die Reaktion, die den Primäraffekt darstellt, genügt nicht, um die Krankheit zu coupieren. Die Syphilis nimmt ihren Fortgang, der sich zunächst durch Auftreten der sekundären Symptome dokumentiert. Das sekundäre Exanthem stellt einen viel mächtigeren allergischen Faktor als der Primäraffekt dar. In seinem Verlauf wird die Weiterentwicklung der Spirochäten unterbrochen. Unter diesem Exanthem tritt eine scheinbare Heilung ein, die Lebewesen verschwinden aus Blut und Organen, und mit ihnen verliert sich der Ausschlag. Reste virulenter Erreger bleiben aber in irgend einer Form im Organismus zurück und breiten sich bei gegebener Gelegenheit wieder aus. Der Körper reagiert abermals mit einem Exanthem, das im allgemeinen weniger intensiv auftritt entsprechend der geringeren Aussaat von Keimen. In späteren Stadien ist die Menge der Erreger sehr klein, die Reaktionskraft des Körpers jedoch unter Umständen sehr groß. Es treten tertiäre Erscheinungen auf. Auch sie sind nicht imstande, die Spirochäten vollkommen auszurotten.

Diese Allergie können wir unterstützen. Geht mit energischen, auf die Ausheilung gerichteten Bemühungen des Organismus eine sachgemäße, spezifisch auf den Erreger gerichtete Therapie Hand in Hand, so müssen wir annehmen, daß wir die besten Chancen zur Heilung der Lues haben. Ohne medikamentöse Therapie wird der Körper nicht mit der Syphilis fertig, ohne energische Bemühungen des Organismus der Krankheit Herr zu werden, werden wir durch Medikamente allein keine Gesundheit erreichen (ZIELER).

Die Tendenz zur Selbstheilung hat zunächst jeder erkrankte Organismus (Allergie). Wie stark diese aber ist, können wir nicht beurteilen, sie kann unter Umständen völlig mangelhaft sein. Wir werden sie also besonders beachten und durch unsere Therapie unterstützen.

Die Anregung der Reaktionsfähigkeit des Organismus wird zunächst naturgemäß durch jede sachgemäße Tonisierung erreicht. Diät, Sport, Klimawechsel, Höhen- und Seeklima, Bäder sind die großen Mittel, mit denen wir den Organismus auffrischen, den Stoffwechsel neu beleben. Neben dieser allgemeinen Roborierung unterstützen wir die Heilungsbestrebungen durch die unspezifische Reiztherapie. Diese kann durch parenterale Eiweißtherapie, Fiebertherapie oder Hautreiztherapie durchgeführt werden, die wahrscheinlich nur äußerlich und in der Energie ihrer Wirkung verschiedene Behandlungsmethoden sind. Bäder, Klima, Sport sind aber Hautreizmittel. Nach GÉRONNE, SCHÖBER, ZIMMER, FAVARGER, MALIVA, VOLLMER u. a. ist die Wirkung der parenteralen Eiweißtherapie und der Bädertherapie, also der Hautreize, dieselbe, nach STAEHELIN ebenso die Höhenklimas. (Das dabei fehlende Auftreten von Leukocytose erklärt er sich durch die viel langsamere und gleichmäßigere Wirkung des Höhenklimas). Nach STAHL, STAHL und SCHMEGG, STAHL und BAHN haben wir es mit einer Einwirkung auf das autonome Nervensystem zu tun. Hierbei macht sich Vagotonisierung besonders geltend. Von ihnen sind untersucht worden Fichtennadel-, Voll-, Kohlensäure-, Jod-, Licht- und Vierzellenbäder. Überall erhielten sie dieselben Resultate. Nach E. F. MÜLLER führen parasymphatische Impulse zu Erweiterung der Gefäße in einem Entzündungsgebiet und zu Anreicherung der Leukocyten im Gebiete dieser Gefäßerweiterung.

Den eindeutigsten Erfolg einer unspezifischen Behandlung auf eine syphilitische Erkrankung haben wir in der Behandlung der Paralyse durch Impfmalaria. Daß auch die Malariabehandlung in die Gruppe der oben genannten, gleich den Hautreizen wirkenden, unspezifischen Heilmittel gehört, müssen wir zunächst annehmen.

Nach WAGNER-JAUREGG reichen Versuche der Paralysebehandlung mit Natrium nucleicum und mit Tuberkulin auf das Jahr 1890 zurück, dann wurden Versuche mit Milchinjektionen, Vaccinen usw. gemacht. Seit dem Jahre 1900 wurde das kombinierte spezifisch-unspezifische Verfahren angewandt, z. B. Tuberkulin und Quecksilberkur; bei diesen Versuchen, die über Jahre fortgesetzt wurden, erwiesen sich die Proteinkörper als am wenigsten wirksam, bessere Erfolge wurden mit Tuberkulin und Vaccinen erreicht. Die Erfahrung, daß auffallende Besserungen der Paralyse bei akuten fieberhaften Infektionskrankheiten beobachtet wurden, drängte aber zu ihrer therapeutischen Anwendung. Im Jahre 1917 wurde von WAGNER-JAUREGG die Behandlung mit Einimpfung von *Malaria* unternommen, die zu den bekannten auffallenden Erfolgen führte. So konnte NONNE im Jahre 1926 berichten, daß er bei Kombination von spezifischer Behandlung mit *Malaria* in 25—30% Heilung der Paralyse erzielt hat.

Auch zur Behandlung der Lues wurde die parenterale Eiweiß- und Fiebertherapie herangezogen. E. FINGER wandte in dem Bestreben, neben der spezifischen Kur die Selbstheilungstendenz des Organismus anzuregen, um die schweren Nerven- und Gefäßkrankheiten im Verlauf der Lues zu beschränken, das Luetin an. KYRLE kam durch seine Untersuchungen zu den Resultaten, daß Fieber bei der Behandlung der Lues die Menge der spezifischen Antisyphilitica einzuschränken erlaubte und harnäckige Wa.R. negativ machte. Allerdings darf man die Einschränkung des Antisyphiliticums nur mit großer Vorsicht bei gleichzeitiger Beobachtung der Leukozytenzahl — also auch nur bei „guten Reagierern“ (KYRLE, CLODI und MATUSCHKA) — vornehmen, da auf der anderen Seite bei vermindertem Quecksilber und parenteraler Milchinjektion KYRLE bei 6 Fällen viermal schwere Meningorezidive beobachtete. Er stellte die Forderung auf: „Wenn wir durch biologische Änderung im Gewebe Virus mobilisieren, so müssen wir auch alle Bestrebungen darauf richten, letzteres durch energische spezifische Behandlung zu vernichten.“ Neben parenteralem Eiweiß hatte er auch gute Resultate mit Mirion. Im Jahre 1924 berichtete er über seine Resultate mit Malariabehandlung der Lues, mit der er „überraschende“ Erfolge erzielte und die er als die stärkste Form der Auswirkung der unspezifischen Therapie bezeichnete. Die Darstellung der parenteralen Eiweißtherapie gehört zu dem von PERUTZ bearbeiteten Abschnitt (siehe diesen Band S. 811).

Zur Malariabehandlung der Lues haben sich zunächst nur wenige Praktiker anschließen können (BERING, SCHERBER, E. HOFFMANN, v. BERDE u. a.). Die parenterale Eiweißtherapie wird dagegen vielfach ganz systematisch neben der spezifischen Therapie angewandt. Ich erwähnte oben schon E. FINGER und zitiere hier noch folgende Autoren: AHLSEDE, BARLE, OLIN, GREENBAUM und WRIGHT, AUERBACH, SALOMON, NONNE und RUNGE.

Durch Fieber und Hautreiz wirken vielleicht auch auf den Verlauf der Syphilis die toxischen Exantheme (Salvarsan, Quecksilber — BUSCHKE und FREYMAN, RITTER und MOOSBACH) und die akuten fieberhaften Krankheiten und infektiösen Exantheme (außer *Malaria*: Scharlach, Flecktyphus, Pneumonie, Erysipel usw. — I. LÖWY, BOGROW, VAICUSKA, STÜCKGOLD, MATTAUSCHEK und PILCZ, viele Beobachtungen zurückreichend bis 1870 — NONNE), wenngleich die kluge und sachliche Kritik von KLEINSCHMIDT und BUSCHKEs Erwiderung keineswegs übergangen werden sollen, hier aber nur erwähnt werden können.

Die exakte Erforschung der Wirkung der physikalischen Therapie bei der Syphilis steht erst in ihrem Anfang. Zu einem Ausbau und einer Verwendung gehört aber auch die Erkenntnis der physikalischen Methoden und ihrer Wirkung. Diese will ich jetzt skizzieren.

2. Die Mittel der physikalischen Therapie.

a) Schwitzprozeduren und Hitzebehandlung.

Schwitzprozeduren wurden schon von GRÜNBECK Ende des 15. Jahrhunderts zur Syphilisbehandlung herangezogen (PROKSCH) und sind in den folgenden Zeiten viel angewandt worden. PRIESSNITZ hat sie später in sachgemäßer Weise mit hydrotherapeutischen Maßnahmen kombiniert und dadurch gleichzeitig robrierende Reaktionen erzielt. Hierauf komme ich zurück. Schwitzprozeduren können durch feuchte Hitze in Dampfbädern oder heißen Wasserbädern, durch trockene Hitze in elektrischen Lichtbädern oder mit primitiveren Heißluftapparaten vorgenommen werden. Ferner werden heiße Sandbäder verwandt und Kuren mit diaphoretischen Mitteln, unter denen die Kur mit ZITTMANNs Dekokt die gebräuchlichste ist.

Schwitzprozeduren durch *feuchte Hitze* sind als die eingreifendsten zu betrachten, da die Feuchtigkeit der Umgebung eine Abkühlung der Haut durch die Schweißverdunstung verhindert. Ihre Wirkung besteht nach LAQUEUR in einer intensiven Steigerung der Stoffwechselvorgänge und Änderung der Zirkulation im Sinne einer energischeren Durchblutung der Organe, in Pulsbeschleunigung, Blutdruckerhöhung usw. Dadurch kommt es, wie man annimmt, zu einer Entgiftung des Organismus, nach NAGELSCHMIDT wahrscheinlich auch zu einer Anregung der Abwehrvorrichtungen gegenüber Infektionen. Diese Prozeduren kommen nur für robuste Individuen mit gutem Herzen und in gutem Ernährungszustand in Frage. Sie wirken im allgemeinen appetitvermindernd (F. A. HOFFMANN). Milder sind die *Heißluftbäder*, allerdings muß man Bäder verwenden, bei denen sich der Kopf außerhalb des Heißlufttraumes befindet. Durch das römisch-irische Bad wird ebenfalls eine starke Wärmestauung hervorgerufen, und zwar durch höhere Temperaturen als bei den römisch-russischen Bädern. Die *Sandbäder*, die NAGELSCHMIDT eingehend beschreibt, sind eingreifende Prozeduren, die aber durch die Möglichkeit der Anpassung an den einzelnen Fall, z. B. durch die Größe der vom Sand bedeckten Körperfläche, die Widerstandskraft des Herzens, den Blutdruck usw. in hohem Maße zu berücksichtigen gestatten. Nach NAGELSCHMIDT erreicht die Wärmestauung höchstens $\frac{1}{2}$ Grad. Der ganze Körper ist nach dem Sandbade krebssrot, die Diaphorese eine starke. E. SCHACHT (Assuan) teilt mir mit, daß die Nubier im Sudan die Syphilis so behandeln, daß sie den Kranken für 2–3 Tage in den heißen Wüstensand eingraben und ihm Kräutertee zu trinken geben.

Häufig werden Schwitzprozeduren mittels interner Therapie durchgeführt, und zwar wählt man bei der Luesbehandlung meist das geringe Mengen Quecksilber enthaltende ZITTMANNsche Dekokt (siehe die Abhandlung von PERUTZ in diesem Bande).

Die *Hitzeinwirkung* auf die Syphilis bespricht MAURIAC eingehend. Er empfiehlt sie für schwere, immer rezidivierende Fälle. Er stützt sich auf die Arbeiten aus TARNOWSKYS Institut und führt für Allgemeinbehandlung mit Hitze die Arbeiten von BOROWSKY an: Heiße Bäder und heiße Luft vergrößern die Ausscheidung des Quecksilbers durch den Urin. Sie können den mercurialisierten Körper vollkommen vom Quecksilber befreien. Nach BOROWSKY sind heiße Luftbäder, die die Ausscheidung des Quecksilbers auch durch die Schweißdrüsen bewirken sollen, allen anderen Bademethoden überlegen. Eine gleichzeitige Behandlung der Syphilis mit Quecksilber und Hitze mache eine Kur wirksamer als Quecksilberbehandlung allein. Hitzebehandlung allein aber (1–2 Bäder täglich 14 Tage lang) konnte keine vollkommene Heilung ergeben. Betreffs der lokalen Hitzewirkung erwähnt MAURIAC die Arbeit von KALASHNIKOFF (TARNOWSKYS Institut): Luetische Läsionen aller Stadien verschwinden durch Hitze von 47,2–47,7 Grad schneller (!) als durch Quecksilberbehandlung. Beide kombiniert wirken am schnellsten. Bei Rezidiven wurden mit Hitze behandelte Stellen weniger ergriffen als andere Stellen. Bei Eruptionen bleiben Bezirke, auf die lokal Hitze eingewirkt hat, oft frei von Exanthem (PERUTZ). WEICHBRODT und JAHNEL brachten Hodensyphilis bei Kaninchen, die wiederholt auf 43 Grad Körpertemperatur im Thermostaten erhitzt wurden, zur Abheilung. SCHAMBERG heilte luetische Primäraffekte bei Kaninchen in 14 Tagen, deren Körpertemperatur täglich durch heiße Bäder von $\frac{1}{4}$ Stunde Dauer um 5–6 Grad erhöht wurde. Reagensglasversuche ergaben, daß die Motilität der Spirochäten nach einer Erwärmung von 6 Stunden auf 41 Grad ganz aufhörte. Auch FRAZIER erhielt vereinzelt Heilung der Kaninchensyphilis durch heiße Bäder und langsameren Verlauf der Menschensyphilis bei Gebrauch von Bädern

von 42 Grad, die die Körpertemperatur auf 39,5—41,5 Grad zu erhöhen imstande sind. Die Dauer dieser Bäder betrug 20 Minuten.

Bei schwer beeinflussbaren Fällen und Formen von Augenlues ist die Hitzebehandlung üblich. ITERSHEIMER gibt an, daß bei Erkrankung eines Auges eine energische Quecksilber-Salvarsankur das zweite Auge nicht vor späterer Erkrankung sicher bewahrt. Neben der spezifischen Behandlung soll mit Roborantien, Schwitzkuren, subconjunctivalen NaCl-Injektionen, Milchinjektionen (L. MÜLLER, zitiert nach ITERSHEIMER) und Bierscher Stauung behandelt werden. Bei gleichzeitig bestehender Tuberkulose empfiehlt er eine Tuberkulinkur, die seiner Erfahrung nach das Allgemeinbefinden hebt und den schleppenden Verlauf der Hornhautentzündung günstig beeinflusst. DIMMER empfiehlt bei Keratitis interstitialis die lokale Anwendung von heißem Wasserdampf, eventuell mit Zusatz von Sublimat.

b) Hydrotherapie.

Wasser bei äußerer Anwendung wirkt nach MATTHES in dreifacher Form als mechanischer, chemischer und thermischer Reiz. Bei Anwendung der Hydrotherapie haben wir es in der Hauptsache mit dem thermischen Reiz zu tun, in zweiter Linie mit dem mechanischen, während bei den balneotherapeutischen Maßnahmen alle drei Faktoren eine Rolle spielen. Jede Einteilung ist gekünstelt. Schwitzprozeduren und Mineralbäder sind keine von der Hydrotherapie streng getrennten Gebiete.

Betreffs der *physiologischen* Wirkung der Hydrotherapie als thermischen Reizes halte ich mich an LAQUEUR.

Das *kalte Bad* bewirkt zunächst durch Kontraktion der Hautgefäße eine geringe Erhöhung der *Innentemperatur*, die aber bei länger dauernder und intensiver Kälte Wirkung zu einer Herabsetzung der Temperatur führt. Verbindet man das kalte Bad mit Friktionen, so werden die Hautgefäße dilatiert und die Innentemperatur sinkt. Ein *warmes Bad* bewirkt Wärmeabgabe durch Erweiterung der Hautgefäße. Sie wird erschwert, da gleichzeitig vermehrter Schweiß nicht verdunsten kann. So kann es hierbei unter Umständen zu Wärmestauung kommen.

Die *Reizintensität* richtet sich (MATTHES) nach der Entfernung der Temperatur des Wassers von der Indifferenzzone, nach der Schnelligkeit der Temperaturveränderung, nach der Größe der betroffenen Fläche, nach der Empfindlichkeit gegen die Hautreize und scheinbar nach der Dauer des Reizes.

Die Wirkung auf das *Gefäßsystem* bedingt die *Reaktion*. Kälte macht Kontraktion der Hautgefäße und sekundär Dilatation. Dieser Vorgang tritt um so stärker ein, je rascher und intensiver der Kältereiz war. Tritt die Reaktion nicht ein, so verträgt der Körper die hydrotherapeutische Prozedur nicht. Man kann aber ihr Auftreten durch bestimmte Prozeduren unterstützen.

Wärme macht Erweiterung der Hautgefäße, Wärme über 40 Grad vorher kurze Gefäßkontraktion.

Lokal angewandt macht Kälte sowohl wie Wärme gleichsinnige Reaktion der ganzen Körperoberfläche. Die großen *Abdominalgefäße* reagieren *umgekehrt* wie die Hautgefäße. Die Gefäße von *Gehirn, Niere* und *Milz* reagieren konsensuell der Haut.

Kälte verlangsamt, Wärme beschleunigt die *Pulsfrequenz*. Kälte tonisiert das *Herz*, Wärme macht es schlaff. Kalte Bäder erhöhen den *Blutdruck*, der sich bei der reaktiven Gefäßerweiterung senkt. Indifferente Duschen wirken bei geringem Druck blutdrucksenkend.

Wärme von 37—40 Grad setzt nach anfänglicher Erhöhung den Blutdruck herab. Je weiter vom Indifferenzpunkt, desto länger dauert die initiale Blutdruckerhöhung.

Hitzeprozeduren steigern die *Herzarbeit* beträchtlich, namentlich die Zahl der Herzkontraktionen. Mechanischer Reiz erhöht dabei noch die Ansprüche an das Herz.

Der *respiratorische Stoffwechsel* wird durch intensive Kälteprozeduren erhöht, mechanische Reize wirken in demselben Sinne.

Nur sehr intensive, länger dauernde Kälteprozeduren machen Vermehrung der *Zersetzung stickstoffhaltiger Substanzen*. Bei den üblichen kalten hydriatischen Prozeduren (z. B. Halbbädern) werden die stickstoffhaltigen Substanzen besser ausgenutzt, ihr *Abbau* ist ausgiebiger! Daneben wird die Nierenzirkulation angeregt.

Führt Wärmewirkung zur Erhöhung der Körpertemperatur, so werden die *Oxydationen erhöht*, zunächst die der stickstofffreien Substanzen, dann aber auch die des Eiweißes. Gleichzeitiger Hautreiz erhöht dabei die Stoffwechselwirkung.

Täglich applizierte Heißluft- oder Dampfkastenbäder erhöhen die Zahl der roten Zellen im Gesamtblut. Kälte und Wärme lokal machen mäßige Vermehrung der *Leukocyten*.

Die Wirkung der heißen Maßnahmen auf *Entzündungsprozesse* tritt weniger durch die Leukocytose ein als durch die Vermehrung der baktericid wirkenden Lymphe durch das Blut. (Hier kann ich LAQUEUR nicht ganz folgen.)

Der Einfluß auf die *Sekretionen* tritt vor allem an den Schweißdrüsen hervor. Das Schwitzbad macht starke Anregung der Zirkulation und damit Strömung in den Lymphbahnen, was von besonderer Bedeutung für die *Resorption* pathologischer *Exsudate* und für die *Ausscheidung* pathologischer *Produkte* ist.

Die *Harnsekretion* wird durch alle blutdrucksteigernden Maßnahmen vermehrt, doch bei gesunder Zirkulation nur zeitweise, ohne Vermehrung der 24stündigen Harnmenge.

Die *Gallenabsonderung* wird vermehrt durch inneren Gebrauch von heißem Wasser und durch heiße Bäder.

Die *Sensibilität der Hautnerven* wird erhöht durch kurze Kälte- und Wärmeeinwirkungen, während lange Einwirkungen sie herabsetzen. Nach GOLDSCHIEDER hemmt die Erregung der Wärmernerven die Reizung der Schmerzernerven.

Kurze Kälteapplikation kräftigt die Funktion der *peripheren Nerven*, erhöht die Erregbarkeit der Reflexbahnen, macht ein Gefühl der Erfrischung und Kräftigung, während Wärme beruhigend einwirkt, Ermüdung befördernd. Dagegen wird durch intensive Wärme die allgemeine Erregbarkeit erhöht.

Kurze Kälteeinwirkung erhöht die *Muskelleistung*, namentlich bei gleichzeitigen mechanischen Einwirkungen. Kurze Hitze beseitigt die Ermüdung. Indifferente Wärme setzt die Muskelkraft herab. Sehr kalte Bäder schwächen namentlich anämische Individuen.

Die *glatte Muskulatur* (Magendarmtrakt) wird durch kurze Kälteapplikation erregt, durch länger dauernde Wärme beruhigt.

Kälte macht *tiefe Inspiration* und lange *Expiration*. Länger dauernd vertieft sie die Atmung. Intensivere Wärme macht ebenfalls zunächst tiefe Inspiration, dann frequente oberflächliche Atmung. Indifferente beruhigende Prozeduren können die Atmung verlangsamen.

Mechanisch benutzt man den Wasserdruck, indem man den Wasserauftrieb verwendet zu Bewegungsübungen in den sog. kinetotherapeutischen Bädern (v. LEYDEN und GOLDSCHIEDER). —

Der Gebrauch von *Bädern* bei der Therapie der *Lues* reicht weit zurück. Um 1500 behauptet PINTOR, daß warme Bäder die Heilung der Lues befördern und daß Kaltwasserkuren unzuweckmäßig wären.

Zunächst hat man die Hydrotherapie in der Hauptsache zu Schwitzprozeduren herangezogen. Dann hat PRIESSNITZ, als reiner Antimercurialist die Schwitzprozeduren mit Kaltwasserbehandlung kombiniert. Sein objektiv denkender Schüler PINGLER hat neben energischer Wasserbehandlung die Quecksilberbehandlung herangezogen und uns so eine noch heute verwendbare Hydrotherapie der Syphilis geschaffen. Die früher immer breit erörterte Frage (PINGLER, WINTERNITZ, JULIUS MÜLLER), ob die Effloreszenzen der Syphilis bei der Wasserbehandlung allein abheilen können, interessiert den Arzt bei der heutigen Kenntnis der Krankheit nicht mehr. Auch die Diagnose wurde von PRIESSNITZ z. B. gar nicht exakt gestellt. Ich kann diesen Punkt hier übergehen (s. a. S. 840).

Die Wirkung der Hydrotherapie auf die Syphilis müssen wir aus der Wirkung der Hydrotherapie auf den Organismus, wie ich sie oben kurz geschildert habe, ableiten. Bei Auftreten bestimmter Symptome, die hydrotherapeutisch anzugreifen sind, wird die Wahl der Methode nicht schwer sein. Wollen wir die Hydrotherapie als allgemeinen Reiz verwenden, so ist sie auch dazu hervorragend geeignet. Die Kuren, wie sie WINTERNITZ und PINGLER angewandt haben, sind wertvoll zu kennen, gehe deshalb näher auf sie ein.

W. WINTERNITZ stellte seine kombinierte Kur mit Quecksilber und Hydrotherapie nach dem Gesichtspunkte auf, daß die Hydrotherapie die Hautfunktion anregen soll, Harnstoff und Schweiß sollen energisch ausgeschieden

werden, Stoffwechsel und Ausscheidung der Stoffwechselprodukte gefördert werden. Komplikationen werden durch die Hydrotherapie gleichzeitig mitbehandelt. Der Körper wird tonisiert und für die Einwirkung der Medikamente empfänglicher, so daß man mit viel *kleineren Dosen* Quecksilber bei einer wirk-samen Kur auskommt, als ohne Hydrotherapie. Salivation beobachtet man dabei nur selten.

WINTERNITZ ließ die Patienten eine Vorkur machen, die aus kräftigen thermischen und mechanischen Reizen, erweichenden, blähenden, macerierenden, erwärmenden Prozeduren bestand. Bei der Hauptkur spielten die Schwitzprozeduren die Hauptrolle, die jeden zweiten oder dritten Tag vorgenommen wurden, wenn sie nicht durch verminderten Kräftezustand des Organismus sich verboten. Hierbei wurde entweder die Wärmeabgabe verhindert, als eingreifendstes Verfahren durch die Kotzeinpackung, oder es wurde durch Alkohol- oder Wasserdampfbäder Wärme zugeführt. Jede schweißregende Prozedur mußte mit einer wärmeentziehenden Prozedur abgeschlossen werden. Um lebhaftere Reaktionen zu erzielen, wurden kurz niedrige Temperaturen mit mechanischen Reizen verwandt. Während der Kur wurde eine mäßig entziehende Diät eingehalten und die Wasserzufuhr genau geregelt. Die spezifische Behandlung wurde gleichzeitig durchgeführt. „Große Körpergewichtsschwankungen deuten darauf hin, daß die Rückbildung und Anbildung nicht nur das Zirkulations-, sondern auch das stabilere Organeiweiß betreffen dürfte. Ist nun das syphilitische Virus, wie es scheint, mit dem Organeiweiß in Verbindung, so wird es bei den so sehr gesteigerten Ausscheidungen, vielleicht mit diesen, rascher den Organismus verlassen“ (WINTERNITZ).

PINGLER ging von der Vorstellung aus, daß das Wasser alle Wege freimachen soll und die syphilitischen Indurationen, die sich dem Eindringen des Quecksilbers entgegenstellen, lockern und resorbieren soll. Neben Hydrotherapie verlangte er sportliche Betätigung, namentlich Bergsteigen, bei sparsamer, an plastischen Stoffen armer Nahrung. Ferner ließ er eine Massage der Drüsentumoren ausüben. Jod und Quecksilber bleiben nach seiner Ansicht durch das Wasser lange wirkungsfähig und werden dann prompt ausgeschieden. Zur „Lockerung der Indurationen“ machte PINGLER eine Vorkur, bestehend aus kühlen Halb- und Sitzbädern bei karger Diät. Hierbei kamen die Kranken schnell herunter. Dann begann die Hauptkur. Sie bestand in Diät, Quecksilberinunktionen und Bädern. Bei der Kur verfolgte er das Prinzip, mit möglichst wenig Hg auszukommen. Es wurde mit kleinen Dosen geschmiert, bis eine Wirkung eintrat, dann wurde Quecksilber ausgesetzt und gebadet, bis die Wirkung aufhörte. Darauf begannen wieder Inunktionen. PINGLER verlangte aber, daß *lange* Quecksilber angewandt würde. An diese Hauptkur sollte sich eine Nachkur schließen, die in kühlen Bädern und möglichst knapper vegetarischer Diät bestand. Als Bäder dienten namentlich Halbbäder, denen in der Anstalt nasse Einpackungen vorausgeschickt wurden. Als Ersatz konnte auch das Sitzbad verwandt werden. Bei beiden Arten von Bädern ließ er ständig *frottieren*.

Geschwüre in Mund und Rachen wurden mit frischem Wasser, eventuell mit HgCl₂-Zusatz, gereinigt, Genitalgeschwüre und Bubonen mit täglich drei Sitzbädern von 16–18° und feuchten Kompressen behandelt.

Die Behandlung wurde sehr individualisiert. Um Quecksilber- oder Jodschädigungen von syphilitischen Prozessen zu unterscheiden, wurde zunächst während der Vorkur nicht mit Quecksilber behandelt. Bei chronischen Syphilitikern wurden auch später Medikamente besonders vorsichtig verordnet. Lag Syphilis gleichzeitig mit Quecksilberintoxikation vor, so wendete er nur die Wasserkur an, das durch dieselbe *mobilisierte* Quecksilber genügte zur *Heilung*. In der Mobilisierung des Syphilisvirus sah er den Grund für die Wirksamkeit der kombinierten Hg-Wasserkur, und sie war für ihn von hohem Wert als diagnostisches Reagens betr. Heilung einer Lues. Er ging so weit, daß er, wenn zwei volle Kuren bei ihm gemacht waren und zwischen den Kuren syphilitische Symptome nicht mehr aufgetreten waren, den Heiratskonsens gab.

Hydrotherapie muß in Kombination mit der chemischen Therapie verwandt werden, um die Konstitution der Kranken zu kräftigen, um sie resistenter gegen jede Art von Einwirkung zu machen. Man verordnet dazu kühle Duschen, kalte Abreibungen und Schwimmbäder, deren Dosierung entgegen dem allgemeinen Brauch, namentlich in vorgerückterem Alter, besondere Beachtung geschenkt werden muß. Soll das Hauptaugenmerk auf die Ausscheidung der Medikamente gerichtet sein, will man ihre unnötig lange Retention im Körper verhindern, so verwendet man heiße Bäder mit nachträglichen Schwitzprozeduren, namentlich russisch-römische Bäder, bei denen mit heißem Wasser, Schwitzen, Massieren ein nachträgliches kaltes Bad verbunden wird als tonisierende

Maßnahme für die Haut und eine Liegezeit, um eine Überanstrengung des Körpers zu vermeiden. Will man erweichend auf syphilitische Indurationen oder auf Infiltrate nach Injektionen einwirken, kann man statt der heißen Ganzbäder auch Lokalbäder, z. B. Sitzbäder, verordnen, die man vor dem Schlafengehen nehmen läßt und bei denen man ohne Abtrocknen ins Badetuch eingehüllt, im Bett nachschwitzen läßt. Stärkere Hautreize regen die Heilungsbestrebung des Körpers an. Wir brauchen sie in den Fällen, die gegen chemische Behandlung resistent sind, bei denen Drüsenschwellungen oder positive Wassermannreaktion nicht schwinden wollen, und bei Erkrankungen der Sinnesorgane oder des Nervensystems. Sie werden erreicht durch Kombination der oben erwähnten Behandlungen mit Frottierungen oder durch Zusätze zum Badewasser, womit wir schon das Gebiet der Balneologie streifen.

SADGER (Wien-Gräfenberg), der über eine große Erfahrung verfügt, hebt die Vorteile der Hg-Wasserbehandlung zusammenfassend hervor.

MAURIAC empfiehlt die Hydrotherapie als unterstützende Behandlung bei Gehirn-, Rückenmark-, Nervenkrankheiten und besonders bei Anämien.

Arteritische Insulte im Gehirn werden zunächst wie Apoplexien behandelt (NONNE). Dann zieht man spezifische Kuren heran und zur Besserung der Folgen der Nekrosen im Gehirn Hydrotherapie und andere physikalische Maßnahmen. Hierbei spielt neben der thermischen die mechanische Wirkung des Wassers eine Hauptrolle.

NONNE verlangt bei *Syphilis des Nervensystems* besonders auf Kräftigung des Nervensystems gerichtete Maßnahmen: Hygiene des Organismus, robrierende Hydrotherapie, kräftige Kost, Enthaltbarkeit von sog. Anregungsmitteln und geistiger Anstrengung. Unterstützend behandelt er mit Licht, Luft, Sonne.

Zu hydrotherapeutischen Maßnahmen bei *Tabes* bedient sich RIEDER der Halbbäder mit höheren Anfangstemperaturen, die mehr beruhigend wirken, kurz dauernder kühler Abreibungen, wenn erfrischende Wirkungen bei kräftigen vollblütigen Kranken auf das Zentralnervensystem durch Erregung der Hautnerven erstrebt werden. STINTZING verwendet prolongierte laue Vollbäder ohne nachfolgende thermische oder mechanische Reize zur Beruhigung, namentlich bei Schmerzen der Tabiker (ebenso STRASSER, KREBS, TOBIAS). Bei Folgezuständen von zentralen Lähmungen und lanzinierenden Schmerzen bei *Tabes* gebraucht LAQUEUR die Duschmassage, für die Aachen, in Frankreich Aix-les-Bains einen besonderen Ruf genießen. Zur Behandlung von schlaffen und spastischen *Lähmungen* bei *Tabes* und *Syphilis des Zentralnervensystems* wird man die „kinetotherapeutische“ Wirkung der Bäder heranziehen.

c) Klima.

Während die Hydrotherapie und die Balneotherapie viel und schon lange Zeit zur Behandlung der *Syphilis* herangezogen sind, ist die Klimatotherapie bis jetzt im ganzen weniger beachtet worden, rückt aber zur Zeit wegen der damit in Verbindung stehenden Fragen in den Brennpunkt des Interesses.

Der Einfluß des Klimas auf den Organismus besteht in der Hauptsache in seiner Wirkung auf das vegetative Nervensystem und die endokrinen Drüsen, und zwar über psycho-vegetative und sensitiv-vegetative Reflexe (GLASER). Klimareize sind also auch unspezifische Reize, die über das vegetative System den Gesamtorganismus beeinflussen (siehe oben S. 841). Sie wirken durch Veränderung des Atmungsmechanismus, Veränderung des Gefäßtonus, sowohl der Hautgefäße als der großen Gefäße und damit Änderung der Blutverteilung, der Blutströmung, des Blutdrucks und der Herzarbeit (A. LOEWY). Auch die

Stoffwechselwirkungen sind nach GLASER auf Reizung des vegetativen Stoffwechselzentrums zu beziehen.

Die Physiologie des Klimas ist äußerst reichhaltig und kompliziert. Ich glaube nicht, daß eine kurze Übersicht hier wertvoll sein kann. Zum Studium der Verhältnisse verweise ich auf die spezielle Literatur, in erster Linie auf die zusammenfassenden Arbeiten von A. LOEWY, NEUBERG und PINCUSSEN, F. MÜLLER und B. BERLINER.

So können wir uns sofort der Syphilis zuwenden.

Gibt es ein für die Lues günstiges oder ungünstiges Klima?

Die Syphilis ist auf der ganzen Erde in allen Klimaten heimisch, doch zeigen sich Differenzen in ihrem Verlauf in verschiedenen Gegenden. Diese zu kennen erscheint mir wichtig, um sie unter Umständen therapeutisch verwenden zu können.

Jede Anregung des Körpers, also auch jeder Klimawechsel, der für den Organismus kräftigend und erholend ist, unterstützt selbstverständlich unsere Syphilisbehandlung. Daß Fälle von schwerer gummöser Lues, die gegen anti-syphilitische Behandlung refraktär sind, nach einem Aufenthalt in Wald- und Gebirgsgegend (PELON) bei erneuter spezifischer Kur ohne weiteres heilen, haben wir alle beobachtet. Doch wird niemand behaupten, daß speziell das Waldklima nun besonders segensreich für Luetiker sei. Ebenso gute Erfolge wird ein Wüstenklima, ein Seeklima, ein Hochgebirgsklima ausüben können, wenn dasselbe überhaupt für den betreffenden Patienten ein übendes, unter Umständen auch schonendes Klima ist, jedenfalls aber kein unbekömmliches. Auch letzteres kann manchmal durch seine Nachwirkung sehr heilsam sein, doch kann man sich auf Nachwirkung eines Klimas nur einlassen bei ganz besonderer Kenntnis desselben betreffs seiner Wirkungsart, eine Kenntnis, die Ärzte einer bestimmten Gegend oder bestimmter Badeorte öfter besitzen. An und für sich gilt als Regel, daß man bei Unverträglichkeit eines Klimas die Klimakur abbrechen lassen muß.

Die Persönlichkeit des Patienten muß für die Wahl des Klimas ausschlaggebend sein. HELLPACHS Einteilung in Wärmenaturen, Kältenaturen, Kontrastnaturen und Ausgleichsnaturen kann uns dabei zu Hilfe kommen, ebenso die Studien über die Klimawirkung. DETERMANN sagt in seiner Abhandlung über das Wüstenklima, daß konstitutionelle Momente vielmehr entscheidend sind für die Wahl eines Klimas als der Name einer Krankheit. Eventuell kann bei Berücksichtigung der Persönlichkeit die Wahl durch komplizierende Krankheiten bestimmt werden.

Besonderer Besprechung bedürfen aber, wegen eventuell ungünstiger Einwirkung auf die Syphilis das Tropenklima, wegen unter Umständen günstiger Faktoren das Wüstenklima und das Hochgebirgsklima.

Im Jahre 1902 hat SCHEUBE betreffs der warmen Länder an der Hand eigener Beobachtungen, der Literatur und einer brieflichen Rundfrage festgestellt, daß man von einer besonderen tropischen Syphilis nicht sprechen kann, daß der *Ablauf* der *Syphilis* in den *exotischen* Ländern bei *Europäern* im allgemeinen der *gleiche* ist wie in *Europa*. Bei den *Eingeborenen* dagegen pflegt er *rascher* zu sein. Sekundäre Erscheinungen treten zurück, schwere tertiäre Formen werden schon wenige Monate nach der Infektion beobachtet. Man kann dafür die Wärme mit verantwortlich machen, darf aber die hygienischen Verhältnisse vieler exotischer Länder nicht vernachlässigen, auch nicht den Umstand, daß die Eingeborenen meist unbehandelt sind und erst spät in die Hand des weißen Arztes kommen. Zu etwas anderen Resultaten kommt ZUR VERTH. Auch nach ihm ist der Ablauf der Syphilis bei den *Eingeborenen* der Tropen beschleunigt. Sekundäre Symptome treten aber nicht zurück, tertiäre Formen sind trotzdem häufig. Auffallend selten ist die kongenitale Syphilis. Bei *Europäern*

verläuft nach ZUR VERTH die Syphilis im allgemeinen schwerer als in der Heimat, aber nicht schneller. Gehirnerkrankungen, auch Paralyse, sind bei ihnen häufig. Über denselben schweren Verlauf der Syphilis wie in den Tropen, über Bilder von ausgedehnten Zerstörungen berichtet KUCZYNSKI aus Urga in Mittelasien, einem ausgesprochenen Kontinentalklima. Die Lues der Eingeborenen reagiert, wie SCHEUBE selbst in Japan und Andere auch in den Tropen festgestellt haben, sehr prompt auf antisypilitische Behandlung, während die Heilung der Lues in Mittelasien trotz Salvarsanbehandlung den Ärzten recht große Schwierigkeit bereitet (KUCZYNSKI).

Immerhin finden sich bei den Eingeborenen der Tropen recht schwere, mit Narbencontracturen und Mutilation heilende Formen (JEANSELME, französisch Hinterindien), aber *lediglich* Formen von Haut-, Knochen- und Gelenksyphilis, während Schleimhaut, innere Organe und Gefäßsystem (JUNGMANN und HALL) meist ganz verschont bleiben. Nach SCHEUBE werden hingegen in einzelnen exotischen Ländern Aortenerkrankungen auffallend häufig beobachtet, wobei indessen klimatische Faktoren wohl weniger eine bedeutungsvolle Rolle spielen, da sich diese Häufigkeit in Japan und in der Türkei, in Madeira und in Ägypten, in Haiti, im Süden von British Indien und in Brasilien findet, also eigentlich in allen Arten warmer Klimate.

Besonders beachtenswert ist, daß *Tabes* und *Paralyse* in *allen* tropischen und subtropischen Ländern mit ihrer unzivilisierten Bevölkerung, auch bei stark verbreiteter Lues und sehr mangelhafter Behandlung selten vorkommen oder sogar unbekannt sind (SCHEUBE 1902, JEANSELME 1901, v. DUHRING, Kleinasien 1902). Diese Tatsache bleibt auch für die späteren Untersucher bestehen (A. MARIE, Ägypten 1922, LACAPÈRE, Nordafrika 1922, ZUR VERTH und zusammenfassend namentlich SÉZARY 1926. KUCZYNSKI [1926] äußert sich leider nicht über *Tabes* und *Paralyse* in Mittelasien). Allerdings weist SÉZARY nach, daß seit etwa 10 Jahren die Lues bei den exotischen Völkern auch schon anfängt, die Formen der nervösen Lues anzunehmen (ebenso A. MARIE, ZUR VERTH u. a.). SÉZARY zieht daraus den Schluß, daß der Verlauf der Lues durch die Jahrhunderte der ist, daß sie zuerst als floride, nicht neurotrope, namentlich Haut- und Knochenyphilis auftritt, um sich später in eine diskretere, neurotrope Lues zu wandeln. Er macht dafür Immunitätsverhältnisse verantwortlich, ähnlich WILMANNs, der, von derselben Beobachtung ausgehend, anregt, die Beeinträchtigung der Immunität durch unsere spezifische Therapie nicht zu übersehen. Auch WEICHBRODT und MENZE haben sich mit diesen Fragen beschäftigt. ZUR VERTH führt an, daß vielleicht der Umstand einen Einfluß ausübt, daß Gehirnzentren, die bei Europäern durch Paralyse zerstört werden, bei den Eingeborenen zu kümmerlich entwickelt sind. Ferner erwähnt er, daß Andere die Meinung vertreten, daß die der *Tabes* oder der Paralyse verfallenen Individuen mangels sorgfältiger Behandlung schon an schwerer tertiärer Lues vorher zugrunde gehen.

Somit ist nun allerdings zur Zeit über das Thema Klima und Syphilis nichts Exaktes auszusagen. Es verschlingen sich Klimafaktoren, Völkerimmunität, Hygiene, Behandlung zu einem unentwirrbaren Knäuel. Es scheint aber festzustehen, daß der Einfluß des warmen Klimas auf die Behandlung nicht ungünstig ist im Gegensatz zum kontinentalen Klima. Der Einfluß namentlich des trockenen, warmen Klimas jedoch, z. B. des Wüstenklimas von Ägypten auf die Behandlung der Syphilis ist nach übereinstimmenden Angaben der in jenen Ländern praktizierenden Ärzte auffallend günstig (G. HEIM).

Speziell zur Klärung dieses Punktes habe ich mich mit Dr. E. SCHACHT (Baden-Baden, Assuan) in Verbindung gesetzt¹. Aus seinen Angaben aus den

¹ Für die bereitwillige, ausführliche und sachliche Auskunft danke ich Herrn Kollegen SCHACHT an dieser Stelle noch ganz besonders.

Jahren 1924 und 1926 geht hervor, daß im trockenen, heißen Klima, ihm persönlich sind Ägypten und Mesopotamien bekannt, die Syphilis sicher leichter als in Deutschland verläuft im Gegensatz zum feuchten, heißen Klima, und zwar sowohl bei Eingeborenen als bei Europäern. Unter seinem Material von 4000 Patienten in Assuan hat er *keinen* Fall von *Tabes* oder *Paralyse* gesehen, ebensowenig in Bagdad. Im Winter 1923/24 in Assuan hat SCHACHT *keinen* Fall von *tertiärer* Lues gesehen. Frische Fälle heilten unter Salvarsan rapid schnell — dieser relative Begriff bekommt dadurch Wert, daß SCHACHT im Sommer in Baden-Baden praktiziert, also ständig ein Vergleichsmaterial hat —. Lanzinierende Schmerzen verschwinden gewöhnlich in Assuan (siehe auch DETERMANN); eine *Tabes* kommt dort oft zum Stillstand, wie überhaupt refraktäre Fälle, und zwar *allein* (!) durch das Klima, „Hochgebirgsluft und Licht in der Ebene“, Sonne und Trockenheit.

Ich glaube durch diesen Bericht wertvolles Material beizubringen, um der Aufklärung des Problems Klima und Syphilis näherzukommen. Viele Fragen sind noch zu beantworten: Können wir bei charakteristischem Klima praktisch mit bestimmtem Verlaufstypus rechnen, hat der klimatische Faktor auch eine Wirksamkeit auf den Erreger? Exakte Forschungen und Statistiken sind nötig, um diese Fragen zu klären.

Wenden wir uns der Praxis zu. Man verwendet Klimabehandlung zur Erholung nach oder zwischen den Kuren, oder in geeigneten Badeorten auch während der Kuren. Anregend und übend sind das Hochgebirge, die Wüste, die Nord- und Ostsee. Hierhin schickt man Kontrastnaturen mit stabilerem Nervensystem. Schonend sind das Waldklima und das Mittelgebirge, man wählt sie bei Ausgleichsnaturen, die labiler sind. Milde sind namentlich die Ufer der Alpenseen. Im Frühjahr und Herbst die oberitalienischen Seen, im Sommer die nördlichen großen Wasserbecken und nicht zu vergessen die kärntner Seen, die, in den Bergen südlich des Hauptkamms gelegen, uns das Klima dieser Gebirgsseite, ausgeglichen durch die großen Wasserflächen bieten (Millstädter See, 580 m).

Die nördlichen Gestade des Mittelmeers sind klimatisch etwas kontrastreicher. Durch frühes Frühjahr und langen Herbst sind sie wertvoll. Ihr Klima ist im allgemeinen kein so ausgesprochenes Schonungsklima, wie das der oberitalienischen Seen.

Schwer beeinflussbare Lues heilt nach geeigneter Klimakur und nachheriger Wiederaufnahme der Behandlung, eventuell Behandlung in dem geeigneten Klima. Dasselbe gilt für die äußerst schwierigen Fälle mit Kopfschmerzen und anderen funktionellen Symptomen und positivem oder auch negativem Liquor, die jeder energischen Behandlung, die durchaus am Platze ist, durch Unverträglichkeit unserer antisiphilitischen Medikamente trotzen. Bei *organischen Nervenerkrankungen* peripheren und zentralen Ursprungs, „die auf übende Eigenschaften anderer Klimate von vornherein ungünstig ansprechen“, verwendet man das indifferente Niederklima (VAN OORDT), im Winter südliche Kurorte. GLAX läßt in Abbazia lauwarme Seebäder und Einpackungen vornehmen. Bei geeigneten Konstitutionen, wenn äußere Gründe nicht dagegen sprechen, wird man namentlich in inzipienten Fällen von *Tabes Ägypten* (Assuan, Luksor) in Betracht ziehen. Nach KOLLARITZ ist auch das *Hochgebirge* für *Tabes* geeignet. Allerdings sollen hier die Kuren unter Umständen jahrelang fortgesetzt werden, was freilich auch bei anderen Kuren nötig ist. Dabei kommen mitunter vehemente Progressionen vor, die sofortige Unterbrechung der Kur verlangen. Zu große körperliche Schwäche und Ataxie verbieten Höhenkuren von selbst. An sich hält auch STAEHELIN das Hochgebirge nicht für kontraindiziert bei *Tabes*.

d) Bäder.

Die Balneotherapie ist das hervorragendste der physikalischen Mittel der Syphilisbehandlung. Mineralbäder, Klimareize, Ausspannung von Beruf und Umgebung sind ihre wirksamen Faktoren. Hydrotherapeutische und elektro-medizinische Maßnahmen werden im weitesten Maße bei den Kuren herangezogen.

Der Zweck des Lebens im Badeorte ist die Gesundung. Die Lebensführung muß auf dieses Ziel vollkommen eingestellt werden. Die Resultate werden dann Kosten und Entbehrungen reichlich aufwiegen.

Die Balneotherapie als unterstützende Behandlung schafft dem Patienten körperliche Erholung, geistige Abwechslung, seelische Erfrischung. Sie bringt ihn aus der Atmosphäre des Alltags. Sie erneuert und verjüngt durch Pflege des Körpers und seiner Funktionen den Menschen und hilft somit seine Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten erhöhen, sie regt den Stoffwechsel an und verstärkt die Aufnahmefähigkeit für Medikamente. Der durch die Syphilis zerrüttete Allgemeinzustand des Kranken wird durch die Mineralbäderkur wieder hergestellt (DARIER, GOUGEROT, PELON).

NEISSER empfahl die Bäderbehandlung bei Syphilis und äußerte sich dahin, daß zu ihrer Behandlung alle Bäder gleichwertig sind und in allen Stadien der Krankheit anwendbar, daß man die Auswahl der Badeorte im großen und ganzen den Patienten überlassen kann, vorausgesetzt, daß sie Orte wählen, an denen vollkommen sachgemäße Behandlung und Beobachtung gewährleistet sind. Dazu fügen wir die Bedingung, daß sie bei einer Wahl von Orten mit differentem Klima oder differenten Quellen ihre Konstitution genügend berücksichtigen. Wir haben es oben als besonders glücklichen Umstand hervorgehoben, daß wir Badekuren komplizierenden Leiden, wenn solche bestehen, vollkommen anpassen können, und dabei für die Behandlung der Syphilis nur Vorteile haben werden.

Wir ziehen Badeorte in Betracht in Fällen, in denen die Syphilis bei der gewöhnlichen Behandlung nicht ausheilt, in Fällen, in denen eine positive Blut- oder Liquoruntersuchung nicht weichen will oder ständig rezidiert — unter Umständen mag auch die Infektionsquelle zu bestimmten Besorgnissen Veranlassung geben. Des weiteren brauchen wir sie bei Intoleranz gegen unsere spezifischen Antisyphilitica (GOUGEROT, BORY, PELON, C. A. HOFFMANN), kurz immer, wenn wir zur Heilung einer *kräftigen Reaktion des Körpers* bedürfen.

Hierbei hat die Bäderbehandlung die Bedeutung eines Hautreizes, dessen Wirkung bei richtiger Dosierung so bedeutend sein kann, daß wir mit spezifischen Kuren neben hautreizender Bäderbehandlung die besten, ja unerwartete Resultate erzielen können.

Einen beträchtlichen Hautreiz üben die *Schwefelbäder* aus. Namentlich die Schwefelthermen (Aachen, Aix-les-Bains) hat man schon frühzeitig zur balneologischen Behandlung der Lues herangezogen. Ob dabei dem Schwefel chemisch eine besondere Wirkung zukommt, steht nicht fest, nach Ansicht vieler Forscher ist es als wahrscheinlich zu betrachten (ARNOLDI), da Schwefel in den Bädern inhaliert, und durch die Haut resorbiert wird (MALIWA). Jedenfalls glaubt FLEISCHMANN, daß im Blute zirkulierende Hydrosulfitionen Schwefelmethämoglobin bilden, das Ausfall an oxydabler Substanz bedingt und so vielleicht eine Anregung zur Blutneubildung geben kann. Nach MEYER und SCHÜTZ liegen keine Tatsachen vor, die auf eine pharmakologische Wirkung des HS-Ions in den Mengen, in denen es in den Schwefelquellen vorkommt, hinweisen.

MALIWA glaubt einen deutlichen Einfluß des Schwefels auf den intermediären Eiweißstoffwechsel feststellen zu können.

Nach PÉGOT, BAZIN, MAURIAC, DESMOULIÈRES, BERTIER, DARDEL, DESMOULIÈRES und CHATIN, F. KISCH, PELON kommt dem Schwefel in den Schwefelbädern die Eigenschaft zu, im Körper ausfallende, unlösliche Verbindungen von Quecksilberalbuminaten zu verhindern, bzw. sie in Lösung zu bringen. Latentes Quecksilber kommt dort wieder in die Zirkulation, und zwar in dem Maße, daß es sogar als Medikament wirksam werden kann (E. FINGER). Auch die Eigenschaft, latente Lues manifest zu machen (siehe unten Abschnitt 4), schreibt FINGER besonders den Schwefelbädern zu.

Schwefel ist ein Heilmittel bei Anämien (BORY, PELON, GOUGEROT) und Störungen des Ernährungszustandes (PELON), Affektionen, die sich entsprechend ihrer Häufigkeit oft mit Syphilis komplizieren und ihre Heilung erschweren. Namentlich wenn diese Zustände mit der Lues oder der antisypilitischen Behandlung in direkter Beziehung stehen, wird man ganz besonders Schwefelbäder in Betracht ziehen. Denn Schwefel ist auch ein Heilmittel gegen chronische Metallvergiftungen, und bei chronischen Quecksilberintoxikationen sind Schwefelbäder immer das hauptsächlichste Medikament gewesen. In letzter Zeit sind Schwefel und Schwefelbäder gegen Intoxikationen nach Kuren besonders von MOLINÉRY und SPIETHOFF erwähnt worden. SARATEANU kann nach seinen Beobachtungen diese Wirkung der Schwefelbäder allerdings nicht zugeben.

Eine spezifische Wirkung auf die Syphilis kommt dem Schwefel aber nicht zu. Entsprechend der metallentgiftenden Eigenschaft ist die Möglichkeit wiederholt ventiliert worden, daß der Schwefel die Wirkung wenigstens der Quecksilberschmierkur ungünstig beeinträchtigt durch Bildung von unlöslichem Schwefelquecksilber. NEISSER, FINGER, WITNER, BRUCK, BRUHNS stehen auf diesem Standpunkt, den GRABOWSKI, WINCKLER, SCHUSTER angreifen. NEISSER stützt seine Ansicht auf Tierexperimente, SCHUSTER führt seine Beobachtungen bei Patienten an, nach denen bei Kombination von Quecksilberschmierkur mit Aachener Schwefelkochsalzthermalbädern größere Mengen Hg im Urin ausgeschieden wurden als ohne die Schwefelbäder. Jedenfalls wird die Schmierkur in den Bädern in der Hauptsache verwandt (REUMONT, LEDERMANN, JESIONEK). PELON in Luchon gebraucht, wie auch NEISSER empfahl, Injektionen, oder er läßt das Quecksilber innerlich einnehmen. L. WEISS (Eilsen und Wiesbaden) schreibt mir persönlich „Quecksilberinjektionen — im Gegensatz zu Schmierkuren — treten in den Schwefelbädern ganz zurück, weil man eben die Umstimmung des kranken Organismus von der Haut aus anstrebt“ (siehe auch E. HOFFMANN, OELSE, RESCH — Jodseifenfriktionen —). Der Umstand, daß im allgemeinen größere Dosen Hg in den Schwefelbädern vertragen werden und daß selbst bei großen Dosen Hg Salivation und Mundentzündung dort zu den Seltenheiten gehört, was bereits WEIGHAN im 18. Jahrhundert in Barèges beobachtet hat, deutet darauf hin, daß ein Teil des eingeschmierten, eingeatmeten und an den Schleimhäuten ausgeschiedenen Hg durch Schwefel unwirksam und unschädlich gemacht wird; *daß aber die Kur an sich unwirksam wird, davon kann gar keine Rede sein.*

Wir haben in allen Gegenden der Erde reichlich Schwefelquellen, vielfach heiße, starke Schwefelquellen. Ich führe eine Anzahl der bekannteren europäischen Quellen hier an mit der Höhenlage, der Temperatur der warmen Quellen und dem titrierbaren Gesamtschwefel nach HINTZ und GRÜNHUT in alphabetischer Reihenfolge:

Tabelle der Schwefelquellen.

	titrierbarer Ges.-Schwefel g in 1 kg		
<i>Aachen</i> , 175 m	0,024	Kochbrunnen	66,8°.
	0,023	Pockenbrunnchen	39,7°.
	0,008	Kaiserquelle	55°.
	0,006	Rosenquelle	47°.
<i>Aix-les-Thermes</i> , Ariège, 718 m	0,0118	große Schwefelquelle	etwa 60 Quellen v. 22—77,5°. kalt
<i>Allevard</i> , Isère, 465 m	0,035		A. l. b. hat
<i>Amélie les bains</i> , Pyrénées-orien- tales, 276 m	0,0077	Aragoquelle	22 Quellen von 20—61°.
<i>Baden</i> bei Wien, 231 m	0,012	Ursprung	34,8°.
	0,0115	Josefsbad	35,7°.
	0,0114	Frauenbad	35,6°.
	0,0113	Leopoldsbad	32,5°.
	0,011	Johannisbad	32,5°.
	0,010	Peterbad	35,5°.
	0,009	Engelsbad	33,5°.
	0,009	Sauerhofbad	35,5°.
	0,0086	Karolinenbad	34,7°.
	0,008	Peregrinbad	29°.
	0,007	Mariazellerbad	27°.
<i>Barèges</i> , Hautes-Pyrénées, 1250 m	0,019	Tambur	45°.
	0,015	Entrée	Therme
	0,012	neues Bad	kalt
<i>Barzun</i> bei Barèges	0,013		
<i>Bentheim</i> , Prov. Hannover, 90 m	0,021	alte Quelle	„
<i>Berthemont-Roquebillière</i> , See- alpen	0,0133		
<i>Boll</i> , Württemberg, 410 m	0,012		„
<i>Brussa</i> , Kleinasien, 150 m	0,312	Therme des großen Bades.	
<i>Cauterets</i> Hautes-Pyrénées, 930 m	0,010	Caesarquelle	die starken Schwefel- quellen von C. sind 36—58° heiß.
<i>Challes</i> , Savoyen, 280 m	0,213	grande source	kalt
<i>Deutsch-Altenburg</i> , Niederöster- reich, 173 m	0,061	Schwefelquelle	23,9°.
<i>Eaux-Bonnes</i> , Basses-Pyrénées, 750 m	0,01	Source vielle	33°.
<i>Eilsen</i> , 69 m	0,047	Julianenquelle	kalt
	0,044	Georgenquelle	„
<i>Enghien les Bains</i> bei Paris, 50 m	0,044	Pêcherie	„
	0,044	Source du lac	„
	0,028	Deyeux	„
<i>Fiestel</i> , Westfalen	0,046	Trinkbrunnen und Bade- quelle	„
	0,040	Augenbrunnen	„
<i>Gamarde</i> , Landes	0,018		
<i>Gazost</i> , Hautes-Pyrénées	0,015		
<i>Gögging</i> , Niederbayern, 346 m	0,017	Stinker	„
<i>Graus d'Olette</i> , Pyrénées-orientales	0,010	St. André	
<i>Guagno</i> , Corsica	0,01		
<i>Gurnigel</i> , südl. Bern, 1159 m	0,056	Schwarzbrünkli	
<i>Harrogate</i> , Yorkshire (Nord-Eng- land), 55 m	0,107	starker Montpellier Schwefelbrunnen	kalt
	0,092	alter Schwefelbrunnen	„

Tabelle der Schwefelquellen (Fortsetzung).

	titrierbarer Ges.-Schwefel g in 1 kg		
<i>Harrogate</i> , Yorkshire (Nord-England) 55 m	0,0413	starke Hospital-Schwefelquelle	kalt
	0,0199	milder Montpellier Schwefelbrunnen	"
	0,014	milde Hospital-Schwefelquelle	"
<i>Haßfurt</i> , Unterfranken, 220 m	0,008	starkes Schwefel-Spa	"
	0,0055	untere Quelle	kalt
<i>Herkulesbad</i> bei Orsowa, 168 m	0,0055	obere Quelle	"
	0,054	Elisabethquelle	54°
<i>Heustrich</i> , Berner Oberland im Kandertal, 780 m	0,045	Szapàryquelle	48°
	0,030		kalt
<i>Hohenéms</i> , Vorarlberg, 429 m	0,026		kalt, 18°.
<i>Höhenstadt</i> , Niederbayern, 350 m	0,01	Parkbrunnen	kalt
	0,009	Königsbrunnen	"
<i>Innichen</i> , Pustertal, 1336 m	0,069	Schwefelquelle	"
<i>Ischl</i> , Salzkammergut, 468 m	0,078	Salzberg-schwefelquelle	"
<i>Jakobeny</i> bei Kimpolung (Bukowina), 825 m	0,0128	untere Quelle	kalt
	0,0123	obere Quelle	"
<i>Kreuth</i> , oberhalb des Tegernsees, 850 m	0,10	Stinker	kalt
	0,089	Schwaighofquelle	"
<i>Labassère</i> , Hautes-Pyrénées	0,019		
<i>La Caille</i> , Haute Savoie	0,009		
<i>Langenbrücken</i> , Baden, 138 m	0,020	Waldquelle	"
	0,018	Schwefelquelle	"
	0,006	Kurbrunnen	"
<i>Langensalza</i> , Unstruttal, 201 m	0,042	Schwefelquelle	"
	0,028	Hermannsquelle i. Garten	"
	0,027	Hermannsquelle i. Haus	"
<i>Lenk</i> , Kanton Bern, Ober-Simmmental, 1105 m	0,064	Balmquelle	kalt
<i>Les Escaldas</i> , Pyrénées-orientales	0,0116		
<i>Limmer</i> bei Hannover	0,0111	Schwefelquelle	kalt
<i>Lostorf</i> , Schweiz, Aretal	0,188	Quelle A	"
	0,149	Quelle B	"
<i>Lubien</i> , Galizien, 298 m	0,097	Ludwikaquelle	"
<i>Luchon</i> , Haute-Garonne, 625 m	0,032	Bayen	66°.
	0,032	Bordeu I	49°.
	0,027	Bordeu III	49°.
	0,024	Bosquet	43°.
<i>Lußnitz</i> , Kärnten, 650 m	0,0098	Schwefelquelle	kalt
<i>Marlioz</i> , Savoyen	0,017		
<i>Molitg</i> , Pyrénées-orientales, 450 m	0,0074	Lloupia I	Molitg hat 10 Quellen von 21—37°.
	0,009	Felsenquelle	
<i>Montbrun les bains</i> (Drôme)	0,0117		kalt
<i>Montmirail</i> , Vaucluse	0,061	Gewölbequelle	kalt
<i>Nenndorf</i> , 71 m	0,057	Trinkquelle	"
	0,024	Badequelle	"
	0,011	Soldorfer Sole	"
	0,058	Mariaquelle	"
<i>Niemirów</i> , Galizien, 257 m	0,024	Schwefelquelle	kalt
<i>Oldesloe</i> , Holstein, 18 m	0,014		
<i>Parád-Czevicze</i> , 200 m	0,010	Alexandro Jamolow	die Quellen von P. sind 29—47° heiß.
<i>Piotigorsk</i> , Kaukasus, 280 m	0,010		kalt
<i>Pustomyty</i> , Galizien, 300 m	0,095		

Tabelle der Schwefelquellen (Fortsetzung).

	titrierbarer Ges.-Schwefel g in 1 kg		
<i>Ratzes, Bad</i> , nördlich des Schlern, Südtirol, 1207 m	0,075	Schwefelquelle	20—60°
<i>Saint Sauveur</i> , Hautes-Pyrénées, 750 m	0,015	Hountalai	
	0,011	Damenquelle	34°
<i>Salzhausen</i> , Oberhessen, 150 m	0,027	Schwefelquelle	kalt
<i>Salzschlirf</i> , Hessen-Nassau, 250 m	0,0096	Schwefelquelle	„
<i>San Stephano</i> , Bezirk Parenzo, Küstenland und Tal des Quieto, 20 m	0,024	muriatische Schwefel- quelle	29,2°.
<i>Sandefjord</i> am Oslofjord	0,045	muriatische Schwefelquelle	
<i>Schimberg</i> , Kanton Unter-Walden, 1425 m	0,017	Schwefelquelle	kalt
<i>Schinznach</i> , Aargau, 343 m	0,056	Schwefelquelle	34,3°.
<i>Sebastiansweiler</i> , Württemberg, 471 m	0,059	obere Quelle	kalt
<i>Spalato</i> , dalmatinische Küste, 3—60 m	0,069	Schwefeltherme	22°.
<i>Stabio</i> , Kanton Tessin, 385 m	0,109		
<i>Stachelberg</i> , Kanton Glarus, 664 m	0,058		
<i>Steinhoff</i> , Tirol bei Arzl, 1100 m	0,0063	Schwefelquelle	kalt
<i>Sulz a. Peißenberg</i> , Oberbayern, 615 m	0,006	Schwefelquelle	„
<i>Swoszowice</i> bei Krakau, 350 m	0,047	Napoleonquelle	„
	0,045	Hauptquelle	„
<i>Tennstedt</i> , Prov. Sachsen, 144 m	0,029	Schwefelquelle	„
<i>Truskawiec</i> , Galizien, Nordabhang der Karpaten, 405 m	0,205	Eduardaquelle	„
	0,032	Surowcanquelle	„
<i>Warasdin-Töplitz</i> , Kroatien, 282 m	0,006		57°
<i>Weilbach</i> , Hessen-Nassau, 134 m	0,00711	Schwefelquelle	kalt
<i>Wiessee</i> am Tegernsee, 730 m	0,105		21,2°
<i>Wipfeld</i> , Unterfranken, 175 m	0,048	Ludwigquelle	kalt

Über die Schwefelbäder in Spanien schreibt SÄINZ DE AJA. Ich nenne noch in den Vereinigten Staaten die berühmten heißen Schwefelquellen: Hot Sulphur Springs, Colorado; Hot Springs, Virginia; Hot Springs, Arkansas. Desgleichen gibt es Quellen in Dakota und Californien. In Afrika haben wir unter anderen Heluan, Windhuk und Warmbad. In Asien möchte ich nur die durch die Beschreibung von BÄELZ (Tokio) allgemein bekannten Quellen von Kusatsu in Japan erwähnen, wegen ihrer besonders hautreizenden Wirkung. Sie sind 54 Grad heiß und enthalten im Liter 1,8 freie Schwefelsäure, 0,8 Salzsäure, 1,5 schwefelsaure Tonerde, 0,25 schwefelsaures Eisen und etwas Schwefelwasserstoff. Es werden in ihnen bis 5 Bäder täglich genommen von höchstens 3 Minuten Dauer. Der starke Hautreiz — die Patienten verlassen das Bad krebsrot, und heftige Dermatitis sind an der Tagesordnung — kann außerordentliche Wirkungen bei Syphilis erzielen. Bei Apoplexiegefahr, Neuritis und Tabes sind die Quellen kontraindiziert (BÄELZ). —

Der wirksame Faktor der Schwefelbäder ist für uns in erster Linie der Hautreiz. Somit seien die starken Quellen von Wiessee, Kreuth, Nenndorf, Sebastiansweiler, Wipfeld, Eilsen besonders hervorgehoben. Wegen seiner heißen, reichlich

schwefel- und kochsalzhaltigen Quellen will ich nochmals an Aachen erinnern, das als Badeort berechtigterweise Weltruf genießt, ähnlich wie Schinznach in der Schweiz, das mildere Baden bei Wien und die 45° heißen Schwefelcalcium enthaltenden Quellen von Aix-les-Bains.

Der wirksame Hautreiz ist aber nicht an den Schwefel gebunden. In hautreizender und angeblich ebenfalls Quecksilberalbuminat lösender Wirkung (PAWLOFF, F. KISCH) stehen die *Kochsalzbäder* mit den Schwefelbädern in einer Linie. Vor allem erwähne ich die heißen Thermalbäder von Baden-Baden (206 m, 0,2% Kochsalz, Temperatur: Ursprung 68,6°, Friedrichsquelle 62,8°), und Wiesbaden (117 m hoch, 0,5—0,7% Kochsalz, Kochbrunnen 65,7°). Beide, namentlich aber Wiesbaden, sind durch ein mildes Klima ausgezeichnet und eignen sich im Gegensatz zu Wiessee, Nenndorf, Eilsen, die ausgesprochene Sommerkurorte sind, besonders zu Kuren im Frühjahr, Spätherbst und auch Winter. Für die Anwendung dieser Bäder bei Tabes treten nebst vielen anderen in neuerer Zeit KREBS, TOBIAS, BADT ein.

Dann wären die *Jodquellen* zu nennen, die ebenfalls bei der Syphilisbehandlung eine große Rolle spielen. Um als spezifisches antisypilitisches Heilmittel zu genügen, sind die Jodmengen in den Wässern wohl zu gering, aber die gute Wirkung auf späte Formen von erworbener und angeborener Syphilis steht fest. Empfohlen sind sie in letzter Zeit von ARNOLDI, GOLDSCHIEDER, NONNE, C. A. HOFFMANN, von FEHR bei Augen- und O. HEUBNER bei Kindersyphilis, von HIRSCHL und MARBURG bei Nervenlues (s. nebenstehende Tabelle).

Kuren in Jodbädern sind angreifend. Ihr Erfolg besteht häufig in der Nachwirkung, der allerdings recht beachtenswert sein kann. Ich habe selbst bei debilen Patienten gute Resultate gesehen, habe andererseits aber auch bei Patienten von guter Konstitution erlebt, daß sie in den Jodbädern überanstrengt worden sind. In verzweifelten Fällen wird man selbst bei Erschöpfungszuständen eine Kur im Jodbad versuchen können. Die Erfolge, die unter Umständen dadurch zu erzielen sind, wiegen die Mißerfolge auf. Um die Überanstrengung zu vermeiden, werden auch schwächere Jodbäder gern verwandt, so Sodenthal im Spessart und Kreuznach, namentlich bei Kindern.

Nach LIEVEN sowohl, wie nach GOCHT und DEBRUNNER verdienen die *alkalischen Quellen* bei der Behandlung der Syphilis vor allen anderen den Vorzug wegen ihrer Eigenschaft, die Haut für eingeriebenes Quecksilber besonders aufnahmefähig zu machen. D'AMATO gibt an, durch Trinkverordnung alkalischer Wässer die vasomotorische Reaktion auf Neosalvarsan, wenigstens in einzelnen Fällen verhindern zu können. Es wären zu nennen Neuenahr (92 m, alkalischer Thermalsäuerling, 34,2°, großer Sprudel) neben den vielen kalten alkalischen Quellen in Deutschland und die alkalischen arsenhaltigen Thermen von Plombières (Vogesen, 450 m, Temperaturen bis 71°).

Bei Komplikationen mit Erkrankungen der Luftwege oder auch des Magendarmkanals verordnet man die bis 50° heißen *alkalisch-muriatischen* Quellen von Ems (80 m). Speziell zur Behandlung von Kranken mit Affektionen des Magendarmkanals und der großen Drüsen verwendet man die kalten *erdig-sulfatischen* Kochsalzsäuerlinge von Kissingen (250 m) oder die heißen (Sprudel 73,8°) Wässer von Karlsbad (374 m). Die Karlsbad ähnelnde Quelle von Bertrich (165 m) hat eine Temperatur von 32,7°.

Bei Erkrankungen von *Herz* und *Gefäßen* bzw. bei Kombination von Lues mit derartigen Affektionen sind besonders hervorragend unter den deutschen Bädern die bis 34,4° warmen *kohlensäurereichen NaCl-Thermen* von Nauheim (144 m), während die nicht minder berühmten ganz ähnlichen bis 33,4° warmen Quellen von Oeynhaus (71 m) namentlich bei Rückenmarksaffektionen, Tabes und bei Erkrankungen der peripheren Nerven mit besonders gutem

Tabelle der Jodquellen (nach HINTZ und GRÜNHUT);

	Jodion (J') gr in 1 kg		
<i>Arva Pólhora</i>	0,041	Solquelle	
<i>Castrocaro</i>	0,121	Solquelle	
<i>Challes</i> , Savoyen, 280 m	0,0105	grande source	kalt
<i>Conneautville</i> (Pennsylvanien)	0,0226	sog. Bitterwasser	
<i>Csiz</i>	0,0428	neue Quelle	
	0,0308	alte Quelle	
<i>Darkau</i> , Tschechoslowakei, 234 m	0,0384	Royerquelle	„
	0,0224	Darkauer Quelle	„
<i>Dessa Molong</i> (Java)	0,814	gesättigte Solquelle	
<i>Goczalkowitz</i> , Kreis Pleß, 266 m	0,0113	Mariaquelle	„
<i>Hall</i> , Oberösterreich, 376 m	0,029	Bohrloch I a	„
	0,0279	Erzherzogin Marie-Valerie- quelle	„
	0,0263	Tassiloquelle	„
<i>Heilbrunn</i> , 800 m	0,0255	Adelheidquelle	„
<i>Iwonicz</i> , Klempolen, 410 m	0,019	Karlsquelle	„
<i>Lapik</i> , Slavonien, 154 m	0,0121		64°.
<i>Luhatschowitz</i> , Tschechoslowakei, 254 m	0,0115	Luisenquelle	kalt
<i>Rabka</i> , Galizien, 520 m	0,0388	Rafaelquelle	„
	0,0386	Marienquelle	„
	0,0321	Krakusquelle	„
<i>Rymanow</i> , Galizien, 400 m	0,012	Titusquelle	„
<i>Salsomaggiore</i> , Italien bei Parma	0,06	Solquelle	
<i>Saxon</i> , Wallis, 478 m	0,09	Jodquelle	?
<i>Seeg</i> , Schwaben, 854 m	0,0148	Marienquelle	„
<i>Sulza</i> , Ilmtal, 148 m	0,019	Kunstgrabenquelle	„
<i>Sulzbrunn</i> , Schwaben, 875 m	0,0131	Römerquelle	„
<i>Tölz</i> , 657 m	0,001	Bernhardsquelle	„
<i>Wiessee</i> a. Tegernsee, 730 m	0,034		21,2°.
<i>Wildeg</i> im Aaretal, 357 m	0,0333	Jodquelle nur versandt, bzw. in Schinznach ge- trunken	
<i>Zablacz</i> (Tschechoslowakei), 260 m	0,127	Jodquelle	kalt

Erfolg verwandt werden. (Vor Anwendung dieser Quellen bei Aortitis warnt SCHRUMPF.)

Die *Akratothermen* wirken durch ihre Temperaturen und ihren Radiumgehalt. Die Quellen von Warmbrunn (345 m) sind 43,1° (neue Quelle), von Wildbad (Württemberg, 430 m) bis 39,5°, die Quelle von Wildbad-Trarbach (127 m) 35° heiß. ERB sah bei *Tabes* von indifferenten Thermen nur gelegentlich Nutzen bei sehr ertischen Naturen mit Hyperästhesie, starken Schmerzen und Krisen. Er ertandte als höchste Temperatur 32—33°, ließ 8—10 Minuten baden, 3—4 Bäder in der Woche. SCHAFFER empfiehlt die indifferenten Thermen zu lauwarmen Bädern, ebenso HIRSCHL und MARBURG.

HIS und GUDZENT betonen die schmerzstillende Wirkung des *Radiums*, das durch Inhalation im Sanatorium, durch das Badewasser eventuell bei den stärksten radioaktiven Quellen, auch durch Trinken von gelöster Radiumemanation aufgenommen wird. Diese schmerzstillende Wirkung ist auch zur symptomatischen Behandlung der lanzinierenden Schmerzen bei *Tabes* anwendbar.

Stärkere *radioaktive* Quellen, die sich auch zu antisiphilitischen Kuren eignen, sind: Baden-Baden namentlich die Büttquelle, Karlsbad, Kreuznach (Radium-Solbad), Landeck (Radium-Schwefelthermalbad), Münster a. Stein

(117 m Radium-Sol-Thermalbad), Teplitz-Schönau (280 m, radiumhaltige alkalische Therme), Wiesbaden. Dazu möchte ich noch Wildbad Gastein (1045 m) und Ragaz-Pfäfers (525 m) als radiumhaltige Akratothermen anführen.

Die bisher genannten Bäder verwendet man in der Hauptsache, um in ihnen antisypilitische Kuren durchmachen zu lassen. Nur in Ausnahmefällen wird man die Bäder zwischen einzelnen Kuren verordnen, um kombinierende Leiden zu behandeln, das Allgemeinbefinden zu heben, namentlich aber die Ausscheidung der bei den Kuren angewandten Medikamente zu vervollkommen.

Zwischen den spezifischen Kuren wird man zu roborierender Behandlung gern die Eisen- und Arsenquellen gebrauchen lassen (FINGER, BORY). Die kohlen-säurehaltigen (z. T. auch salzreichen) Stahlbäder (Schwalbach [318 m], Kniebisbäder [484 m], Kudowa [400 m], Elster [480 m], Franzensbad [450 m], Schuls-Tarasp [1200 m], St. Moritz [1775 m]) üben nach ERB eine den kohlen-säurehaltigen Solthermen gleichende Wirkung aus. Will man die blutbildende und tonisierende Wirkung der Stahlbäder und des mit ihnen verbundenen Genusses reiner Gebirgsluft ausnutzen, so empfiehlt er sie besonders.

Tonisierend wirken ferner Seebäder, die zur Erholung zwischen den Kuren mehrfach empfohlen werden. Die Konstitution des Patienten wird den Ausschlag geben, ob Nordsee oder Ostsee, ob warme Seebäder oder südliche Meere zu verordnen sind. Nach SCHAFFER sind Seebäder bei Tabes ohne Nutzen, stärkerer Wellenschlag schädlich.

e) Licht.

Durch lokale Belichtung wird die Heilungstendenz syphilitischer Ulcerationen unterstützt. Das gilt sowohl für die Bestrahlung mit Sonnenlicht im Hochgebirge (BERNHARD) als für künstliches Licht (BREIGER). Die lang dauernde aktive Hyperämie soll die Entzündungsprodukte leichter zur Resorption bringen (HESSE, dessen Deduktionen von SCHINDLER angegriffen werden).

Röntgenstrahlen empfahl FRANK SCHULTZ namentlich bei den brethartigen syphilitischen Infiltraten der Unterlippe. HARTUNG gibt an, daß durch Röntgen- oder Finsenlicht die Resorption syphilitischer Muskelherde unterstützt wird. FRANZ BLUMENTHAL hat dagegen nach Röntgenbehandlung bei Gummen Zunahme des Zerfalls und schnelles Weiterwuchern gesehen. WIRZ berichtet direkt von einer „Therapieresistenz“ bei Fällen von primärer, sekundärer und tertiärer Lues nach vorhergehender Röntgenbestrahlung. KLEINSCHMIDT hat zwei Fälle von tabischem Mal perforant du pied mit Röntgenlicht bestrahlt mit 3 mm Aluminiumfilter. In beiden Fällen sah er rezidivlose Heilung. GALLINO und TERRADA wandten angeblich erfolgreich in einem Falle Röntgentiefentherapie des Dorsolumbalteils des Rückenmarks bei tabischen lanzinierenden Schmerzen an.

Eindeutiger sind die Erfolge bei Ganzbestrahlungen, wenn man die Bestrahlung als Hautreiz neben der spezifischen Behandlung anwendet. Ich benutze die künstliche Höhensonne in schweren Fällen von Lues bei Kindern und alten inveterierten Formen bei Erwachsenen. Für den Arzt der Großstadt ist dies die einfachste Methode, Hautreize therapeutisch zur Anwendung zu bringen. Mit dieser kombinierten Behandlung sehe ich Resultate, die eine einfache spezifische Therapie meines Erachtens nicht erzielen kann. Angeregt wurde ich dazu durch HAUPTMANN, der angibt, durch Höhensonnenbestrahlungen bei der Therapie der Paralyse ähnlich gute Resultate wie durch Malariabehandlung gesehen zu haben. RAJKA und RADNAI konnten durch energische Quarzlampebestrahlungen hartnäckig resistierende Wassermannreaktionen negativ bekommen.

Das Licht hat Einfluß auf den Stoffwechsel und auf das Blut (NEUBERG und PINCUSSEN, HOBERT). Aus Experimenten geht hervor, daß eine Einwirkung des Lichts auf die Fermente feststeht (C. OPPENHEIMER, BERING) und ultraviolettes Licht die Toxine alteriert (siehe NEUBERG und PINCUSSEN). Es tritt eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung auf (PINCUSSEN); im Anfang ist die Harnsäure- und Purinbasenausfuhr vermehrt (WIENER). Quarzlampenbestrahlung senkt den Blutdruck (HASSELBALCH, BACH, ROLLIER, STEVEN) und ultraviolettes Licht erhöht die Erregbarkeit des Atemzentrums (HASSELBALCH und LINDHARD). Lichtbäder verändern den Serumkalkspiegel (ROTHMAN und CALLENBERG) und wirken auf den Gasstoffwechsel (KESTNER, PEEMÖLLER und PLAUT). Der Blutzuckerspiegel sinkt, und die Zuckertoleranz wird erhöht (ROTHMAN, PINCUSSEN; praktisch verwertet von BERNHARD). Schließlich greifen Bestrahlungen auch in den Vitaminstoffwechsel ein (ISHIDO). Es wird nicht erstaunen, daß solch vielseitigen Wirkungen sehr beträchtliche Reaktionen des Körpers entsprechen.

f) Elektrizität.

Elektrische Bäder, Gleichstrombäder, faradische Bäder, sinusoidale Bäder werden für unsere Zwecke als Hautreiz wirken. Bei Verwendung dieser Prozeduren namentlich bei Tabes und Syphilis des Zirkulationssystems ist zu beachten, daß bei eretischen Menschen recht unangenehme Erregungszustände auftreten können (NAGELSCHMIDT). Um so günstiger wirken die Bäder bei depressiven Naturen. Im Vierzellenbad herrscht bei schwächeren Strömen der sedative Effekt vor, während stärkere Ströme Reizwirkungen machen.

Nach NAGELSCHMIDT setzt das galvanische Vollbad den Gefäßtonus herab, (plethysmographische Untersuchungen) es führt zu einer Tonisierung der großen Gefäße. Das *Gleichstrombad* wirkt in der Regel blutdruckerhöhend, und bedeutet eine Übung für das Herz. Das *faradische* und *sinusoidale* Bad wirken als Schonungstherapie, von denen das erstere milder ist. Es ist indiziert bei Herzschwäche, Intoxikation, Kompensationsstörungen. Das sinusoidale Bad ist energischer und daher kontraindiziert bei Nierenaffektionen mit erhöhtem Blutdruck.

Allgemeinbehandlung mit *Diathermie* bewirkt Temperaturerhöhung, Ableitung des Blutes vom Splanchnicusgebiet in die Hautgefäße, ferner eine Herabsetzung des Blutdrucks, wenigstens nach den Angaben der meisten Untersucher (KOWARSCHIK). Man beobachtet eine der Temperatursteigerung entsprechende Zunahme von Puls- und Respirationszahl, die aber im Vergleich zu der bei allen anderen Hitze-prozeduren sehr gering ist (KOWARSCHIK). Die ausgesprochen schmerz- und krampfstillende Wirkung des hochfrequenten Stromes verwenden wir erfolgreich bei lanzinierenden Schmerzen, Magen-, Darm- und Blasenkrise der Tabiker (RIEDER), wobei die Technik besonders zu beachten ist wegen der Störungen der Patienten in der Temperaturempfindung. Die *Galvanisation* des Rückenmarks wird von E. MÜLLER und TOBIAS kurz erwähnt, von STINTZING die lokale galvanische Behandlung. HENNEBERG glaubt von einer *faradischen* Behandlung der Blaseschwäche vielleicht einen Erfolg erwarten zu können (s. a. TOBIAS).

Über die *Iontophorese* oder besser die *Elektroendosmose* berichtet STOCKER 1916, daß sie zuerst von WIRTZ in der Ophthalmologie angewandt ist bei Iritis luetica und Keratitis parenchymatosa. STOCKER hat bei letzterer Erkrankung Erfahrungen gesammelt und berichtet über bedeutsame Erfolge bei recht hoffnungslos erscheinenden Fällen. Er verwendet Chlor- und Jodionen, beides Anionen, an der differenten Elektrode.

g) Gymnastik, Massage, Bewegungstherapie.

Bewegung und Ruhe, Gymnastik, Sport, Massage werden bei der Syphilisbehandlung nach den allgemeinen der Konstitution und dem Gesundheitszustand des Patienten entsprechenden Regeln verordnet werden. Sie wirken als Hautreiz durch die frische Luft, durch die dabei übliche leichte Bekleidung, die der Witterung und den sonstigen Umständen entsprechend möglichst gering sein soll. Sie wirken durch Muskeltätigkeit und Anregung der Atmung auf den Stoffwechsel. Diese Anregung ist nicht gering. So atmet nach ZUNTZ ein Mensch in absoluter Ruhe etwa 5 l Luft in der Minute, beim Bergaufsteigen 20—50 l. Bei horizontaler Bewegung wird vom Menschen für die Fortbewegung von 1 kg um 1 m Weg eine chemische Energie aufgewendet, welche 0,21—0,3 mkg äquivalent ist. Beim Bergsteigen beträgt sie für 1 mkg Steigarbeit 3,0—3,3 mkg. Daneben findet eine Zunahme der Muskelsubstanz statt.

Bedeutungsvoll sind diese Feststellungen für die Behandlung syphilitischer Erkrankungen des Herzens und des Nervensystems. GOLDSCHIEDER sagt: „Die Bewegungstherapie beugt bei richtiger Ausführung der Herzinsuffizienz vor.“ Sie ist eine Übung für kranke und konstitutionell schwache Herzen, wie sie besser und individueller dosierbar gar nicht gedacht werden kann. Diese Therapie hat aber, wie jeder, der Sport getrieben hat, weiß, und wie die oben genannten Zahlen von ZUNTZ dartun, sowohl schwache als auch stärkste Reize zur Verfügung, die Dosierung ist also ein dringendes Erfordernis und muß sachkundigsten Händen anvertraut werden.

Für Erkrankungen der Nerven und die Tabes hat FRENKEL-HEIDEN eine systematische Therapie ausgearbeitet, die in zweckmäßigen Bewegungsübungen besteht und bei ständiger Anwendung dem Tabiker die ataktischen Beschwerden in hohem Grade nehmen kann. Betreffs der Einzelheiten dieser Therapie, die vielfach unter anderen von LEYDEN, GOLDSCHIEDER, JACOB modifiziert worden ist, verweise ich auf SCHAFFER in LEWANDOWSKYs Handbuch der Neurologie, STINTZING in PENZOLDT und STINTZINGs Handbuch der Therapie und auf GOCHT in SCHWALBES therapeutischer Technik.

Die einfachsten und vielleicht wertvollsten Übungen lassen sich durch ein paar Kreidestriche ohne weiteres improvisieren, was O. FOERSTER empfiehlt, der sie in keinem Fall von Tabes unterlassen wissen möchte. Die Übungen sollen lehren, das verlorene Bewegungsgefühl durch andere Sinne zu ersetzen, oder auch nach STINTZING den Willen antreiben, alles noch Erhaltene auszunutzen.

Diese Übungen müssen sachgemäß ausgeführt werden. Sie müssen streng individuell verordnet und geleitet sein, Überanstrengung muß absolut vermieden werden, wobei zu beachten ist, daß den meisten Tabikern das Ermüdungsgefühl fehlt.

Massagebehandlung ist bei Tabes und syphilitischen Nervenerkrankungen häufig am Platze. Die sachgemäße, mit der Hand ausgeführte Massage wird man zunächst allen komplizierten Modifikationen vorziehen. Die Thermomassage nach GOLDSCHIEDER, namentlich aber den Gebrauch von elektrischen Massageapparaten, z. B. den Sanaxapparat, ziehen viele geschickten Masseure zu ihrer Arbeit mit heran.

3. Anwendung der physikalischen Therapie bei Lues.

Wenn wir uns die Wirkung der physikalischen Therapie bei der Lues klargemacht haben, werden wir erstreben, sie in jedem Fall, den wir zu behandeln haben, in der einen oder anderen Form anzuwenden. In der Mehrzahl der Fälle

greifen wir naturgemäß auf die einfachsten Verordnungen zurück und müssen uns für die Lebensweise bezüglich Arbeit, Diät, Spaziergänge, Sport, Gymnastik, unserer Patienten interessieren. Wir werden uns nach Möglichkeit der Forderung der alten bedeutenden Syphilistherapeuten anschließen und werden von unseren Patienten verlangen, daß von den notwendigen Kuren einige, mindestens eine in einem geeigneten Badeorte vorgenommen wird. Des weiteren werden wir unser Augenmerk auf die Erholungsreisen richten und versuchen, unseren Einfluß dahin geltend zu machen, daß zur Erholung möglichst der Konstitution des Patienten angepaßte Gegenden und Klimate aufgesucht werden. Ich erinnere an die oben erwähnten Wärme-, Kälte-, Ausgleichs- und Kontrastnaturen HELLPACHS. Namentlich Berichte über frühere Reisen der Patienten werden uns wertvollen Aufschluß darüber geben, welche Klimate, welche Unternehmungen den einzelnen Persönlichkeiten vorzuschlagen sind.

Fälle, in denen die Syphilis unserer Behandlung trotz, können wir leichter in bestimmter Richtung beeinflussen. Fälle, die mit Leichtigkeit auf unsere Therapie reagieren, müssen wir besonders im Auge behalten. Bei ihnen werden wir nur vereinzelt Kuren in Badeorten durchsetzen können. Es ist sicher nicht gleichgültig, ob ich eine Kur in einem Badeorte mache, ob ich im Anschluß an eine Kur eine Reise ins Hochgebirge unternehmen lasse, oder ob ich bei einem durch die Reise frisch gekräftigten Organismus eine Kur durchführe. Der Patient wird aber in vielen Fällen die Notwendigkeit beweisen, daß der Arzt sich nach geschäftlichen und anderen Lebensbedingungen richten muß. Gibt der Arzt nun seine Zustimmung dazu, daß überhaupt keine Reise stattfindet, so muß er sich bewußt sein, daß besondere Maßnahmen, wie Schwitzprozeduren, Hydrotherapie, Lichtbehandlung, die er in der Heimat von seinen Patienten fordert, nur ausnahmsweise sorgfältig durchgeführt werden, wenn nicht besondere Symptome den Kranken selbst ständig in Aufregung halten.

GOLDSCHIEDER weist darauf hin, daß physikalisch-therapeutische Maßnahmen Belastungen sind und daher die Dosierung vorsichtig gehandhabt werden muß, daß die Reize Stoffersatz veranlassen und Regulierungen aufdrängen und daß zu starke Reize ein Manko bewirken können, das zu Schädigungen führt. Die Reize dürfen aber auch nicht zu schwach sein, wenn sie einen Effekt haben sollen. Mancher durch langes Siechtum gekennzeichnete Organismus macht einen sehr schwächlichen Eindruck und ihm wird durch zu vorsichtige Verordnungen nur wenig oder gar nicht genützt, während etwas energischere Maßnahmen sehr gute Resultate erzielen können. Es bleibt dem Arzt oft nichts übrig, als aus der Umgebung, der Berufstätigkeit des Patienten seine Schlüsse zu ziehen, die Anamnese und sogar die Selbsteinschätzung mit heranzuziehen. In der Hauptsache wird ihn die Erfahrung leiten. Er wird versuchen müssen und aus Erfolgen und eventuellen Fehlgriffen lernen.

Bei der Durchführung der Kur ist auch bei einer anfänglichen, durch die Maßnahmen bedingten Schwächung das psychische Gefühl des Patienten betreffs Bekömmlichkeit, Wohlbefinden, Annehmlichkeit der Prozeduren ein wertvoller, für den Arzt notwendiger Indicator. Er ist aber nur von diesem richtig verwertbar. Der Patient muß also auch im Badeort stets unter ärztlicher Aufsicht stehen. Neben eingehenden Vorschriften über die Verwendung der physikalischen Mittel muß seine Lebensweise, vor allem die Diät geregelt werden.

Wir wissen, daß die konstitutionelle Syphilis mit *stärkerem Eiweißzerfall* einhergeht. Eine allgemein roborierende Diät ist also notwendig. Hungerkuren, wie sie vor SIGMUND und RICORD geübt wurden, sind nicht angebracht, trotzdem durch Eiweißzerfall eine energische Stoffwechsellanregung hervorgerufen wird und so auch Resultate durch Hunger- und Durstkuren erzielt

worden sind. Kombinierende *Stoffwechselkrankheiten*, *Adipositas* müssen nach den Vorschriften der inneren Medizin diätetisch berücksichtigt werden. Dabei ist zu beachten, daß nach JULIUS MÜLLER Quecksilber den Stoffwechsel verlangsamt. Er ließ aus dem Grunde bei Quecksilberkuren Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme herabmindern. Bei Erkrankungen der *Niere* empfahl er Milch und Lebertran. Bei *Gefäßveränderungen* und namentlich bei *Arteriosklerose* hielt er sich an HEINRICH BOCK'S Vorschriften, um Schädigungen des Gefäßsystems zu vermeiden, nach denen überreichliche Fleischnahrung verboten ist, namentlich Rostbeef, Beefsteak, Wild, während Kalbfleisch, mageres Schweinefleisch, Geflügel, Hammelfleisch, Leber usw. erlaubt sind. Ferner sind Hülsenfrüchte und schwere Kohlsorten zu vermeiden. Getränke schränkt man bei Arteriosklerose ein. Lebersyphilis erfordert reichliche Kohlehydratzufuhr neben dem Salvarsan (HARRISON). Besonders vorsichtig soll man Magen-Darmsyphilis behandeln (J. PAL). Bei alten Syphilitikern mit Geschwüren, Ausschlägen, leichter Albuminurie und Neuralgie hat F. A. HOFFMANN eine fettreiche Diätform oft gute Dienste geleistet. In Fällen alter konstitutioneller Syphilis mit starken Drüenschwellungen und Hautausschlägen hat er Gutes von der SCHROTT'Schen Kur gesehen, die nach JÜRGENSEN durch Zugabe von $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Pfund Fleisch täglich eventuell gemildert werden kann. Bei den schweren Neuralgien der Tabiker hat F. A. HOFFMANN im Vegetarismus „ein wertvolles, oft das beste Mittel, welches wir haben“, schätzen gelernt. In neuerer Zeit legen wir auch auf die Berücksichtigung der Vitamine in der Nahrung bei chronischen Infektionskrankheiten, namentlich der Kinder (P. REYHER), großen Wert.

Bei kongenitaler Syphilis ist nach FINKELSTEIN eine sachgemäße künstliche Ernährung, wenn Muttermilch nicht gereicht werden kann, nicht besonders zu fürchten. Bei Frühgeburten, Debilen und Säuglingen mit schweren visceralen Erscheinungen ist Frauenmilch notwendig und eventuell abgezogen aus der Flasche zu geben. Die Mütter oder die Ammen müssen zweckmäßig mit Fettmilch ernährt werden. Sie sollen Lebertran als Zusatz erhalten (ERICH MÜLLER). Es ist wichtig zu erwähnen, daß Rezidive der Lues bei Rauchern und Menschen, die gern scharf gewürzte Speisen essen, meist im Munde auftreten. Dementsprechend sollen reizende Speisen und Getränke, ebenso das Rauchen vermieden werden; das letztere muß während der Kuren, wegen der Eigenschaft von Quecksilber und Wismut Stomatitis zu machen, ganz besonders gefordert werden. Jodkali haben vorsichtige Therapeuten (z. B. SENATOR) immer in Milch verordnet.

4. Kontraindikationen gegen die physikalische Therapie der Lues.

An die Spitze dieses Abschnittes möchte ich NEISSER'S Worte setzen: „Soweit ich mich habe überzeugen können, haben alle meine Kranken, in welchem Stadium der Syphilis sie sich auch befanden, nur Vorteile von energischen, in irgendwelchem Bade gemachten Kuren gehabt.“

Ich habe bei der Besprechung der physikalischen Heilmittel, die für die Behandlung der Lues in Frage kommen, die Wirkungen der Mittel auf den Organismus angeführt, so daß spezielle Indikationen und Kontraindikationen sich am besten aus dem Studium jenes Teiles ergeben.

In der älteren Literatur finden sich Hinweise auf die provokatorische Wirkung namentlich von Quellen mit differenten Bestandteilen und differenten (heißen) Temperaturen. Diese provokatorische Wirkung wurde vielfach verwandt zum Nachweis, ob eine Lues ausgeheilt war. PÉGOT (Luchon) und FINGER

erwähnen sie nebst vielen anderen. MAURIAC widerrät sie, da sie im Vergleich zu ihrer Gefährlichkeit zu wertlos wäre. Im ersten Jahre einer Syphilis hält er sehr heiße Bäder, namentlich heiße Schwefelbäder, für kontraindiziert. Auch in der Syphilishydriatik spielt die provokatorische Wirkung eine Rolle, wo sie als besonderer Vorzug angesehen wird. JULIUS MÜLLER hält bei frischer sekundärer Lues sehr differente Bäder, wie Marienbad, Kissingen, Karlsbad usw. für kontraindiziert. Dagegen hat NEISSER auch im Frühstadium die verschlimmernde und provokatorische Wirkung bei Bäderbehandlung weder gesehen, noch fürchtet er sie. F. KISCH empfiehlt direkt den Gebrauch der Glaubersalzwässer bei sekundärer Lues. BORY meint, daß starke Schwefelbäder nur im Beginn einer Syphilis verordnet werden dürfen, in späteren Stadien soll man sich an die milderen Quellen halten. Ihm erscheint Cauterets empfehlenswerter als Luchon.

Bei unserer heutigen sehr vollkommenen chemischen Syphilistherapie erstreben wir, wie oben auseinandergesetzt, direkt die Mobilisation des Virus, wenigstens in den früheren Stadien, während wir dem Schlummern des Virus nicht mehr trauen. Wir müssen aber bei unserer Behandlung der Mahnung von KYRLE eingedenk bleiben, daß wir, wenn wir Virus mobilisieren, auch alle Energie aufwenden müssen, es zu vernichten. Dies entspricht der heute ziemlich allgemeinen Ansicht der Syphilistherapeuten, daß *nur* energische Behandlung angebracht ist und zum mindesten bei Verwendung von Salvarsan lasche und zu geringe Behandlung gefährlicher ist als gar keine Behandlung.

Ich denke, daß diese Abhandlung bewiesen hat, daß eine Zusammenfassung der physikalischen Therapie notwendig war. Die physikalische Behandlung ist für den Luestherapeuten nicht mehr nur ein Ausweg in besonders schwierigen Fällen, sie durchdringt die Luestherapie wie die Therapie jeder anderen Krankheit.

Das Ziel der physikalischen Therapie der Syphilis ist, den Körper in einen Zustand zu versetzen, daß er *jeden* Krankheitsherd störend empfindet und durch seine Einrichtungen angreift, wobei ihm dann die spezifische Therapie die Mittel liefert, die Erreger in diesen Herden abzutöten.

Die physikalische Therapie, richtig angewandt, ist ein gangbarer Weg, viele Fälle von Lues zur Ausheilung zu bringen.

Literatur.

- AHLWEDE, E.: Nonspecific therap. in syphil. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 8. 1923. — AMATO, D. (Rom): Syphilis und Balneotherapie. Wien. med. Wochenschr. 1922. S. 94. — ARNOLDI, W.: (a) Untersuchungen über die Wirkung des CO₂-Bades. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 29. (b) Syphilis der Kreislauforgane. Spez. Pathol. u. Therap. f. inn. Krankh. (KRAUS u. BRUGSCH) 1925. — AUERBACH: Verhütung metaluetischer Erkrankungen des Zentralnervensystems. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 75. 1922. BACH, H.: Einwirkung des ultravioletten Quarzlichtes auf Blutdruck und therapeutische Verwendung. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. S. 401 u. 1990. — BADT, L.: Balneotherapie der tabischen Ataxie. Allg. med. Zentral-Zeit. 1921. Nr. 51. Bädertag Wiesbaden 1921. (Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. 1921.) — BÄELZ (Tokio): Das heiße Bad physiologisch und therapeutisch. 12. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1893. — BARILE: Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. Vol. 64. 1923. Nach Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 8. 1923. — BAZIN, E.: Zit. nach MAURIAC. — v. BERDE: Impfmalaria bei Syphilis. Dermatol. Wochenschr. Bd. 83. 1926. — BERESTOWSKY: Traitement de la soc. Russe de baln. 1886. Zit. nach MAURIAC. — BERING: (a) Zit. nach NEUBERG u. PINCUSSEN. (b) Malariabehandlung der Syphilis. Dermatol. Tagung Bonn. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16. 1925. (c) Malariabehandlung im Frühstadium der Syphilis des Zentralnervensystems. Dermatol. Tagung Frankfurt a. M. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17. 1925. — BERNHARD, O.: Sonnenlichttherapie. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 4. 1924. — BERTIER, L.: De l'emploi des eaux sulfurées dans le

traitement de la syphilis. Paris 1905. Zit. nach PELON. — BLOCH, BRUNO: Stoffwechsel und Immunitätsprobleme in der Dermatologie. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte. 1917. Nr. 31. — BLUMENTHAL, FRANZ: Strahlenbehandlung bei Hautkrankheiten. Berlin 1925. BOGROW: Einfluß des Flecktyphus auf Syphilis. Russisch n. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8. 1923. — BOROWSKY: Thèse inaug. St. Petersburg. 1889. Zit. n. MAURILAC. — BORY, L.: Quelques considerations sur les cures thermales dans le traitement général de la syphilis. Progr. méd. 1919. Nr. 17. — BRAUN, L.: Syphilis des Zirkulationsapparates. Handb. d. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 2. 1916. — BREIGER: Lichtbehandlung bei Geschlechtskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 35. — BRUCK, C.: Gegenseitige Beeinflussung von Hg und S. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 6. 1909. — BRUHNS, C.: Hydrotherapie bei Hautkrankheiten und Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 21. — BUSCHKE, A.: Einfluß toxischer Exantheme auf Ablauf der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 41. — BUSCHKE, A. und W. FREYMANN: Einfluß von Salvarsanexanthem auf Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 15. — CLODI, E. und J. MATUSCHKA: Verschiedenes Verhalten der weißen Blutkörperchen bei Lues und ihre Therapie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 147. 1924. — DARDEL: Arch. gén. de méd. 1906. Zit. n. PELON. — DARLIER: Précis de Dermatol. Zit. n. PELON. DESMOULIÈRES: Arch. gén. de méd. 1904. Zit. n. PELON. — DESMOULIÈRES et CHATTIN: Ann. des maladies vénér. 1908. Zit. n. BRUCK. — DETERMANN, H.: Über das Wüstenklima. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. Bd. 18. 1914. — DIMMER, F.: Syphilis des Auges. Handb. d. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 2. 1916. — v. DUHRING-PASCHA: Endemische und hereditäre Syphilis in Kleinasien. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 61. 1902. — ERB: Zit. n. STINTZING. — FAVARGER, M.: Balneotherapie unter dem Gesichtspunkt der unspezifischen Reiztherapie. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 27. — FEHR, O.: Balneo- und Klimatotherapie der Erkrankungen des Auges. Handb. d. Balneol. usw. Bd. 5. 1926. FINGER, E.: (a) Über die modernen Bestrebungen in der Syphilistherapie. Wien. med. Presse. 1895. Nr. 21 ff. (b) Pathologie der Syphilis. Handb. d. Geschlechtskrankh. Bd. 2. 1912. (c) Wandlungen im Krankheitsbild und in Behandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 1. — FINKELSTEIN, H.: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin. 1921. — FLEISCHMANN: Mineralwässer bei äußerer Anwendung. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 2. 1922. — FOERSTER, O.: Zit. n. SCHAFFER. — FRAZIER, CHESTER N.: Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 16, Nr. 4. 1927. Zit. n. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 26. 1928. — GALLINO, M. M. und H. M. TERRADA: Röntgentiefentherapie bei gastrischen Krisen. Semana méd. 1924. Nr. 39. Zit. n. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1926. Nr. 18. — GAUCHE und BERNARD: Zit. n. JULIUS MÜLLER. GÉRONNE: Allg. med. Zentral-Zeit. 1921. Nr. 32 u. 33. — GLASER, F.: Spezifische Balneo- und Klimatotherapie der endokrinen Drüsen und des vegetativen Nervensystems. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 5. 1926. — GLAX, I.: Seebad. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 4. Leipzig 1924. — GOCHT, U.: Technik der Gymnastik. SCHWALBES therapeut. Technik. Leipzig. 1923. — GOCHT und DEBRUNNER: Gelenk- und Muskelerkrankungen. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 5. 1926. — GOLDSCHIEDER, A.: (a) Grundlagen und Bedeutung der physikalischen Therapie für die innere Medizin. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 14. (b) Bewegungstherapie. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 4. Leipzig 1924. (c) Nervensystem. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 5. 1926. — GOUGEROT, M.: Le traitement de la syphilis. Paris. Zit. n. PELON. — GRABOWSKI: Gleichzeitiger Gebrauch von S-Bädern und Injektionskur. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 31. 1895. — GREENBAUM, S. S. und C. S. WRIGHT: Journ. of urol. Vol. 13. 1925. — GRÖDEL, F.: Wirkung der kohlen-säuren Bäder auf die innersekretorische Funktion der Haut. Balneol. Kongr. Berlin. 1922. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. 1922. S. 405. — GRÜNBECK: Zit. n. PROKSCH. — HARRISON, L. W.: An address on the treatment of syphilis, with special relation to its later manifestations. Lancet. Vol. 204. 1923. — HARTTUNG, W.: Syphilis der Bewegungsorgane, Knochen usw. Handb. d. Geschlechtskrankh. Bd. 3. S. 1. 1913. — HASSELBALCH: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 17. 1905. — HASSELBALCH und LINDHARD: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 25. 1911. Zit. n. NEUBERG u. PINCUSSEN. — HAUPTMANN: Wie Tabes und Paralyse vorbeugen. Klin. Wochenschr. Nr. 16. 1926. — HEIM, G.: Heilerfolge bei Syphilis in Ägypten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1907. — HELLPACH, W.: Die geopsychischen Erscheinungen. 2. Aufl. Leipzig 1917. — HENNEBERG, R.: Die Therapie der Tabes. Klin. Wochenschr. Nr. 28. 1922. HENOC: Zit. n. JULIUS MÜLLER. — HESSE, E.: Rolle des Lichts in der Luetherapie. Strahlentherapie. Bd. 12. 1921. — HEUBNER, O.: Erkrankungen des Kindesalters. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 5. Leipzig. 1926. — HINTZ und GRÜNHUT: Mineralwässer, Moore und Mineralschlamm. Handb. d. Balneolog. Bd. 1. Leipzig 1916. — HIRSCHL und MARBURG: Syphilis des Nervensystems. Handb. d. Geschlechtskrankh. Bd. 3, S. 2. 1916. — Hrs, W. und F. GUDZENT: Radiumtherapie. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 4. Leipzig 1924. — HOBERT: Blutregeneration anämisierter Mäuse im Dunkeln und im Licht. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 26. — HOFFMANN, C. A.: Spezifische Balneo- und Klimatol. der Hautkrankheiten und Syphilis. Handb. d. Balneol. usw. Bd. 5. Leipzig 1926. — HOFFMANN, E.: (a) Über

eine nach innen gerichtete Schutzfunktion der Haut usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 45. (b) Frühheilung der Syphilis nebst Bemerkungen der Malariabehandlung. Dermatol. Zeitschr. Bd. 45. 1925. — HOFFMANN, F. A.: Diätetische Kuren. Handb. d. Ernährungstherapie usw. (v. LEYDEN und KLEMPERER. Leipzig. 1904). — JABOB: Handbuch der physikalischen Therapie. Zit. nach GOCHT. — JEANSELME, E.: La syphilis dans la Péninsule Indo-Chinoise. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1901. — JESTONEK: Behandlung der Syphilis. PENZOLDT-STINTZING, Handb. d. ges. Therapie. Bd. 5, Abt. 11. 1916. — IGERSEHEIMER: Syphilis und Auge. Berlin. 1918. — ISHIDO, B.: Kompensator. Einfluß des ultravioletten Lichtes auf avitaminöse Knochenmarksstörungen. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 8. — JUNGSMANN und HALL: Entstehungsbedingungen der spätluetischen Gefäßerkrankungen. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 16. — JÜRGENSEN: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 1. 1866. Zit. n. F. A. HOFFMANN. — KALASCHNIKOFF: Thèse inaug. St. Petersburg. 1889. Zit. n. MAURIAC. — KESTNER, PEEMÖLLER, PLAUT: Einwirkung der Strahlung auf den Menschen. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 44. — KISCH, F.: Spezifische Balneologie der Syphilis. Handb. d. klin. Hydro- usw. Therapie. 1920. — KLEINSCHMIDT, L.: (a) Röntgenbehandlung des Mal perforant de pied. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 21. (b) Einfluß toxischer Exantheme auf den Ablauf der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 29. — KNIPPING: Tropenklima. Zit. n. A. LOEWY. — KOLLARITZ, I. (Budapest): Hochgebirge und Nervensystem. Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 6. — KOWARSCHIK: Die Diathermie. Wien, Berlin. 1926. 5. Aufl. — KREBS, W.: Grundriß der Hydrotherapie. Bonn. 1923. — KUCZYNSKI: Eindrücke usw., im Anschluß an 2. med. Studienreise in Mittelasien. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 9 u. 10. — KYRLE: (a) Fieber, wesentlicher Heilfaktor in der Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 23. (b) Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilistherapie. Dermatol. Zeitschr. Bd. 35. S. 1022. (c) Celluläre Blutreaktion und individualisierende Syphilisbehandlung. Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 42. (d) Malariabehandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 43. (e) Malariabehandlung frischer Syphilis. Kongr. München. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 145. 1924. — LACAPÈRE: La syphilis chez les indigènes de l'Afrique du Nord. Ann. des maladies vénér. 1922. — LAQUEUR, A.: (a) Praxis der physikalischen Therapie. 2. Aufl. Berlin: 1922. (b) Hydrotherap. Technik. Handb. f. Balneolog. usw. Bd. 4. 1924. — LEDERMANN, R.: Balneotherapeutische Unterstützung von Hg-Kuren. Zeitschr. d. Balneolog. usw. Nr. 8. — LESSER, E.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 13. Aufl. Berlin. 1914. — LEYDEN und GOLDSCHIEDER: Über kinetotherapeutische Bäder. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. Bd. 1, S. 112. — LIEVEN, A.: Syphilis. Mosses Bäderalmanach. 1925. — LOEWY, A.: (a) Allgemeine Klimatophysiol. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 3. Leipzig. 1924. (b) Höhenklima. Wüstenklima. Tropenklima. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 3. 1924. — LÖWY, I.: Gegenseitige Beeinflussung innerer Krankheiten. Med. Klinik. Nr. 14ff. 1921. — MALIVA, E.: (a) Über die chemisch-biologischen Grundlagen der Schwefelbäderwirkung. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 43. Sonderbeil. 1924. (b) Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung von sog. Schwefelbädern. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 48. 1925. (c) Beiträge zur experimentellen Balneologie der Schwefelbäder. Med. Klinik. 1926. Nr. 22 u. Nr. 46. — MALMSTEN: Zit. n. I. SÄDGER. — MARIE, A.: L'aliénation mentale en Egypte en cours des derniers trente ans. Bull. de l'acad. de méd. Tome 88, p. 154. 1922. — MATTAUSCHEK, E. und A. PILCZ: Beitrag zur Lues-Paralysefrage. (Österreich. Offiziere). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 8. 1912. — MATTHES, M.: Wasser bei äußerer Anwendung. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 2. Leipzig. 1922. — MAURIAC: Traitement de la Syphilis. Paris 1896. — MENZE, H.: Die Esophylaxie der Haut und Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 39. — MEYER, H. und J. SCHÜTZ: Pharmakologie der Mineralwässer. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 2. 1922. — MOLINÉRY: Syphilis et aux minérales. Paris méd. 1923. Nr. 30. — MÜLLER, EDUARD: Technik der Behandlung des Nervensystems. In SCHWALBES therap. Technik. Leipzig. 1923. — MÜLLER, ERICH: Zur Behandlung der angeborenen Syphilis. Hundertjahrfeier dtsh. Naturf. u. Ärzte. Leipzig. 1922. Nach Ref. i. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 7. 1923. — MÜLLER, E. F.: (a) Die Haut als immunisierendes Organ. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 29. (b) Leukocytensturz infolge unspezifischer Intracutanimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 43. (c) Leukocytensturz nach Intracutaninjektion. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 51. (d) Bedeutung des autonomen Nervensystems für die Klinik der septischen Erkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 37. — MÜLLER, F. und B. BERLINER: Spezielle Klimaphysiologie. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 3. 1924. — MÜLLER, JULIUS: Die hygienisch-diätetische Behandlung der Syphiliskranken. Berlin. 1907. — MÜLLER, L.: Parenterale Eiweißinjektion. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 23. — NAGELSCHMIDT, F.: Thermo-therapie. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 4. 1924. — NEISSER, A.: Syphilisbehandlung und Balneotherapie. Berlin. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 16. — NEUBERG, C. und L. PINCUSSEN: Von der Physiologie der Sonnenstrahlen. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 3. 1924. — NONNE: (a) Syphilis und Nervensystem. 5. Aufl. Berlin. 1924. (b) Kongr.

dtsh. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 19. — OELZE: Therapie der Syphilis. Dosierung. Hautaktivierung. Med. Ges. Leipzig. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 16. — OLIN, P. (finnisch): Zit. n. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 2. 1923. — OORDT, VAN: Therapeutische Verwendung des Niederungs-, Mittelgebirgs- und Wüstenklimas. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 4. 1924. — OPPENHEIMER, C.: Die Fermente. Zit. n. NEUBERG und PINCUSSEN. — PAL, I.: Syphilis des Magens. Handb. d. Geschlechtskrankheiten. Bd. 3, S. 1. — PAWLOFF: Zit. n. JULIUS MÜLLER und F. KISCH. — PÉGOT (Luchon): Zit. n. MOLINÉRY. — PELON, F. H.: (a) Les cures thermales sulfurées pour syphilitiques associées à la medication jodo-hydrargyrique. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1921. Nr. 35. (b) L'anémie et les troubles de nutrition des syphilitiques, leur traitement aux eaux sulfurées de montagne. Journ. des praticiens. 1922. Nr. 15. — PERUTZ, A.: Teilweises Ausbleiben eines luetischen Exanthems nach Thermophorapplikation. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 21. — PICK, C.: Zit. n. SADGER. — PINCUSSEN, L.: (a) Biologische Lichtwirkungen, ihre physikalischen und chemischen Grundlagen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 19. 1921. (b) Beeinflussung des Stoffwechsels der Kohlenhydrate durch Strahlung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922. Nr. 26. — PINGLER, G.: Die Syphilis, ihr Wesen und gründliche Heilung auf kürzestem Wege. 3. Aufl. 1892. — PINTOR: Zit. n. PROKSCH. — PROKSCH, J. K.: Geschichte der venerischen Krankheiten. 2. Teil. Bonn. 1895. — RAJKA und RADNAI: Wirkung der Ultraviolettbestrahlungen auf Wassermann und cutane Allergie. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 2. 1928. — RESCH, J.: Beitrag zur Syphilisbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 20. — REUMONT, A.: Behandlung der Lues in Aachen und Burtscheid. Aachen. 1885. — REYHER, P.: Gehalt der Frauen- und Kuhmilch an antiskorbutischen Stoffen. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 76. 1925. — RIEDER, H.: SCHWALBES therapeutische Technik. Leipzig. 1923. — RITTER, H. und O. MOOSBACH: Salvarsan- bzw. Hg-Exanthem als unspezifischer Heilfaktor bei Lues. Dermatol. Wochenschr. 1925. Nr. 50, 51. — ROLLIER: Zeitschr. f. Balneolog. 1911. — ROTHMAN, ST.: Physiologie der Lichtwirkungen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 36. 1923. (b) Zuckertoleranz und Lichtbäder. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 43. — ROTHMAN und CALLENBERG: Lichtbäder und Serumkalkspiegel. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 37/38. RUNGE, W.: Milch-Salvarsanbehandlung der progressiven Paralyse. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 73. H. 2—4. 1925. — SADGER, I.: Was lehrt die Geschichte der Syphilishydratik. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 38. 1904. — SÁINZ DE AJA, E. ALVAREZ: Hydrotherapeutische Luesbehandlung. Actos dermosifiliogr. Jg. 13, Nr. 4. 1921. Nach Ref. i. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 5. 1922. — SALLES, P.: Zit. n. MOLINÉRY. — SALOMON, O.: Bemerkungen zur Syphilisbehandlung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. Jg. 20. Nr. 3. — SĂRĂTEANU, F.: Der Schwefel und die Syphilisbehandlung. Spitalul. Jg. 42. 1922. Nach Ref. i. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8. 1923. — SCHAFFER, C.: Tabes dorsalis. LEWANDOWSKY'S Handb. d. Neurol. Bd. 2. Berlin. 1911. — SCHAMBERG, JAY F.: 15. Kongr. d. dtsh. dermatol. Ges. Bonn 1927. Nach Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 25, S. 47. 1928. — SCHAMBERG und RULE: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 88. 1927. Zit. n. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24. 1927. — SCHERBER: Malariabehandlung der Syphilis. Wien. med. Wochenschr. 1925. Nr. 48/49. — SCHEUBE, W.: Die venerischen Krankheiten in den warmen Ländern. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 6. 1902. — SCHENDLER, K.: Der Wert der Lichtbehandlung in der Luestherapie. Strahlentherapie. Bd. 12. 1921. — SCHOBER, P.: Balneotherapie, Herdreaktion und Protoplasmaaktivierung. Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 29. — SCHRUMPF, P.: Die Syphilis des Herzens und der Gefäße. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. Bd. 22. 1918. — SCHULTZ, F.: Röntgentherapie in der Dermatologie. Berlin. 1910. — SCHUSTER, R.: Ist Kombination von Hg-Kuren mit S-Bädern rationell. Med. Klinik. 1909. Nr. 21. — SÉZARY, A.: Syphilis exotique et pathogén. de la syphilis nerveuse. Presse med. 1926. Nr. 1. — SPIETHOFF: Prophylaxe und Therapie der Salvarsananebenerscheinungen. Fortschr. d. Therapie. 1925. Jg. 1. — STAHELIN, R.: Höhenlufttherapie. Handb. d. Balneolog. usw. Bd. 4. 1924. — STAHL, R.: (a) Untersuchungen über die Beeinflussung normaler und pathologischer veränderter Haut durch die parenterale, leistungssteigernde Reiztherapie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 26. 1922. (b) Über die Umstimmung der Hautreaktivität durch Reizkörpertherapie und Bäderbehandlung. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. inn. Med. Kongr. Wien. 1923. (c) Bedeutung der Haut und des vegetativen Nervensystems für Herdreaktionen besonders bei der Bäder- und Reiztherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 35. (d) Untersuchungen über die Einwirkung von Reizmitteln auf die Haut. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 50. — STAHL, R. und K. BAHN: Untersuchungen über physikalisch-chemische Veränderungen der Blutflüssigkeit nach warmen und kalten Bädern. Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie. Bd. 29. 1925. — STAHL, R. und SCHMEGG: Untersuchungen über die Beeinflussung der Hautreaktion durch Bädertherapie. Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie. Bd. 27. 1923. — STEVEN: Beobachtungen über Sonnenbestrahlung und Blutdruck. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 31. 1920. — STINTZING, R.: Behandlung der Tabes.

PENZOLDT und STINTZING, Handb. d. Therapie. Bd. 4. Jena. 1917. — STOCKER, F.: Die Resultate der Iontophorese. Ges. d. schweiz. Augenärzte. Juni 1916. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 57. 1916. — STRASSER: Hydrotherapie. Handb. d. klin. Hydro- usw. Therapie. Wien-Berlin. 1920. — STRÜCKGOLD, E.: Einfluß von Fieber auf den Verlauf der Syphilis. Aus der Kinderklinik d. Charité. Berlin. 1920. — TOBIAS, E.: Hydro- und Thermotherapie von inneren und Nervenkrankheiten. Berlin-Wien. 1923. — TOUTON (Wiesbaden): Über den Einfluß der modernen Syphilisforschung auf die Behandlung in Badeorten. Ärtzl. Festschr. z. Eröffnung d. Kaiser-Friedrich-Bades i. Wiesbaden. — VAZIUSKA: Contribution à l'étude de l'influence du typhus exanthémat. sur le cours de la syphilis. Journ. des praticiens. 1923. Nr. 41. Nach Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 11. 1924. — VOLLMER, H.: Biologie der Haut. Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 41. — WAGNER-JAUREGG: Die moderne Behandlung der Neuroloues. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1926. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 19. — WEICHBRODT: Vortrag im Ärzteverein Frankfurt a. M. 17. 5. 1926. Ref. therapeutischer Bericht der I. G. Farben-Aktiengesellschaft. 1926. Nr. 8. — WEICHBRODT und JAHNEL: Einfluß hoher Temperaturen auf Spirochäten und Erscheinungen der Lues. im Tierexperiment. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 18. — WEIGHAN: Zit. n. A. WINCKLER. — WIENER: Wirkung von Ultraviolettlicht auf Eiweiß- und Purinstoffwechsel. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 21. — WILMANS, K.: Lues, Paralyse, Tabes. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 23, 24. — WILMANS, K.: Die Wandlung der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22. S. 1. 1927. Ergebnisse. WINCKLER, A.: Über den Nutzen der Kombination von Schmierkur und Schwefelkur bei Behandlung der Syphilis. Dtsch. Ärztezeitg. 1902. H. 11. — WINTERNITZ, W.: (a) Bericht über die Kurgäste in Kaltleitgeben und im Kaiserbad. 1869. Zit. n. SADGER. (b) Wert der Hydrotherapie zur Heilung der konstitutionellen Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 2. 1870. (c) Lehrbuch der Hydrotherapie. 1880. — WIRZ, F.: Röntgenbestrahlung bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 45. — WITTNER, C.: Inaug.-Dissert. Breslau. 1898. Zit. n. BRUCK. — ZIELER, K.: Frühbehandlung und Frühheilung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 2. — ZIMMER: Zur Bäderreaktion. Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie. Bd. 25. 1921. — ZUNTZ: Zit. n. GOLDSCHIEDER. — ZUR VERTH: Kosmopolitische Krankheiten in den Tropen. RUGE, MÜHLENS, ZUR VERTH: Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. 2. Aufl. Leipzig, 1925.

Allgemeine Behandlung der Syphilis. Abortivbehandlung.

Von

JOH. WERTHER-Dresden.

I. Allgemeine Vorbemerkungen.

Die Syphilis ist enorm verbreitet, besonders in den Großstädten. Ihre Verbreitung ist hauptsächlich an die Betätigung des Geschlechtstriebes gebunden, der weit mächtiger als die Impulse des Verstandes und unabänderlich ist, weil von ihm das Bestehen des menschlichen Geschlechts abhängt. Diese Begleiterin des Geschlechtslebens, welche ein Feind der Menschheit ist, heftet sich an die Sohle des Ergriffenen und läßt ihn nicht so leicht los. Die Seuche bleibt 3—4 Jahre lang in hohem Grade übertragbar. Sie geht durch die Placenta auf die zweite Generation und auch auf die dritte über. Sie schädigt den Nachwuchs an Qualität und Quantität.

Die Syphilis ist eine chronische Spirochätose von verschiedenem Verlauf und verschiedener Dauer, die den ganzen Organismus in Mitleidenschaft zieht, welche über Jahrzehnte zu Rückfällen führen kann, je länger sie dauert, desto mehr die Gesundheit beeinträchtigt und bei 30% der Befallenen das Leben durch ihre Spätformen und Nachkrankheiten verkürzt. So vernichtet die Syphilis Gesundheit, Wohlstand und Familienglück des einzelnen und verschlechtert die Volksgesundheit und den Volksbestand. Sie hat demnach eine hohe soziale Bedeutung. Der ärztliche Stand hat den Dienst an der Volksgesundheit als seine höchste Aufgabe erkannt. Er soll die Gesamtheit vor der Weiterverbreitung der Seuche schützen und den einzelnen sobald als möglich in ein nicht übertragbares Stadium überführen und ihn gleichzeitig vor den schweren Nachkrankheiten so gut als möglich schützen.

Wie schwierig diese Aufgabe ist, wird klar werden, wenn sie nach allgemeinen Gesichtspunkten erörtert wird. Das Gewissen des Arztes verlangt, allgemeine Grundsätze bei dieser Aufgabe zu gewinnen und sich klar zu sein, warum er das eine tut und das andere läßt. Er will und soll nicht handwerksmäßig nach einem Schema handeln, sondern wissenschaftlich denken und den einzelnen Fall erfassen, durchschauen und zum Besten lenken. Diese Grundsätze darzustellen, ohne sich auf Ausführung in der Praxis, auf Chemisches oder Experimentelles einzulassen, halte ich für den Begriffsinhalt der „allgemeinen Behandlung“. Die allgemeinen Fragen der Behandlung gehen mit zahlreichen ungeklärten und umstrittenen Problemen zusammen. Diese knüpfen sich an die Fragen: Was erstreben wir mit unserer Behandlung? Was erreichen wir mit unseren Mitteln? Wann, warum, wie lange sollen wir behandeln? Ja, Behandeln oder Nichtbehandeln, das ist oft die schwierigste Frage. Die hier einzuschlagenden

Probleme erfordern ein Spezialstudium und doch kann der Facharzt nicht die Behandlung der Syphilis für sich allein beanspruchen. Dem praktischen Arzt kann die Syphilis nicht aus der Hand genommen werden, weil sie ihm täglich begegnet, sogar öfter, als er es bemerkt. Er muß sich mit der Pathologie, der Diagnose, der Klinik der Syphilis vertraut machen, den Wert der Laboratoriumsmethoden kennen, er muß die Abwehr- und Schutzkräfte des Körpers berücksichtigen, sein therapeutisches Rüstwerk beherrschen und gegenüber dem Ansturm der zahlreichen neuen Präparate Grundsätze bewahren.

Leider finden wir diese einfache Forderung in der Praxis nicht erfüllt. Die genitalen und extragenitalen Infektionen werden oft übersehen. Die Primäraffekte auf der Tonsille oder am Fingernagel werden zwar immer geschäftig behandelt, aber vielfach nicht erkannt, die indolenten Drüsenschwellungen nicht aufgesucht, die Kopfschmerzen der Eruptionsperiode mit Pyramidon behandelt, die Roseola als Medikamentenausschlag gedeutet, und manchmal stellt der Patient eher die richtige Diagnose als der Arzt. Oft genug wird wochenlang der Verdacht eines extragenitalen Primäraffektes besprochen, aber leider gewartet, bis die Wa.R. positiv ausfällt. Andererseits wird immer wieder einmal ein Nicht-syphilitischer als syphilitisch behandelt — auf Grund vorgefaßter Meinung und versäumter Dunkelfelduntersuchung. Viele Augenmuskellähmungen werden nur elektrisiert, vielleicht noch mit Strychnin injiziert und nicht als syphilitisch erkannt. Wieviel Aspirin und Morphium wird vertan, ehe die hinter Rheumatismus und Magenschmerzen stehende Tabes erkannt wird. Gummata werden vom Chirurgen nur chirurgisch behandelt, d. h. ausgekratzt. Vielleicht wird an Syphilis gedacht und das Serum eingeschickt. Die Reaktion fällt negativ aus, „folglich“ wird nicht spezifisch vorgegangen.

Diese Übelstände beruhen auf Unzulänglichkeit der *Ausbildung*. Diese kann unmöglich nur auf der Universität erworben werden, sondern fordert eine stetige eigene Weiterbildung und geistige Verarbeitung der Erfahrungen. Daran fehlt es häufig. Ein amerikanischer Autor tadelt auch die ethische Unzulänglichkeit seiner Kollegen, die sogar die Ängstlichkeit der Patienten ausnützen und sie nicht wegen einer Syphilis, sondern wegen ihrer Dollars antisiphilitisch behandeln. Das alles ist nicht die wahre Höhe gegenüber der Verantwortungsschwere: einerseits gilt es, den Kranken vor Tabes, Paralyse oder Aneurysma zu schützen, andererseits auf ihn nicht unnötige psychische Belastungen zu häufen.

Die Entdeckung der *Spirochaeta pallida* und ihre relativ leichte Sichtbarmachung im Dunkelfeld ist die überragende wissenschaftliche Entdeckung in der Syphilidologie. Hier gibt es kaum Zweifel wie beim Salvarsan und der Seroreaktion. Jede Läsion am Genitale und jede durch ihre Dauer und ihr Aussehen oder sonstige Umstände verdächtige extragenitale Läsion erfordert die Untersuchung. Die *Spirochaeta pallida* hat Eigenbewegung und vermehrt sich durch Teilung. Sie kann sich durch die Endothelien der Lymphgefäße und Venen hindurchbohren. An den Arterien wird dieser Weg durch den Innendruck erschwert (EHRMANN). Die Parasiten können sowohl von außen hinein als auch von innen aus ins Gewebe wandern. Schon vor der Entwicklung der Sklerose kommen kleinere Mengen in die Zirkulation, die Hauptmenge jedoch erst nach dem Schwellen der regionären Lymphdrüsen. Die Ausbildung der Sklerose geht langsam vor sich. Sie ist die erste Abweherscheinung des Körpers gegen die Eindringlinge. Leider erreicht sie nur eine Verzögerung des weiteren Fortschritts; denn nach dreiwöchigem lokalen Kampf dringt in der Regel die Spirochäte bis zu den Drüsen vor. Die Anschwellung derselben bildet den zweiten Wall und ist also ein günstiges Anzeichen für die Abwehrtätigkeit des Körpers; aber auch sie reicht nur so weit, um die allgemeine Aussaat um einige Wochen hinauszuschieben. Jedoch sind in dieser Zeit immunisatorische Kräfte am Werk; denn auf die allgemeine Aussaat in Haut und Organen reagiert das Terrain allergisch, d. h. anders als die Stelle, wo das Gift in den Körper eindrang.

Am Ort der Sklerose sind die Freßzellen am Werke. EHRMANN hat die *Phagocytose* nach LEVADITI dargestellt und gefunden, daß sich nicht nur Leukocyten, sondern auch die Endo- und Perithelien daran beteiligen. Die Abbau- und Absterbeerscheinungen der Spirochäten hat weiterhin BERGEL untersucht und als hauptsächlichsten Antistoffbildner die

Lymphocyten erkannt. Die relative Lymphocytose im Blute bei Syphilis, die Lymphocyten und Plasmazellen im kranken Liquor, die Lymphocytenanhäufung in der Sklerose und den sekundären Efflorescenzen sind natürliche Kampfmittel des Körpers. Die Spirochäten haben nach BERGEL lipoide Leibessubstanz, die Lymphocyten aber eine Lipase, welche als fermentativer Antikörper diese Substanz abbaut. Er hat ferner beobachtet, daß der Zerfall der *Spirochaeta pallida* bei diesem Kampf ungleich ist. Es bleiben auch hier resistenteren Formen übrig, wenn die anderen lytisch zerfallen und verschwunden sind. Die Spirochäten brechen endlich in die Blutbahn ein. Es erfolgt eine Aussaat und die Infektion des ganzen Organismus. Der Aufenthalt im Blut dauert nur kurz. Anders als bei der Recurrensspirochätose oder der Framboesie oder Hühnerspirochätose bevorzugt die *Spirochaeta pallida* die Gewebe und kehrt nur hin und wieder ins Blut zurück, nicht in jedem Falle. Die Mehrzahl der Autoren glaubt an eine einmalige Aussaat, aber NEISSER war anderer Meinung. Nach ihm kann im späteren Verlauf von irgendwelchen Spirochätenherden eine neue Aussaat stattfinden. Dieser Modus wurde durch die positiven Blutverimpfungen, die HOFFMANN bis zum 283. Tage glückte, bewiesen. Von der ersten Aussaat ab kann die Syphilis als eine chronische Sepsis betrachtet werden. Sie ist eine innere Krankheit, die sich zunächst noch auf der Haut manifestiert. Sie erfordert nunmehr vom Arzt die Berücksichtigung aller Organe: Blut, Herz und Gefäße, Blutdrüsen, Nerven, Leber, Niere usw. Der Infektion folgen die Krankheitssymptome. Exantheme erscheinen, deren Morphen der Höhe der Spirochätenmetastase im Hautquerschnitt, der Massigkeit der Infektion und der Art der Reaktion entsprechen: akute Entzündung mit Hyperämie, Ödem und Infiltrat bei vielen Spirochäten, chronische Entzündung mit Granulationsgewebe und eventuell Riesenzellen bei wenigen Spirochäten. Die Haut wird durch diese Reaktion zum Grabe der Spirochäten. Sie machen nun einen Wechsel zwischen Schlummerzustand, wo sie mehr als Saprophyten anzusehen sind, und erneuter Vegetation durch. Im Schlummerzustand erfolgt keine Reaktion seitens des Organismus. Die Krankheit ist latent. Bei erneuter Aktivität erfolgt ein Rezidiv, sei es in Form eines Exanthems auf der Haut, sei es in Form eines Anfalles bei der Paralyse (JAHNEL 1918). Die neue Vegetationsform hat nach Ansicht P. EHRLICHs besondere biologische Eigenschaften. Das Vermögen, solche neue Formen zu bilden, ist der Syphilis als rezidivierender Krankheit eigentümlich, im Gegensatz zu der Hühnerspirillose, die nur *eine* Wuchsform zeitigt (P. EHRLICH). Es kann bei ersterer spontan erlöschen.

Die Wichtigkeit der sekundären Exantheme geht daraus hervor, daß sie als Produkte des Kampfes zwischen Organismus und Spirochäten anzusehen sind, infolgedessen, soweit sie nicht deletäre Nebenwirkung haben, der Vernichtung der Spirochäten dienen und günstig sind. Wie die Abwehrscheinungen in den gleichzeitig infizierten inneren Organen im Frühstadium anatomisch beschaffen sind, entgeht unserer Kenntnis. Wir können die Sekrete, das Blut und den Liquor prüfen und haben damit einen Spiegel der inneren Vorgänge, z. B. die Lymphocytose im Blut und im Liquor, die Wa.R., die Hyperbilirubinämie, die Linksverschiebung der Neutrophilen nach SCHILLING, die Erythrocytensenkung, Eiweiß oder Lipoidsediment im Urin, oder wir können die Schwellung der großen Bauchdrüsen fühlen, wie z. B. beim kongenitalsyphilitischen Säugling. Die inneren Organe werden jedenfalls gleichzeitig mit der Haut infiziert, und zwar im Frühstadium meist mit der reparablen, entzündlichen Form, später jedoch mit degenerativen und nekrotisierenden Formen. Letztere treten primär im zentralen Nervensystem, an Leber, Nebenniere oder Hypophyse auf.

Die Rezidive gehen von den Spirochätenresten aus. In besonders deutlicher Weise können wir das an den Reerosionen der Sklerose nach ungenügender Salvarsanbehandlung, wie sie zu Beginn dieser Ära erlebt wurde, sehen. Schon vorher hatte THALMANN die Aufmerksamkeit auf die skleroseähnlichen Sekundäraffekte gelenkt, nachdem es ihm geglückt war, durch intensive regionäre Behandlung mittels Sublimatinjektionen den Ausbruch der Sekundärerrscheinung hinauszuschieben und den Ablauf zunächst regionär zu gestalten. Auch die Mono- und Neurorezidive sprechen eine deutliche Sprache. Diese Rezidive gehen von Spirochätenresten der ersten Aussaat aus, die der natürlichen oder künstlichen Abtötung entgangen sind und deren Expansionstrieb nur für wenige Wochen geschwächt ist. In den Narben der Primäraffekte und den Pigmentresten der Haut haben EHRMANN und andere lange nach der Heilung Tiefenspirochäten dargestellt.

Wir müssen die Hautmanifestationen für günstig erklären. Sie sind ein Zeichen der Allergie des Hautorganes. Vielleicht werden Antikörper für die inneren Organe aus der Haut geliefert. Einen klinischen Beweis hierfür konnte KYRLE beibringen, indem er bei Ablauf von Hautgummen ein spontanes Rückgehen pathologischer Liquorveränderungen beobachtete. Der Antagonismus zwischen der Syphilis der Haut und des zentralen Nervensystems spielt eine gewisse Rolle. Gummata sollen bei Tabes selten vorkommen und das reichliche Auftreten sekundärer Hautmanifestationen wird seltener von Tabes oder Paralyse gefolgt. Viele Tabiker und Paralytiker können sich keiner Frühererscheinungen erinnern.

Die Infektiosität und Vererbbarkeit ist eine langdauernde und für die Behandlung maßgebend. Die sekundären Erscheinungen sind, wenn sie offen sind, in hohem Grade kontagiös. Gewöhnlich kann mit ihrem Erscheinen drei Jahre, im Maximum fünf Jahre lang gerechnet werden. Das Gumma, dessen erstes Auftreten nicht selten im 7. Jahre nach der Ansteckung beobachtet wird, ist selbstverständlich auch spirochätenhaltig, aber der Sitz der Gummata ist für die Umwelt in der Regel nicht so gefährlich wie der Sitz der sekundären Syphilitide an der Schleimhaut des Mundes und der Genitalien. Die Zahl der Spirochäten im Gumma ist geringer und ihr Sitz bei offenen Gummien mehr in der Tiefe als an der Oberfläche, jedoch sind auch Übertragungen im gummatösen Stadium beobachtet worden. Die Übertragbarkeit auf die Descendenz ist langdauernd und das Auftreten syphilitischer Nachkommenschaft unregelmäßig. Die placentare Übertragung kann noch nach Jahrzehnten eintreten, nach Voraugang langer Latenz der Syphilis und nach syphilisfreier Descendenz. Es handelt sich bei solchem Vorkommen um eine erneute Aussaat von Restspirochäten. Die Übertragung auf die Enkel ist seit TARNOWSKY noch von anderen gesehen worden. Jahrzehnte spielen für die Lebensfähigkeit der Spirochäten, wenn sie sich eingestriet haben, keine Rolle. Die Metaluiker werden im allgemeinen für unkontagiös gehalten, jedoch haben RAVEN (1914) und NONNE vermutet, daß sie länger kontagiös als andere Syphilitiker bleiben können, in Anbetracht der Syphiliserkrankungen, welche in den Familien derselben festgestellt wurden, obgleich die Eheschließung lange Zeit nach dem abgeschlossenen sekundären Stadium erfolgt war. Das Vorkommen von Spirochätenträgern, welche in den Tonsillen (GUSZMANN), im Cervicalkanal oder der Harnröhre (DORA FUCHS, TROST) Spirochäten haben, ohne klinisch krank zu sein, erhöht die Kontagiosität, wenn auch diese Befunde sehr selten sind. Auch können sich bei Tieren (Kaninchen) in der makroskopisch durchaus intakt erscheinenden Hornhaut Spirochäten lange Zeit virulent erhalten (LEVADITI, YAMANOUCHI). EBERSON gelang es, bei Kaninchen nach Abheilung aller klinischen Symptome 5 Monate nach der Infektion mit makroskopisch völlig freiem Hodenmaterial eine Übertragung auf ein gesundes Kaninchen zu erreichen, und BROWN, PEARCE, KOLLE und MULZER wiesen während der latenten Syphilis der geimpften Kaninchen die Übertragbarkeit ihrer Poptealdrüsen nach.

Die Kontagiosität und der Spirochätennachweis in den erwähnten seltenen Fällen sind für die Behandlung von Wichtigkeit. Hier gibt die Rücksicht auf die Umwelt den Ausschlag für die Behandlungsmethoden, namentlich in der Frage der Hospitalisation im Frühstadium, die zwangsweise bei unsozialen und leichtfertigen Menschen zu erfolgen hat, bei der Pflege der Säuglinge, deren Kot und Nasenschleim massenhaft Spirochäten enthält, bei der Ammenwahl mit Rücksicht auf gummatöse Beingeschwüre bei negativer Seroreaktion, bei der Behandlung von Ehekanidaten vor der Eheschließung und später, wenn sie bei scheinbarer Gesundheit syphilitische Früchte erzeugt haben. Die Langlebigkeit der Spirochäten ist verhängnisvoll. Warum heilt die Framboesie auf eine Salvarsandosis und die Syphilis nicht? Was schützt die Spirochäten vor dem spirochätentötenden Salvarsan? Bei jener vegetieren die Spirochäten im Blut, bei der Syphilis halten sie sich nur kurze Zeit im Blute auf. Dann nisten sie sich in den Geweben ein. Die Gewebe schützen sie mehr oder weniger vor dem auf dem Blutwege zugeführten Salvarsan. Die Einnistung ist eine verschiedene und auch mehr oder weniger vorteilhafte. Eine Existenz im Gewebe ohne Gewebsreaktion ist möglich und wird besonders beim Neugeborenen gesehen, wo die massenhaften Spirochäten im reaktionslosen Gewebe liegen. Abwehrkräfte, die zu einer Reaktion führen, fehlen hier. Wir haben eine *Anergie* der Gewebe vor uns. Meistens aber wird das Gewebe reagieren. Aus der Art dieser Reaktion ergibt sich das Schicksal der Spirochäten und des Kranken. Diese Reaktion ist eine immunbiologische Erscheinung. Die Allergie gibt den Rezidiven ihre Formen. Die Antikörperbildung wird als eine Leistung der Zelle angesehen. Diese ist mehr oder weniger aktiv und einer Reizung durch die Behandlung zugänglich. Im Blutwasser der Syphilitischen haben sich jedoch ebensowenig wie im Liquor Antikörper gefunden (NEISSER und andere). Die Frage, welcher Art die *Antikörper* sind, welche sich bei der Syphilis wirksam zeigen, ist noch offen. Während komplementbindende und agglutinierende, unspezifische Antistoffe erwiesen sind, sind Präcipitine und solche parasiticider Natur fraglich (SEITZ).

Die Haut ist das große Immunitätsorgan und ihre Benutzung als solches gleichsam unbewußt schon lange in Schwung, aber in den letzten Jahren mehr und mehr erkannt und gewürdigt. Der Antagonismus zwischen Erkrankung der Haut und der inneren Organe wird von HAUPTMANN so ausgedrückt: „Sie bewahrt durch ihre biologischen Funktionen die lebenswichtigen inneren Organe vor Keimen, so daß sie den Kampf nur mit einem kleinen Teil oder einem geschwächten Teil zu bestehen haben.“ Die Immunität der Haut ist regionär verschieden, was aus Tierversuchen hervorgeht. Bei kleinen Affen haften die Spirochäten nur im Hodensack oder den Augenbrauen, an anderen Bezirken

nicht. Die Hautimmunität ist histiogen. Bei den Trichophyteen und Trichophytiden, die immunbiologisch zur Syphilis Analogieen haben, sind die histiogenen Antikörper durch BLOCHS Transplantationsversuche erwiesen. Auch die Hauttuberkulose, die Allergie derselben bei wiederholter Aussaat, bei der Impfung und ihre Reaktion auf Tuberkulin ist analog. Der Abwehrmechanismus hängt also von sessilen Vorgängen ab.

Die Immunität der Innenorgane ist zweifellos ebenfalls verschieden. Die Hoden sind sehr empfänglich bei Impfungen der Tiere wie bei der Syphilis der Menschen, was Verf. besonders an kongenitalsyphilitischen Neugeborenen beobachtet hat. Das Gehirn und das Rückenmark reagieren ganz anders als die Haut. Hier scheinen die Gewebe sich der Spirochäten weniger zu erwehren als vielmehr sich ihnen anzupassen. Die Parasiten werden inaktiv und reaktivieren sich zeitweise. Das Parenchym entzündet sich nicht primär, sondern degeneriert (NISSL und ALZHEIMER). Anders als das Parenchym reagieren die Blutgefäße und Meningen, der mesodermale Anteil des Zentralnervensystems, und unabhängig voneinander. Das Zentralnervensystem kann als immunschwach bezeichnet werden. Die Tabes und Paralyse, die 10—15 Jahre nach der Infektion ausbrechen, beruhen auf einer schleichenden Degeneration. Die Lymphopenie der Paralytiker geht parallel (6—20% nach SKALWEIT). Die ungenügende Beeinflussung durch die Behandlung beruht darauf, daß das Organ nicht mitwirkt. Es bestehen also Verschiedenheiten im Verhältnis der Organe zum Virus. Wir müssen daraus zum Teil die Verschiedenheiten des Syphilisverlaufes unter Einwirkung unserer Therapie erklären, aber auch Verschiedenheiten in der Massenhaftigkeit und der Virulenz der Spirochäten kommen dafür in Frage.

Wiederholte Infektion führt zu den Erscheinungen der Superinfektion. Z. B. sah ich einen Kranken mit initialer Sklerose am Finger und Superinfektion am Penis. Letztere war einige Tage nach der Fingerinfektion erworben und führte zu einer deutlich abgeschwächten Reaktion. Auch sollen Prostituierte nicht öfter an tertiären Symptomen und Paralyse erkranken als andere, wenn sie auch schlecht behandelt worden sind. Hier können wiederholte Syphilissuperinfektionen einen günstigen Verlauf infolge Steigerung der Abwehr im Charakter der sekundären Reaktion verursacht haben. In der Regel und nach der bisherigen Anschauung geht die Veränderung der Hautreaktion gegen Superinfektion so weit, daß die Haut gegen neues Virus refraktär ist, solange die Syphilis aus der ersten Infektion noch nicht geheilt ist. Nach EHRLICHs Lehre machen die im Körper restierenden Spirochäten eine Mutation durch und sind biologisch dann ein verändertes Antigen und ein neuer Stamm, welcher gegen die vorgelegten Antikörper fest ist. Sie machen ein Rezidiv, wenn sie aus der Schlummerlatenz zu neuer Vegetation erwachen, weil der Körper gegen diesen mutierten Stamm nicht refraktär ist. Sind aber alle Spirochäten im Körper vernechtet, dann ist er für eine Reinfektion empfänglich.

Die Frage der neurotropischen Virulenz, der *Neurotropie*, ist im Tierexperiment von MULZER wohl entschieden und bejaht, da von mit dem MULZER-Stamm geimpften Tieren 80% liquorkrank wurden bei geringem Primäraffekt, und die mit TRUFFI- oder KOLLE-Stamm geimpften Tiere bei gleicher Technik liquorgesund blieben, während Primäraffekt und lokale Lymphdrüsen stark ausgebildet waren, auch Hodenaffinität dabei ausgesprochen war. Analog wiesen BUSCHKE und KROO Neurotropie der Recurrenspirillen nach. Nach PLAUT und MULZER kann die Spirochäte lange nach der Infektion erst eine Umwandlung in eine solche mit neurotrophen Eigenschaften durchmachen, wofür auch klinische Erfahrungen sprechen, nämlich die Verschiedenheit des Verlaufs von Fällen gleicher Virusquelle. Von Klinikern neigt besonders NONNE dazu, ein Virus mit besonderer Affinität zum Nervensystem anzunehmen. Auch JADASSOHN (1924) erkennt sie an, warnt jedoch, sich auf eine oder die andere Meinung festzulegen. Bei genauer Beobachtung der Kranken ergibt sich die Notwendigkeit, Übergänge zwischen neurotrophen und dermatropen Stämmen anzunehmen, andererseits von einer irgendwie bedingten hochgradigen Disposition zur paraneurmatösen Nervensyphilis bis zum ausgesprochenen Refraktärssein.

Auf die individuelle Reaktion des Organismus ist hauptsächlich der verschiedene klinische Verlauf der Syphilis zurückzuführen. Sie kann kurz und leicht und schmerzlos verlaufen, sie kann aber auch eine Jahrzehnte dauernde Kette von Schmerzen und Krankheit sein, sie kann ausheilen, sie kann auf mannigfache Weise den Tod herbeiführen. Die extremen Fälle sind Immunitätshöhe und Immunitätsschwäche. Im ersteren Fall heilt die Krankheit spontan ohne Behandlung oder mit sehr geringer Behandlung aus. Von LANG (s. Vorlesungen 1896) wurde schon hervorgehoben, daß eine Syphilis lokal verlaufen kann mit Sklerose und später einem Gumma am Ort der Sklerose, sonst ohne Allgemeinerscheinungen, oder auch nur regionär, d. h. nur in der Nähe der Sklerose erscheinen Metastasen sekundären Charakters. Dieser Verlauf gleicht dem bei Impftieren. Die Durchsuchung bei denselben wurde durch Verimpfung der Organe nachgewiesen, blieb aber klinisch latent. Bei Immunitätsschwäche zeigt sich die Syphilis in maligner Form; sie

erzeugt schon im Frühstadium Fieber und Kachexie. Die Gewebe sind hinfällig und neigen zu weitgehendem schnelleren Verfall, ohne daß ein deutliches Infiltrat entsteht. Auch die Toxinwirkungen, Glieder- und Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit treten in stärkerem Maße hervor, weil ihnen hier kein Antitoxin entgegentritt. Dabei ergaben Tierimpfungen mit den Spirochäten dieser Fälle kein von der Norm abweichendes Verhalten der Erreger. Also, nur seitens des Organismus liegt ein abweichendes Verhalten vor. In der Mitte dieser Extreme liegen die regulären Manifestationen. Auf die erste Aussaat reagiert der Organismus mit Roseola in großer Zahl der Flecken, und zwar symmetrisch angeordnet, am Rumpf den Rippen, besonders den Arterien folgend. Später sind die Rezidivreaktionen geringer an Zahl, aber intensiver infiltriert, entsprechend geringeren Antigenmengen im Herde, bis schließlich im tertiären Stadium die Zahl noch kleiner wird. — So sieht die typische allergische Form aus, in der sich der Körper gegen die Eindringlinge und ihr Gift wehrt. Im natürlichen Verlauf werden die Spirochäten immer weniger: erstens, was die Zahl derselben im Gesamtorganismus anbelangt, zweitens, was die Zahl der Krankheitsherde, drittens, was die Zahl der Spirochäten im einzelnen Herde anbelangt.

Wir müssen daraus schließen, daß der immunisierende Einfluß der Spirochäten, je älter die Krankheit wird, desto stärker sich äußert und Widerstände gegen ihre Vermehrung und Verbreitung sich einstellen. In manchen Fällen heilt so die Natur die Syphilis besser als wir es mit unseren modernen Mitteln vermögen. Wir müssen also aus dem natürlichen Verlauf zu lernen versuchen. In östlichen Ländern, wo eine eingreifende Behandlung nicht üblich ist, wird dieser Ablauf häufiger beobachtet, und als Folge davon wird das relative Freibleiben der inneren Organe immer wieder betont. Gerade die modernste Behandlung, die mit Salvarsan, weist uns auf diese Verhältnisse hin. Mit dem Salvarsan hofften wir mit P. EHRlich einen großen Erfolg zu erzielen. Theoretisch waren wir dazu berechtigt; denn das Salvarsan erwies sich als ein spirochätocides Mittel von noch nicht dagewesener Wirkung. In der Praxis aber ergeben sich aus der Reaktion des Gewebes auf das Virus eigenartige erschwerende Verhältnisse. Der Angriff des Salvarsans auf die Spirochäten wird durch die Gewebsreaktion aufgehalten. Die Parasiten sind in Infiltrat eingeschlossen, unter Umständen in Narben verkapselt. Der Wirkung der Freßzellen entgeht auch eine Anzahl derselben. Diese akkomodieren sich an das Gewebe, sie nisten sich ein, sie unterliegen vielleicht der biologischen Mutation oder verändern gar ihre Vegetationsform in einer nicht bekannten Weise und werden unter Umständen gegen unsere Behandlung mit diesem oder jenem oder allen chemischen Mitteln resistent (KYRLE).

Unsere Behandlungsbestrebungen werden daher auf die Berücksichtigung des Organismus in seiner mannigfachen Änderung während des Lebens hingedrängt. Die frühere anatomische Richtung hatte die Heilkunde nihilistisch gemacht. Die rein bakteriologisch-ätiologische Richtung, die alle Krankheitserscheinungen aus dem Verhalten der Krankheitskeime zu erklären suchte, hatte unseren Horizont eingeeengt. Jetzt tritt die Biologie beinahe in den Mittelpunkt der Behandlung. Mindestens erweitert sie unseren Horizont und lehrt uns erkennen, was wir mit der chemischen Therapie leisten können und was nicht. Schon frühzeitig hat E. FINGER, gewissermaßen reaktionär gegen das Salvarsan, auf diese Verhältnisse hingewiesen, in vollkommener Weise aber bis zu seinem frühzeitigen Tode tat es KYRLE. Aber auch FRITZ LESSER hat energisch durch vorurteilsfreie Analyse von Fällen, die mit ganz wenig Salvarsan, mehr noch solcher, die mit nur wenig Quecksilberbehandlung geheilt wurden, mitgewirkt.

Aus diesen Betrachtungen sind schon gewisse Möglichkeiten und allgemeine Grundsätze für die Behandlung abzuleiten. Wir entnehmen daraus, daß das Virus in verschiedenen Stadien der Syphiliserkrankung in verschiedenem Grade für unsere Mittel angreifbar ist, am besten aber, ehe es sich in den Geweben festgesetzt hat, daß die Mithilfe des Organismus von größter Bedeutung ist, daß die allergischen Erscheinungen an der Haut Heilungsvorgänge sind, die nicht nur für das Hautorgan, sondern auch für die inneren Organe von Belang

sind. Die Konstitution und die Disposition des Körpers haben maßgebenden Einfluß auf dieselben und, wie später auseinanderzusetzen ist, auf die Wirkung unserer chemischen Mittel.

Das Ideal unserer Behandlung soll in jedem Stadium, welches wir in Behandlung bekommen, sein, den Körper von den Spirochäten zu befreien, ihn zu sterilisieren. Der Einfluß einer wirksamen Behandlung läßt sich an folgendem kontrollieren: An dem Verschwinden der Spirochäten aus den Manifestationen, soweit sie an der Oberfläche erreichbar sind, ferner an der Heilung der Symptome, an dem Negativwerden der Seroreaktionen und der Liquorreaktionen, an dem Ausbleiben von Rückfällen. Aber auch die Contagiosität und die Übertragbarkeit auf die Descendenz, an denen der Kranke, seine Umgebung und die Menschheit Interesse haben, sollen ausgelöscht werden. Können wir dies alles mit unserer Behandlung erreichen? Wie können wir das erreichte Ziel feststellen? Für das Behandlungsmaß ist die Beantwortung dieser Fragen natürlich nötig. Die Möglichkeit der Heilung ist zweifellos. Ich brauche nur an die Reinfektionen zu erinnern, die namentlich in der Salvarsanzzeit häufig genug beobachtet worden sind, aber für die Praxis, zur Beantwortung der alltäglichen Frage des Kranken „Bin ich geheilt?“ brauchen wir andere Kriterien. Können wir im einzelnen Falle sagen: „Der Kranke ist sicher geheilt“? Noch heute gibt es gewichtige Stimmen, welche das leugnen. Besonders sind es die Enttäuschungen nach der Abortivbehandlung, welche das Vertrauen erschüttert haben. Später wird festgestellt werden, unter welchen Bedingungen wir Heilung für sicher halten können, aber im allgemeinen bleibt unsere Vorhersage nur eine Wahrscheinlichkeitsvorhersage.

Die Symptomlosigkeit ist das trügerischste Anzeichen für Heilung und ist leider für das Laienurteil das ausschlaggebende. — Nachdem 10 Jahre symptomlos verflossen sind, kann die Tabes sich melden, nach 15 Jahren die Paralyse, nach 20 Jahren pflügt das Aneurysma ausgebildet und klinisch nachweisbar zu sein, nach 30 und 40 Jahren und mehr, die ohne Symptome verlaufen sind, können Gummata erscheinen. Für den Erfahrenen sind das keine Seltenheiten. Hier soll nun die *Seroreaktion* eingreifen. Das Verdienst der Schöpfer derselben, der Franzosen BORDET und GENGOU, der Deutschen WASSERMANN, NEISSER und BRUCK ist gewiß ein großes; denn die positive Reaktion ersetzt uns eine fehlende Vorgeschichte, klärt daher die ignorierte Syphilis auf, erleichtert unsere Diagnose in zahlreichen Fällen und gibt uns auch unter Umständen Hinweise auf Notwendigkeit der Behandlung. Aber der negative Befund hat für die Heilungsfrage eine ganz untergeordnete Bedeutung, im Gegensatz zur Meinung des Publikums und mancher schlecht orientierter Ärzte. Die Wa.R. kommt für die Diagnose des Primäraffektes nicht in Betracht. Dieser elementare Satz ist noch nicht Allgemeingut des ärztlichen Wissens. Sie wird positiv, wenn der Organismus auf die Spirochätendurchseuchung reagiert hat: sie hinkt ihr also nach. In dem Reizserum der Sklerose soll sie früher vorhanden sein als im Blutstrom (BRAGIN 1925). Zur positiven Reaktion im Blutwasser gehört ein gewisses Quantum von Reaginen. Ist ein Syphilisherd klein oder abgekapselt, so liefert er nicht genug Reagine an das Serum und die Wa.R. im Serum ist dann negativ. Sitzt dieser kleine Herd an einer lebenswichtigen Stelle, so ist der Syphilitische sehr krank und stirbt an seiner Syphilis bei negativer Wa.R. Liegt der Herd im Bereich sensibler Nervenbahnen, so kann der Schmerz trotz der Kleinheit des Herdes sehr groß sein und der staunende Laie wundert sich, daß er negative Wa.R. hat. Sitzt aber der Herd an einer nicht lebenswichtigen Stelle und nicht gerade an sensiblen Nervenbahnen und nicht an der sichtbaren Oberfläche, so kann unter Umständen der Syphilitische 100 Jahre alt werden und den größten Teil seines Lebens eine positive Wa.R. haben (Fall von BOAS).

Die meist unrichtige Bewertung der Wa.R. durch die Laien und der ungünstige Einfluß auf ihre Psyche in einem Fall bei der positiven, im anderen bei der negativen, legt dem Arzte nahe, die Ergebnisse für sich zu behalten.

Für die Behandlung ist eine Grundlage zu gewinnen aus den fluktuierenden Deutungen der Wa.R. und der Flockungsreaktionen, auf Grund welcher zu beantworten ist: Muß die positive Reaktion als syphilitisches Symptom behandelt werden?, wann?, wann nicht? Wieweit kann die negative Wa.R. als Heilungsanzeichen angesehen werden? Was für Stoffe sind die Reagine?

Die ursprünglich von WASSERMANN und seinen Mitarbeitern vertretene Antigen-Antikörpertheorie konnte nicht gehalten werden. Die Gründe sind bekannt. Die Reaktion ist ein physikalisch-chemischer Prozeß zwischen normalen Extraktlipoiden und labilen Serumglobulinen mit konsekutivem Komplementschwund. Das trifft auch auf die SACHS-GEORGI-Reaktion und MELNICKESche Trübungsreaktion zu, welche zu 95% in ihren Ergebnissen mit denen der Wa.R. übereinstimmen. Sie sind alle Lipoidbindungsreaktionen. Die Sachs-Georgi-Reaktion schwindet im Laufe der Behandlung langsamer als die Wa.R. Das ist ein Vorteil derselben.

JACOBSTHAL (in MEIROWSKY und PINKUS, Die Syphilis, 1923) zerlegt den Prozeß bei der Wa.R. wie folgt: Die Serumlabilität befördert die Reaktion und entsteht durch die chronische Infektion. Dadurch, daß sie im Reagensglas durch Zusatz von Aminosäuren zum Serum künstlich erzeugt werden kann, wird sie als Abbauvorgang gekennzeichnet. In der Hauptsache hängt die Wa.R. mit dem gesteigerten Lipoidstoffwechsel zusammen, der für die Syphilis charakteristisch ist und durch den Reiz des Erregers in den Krankheitsherden eintritt. Gegen diese Lipide bilden sich in den Organflüssigkeiten, Reizserum, Kammerwasser bei Iritis, Gelenkergüssen und im Liquor Antikörper, die rasch wieder verschwinden können, sobald der Reiz aufhört. Nach BERGEL sollen das Lueslipoid, das von den Spirochäten stammt, und die amboceptorartige Lipase, welche aus den Lymphocyten stammt, die Wa.R. geben. Die Lipase wird bei der Reaktion durch das Komplement aktiviert. Schon vor BERGEL haben WASSERMANN und LANGE an den Lymphocyten des paralytischen Liquor die Quelle der Reagine festgestellt. Abweichend hiervon glaubt SCHUMACHER, daß Lipoid-Eiweiß-Verbindungen und lipoproteolytische Fermente als Antikörper zusammenwirken. Die Reaktion geht übereinstimmend mit diesen Lehren der entzündlichen lymphocytären Abwehrrscheinung parallel und ist demnach ein biologisches Symptom der Erkrankung, aber auch nur eines wie auch die Papel und die Roseola; und auch dies eine Symptom kann unter Umständen fehlen, trotz der Syphilis. Sehr gut erklären sich die negativen Reaktionen bei primärer Lues, weil die Abwehrkräfte trotz der Infektion noch nicht am Werke sind, und bei Gehirnsyphilis, weil der Krankheitsherd entweder klein oder so abgeschlossen ist, daß die Reaktionsstoffe nicht in das Serum gelangen. Der malignen Lues fehlen zum Unheil des Kranken die Abwehrkräfte, die Wa.R. zeigt deshalb negativ an. Besonders charakteristisch, aber trügerisch ist die negative Reaktion im Wochenbett, trotz bestehender sekundärer Syphilis und ebenso bei Neugeborenen, deren Mutter während der Schwangerschaft Syphilis hatte. In beiden Fällen ist vielleicht Abwehrrschwäche die Ursache. Bei der Mutter kommt noch der Blutverlust hinzu.

Eine positive Wa.R. kann spontan, d. h. ohne Arzneibehandlung negativ werden, wenn der Kampf zwischen Spirochäten und Abwehrkräften ruht, wenn erstere vernichtet sind oder wenn sie in ein inaktives Ruhestadium eingetreten sind. Wenn die negative Reaktion während einer Behandlung in eine positive umschlägt, kann dieser Umstand als ein günstiges Zeichen angesehen werden, insofern als die positive Wa.R. einen Prozeß anzeigt, der zur Heilung führen kann. Aber dieser Prozeß hat nicht immer einen günstigen Ausgang. Wir sehen dieses Umschlagen bei der absichtlichen Provokation im latenten Stadium und bei der unspezifischen Reiztherapie. Der Gesunde gibt eine solche Reaktion nicht, der Syphilitische aber dann, wenn die Spirochäten noch nicht aus dem Körper verschwunden sind und die Gewebszellen auf sie reagieren.

Der Praktiker muß wissen, daß bei einer beträchtlichen Anzahl von Syphilisfällen eine negative Wa.R. zu erwarten ist. FÖNSS (1916) fand bei manifester unbehandelter Syphilis im sekundären Stadium sogar 6% negativ, im tertiären 22%. BERING (1909) fand bei monosymptomatischer tertiärer Lues in behandelten und unbehandelten Fällen 63% negativ. ZIELER (1918) stellte im frühen sekundären Stadium 1% negative Wa.R. fest, aber bei latenter Syphilis

des Frühstadiums im Durchschnitt 50%, d. h. 40—60% je nach Behandlung und Infektionsalter. Bei Spätsyphilis fand er, falls es sich um umschriebene Herde handelte, 30—40%, bei ausgedehnteren Herden und visceraler Syphilis 20%.

Die Wa.R. ist für die Prognose und für die Behandlung mit Vorsicht zu verwenden. Die positive Wa.R. ist nur ein Symptom, als solches je nach der augenblicklichen Lage des Falles, nach dem Alter der Infektion, nach der vorausgegangenen Behandlung und nach den sonst noch vorhandenen Symptomen verschieden zu bewerten. Als einziges Symptom ist sie im Frühstadium öfter eine Indikation zur Behandlung als im Spätstadium, vor allem, weil erfahrungsgemäß im ersteren Falle durch Behandlung eher ein dauerndes Negativsein erzielt wird als im letzteren. Im Spätstadium ist ihr alleiniges Vorhandensein manchmal sogar bedeutungslos, nämlich, wenn keine weiteren Krankheitszeichen vorhanden sind und der Fall aus der Gefahrzone der Paralyse und des Aneurysma heraus ist. Die positive Wa.R. bei Prostituierten und sonstigen unsozialen Elementen beiderlei Geschlechts kann nicht eine Zwangsbehandlung begründen, wenn diese Menschen das papulöse Stadium überschritten haben; denn dann liegen keine sozialhygienischen Gründe zu einer Zwangsbehandlung mehr vor. Gefühlsmäßig wird sogar von KYRLE die Meinung formuliert, daß man im Spätstadium noch nicht wisse, was die positive Wa.R. anzeigt, oder daß sie etwas anderes anzeige als im Frühstadium. Vor der übermäßigen Bewertung wird unter diesen Umständen mehrfach gewarnt und ein Amerikaner spricht sogar von „Wassermann-Wahn“ (Wassermann-crazy).

Besondere Indikationen sind die folgenden: Im Fall eines Wa.R. — positiven und sonst symptomlosen Vaters eines syphilitischen Kindes oder im Falle eines Wa.R. — positiven und sonst symptomlosen Kindes syphilitischer Erzeuger ist durch die positive Wa.R. strikte die Behandlung angezeigt.

Das Negativwerden der Wa.R. ist nicht nur auf Rechnung unserer Behandlung zu setzen, sondern auch des natürlichen Ablaufs. Das spontane Negativwerden stellen STOKES und DES BRISAY am Material eines diagnostischen Instituts fest. 30% davon waren unbehandelte Syphilisfälle, die von selbst im Laufe der Zeit negativ geworden waren. Nach DIND geht die Zahl der positiven Fälle zwischen sekundärem und tertiärem Stadium ohne Behandlung von 100% auf 60—64% herab. Das darf uns natürlich nicht verleiten, eine nachgewiesene Syphilis dem natürlichen Abwehrmechanismus allein zu überlassen. Es könnte höchstens bei hohem Infektionsalter und hohem Lebensalter riskiert werden. Auf die natürlichen Abwehrkräfte dürfen wir nicht blindlings vertrauen; denn sie sind wechselhaft und allein nicht zureichend und arbeiten nur mit sehr langer Zeit. Diesen Standpunkt nehmen die Homöopathen und sogenannten Naturärzte und Kurpfuscher zum Schaden der Allgemeinheit nicht ein. Sie pflegen unser Bestreben bei der Abortivbehandlung, das darauf hinausgeht, die Wa.R. nicht positiv werden zu lassen, als gewaltsame Unterdrückung der natürlichen Selbstwehrmittel zu schmähen (J. POLLAK).

Die Flockungsreaktion nach VERNES ist nach Meinung der Franzosen für die Beurteilung des Behandlungserfolges der Wa.R. überlegen, während sie für die Diagnose gleichen Wert habe.

VERNES hat das System der Syphilimetrie aufgestellt: „Mit Skala und Kurve stellt er das allmähliche Negativwerden während der Behandlung exakt dar. Das wirkt auf Patienten und Arzt überzeugend und ermutigend zur energischen Fortsetzung der Kur bis 0,0“ (DIND). Dieses psychische Moment dürfte richtig beurteilt sein. Die Vernes-Reaktion wird allmählich, die Wa.R. brüsk negativ. Während z. B. die letztere noch gleichmäßig ++ anzeigt, kann die Vernesflockung von 0,50 auf 0,34 zurückgehen, oder von 0,71 auf 0,29, und während die Wa.R. negativ anzeigt, kann die Vernesflockung noch zwischen 0,04 und 0,00 schwanken. Unter anderen empfiehlt DIND diese Syphilimetrie als Behandlungsgrundlage, aber es ist zu bezweifeln, daß dieser graduelle Abfall die Regel ist, besonders wegen der Schwankungen der persönlichen Abwehr. — Auch die Sachs-Georgi-Flockung

macht brüske Veränderung durch. Sie wird namentlich, wie Verf. beobachtet hat, am Ende der Behandlung, zwischenhinein plötzlich und auf kurze Zeit wieder positiv. VERNES hat in Frankreich viele Anhänger. Sein „Atlas der Syphilometrie“, seine „25 000 Fälle“, sein „Institut prophylactique“ und „la loi des trois huit“ sind populär. „Die Organisation ist glänzend, die Schlagworte praktisch, die Methode der optischen und colorimetrischen Darstellung allein schon theoretisch falsch aufgebaut“ (JACOBSTHAL).

Das Gesetz der drei Achten besagt, daß ein Fall als geheilt betrachtet werden kann, wenn er innerhalb 8 Monaten nach der letzten Arsenikalienbehandlung dreimal teinte 8 (= negativ) im Blut und am Schlusse auch im Liquor hat. Die negative Wa.R. kann, auch wenn sie wiederholt negativ ausfällt, eine latente oder okkulte Syphilis keineswegs absolut ausschließen. Leider begnügt sich das Publikum damit, aber der Arzt darf es nicht ohne weiteres. Er würde sonst Heilung annehmen, wo nur Scheinheilung vorhanden ist.

Von manchen wird die *Luetinreaktion*, welche von NOGUCHI stammt und die Haut als Testobjekt benutzt, als eine Ergänzung der Wa.R. angesehen.

Noch ist diese Reaktion von zweifelhaftem Wert; denn Technik, Kontrollen, Verschiedenheit der Luetine, je nach der Abstammung von einer Reinkultur oder Mischkultur oder von Organen, verschiedene Grundsätze beim Ablesen machen ein Vergleichen unmöglich. Ihr positiver Ausfall mit Knötchen und urticariellem Hof ist eine Überempfindlichkeitsreaktion. Im Frühstadium ist sie fast nie vorhanden, ihre prognostische Bedeutung daher zu dieser Zeit Null. КАРКА fand die Luetinreaktion bei Paralyse in 52% der Fälle, aber bei Lues cerebri in 90% positiv. Der negative Ausfall zeigt nach ihm bei Kachektischen oder Neugeborenen oder am Beginn des sekundären Stadiums mangelnde Abwehr oder Einwirkung nicht wirksamer Antigenmengen an und kann zu therapeutischen Maßnahmen zwecks Steigerung der Abwehrkräfte oder auch der Antigenmengen auffordern. — HILGERMANN hat die Luetinreaktion in allen Stadien im Gefolge einer besonderen Behandlungsmethode, auf die später noch zurückzukommen ist, positiv werden sehen.

Nach FLEISCHMANN kann die Luetinreaktion positiv sein, ehe die Wa.R. im Serum oder Liquor positiv ist. Anwärter zur Metalues haben positiven Liquor bei negativer Luetinreaktion. Dagegen zeigt positive Luetinreaktion bei positivem Liquor Tendenz zur Heilung an. Bei positiver Luetinreaktion und gesundem Liquor ist Gefahr für das Nervensystem ausgeschlossen. In diesem Falle hält NONNE weitere Liquoruntersuchungen für unnötig. Vielleicht wird durch ausgedehnteren Gebrauch eines guten Reinkultur-Luetins das Verhältnis der Hautimmunität zu den syphilitischen Erkrankungen innerer Organe noch mehr aufgeklärt werden.

Die Tatsache, daß trotz negativer Seroreaktion der Liquor oft pathologisch reagiert, zwingt uns, dem Liquorbefund einen großen Einfluß auf unsere Behandlung zu geben. Die Notwendigkeit der *Liquorkontrolle* wird jetzt in allen Ländern anerkannt. Die Furcht vor derselben ist wenig berechtigt. Der Meningismus ist viel seltener, wenn man sich der von WECHSELMANN empfohlenen möglichst dünnen Hohladeln bedient, die aus einer Führungsnadel mit langem Schliff und einer Punktionsnadel mit kurzem, meiselförmigen Schliff besteht. Diese müssen aus Platiniridium, nicht aus Stahl hergestellt sein, damit das Lumen nicht durch Rost unwegsam wird. Der Liquorabfluß geht langsamer vor sich, und die zurückbleibende Öffnung ist so klein, daß das Nachsickern geringer ist als bei den bisher üblichen Hohladeln. Die Liquorpunktion ist trotzdem keine Methode der Sprechstunde, und doch stiftet leider ihre Unterlassung oft großen Schaden. Sie ist nicht nur aus wissenschaftlichen Indikationen, sondern aus rein praktischen notwendig, weil der Abschluß der Behandlung vom Liquorzustande abhängt. Aus sozialhygienischen Gründen ist sie vor der Eheschließung angezeigt. Die Bedeutung der krankhaften Liquorreaktionen, ihre Entstehung, ihre Beeinflussbarkeit durch die Behandlung und auch ihr spontaner Ablauf muß allgemeiner Wissensbestand der Ärzte werden.

Der Liquor hat keine direkte Berührung mit dem Blut und ist chemisch wie biologisch ganz verschieden. Er ist normalerweise fast zellen- und eiweißfrei. Während das Blutserum 8% Eiweiß und 1027 spez. Gew. hat, hat der Liquor 0,03% Eiweiß und 1005 spez. Gew. Zwischen Serum- und Liquorreaktionen besteht kein Parallelismus. Die Infektion des Liquor geschieht auf dem Blut- oder Lymphwege mit der ersten Aussaat des Virus. Die Spirochäten können auch längs der Nerven von der Peripherie bis zum Zentrum wandern (EHRMANN), ein Weg, der bei Schankern am Kopf besonders kurz ist. Den Spirochäten folgt eine vermehrte Liquorabsonderung, welche sich durch erhöhten Druck kundgibt; dann die Lymphocytose, deren Auftreten sich Plasmazellen bei progredienter Erkrankung anschließen, ferner die Globulinvermehrung, die GENNERICH auf die destruktiven Prozesse an den Hirnhäuten bezieht, und der Liquorumbau, den wir mit Kolloidreaktionen nachweisen. Diese haben nach KYRLE einige Analogie zur Wa.R. des Serums, jedoch ist nach

EPSTEIN noch unentschieden, wieweit spezifische, von den Spirochäten herrührende Reaktionsprodukte oder ein charakteristisches Gemisch von Eiweißkörpern daran beteiligt sind. Ausnahmsweise bei schweren Erkrankungen der Meningen, Paralyse und akuten andersartigen Meningitiden filtrieren der Normalhammelblutamboceptor oder gar das Komplement des Serums in den Liquor über.

Hieraus geht hervor, daß die Untersuchung des Liquor uns in einfacher und direkter Weise Aufschluß über die Erkrankung im Liquor und seiner nächsten Umgebung gibt. Sie ist deshalb wichtig, weil diese Veränderungen nicht durch die Serumreaktion angezeigt werden können und daher häufig bei negativer Serumreaktion auftreten, ferner, weil sie den klinischen Symptomen seitens des Zentralnervensystems vorausgehen. Man bezeichnet dieses Stadium als *Liquor-lues* (NAST) oder histologisches Meningorezidiv (GENNERICH). Diese Veränderungen sind beeinflussbar, und zwar, je früher sie festgestellt und angegangen werden, desto leichter. Im Spätstadium können sie der Therapie trotzen. Daraus ergeben sich, je nach ihrer Bewertung, therapeutische Indikationen. Wir müssen in den krankhaften Liquorveränderungen die ersten Anfänge der spezifischen Erkrankung des Zentralnervensystems sehen. Isolierte Gummien im Parenchym, welche auch am seltensten vorkommen, und die cerebrale Endarteriitis färben am wenigsten auf den Liquor ab. Logischerweise sind diese Anfänge bei unserer Voraussage und bei unseren therapeutischen Maßnahmen zu berücksichtigen. Aber wir wissen auch, daß diese Veränderungen spontan wie die Exantheme der Haut zurückgehen können. Eine einmalige Untersuchung im sekundären Stadium verliert daher an prognostischem Wert. Sie ist nur einer Momentaufnahme zu vergleichen. Nach KYRLES umfangreichen Untersuchungen treten die Liquorschädigungen in der überwiegenden Zahl der Fälle im ersten Jahr der Erkrankung auf. Im zweiten Jahr ist noch mit der Möglichkeit zu rechnen und am Ende des dritten tritt eine Konstanz ein. Negative Liquoren werden dann in der Regel nicht positiv und positive bleiben positiv, wenn sie sich überlassen werden, sind aber noch therapeutisch beeinflussbar. Nehmen wir im Eruptionsstadium maximal (mit F. LESSER) in 80—90% aller Fälle Liquorveränderungen an, so sind im Ende des dritten Jahres etwa 30% vorhanden. Am Ende der Krankheit stehen Paralyse und Tabes mit 10—15%. Die Mehrzahl der Autoren bringen letztere mit der meningealen Frühinfektion in Zusammenhang. Sie meinen, daß die Metaluiker diejenigen von den 90% werden, welche diese Frühinfektion nicht überwinden können. Sie konservieren ihre Spirochäten an unzugänglichen Stellen bis zur späteren Weiterentwicklung. Man beschuldigt für den schleichende Verlauf die Abwehrschwäche des Zentralnervensystems oder eine abgeschwächte Virulenz des Spirochätenstammes, die nur relativ schwache Abwehr auslöst, oder einen besonderen Spirochätenabbau (HAUPTMANN), der extracellulär mit Entwicklung nekrotisierender Toxine ablaufen soll. Dagegen nimmt FRITZ LESSER an, daß die 10%, welche im Frühstadium normalen Liquor haben, später an Metalues erkranken, weil sie, obgleich infiziert, keine Abwehrreaktion von seiten des Zentralnervensystems zeitigen können oder weil sie eine Spirochätenverschleppung im Spätstadium erleiden. Diese Ansicht F. LESSERS scheint aus der Theorie und nicht aus Liquorerfahrung geboren. LESSER bezweifelt deshalb auch den prophylaktischen Nutzen der Liquorkontrolle. Die Möglichkeit einer späteren Aussaat wird auch von GENNERICH im Anschluß an Meningorezidive angenommen. KYRLE dagegen hält die einmalige Aussaat für die Regel.

Negative Liquorbefunde trotz bestehender Zentralnervensystems Symptome kommen ebenfalls vor. Einesteils können es Narbensymptome sein. Sie bedürfen keiner spezifischen Behandlung, z. B. isolierte Pupillenstörung (DREYFUS). Andererseits kann an besonders schwache Abwehrreaktion gedacht werden, wenn trotz negativen Liquors in der Spätlatenz Metalues eintritt (PAPPENHEIM).

Diese seltenen negativen Befunde schmälern in keiner Weise die Wichtigkeit der Liquoruntersuchung für die Behandlung und besonders für die Prophylaxe der Metalues.

Die Bewertung der einzelnen Reaktionen ist bei den Autoren verschieden: Die Lymphocytose, welche allen syphilitischen Nervenerkrankungen eigen ist, bedeutet Abwehrreaktion der Meningen. DELBANCO bezeichnet diese als Roseola der Meningen. HAUPTMANN sieht sie sogar schon von 5 Zellen ab als spezifisch für aktive Lues an, nicht etwa als ein Residuum, da diese Abwehrreaktion nach Abtötung der Spirochäten aufhört. Ihr Vorhandensein muß nach HAUPTMANN zur Behandlung auffordern. NONNE läßt sich durch geringe und mittlere Lymphocytose nicht beeinflussen und sieht sie als harmlos an, z. B. bei neurasthenischen Beschwerden alter Syphilitiker. 40% davon haben nach NONNE mäßige Lymphocytose. Dagegen sprechen Plaszmellen und Phase I gegen Neurasthenie. Erstere kommen nach NONNE bei abgelaufenen oder in Rückbildung begriffenen Prozessen nicht vor. Die Globulinreaktion deutet auf Abbau der Meningen. Von Phase I geringeren Grades (nur Opalescenz) hält NONNE auch nichts. Bei stärkerer Trübung fragt er sich: liegt ein stationärer oder progredienter Fall vor? und behandelt nur den letzteren spezifisch. Bei positiver Wa.R. mit stärkerer Globulinreaktion ist auch für NONNE die Diagnose syphilogener Erkrankung sichergestellt. Der isolierten positiven Wa.R. gegenüber, welche nach den meisten Autoren Aktivität des Prozesses beweist, nimmt NONNE in der Frage, ob sie Behandlung indiziert, auch eine isolierte Stellung ein, sowohl beim Serum wie auch beim Liquor. Bei letzterem ist sie bei ihm in schwächeren Graden (1,0) nicht maßgebend. Die Kolloidreaktionen, welche nicht zu den NONNESchen 4 Reaktionen gehören, sind nach KYRLE u. a. sehr wichtig für die Prognose der Syphilis. Bleibt die Goldsolreaktion positiv, so drohen Rezidive.

DREYFUS (1920) identifiziert schwer pathologischen Liquor mit aktiver progredienter Lues. Die Liquorbeschaffenheit ist ihm das entscheidende Moment für die Therapie in allen Stadien der Nervensyphilis. Auch LEREDDE (1925) bezeichnet als Ziel der antisiphilitischen Behandlung nicht nur, gesunde Verhältnisse im Blut, sondern auch im Liquor zu erreichen. Wenn der Liquor die geringste Veränderung zeigt, wird von ihm die Behandlung fortgesetzt.

So stehen sich verschiedene Meinungen entgegen. Die Extremen lehnen die Laboratoriumsmethoden überhaupt ab. So HUGHMANN: „Der Arzt soll sich nicht von einem Reagensglas vorschreiben lassen, wann er mit der Behandlung aufzuhören hat.“ Andere heben negativistisch nur die Schwächen der Methoden vor, und SALOMON zitiert den geringschätzenden Ausspruch eines Norwegers, die Liquoruntersuchung sei ein neuer Industriezweig. Wir werden uns von diesen Methoden zwar nicht beherrschen lassen, aber wir bedienen uns derselben bei der Behandlung der Syphilis zum Wohle der Kranken.

Die Provokationen der Reaktionen in Serum und Liquor bei latenter Lues spielen eine große Rolle für Prognose und Therapie. GENNERICH, MILIAN, NEISSER und andere sind Paten dieser Methoden. Meist wird das Salvarsan dazu benutzt und von GENNERICH für wirksamer als Hg gehalten, aber auch jeder unspezifische Reizkörper ist dazu geeignet; denn man sieht die Provokation sowohl nach Hg und Bi als auch nach Vaccinen, nach Impfmalaria, Milch- und sogar nach Eigenblutinjektionen. Die Zellaktivität wird durch all diese Mittel gesteigert und die Abwehrreaktionen treten von neuem in Erscheinung. Man muß sich daher ihrer bedienen, um bei negativen Reaktionen in der Latenz Heilung oder Scheinheilung zu trennen. NONNE wendet dagegen ein, daß auch das spontane Schwanken der Reaktionen etwas Häufiges sei. Das schwächt für uns nicht den Vorteil ab, daß wir zu einem bestimmten Zeitpunkt, wo wir sie brauchen, die Provokation hervorrufen können. Bei Nervenlues warnt er vor den

schädlichen Folgen mit dem Schlagwort „*Quieta non movere*“, entsprechend seiner Neigung zum Abwarten und seinem Vertrauen auf die Selbsthilfe in Grenzfällen. Die aktiveren Therapeuten NEISSER, JADASSOHN u. a. fürchten diese Provokation weniger als die Spätrezidive. Die Erfahrungen ZIELERS (1926) haben ergeben, daß bei bestehender Syphilis mit zunächst negativen Befunden in der Rückenmarksflüssigkeit ein positiver Befund in 18% der Fälle durch die Behandlung, und zwar nicht durch Salvarsan provoziert wird, aber bei weiterer Behandlung meist wieder schwindet. Das vermeintlich hergestellte Gleichgewicht zwischen den Immunitätskräften und der Virulenz des Virus, das wir nach NONNE u. a. nicht stören sollen, ist demnach recht schwankend und unzuverlässig.

Es ist klar, daß die Grundsätze der Behandlung nicht auf Reaktionen allein aufgebaut werden können. Das wäre armseliger Schematismus; sondern die Totalität des Falles, das Infektionsalter und stattgehabte Behandlung, klinischer Befund, alle Laboratoriumsreaktionen, Provokationsergebnisse, Konstitution und Mentalität müssen studiert werden. Danach ist das Maß der Behandlung und die Heilungsaussicht zu beurteilen.

II. Besonderheiten der Heilmittel.

Nachdem bisher der Verlauf der Syphilis, die natürlichen Abwehrkräfte und die Methoden, mir denen wir den Stand der Krankheit und ihrer Heilung beurteilen, allgemein erörtert wurden, sind nun unsere antisiphilitischen Mittel der allgemeinen Betrachtung zu unterziehen. Welches sind unsere Heilmittel? Wie wirken sie auf die menschliche Syphilis, auf die Spirochäten, die Symptome, das Serum, den Liquor, auf den Verlauf der Erkrankung? Wie ist ihre Dauerwirkung? Wie unterscheiden sich die verschiedenen Mittel nach Nutzen und schädlichen Nebenwirkungen?

Im Vordergrund des Interesses steht das *Salvarsan*. Seine Entdeckung kann als die Höhe der Chemotherapie bezeichnet werden. Die Antriebe zu EHRLLICH'S Entdeckung waren die ätiotrope Richtung der Therapie, die Mißerfolge mit Desinfektionsmitteln, welche das Protoplasma angriffen und das Gewebe zerstörten, und die Entdeckung der spirilliciden Fähigkeit des Atoxyls durch UHLENHUTH (1907). PAUL EHRLLICH erkannte mit BERTHEIM die chemische Konstitution des Atoxyls als eines Aminoderivats der Phenyl-Arsinsäure und die Möglichkeit, dasselbe durch Substitutionen am Benzolkern vielfältig zu variieren, ferner die Bedeutung der Seitenketten im Benzolrest für den therapeutischen Effekt und die toxische Wirkung und suchte und fand auf Grund dieser Erkenntnis einen chemischen Körper von optimaler Heilwirkung, welcher die Gewebe schonte und die Parasiten traf, das *Salvarsan*.

Der Erfolg des *Salvarsans* wurde zunächst an Hühnerspirillose gesehen. Die Spirillen verschwanden in wenigen Stunden aus dem Blute und die Tiere wurden gesund. Auch bei der Brustseuche der Pferde, bei *Recurrans* und *Framboesie* der Menschen war dieser Erfolg schlagartig und bestätigte, daß das *Salvarsan* ein echtes ätiotropes Mittel ist und eine *Sterilisatio magna* bewirken kann, wenn es an die Spirillen heran kann. In theoretischer Hinsicht schien damit die Frage der Chemotherapie bei Syphilis gelöst, in praxi stellten sich manche Schwierigkeiten ein. Bei der Wirkung des *Salvarsans* auf die Spirochäten herrscht das alte Gesetz: *corpora non agunt nisi fixata*. — EHRLLICH sah sie als eine chemische Bindung an: Bestimmte lebenswichtige Teile des parasitären Protoplasma verankern den schädlichen Stoff wie die Granulationen des Leukocytenprotoplasma, welche Träger gewisser Partialfunktionen der Zelle sind, gewisse Farbstoffe elektiv binden. So konnte z. B. EHRLLICH nachweisen, daß das *Trypanosoma Brucei*, mit Trypanrot behandelt, seinen Blepharoblast einbüßt.

Es entstanden nacheinander mehrere *Salvarsan*-präparate. Der chemotherapeutische Index, das Verhältnis der Dosis curativa zur Dosis maxima bene tolerata (c : t) bezeichnet den Wert der gefundenen Präparate. Bei 1 : 1 ist die heilende Gabe die eben noch vertragen, während man bei 1 : 30 nur $\frac{1}{30}$ der größten vertragenen Dosis zur Heilung braucht. Der spirochätentötenden Wirkung bei richtiger Dosis stehen nun abschwächender Effekt subtherapeutischer Dosen und eigentümliche Reizwirkung kleiner Dosen gegenüber, derzufolge die Spirochäten beweglicher werden, sich vermehren und sogar disseminieren können (FREI, VON NOTTHAFT, STOKES). EHRLLICH bezeichnet diesen Effekt als oligodynamischen Konträreffekt. Dementsprechend kann unter Umständen eine zweiphasige Wirkung

beobachtet werden. In der ersten Reizphase die negative, in der zweiten Heilungsphase die positive. Die *Salvarsanwirkung* ist eine komplizierte. Es vermag die Spirochäten im Reagensglasversuche nicht zu töten. Das unveränderte Salvarsan ist demnach nicht das parasiticide Agens. Eine Zellenmitwirkung ist notwendig, um es zu aktivieren. Giftgeschädigte Zellen sind dazu untauglich. Hungerzustand setzt ihre Mitwirkung herab (FELKE und SILBERSTEIN), während eine gewisse Reizung der Zellen tauglich für die Mitarbeit bei der Salvarsanwirkung ist. Darüber wird später noch zu sprechen sein. Hier sei an den lehrreichen Versuch mit Röntgenschädigung erinnert, der von WIRZ herrührt. Dieser sah an vier Fällen, daß Röntgenbestrahlung der Lymphdrüsen und Sklerosen die Resistenz gegen Salvarsan erhöhte, so daß ungewöhnliche Anstrengungen zur Heilung nötig waren. Außerdem war in zwei Fällen auch Überempfindlichkeit gegen Salvarsan die Folge. Röntgenstrahlen wirken lähmend auf die Zellkerne und dadurch wurde diesen die Reaktionsfähigkeit auf das Antilueticum genommen.

Zu dieser therapeutisch so wichtigen Frage der Zellenmitwirkung sei noch erwähnt, daß FREI folgendes fand: Bei durch Festbinden geschädigten Kaninchen verschwanden die Spirochäten aus den Primäraffekten, wenn sie mit Salvarsan behandelt wurden, langsamer als bei unbeeinflussten Tieren. Das Festbinden hatte Temperaturniedrigung und einen verminderten Stoffwechsel zur Folge. Demnach ist der normale Stoffwechsel für die zu fordernde Zellenmitwirkung bei der Salvarsantherapie notwendig.

SCHUMACHER gibt neuerdings auf Grund histochemischer Forschung folgende Erklärung der Spirilloidie des Salvarsans: Durch die CO_2 des Blutes soll eine Salvarsanbase entstehen. Diese wird von der Lipoidsäure der Spirochäten gespeichert und verbindet sich damit zu spirochäten-lipoidsaurem Salvarsan. Nach dieser Bindung treten die reductophoren Gruppen, z. B. NH_2 , in Wirkung. Die Spirochäten gehen durch Sauerstoffentziehung darauf zugrunde. Die Wechselwirkungen zwischen Salvarsan und Organismus und zwischen Salvarsan und Virus sind noch nicht endgültig erklärt, aber für die Behandlung geht so viel hervor, daß der Organismus bei der Spirochätentötung mitwirken muß, und daß verschiedene Grade dieser Mitwirkung zur Erklärung von Erfolgen und Mißerfolgen der Salvarsantherapie in Frage kommen.

Des weiteren hat KOLLE an syphilisinfizierten Kaninchen beobachtet, daß die schlagartige Salvarsanwirkung, wie sie am Anfang der Infektion beobachtet wird, im Verlaufe derselben nachläßt, so daß später mit 20 Injektionen nicht das erreicht werden kann, was am Anfang mit 3 Injektionen erreicht wird. Die Reaktionsfähigkeit des Körpers hat sich also dann geändert. EHRLICH hob dabei die Mithilfe des Ictus immunisatorius hervor, der bei frischer Infektion eintritt, bei älterer aber infolge einer Umstimmung im Tier oder Menschen nicht mehr. Dieser Nachlaß der Wirkung zeigt sich in späteren Krankheitsstadien darin, daß anstatt einer Tötung nur eine Entwicklungshemmung der Spirochäten erreicht wird. Der Rückgang der klinischen Symptome ist durchaus noch nicht Heilung. Statt Heilung haben wir Latenz erreicht, statt Dauerwirkung nur eine momentane. Im günstigen Falle kommen dann die Phagocyten zu Hilfe, welche die geschwächten Spirochäten abbauen und auflösen. Im anderen Falle hört die abschwächende Salvarsanwirkung auf, wenn das Mittel ausgeschieden ist. Danach erholen sich die Erreger, vermehren sich und breiten sich von neuem aus.

Neben der spirochätociden Wirkung wird dem Salvarsan noch die roborierende Wirkung des Arsens zugeschrieben, erkennbar an der guten Gewichtszunahme der Kranken. Schon FINGER tat dies (1912). Dieser Autor glaubte, daß das Salvarsan nur über das Infiltrat auf das Virus wirke, analog dem Hg, und nicht direkt auf das Virus, besonders weil es imstande ist, auf verschiedene chronische entzündliche Infiltrate, Lupus, Lepra, Psoriasis, Lichen ruber direkt einzuwirken, von dem Virus ganz unabhängig, weiter auch deshalb, weil die Salvarsanwirkung auf die Infiltrate nicht von deren Spirochätengehalt, sondern von ihrem Bau abhängt. Dieser Umstand beruht auf einer die Abwehrkräfte des Gewebes steigernden Wirkung des Salvarsans, welche FINGER mit Recht erkannt hat. Diese besteht aber neben der nicht zu bestreitenden direkten spirochätentötenden Wirkung. Das Salvarsan macht auch Hyperleukocytose im Blut. Es regt ferner die Phagocytose an, wenigstens in kleineren und mittleren Dosen (NEUBER). Es verursacht auch einen gewissen Zellerfall in den Infiltraten (KRZYSZALOWICZ 1911), letzteren vielleicht durch Veränderung von Osmose und Ernährung — also ein chemisch-physikalischer Vorgang.

Die Wirkung auf die Spirochäten ist natürlich davon abhängig, daß diese für das im Blut kreisende Salvarsan erreichbar sind. Daraus ergibt sich ein grundlegender Unterschied der Salvarsanwirkung im frühesten Stadium der Infektion und bei Rezidiven. Im ersteren, zeitlich sehr begrenzten Stadium ist Sterilisatio magna denkbar, im späteren Stadium nicht. Die in Narben, Gewebe oder Reaktionsprodukten oder abseits von Blutgefäßen, z. B. im Hirnparenchym, oder in engen Knochenkanälen, z. B. Canalis Falloppiae, oder in obliterierten Vasa vasorum oder Endarterien eingemieteten Spirochäten kann das Salvarsan nicht ohne weiteres erreichen. Die Aorta und die Meningen sind hinsichtlich

ihrer Blutversorgung nach GENNERICH nicht so günstig gestellt wie Gewebe mit allseitiger Blutversorgung. Dadurch wird die Leistungsfähigkeit des Salvarsans begrenzt. Die Behandlung muß in diesen Fällen noch nach anderen Mitteln greifen.

Kleine Sklerosen und Papeln überhäuten sich nach 1 oder 2 Injektionen von Salvarsan, größere Sklerosen pflegen in 10—12 Tagen geschlossen zu sein. In harten Narben können jedoch Spirochätenreste zurückbleiben (FISCHL, E. HOFFMANN). Von sekundären Effloreszenzen leisten lichenoiden Knötchen und massige Papeln der Frauen gewöhnlich längeren Widerstand, während die tertiären Formen und besonders die rasch zerfallenden der Lues maligna überraschend schnell heilen.

Besonders auffallend ist die Salvarsanwirkung, wenn die Fälle sich vorher gegen Hg und Jod refraktär erwiesen hatten. Bei visceraler Lues muß man sich oft mit der stabilisierenden Wirkung auf den Prozeß begnügen.

Der Einfluß des Salvarsans auf die Wa.R. ist im Frühstadium meist ein prompter, im Spätstadium weniger, bei Lues congenita tarda am unsichersten. Sie bleibt unter Umständen unbeeinflussbar. Mit der Erreichbarkeit der Krankheitsherde geht die Veränderung der Wa.R. parallel. Minimale Spirochätenreste, die an sich nicht genug Reaktionsstoffe für eine positive Wa.R. geben, werden durch erneute Salvarsaninjektion zur Auflösung gebracht. So erklärten schon EHRILCH und BENARIO die Provokation der Wa.R. durch Salvarsan. Wir sehen sehr häufig, daß eine negative Wa.R. im Laufe der Kur positiv, eine schwach positive stark positiv und erst im Laufe der weiteren Behandlung allmählich negativ wird. Es ist klar, daß es dem Therapeuten nicht auf ein rasches, sondern auf ein dauerndes Negativwerden ankommen muß.

Trotz mancher Unzulänglichkeiten ist das Salvarsan zu einer Wohltat der Menschheit geworden, allein dadurch, daß es die Herde der primären und sekundären Syphilis rascher als die anderen Mittel der Überhäutung zugeführt und die Weiterverbreitung der Seuche damit eingedämmt hat. Das ist ein großer sozialhygienischer Gewinn. Hierauf ist die an vielen Stellen verschiedener Länder festgestellte Abnahme der Infektionen zu beziehen. Die Häufigkeit der Infektionen bewegt sich auf einer sichtlich absteigenden Linie (SCHERBER 1925). K. ULLMANN (1926) stellt auch ein Sinken der Luesfrequenz, besonders der initialen Stadien, fest. Seit 1922 kamen ihnen in Kassen- und Privatpraxis kaum $\frac{1}{3}$ soviel Fälle wie vor 1922 zu Gesicht. Die Universitätslehrer haben oft nicht genügendes Studienmaterial für die Studenten. Aus einer Zusammenstellung von GALEWSKY ersieht man, daß in Lausanne die Zahl der poliklinischen Lues I-Fälle von 21% im Jahre 1919 auf 2% im Jahre 1924, in Genf von 105 im Jahre 1919 auf 26 im Jahre 1922 sich vermindert hat. Dasselbe hören wir aus Dänemark, Belgien und Holland.

Nehmen wir eine von vielen Statistiken zur Hand über die Erfolge der Salvarsanbehandlung, und zwar die von RUGE, weil sie sich auf ein relativ gleichartiges und einheitlich mit Neosalvarsan und Hg behandeltes und gut beobachtetes Material stützt: *Ergebnisse der Luesbehandlung bei der Marine* nach Beobachtung, die sich auf 3 Monate bis 4 Jahre erstreckt. RUGE teilt seine Fälle ein:

Gruppe A: Seronegative Lues I.

Gruppe B: Lues I mit kurzer seropositiver Phase während der Behandlung.

Gruppe C: Lues I, die nur einmal vor der ersten Injektion positiv war und dann negativ wurde.

Gruppe D: Lues I und II, Fälle von allgemeiner Durchseuchung mit positiver Wa.R. bei Beginn der ersten Kur.

In Gruppe A (228 Fälle) wurden alle mit 2 Kuren geheilt = 100%.

In Gruppe B (71 Fälle) mit durchschnittlich 2,9 Kuren bleiben 98,6% rezidivfrei.

In Gruppe C (27 Fälle) mit durchschnittlich 2,3 Kuren bleiben 98,5% rezidivfrei.

In Gruppe D (300 Fälle) mit durchschnittlich 3,5 Kuren bleiben 88,3% rezidivfrei.

Vergleichen wir mit diesen günstigen Ergebnissen diejenigen vor der Salvarsanzzeit, so ergibt sich:

1. Abkürzung des sekundären Stadiums.

2. Vor der Salvarsanzzeit waren Abortivheilungen selten. JOHN (1909) konnte aus der Literatur 30 einwandfreie Fälle zusammenstellen. Das ist gegenüber der Zahl von Abortivheilungen mit Salvarsan gleich Null. Die Frühfälle sind bei RUGE zu 98% und die Vollfälle sekundärer Lues zu 88% rezidivfrei geblieben. Diese Resultate sind noch besser als F. LESSER feststellt, wenn er sagt: „Nach der Salvarsaneinführung bleiben 80% rezidivfrei, vorher bekamen 80% Rezidive.“ SCHOLTZ und WILLMERS hatten 1921 von Lues II-Fällen durch eine kombinierte Kur 90% geheilt, während 10% rezidivierten, durch eine Hg-Kur jedoch nur 17%, durch mehrere Hg-Kuren 37%. Allen Statistiken hängen Mängel an. Die Beobachtungen sind für endgültige Schlüsse zu kurz. Trotzdem sind sie zum Vergleiche der Vor- und Nach-Salvarsanzzeit brauchbar.

Für den einzelnen Kranken ist die Salvarsantherapie nicht so geradlinig zu günstiger Höhe ansteigend gewesen. Der einzelne hat hierbei für die Gesamtheit Opfer bringen müssen, und wir mußten erkennen, daß die Behandlung der Syphilis mit dem Salvarsan nicht einfacher, sondern schwieriger geworden ist. Den genannten Vorteilen stehen ungünstige Veränderungen im *Verlauf der Syphilis* gegenüber: Erstens die ungleiche Wirkung auf die verschiedenen Organe und Gewebe. Das Salvarsan dringt nicht in jeden Herd ein, sondern fließt manchmal vorüber. Die Herde in der Haut sind leichter erreichbar, als die in den inneren Organen. Die Zellen, welche den Liquor sezernieren, gestatten nach P. EHRlich nur einer beschränkten Anzahl kleinmolekularer Substanzen den Durchlaß. Das Salvarsanmolekül ist nicht klein genug, infolgedessen wirkt es auf den Liquorraum schwächer. Besonders ungünstig sind in dieser Beziehung die Stellen, wo die meningeal umkleideten Hirnnerven die Schädelkapsel verlassen. Andere Medikamente, z. B. das Urotropin, welches ein kleineres Molekül hat, gelangen eher in den Liquor. Ein zweiter Nachteil ist die *Unterdrückung der Schutzstoffbildung* durch Abtötung der Spirochäten. Im Falle der totalen Sterilisation können wir natürlich auf die Abwehrkräfte verzichten, aber in den Fällen der unvollkommenen Sterilisation entbehren wir sie. Je kleiner der Spirochätenrest ist und je größer die Fläche der entseuchten Partie ist, desto größer ist die Expansionskraft dieses Restherdes, wenn er zu wachsen anfängt und durch Abwehrkräfte nicht gehindert wird. Monorezidive und *Neurorezidive* sind die Folge davon. Daraus erklären sich die pessimistischen Äußerungen mancher Autoren. PUSEY (Chicago) sagt: „Das früh gebrauchte Salvarsan bringt eine gefährliche Situation hervor. Die Antikörperbildung kommt nicht auf das möglichste Maximum. Das Salvarsan ist gefährlich, wenn es nicht die radikale Ausrottung der Infektion bewirkt. Deshalb ist es erst 3 Monate nach der Infektion anzuwenden. Bis dahin hat der Körper die ganze Immunität, deren er fähig ist, entwickelt.“ SCHAMBERG führt die Tatsache an, daß bei intratestikulär geimpften Kaninchen das Virus größere Tendenz zur Generalisation zeigt, wenn das Tier 2 Wochen nach der Impfung kastriert wird, weil dadurch die Bildung von Antikörpern gegen die Infektion verhindert wird. Diese Tatsache sei im Hinblick auf die Excision des Primäraffektes beachtlich. Wer die ersten Jahre der Salvarsanzzeit mit durchlebt hat, und zwar an einem Krankenhaus, wo die Fälle von verschiedener Vorbehandlung zusammenfließen, hat über Neurorezidive Erfahrungen sammeln können. Verfasser faßte 1914 ihre Erscheinungs-

formen so zusammen: Die leichtesten äußern sich mit Kopfschmerzen, Schwindel und Ohrensausen. Ersterer wird häufig im Nacken geklagt. Diese Symptomentrias weist mit Sicherheit auf Neurorezidiv und erheischt sofortige Behandlung. Dazu kommt ferner Schlaflosigkeit. Manchmal ist diese das einzige Symptom der cerebralen Erkrankung. Die zweite Form sind die lokalisierten Erscheinungen seitens der Hirnnerven. Drittens treten nicht selten Dämmerzustände von kürzerer oder längerer Dauer auf. Schon flüchtige Anfälle, in denen das Bewußtsein für einen Moment schwindet, die Kranken einen Moment nicht wissen, wo sie sich befinden, sind charakteristisch. Dazu kommen Epilepsie, nicht selten in peripherischen Muskeln nach JACKSON-Typus beginnend, und Demenz verschiedener Art. Diese Neurorezidive pflegten im Durchschnitt 4—6 Wochen, nach GENNERICH 33—35 Tage nach dem Ende der ersten Kur bei Kranken aufzutreten, die sich im sekundären Frühstadium in Behandlung begeben hatten.

Bisweilen können während der Kur schwere zentrale Erkrankungen, z. B. Meningoencephalitis oder Meningomyelitis auftreten, welche auf fortgesetzte spezifische Behandlung hin wieder heilen (WERTHER). Sie stehen nach ihrer Genese zwischen den Reizerscheinungen nach der ersten Salvarsandosierung und den Neurorezidiven. Wahrscheinlich ist die immunisatorische und die das Salvarsan aktivierende Mithilfe im Zentralnervensystem viel schwächer als in der Haut. Das Salvarsan wirkt dann reizend, es kommt zu Ödem und zu Ausfallserscheinungen, welche heilen, wenn das Ödem wieder schwindet.

In überzeugender Weise ergab sich aus der Kritik der Neurorezidive, daß eine ungenügende Salvarsanbehandlung stattgefunden hatte. GENNERICH war einer der ersten, welche energisch größere Salvarsan-Gesamtdosen anwendeten. Er konnte dann in 500 Fällen feststellen, daß Neurorezidive ausblieben. Er betonte auch die Notwendigkeit einer in der 4. Woche einsetzenden Nachkur, um den Neurorezidiven vorzubeugen. Die Deutung der Neurorezidive als Salvarsanvergiftungen, welche im Anfang der Beobachtungszeit lautbar wurde, beruhte auf der durch die trüben Atoxylerfahrungen irreführenden Mentalität der Beobachter. Die Rezidive entsprachen vollständig denen der Quecksilberzeit, nur die Häufigkeit und das Auftreten innerhalb weniger Wochen nach der ersten Kur waren das Besondere. Allgemein wurde der Schluß gezogen, daß im Frühstadium eine ungenügende Salvarsanbehandlung schlechter ist als gar kein Salvarsan. Auch die verzettelten Dosen, d. h. in Intervallen von einer Woche oder mehr verabreichten Salvarsaninjektionen wirken bei frischer Syphilis in gleicher Richtung. Ein solcher Behandlungsrhythmus verhindert nicht die Weiterentwicklung der meningealen Infektionen. Ein Beispiel, welches Verfasser beobachtete, möge dieses beleuchten:

Ein Kranker, der sich im Oktober infiziert hatte, bekam vom 21. 12. bis 15. 3. — das sind 84 Tage — 12 mal Quecksilber und 6 mal Neosalvarsan dos. III, im Durchschnitt also mit 14 tägigem Intervall. Am Schlusse dieser Kur hatte er eine ausgesprochene Meningitis: Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteifheit und Druckpuls (36). Am 30. 3. zeigte der Liquor 600 mm Druck, 1552 Lymphocyten, 466 Leukocyten, der 4., 6. und 7. Hirnnerv zeigten nacheinander Paresen. Der Kranke wurde durch intensive Kalomel- und Salvarsanbehandlung in 68 Tagen geheilt und sein Liquor saniert.

Ein weiterer Nachteil des Salvarsans wird in der Änderung des Syphilisverlaufs gesehen, welche darin besteht, daß sich Gummata und Metalues in einem früheren Infektionsalter einstellen sollen als vorher. Der *Verlauf* könnte als *präcocierter* bezeichnet werden. Die Monorezidive sind namentlich gummatös. Ihr Auftreten wird im ganzen selten beobachtet, namentlich nachdem man die Frühsyphilis kombiniert und mit mehreren Kuren zu behandeln angefangen hat.

Die Lues cerebrospinalis hat bei mit Salvarsan behandelten Fällen nach einer Statistik PETTES eine kürzere Inkubationszeit als bei überhaupt nicht oder mit

Hg behandelten Fällen. Das wissen wir auch von den Neurorezidiven her. Wie steht es aber nun mit dem frühzeitigen Auftreten der Metalues oder gar mit dem häufigen Auftreten derselben? NONNE hat Paralyse 4—5 Jahre nach der Infektion beobachtet. PLAUT sah solche im 4. Jahre bei einem Fall, der im Frühstadium nur zwei Salvarsaninjektionen erhalten hatte. Weitere ähnliche Beobachtungen sind nicht anzuzweifeln, aber damit ist nicht die absolute Zunahme konstatiert. BONNHÖFFER meint sogar, daß die Frühparalyse in der Salvarsanzeit nicht häufiger geworden sei. Andere beweisen mit Statistiken den Rückgang der Paralyse. Die scheinbare Zunahme nach dem Krieg wurde viel diskutiert und mit psychischen und körperlichen Traumen in Verbindung gebracht. Die ganzen Probleme der Metalues haben in intensiver Weise die Aufmerksamkeit erregt und sind noch nicht zu eindeutiger Lösung gelangt. Über den Einfluß der Behandlung belehren uns folgende Statistiken: PETTE zeigte 1920 an der Hand von 484 Tabes- und 280 Paralysefällen, daß die Mehrzahl derselben aus den nichtbehandelten Luetikern hervorgehe. FELIX PINKUS (1924) konnte demonstrieren, daß Salvarsan keine Tabeszunahme im Vergleich zur Behandlung ohne Salvarsan bedinge. Er stellte aus dem Material der Landesversicherungsanstalt Berlin 1700 vor mehr als 10 Jahren Infizierte zusammen. Unter diesen waren 122 voll ausgebildete Tabiker. In einer zweiten Gruppe von 3000 Prostituierten, die mehr als 10 Jahren infiziert waren, fanden sich 135 Volltabiker. Es ergab sich:

	I.	II.
Von allen Syphilitischen	7,2% ⁰ Tabes	4,4% ⁰ Tabes
Von den Tabikern waren überhaupt nicht behandelt . . .	13,5% ⁰	8% ⁰
Nur mit Hg behandelt	7,25% ⁰	3,7% ⁰
Nur mit Salvarsan behandelt	2% ⁰	2% ⁰

Diese wertvolle Zusammenstellung von 4700 Syphilitischen überrascht durch ihre Eindeutigkeit und übertönt das Kampfgeschrei für und wider Salvarsan mit der klaren Schlußfolgerung, daß das Salvarsan weniger Tabes zur Folge gehabt hat als jede andere Methode. FINGER hat behauptet, daß seit 1910 ein rapider Umschwung im Krankheitsbilde der Syphilis eingetreten sei: Abnahme der Haut- und Schleimhauterscheinungen, bei Zunahme von Tabes, Paralyse und Aortitis. Diese Behauptung ist nicht bewiesen.

Was die Häufigkeit der Aortitis anlangt, so hatte früher LENZ (1913) mit Hilfe des Leichenmaterials eine Statistik aufgestellt, aus der hervorging, daß 25%⁰ aller Syphilitiker eine Aortenerkrankung bekommen. BRUHNS (1926) stellte unter 200 Spätsyphilitikern das gleiche Erkrankungsverhältnis fest. Unter den Gesundgebliebenen fanden sich mehr gut Behandelte als unter den Aortitiskranken. Er fand keinen Anhaltspunkt dafür, daß das Salvarsan die Aortitis häufiger macht. GÜRICH (Hamburg-Eppendorf) wies 1925 an der Hand der Sektionsbefunde E. FRÄNKELS aus den Jahren 1914—1924 eine Zunahme der Aortitis und eine Abnahme der tertiären Syphilis nach. Diese Zunahme hatte E. FRÄNKEL schon 1911—1912 in Hamburg bemerkt, also zu einer Zeit, wo der Salvarsaneinfluß nicht in Frage kam. Die Behauptung von der Zunahme der Aortitis zur Salvarsanzeit ist demnach auch nicht bewiesen.

Trotz dieser beruhigenden Feststellungen ist für die *meningealen Veränderungen* ein ungünstiger Einfluß der Salvarsanbehandlung nicht zu verkennen. Gerade die Liquorbefunde beleuchten die großen Schwierigkeiten, welche mit der Salvarsanbehandlung der sekundären Lues verknüpft sind. Die Infektion des Liquor ist schon bei Lues I durch die Reaktionen nachweisbar: Nach GENNERICH in 3%⁰ (1922), nach KOHRS bei seronegativer Lues I in 11%⁰, bei seropositiver in 14%⁰. Diese Veränderungen schwinden nach KOHRS prompt bei kombinierter Behandlung. Anders bei Lues II: Die Liquorveränderungen

nehmen in ihrem Verlauf mit und ohne Behandlung zu. Der Höhepunkt ist nach KÖNIGSTEIN im 10. Monat, nach KOHRS im 2. Jahr erreicht. Am Ende des 3. Jahres nimmt KYRLE keine Neuerkrankungen mehr an. Komplizierter werden die Verhältnisse durch den Einfluß der Behandlung. Bei unbehandelter Fröh-syphilis fand GENNERICH in 48⁰/₀, nach einer Hg-Behandlung in 38⁰/₀, nach Salvarsanbehandlung in 60⁰/₀ Meningorezidive. Nach einer anderen Statistik GENNERICHs fand sich in anderwärts vorbehandelten, von ihm wegen Rezidivs untersuchten Fällen nach einer kombinierten Kur in 63⁰/₀ der Fälle, nach einer Hg- und einer kombinierten Kur in 37⁰/₀, bei im ersten Stadium unbehandelten, später kombiniert behandelten Fällen in 25⁰/₀ kranker Liquor. Auch nach BERNARD und RUELLE hat die alleinige Salvarsanbehandlung die meisten Liquorveränderungen zur Folge. KOHRS stellte im ersten Jahr der Lues II ohne Behandlung in 37⁰/₀, nach der Behandlung in 54⁰/₀, im 2. Jahre in 64⁰/₀ und im 3. Jahre in 41⁰/₀ krankhafte Liquorbefunde fest. Auch die Zahlen SCHÖNFELDS bestätigen die Zunahme bei den Behandelten im Vergleich zu den Unbehandelten, maximal in den ersten 4—8 Monaten nach der Ansteckung (55⁰/₀), von da Abnahme. Mit Recht stellte demnach GENNERICH fest, die Mehrzahl der meningealen Veränderungen käme durch den Einfluß der Therapie auf den Syphilisverlauf zustande. KYRLE sagte 1920 nach Liquoruntersuchungen an 1230 Prostituierten mit latenter Lues: „Unsere bisherige Therapie kann das Schicksal der Liquorpositiven nicht ändern.“ Es ist ein Glück, daß nicht jede sogenannte Meningolues zu Erkrankungen oder gar zu Metalues führt, sondern ein guter Teil spontan zurückgeht. Die *Vis medicatrix naturae* ist hier die Stärkere. Aber trotzdem ist die Berücksichtigung der Liquorbefunde in der Frühperiode wegen der Prophylaxe der Neurorezidive und der Metalues nötig. Blindlings vertrauen können wir nicht auf die spontane Heilung, sondern wir müssen die erwähnten schlechten Liquorbefunde durch intensivere Behandlung zu verhüten suchen.

Die *Giftwirkung des Salvarsans* ist eine geringe, entsprechend der Prüfung des chemo-therapeutischen Index, die EHRlich und seine Nachfolger an gegen 1000 Arsenikalien vorgenommen haben. Man erinnere sich, daß eine Patientin WEIGELDTs, welche an Tuberkulose und Syphilis litt, aus Versehen eine Pferdedosis (3,0 g) auf einmal erhielt und sie gut vertragen hat, ferner daß die 44-jährige Bademeisterin, von der FRIEDMANN berichtet, per os an 6 aufeinanderfolgender Tagen täglich 0,3 Neosalvarsan in einem Glas Wasser eingenommen hat. Nach 10 Minuten verspürte sie etwas Leibscherzen, am 3. Tage erst Durchfälle. Sie befand sich hinterher wohl. Nach dieser Kur verschwanden die Oxyuren. Die damit einverleibte Menge von 0,408 Arsen erwies sich als ungiftig, dank der Entgiftung durch die besondere Bindung im Benzolkern. Die Ausscheidung des Salvarsans durch Darm und Niere ist eine rasche. Der größte Teil wird in einigen Stunden, kleine Organdepots (Milz, Knochenmark, Leber) innerhalb von Monaten ausgeschieden. Nur bei abnormen Organen kommt es zur Retention, Summation und vielleicht zum Abbau zu giftigen Stufen.

Die sogenannte Salvarsankommission, Köln 1920, stellte auf 18815 Injektionen einen Todesfall an Encephalitis und Hirnödem fest. Dies muß als die einzige nicht voraussehende und unvermeidliche tödliche Wirkung betrachtet werden. Sie stellt den höchsten Grad der Anaphylaxie oder Schutzlosigkeit der Gehirnzellen dar. Bei denjenigen Meldestellen, welche grundsätzlich nicht über 0,6 hinausgingen, war diese Gefährchance 1:162 800. Bei denen, die grundsätzlich über 0,6 hinausgingen, 1:3000. Neosalvarsan hatte die wenigsten Todesfälle.

Die häufigsten Erscheinungen von *Intoleranz* gegen Salvarsan sind die vasomotorischen Anfälle, die immer gut ablaufen. Sie beruhen auf einer vasomotorischen Übererregbarkeit und kommen bei andersartigen intravenösen Injektionen

auch vor. Zu ihrer Vorbeugung werden Afenil und Adrenalin empfohlen. Oft genügt es, vor der Injektion 50 Tropfen Recvalysat zu geben, wie SPIETHOFF empfohlen hat. Die Verwendung physiologischer Kochsalzlösung und noch besser 1%iger Normosallösung erzielt eine Toleranzerhöhung. Mäuse vertragen eine sonst sicher tödliche Dosis in Normosallösung. Auch die sogenannte probatorische $\frac{1}{10}$ -Dosis am Tage vor der Hauptdosis ist zu empfehlen (JADASSOHN, WIESENACK, KOLLE). Eine allgemeine Überempfindlichkeit, die sich in schlechtem Allgemeinbefinden, Kopfschmerzen, Erbrechen und Fieber äußert, ist auf eine Widerstandslosigkeit des gesamten Organismus zu beziehen und hindert uns, das Salvarsan zur Zeit weiter zu gebrauchen, während der Herpes zoster auf eine Widerstandslosigkeit bestimmter Ganglien hinweist. Beobachtungen von cerebraler Intoleranz zwingen uns anzunehmen, daß die Zellen des Großhirns überempfindlich sind, weil sie irgendeines Schutzmechanismus beraubt sind. Verfasser hat früher schon beobachtet und durch CAESAR veröffentlichen lassen, daß Alkoholiker bisweilen mit schweren Erscheinungen auf Salvarsan reagieren.

Verfasser hat ferner schon früher Epilepsie und Gehirnerschütterung in der Anamnese von Fällen festgesetzt, die cerebrale Intoleranzerscheinungen aufwiesen. Vor kurzem erst reagierte ein solcher Kranker mit seronegativer Lues I auf Salvarsan-Natrium IV mit epileptischen Anfällen. Er erwies sich bei mit Neosalvarsan in einschleichenden Dosen fortgesetzter Behandlung tolerant.

Ein Kellner, welcher sofort nach Altsalvarsan 0,4 mit vasomotorischem Shock, nach einigen Stunden mit Kopfschmerz, Übel und Schwindel reagierte, verfiel am 9. Tage in Koma und starb an Encephalitis. Ein zweiter und ein dritter verfielen nach der zweiten Salvarsandosis in einen Status epilepticus.

Die Toleranz des einzelnen Individuums für Salvarsan und namentlich die Verteilung desselben im Organismus, worauf SCHLOSSBERGER hinweist, wird durch viele interkurrierende Faktoren beeinflusst: schon die viscerale Lues hat Anreicherung in erkrankten Gewebsbezirken zur Folge, aber auch alle anderen Infektionskrankheiten wie Grippe, Angina, Ruhr, bei Kaninchen Sepsis. Da Intoleranzerscheinungen nicht immer nach der ersten Dosis eintreten, so wird man in manchen Fällen durch sorgfältige Beobachtung, Befragung nach dem subjektiven Befinden und Gewichtskontrolle rechtzeitig die Intoleranten herausfinden und vor weiterem Schaden bewahren. Besonders leicht ist die Entdeckung eines beginnenden Salvarsanerythems und doch, wie oft wird gerade dieses Ereignis übersehen, so daß weiter eingespritzt wird, eine Summation der Reize eintritt und sich schwere Dermatosen entwickeln. Solche kamen besonders häufig in der Kriegszeit zur Beobachtung, wo die Menschen nervös und durch Hunger und schlechte Kost heruntergekommen waren. Ferner kommen sie häufiger nach Kombinationen von Hg und Salvarsan als bei reinen Salvarsanfällen vor. Das Na. thiosulfuric., welches beginnende Erytheme kupt und schwere Formen verhindert, verdient die wärmste Empfehlung.

In einigen Fällen scheint die Haut erhöhte Krankheitsbereitschaft zu besitzen. So wurden Salvarsanerytheme beobachtet, die von Reizungen der Haut durch Leukoplast oder durch vorhergehende Röntgenbestrahlungen ausgingen. Intoleranzerscheinungen von seiten des Magens und Darmes sind in der Regel geringfügig. Der Äthergeruch reizt manche Kranke zum Erbrechen und kann ausgeschaltet werden, indem die Patienten sich bei der Injektion die Nase zuhalten oder aber eine Zigarette anzünden oder durch Benutzung heißen (40°) Wassers zur Salvarsanlösung. Eine hämorrhagische Nephritis ist sehr selten nach Salvarsan und Verfasser unter Zehntausenden von Injektionen nur ein einziges Mal nach Altsalvarsan vorgekommen.

Die *Dosierung des Salvarsans* erfordert eine gewisse Mindestmenge. Wir vermeiden nach Möglichkeit, mit kleinen Dosen die Spirochäten zu reizen oder nur zu

schwächen, sondern streben danach, die Spirochäten abzutöten und durch den Rhythmus unserer therapeutischen Schläge verhindern wir, daß sich abgeschwächte Reste von einer Injektion zur anderen erholen, vermehren und ausbreiten.

Im Lues I-Stadium wird mit großen Dosen die höchste Wirkung des Salvarsans erstrebt. Eine einschleichende Behandlung kommt nur in Betracht, wenn lokale Reaktionen (HERXHEIMERSche Reaktion) oder Provokationen vom Zentralnervensystem zu befürchten sind oder wegen Organerkrankungen z. B. der Leber und des Darmes Intoleranzerscheinungen verhütet werden sollen oder früher schon dagewesen sind.

Die *Wahl des Salvarsanpräparates* hängt in der Hauptsache von persönlichen Erfahrungen ab. Exakte Unterschiede geben der chemotherapeutische Index und das Ausscheidungstempo an. Ein Vergleich der Wirkung, besonders von der Dauerwirkung anbetriefft, ist bei dem proteusartigen Verlauf der Syphilis schwer möglich. Der eine Autor rühmt z. B. die gute Verträglichkeit des Sulfoxylats, der andere hat bei der ersten Behandlungsreihe von 10 Monaten vier schwerste Intoxikationen erlebt (BRUCK und SOMMER). Wenn auch die Ursachen kompliziert und nicht nur im Mittel zu suchen sind, so geht man doch in Zukunft gefühlsmäßig nicht gern mit einem Präparat um, mit dem man einmal schlechte Erfahrungen gemacht hat. Sogar das unbequeme Altsalvarsan hat noch Anhänger: SCHOLTZ glaubt, damit ein längeres Verweilen im Blute und einen stärkeren Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe zu erreichen. Er fand bei Neosalvarsan öfter Intoxikationen als bei Altsalvarsan. Dagegen führte BRUCK an, daß bei zehntausend Neosalvarsaninjektionen keine Schädigung auftrat. Das Neosalvarsan ist wegen der Löslichkeit in 1—2 ccm Wasser besonders bequem. HOFFMANN und Verf. halten das Salvarsan-Natrium für dem Altsalvarsan am ähnlichsten an Wirkung, während Neosalvarsan weniger giftig, aber auch weniger wirkungsvoll ist. GENNERICH sah bei gleichalterigen Primäraffekten, daß Salvarsan-Natrium wirksamer ist als Neosalvarsan, und auch PFAUNDLER erklärt das erstere für wesentlich überlegen.

Kombinationsmittel wurden schon von EHRlich hoffnungsvoll beurteilt, weil sie die Parasiten an 2 Rezeptoren angreifen. Das Silbersalvarsan ist ein biologisch verstärktes und außerdem durch Silber aktiviertes Altsalvarsan. Im Tierversuch übertrifft es an Wirksamkeit das Altsalvarsan um das Doppelte, das Neosalvarsan um das Dreifache. Sein chemotherapeutischer Index ist 1:30 im Vergleich zu 1:10 des Altsalvarsans. Das Silbersalvarsan wird hauptsächlich bei Lues I empfohlen. DREYFUS bevorzugt es bei Lues cerebrospinalis. Bei Neosilbersalvarsan wächst das Ausscheidungsgefälle mit zunehmender Zahl der Injektionen, worauf vielleicht beruht, daß ZIELER (1922) auch bei größeren Gaben dieses Präparates geringere Nebenwirkungen als bei den übrigen fand. Durch die Zahl der Präparate ist die Möglichkeit des Wechsels gegeben. Das ist ein Vorteil, weil Kranke, die auf das eine, z. B. Salvarsan-Natrium, ein Erythem bekommen, in der Regel ein anderes Präparat vertragen.

Eine *Steigerung der Salvarsanwirkung* wurde durch Hinzugabe von Traubenzucker (30—50%ige Lösung bis 30 g) von STEJSKAL und PRANTER, sowie von SCHOLTZ erwartet, weil es unter seinem Einfluß zu einem starken wechselseitigen Austausch von Flüssigkeit und Salzen zwischen Gewebe und Blut kommt. Außerdem ist die protoplasmaaktivierende Wirkung des Traubenzuckers von Vorteil, weil sie die Zellen zu gesteigerter Abwehr reizt (SCHOLTZ und RICHTER). Das Gemisch ergab ein schnelleres Verschwinden der Oberflächen-spirochäten als bei einer gleichen Dosis Neosalvarsan ohne Zucker. Auch das französische Präparat „Esparseno“ enthält Traubenzucker. Dieser Zusatz soll ferner nach DUHOT angioneurotischen Shock verhüten und nach russischen

Autoren (KRITSCHIEWSKY und ANTONOMOW, EFRON und FELDMANN) auf große Dosen entgiftend wirken. Nach K. HEYMANN soll es sich dabei um einen Kolloidschutz handeln.

Die *Applikationsart* der Salvarsane ist in der Regel intravenös: eine Wohltat für die Kranken gegenüber der intramuskulären Altsalvarsanverabreichung! Aber nicht zu vergessen ist, daß Neosalvarsan oder Silbersalvarsan, in 1 ccm Wasser oder weniger gelöst, recht gut intramuskulär gegeben werden kann. Hauptsächlich bei Frauen oder bei Säuglingen und kleinen Kindern mit „schlechten“ Venen ist diese Verabreichung in wöchentlichen Zwischenräumen angezeigt. Manche Autoren empfehlen sie bei Nervenlues und in der Spätlatenz, wenn sie eine anhaltende schwache Wirkung beabsichtigen. Auch das schmerzhaft Sulfoxylat hat WEICHBRODT Paralytikern intramuskulär eingespritzt. Das Neosalvarsan wird zwar sechsmal rascher als Altsalvarsan aus einem intramuskulären Depot resorbiert, dafür ist aber die Gewebsschädigung am Ort der Injektion geringer. Es entsteht keine Nekrose wie nach Altsalvarsan oder Salvarsan-Natrium.

Die rectale Salvarsanverabreichung ist vielfach versucht worden. Sie macht Reizerscheinungen des Darmkanals und zeitigt wegen der mangelhaften Resorption (BLASCHKO) keine befriedigenden Erfolge. Salvarsan in Pillen, Kapseln oder Lösungen per os gegeben, hat mangelhaften Effekt (BLASCHKO, KOLMER, SCHAMBERG), aber neuerdings sind Stovarsol und Spirocid — französische und deutsche Bezeichnung für dasselbe Chemikale — als gut verträgliches und wirksames internes Mittel eingeführt worden. Es wird besonders als Präventivmittel empfohlen (LEVADITI, BRUHNS, PINKUS, ROSENTHAL u. a.). OPPENHEIM, MERK u. a. rühmen seine Verwendbarkeit in noch größerem Umfange.

Am Schlusse der Salvarsanbesprechung sei noch des neuen Arsenobenzolpräparates Albert 102 gedacht, dessen angebliche Vorzüge bisher nicht bestätigt wurden. ZIELER beurteilt es wie folgt: „Es bringt die Spirochäten erst in der doppelten Zeit als das Salvarsan zum Verschwinden und scheint geradezu die natürlichen Heilkräfte an ihrer Entfaltung zu hindern.“ Neben dem Arsen werden noch dem Antimon, Tantal, Vanadium und Wismut — sämtlich im periodischen System der Reihe des Stickstoffs angehörig — Heilkräfte gegen Infektionskrankheiten nachgesagt. Außer dem Bi haben sie bisher keine Anhänger gefunden. Das Northovan wurde von MERK und KROESL empfohlen, aber nur kombiniert mit Spirocid. Verf. hat es allein ausprobiert und unbrauchbar gefunden. Von Antimonpräparaten hat er dieselbe Ansicht gewonnen. Auch Uran, Zink, Cadmium, Gold und Platin sind als Syphilisheilmittel untersucht worden.

Dem *Wismut* kommt nach dem Arsen die wichtigste Rolle zu. Seine therapeutische Wirkung steht dem Salvarsan am nächsten und übertrifft die des Hg, wozu noch seine größere Verträglichkeit kommt. Die Wirksamkeit von Salvarsan, Bi und Hg bei Syphilis verhält sich nach MILIAN wie 10:7:4, nach GOUGEROT wie 10:7:6. Die *Wirkung der Metalle Hg und Bi* auf die Syphilis ist eine andere als die des Salvarsans. Das letztere wirkt oft dort, wo die ersteren nicht wirkten, und umgekehrt wirken erstere manchmal heilend, wenn Salvarsan versagt hat. Die rasche Verminderung der Spirochätenzahl, zum mindesten der Oberflächenspirochäten, die unserer Dunkelfelduntersuchung zugänglich sind, die Verkürzung des sekundären Stadiums, die Herabsetzung der Rezidive und der Spirochätenherde bis zur Abortivheilung werden nach Hg nicht annähernd so oft beobachtet wie nach Salvarsan. Im Gegenteil: Hg verhindert nicht Rezidive, man kann sogar unmittelbar nach beendeter Hg-Kur eine Roseola erscheinen sehen. Es wirkt langsamer und verhütet dadurch im Frühstadium eine Provokation, die dem Zentralnervensystem

gefährlich werden kann. Die Wa.R. wird nach Salvarsan langsamer negativ und schwankt am Schluß einer größeren Kur, so daß man schließen muß, es kommen einzelne bis dahin dem Salvarsan entgangene Herde noch zur Einschmelzung. Bei Hg dagegen wird die positive Wa.R. rascher negativ. Es kommen Fälle zur Beobachtung (FUNFACK, aus der Klinik des Verf.), wo vom Verschwinden der Spirochäten, selbst der Oberflächenspirochäten, nicht die Rede sein konnte und doch die Wa.R. rasch negativ geworden war. Diese klinischen Erfahrungen zwingen uns anzunehmen, daß das Salvarsan und die Metalle an verschiedenen Punkten angreifen: Das eine an den Parasiten, das andere an den Infiltraten. Das eine wirkt daher ätiotrop, das andere dagegen symptomatisch. NEISSER sprach 1911 dem Hg eine schwache parasitentötende Wirkung zu und zwar auf Grund seiner Versuche an syphilitisierten Tieren. Solche Erfahrungen sind nicht ohne weiteres auf Menschensyphilis zu übertragen. Wenn eine spirochätentötende Wirkung in Frage kommt, so ist sie sicher nur gering und langsam und kommt wahrscheinlich indirekt zustande. Eine dem Sublimat ähnliche, desinfizierende Wirkung ist wegen der starken Verdünnung in den Körpersäften auszuschließen. Es kommen noch folgende Möglichkeiten in Betracht: Die Resorption der Infiltrate wird angeregt. Diese Wirkung ist sichtbar. Sie wurde von BLASCHKO vertreten und von FREI (1923) an Kaninchenversuchen bestätigt. NEUBER meinte, das wäre eine indirekt parasitentötende Wirkung; denn, wenn das Haus zusammenbricht, so erschlägt es auch die Insassen. Das letztere trifft nicht ganz zu; denn oft genug werden in der Narbe noch Spirochäten gefunden. v. WASSERMANN (1921) glaubte, daß das Hg die Spirochäten indirekt schädige, indem es den Lipoidstoffwechsel der Zelle verhindere. Sie brauchen Lipoid als Existenzoptimum und reizen die Zelle an, solches zu bilden. SCHUMACHER redet von einem besonderen chemischen Prozeß. Die Luesspirochäte ist nucleinsäurefrei und soll aus basischem Eiweiß bestehen, welches nur wenige Hg-Ionen binden kann. Dagegen hat das syphilitische Gewebe in seinen Lymphocyten viel nucleinsäurereiche Zellen, nach denen die Hg-Ionen (ebenso wie die Jod-Ionen) hinstreben. Hierdurch wird Hg im Infiltrat aufgespeichert. Der Lymphocytenzerfall ist nach BERGEL die erste Hg-Wirkung. Hierdurch wird Lipase frei, welche die Spirochäten allmählich auflöst. Meist werden sie nicht in ihrer Gesamtheit abgebaut. Daher sehen wir keine abortive Heilung durch Hg.

Metalle sind in kolloider Lösung imstande, Reaktionen zu beschleunigen, z. B. die Bindung von Toxin mit Antitoxin. Sie steigern die Fermentwirkung nach Art eines Katalysators, was SCHADE schon 1902 zur Erklärung der Hg-Erfolge und in Anbetracht der geringen Konzentration annahm. Sie steigern ferner im allgemeinen den Stoffwechsel, namentlich durch Sauerstoffübertragung (SCHUMACHER) und die Nierenausscheidung, besonders tun das Kalomel und Novasurol.

Die Metalle als Protoplasmagifte reizen die Zellen. Sie aktivieren dadurch die Abwehr gegen Infektionen. Dies zu beweisen, haben sich zahlreiche Autoren experimentell bemüht. Nach KREIBICH steigern schwache Sublimatdosen, vernichten größere die Bakteriolyse. SCHOLTZ wies Erhöhung des Gärungsvermögens an Hefezellen, NEUBER Steigerung der Phagocytose, Agglutination und Komplementbildung, DOHI solche des Hämolytins nach. BLEYER und MULZER konnten zeigen, daß Hg die Bildung baktericider Stoffe gegen Cholera-vibrionen vermehrt. Die Steigerung der Immunität durch Metalle im allgemeinen ist dadurch erwiesen. Diese direkte Reizwirkung auf die Zelle, welche indirekt zur Schädigung der Spirochäten führt, befriedigt am meisten zur Erklärung unserer klinischen Erfahrungen. FINGER kam 1912 in seinen „Gedanken über die Wirkung unserer Antisyphilitica“ zu diesem Ergebnis, besonders auf Grund

klinischer Betrachtungen. Nach ihm ist Hg ein Stimulans für die Schutzstoffbildung und für die Resorption und nicht parasitocid. Das Infiltrat geht prompt zurück. Die Spirochäten nehmen allmählich und diesem Rückgang parallel ab, nicht etwa rascher, was bei direkt parasitentötender Wirkung der Fall wäre, und nicht so plötzlich, wie wenn sie chemotherapeutisch getroffen würden. Spirochätenreiche Schleimhautpapeln bilden sich sogar rascher zurück als spirochätenarme im Handteller. Die aktive Rolle (nach MEYER und GOTTLIEB) kommt dabei den Zellen zu, welche avid gegen das Hg sind und es ins Gewebe hineinziehen, wie überhaupt jede Wirkung eines Medikaments auf ein Gewebe ein aktiver Vorgang des letzteren ist. So äußert das Hg seine Wirkung nur in dem und über das Infiltrat. Der Endeffekt hängt also von der Organismusmitwirkung ab. Im Infiltrat selbst wirkt noch eine den Gewebszerfall begünstigende Komponente.

Die Reizkörperwirkung des Hg wird auch von alters her gegen nicht spezifische Erkrankungen gebraucht, so gegen tuberkulöse Meningitis und Iritis und gegen Sehnervenerkrankung. BUSCHKE und SKLARZ erinnern daran. Neuerdings wird es bei Warzen und Papillomen wirksam gefunden.

Immer wird diese aktivierende Wirkung an kleinere und mittlere Dosen gebunden sein, denn bei gesteigerten Dosen tritt Schädigung im Protoplasma ein (SCHREIBER 1914).

Über einzelne Präparate ist hier nichts zu sagen. Manche Autoren halten noch am Hg fest, z. B. erklärt BUSCHKE (1924) das Kalomel für das beste Antisymphiliticum. Vielleicht führt die Zukunft zu einer verbesserten und kräftiger wirkenden Form des Hg. Zur Zeit aber hat das Bi ihm den Rang abgelauten, in erster Linie, weil seine Suspensionen schmerzlos an der Einspritzungsstelle sind und an Nebenwirkungen auf Zahnfleisch, Magen und Darm dem Patienten viel weniger zumuten als die Hg-Suspensionen. Seine antisymphilitische Wirkung ist so gut, daß PINKUS darüber sagt: „Die schmerzlose Bi-Einspritzung ist bestimmt der des schmerzhaften Kalomel gleich.“ Die Reizwirkung auf die Schutzkräfte des Organismus, das Erfordernis der Organismusmitwirkung sind bei Bi und Hg gleich.

Es ist das Verdienst LEVADITI (1921) gewesen, die Welt mit Bi als Antisymphiliticum bekannt zu machen, nachdem vorher ROBERT und SUTTON seine antiparasitären Eigenschaften bei Geflügelspirochätose entdeckt hatten. GIEMSA heilte auch Naganamäuse mit Tribismutyltartrat. Lipoidlösliche Präparate von gesteigerter Wirkung, weil sie lipotrop sind, kommen für die Syphilis des Zentralnervensystems besonders in Betracht. Bei der Wirkungsprüfung im Tierversuch fand LEVADITI, daß Kalium-Natrium-Bismut-Tartrat im Reagensglas nicht spirochätentötend war, aber wohl nach Zusatz eines Organextraktes, das an sich wiederum vollkommen unwirksam war. Das ist eine neue Form, in der die Notwendigkeit der Organismusmitwirkung für den Heileffekt sich zeigt. Auch taucht das noch weiter zu prüfende Problem auf, ob Bi, ähnlich dem Salvarsan, unter Mitwirkung des Organismus direkt spirochätentötend wirken kann.

Die toxischen Erscheinungen nach Bi sind gering. Die Bi-Ablagerungen am Zahnfachrand bei Pyorrhöe oder längs der Lymphbahnen der Schleimhaut und die Epitheliurie sind harmlos. Wenn Cylinder im Urin auftreten, so pflegen sie trotz Fortsetzung der Bi-Injektionen wieder zu schwinden. Die Nieren gewöhnen sich demnach an die Bi-Schädigung (HEIMANN-TROSIEN 1925). Ein einzelner Fall von Nephritis mit Nekrose der Tubuli contorti bei einem Säugling ist bekannt geworden (FRANKE 1924), während andererseits ein Fall bei zehnfacher Überdosierung (BRUCK) ohne schädliche Folgen und ein anderer bei zwanzigfacher (PRATER) nur mit Stomatitis und leichter Nephritis davonkam.

Überdosierung von Hg in demselben Verhältnis hätte wahrscheinlich das Leben gekostet.

Wenn wir Hg und Bi vergleichen, so ist theoretisch die Wirkung eine gleiche, praktisch aber scheint Bi günstiger zu sein. Es vermag z. B. die latenten Herde besser aufzustöbern, und die Wa.R. wird langsamer negativ als bei Hg. Rezidive werden besser verhütet. Schon 1923 erklärte Verfasser (Münchener Kongreß), die Bi-Therapie deshalb über das Hg stellen zu müssen. Die Oberflächenspirochäten schwinden manchmal nach der ersten Bi-Injektion, so daß manche Autoren deshalb an eine spirochätocide Wirkung glauben (KÖNDGEN und MEISSEN). BERING berichtet über 13 gelungene Abortivheilungen mit Salluen, jedoch hat Verf. gerade dieses Präparat wegen der mangelhaften Verhütung von Rezidiven aufgegeben. Erwähnt sei, daß im allgemeinen sowohl bei Hg als auch bei Bi die intravenösen Applikationen gelöster Präparate geringere Heilwirkungen haben als die Suspensionen, welche intramuskulär gegeben werden und größere Remanenz haben. Nach Novasurol z. B. verschwinden die Spirochäten erst, wenn 5—10 Injektionen gemacht sind. Seine Ausscheidung ist in 3 Wochen beendet. Große Dosen Novasurol konnten gegeben werden, ohne daß die Spirochäten beeinflußt wurden (WEISE bis 2,98 g Hg in summa). FUNFACK und NEGENDANK berichten Ähnliches. Die Metallpräparate sind um so wirksamer, je langsamer sie ausgeschieden werden. Kleine Depots sind wirksamer als große intravenöse Dosen. Die Bi-Depots waren bis 11 Wochen nachweisbar (KOLLE). Kumulationswirkung ist nicht zu befürchten wegen der geringen Giftigkeit. Im Harn sind nach Wochen noch Spuren von Bi nachweisbar, während die Ausscheidung in den Liquor, die anfänglich behauptet wurde, sich nicht bestätigt hat. Die Remanenz des Hg ist bedeutend größer. Ausscheidung von Hg konnte noch nach Jahren nachgewiesen werden (LOMHOLT). Aus diesen Gründen kann das Bi in jedem Lebensalter bei Säuglingen und Greisen, und bei allen Erscheinungen der Syphilis angewendet werden. BRUCK (Kattowitz) und STOELTZER (Halle) bezeichnen bei der Behandlung der Säuglingssyphilis das Bi als dem Hg in jeder Beziehung überlegen.

An der Erforschung der *Jodwirkung* hat sich die Wissenschaft neuerdings nicht so interessiert gezeigt. Das Jod spielt gegenüber Salvarsan, Hg und Bi eine untergeordnete Rolle. Es wird als symptomatisch wirkendes Mittel im gummatösen Stadium und gegen Kopfschmerzen und Neuralgien des Frühstadiums gegeben. Es ist auffallend, daß es sonst bei Lues I und II nicht hilft, sondern nur im Stadium der vorgeschrittenen Allergie. JADASSOHN schreibt dem Allergiestadium einen Einfluß auf die Therapie zu. Eine vorbeugende Wirkung wird dem Jod allgemein abgesprochen. Es wird rasch resorbiert, dringt mit Leichtigkeit in alle Gewebe ein und wird in Krankheitsherden gespeichert, worauf BENKO und KYRLE bei *Mirion* besonderen Wert legten. Auch BERGEL betont die hohe Jodspeicherung in dem stark lipoid-eiweißhaltigen Gumma. Das Eiweißmolekül zerfällt durch Jodbindung. Deshalb bilden sich die Gummien zurück (THALMANN). Aber es wirkt auch wahrscheinlich aktivierend auf die Zellen. Der größte Teil des Jods wird in 48 Stunden durch den Harn ausgeschieden. Trotzdem macht es am häufigsten Intoleranzerscheinungen. Sie werden jedoch höchstens bei Basedowkranken bedenklich.

Neben der chemischen Therapie müssen wir die *Vis medicatrix naturae* nicht außer acht lassen und nach Kräften unterstützen. Jede Zellschädigung ist ein Reiz für Ersatzbildung im normalen wie im krankhaften Zellverbrauch. Der Organismus strebt darnach, sich selbst zu erhalten und tritt gegen einen Krankheitsprozeß mit Abwehr- oder Heilkräften auf. Es gibt Fälle, die trotz intensiver Salvarsanbehandlung nicht wassermann-negativ werden wollen, ferner solche, die von der gleichen Quelle, also mit dem gleichen Virus infiziert

sind, die auch gleichzeitig und gleich intensiv behandelt worden sind, aber doch verschieden verlaufen. Der eine heilt aus, bleibt gesund, der andere bekommt Rezidive. Da kann der verschiedene Verlauf nur von der verschiedenen Mitwirkung des Organismus abhängen. Solche Erfahrungen lenken die Aufmerksamkeit auf das biologische Verhältnis zwischen Spirochäten und Gewebe, welches den Verlauf der Krankheit bestimmt. Die Syphilistherapie muß daher nicht nur vom Standpunkt der Chemotherapie betrachtet werden. In unserem Eifer, die Spirochäten mit Salvarsan zu töten, dürfen wir die natürlichen Abwehrkräfte nicht unbeachtet lassen, namentlich bei Salvarsanversagern. Das Ideal wäre, wenn wir aktiv oder passiv Immun-Therapie treiben könnten, wenn wir auch die lokale Gewebsallergie, die z. B. im Gehirn durch die Spirochäten nicht hervorgerufen werden kann, heben könnten. Wir würden dann wenigstens den gesteigerten Fortpflanzungsdrang der Spirochäten, welcher zu paralytischen Anfällen führt, hemmen können. Auf die neuzeitliche Bestrebung zu immunisieren, wird unten zurückzukommen sein. Zur Zeit haben wir keine Immuntherapie von Wirksamkeit und müssen den Ersatz bei den *unspezifischen Reizkörpern* suchen. Mit diesen wird der Angriff auf das reaktionsschwache Gewebe gemacht und die Abwehrtätigkeit desselben angeregt.

Das wirksamste Mittel in dieser Beziehung ist die Malariaimpfung. Sie wurde von den Psychiatern bei der Paralyse mit Erfolg angewandt. Die Syphilidologen sehen naturgemäß die Vorstadien der Paralyse und suchen die Erfahrung der Psychiater bei diesen auszunützen; denn was bei den ausgebildeten Zentralnervensystemerkrankungen hilft, muß wohl auch bei den Vorstufen helfen. Das sind zunächst die meningealen Infektionen, die wir bei der Liquorkontrolle lange vor den klinischen Erscheinungen erkennen und der Prophylaxe der verhängnisvollen Nervenlues wegen bekämpfen. Deshalb sind Liquoruntersuchung und Malariaimpfung die wichtigsten Ergänzungen der Salvarsantherapie. Leider stoßen hier Theorie und Praxis gegeneinander. Was im Krankenhaus möglichst ist, ist in der Praxis nicht durchführbar. Deshalb sind Zusammenarbeit beider zum Zwecke der Kombination einer ambulanten Behandlung mit eingeschobener klinischer Impfmalaria wünschenswert. In dem Bestreben, den Syphilitischen zu helfen, müssen sich die praktischen Ärzte und die Krankenhausärzte die Hand reichen. Es ist hier nicht in die Einzelheiten der Reizkörpertherapie einzugehen, aber die allgemeine Wirkung und die allgemeinen Indikationen müssen erörtert werden.

Schon HIPPOKRATES und GALEN wußten (nach BUMKE zitiert), daß fieberhafte Erkrankungen den Verlauf von Psychosen günstig beeinflussen können. In neuerer Zeit (1854) hatte JACOBI bei Verblödungsprozessen künstliche Abscesse erzeugt und später LUDWIG MEYER bei Paralyse. 1902 haben SCHEELE und v. HALBAN den günstigen Einfluß von Pneumonie, Otitis media und profusen Eiterungen auf Paralyse nachweisen können. Es folgten dann die berühmten Katamnesen von PILCZ und MATTAUSCHEK und v. WAGNER-JAUREGGS Erfolge mit Tuberkulin, nucleinsaurem Natrium und Malaria. 1923 berichtete KYRLE in München über die ersten 100 Fälle, die er der Malariabehandlung unterzogen hatte. Die Malariaimpfung ist das hervorragendste Beispiel der Reiztherapie. Es kommen noch weitere unspezifische Heilfaktoren in Betracht, die KYRLE 1922 zusammengefaßt hat. Von Vaccinen wurden Typhus- und Gonokokkenvaccinen, ferner Tuberkulin probiert, von Proteinkörpern Casein, Novoprotin u. a. Die Eigenblutinjektion kann bisweilen augenblickliche Erfolge zeitigen, wie etwa das Zurückgehen eines Sklerödems (eigene Beobachtung) oder Linderung der Schmerzen, jedoch ist es kurzfristig, das Eigenblut als Syphilisbehandlung von fabelhafter Wirkung für sich allein zu preisen, wie es POLLACK tut. Außer Malaria- wurde auch Recurrensimpfung zur Behandlung der

Paralyse mit Erfolg benutzt. Sie wird aber von der Malaria durch die Zahl der Fieberanfälle und die Möglichkeit der Wiederimpfung übertroffen, während bei der Recurrens die zurückbleibende Immunität die Wiederimpfung verhindert. Alle diese Methoden sind durchaus nicht berufen, die spezifischen Mittel zu ersetzen; denn die unspezifischen, für sich allein angewandt, ergeben wohl momentane Einwirkungen, aber keine Dauererfolge. Die Spirochäten sollen durch die Reiztherapie freigemacht und Objekt der darauffolgenden energischen Salvarsantherapie werden. Diese Kombination stellt *die moderne Behandlung der Syphilis* dar. Das zugänglichste Mittel ist nächst dem Eigenblut die Kuhmilch. R. MÜLLER hat ihre Anwendung bei der sekundären Syphilis sogar als Prophylacticum gegen eine spätere Nervenerkrankung empfohlen. AHLWEDE gibt zu Beginn jeder Kur 10 ccm einer Milch-Eiwei-lösung und wiederholt diese alle 10 Tage während der spezifischen Therapie. Seit Jahren wird die Milch in der Dresdener Klinik angewandt. Sobald die positive Wa.R. bei der ersten Kur sich hartnäckig erweist, dann werden von der 6. Woche ab an Stelle des Bi am Tage vor jeder Salvarsaninjektion 10 ccm Milch injiziert, bis die Wa.R. und die Sachs-Georgireaktion negativ werden.

Die *Wirkung der unspezifischen Reizkörper* ist eine allgemeine Steigerung der Zelltätigkeit. Nach WEICHARDT wirken intermolekulare Eiweispaltprodukte, in kleinen Dosen parenteral beigebracht, anregend auf die blutbildenden Organe, auf die Blutkatalysatoren, das Temperaturzentrum, den Stoffwechsel, die endokrinen Drüsen und auf die Antikörperbildung. CLAUS glaubt, daß die Eiweißkörper besonders gut das Nervengewebe beeinflussen, da sie Euphorie und Aufhellung des Sensoriums machen. Nach AHLWEDE vermehren sie auch das Fibrinogen, wodurch die Serolabilitat gesteigert und die Erythrocytensenkung beschleunigt wird, ferner den antitryptischen Titer und die antihamolytische Kraft des Serums.

Die Malaria mit ihrem stürmischen akuten Verlauf ruft die Heilkräfte intensiver auf den Plan als die Syphilis mit ihrem chronischen Verlauf. Das Fieber der Malaria selbst bildet auch Eiweizerfallsprodukte in Blut und Liquor (Aminosäuren nach v. WAGNER-JAUREGG). Da auch die Spirochäten durch den Reiz ihrer Zerfallsprodukte die Bildung von natürlichen Abwehrstoffen begünstigen, so wirken beide Faktoren in der gleichen Richtung verstärkend. Gute Fieberanfälle sind daher prognostisch wichtig. Eine direkte Wirkung des Fiebers auf die Spirochäten ist nicht anzunehmen. Dazu ist es nicht hoch genug. WEICHBRODT und JAHNEL (1919), welche Kaninchen mit Scrotumsyphilis überhitzten, fanden, daß die Spirochäten erst bei 43° unbeweglich wurden und verschwanden. Mit der Entfieberung stellen sich starke Schweie ein, die ihrerseits von günstiger Mitwirkung auf Ausscheidung und Stoffwechsel sind, und nach der Entfieberung erleben wir einen rapiden Wiederaufbau, wenigstens bei kräftigen Individuen. Das Blutbild kehrt zur Norm zurück, das Körpergewicht ersetzt sich in 14 Tagen. Die Geimpften fühlen sich wohler als zuvor und sehen gut aus. Im Gegensatz zur Anopheles-Malaria ist nie die Spur einer Kachexie zu bemerken.

Der Erfolg bei der Syphilisbehandlung ist beträchtlich. Mehrere Wiener Syphilidologen glauben, daß die Malariabehandlung die spätere Erkrankung des Zentralnervensystems verhindern werde (SCHERBER 1925). v. WAGNER-JAUREGG sagt, daß, wenn man im Frühstadium der Paralyse die Malariabehandlung einleite, man in 100% Heilung erzielen könne. Ein Paralytiker, der 2 Jahre rezidivfrei geblieben ist, bedarf keiner weiteren Behandlung. Bei Tabes empfiehlt er die Malariaimpfung im prataktischen Stadium. Bemerkenswert ist, daß die klinische Besserung eher eintritt als die der Serum- und Liquorreaktionen. Diese nehmen zunächst häufig zu und werden manchmal erst im Laufe von Jahren negativ. Manchmal persistieren die

krankhaften Reaktionen trotz voller Remission der Paralyse, namentlich die Wa.R. im Liquor (GERSTMANN, KIRSCHBAUM). FINGER und KYRLE (1926) dagegen berichten, daß ihnen die Sanierung bei spätlatentem positiven Liquor mit Malaria und Salvarsan stets gelungen sei, und daß sich diese Behandlungsweise allen anderen überlegen zeigte. Nach den letzten Versuchen KYRLES an frischer primärer und sekundärer Lues scheint es möglich, diese mit einer einzigen Salvarsan-Malaria-Salvarsankur in 12 Wochen definitiv auszuheilen.

Die Impfmalaria stellt eine Reiztherapie dar, welche lebende Parasiten parenteral einführt. Mit diesem therapeutischen Schritt sind wir aus einem Stadium der Furcht vor den lebenden Bakterien in ein neues Stadium eingetreten. W. BÖHME zieht lebende Mikroorganismen zu prophylaktischen und therapeutischen Zwecken heran. Er erreichte Diphtherieschutz durch Jennerisierung mit lebender Diphtherielympe. Es ließ sich auch mit Mäusetyphusbacillen auf diesem percutanen Wege eine absolute Immunität gegen bestimmte Infektionsdosen erzielen. REITER fand auch, daß „stumme Infektion“ mit untötlichen Dosen die Immunisierung günstig vorbereitet. BÖHME löste sich von der Spezifitätsforderung und erprobte ein Saprophytengemisch, dessen intravenöse Injektion Fieber auslöst, ohne sonst ernste Schädigung zu setzen, an Tieren. Es ist das Saproviton des „Sächsischen Serumwerkes“. Nach kurzem Kampf des Organismus mit den lebenden Bakterien um den vitalen Vorrang verfallen die Bakterien restloser Vernichtung, „wobei Abwehrkräfte wohl in ganz gleicher Weise mobilisiert werden wie im Ernstfalle einer Infektion“. Die Resorption der Abbauprodukte ruft Fieber hervor, welches parallel der injizierten Dosis geht und damit bemessen werden kann. Dem Kampf folgt eine Aufbauperiode mit Regenerationsmöglichkeiten, ähnlich der nach überstandenen Typhus. SCHLAYER und DREYFUS haben klinisch mit Saproviton gearbeitet. Es ist jedoch noch nicht bewiesen, daß dieses Verfahren mit der Malariaimpfung konkurrieren kann.

Vor Jahren prophezeite DUJARDIN: „Man wird versuchen, eine anallergische Syphilis in eine allergische, besser heilbare umzuwandeln, indem man künstlich die Sensibilität des Kranken gegen seine eigenen Spirochäten erhöht.“ Solche Bestrebungen haben nun eingesetzt. Eine Nutzenanwendung der Jennerisierung zog SAGEL, indem er Paralytiker mit lebenden Stämmen von Spirochaeta pallida behandelte. Vor ihm ist mehrfach ausgesprochen worden, daß die Immunschwäche der Paralytiker nach einer kausalen Behandlung, einer aktiven Immunisierung verlange, wenn man eine ideale Therapie treiben wolle. So hat SCHARNKE die subcutane Verimpfung von Paralytikergehirn versucht. Er hatte gefunden, daß paralytischer Liquor häufig stärker und schneller die Syphilisspirochäten immobilisiere als das paralytische Serum. Daraus folgerte er, daß das Paralytikergehirn von dem übrigen, im wesentlichen spirochätenfreien Körper bei der Bildung von Schutzstoffen im Stich gelassen würde. HAUPTMANN dachte an von Tieren oder von Menschen mit starken Hautmanifestationen gewonnene Immunsera. NEISSER (Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis) mußte feststellen, daß weder mit Vaccinen aus Tierpassagen ein Impfschutz gegen Syphilis zu erzielen war, noch eine passive Immunisierung durch Serum vorbehandelter Tiere einen Effekt auslöste. Auch andere (WEYGANDT, Verf.) haben Serum Sekundärsyphilitischer versucht und unwirksam gefunden. EBERSON behauptet, daß das Luetikerserum erst nach Jahren spirochätocide Eigenschaften entwickelte (zit. nach ARNING).

Neuerdings ist das Lamaserum berühmt geworden (JAUREGUI und LANCELLOTTI 1925). Spirochäten sollen durch Lamapassage in ihrer Virulenz verstärkt werden und das Lamaserum ein Maximum von Antikörpern besitzen. Bei 40 Menschen soll das Lamaserum einen milderen Verlauf der Sekundärperiode

veranlaßt haben. Sechs davon blieben während einer längeren Beobachtung gesund. Nachprüfungen dieses Serums durch E. HOFFMANN und MULZER hatten jedoch negative Resultate.

Im allgemeinen ist von passiver Immunisierung durch Seruminjektion bei einer chronischen Infektionskrankheit nicht viel zu erwarten, weil die zugeführten Antikörper, die an ein dem Behandelten artfremdes Eiweiß gebunden sind, innerhalb der ersten Wochen wieder ausgeschieden werden. Wo ein langer Impfschutz erzielt werden soll, ist die aktive Immunisierung mit Impfstoff zu versuchen. Größte Dosen sind nötig, um das in die Zellen eingedrungene und fortwährend neugebildete Gift unschädlich zu machen. Es ist ferner die cutane Impfung der subcutanen vorzuziehen, weil sie stärkere Immunitätsvorgänge auslöst, was wir von der Sporotrichose und Trichophytie her wissen. Nach NEISSERS Zeit ist die Möglichkeit, mit Spirochätenreinkulturen zu arbeiten, eingetreten und die Furcht vor der Superinfektion nicht nur gewichen, sondern in die Hoffnung umgewandelt, dadurch die Allergie zu steigern und den Verlauf einer immunschwachen Erkrankung zu bessern. NEISSER stellte schon an gewissen klinischen Beobachtungen fest, daß der tertiäre Zustand des Gewebes durch viele Spirochäten gleichsam überwunden werden kann, daß die Massigkeit der Spirochäten eine Differenz im Umstimmungsgrade bedinge. VOLK und SPITZER machten aktive Immunisierungsversuche durch Superinfektion bei frischer Syphilis. Sie erreichten damit eine Änderung des Verlaufs, aber keine Heilung. Auch PLANNERS Versuche mit Organluetin zeigten, daß eine Vaccinebeeinflussung besteht. Er beobachtete Herdreaktionen und Besserung bei tertiären Symptomen, wenn er große Immunisierungsfelder, bis zu 30 Quaddeln, anlegte. Sekundäre Affektionen blieben refraktär. Nach PLANNER kann die Vorbehandlung mit Luetin die Wirkung der Chemotherapie steigern. Auch R. MÜLLER erwähnt bei resistenten Fällen eine vorteilhafte Umstimmung mittels Organluetins, nach welcher Salvarsan wieder wirkte und Heilung brachte.

HILGERMANN impfte bei Frühsyphilis mit Kulturen und mit nativem Material und glaubte auch hier eine Steigerung der Immunkräfte und damit eine wesentliche Wirkungssteigerung für nachfolgende Chemotherapie erreicht zu haben. Er betont, daß natives Material Leukocyten enthält, welche sofort Abbauarbeit verrichten, ferner reichliche Zerfallsprodukte der Spirochäten selber und entsprechende Reaktionsprodukte des Organismus. Durch die gleichzeitige Injektion der Spirochäten und der spezifischen Antikörper kann eine schnelle Bakteriolyse eintreten und einer Weiterverbreitung Einhalt geboten werden. Die Steigerung der Immunkräfte bemißt HILGERMANN an der Luetinreaktion. Er erreichte allmählich mit seinem Luetin im sekundären Stadium positive Reaktion. Hiergegen steigen Zweifel auf. Nachprüfung und Vergleich sind erschwert wegen der Verschiedenheit der Luetine (Organ-, Mischkultur-, Reinkultur-Luetin), durch die Ungewißheit über die benutzten Kontrollen und die subjektive Färbung bei der Ablesung der Ergebnisse. Auch zeigt sonst das Luetin nicht die Höhe der Abwehrkräfte im sekundären Stadium, sondern die Umstimmung des Gewebes mit Neigung zur Nekrose im tertiären Stadium an.

SAGEL (1926) berichtet über 10 „verlorene“ Paralysefälle, die er mit lebenden Pallidastämmen intracutan geimpft hat. Er sah 7 klinische Besserungen. Die Impfungen verliefen reaktionslos (was vorauszusehen war, da nach STEINER und nach PLAUT und JAHNEL therapeutisch unbeeinflusste Paralytiker in keiner Weise inokulierbar sind). Nach mehreren Pallidaimpfungen, in einem Fall nach einmaliger, im Durchschnitt nach drei Monaten, trat Besserung ein. Sogar die biologischen Reaktionen besserten sich! Am Blutbilde, wenn es in „wenigstündlichen“ Intervallen studiert wurde, konnte nach der Impfung eine

Leukocytenkampfkurve gefunden werden! In dieser Richtung der aktiven Immunisierung zum Zwecke der Bildung antitoxischer Heilkräfte bewegen sich die modernsten therapeutischen Bestrebungen, die sicher der Nachprüfung bedürfen, aber ihrer auch wert sind.

Eine besondere Stellung nehmen die Immunisierungsversuche BERGELS ein, weil sie sich speziell auf seine Lehre von der lymphocytären Lipase stützen. Extrakte von lymphocytären Exsudaten oder Organen (Mesenterialdrüsen) brachten die Syphilis der Tiere zur Ausheilung und ermöglichten daher sogar Reinfektion, ja durch prophylaktische Vorbehandlung mit diesen Extrakten konnte das Angehen einer Infektion verhütet werden. Sie enthalten außer lipolytischen auch proteolytische Antikörper und wirken deshalb nach BERGEL auch auf die abgebauten, ihrer Fetthülle beraubten und chemisch veränderten Spirochäten des tertiären Stadiums, auf welche das Salvarsan nicht mehr so eingestellt ist, wie auf mit unverletzter Hülle versehene. Die praktischen Folgerungen aus den BERGELSchen Versuchen hat die Zukunft zu ziehen.

Auch J. SCHUMACHER will die Fermentproduktion zum Zwecke der hydrolytischen Aufspaltung des Spirochäten-Lipoproteins anregen. Aus der Hefe gewinnt er Lipoid-Eiweißverbindungen, welche eine biochemisch-spezifische (im Gegensatz zur bakteriell-spezifischen) Wirkung auszuüben vermögen. Nach ihm wirkt die Malariatherapie auf demselben Weg, indem durch Zerfall von roten Blutkörperchen und anderen Gewebszellen Lipoid-Eiweißverbindungen entstehen.

Die Lipoide gelten im allgemeinen beim Heilungsproblem als bedeutungsvoll; sie spielen in der Lehre H. MUCHs eine große Rolle. Lipoidlösung (gallensaures Lecithin) soll Antikörper von großer Reaktionsbreite bilden. Nach LEUPOLD und BOGENDÖRFER verbindet sich das Cholesterin des Blutes mit Bakterientoxinen und macht sie unschädlich. Es wird gleichzeitig im Blute verbraucht. Eine Lipoidanreicherung ist daher am Platze. Gelöste Lipoide werden teilweise schon in der Mundhöhle aufgesaugt und gestatten daher nach MUCH eine perlinguale Reiztherapie.

Unter dem Gesichtspunkt einer Reiztherapie werden neuerdings alte Methoden betrachtet, so das ZITTMANN-Dekokt als perorale Reiztherapie von PERUTZ: die Magenschleimhaut nimmt, wenn sie durch den Kalomelzusatz gereizt wird, die Saponine auf.

Aber vor allem kommen hier die Methoden, welche die Haut reizen, in Betracht. BUSCHKE und FREYMANN haben sie in das Licht moderner Erkenntnis und wissenschaftlicher Begründung gerückt. Sowohl die Strahlen wie die Einreibungen und Badekuren sollen das empfindliche Immunisationsorgan der Haut reizen. Die Reaktionen sind zum Teil nicht geklärt und nicht dosierbar. Sie steigern sich von leichter Hyperämie bis zur Hautentzündung, welche einen veränderten und vermehrten Stoffwechsel und die Produktion von Zellabbau-stoffen zur Folge haben. Letztere wirken wiederum als Reizkörper. Die uralte Schmierkur reizt die Haut wie eine Massage. JARISCH hatte das schon im Jahre 1895 betont und an 52 Patienten mit florider Syphilis Einreibungen mit einer Terpentin und Salicylsäure enthaltenden Salbe machen lassen, welche ähnliche Wirkungen wie die Hg-Schmierkur hatten. ENGEL-REIMERS bevorzugte ranzige graue Salbe wegen ihrer Reizwirkung. MERK und JESIONEK legen den größten Wert auf die systematische Massage bei den Einreibungskuren. SALOMON (1920) und HÜBNER (1921) verzichten auf das Hg und lassen täglich 10 g Schmierseife auf Brust und Rücken einreiben. Auch E. HOFFMANN erstrebt eine Aktivierung der gesamten Haut mit einer Salbe, die Terpentin, Grünseife und Kieselgur enthält, und nennt dieses Verfahren „esophylaktische Schmierkur“.

Die gute Wirkung der Hg-Schmierkur, bei der nur geringe Mengen des Pharmakon eindringen, läßt sich durch die neuerdings gewonnene Erkenntnis erklären, daß die cutane Anwendung die Wirkung der Pharmaka potenziert (E. F. MÜLLER).

Auch die Strahlen verschiedenster Energie werden zur Syphilisbehandlung herangezogen (HESSE, BREIGER, RITTER). Die Erfahrungen bei der Tuberkulosebehandlung haben die Sonnenstrahlen als Reizkörper schätzen gelernt. Die Heilerfolge der Quarzlampe bei Rachitis demonstrieren ihre Einwirkung auf den Mineralstoffwechsel. Bei allen Strahlenwirkungen haben wir eine Summe von kontinuierlichen Reizen von längerer Nachwirkung, vielleicht kombiniert mit einer spezifischen Lichtwirkung, die in der Natur bei der CO₂-Assimilation im Chlorophyll und bei der Pigmentation eine Rolle spielt.

Von Badekuren kommen außer den bei den Japanern beliebten heißen Sandbädern besonders die in Bad Tölz in Oberbayern und in Hall in Österreich in Frage. Die Schwefelquellen aller Länder werden von alters her von den Syphilitikern bevorzugt. Die Badeärzte rühmen die Kombination von Schwefel-Trink- und Badekuren mit Einreibungen als vortrefflich, einesteils wegen der Vermehrung der Metallausscheidungen, welche neuerdings von DELBANCO und E. F. MÜLLER betont werden. Durch den Schwefel werde ein Reiz auf die Haut ausgeübt, und die Ausscheidung der Metalle auf dem Wege über das autonome Nervensystem angeregt. In den Schwefelbädern wird bei Hg-Inunktionskuren niemals Speichelfluß beobachtet (AXEL WINCKLER). Mehr noch: Es soll bei Syphilis ein Schwefelhunger der Gewebe vorhanden sein, da HUGO SCHULZ (Greifswald) in der Aorta und Hohlvene eines Syphilitikers weniger Schwefel fand als bei dem Durchschnitt der menschlichen Aorten und Hohlvenen. Etwas besser fundiert scheint mir die Erfahrung, daß parenteral einverleibter Schwefel eine Stoffwechselsteigerung zur Folge hat. Nach E. MEYER-BISCH und E. BASCH (1921) bedingt er eine vermehrte N- und S-Ausscheidung für einige Tage, und zwar von letzterem mehr als der injizierten Menge entspricht. Ferner schreibt SPIETHOFF der Aachener Kaiserquelle eine provozierende Schwefelwirkung zu, wie sie bei Lues auch durch Injektion von 0,10 Sufrogel erreicht wird. Ferner soll der Schwefel Katalysator für die schwefelhaltigen hochwertigen Eiweißkörper sein und reguliert ihren Abbau.

Die Stoffwechselsteigerung kommt ferner bei den seit alters her gebrauchten Hunger-, Durst- und Schwitzkuren in Betracht, die neuerdings als unspezifische Heilfaktoren bei Einzelnen wieder mehr in Ansehen kommen. SALOMON (1922) befürwortet ihre Beachtung unter Aufwerfung der Frage: „Mit wie wenig Salvarsan kommen wir bei der Heilung der Syphilis aus, wenn wir bei visceraler Syphilis geeignete Diät und allgemeine Maßnahmen beobachten?“ Verf. möchte betonen, daß alle Stoffwechselkuren und unspezifischen Heilfaktoren nur Nebendienste bei der Syphilisbehandlung tun.

Für die Behandlung der Syphilis stehen alles in allem 3 Gruppen von Mitteln zur Verfügung: Solche, die direkt Spirochäten angreifen, solche, die indirekt auf sie einwirken, indem sie die Reaktionsprodukte angreifen und abbauen, und solche, welche auf den Organismus im allgemeinen einwirken.

III. Anwendung der Heilmittel. Abortivbehandlung.

Nachdem der biologische Ablauf der Syphilis und die Wirkungsweise der antisiphilitischen Mittel erörtert sind, müssen wir fragen: „Wann wenden wir diese Mittel an, und wie können wir unsere Behandlung den biologischen

Bedürfnissen des einzelnen Falles anpassen?“ Zuerst muß der Situation gedacht werden, wo der Arzt sich fragen muß: „Soll ich überhaupt behandeln oder nicht?“ Diese tritt angesichts einer verdächtigen Läsion am Genitale ein. Es kann eine harmlose sein ohne Spirochäten. Es kann eine Primärerrosion ohne den klinischen Charakter der Sklerose sein, welche *Spirochaeta pallida* enthält. Es kann ein *Ulcus molle* sein, in dem noch eine Mischinfektion schlummert. Das Dunkelfeld entscheidet! Ohne Diagnose keine spezifische Behandlung! Das dürfte jetzt die allgemeine Forderung sein, nachdem die Meinungen vielfach hin- und hergeschwankt haben und temperamentvolle Autoren sogar für die Salvarsanbehandlung jedes *Ulcus molle* plädierten. RIECKE (1919) hielt dieser Meinung folgendes entgegen: „Der diagnostische Sinn des Arztes wird durch kritikloses Drauflosbehandeln abgestumpft. Andererseits wird die Psyche des Kranken oft ganz grundlos durch die Vorstellung einer Infektion auf Jahre hinaus belastet.“ RIECKE fordert für eine antisiphilitische Kur strenge Indikationsstellung.

Als die Vorzüge des Stovarsol und des gleichen deutschen Präparats „Spirocid“ (Nr. 594 der EHRLICHschen Arsenikalienreihe) bekannt wurden, lenkte sich die Aufmerksamkeit auf die Fälle, bei denen eine Infektion wahrscheinlich stattgefunden hat, aber noch nicht sichtbar ist, sei es, daß sie durch den Geschlechtsverkehr oder intimes Zusammenleben mit einem zweifellos kontagiösen Syphilitiker oder durch Verletzung mit infizierten Gegenständen in diese Gefahr geraten sind. Nach LEVADITI (1923) schützt das Stovarsol das Kaninchen und den Affen vor der Spirochätenerkrankung, wenn es zwei Stunden bis sieben Tage nach einer massiven Infektion gegeben wird, während Kontrolltiere erkrankten. Die Versuche an Menschen bewiesen, daß Stovarsol in der Dosis von 2 g, wenn es 5 Stunden nach der Infektion gegeben wird, vor der Erkrankung bewahrt. In Anbetracht dieser Wirksamkeit würde es eine tadelnswerte Unterlassung sein, dieses Mittel zur Syphilisverhütung nicht heranzuziehen (BRUHNS und PICARD 1925). So kam es zur Präventivbehandlung von Menschen, die gar keine Läsion am Genitale haben. Besonders kommen Eheleute in Betracht, wenn der Partner Syphilis an anderer Stelle erworben hat. In zweiter Linie ist diese Prophylaxe bei Prostituierten am Platze. Bei solchen hatte F. LESSER während des Krieges in Warschau schon eine vorbeugende Behandlung erprobt: Er hatte ihnen jeden Monat eine Salvarsaninjektion gegeben. Der zu erwartende Ausbruch einer Syphilis wurde verhindert. Nach der Präventivbehandlung ist weitere Beobachtung nötig; denn es könnte sich anstatt Sterilisation nur eine Veränderung des Verlaufs ergeben, z. B. bei sehr abgeschwächtem Virus ein verspäteter Ausbruch der Primärefflorescenz oder eine sekundäre Syphilis, die sich nur durch Kopfschmerzen oder nur durch positive Wa.R. dokumentiert („Syphilis d'émblée“ oder „Syphilis ohne Kopf“).

Die gleiche Frage, „Behandeln oder Nichtbehandeln?“ liegt vor angesichts der Neugeborenen, die von einer frisch-syphilitischen Mutter ausgetragen worden sind und weder Manifestationen noch positive Wa.R. zeigen. In diesem Falle nimmt Verfasser eine Infektion auch als wahrscheinlich an und hält die Präventivbehandlung für angezeigt.

Nicht unumstritten ist die Berechtigung, scheinbar gesunde Neugeborene von frisch syphilitischen Müttern zu behandeln. Die Diagnose ist unmöglich, wenn klinische und serologische Zeichen nicht vorhanden sind. In einigen sonst ganz symptomlosen Fällen der hier in Betracht kommenden Neugeborenen hat Verfasser Knoten im Hoden oder Nebenhoden festgestellt und als erstes Symptom der kongenitalen Lues betrachtet. Ist das Neugeborene unter der Geburt infiziert, so haben wir gleich nach der Geburt den größten Erfolg von unserer Behandlung zu erwarten und dürfen die

Gelegenheit nicht verpassen. Wir sollen lieber einmal ein Kind zuviel behandeln als zu wenig, gerade in Anbetracht der schweren Heilbarkeit der kongenitalen Lues und anderseits der Tatsache, daß die Neugeborenen Bi und Salvarsan gut vertragen. Intoleranz gegen Bi ist Ausnahme, und solche gegen Salvarsan hat Verf. noch nie bei Neugeborenen gesehen. Diese Ausnahme von der Regel: „Ohne sichere Diagnose keine antisypilitische Behandlung!“ wird von E. HOFFMANN energisch verteidigt. Wir gehen nach ihm schon bei der Verhütung der kongenitalen Lues einen anderen Weg, indem wir bei sypilitischen Schwangeren den Fetus mitbehandeln, ohne zu wissen, ob er Lues hat oder nicht. Die Fortführung dieses Prinzips ist die Behandlung des symptomfreien Neugeborenen, welches infolge des Bestehens einer hochinfektiösen Syphilis der Mutter vor, während oder nach der Geburt im höchsten Maß gefährdet erscheint. Auch H. RIETSCHEL sagt in seinem Lehrbuch: „Ist die Mutter bei der Geburt sicherluetisch, so ist eine prophylaktische Kur bei dem anscheinend gesund geborenen Kinde angezeigt.“ Als entgegengesetzte Meinung zitiere ich J. HUSLER (1924, Referat): „Keinesfalls können wir uns dem Vorschlag eines Autors anschließen, daß alle von sypilitischen Müttern Geborenen unterschiedslos zu behandeln seien. Wir wissen, daß Gesunde in Anzahl darunter sein können und halten für deren Ausscheidung die somatische und serologische Untersuchung für ausreichend genug.“

Noch einmal in der Spätlatenz, wo nach Jahrzehnten sich noch eine positive Wa.R. findet, fragt sich der Arzt: „Behandeln oder Nichtbehandeln?“ Wir haben für den Ausbruch der Tabes und Paralyse eine ziemlich sichere zeitliche Begrenzung. Wir können ein Aortenaneurysma durch Röntgenuntersuchung in dem zweiten Jahrzehnt ausschalten. Wenn ein Syphilitischer den Gefahrenzonen dieser schweren Nachkrankheiten entronnen ist und bei sonstiger Gesundheit nur positive Wa.R. hat, so kann man von einer Behandlung absehen und sich auf Beobachtung beschränken. A. SCHALEK (Nebraska 1925) appelliert in solchen Fällen an den gesunden Menschenverstand. Dieser gebietet dann, eine abwartende Politik innezuhalten, nicht die Hilfsmittel zu verschwenden, solange keine Krankheitserscheinungen da sind, und den Körper damit zu übersättigen, wie es bei Schablonenbehandlung geschieht. „Die Laboratoriumsbefunde dürfen die persönliche Erfahrung und klinische Untersuchung nur ergänzen, nicht verdrängen.“

Wie steht es nun mit den verschiedenen *Anwendungsformen* unserer anti-sypilitischen Mittel? Salvarsan bleibt, obgleich es die anfangs darauf gesetzten Hoffnungen enttäuscht hat, das Hauptmittel. Daß jemand heute noch das Hg als wichtigstes Antilueticum bezeichnet und das Salvarsan als symptomatisch wirkendes Mittel noch gelten lassen will, ist überraschend. Vielleicht ist es der Stolz auf seine höchst originelle Methode, welcher SOUTHON (Kansas 1924) zu dieser Äußerung bewegt. Er appliziert täglich 3—5 g graue Salbe auf die Fußsohlen, wo Wärme und Reibung ohne Zutun vorhanden sind, auf die Dauer von 1½ Jahren und erachtet dieses Verfahren in vielen Fällen für ausreichend.

Das Salvarsan tötet die Spirochäten, aber ein Teil entgeht ihm, und es hemmt die Antikörperbildung. In unserem Eifer, die Spirochäten zu töten, dürfen wir nicht übersehen, daß wir gegen die Rezidive die Antikörper brauchen, welche, wie der Verlauf der unbehandelten Syphilis lehrt, die Spirochätenanzahl vermindert, und daß wir zur Anreicherung der Antikörper die verschiedenen Reizmittel zur Verfügung haben. Im ersten Beginn der Infektion, wo wir die Spirochäten fassen können, ist daher Salvarsan strikte indiziert und Verzicht auf die Antikörper möglich. Im ferneren Verlauf, wo die Spirochäten beginnen, sich einzunisten, müssen wir beide Prinzipien

verfolgen, also kombinieren, und im Spätstadium kommt in erster Linie die Forderung, die schon teilweise eingetretene spontane Heilung durch Steigerung der natürlichen Abwehrkräfte zu fördern. Je höher das Alter der Syphilis, desto kleiner ist die Möglichkeit, sie radikal durch Medikamente zu heilen und desto mehr müssen wir das Zusammenwirken dieser mit der Allergie im Auge behalten.

Wenden wir nun eine maximale Behandlung an, so kann sie der Kranke nicht immer vertragen. Die Rücksicht auf Intoleranzerscheinungen ruft dem Arzt ein „*nil nocere!*“ zu, und an Stelle einer maximalen Behandlung muß er sich nach einer besseren, bzw. der besten Behandlung umsehen, welche den Kranken schon und die Krankheit heilt, also eine individuelle Behandlung suchen. Er wird dabei finden, daß dies viel schwerer ist als theoretisch die Forderung zu verteidigen, daß der Kranke behandelt werden muß, bis alle Reaktionen negativ sind. Schema und Individualisierung, Theorie und Praxis stoßen aufeinander. „Wie töte ich die Spirochäten und erhalte die Antikörper?“ Da behauptet ein alter Arzt, daß seine Kranken, welche er nicht spezifisch behandelt hat, weniger an Tabes und Paralyse erkranken und anderen in der Abwehr überlegen seien. Wenn der Schlendrian so etwas behaupten kann, wozu dann Energie? Wo liegt der Fortschritt der Neuzeit? Die Erkenntnis und Erfassung des rechten Augenblicks für die größte Energie ist der Fortschritt gegen früher. Der Arzt, der den Anfang der Krankheit in die Hände bekommt, muß sie früh erkennen, muß das Ganze bedenken und aufs Ganze gehen! Die Frage: „Was ist eine genügende oder gute Behandlung?“ kann a priori nicht beantwortet werden; denn, was für den einen genügt, kann für den zweiten, gleichartigen Fall ungenügend sein, weil im zweiten der Organismus nicht mitwirkt. Eine Behauptung wie die GRAVES (St. Louis), daß nach heutigen Begriffen nur $\frac{1}{10}$ der Syphilitiker genügend behandelt werden, berücksichtigt diese Relation nicht. Im Anfang muß an die maximale Verträglichkeit herangegangen und kann eine Überbehandlung nicht immer vermieden werden, weil wir nicht wissen, wieviel genug ist. Die Überbehandlung eines jungen Individuums im Anfang der Syphilis ist das kleinere Übel, die Paralyse, die verhütet werden soll, das größere. Auf der anderen Seite ist die Frage berechtigt und nötig: „Welches Mindestmaß bedürfen wir zur Heilung in den einzelnen Stadien?“ Diese Frage hat E. HOFFMANN schon 1915 aufgeworfen und erörtert, unter Berücksichtigung einerseits des Schematismus einer chronisch-intermittierenden Behandlung, andererseits der größten Heilungsaussicht der Frühluës in der Neuzeit. „Man muß den Mut haben,“ sagt er, „aufzuhören zu behandeln, wenn die Prüfung des Falles es erlaubt.“ Das Festhalten an dem Schema der chronisch-intermittierenden Behandlung macht die Lösung der Frage unmöglich, welches das zureichende Mindestmaß für jedes Stadium ist.

Die Anwendungsformen unserer Mittel sind folgende: Reine Salvarsankur, reine Bismut-Kur, reine Reiztherapie und Kombinationen dieser Mittel. Bei den Kombinationen können die Mittel gleichzeitig oder aufeinanderfolgend angewendet werden. Die Behandlung kann kontinuierlich oder chronisch intermittierend stattfinden. Alle diese Wege haben Vorteile und Nachteile.

Am Anfang seines Bestehens wurde Salvarsan allein gegeben. Noch jetzt sind einige Kliniker der *reinen Salvarsankur* in ausgedehnter Form treu geblieben. NÄGELI hat das Für und Wider im Handbuch KOLLE und ZIELER ausführlich bearbeitet. Das schnelle Schwinden der Spirochäten in 3—15 Stunden nach 0,3 Neosalvarsan, das rasche Heilen der Effloreszenzen haben einerseits zur Überschätzung des Salvarsans geführt, andererseits hat das Quecksilber an Ansehen eingebüßt, als man einsah, daß es nur symptomatisch wirken kann, daß es daher

zur Zeit der größten Heilungschance allein minderwertig und im Frühstadium überflüssig, ja nach einzelnen Beobachtungen sogar schädlich ist. STEYSKAL (1918) glaubt nämlich gefunden zu haben, daß die Spirochäten aus Primäraffekten durch Salvarsan schwerer vertrieben werden, wenn der Fall vorher mit Hg behandelt ist, als wenn er unbehandelt ist. FANTL wies im Dunkelfeld Ähnliches nach. Er fand, daß Spirochäten von Hg-Fällen ihre Beweglichkeit länger behielten als von unbehandelten. Auch STÜHMER stellte 1918 fest, daß nach einmaliger Kur von Lues I die Fälle am häufigsten rezidierten, welche mit Hg vorbehandelt waren.

Als Anhänger der reinen Salvarsankur seien WECHSELMANN, F. LESSER, SPIETHOFF und DIND genannt. Mißerfolge bei reinen Salvarsankuren werden von diesen Autoren als unterdosiert erklärt. DIND geht in der Gesamtdosis einer Kur bis 42 g, je nach dem Sitz der Syphilis (Arterien, Nerven), dem Alter der Infektion und den persönlichen Schutz- und Abwehrkräften. Als Vorteil der reinen Salvarsanbehandlung kann anerkannt werden, daß sie seltener zu Salvarsanerythemen führt als jede Kombination (WECHSELMANN). Eine lange Zeit hindurch fortgesetzte Salvarsankur wird besser vertragen als eine lange Hg-Kur, bei welcher die Protoplasmaschädigungen in Frage kommen. Nach F. LESSER hat die reine Salvarsankur einen erkenntnistheoretischen Vorteil; denn die kombinierten Kuren wirken irreführend in der Beurteilung der Ausheilung, da die Wa.R. durch Hg früher negativ wird als durch Salvarsan, ohne es dauernd zu bleiben. Die durch Salvarsan allein negativ gewordene wird seltener in positive umschlagen als die durch kombinierte Behandlung negativ gewordene. Dadurch kann die reine Salvarsantherapie nach LESSER die durch *eine* Kur heilbaren und die unheilbaren Fälle herausfinden. Bei letzteren bleibe die Wa.R. auch bei reiner Salvarsanbehandlung positiv. Die fast allgemein geübte Kombinationsbehandlung hat die Austragung dieses Problems verhindert.

Auch andere Medikamente, vor allem zur Zeit das Bi, werden allein verwendet. Bei der Spätluës kann man in Anbetracht der Unwahrscheinlichkeit einer Sterilisation auf das kausal wirkende Salvarsan verzichten. Andererseits wird das Bedürfnis einer milden Kur, welche durch Intoleranz die Kranken am wenigstens belästigt, durch Bi erfüllt. Auch andere Gegenanzeigen können Ausschaltung von Salvarsan verlangen, z. B. die Leberluës. Reine Bi-Kuren können bei seropositiven Fällen ohne klinische Erscheinungen in der Spätluës und bei Sicherheitskuren mit seronegativem Befund empfohlen werden. Verf. ist überzeugt, daß auch Neugeborene mit Bi allein präventiv erfolgreich behandelt werden können.

Die Reiztherapie wird nicht selten allein empfohlen, namentlich bei Tabes und Paralyse von solchen Autoren, welche diese beiden als refraktär gegen Salvarsan erklären, besonders NONNE. SAGEL hat die aktive Immunisierung als alleinige Kur bei Paralyse inauguriert.

Daß zahlreiche Anhänger der Bade-, Stoffwechsel-, Hunger- und Durstkuren unkomprimiert behandeln und Zulauf, sogar Erfolge haben, beruht darauf, daß man in vielen älteren Fällen sich mit symptomatischer Heilung und gegenüber der Rezidivmöglichkeit mit Abwarten begnügen kann.

Demgegenüber ist die meistgeübte eine *kombinierte Behandlung*. Soweit es sich um Kombination mit Salvarsan handelt, so wurde sie aus Mißerfolgen der reinen Salvarsanbehandlung geboren. Die Monorezidive, der Reduxschanker, die Reinfektionen, die vielfach bezweifelt und als Reduxschanker oder Sekundäraffekt (THALMANN) gedeutet werden, die Neurorezidive und der Spätikterus, alle diese Rezidive der Salvarsanära werden durch die Kombination von Salvarsan mit Bi oder Hg verhütet. Es wird also durch Kombination eine größere Sicherheit erzielt. Die Kombination muß eintreten, wo die Heilungschance des frühesten Stadiums nicht mehr vorhanden ist oder wo die Energie für eine

maximale Salvarsankur fehlt. Nach KOLLES Ansicht, die er aus Experimenten gewann, wird das Hg vom Salvarsan auf dem Wege seiner Affinitäten zu den Spirochäten und den syphilitischen Geweben mitgerissen. Die kombinierten Mittel greifen an verschiedenen Punkten an und erzielen dadurch eine gesteigerte Wirkung. Das eine greift direkt die Spirochäten an (Méd. d'attaque nach DIND), das andere setzt die Schädigung indirekt fort (d'entretien). Die Vorzüge der Kombination gegenüber den nur mit Salvarsan, aber in ungenügenden Mengen, oder nur mit Hg durchgeführten Behandlungen zeigen die Zahlen GOUBEAUS. Von 629 Syphilisrückfällen waren 625 nur mit Salvarsan oder mit Hg behandelt, dagegen 4 kombiniert.

Natürlich ist auch durch die verschiedene Speicherung in den Organen eine gegenseitige Behinderung der Ausscheidung möglich. Schädliche Nebenwirkungen können sich auch kombinieren. Hg kann die Nieren schädigen, deren Intaktheit für die Toleranz des Salvarsans nötig ist (Nierensperre, WECHSELMANN und EICKE). Jodkali andererseits beschleunigt die Ausscheidung von Hg-Depots aus der Leber (BLUMENTHAL und OPPENHEIMER) und auch die Ausscheidung von Salvarsan. An Versuchstieren, die einer gleichzeitigen Hg-Zufuhr unterzogen wurden, führten schon viel kleinere Dosen von Salvarsan zu Nierenschädigung und Anurie als bei den Kontrolltieren. E. FRÄNKEL und ULRICH fanden in der Tat durch Organanalysen einer Leiche, die zu Lebzeiten in Salvarsan etwa 500 mg As und 220 mg Hg in Form von Hg salicyl. erhalten hatte, daß As starke Affinität zur Leber (30,2 mg As) und in zweiter Linie zur Niere (15,4 mg) hat. Im Gehirn fand sich nur 1,5 mg As. Das Hg war hauptsächlich in der Niere (9,6 mg) gespeichert, während sich in der Leber nur 5,1 fanden. Die Häufung von Salvarsanerythemen bei Hg-Salvarsankombination entspricht dieser Erfahrung. Hg kann ferner, wenn es vorher allein verabreicht wird, ein Hg-Exanthem und eine Überempfindlichkeit erzeugen, die auch gegenüber dem darnach gegebenen Salvarsan weiterbesteht. Das Hg ist zweifellos reicher an unangenehmen Nebenwirkungen als das Bi und wird daher mit Recht aus der kombinierten Behandlung mit geringen Ausnahmen verdrängt. Selbst das stark wirkende Kalomel büßte an Wertschätzung ein. So rühmt SALO (Finnland) die geringen Nebenwirkungen und die überragende Heil- und Dauerwirkung des Bi, die ihn veranlaßte, das Kalomel fallen zu lassen. Er erachtet die kombinierte Bi-Neosalvarsanbehandlung als die zuverlässigste und energischste.

Auch die Mischspritzenbehandlung LINSERS ist Kombination. Sie bestach durch ihre Bequemlichkeit. Sie kann aber nicht die nachhaltige Wirkung einer mit Depotbildung verbundenen Kombinationskur haben. Sie ist daher als unzulänglich bezeichnet worden (E. HOFFMANN und STREMPPEL).

Von SMECHULA (Klinik STÜMPKE) stammt eine Statistik über die Unterschiede in den Wirkungen und Nebenwirkungen der Salvarsan-Bi- und Salvarsan-Hg-Behandlung. Er konstatiert durch erstere Kombination eine schlechtere Beeinflussung der positiven Wa.R. In bezug auf die Rezidive bemerkte er keine wesentlichen Unterschiede. Er zieht deshalb die Hg-Salvarsankur bei kräftigen Leuten vor, obgleich dabei häufiger Schädigungen auftraten. Gerade wegen des häufigen Vorkommens von Dermatitis, Stomatitis und Gastritis sind Verfasser und viele andere zu Bi + Salvarsan übergegangen und legen weniger Wert auf den schnellen Umschlag der positiven Wa.R. bei Hg. Wie gut die Bi-Salvarsankur vertragen wird, beweist eine Zusammenstellung der Körpergewichtszunahmen von 100 beliebig herausgegriffenen Männern, die vom Verf. im Krankenhaus energisch mit Salvarsan + Bi behandelt worden waren. Davon haben 70% 1—6,5 kg und 24% bis 1 kg zugenommen, während nur bei 8% keine Zunahme des Gewichts zu verzeichnen war.

Eine noch größere Bedeutung hat die Kombination der spezifischen Mittel mit unspezifischen Methoden gewonnen. Einen großen Wurf bedeutet die Herbeiziehung der Malariaimpfung durch FINGER und KYRLE. Schon auf der Innsbrucker Naturforscherversammlung (1925) konnte letzterer Fälle anführen, die früheren Methoden (bis 40 g Salvarsan) getrotzt hatten und durch die Impfmalaria normal geworden waren. KYRLE sagt sich nun, daß, je früher die Impfmalaria in die Behandlung eingeschaltet würde, desto besser die Heilungsaussichten wären. Er impfte auch die frische Syphilis. Seine Hoffnungen bestätigten sich. Von 250 Fällen konnten 45 nach 6—18 Monaten kontrolliert werden und zeigten sich von klinischen, serologischen und liquorpathologischen Befunden frei. Von den 250 wurden nur 3 Fälle mit Rezidiven bekannt. Bei dieser Kombination wurde das Prinzip der wiederholten Kuren aufgehoben und in einer Folge 3 g Neosalvarsan, dann Impfmalaria mit 8—10 Fieberanfällen und nach Kupierung sofort 3—5 g Neosalvarsan gegeben. Das stellt eine kontinuierliche Behandlung von 3—4 Monaten dar, aber es ist nur *eine* Kur und diese heilte die Syphilis in der Mehrzahl im ersten Jahre. In der Umfrage der „Medizinischen Klinik“ 1925 äußerten sich FINGER und KYRLE über diese Kombination wie folgt: „Heute ist sie im Betriebe unserer Klinik zur Methode der Wahl geworden. Mehr als 1500 Fälle aller Syphilisstadien sind in dieser Weise durchbehandelt und die glänzendsten Erfolge erzielt. Das gilt nicht nur von der alten liquorpositiven Lues mit oder ohne Nervensymptome, wo wir das Verfahren als „unbedingt indiziert“ bezeichnen möchten, sondern auch für die alten seropositiven Fälle und vor allem für die große Zahl frischer und älterer sekundärer Lues. In allen Fällen sekundärer Lues, von der seropositiven Sklerose bis zu den späteren Rezidiven, wird damit mehr geleistet als mit der in Übung stehenden chronisch intermittierenden Behandlung.“ Die Autoren bezeichnen am Schlusse den Erfolg der Malariaimpfung auf pathologischen Liquor als so sicher und die Gefahr von Rückfällen als so gering, daß sie nach „unserer bisherigen Erfahrung“ praktisch nicht ins Gewicht fallen.

Leider ist diese Methode nur klinisch anwendbar. Sie wird im Mittelpunkt des Interesses bleiben. BERING (Essen) hat sie verfolgt. Auch Verf. hat gegen 200 Fälle in dieser Weise behandelt. Die Methode wird gut vertragen, die Nachuntersuchungen und Dauerbeobachtungen fehlen jedoch noch.

Die Kombination unserer Mittel kann erfolgen, indem man sie entweder gleichzeitig oder nacheinander gibt. In der ersten Form ist sie intensiver, und diese wird daher dort, wo wir aufs Ganze gehen müssen, am Anfang der sekundären Lues, am Platze sein. Bei dem Nacheinander kommt dem zweiten und dritten Mittel die Rolle des Aufräumers von Resten zu oder die der Reserve, wenn das erste fehlgeschlagen hat. Gewöhnung und Kumulation werden dabei verhütet. Die Kur wird in die Länge gezogen und zu einer kontinuierlichen Kur mit wechselnden Mitteln. Ihr gegenüber steht die chronisch intermittierende Behandlung oder das „traitement successif“. FOURNIER kreierte dasselbe und gab durch drei Jahre hindurch Kur auf Kur mit Pausen von 4—6 Wochen. Vor ihm hatten WALLACE (1836), PHILIPPE RICORD und HUTCHINSON kontinuierlich mit Hg-Pillen behandelt. Die intermittierende Behandlung verfährt, wie sich v. D. PFORTEN ausdrückt, mit den Spirochäten wie die Katze mit der Maus: Anpacken und Wiederlaufenlassen! Die *kontinuierlich* Behandelnden stellen sich vor, daß sie den Spirochäten keine Erholungspause lassen. Einzuwenden ist, daß nicht alle Mittel die Spirochäten angreifen, sondern nur das Salvarsan. Für die Reihenfolge der Mittel gibt es Indikationen, worauf schon bei KYRLES großer Kur hingewiesen wurde und später noch einmal zurückzukommen ist. ALMKVIST begrüßt das Salvarsan, weil es ihm eine kontinuierliche Behandlung mit wechselnden Mitteln unter Vermeidung der Übelstände

der RICHARDSchen Dauerkur ermöglicht. Die interne Behandlung RICHARDS gewährleistete ihm keinen Erfolg, da er bei vielen so behandelten Patienten feststellte, daß sie nach drei Jahren noch positive Wa.R. hatten. ALMKVIST gibt Salvarsan bis dos. VI, dann Hg, dann Bi, dann wieder Salvarsan mit Jodkali nebenher, jedes Mittel 1—1½ Monate lang. Die ganze Behandlung dauert bei der abortiven Kur 3½ Monate, bei Frühluas 7 Monate („kurze kontinuierliche Behandlung“) und bei Spätluas 14 Monate („lange kontinuierliche Behandlung“). Das Jodkali hat bei schwächerer Wirkung größere Durchdringungsfähigkeit und soll deshalb zu den restierenden, schwerer zugänglichen Spirochätenherden vordringen. ALMKVIST nimmt an, daß diese kontinuierliche Behandlung kräftiger als die chronisch intermittierende sei; jedoch, da theoretische Annahmen in der Medizin immer unsicher sind, auch wenn sie selbstverständlich erscheinen, läßt er die praktische Erfahrung von 8 Jahren entscheiden, die für seine Methode spricht. Er hält Serumkontrolle und vollkommene Untersuchung jährlich einmal durch 10 Jahre, besser aber das ganze Leben hindurch, für nötig.

Auch GOUBEAU ist für eine kontinuierliche Behandlung. Er gibt bei sekundärer Syphilis Salvarsan, Hg und Jod ohne Pausen nacheinander, aber bei primärer gibt er sie gleichzeitig. Er nennt seine Kur „Tripelkur“. Sie ist eine Serie von 7—8 Wochen Salvarsan, 5—6 Wochen Hg und 4 Wochen Jodkali, in Summa mindestens 4 Monate anhaltend. Solche Serien sollen sechsmal in drei Jahren bei sekundärer und tertiärer Syphilis, welche noch unbehandelt waren, wiederholt werden! Primäre Syphilis, wenn seronegativ, wird von ihm 1 Jahr lang mit 4 Tripelkuren behandelt, wobei Hg und Salvarsan gleichzeitig verabfolgt werden. Keines der drei Mittel soll bis zur Sättigung des Organismus gegeben werden. Die Tripelkur wird dann gut vertragen.

Der Amerikaner CASSELMANN (New Jersey 1925) übt an seiner Klinik die kontinuierliche Behandlung mit wechselnden Mitteln nach folgendem „Rotationssystem“: An der Klinik werden 4 Wochen hindurch Salvarsan, 4 Wochen danach Bi, dann 4 Wochen Hg-Einreibungen angewendet. Jeder Zugang tritt in das Verfahren ein, das gerade an der Tagesordnung ist und geht mit der Rotation weiter. Man könnte es auch mit dem Paternosteraufzug vergleichen, in welchen man in jedem Stockwerk eines Hauses und zu jeder Zeit einsteigen kann. Bei Kranken mit sehr infektiösen Affektionen macht CASSELMANN eine Ausnahme. Diese werden mit Salvarsan anbehandelt und treten darauf in das Rotationssystem ein. Die erwähnte Reihenfolge wird kontinuierlich fortgesetzt: 16 × 4 Wochen schreibt CASSELMANN vor. Ruhepausen sind nicht nötig! Wenn dann die Wa.R. noch positiv ist, geht es ein Jahr lang so weiter. Für die Durchschnittsdauer dieser Behandlung wird festgestellt: Bei primärer Syphilis 1 Jahr, bei sekundärer 1½, bei älterer 1½—2 Jahre. Dieser Modus ist das Schema in krassester Form! Von individueller Anpassung kein Wort! Dafür tritt die Routine ein, die dem Hospitalarzt Zeit und Kraft spart.

In anderer Weise will BALZER eine Kontinuität der Salvarsanwirkung erreichen. Er will die rasche Ausscheidung des intravenös gegebenen Mittels vermeiden, indem er es intramuskulär gibt. Infolge der Schwellung und Exsudation ist die Aufsaugung des Depots eine langsame, so daß lange Zeit kleine Salvarsanmengen zirkulieren und eine *Therapia sterilisans fractionata* zu erhoffen ist. BALZER gibt zweitägig Dosen von 0,1—0,2, insgesamt bei Männern 4—5, bei Frauen 3—4 g, auch zum Zwecke der Abortivheilung im seronegativen Primärstadium. Seine Mittel sind Novarsenobenzol, Galyl und Sulfarsenol. Dieser Salvarsankur, welche 4—6 Wochen dauert, wird eine Komplementärkur mit Bi angeschlossen. Nach Wiederholung dieser Serie ist die Abortivkur beendet, wenn die Seroreaktion immer negativ war. Diese Kur mutet durch die Depotschmerzen den Kranken viel zu. Der Autor will durch die kleinen

Intervalle die geringen Dosen ausgleichen. In der Frühsyphilis werden aber große Dosen gebraucht. Diese Depotbehandlung kann daher nur bei Spätsyphilis, besonders wassermannbeständiger, ihren Platz haben. Auch BALZERS Landsmann, L. BORY, verurteilt diese Methode, da durch kleine kontinuierliche Dosen eine an sich nicht sterilisierend wirkende Behandlung nicht wirksamer werde.

Auch DINDS Ideal ist eine kontinuierliche Behandlung mit Salvarsan. Er will den Körper damit imprägnieren. Er gibt, mit VERNES übereinstimmend, im Durchschnitt bei Lues I 10 Injektionen, bei Lues II mit normalem Liquor 20, mit pathologischem Liquor 30—40 Injektionen. Jedoch fügt er hinzu: „Manche Fälle verlangen das Fünf- bis Zehnfache an Salvarsan wie an Hartnäckigkeit und Energie des Arztes, bis sie sterilisiert sind.“

Die *Abortivheilung* der Syphilis ist das wichtigste Kapitel der ganzen Syphilisbehandlung. Wir verstehen darunter die dauernde Heilung der Syphilis im Primärstadium mit *einer* Kur. Sie wurde schon früher mit der Excision des Primäraffektes erstrebt, aber vergebens. Heutzutage wird der Excision höchstens noch der symptomatische Wert der Entfernung eines Depots zuerkannt. ZIELER verlangt, wo sie angängig ist, die Ausschneidung der Sklerose, 1 cm im Gesunden, und pinselt die offengelassene Wunde zweitägig mit T. jodi. Andere bezweifeln den Wert der Excision, weil nicht vermieden werden kann, daß Spirochätenreste in der Narbe zurückbleiben. Die Abortion kann die Excision entbehren. Ihre Stärke beruht auf der Frühdiagnose und der Wirkung des Salvarsans. Beides ermöglicht einen vorher nicht dagewesenen Erfolg für den einzelnen Kranken und für die Gesamtheit. Denn, wenn in vielen Fällen der Infektion im lokalisierten Stadium schnell Einhalt geboten wird, so erhellt ohne weiteres, daß eine große Anzahl von Infektionsherden ausgeschaltet und der Ausbreitung der Krankheit auf diese Weise entgegen gearbeitet wird. Früher konnte die Diagnose nur aus klinischen Erscheinungen in einem vorgeschrittenen Stadium gestellt werden. Dann erfolgte die Behandlung mit dem nur symptomatisch wirkenden Quecksilber. Daher glückte eine Abortivbehandlung nicht. Jetzt ist die Möglichkeit gegeben, mit Salvarsan den infizierten Körper zu sterilisieren, und in keinem Stadium der Krankheit sind die Aussichten der Heilung wieder so gute wie im Primärstadium, so daß dieses die wahre Domäne des Salvarsans, wo es unersetzlich ist, genannt werden kann. Der Grundsatz heißt in diesem Stadium: „Sterilisieren! Nicht mit symptomatischer Behandlung sich begnügen!“ Bei energischer und zielbewußter Befolgung dieses Grundsatzes wird das schlimme Ende der Syphilis verhütet. Die Abortivheilung schließt die Prophylaxe von Tabes, Paralyse und Aortitis ein. Von dieser ersten Kur hängt demnach das Schicksal des Syphilitikers ab.

Die schlagartig einsetzende Wirkung des Salvarsans kommt dem Bedürfnis der Sachlage entgegen. Die Spirochäten sind im Begriff, von der Einbruchsstelle auszuschwärmen. Das Salvarsan soll sie dabei abfassen. Es gilt den „Wettlauf mit den Spirochäten“, wie GOUGEROT sagt. Wenn wir im Spätstadium dem Salvarsan nicht mit Bestimmtheit eine Überlegenheit über die symptomatisch und stimulierend wirkenden Mittel zusprechen können, hier ist es anders, wo die Spirochäten noch nicht generalisiert sind, sondern in den Blut- oder Lymphwegen sich vorschieben oder noch inaktiv in den Geweben liegen. Sie werden in diesem labilen Zustande vom Salvarsan erreicht und vernichtet. Die Blutinfektion ist zwar schon frühzeitig nachgewiesen. Die Initialsklerose ist die Anmeldung eines Gastes, der sich schon längst in der betreffenden Wohnung befindet (GERBER). WECHSELMANN erwähnt einen Patienten, der sich kurze Zeit nach dem Auftreten der Sklerose aus Verzweiflung den Penis an der Wurzel abschnitt und doch syphilitisch wurde. Aber die frühen Ausstreuungen sind dem Salvarsan noch leicht zugänglich. STÜHMER konnte experimentell nachweisen,

daß der Primäraffekt mit Drüsenschwellung nur $\frac{1}{6}$ der Salvarsandososis zur Sterilisierung braucht, die in der ausgebildeten zweiten Periode notwendig ist. Demnach sind diese Fälle trotz Drüsenschwellung und Blutaussaat in Hinsicht auf die Sterilisation um das Sechsfache günstiger gestellt als die der sekundären Periode. BUSCHKE hat lange Zeit dieser Wirkung des Salvarsans skeptisch gegenübergestanden und ihm nur symptomatische Wirkung zugestanden. Die anfänglichen Mißerfolge bei zu geringer Dosierung, die Konstatierung einer Paralyse nach mißglückter Abortivheilung waren dabei maßgebend; aber es dürfte sich anders verhalten, da die Experimente KOLLES an Tieren zeigten, daß das Salvarsan anders als alle Antisyphilitica wirkt. KOLLE erreichte bei Kaninchen mit drei massiven Dosen noch innerhalb 40 Tagen nach der Infektion in 80% Abortivheilung, während er mit Hg innerhalb 14 Tagen nur in 30%, mit Bi nur in 20% Heilung erreichte. Die Kontrolle der Heilung beruhte auf den NEISSERSCHEN Grundsätzen: „Erfolgreiche Reinfektion oder erfolglose Organverimpfung.“ Dadurch ist die Möglichkeit der Abortivheilung auch für den Menschen bewiesen, wie auch ZIELER ausspricht. Die überragende Fähigkeit des Salvarsans bei der Abortivbehandlung ergibt sich aus der Rückschau auf die Anstrengungen, welche mit Hg gemacht wurden. NEISSER griff zur chronisch intermittierenden Behandlung, GENNERICH (1911) zu drei Kalomelkuren, welche kaum erträglich sind, und die Gesamtergebnisse waren doch bescheiden. Man denke an die Seltenheit der Reinfektion und die oben erwähnten Ergebnisse JOHNES.

P. EHRLICH glaubte, daß die direkte Salvarsanwirkung noch durch den Ictus immunisatorius gesteigert werde, welcher mit der ersten ordentlichen Salvarsandososis eintritt. Durch den Spirochätenzerfall werden Toxine frei, welche spezifische Schutzstoffbildung anregen. REITER lehnt diese Ansicht ab, da durch Salvarsan die erreichbaren Spirochäten so stark zerstört würden, daß ihre antigenen Eigenschaften verloren gingen.

Die Allergie spielt meines Erachtens bei den Abortivfällen noch keine wesentliche Rolle. Trotzdem wird vielfach vor der Vernichtung derselben gewarnt. „Der größte Nachteil des Salvarsans bei der Abortivbehandlung“, sagt PUSEY, „ist, daß es die Entwicklung der Syphilis unterbricht und doch nicht alle Herde abtötet. Die Bildung von Antikörpern erreicht deshalb nicht das Maximum des Möglichen, die Herde aber fangen wieder an zu proliferieren, und der Verlauf der Syphilis wird ernster, als wenn sie nicht mit Salvarsan behandelt worden wäre. Man soll deshalb erst drei Monate nach der Infektion mit Salvarsan beginnen, bis dahin Hg anwenden.“ Also verzichtet dieser Autor 1925 auf die Abortivbehandlung. LEON COWEN sagt dagegen (1926): „Der Kranke soll gleich am Anfang die maximale Salvarsanbehandlung erhalten, welche er, ohne Schaden zu leiden und ohne Schwächung der Antikörperproduktion seiner Zellen ertragen kann.“ Dem muß entgegengehalten werden, daß das Salvarsan im abortiv angefaßten Stadium die Spirochäten ausrotten soll. Nach dem ersten Ictus immunisatorius wird die antigene Substanz immer spärlicher werden. Das Resultat ist: Schluß der spezifischen Antikörperbildung. Wenn wir chemotherapeutisch sterilisieren, müssen wir auf diese verzichten. Die reinen Lues I-Fälle werden durch Salvarsan allein geheilt. Bei den Rezidiven brauchen wir die Allergie und haben Grund, über mangelnde Allergie zu klagen.

Sind dies die allgemeinen Grundlagen, die uns zu abortivem Vorgehen berechtigen, so kommt es bei der praktischen Ausführung auf die richtige *Auswahl der Fälle* und auf die richtige Salvarsananwendung an. Der positive Spirochätenbefund ist immer *conditio, sine qua non*. Jede Genitalläsion ist sofort mit Hilfe des Dunkelfeldes zu untersuchen. Der Arzt darf keinen Tag versäumen, wenn er sich nicht durch Unterlassung schuldig machen will an Paralyse, Tabes

oder Aneurysma (JADASSOHN). Jeder Tag der Verzögerung kann die Prognose des Falles ändern. Daher ist die sofortige Untersuchung ebenso geboten, wie in einem diphtherieverdächtigen Anginafalle der sofortige Abstrich zur kulturellen Untersuchung. EDDLENSON redet in Anbetracht der günstigen Gelegenheit von „golden hour of opportunity“.

Der Spirochätennachweis glückt bis zum 10. Tage des Sklerosebestehens sicher, bei älteren Sklerosen nicht immer. Am 21. Tage post infectionem ist die Sklerose meist typisch ausgebildet. Vorher finden wir eine Erosion, eine herpes- oder ekzemähnliche Affektion, in denen stets Spirochäten nachweisbar sind. Bei Frauen entgeht leider dieses Stadium häufig der Entdeckung. Sie kommen daher viel weniger als Männer für die Abortivheilung in Betracht, besonders Ehefrauen, die sich nichts vorzuwerfen haben. Ein Teil hat den Primäraffekt vielleicht im Cervicalkanal oder Endometrium, was neuerdings im Anschluß an die Spirochätenbefunde im Cervixsekret vermutet wurde, früher aber schon bei der Besprechung des Infektionsmodus der Colles-Mütter von RIETSCHEL in Betracht gezogen wurde. Eine weitere Möglichkeit ist, daß die Spirochäten die unverletzte Schleimhaut der Scheide durchwandern (MULZER).

Die richtige Auswahl der für die Abortivbehandlung geeigneten Fälle hat ZIELER in vielen Veröffentlichungen geklärt. Das Infektionsalter darf höchstens 30 Tage sein. Der Schanker darf höchstens 10 Tage bestehen. Die Schwellung der Lymphdrüsen, welche in der 4.—5. Woche nach der Ansteckung eintritt, schließt Erfolge der Abortivkur nach ZIELER bereits aus. Wenn das Infektionsalter nicht genau festzustellen ist, entscheidet dieses Symptom gegen die Abortivkur. STÜHMER rechnet die Lymphdrüsenanschwellung mit zur primären Krankheitsperiode und nennt Primäraffekt, Drüsenanschwellung und Blutinfektion bei negativer Seroreaktion den „Primärkomplex“. Seine Behandlung besteht dementsprechend in zwei Kuren. Die Wa.R. spielt eine große Rolle. Jeder positive Ausfall schließt Abortion nach ZIELER aus, ebenso tut das die positive Schwankung, die während der Behandlung auftreten kann und nicht übersehen werden darf. Man muß auf sie wöchentlich zweimal fahnden. Die Fälle, welche dabei dauernd negativ bleiben, werden als „echte“ oder „reine“ Abortivfälle bezeichnet.

Die Bedeutung der positiven Wa.R. für die Abortion ist aber umstritten. Biologische Gründe sind es nicht, die ihr hier eine wichtige Rolle zuweisen, sondern nur praktische und klinische; denn es ist ein unbewiesenes Dogma, daß die Abortion nur bei seronegativen Fällen gelingt. Die positive Wa.R. ist abhängig von der Gewebsreaktion auf die Spirochäten und zwar von einer gewissen Intensität derselben und nicht von der Generalisation. Sie zeigt, wie schon WASSERMANN sagte, an, daß die Spirochäte Gewebsbewohner geworden ist. Das ist sie, streng genommen, schon in der Sklerose und in den Lymphdrüsen. Die Wa.R. kann daher recht früh schon eintreten, am frühesten am 21. Tage nach der Ansteckung. Man kann in diesem Falle die Abortion nicht für aussichtslos erklären. Auch wurde die positive Wa.R. im Reizserum der Sklerose nachgewiesen, ehe sie im Blutwasser auftrat. In der Regel fällt ihr Eintritt ins zweite Inkubationsstadium, bei Schankern am Frenulum früher als bei solchen an der Glans, bei jenen in der 3.—5. Woche, bei diesen in der 6.—8. (EICKE, ZIMMERN). Andererseits kann sich die positive Wa.R. verzögern und selbst erst nach der Roseola eintreten. Ein sicherer Rückschluß auf das Alter der Infektion ist also aus ihrem Auftreten nicht möglich und eine Trennung der Vor- und Nach-WASSERMANN-Periode, wie sie WASSERMANN selbst betont hat, führt zu Irrtümern. GOLAY (Genf) erkennt ihre Wichtigkeit für die Therapie ebenfalls nicht an und führt aus: „Die Krankheit entwickelt sich in gleichmäßiger Progression. Bis zum Auftreten der Roseola vergehen etwa 70 Tage. Die Aussaat geht ihr um 10—15 Tage voraus. Das Erscheinen der positiven Wa.R.

geht ihr aber in der Regel um 20 Tage voraus, bei Bändchenschankern erheblich früher.“ In dieser Beziehung wichtig ist ihm die Erfahrung, daß Schwangere, welche in den letzten zwei Monaten der Schwangerschaft infiziert werden, noch gesunde Kinder gebären. Das kann nur so erklärt werden, daß vor dem 60. Tage die Virusgeneralisation nicht eingetreten ist. GOLAYS Statistik der Abortivheilungen ergibt, daß, wenn auch die Heilung mit der Entfernung vom ersten Auftreten des Schankers an Schwierigkeit zunimmt, doch die Heilungskurve beim Eintreten der positiven Wa.R. keine Zacke macht. Diesen Ausführungen steht die Meinung ZIELERS entgegen, daß die allgemeine Durchseuchung „zweifello“ früher vorhanden sei als die positive Wa.R.

Diese verschiedenen Ansichten zeigen, daß die Wa.R. keinen absoluten prognostischen Wert für die Abortion hat. Mit Recht klagt SPIETHOFF, daß sie nicht fein genug sei. Das Infektionsalter ist also die Hauptsache. Da dasselbe anamnestisch selten sicher zu bestimmen ist, so tritt die Zeit vom ersten Auftreten der Sklerose an ihre Stelle.

Das Eintreten von Spirochätenfieber nach der ersten Salvarsangabe wird von ZIELER auch als Zeichen einer ausgebreiteteren Infektion angesehen und soll später positive Schwankungen der Wa.R. kaum vermissen lassen. Verf. hat in diesem Falle die positive Schwankung trotz wöchentlich zweimal vorgenommener Untersuchung nicht beobachtet und möchte im Gegensatz zu ZIELER das Spirochätenfieber sogar als ein willkommenes Zeichen dafür ansehen, daß ein Ictus immunisatorius der Abortion zu Hilfe kommt.

Die strenge zeitliche Begrenzung des für die Abortion geeigneten Stadiums ist als eine Reaktion auf die Anzweifelungen der Abortion nötig gewesen. Gegenüber einer positiven Schwankung kann man sich etwas freier verhalten; denn man hat einen Ausgleich durch Verlängerung oder Kombination der stattfindenden Kur.

Die Abortivbehandlung muß nicht nur frühzeitig einsetzen, sondern auch energisch sein und lange genug andauern. Wir dürfen die Heilung nicht dem Zufall überlassen, sondern der *bewußte Wille der Abortivheilung* muß der Kurverordnung aufgeprägt werden. Die Salvarsananwendung muß sofort nach der Diagnosestellung begonnen werden, und zwar ohne Vorbehandlung mit Hg oder Bi. Ein Beginn mit letzteren Mitteln würde nicht in den Plan der auf Spirillocidie eingestellten Abortion gehören. Ich erinnere an FANTL und STÜHMER, die dabei sogar eine abschwächende Wirkung auf das Salvarsan fanden. Bei Hg fällt auch der Ictus immunisatorius weg. Ferner fordert die energische Behandlung: nicht kleine Dosen von Salvarsan, welche den Ictus immunisatorius verschmerzen, sondern Beginn mit hohen Dosen: dos. IV bei Männern, dos. III oder IV bei Frauen. Die probatorische $\frac{1}{10}$ -Dosis kann vorausgeschickt werden. Der Rhythmus der therapeutischen Schläge darf nicht schleppend sein, sondern zweimal wöchentlich ist es nötig zu injizieren, und die Gesamtdosis betrage mindestens 4,5—7 g Neosalvarsan oder Salvarsannatrium. Vor starken Mitteln ist in dieser Lage nicht zurückzuschrecken; denn, wenn Großes erreicht werden soll, in diesem Falle die Verhütung der Weiterverbreitung und die Verhütung von lebensgefährlichen Nachkrankheiten, so muß eine Gefahrenquote mit in Kauf genommen werden. Die Einwürfe der Allzubedenklichen, die bei allen neuen Methoden mit dem Kassandraruß reagieren, kommen nicht in Betracht. Wohl hat OLTRAMARE einen Fall mit *einer* Salvarsandosin geheilt, der 10 Jahre hindurch beobachtet werden konnte und negativ blieb. Auch F. LESSER konnte 1919 Abortivheilungen mit 2—3 Neosalvarsandosin melden, die 3 bis $4\frac{1}{2}$ Jahre beobachtet waren. Er hat sogar nach 0,5 Altsalvarsan eine Heilung 8 Jahre lang, nach 0,4 eine solche 6 Jahre lang beobachten können. Solche Erfolge steigern das Vertrauen zu reinen Salvarsankuren, aber sie können nicht

vorausgesagt werden. Wir können die untere Grenze unserer Salvarsangesamtdosis nicht danach bestimmen, sondern wir müssen eine Überbehandlung riskieren, weil es gilt, möglichst viele Kranke vor Siechtum zu bewahren. Intoleranzerscheinungen schwerer Art, z. B. Hirnödem, sind gerade bei den Primärfällen am wenigsten beobachtet worden. Um eine große Gesamtdosis am Anfang der Kur zu konzentrieren und doch jede Gefahr abzuschwächen, geben SCHOLTZ und SPIETHOFF Salvarsanserien am 1., 2. und 3. Tage in mittlerer Dosis. Verfasser gibt dreimal mit zwölfstündiger Pause dos. III und übt dieses Verfahren im Krankenhaus seit 10 Jahren, ohne je Intoleranz erlebt zu haben. OELZE hat mit Untersuchung des Spirochätenzerfalls und -schwundes an der Oberfläche und in abgeschlossenen Efflorescenzen gefunden, daß die Parasiten bei 0,15 Salvarsan nach zwei Tagen niemals verschwunden waren, nach 0,3 nur in der Hälfte der Fälle, nach 0,45 meist gänzlich. Erst bei 0,6 zeigte sich der volle therapeutische Effekt, der durch weitere Steigerung nicht beschleunigt wurde. Auch SPIETHOFFS vergleichende Erhebungen ergaben die größere Zahl der Heilung bei Dosen von 0,6—0,75 im Vergleich zu 0,4—0,5. Der Mißerfolg kleiner Anfangsdosen war nicht durch Vergrößerung der Gesamtdosen wieder gutzumachen. Mit der großen Anfangsdosis soll der Ictus therapeuticus maximus in allen Fällen erstrebt werden. Die Injektionen müssen Schlag auf Schlag erfolgen, in Berücksichtigung der schnellen Ausscheidung und des Grundsatzes, die Spirochäten, wenn sie mit dem ersten Schläge nur geschädigt wurden, nicht zur Ruhe und Erholung kommen zu lassen!

Die Gesamtdosis ist schwer zu fixieren. Der Endeffekt ist nicht sichtbar zu machen, wie bei einer Entfettungskur mit der Wage oder bei der Entfieberung mit dem Thermometer. Die Gesamtdosis ist daher unter Vermeidung des Zuwenig und des Zuviel rein empirisch festzusetzen. Die Gewährleistung der Dauerheilung ist dabei im Auge zu behalten. Jede Schwäche der Kur, des Arztes oder des Patienten setzt die Sicherheit herab und bestraft sich. Die Minimaldosis betrage 4,5 Salvarsannatrium oder Neosalvarsan! Die Auswahl der Fälle muß insofern auf die Dosierung Rücksicht nehmen, als schwächliche, sonst noch kranke und alte Leute von der Abortivheilung auszuschalten sind. Besonderes Gewicht legt ZIELER auf die genaue Untersuchung der Widerstandsfähigkeit, während sonst gerade in diesem Stadium diese Bedenklichkeit nicht geteilt wird, handelt es sich ja doch meist um jugendliche Individuen.

Die Anzweiflung der Abortionsmöglichkeit auf Grund eingetretener Rückfälle rief eine strenge Kritik heraus, an der besonders GENNERICH, ZIELER und LESSER mitwirkten. Diese war lehrreich und klärte die Frage, welche Fälle für die Abortivkuren geeignet wären. Die Fälle von MEIROWSKY und LEVEN, 7 Fälle mit 3 Neurorezidiven, machten Aufsehen. Das Dogma von der Abortivheilung der primären seronegativen Lues mußte aufgegeben werden, hieß es. Dabei stellte sich heraus, daß das Infektionsalter in diesen Fällen nicht beachtet und die Behandlung unzureichend gewesen war, da sie 5—8 Neosalvarsaninjektionen innerhalb von zwei Monaten bekommen hatten. Ein wöchentliches Intervall, welches hierbei durchschnittlich herauskommt, ist für die Abortion zu groß. Ähnliche Mißerfolge wurden von KERL, BLANCK, MULZER und anderen veröffentlicht. Es waren darunter minimale Salvarsandosen, besonders bei KERL, und meist Fälle mit ausgesprochenen Drüenschwellungen, so daß die Mißerfolge nicht zu verwundern waren. BLANCK begann seine Behandlung 5 Wochen nach der Infektion und gab zweimal wöchentlich dos. II. Das Infektionsalter war also zu hoch und die Einzeldosen zu klein. Alle Mitteilungen über mißglückte Abortivheilung sind daher (nach ZIELER) danach zu beurteilen: erstens, wie alt die Infektion gewesen ist, zweitens, ob

die Behandlung stark eingesetzt hat und eine ausreichende gewesen ist, drittens, ob die Wa.R. fortlaufend geprüft worden ist.

Als *Kriterium der Heilung* nach der Abortivkur dienen Nachbeobachtung, Provokation und Kontrolle der Wa.R. und des Liquors. Letzterer wird manchmal auch im Primärstadium positiv gefunden. GENNERICH hat sogar 70% genannt. Also ist die Liquorkontrolle nötig. NEISSER verlangt im Frühstadium 4—5 mal in 1½ Jahren ohne vorangehende therapeutische Beeinflussung negative und nach Provokation nicht umschlagende Wa.R. E. HOFFMANN erklärt die Abortivfälle für geheilt, wenn 1½ Jahr nach Kurbeendigung klinisch und serologisch nichts Krankhaftes nachzuweisen und der Liquor gesund ist. ROST fordert eine zweijährige Nachbeobachtung als das mindeste und unbedingt Liquoruntersuchung. ZIELER kontrolliert die Wa.R. im ersten Halbjahr monatlich, dann 3 Jahre lang aller 2—3 Monate. Er fordert Salvarsanprovokationen am Ende des ersten und zweiten Jahres und nimmt Heilung an, wenn beide negatives Serum ergeben haben und außerdem der Liquor einige Wochen nach beiden Provokationen negativ ist. GENNERICH hält 1½ jährige, HECHT ¾ jährige Kontrolle für genügend, während die französische Gesellschaft für Dermatologie und Syphiligraphie 10 Jahre für genügend hält. Bei diesen theoretisch begründeten Forderungen ist die Psyche des Patienten nicht unbeachtet zu lassen. Zu weitgehende Forderungen werden nicht befolgt. Die Patienten bleiben aus. Mit diesem Umstande ist zu rechnen. Da die Statistiken, die weiter unten angeführt werden, Rückfälle verzeichnen, so ist eine größere Sicherheit der Erfolge nur durch eine Überbehandlung zu erreichen, am besten durch die Länge der ersten und einzigen Kur. Die Patienten sind in der Mehrzahl eher zu einer längeren Kur als zu zwei Kuren geneigt. Eine Anzahl von Autoren sind anderer Meinung und lassen der ersten Kur noch eine zweite Sicherheitskur folgen. Streng genommen paßt diese zum Charakter einer Abortivkur nicht, sondern schwenkt schon zu einer chronisch intermittierenden Behandlung hinüber. Sie ist psychologisch betrachtet ein Ängstlichkeitsprodukt und wird, je nach dem Temperament des behandelnden Arztes, gemacht oder nicht. Bei der Statistik ROSTS (1921) ergab sich, daß 9 Therapeuten die Abortivheilung mit einer Kur für möglich hielten, 13 dies bezweifelten und mindestens zwei Kuren befürworteten.

Für die reine Salvarsan-Abortivkur sind WECHSELMANN, SPIETHOFF, HERXHEIMER, NAEGELI, KREFTING, LESSER, GOLAY, Verfasser u. a., weil sie grundsätzlich Salvarsan, richtig angewandt, für zuverlässig und Hg oder Bi, zum mindesten im Beginn der Abortivkur, für nicht nur überflüssig, sondern falsch halten. SPIETHOFF sieht in nicht wenigen Fällen zur Evidenz bewiesen, daß sich die zwei gleichzeitig angewandten Mittel in der Auswirkung im Wege sind und ihre gleichzeitige Anwendung allein die Ursache für den vollständigen therapeutischen Mißerfolg der Kur ist. Er gibt daher erst Salvarsan und dann Bi. Andere Autoren schwanken und sagen: „Man kann, man kann auch nicht kombinieren. Vielleicht ist es vorsichtiger, Salvarsan und Bi gleichzeitig anzuwenden, jedenfalls aber, wenn die Wa.R. eine positive Schwankung zeigt“ (E. HOFFMANN). Eine dritte Gruppe befürwortet durchweg die Kombination mit Hg oder Bi, so SCHOLTZ und SILBERSTEIN, NATHAN, GENNERICH. BOAS und SCHOLTZ (dieser in früheren Publikationen) legen besonderen Wert auf die Kombination mit Inunktionen.

Die Wahl des Salvarsanmittelpräparates ist auch hier wechselnd. Einzelne Autoren sind dem Altsalvarsan treu geblieben und sehen seine Wirkung als unerreicht an, DUHOT und MOLDAVAN sogar in intramuskulärer Verabreichung, in intravenöser SPIETHOFF, KREFTING, BOAS und SCHOLTZ. Die meisten haben sich jedoch abgewandt, weil die Löslichkeitsverhältnisse von Salvarsannatrium

und Neosalvarsan günstiger sind. Silbersalvarsan, das von KOLLE für das wirksamste gehalten wird, hat sich nicht so eingeführt wie die beiden vorgenannten Präparate. Es wird jedoch von NATHAN und GALEWSKY, Sulfoxylat von FABRY und JESIONEK bevorzugt.

Diesen allgemein gehaltenen Erörterungen seien zur Illustration einige spezielle Behandlungspläne verschiedener Autoren angefügt. Jedes Schema ist ein Notbehelf, und in der großen Zahl der verschiedenen Schemata drückt sich eine Schwäche aus. Das Primärstadium ist das wichtigste und die Prognose leider das schwierigste dabei, weil wir doch nicht mit Klarheit die Biologie jedes einzelnen Falles durchschauen. Wenn wir aber nicht individualisieren können, so haben schematische Richtlinien ihre Berechtigung. Die folgenden Schemata sind zum Teil der Umfrage der „Medizinischen Klinik“ (1925) entnommen:

KREFTING behandelt mit 5 Infusionen Altsalvarsan dos. 0,3—0,6. Intervall 14 Tage. FINGER und KYRLE geben reine Salvarsankur, insgesamt 5—6 g. „Hg ist seit Jahren ganz ausgeschaltet.“

G. SCHERBER gibt reine Salvarsankuren und zwar jede zu 3 g. Die zweite Kur 3 Wochen nach Abschluß der ersten, die dritte längstens 4 Wochen nach der zweiten. Intervalle 7 tägig. Hauptwert wird auf die rasche Folge dieser Kuren gelegt. Gesamtdauer 9 Monate.

F. PINKUS behandelt nur mit Salvarsan, und zwar 50 Einzeldosen auf drei Monate verteilt, täglich bis dreitägig. Wiederholungen auch mit Bi, aber nicht kombiniert, solange der Kranke keinen Widerstand leistet.

E. PICK: reine Salvarsankur, nach sechs Wochen Sicherungskur, jeden 4. Tag 0,45 bis 0,6 Neosalvarsan, insgesamt 4,5—6 g.

ZIELER (1925) gibt Neosilbersalvarsan, Einzeldosen von 0,3—0,45, Gesamtdosis 3—5 g, oder gibt Neosalvarsan 4—7 g, bei Frauen 4—5 g. Die Abortivkur *kann* mit Salvarsan allein vorgenommen werden. An anderer Stelle empfiehlt ZIELER noch eine zweite Salvarsankur, wenn der Primäraffekt älter als drei Wochen war, und zwar vier Wochen nach beendeter erster Kur. Bei einem Infektionsalter von mehr als vier Wochen und bei positiver Serumschwankung kombiniert er.

WERTHER behandelt im Krankenhaus entweder mit Salvarsanserien (Salvarsannatrium dreimal dos. III innerhalb 24 Stunden; nach je 8 Tagen zweite und dritte gleiche Serie) oder: drei mal dos. IV innerhalb einer Woche. Nach je einer Woche Pause wird die Serie zweimal wiederholt. Nur bei positiver Schwankung Kombination mit Bi in den Pausen zwischen den Salvarsanserien und unter Umständen eine weitere Sicherheitskur.

F. LESSER (1921): dreimal dos. IV innerhalb 8 Tagen, 3—5 Injektionen insgesamt.

RIECKE gibt 1—2 intensive Kuren nur mit Silbersalvarsan.

ZINSSER gibt reine Salvarsankuren und GALEWSKY reine Neosilbersalvarsankur, in jedem Fall eine zweite Kur nach 6 Wochen.

SCHOLTZ gibt Altsalvarsan in Serien: Am ersten Tag 0,2—0,3, am zweiten Tag 0,3, am 3. Tag 0,2—0,3, vom fünften Tag ab Bi-Behandlung, und zwar an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zweimal Doppeldosen Bismogenol oder Spirobismol. Zweiter gleicher Bi-Schlag nach achttägiger Pause, dritter und eventuell vierter nach zehntägigen Pausen, dann zweiter Salvarsananschlag wie am Anfang und anschließend noch einmal 2—3 Bi-Schläge wie vorher, aber in Pausen von etwa 14 Tagen. Als Abschluß eventuell zur Sicherheit noch ein dritter kleiner Salvarsananschlag.

STÜHMER (Schema der Klinik ROSTS 1924): Zwei Kuren mit fünfwöchiger Pause. Jede Kur wie folgt: Salvarsannatrium dos. IV (bei Frauen dos. III) zehnmal mit 4 Tagen Pause. Von der 4.—7. Dosis ab Hg-Salicyl gleichzeitig, von der 8. Dosis ab gleichzeitig Mercinol 0,07—0,1, eine Woche nach der 10. Salvarsaninjektion die 4. Mercinoldosis.

GRIESBACH und MEYERHOFF (UNNAS Klinik, Hamburg) geben Neosalvarsan 0,45 am 1. und 4. Tag, 0,6 am 7. und 10. Tag, 0,75 am 13., 16. und 19. Tag, insgesamt 5—6 g in einem Monat. Dann 6 Wochen lang Bi, 3 mal wöchentlich. Nur bei seropositiver Lues I eine zweite Kur nach achtwöchiger Pause, bestehend aus 15 mal Bi und 5 g Neosalvarsan.

SPIETHOFF gibt entweder reine Spirocidkur, 5 Touren von je 7 Tagen, bei Männern täglich 4, Frauen täglich 3 Tabletten in Wasser gelöst, 1 Stunde vor dem Morgenfrühstück. Nach der ersten Tour 4 Tage, nach der anderen Touren 7 Tage Pause, oder er gibt am 1., 2. und 3. Tage der Kur je 0,45 Neosalvarsan, vom 5. Tage an Bi innerhalb der ersten 2 Wochen der Bi-Kur dreimal in der Woche, innerhalb der folgenden 2 Wochen zweimal in der Woche eine Injektion. In den nächsten 4 Wochen in der Woche eine Injektion. Serumkontrolle bei der ersten und dritten Salvarsaninjektion, bei der 2., 5., 8. und 12. Bi-Injektion.

E. HOFFMANN gibt mindestens eine maximale Salvarsan-Bi-Kur: Je 10—12 mal 0,6 Salvarsannatrium oder Neosalvarsan bei Männern, 0,45, eventuell auch 0,6, bei Frauen.

BOAS kombiniert Altsalvarsan 0,6 mit Inunktionen.

JESIONEK kombiniert Altsalvarsan mit Schmierkur und gibt 2—3 solche „vollwertige“ Kuren.

HAUCK, v. ZUMBUSCH, BRUHNS, M. OPPENHEIM kombinieren.

Die Folgen der Abortivbehandlung sind aus folgenden Statistiken zu ersehen:

SCHERBER sagt: Alle nach seinem Schema Behandelten sind, wenn sie kontrolliert werden könnten, klinisch, serologisch und liquorologisch frei geblieben.

SCHOLTZ hatte in der großen Mehrzahl der Fälle Heilung erreicht, ohne Sicherheitskur. LESSER in fast 100%.

SPIETHOFF: I. a) Bei Lues I seronegativ mit hohen Anfangsdosen (Altsalvarsan 0,4 bis 0,5, Neosalvarsan 0,6—0,75) 100% Heilung, fast drei Jahre beobachtet.

I. b) Mit abgestuften Dosen 82%.

II. a) Bei seropositiver Lues I bei hohen Anfangsdosen 90%.

II. b) Bei abgestuften Anfangsdosen 86%, obgleich bei den letzteren die Gesamtdosis doppelt so groß war als bei den Fällen mit großer Anfangsdosis (6,3 : 3,3 g).

RUGE bei 228 seronegativen Fällen 100% Heilung mit zwei Kuren.

SCHOLTZ in der Privatpraxis 100% Heilung, in der Poliklinik 85,1%.

HOFMANN und MERGELSBERG stellten nach zehnjähriger Erfahrung der Bonner Klinik 1921 bei 91 Fällen 4 Rückfälle fest, die auf unvollkommene Kur zurückzuführen waren (95,6%), 1923 bei 71 Primärfällen, bis zu 11 Jahren beobachtet, zwei Rückfälle (97%).

HECHT 90% Heilung.

MUTSCHLER (Würzburg 1924) 19 Abortivfälle. 100% geheilt.

KREFTING: 169 seronegative Fälle blieben geheilt, 221 seropositive zeigten 19 Rückfälle.

BOAS bei 336 Fällen 26 Rückfälle.

GOLAY stellt folgende Statistik zusammen: 107 Schanker, behandelt mit mindestens 5 g Neosalvarsan, bei Beginn der Behandlung in den ersten 10 Tagen des Schankerbestehens ergeben 16% Rückfälle. Bei Beginn zwischen 10. und 20. Tag 34% Rückfälle, zwischen 20. und 30. Tag 45,5%, zwischen 30. und 35. Tag 60% Rückfälle.

Die ROSTSche Zusammenstellung von 3000 Abortivbehandlungen (1921) enthielt 1602 seronegative Fälle, unter denen in 15% Rezidive bekannt geworden sind.

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, wie verschieden die Bemühungen sind, um zu einem Ziel zu gelangen und wie verschieden, selbst bei Anwendung der gleichen Methode, die Erfolge sind. Autoren mit den besten Erfolgen (SCHOLTZ, LESSER, MUTSCHLER, SPIETHOFF, KREFTING) haben ihre 100% Heilung auf sehr verschiedenen Wegen erzielt. Der eine erreicht mit 2 Kuren, was der andere mit 5 Injektionen, der eine mit Salvarsan allein das, was der andere mit Salvarsan und Bi erreicht hat. Der Eine, obgleich er in den ersten 10 Tagen des Schankerbestehens begonnen hat, hat 16% Rückfälle, der andere keine. Man sieht, wie schwer Statistiken vergleichbar sind. Die Fälle sind zu verschieden und jeder einzelne hat seine Besonderheiten, je nach dem Komplex: Virus — Konstitution — Therapie und dem Komplex: Kranker — Behandlung — Arzt. Die Dauer der Beobachtung ist verschieden und oft nicht angegeben und sogar meist nicht lange genug, um den letzten Einwand vollständig zu entkräften, daß die Metalues nicht vollständig ausgeschlossen werden könne. Die Tatsache aber, daß hier und da 100% Heilung festgestellt worden sind, genügt, von einem großen Erfolg des Salvarsans zu reden und in ihm eine Wohltat für die Menschheit zu erblicken.

Im folgenden sind *die allgemeinen Grundsätze im weiteren Verlauf der Syphilis* zu erörtern:

1. Die *sekundäre Lues* mit dem ersten Exanthem, die meist mit noch bestehendem Primäraffekt in Behandlung tritt, und als sekundäre Frühluës, kurz Lues I + II, bezeichnet wird.

2. Die Rezidive, die meistens schon vorbehandelt sind.

3. Die Latenz.

Die Aussaat der Spirochäten erreicht allmählich die Höhe der Durchseuchung. Dem würde eine allmähliche Vergrößerung der Salvarsankur entsprechen, wie es LESSER empfiehlt, indem er seiner Anfangsdosis von 5 mal Salvarsan bei positiver Wa.R. eine Sicherheitsquote von 3 Dosen zulegt. Die Einfachheit

dieser Methode ist bestechend, aber, da die Prognose mit jedem Tag wegen des unerkennbaren Grades der Durchseuchung innerer Organe ungewisser wird, erfordert die Sicherheit nach Ansicht der meisten Ärzte größere Anstrengung. Das Behandlungsmaß der sekundären Frühluës wird durch Kombination mit Hg oder Bi, durch Verlängerung bei kontinuierlichen Methoden oder durch Wiederholungen der Kur erweitert. Hg kann im allgemeinen zur Zeit als durch die Bi-Präparate übertroffen angesehen und beiseite gelassen werden. Das Bestreben, auch die sekundäre Frühluës mit *einer* Kur radikal zu heilen, steht obenan. Es ist festzustellen, daß dies mit einer kontinuierlichen maximalen Kur in den meisten Fällen zu erreichen ist. Es geht auch an, diese maximale Behandlung durch minimale Pausen in 2 oder 3 Kuren zu zerlegen. Die Situation ist mit dem HOFFMANNschen Schlagwort: „Die Frühheilungschance muß ausgenützt werden,“ trefflich gekennzeichnet.

Für die kontinuierliche Behandlung gibt es einige gut begründete Typen, die nicht die einfache Multiplikation der Abortivkur darstellen und sie uferlos ausdehnen. Die Behandlungsdauer muß begrenzt werden durch die Kontrolle des Serums, des Liquors und die Provokationen. Das Ziel der Behandlung ist auch hier Vernichtung der Spirochäten. Das Salvarsan bleibt deshalb noch Hauptmittel, aber wir dürfen nicht mehr auf die Mitwirkung des Organismus verzichten, weil mit jedem Tag nach Positivwerden der Wa.R. die Spirochäten aktiver werden, sich in den Geweben einnisten und dort proliferieren. Deshalb müssen wir alle Mittel zur Hand haben und in geeigneter Weise anwenden, welche die Schutz- und Abwehrkräfte stimulieren. Auf der Höhe der Durchseuchung muß zu Beginn der Kur die *Vorbehandlung mit Bi* gefordert werden, weil Salvarsan die Antikörperbildung einschränkt. Viele Autoren üben diese Vorbehandlung aus (ZUMBUSCH, OPPENHEIM, FRASER, WERTHER u. a.). Die bruske Einschränkung der Antikörperbildung kann durch Expansion der zentralen Spirochäten verhängnisvoll werden und sich in Provokationserscheinungen oder Neurorezidiven äußern, während durch die Vorbehandlung eine anfängliche Steigerung der Antikörperbildung erreicht wird. Das sogenannte „Nachinnentreiben“ der Syphilis oder die Anbehandlung mit Konträreffekt sind stets durch eine fehlerhafte Behandlung verursacht. Die Gesamtdosis des Salvarsans muß in der ersten Kur gesteigert werden, bis die positive Wa.R. negativ ist. In Fällen, wo sich die positive Wa.R. hartnäckig erweist, muß bis 6, bis 8, bis 10 g Salvarsan gegangen werden und, nachdem Bi in seiner durchschnittlichen Gesamtdosis gegeben worden ist, durch intramuskuläre Milchinjektion, 10 ccm, im Wasserbad sterilisiert, ersetzt werden. Aolan und Abijon sind schmerzloser. Die Milch macht zwar am ersten Tag Schmerzen, ist aber mit einem Fieberanstieg verbunden, der vorteilhaft ist, weil er die Zellaktivierung steigert. Die Kombination des Fiebermittels Saprovitan oder die Einschaltung von Impfmalaria kommen ebenfalls in Betracht. Das erstere ist das mildere Verfahren, kann sogar ambulant angewendet werden und wird durch gleichzeitiges Salvarsan nicht unmöglich gemacht wie die Impfmalaria. Eine solche maximale Behandlung setzt natürlich einen widerstandsfähigen Organismus voraus. Bei geschwächten und alten Leuten muß die Kur zerlegt werden und die Behandlung mehr chronisch intermittierend sein. Die Vorbeugung von Rezidiven fordert im sekundären Frühstadium noch eine zweite und dritte Kur, auch wenn die Wa.R. schon nach der ersten Kur negativ war. Manche Therapeuten fordern für eine „gute Behandlung“ 5 Kuren, z. B. BERING. So wird man am besten um die Klippe, durch die Therapie im Liquor Schaden anzurichten, herumkommen. Es ist immer zu bedenken, daß ungenügende Salvarsanbehandlung schlechtere Liquorverhältnisse zeitigt als gar kein Salvarsan und sogar auch schlechtere als eine ungenügende Hg- oder Bi-Behandlung.

Einen besonderen Standpunkt nimmt in dieser Frage PICK ein. Alle halbwegs geeigneten Fälle will er für die Abortivbehandlung mit Salvarsan reserviert wissen, aber bei nicht hierzu geeigneten Fällen verzichtet er auf den Versuch einer maximalen Behandlung und Sterilisation, sondern erstrebt die Herbeiführung der Allergie, indem er die Sekundärererscheinungen abwartet und sich aller Mittel zur Anregung der Hautallergie, u. a. der Inunktionen, bedient. Die Salvarsantherapie im sekundären Stadium führt nach seiner Meinung zu Anergie des Zentralnervensystems und diese zu Metalues. Auch FINGER hat aus gleichem Grunde noch 1925 geraten, mit der Kur erst nach Entwicklung des ersten Exanthems anzufangen. Die Behandlung der Lues II ist dann nach PICK und FINGER nur eine symptomatische, während die meisten Autoren danach streben, die sekundäre Lues *symptomatisch* und *ätiotrop* zu behandeln. Kurz darauf hat sich FINGER der großen Salvarsan-Malaria-Salvarsankur angeschlossen.

WECHSELMANN erklärt kurz und klar, daß er nur Salvarsan, nie andere Präparate benutzt und die Frühles mit langdauernden Salvarsankuren behandelt. Positive Wa.R. ist stets Indikation zur Fortsetzung der Kur. Als Fortsetzung gibt er unter Umständen jahrelang alle 3—4 Wochen eine Salvarsandosin. Auch ZINSER nimmt nur Salvarsan. SPIETHOFF sucht grundsätzlich das Ziel in *einer* Kur zu erreichen. Der Amerikaner THOMAS gibt ebenfalls zunächst reine Salvarsanbehandlung. Erst von der 12. Woche ab greift er zu Bi. Er behandelt *zwei Jahre lang kontinuierlich!* Die neueste Methode KYRLES und FINGERS stellt eine in einem Zuge durchgeführte spezifisch-unspezifische Kur dar. Sie soll alle bisherigen Methoden überragen, weil sie überhaupt eine Liquorerkrankung nicht zustande kommen läßt und die Prophylaxe späterer Visceral- und Nervenerkrankungen gewährleistet. Einer Verallgemeinerung dieser Kur in der Praxis stehen leider unüberwindliche Hindernisse im Wege.

Dagegen ist ein anderer Behandlungsmodus für die Praxis geeigneter. Das ist die *maximale Frühbehandlung* E. HOFFMANNs. Sie nimmt Rücksicht auf die praktische Ausführbarkeit. Sie sucht das Zuwenig ebenso wie das Zuviel zu vermeiden. Sie trägt den Indikationen des Individuums wie der Allgemeinheit Rechnung. Von vornherein war E. HOFFMANN bestrebt, gegenüber der schablonenhaften, chronisch intermittierenden Behandlung zu einem klaren, der Sachlage und dem Falle angepaßten Kurmaß zu gelangen. „Wir müssen den Mut haben, nach einem bestimmten Behandlungsmaß auszusetzen. Nur so ist die Auffindung eines ausreichenden Behandlungsmaßes erreichbar, während das Festhalten an der schematischen, chronisch intermittierenden Behandlung die Lösung dieser wichtigen Frage unmöglich macht“ (1917). Aus diesem Grunde hat HOFFMANN schon bei der Behandlung der primären Lues an einer Kur mit maximalem Ausmaß festgehalten, im Gegensatz zu PINKUS u. a., und griff nur bei starker Induration oder starker Leistendrüsenvergrößerung und vorgeschrittener Infektionsdauer (6 Wochen) zu einer Sicherheitskur. Er hob früher hervor, daß ein größerer Prozentsatz der sekundären Lues durch eine Kur geheilt würde und man deshalb auch hier die Abortivheilung als zu erstrebendes Ideal ansehen und diese Frühheilungschance mit allen Kräften ausnützen müsse. Er steigert die Zahl der Kuren bis auf 3, ohne in eine chronisch intermittierende Behandlung zu verfallen. 1923 empfahl er 2 maximale, durch kurze Pausen von 5—6 Wochen getrennte Kuren grundsätzlich bei seropositiver, primärer und sekundärer Frühles. Bei älteren Fällen von Lues II fügt er nach drei Monaten eine dritte Kur hinzu. Das ist sein „Dreikurensystem“, welches er und seine Mitarbeiter in zahlreichen Veröffentlichungen verteidigt haben. Es wird in diesen auf den grundsätzlichen Unterschied gegenüber der chronisch intermittierenden Behandlung hingewiesen, indem es die erwiesene frühsterilisierende Salvarsanwirkung auch in diesem Stadium ausnutzt. Jene gründet sich auf den Gedanken, da wir das Mindestmaß dessen, was zur Heilung ausreichend ist, in jedem einzelnen Falle nicht genau kennen, den Körper des Kranken mehrere Jahre lang der Einwirkung der spezifischen Mittel in 5—6 Kuren

auszusetzen und ihm so im Laufe der Zeit ein für viele Infektionen beträchtliches Plus über die zur Heilung ausreichenden Mengen zuzuführen. Die maximale Frühbehandlung dagegen beschränkt sich auf ein klar umrissenes Kursystem, welches nötig und ausreichend erscheint, um die frische Lues dauernd zum Erlöschen zu bringen. „Auch die Rücksicht auf die Psyche der Kranken, besonders des großstädtischen Krankenmaterials, zwingt uns,“ sagt HOFFMANN, „möglichst nicht über ein Jahr hinaus zu behandeln und die Kurzeit möglichst zusammenzudrängen. Der Abstand zwischen der ersten und zweiten Kur soll 5—6 Wochen betragen. In Übereinstimmung mit GENNERICH legen wir die zweite Kur absichtlich so nahe an die erste heran, um sie sicher noch in die der ersten Kur folgenden negativen Phase der Wa.R. und vor ein erneutes Aufflackern von restierenden Spirochätennestern fallen zu lassen. Sollte die Wa.R. oder eine andere serologische Reaktion vor oder während der zweiten Kur wieder vorübergehend positiv geworden sein, so würde erst die dritte Kur als Sicherheitskur gelten“. Verf. möchte anführen, daß er aus der Praxis heraus zu den gleichen Grundsätzen gelangt ist. Die zweite Kur hält er jedoch schon nach 4 Wochen für nötig, weil nach 6 Wochen die Rezidive schon da sein können, denen sie vorbeugen sollen. Er benennt diese Kur „Nachkur“. Mit diesem Ausdruck soll die Zugehörigkeit zur ersten Kur vom Beginn der Behandlung an dem Kranken eingepreßt werden. Nachkur ist ein populärer Ausdruck aus der Badearztprache. Man findet schon im Unterbewußtsein des Kranken ein latentes Entgegenkommen. Die dritte Kur nach dreimonatiger Pause bezeichnet Verfasser als Sicherheitskur.

Dieselben Grundsätze der maximalen Ausnützung der Frühheilungschance überträgt E. HOFFMANN konsequent auch auf die kongenitale Lues, wie schon bei der Präventivbehandlung besprochen wurde. Die Lues congenita leistet in vielen Fällen der Behandlung hartnäckigen Widerstand, besonders die positive Wa.R. bei sonstiger Symptomlosigkeit. Deshalb ist die Behandlung so früh als möglich, wo die positive Wa.R. noch labil ist, in Angriff zu nehmen. Die Behandlung der Mutter am Ende der Schwangerschaft ist gewissermaßen schon der Anfang der Behandlung für die Frucht.

Das Vorgehen E. HOFFMANNs kann in seiner klaren und begründeten Form als vorbildlicher Behandlungstyp der sekundären Lues bezeichnet werden. Eine klinische und serologische Überwachung mit Prüfung des Liquors muß dieser Behandlung natürlich folgen. Sie verhindert mit großer Sicherheit ansteckungsgefährliche Rezidive. „Eine chronisch intermittierende Behandlung mit den beliebten schwächeren Kombinationskuren und größeren Intervallen, deren jahrelange regelmäßige Durchführung oft auf Schwierigkeiten stößt, kann auf Grund der klinischen Erfahrungen gleiches nicht leisten“ (E. HOFFMANN 1923). Nach früheren Feststellungen E. HOFFMANNs bleiben 5—10%, nach späteren 10—15% mit Resten übrig, namentlich mit Liquorveränderungen. Diese müssen natürlich weiterbehandelt werden, wobei namentlich die Impfmalaria heranzuziehen ist.

Verf. schätzt seine Heilungen der sekundären Frühluas mit Kur und Nachkur auf 75% der Fälle. Eine dritte Kur bedeutet also bei 75% eine Überbehandlung. Diese ist aber als das kleinere Übel zu betrachten im Vergleich zu dem Schaden ihrer Unterlassung, infolge deren 25% Rezidive bekommen.

STÜHMER empfiehlt für das sekundäre Frühstadium mindestens drei Kuren nach Art der bei Lues I angegebenen mit 5 Wochen Pause.

SCHERBER zieht die Impfmalaria bei Lues II heran, weil sie äußerst wirksam und zum Teil unentbehrlich ist.

JESIONEK gibt mit seinen Vorschriften ein Beispiel der chronisch intermittierenden Behandlung, die rein schematisch ist und erhebliche Ansprüche an die Ausdauer der Kranken stellt. Im ersten Jahre drei Kuren, im zweiten Jahr zwei Kuren, im dritten Jahr eine Kur.

Für die Gesamtdosis einer Kur hat JADASSOHN folgende Zahlen als Wirkungsminimum angegeben: Neosalvarsan 5—6 g bei Männern, 4—5 g bei Frauen, Salvarsannatrium 5 g bei Männern, 4 g bei Frauen, Neosilbersalvarsan 5 g und 4 g, Silbersalvarsan 1,75 g und 1,5 g, Altsalvarsan 4 g und 3 g.

Das *Stadium der Rezidive* hat den Höhepunkt der Körperdurchseuchung überwunden. Ein großer Teil der Spirochäten und ihrer Herde ist durch die natürlichen Heilkräfte und meist auch durch vorangegangene Behandlung vernichtet. Die zurückgebliebenen proliferieren und zeitigen einen Rückfall. Je älter die Lues, desto fester sind die restlichen Herde eingenetzt, desto mehr brauchen wir die stimulierenden Mittel, welche die Gewebsreaktion verkleinern und die Spirochäten indirekt schädigen und für den direkten Angriff des Salvarsans freimachen. In erster Linie müssen wir daher in diesem Stadium den Grundsatz stellen: „Die Organismusmitwirkung steigern!“ Die Möglichkeit, daß von einem Rezidivherde eine allgemeine Aussaat wieder ausgeht, ist vorhanden. Sie wird durch die Rezidivroseolen bewiesen. Durch unangebrachte chirurgische Eingriffe, z. B. Auskratzen von Gummen, kann sie hervorgerufen werden. Um diesem Umstande vorzubeugen, wird im allgemeinen auch Salvarsan, eventuell in Depotform, gegeben und die Kur ein-, zweimal wiederholt. Wenn jedes Rezidiv die Gefahr der Wiederaussaat hätte, müßten wir jedes Rezidiv wie frühe sekundäre Syphilis behandeln, also mit unserer Behandlung von vorn anfangen. Dieser Standpunkt wird besonders für die Rezidive im papulösen Stadium vertreten. Später kann man damit rechnen, daß die Zahl der Spirochäten „von selbst“ schon abgenommen hat und weiter abnehmen wird, besonders unter immunitätssteigernder Behandlung. GOUGEROT meint: „Nach dem ersten Jahr ist die Salvarsanindikation nicht mehr imperios.“ Bei *Spätrezidiven* müssen wir überlegen, ob eine große sterilisierende Behandlung, eine *Sterilisatio chronica*, versucht werden soll oder ob eine Beschränkung auf die symptomatische Behandlung und im übrigen Abwarten am Platze ist. Unter Umständen ist bei chronischen alten Prozessen Hg oder Bi wichtiger als Salvarsan, und wir müssen uns in solchen Fällen die bessere Wirkung so erklären, daß es überhaupt nicht möglich ist, mit Salvarsan an die Spirochäten heranzukommen. HAUSMANN (1925) und HIRSCHBERG (1920) halten das Hg bei Sehnervenentzündung und Netzhautentzündung im Spätstadium, auch der kongenitalen Lues, für unentbehrlich. Im Einzelfall entscheidet darüber die Art und der Sitz der Rezidive, unter Umständen die Lebensgefahr, darüber hinaus die Individualität des Falles und das Ermessen des Arztes. Bei der Prognose sprechen oft Verhältnisse, die wir nicht durchschauen, das letzte Wort. Je älter die Syphilis, desto mehr entgleitet das Schicksal der Kranken der Hand des Arztes.

Die Behandlung der Rezidive muß also im allgemeinen eine kombinierte sein. Für eine Vorbehandlung mit Bi wie im frühsekundären Stadium liegt kein zwingender Grund vor. Es kann von vornherein kombiniert werden, wenn der Zustand des Kranken nicht ein Nacheinander verlangt. Die Folge und Zahl der Kuren wird bei rezidivierenden hochkontagiösen Schleimhautpapeln eine andere sein müssen als im Spätstadium. Mit 2—3 Kuren innerhalb eines Jahres wird man bei ersteren noch einmal den Versuch einer maximalen Behandlung machen.

Im allgemeinen behandelt man auch die *Spätlues*, zu der viscerale Lues und Aortitis zu rechnen sind, mit etwa drei Kuren mit größeren Pausen und hört dann mit spezifischer Behandlung auf, wenn der Liquor gesund ist und die inneren Organe gesund erscheinen. Die beginnende Tabes ist zart anzufassen, mit jährlich einer Kur, auch ohne Salvarsan. Auch sind Badekuren nicht zu vergessen. Dagegen ist bei der *beginnenden Paralyse*

eine größere Energie der Behandlung wegen ihres vernichtenden Verlaufs und ihrer auffallenden Toleranz gegen große Salvarsandosens am Platze. Jeder vernünftige Versuch ist erlaubt.

Gerade bei der beginnenden Paralyse möchte Verfasser das aussprechen, weil er im Krankenhaus mit ausgiebiger Salvarsanbehandlung in mehreren Fällen Besserung und Heilung gesehen hat, in anderen Stabilisierung des Prozesses. Die letztere, wenn sie mit Demenz einhergeht, hat freilich keinen sozialen Vorteil. Ein Fall, welcher Verf. von der Irrenanstalt überwiesen wurde, wurde mit Salvarsan und Alttuberkulin-Fieberbehandlung wieder sozial und arbeitsfähig und ist es heute nach 10 Jahren noch. SROLI (Handbuch KOLLE und ZIELER) konstatiert in 50% der Anstaltsfälle eine weitgehende Remission von längerer Dauer und die sichere Beeinflussung der Liquorreaktionen und vertritt gegenüber NONNE u. a. den Standpunkt, daß die Veränderungen des Liquors nicht ohne Bezug auf das Krankheitsbild erfolgen. Für die Leistung einer aktiven spezifischen Therapie bei Tabes hat DREYFUS Beweise erbracht (1924). Demgegenüber gibt es Ärzte, welche eine spezifische Behandlung bei Paralyse unterlassen (GRIESBACH und MEYERHOFF). WEYGANDT erkennt sie wenigstens als Adjuvans an, während die unspezifischen Reizmethoden in erster Linie stehen. Verf. möchte auf die meningo-encephalitischen Begleitsymptome der Paralyse hinweisen, die bei spezifischer Behandlung „abblättern“ und auf die Fälle, die erst auch von Psychiatern als Paralyse diagnostiziert wurden und nach günstiger Beeinflussung durch die Therapie „nur Lues cerebri“ waren. Diese Fälle sind recht häufig. In Anbetracht dieser Erfahrungen ist die spezifische Behandlung beginnender Paralyse unbedingt einzuleiten.

Die gummatösen Haut-, Schleimhaut-, und Knochenrezidive bedürfen nicht eines intensiven Kuraufwandes. Salvarsan kann hier am ehesten entbehrt werden.

Bisweilen findet man einen Schematismus, der auf jedes Individualisieren verzichtet. So verordnet STÜHMER bei allen sekundären Rezidiven im 1. Jahr 3 Kuren, im 2., 3. und 4. Jahr je 2 und im 5. Jahr eine Kur, also 10 Kuren.

Nach den Richtlinien der Pariser dermatologischen Gesellschaft soll bei unbekannter Vorbehandlung der Mann 4—5 Jahre, die Frau 6 Jahre behandelt werden, ehe sie heiraten dürfen.

GOUGEROT geht noch weiter: Er fordert für jede Rezidivsyphilis: 1. Die Angriffsbehandlung (traitement d'attaque ou d'assaut), die das erste Jahr füllt. 2. Die Befestigungsbehandlung (traitement de consolidation). Sie dauert 2—4 Jahre und besteht aus je einer Bi-Kur im Frühjahr und Herbst und je einer Hg-Kur im Sommer und Winter. Hierauf folgt: 3. Die Sicherheitsbehandlung (traitement d'assurance contre la maladie), in Anbetracht der Unmöglichkeit, spätere Rückfälle an Tabes und Paralyse vorherzusagen. Auch diese Behandlung soll bis zum 15. Jahr nach der Infektion 4 Kuren im Jahr umfassen, während GOUGEROT vom 16.—25. Jahr sich mit zwei Kuren im Jahre begnügt! Im Falle eines Rückfalles beginnt er wieder mit der Angriffsbehandlung. Diesen Schematismus muß man als unmodern bezeichnen.

Auch in der *symptomlosen Latenz* sind, je nach der Lage des Falles, Unterschiede zu machen. Der Begriff „Latenz“ an sich schwankt in der Geschichte. Die Symptomlosigkeit war früher ihr Charakteristicum. Die positive Wa.R. muß theoretisch als Symptom betrachtet werden. Die Fälle mit positiver Wa.R. und sonstiger Symptomfreiheit sind also eigentlich keine latenten Fälle, aber praktisch ist in der Spätlatenz ein Nachgeben gegenüber der Theorie nötig und in der Behandlungsfrage eine Grenze zu ziehen. Manche Leute mit dauernd positiver Wa.R. sind im übrigen dauernd symptomlos und fühlen sich wohl. Sie erfahren oft nur durch Zufall, wenn sie aus Neugier ihr Blut untersuchen lassen, daß es positiv ist. Der erwähnte Fall von BOAS hat die positive Wa.R. wahrscheinlich 63 Jahre gehabt und wurde 83 Jahre alt, hatte in 2 Ehen 7 gesunde Kinder. Seine beiden Frauen hatten nie eine Fehl- oder Frühgeburt. Warum sollen solche Leute behandelt werden?

Für manche Therapeuten ist die positive Wa.R. Indikation zur Behandlung. NEISSER erklärte: „Unsere Aufgabe ist, die Syphilis vollständig zu heilen, da jeder zurückbleibende Spirochätenherd die Gefahr eines in seiner Lokalisation nicht zu berechnenden Rezidivs in sich birgt.“ Auf dem Hamburger

Kongreß 1921 erklärte NONNE, daß er Menschen mit alter Syphilis, die trotz positiver Wa.R. jahrelang frei von klinischen Symptomen bleiben, nicht behandle. ZIELER erklärte im Sinne NEISSEES dies für bedenklich. Die schlafende Syphilis könne jederzeit wieder erwachen und führte aus der Praxis ernste Rezidive nach zehnjähriger und längerer Latenz an. Von ausländischen Ärzten sei noch der Amerikaner THOMAS zitiert, der spätlatente Fälle mit positiver Wa.R. durch ihr ganzes Leben jährlich mit 1—2 Kuren traktieren will. Dagegen nennt HUGH BALDWIN es unsinnig und unnötig, in der Spätsyphilis einen dauernd negativen Wassermann erstreben zu wollen.

Unter diesen Fällen können schlecht vorbehandelte und gut vorbehandelte unterschieden und verschieden beurteilt werden. Anstatt spezifischer Kuren müssen allgemeine Kräftigung erstrebt, Badekuren, Licht- und Luftbäder zur Steigerung der Abwehrkräfte und der Widerstandskraft herangezogen werden. Durch Röntgenaufnahmen ist die Aorta zu untersuchen. Im zweiten Jahrzehnt nach der Ansteckung sind dadurch alle diejenigen latenten auszuschleiden, welche von seiten der Aorta keiner Behandlung bedürfen. Ferner findet die Liquoruntersuchung diejenigen heraus, die von seiten des Zentralnervensystems nicht gefährdet sind und um das 15. Infektionsjahr ist auch eine zeitliche Grenze erreicht, nach deren Ablauf Paralyse selten wird.

Auf diese Weise wird die Zahl derer, die in der Spätlatenz zu behandeln sind, schon eingeschränkt. Betrifft es alte Leute, so ist daran zu erinnern, daß jede Kur ein Eingriff ist, zu dem man sich nur mit wohl erwogenen Gründen entschließen soll. Es ist auch zu bedenken, daß durchaus nicht vorausgesagt werden kann, ob es glückt, durch Behandlung die positive Wa.R. negativ zu machen. Die psychische Beunruhigung ist manchmal sehr stark und hat manchen in Verzweiflung getrieben. Daraus muß man den Schluß ziehen, daß *Beobachten und Abwarten in vielen Fällen nicht die schlechteste Methode* ist. Man kann hoffen, wenn später in irgendeinem Organ eine Erkrankung auftritt, dieser doch Herr zu werden. HELLER sagt: „Wenn der Patient bei guter Funktionsfähigkeit seiner Organe ein hohes Lebensalter erreicht, so kommt es für die Praxis weniger darauf an, ob er irgendwo in seinem Körper einen abgeschlossenen ungetilgten Spirochätenrest hat.“

Anders müssen wir uns gegen den positiven Ausfall der *Liquorreaktionen* bei sonstiger Symptomlosigkeit verhalten. In der Spätlatenz ist er viel bedeutungsvoller als in den ersten 3—5 Jahren nach der Infektion, weil er dann selten spontan normal wird (DREYFUS, KYRLE). In dieser Lage muß aktiv vorgegangen und die Sanierung des Liquors erstrebt werden. In dieser Richtung haben die Syphilidologen, vor allem GENNERICH, durch hartnäckige Arbeit viel geleistet und mit Energie die Prophylaxe der Metalues betrieben.

Die grundsätzliche Wichtigkeit der Liquorkontrolle und Liquorsanierung ist schon hinreichend erörtert worden. Ihre Schwierigkeiten in der Praxis sind leider der allgemeinen Durchführung im Wege. Wer aber Erfahrungen namentlich mit der erfolgreichen Sanierung besitzt, ist erstaunt zu sehen, wie die Methode im allgemeinen vernachlässigt wird. Selbst NONNE hält die Liquoruntersuchung für unentbehrlich, wenn er auch ihre prognostische Verwertung anders einschätzt als die Syphilidologen. BERING bezeichnet jeden pathologischen Befund als beachtlich. Nach dem 3—4. Infektionsjahre dürfen wir uns nicht auf die natürlichen Abwehrkräfte verlassen, sondern müssen eingreifen.

Die *endolumbale Salvarsanbehandlung* ist hier zu erwähnen. Nach GENNERICH lassen sich bei planmäßiger Durchführung dieser Methode sämtliche latenten meningealen Prozesse definitiv beseitigen. Seine Erfahrungen sind so umfangreich, daß sie beachtet werden müssen. In neuerer Zeit haben BERKENAU (SCHITTENHELMsche Klinik 1921), FORDYCE (1921), BRUNNER, KÖSTER und PHELEPS (Innsbrucker Naturforscherversammlung) günstige

Erfahrungen berichtet, sowohl die Liquorsanierung als die Heilung von cerebralen Symptomen, unerträgliche Kopfschmerzen (KÖSTER) und Koma (BERKENAU) betreffend. Die endolumbale Therapie hat ihr Hauptgebiet bei der Liquorlues und bei der Frühsyphilis des Zentralnervensystems, wenn die gewöhnliche Behandlung nicht zum Ziele führt, und dient der Prophylaxe der Metalues (GENNERICH und seine Schüler, WERTHER, FUNACK aus der Klinik WERTHERS). Diese Methode wurde von manchen als unangenehm und gefährlich abgelehnt. Verf. kann nach 12 jähriger hundertfacher Erfahrung sagen, daß sie wohl unangenehm, manchmal mehr für den ungeübten Arzt als für den Patienten, aber bei richtiger Dosierung des Salvarsans und sterilem Vorgehen nicht gefährlich ist.

Durch die Reizkörpertherapie, namentlich die erfolgreiche Impfmalaria, wird voraussichtlich die Methode der endolumbalen Behandlung entbehrlich gemacht werden. BERING stellte in Innsbruck fest, daß er bei Frühlyues mit der Salvarsan-Malaria-Salvarsankur nach 3—4 Monaten den Liquor saniert und keinen vollen Versager gehabt hätte. KYRLES Erfolge sind schon erwähnt.

Dieser Exkurs über die Wichtigkeit der Liquorkontrolle und Liquorsanierung war geboten angesichts der Frage, wie weit latente Spätfälle einer Behandlung bedürfen.

Die intensiven Bemühungen um die Sanierung des Liquors stehen im Mißverhältnis zu der Abwesenheit subjektiver Symptome. Nur das Ziel, Paralyse und Tabes zu verhüten, rechtfertigen sie. Andererseits gibt es eine Situation, wo die Schwere der subjektiven und objektiven Symptome im Mißverhältnis steht zu dem Minimum, was der Therapeut noch riskieren darf. Hoffnungslose Fälle von visceraler Lues, von Tabes oder Aortenerkrankung sind keiner spezifischen Kur mehr zu unterziehen. Da ist nur Schonung angezeigt; denn bei der ersten Salvarsaninjektion kann Zusammenbruch und Exitus eintreten.

IV. Besonderheiten der Kranken.

Dieses leitet über zu der Betrachtung der Individualität des Kranken und zu der Erörterung, welche Richtlinien sich daraus für die Behandlung ergeben, nachdem bisher die Besonderheiten der Krankheit und der Heilmittel daraufhin untersucht wurden. Gewiß werden in verschiedenen speziellen Kapiteln des Handbuches die individuellen Indikationen und Kontraindikationen der Heilmittel erwähnt werden. In Anbetracht des gehäuften Materials aber muß man versuchen, die einzelnen Bausteine zu einem übersichtlichen Bau zusammenzuschließen, um bei dem Kapitel „Allgemeine Behandlung“ im Zusammenhang über das Individualisieren zu reden.

Wir mußten erkennen, daß nicht jeder Mensch den gleichen Nährboden für die *Spirochaete pallida* darstellt. „Zweierlei gehört zu einer Krankheit: Einmal die Wirkung der nächsten Krankheitsursache, dann die Gegenwirkung der lebenden Kräfte. Das Resultat dieser vereinigten Wirkung ist die Krankheit.“ Dieser alte Ausspruch HUFELANDS lebt jetzt wieder auf, wo man nach den großen Fortschritten der Ätiologie die Konstitution mit Hilfe der Lehren der inneren Sekrete, der Immunbiologie, Serologie und der Kolloidchemie zu erforschen beginnt und die Reaktionen des Organismus in Krankheit und Experiment studiert. „Von der Konstitution des infizierten Organismus hängt ab,“ wie MARTIUS sagt, „ob eine Infektion vom Ausbruch der Krankheit gefolgt ist, nicht minder, wie diese verläuft und ausläuft. Die Tatsache der individuellen Variabilität muß auf ihre Grundlage zurückgeführt und in unsere allgemeinen biologischen Anschauungen eingeordnet werden.“ Das Blut als Sekret sämtlicher Körperzellen enthält eine unendliche Zahl verschiedener kolloidaler Molekularkomplexe. Auf ihrer unendlichen Mannigfaltigkeit und der Möglichkeit aller Kombinationen beruht nach ROSEMANNS *die Individualität*. Im Blute sind die Antikörper nach SAHLIS Lehre präformiert und bereit, sich anreichern zu lassen. Die Welt der Antigene tritt mit ihnen in Reaktion.

Die Krankheitsbereitschaft wechselt individuell: Abweichungen der anatomischen Struktur und der Funktionen, Artabweichungen von Zellen und Zellkomplexen, von Organen und Organrelationen kommen in Betracht und machen das aus, was wir ererbte *Konstitution* nennen, und mehr noch: Arten- und Rasseigentümlichkeit. Man denke an die in den Experimenten zutage tretenden verschiedenen Folgen der Infektion bei Tieren und Menschen, an die neuerdings aufgedeckten „stummen Infektionen“ (EBERSON, MULZER und UHLENHUTH, KOLLE). Was früher als natürliche Resistenz und erfolglose Impfung erschien, ist jetzt als eine Infektion mit abnormem Verlauf erkannt. Die sogenannten „Nuller“ sind infiziert, ihre Organe sind Spirochätenträger und überimpfbar, aber die Krankheit ist sonst symptomlos. Diese symptomlose chronische Syphilis kommt vielleicht auch beim Menschen häufiger vor als man bisher annahm. Auch die Organkrankheitsbereitschaft ist je nach der Konstitution eine verschiedene. Sogar die Blutstruktur, eine ererbte Eigenschaft, ist von Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Nach STRASZYNSKY steht die Geschwindigkeit, mit welcher die Wa.R. unter dem Einfluß der antiluetischen Behandlung verschwindet, in Korrelation mit der Blutgruppe. Inwieweit der sonstige klinische Verlauf und die Antikörperbildung von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Blutgruppe abhängig sind, wird noch erforscht werden.

Zu der Konstitution des Organismus tritt noch die erworbene *Disposition* mit ihrem wechselnden Verhalten, das von Krankheiten, Traumen, Geschlecht, Lebensweise, Alter und Stimmung abhängt. Beide große Faktoren, Konstitution und Disposition, beeinflussen den Verlauf der Syphilis und drücken dem einzelnen Fall, welchen der Arzt zu behandeln hat, das individuelle Gepräge auf.

Die Konstitutionsforschung steht erst am Anfang ihrer Entwicklung. Die funktionellen Prüfungen des vegetativen Nervensystems und der Blutdrüsen sind schwierig und für die Klinik noch wenig ergiebig. Deshalb sind einzelne klinische Beobachtungen herbeizutragen. Bei abnormem Verlauf, abortivem Verlauf, bei verfrühtem sekundären und tertiären Stadium, bei bösartigem, vor allem bei leichtem Verlauf, bei differenter Wirkung der antisiphilitischen Mittel müssen wir nach konstitutionellen Einflüssen forschen. Die Frage ererbter Immunität gegen Syphilis, beruhend auf der Syphilis der weit zurückliegenden Generationen, hat FINGER vor längerer Zeit angeregt. Die schwere Reaktion des Individuums auf die Infektion sollte auf geringer ererbter Immunität beruhen und umgekehrt. Diese Theorie konnte sich jedoch nicht halten. Das Buch SCHINDLERS beschäftigt sich mit der „Konstitution als Faktor in der Pathologie und Therapie der Syphilis“ und wälzt auf das Fehlen der Organismusmitwirkung, wie er den konstitutionellen Faktor nennt, alle Mißerfolge ab. R. STERN fand bei 50% der Tabiker einen asthenischen Körperbau: lang aufgeschossen, schmalbrüstig, mit schwachen Muskeln und zu geringem Körpergewicht. Bei Paralyse dagegen ist der sogenannte Typus musculo-digestivus, nach KRETSCHMERS Bezeichnung der pyknische Habitus, besonders häufig. Angeborene Minderwertigkeit der Organe erklärt abnorme Reaktionen. Angeborene Neuropathie setzt der siphilitischen Erkrankung des Zentralnervensystems geringe Widerstandskraft entgegen. Der Status thymolymphaticus zeichnet sich durch Mangel an Widerstandskraft aus. Er wird bekanntlich bei vielen plötzlichen Todesfällen als Sektionsbefund erhoben. SCHRIDDE fand ihn in 3 Fällen von Salvarsantod mit Hirnödem. Der Mangel von Adrenalin und die Thymushypersekretion haben herabgesetzten Gefäßtonus zur Folge. Zu ihm gesellt sich unter Umständen die tonuserabsetzende Wirkung der intravenösen Salvarsaninjektion und erzeugt so anaphylaktoide Erscheinungen. MILLAN empfiehlt auf Grund dieser Erwägungen Adrenalin als Vorbeugungs- und Heilmittel gegen Hirnödem. Der Nachweis einer Hypofunktion der Nebennieren könnte vorbeugenden Nutzen

haben. Bei Morbus Addison ist sie leicht zu diagnostizieren, sonst aber nicht. Bei zwei plötzlichen Todesfällen nach relativ kleinen Salvarsandososen fand MENTBERGER verkäste Nebennieren. Kropfkranken zeigten nach Beobachtungen MILGROMS an den Karpathen-Huzulen schlechten Verlauf der Syphilis. Hypertonie prädisponiert nach JUNGMANN und HALL zu Gefäßblues. Namentlich ist der pyknische Habitus, gedrungene Gestalt mit dickem Bauch und grazilen Gliedern, infolge seiner Neigung zu Hypertonie bei der Mehrzahl der Fälle luetischer Aortitis von diesen Autoren beobachtet worden.

Die *Disposition* ist von ausgeprägtem Einfluß auf den Verlauf der Syphilis und gibt der Behandlung ausgesprochene Direktiven. Das hohe Alter verschlechtert die Prognose einer erworbenen Syphilis. Nach E. FOURNIER erkrankte ein Drittel seiner Kranken dieser Art an ernstesten cerebrospondylarischen Manifestationen. Andererseits ist das hohe Alter durchweg eine Anzeige für schonende Kuren; denn Organschädigungen infolge von Kuren mit toxischen Nebenwirkungen reparieren sich im hohen Alter schwer: Senectus ipse morbus! Das weibliche Geschlecht wird allgemein mit kleineren Salvarsandososen bedacht als das männliche, doch findet Verf. diese Rücksicht auf das zarte Geschlecht bei normalen, nicht schwangeren Frauen von 60 Kilo Gewicht aufwärts nicht begründet. Anders natürlich bei Schwächlichen! Zudem ist die Kondition der Frauen insofern besser, als sich bei ihnen weniger toxische Schädigungen durch Alkohol und Nicotin als bei den Männern finden.

Besondere Betrachtung erfordert die *schwängere Frau und das neugeborene Kind* mit Syphilis. Man muß bei dem Umsturz der endokrinen Beziehungen zwischen Keimdrüsen, Hypophyse und Schilddrüse, den die Schwangerschaft mit sich bringt, von einer veränderten Disposition reden. Der Verlauf der mütterlichen Syphilis wird dadurch nicht erkennbar beeinflusst, die Toleranz gegenüber unseren Mitteln schon mehr. Die Behandlung der Schwangeren ist wegen der Ausdehnung der Krankheit auf die zweite Generation von erhöhter Wichtigkeit und Verantwortung. Von den Medikamenten, die der Mutter zugeführt werden, empfängt auch die Frucht durch die Placenta ihr Teil. Jede anti-syphilitische Behandlung kommt also beiden zugute, jede Schädigung trifft auch beide. Der Einfluß der Behandlung während der Schwangerschaft ist ersichtlich; denn bei einer frühzeitig eingeleiteten, energischen Behandlung der Mütter kommen fast stets gesunde Kinder zur Welt. Die Infektion der Mutter während der Gravidität ist natürlich für das Kind weniger ungünstig als eine bei der Konzeption bestehende frische Syphilis. Im ersteren Falle kann eine Kur genügen, um ein ausgetragenes und bei der Geburt gesundes Kind zu erzielen. Die Ergebnisse der vorbeugenden Schwangerschaftsbehandlung mit Salvarsan, die MARCEL PINARD erhoben hat, beweisen die Abhängigkeit von dem frühen Beginn und der Zahl der Kuren: Auf 21 Frauen, die vor und während der Schwangerschaft behandelt wurden, kamen 21 lebende Kinder, kein totes. Auf 29 Frauen, die während der Schwangerschaft mit 2 Salvarsanserien behandelt waren, kamen 27 lebende und 2 tote Kinder. Auf 36 nur mit einer Serie behandelte Frauen 33 lebende und 3 tote Kinder; auf 16 Frauen, welche weniger als eine Serie bekommen hatten, 9 lebende und 7 tote Kinder; auf 53 unbehandelte Frauen mit florider oder latenter Syphilis 20 lebende und 33 tote Kinder. Natürlich bezieht sich diese Statistik nur auf den Zustand im Moment der Geburt und auf den Unterschied zwischen tot und lebend ausgetragen. Den Infektionszustand läßt sie unberücksichtigt.

In der Frage, ob die Schwängere behandelt werden soll oder nicht, wenn sie einmal Syphilis gehabt und zur Zeit keine Symptome hat, sind manche Autoren dafür, in jedem Fall vorbeugende Kuren zu machen. Besonders die Ausländer (FORDYCE, GIVAN, WHITE und VEEDER) treten für diese Prophylaxe

ein, andere aber wieder individualisieren in dieser Frage. Die Behandlung des Vaters ist natürlich ebenfalls wichtig. Vorher geborene gesunde Kinder sind nicht ausschlaggebend für die Prognose der nachfolgenden. Die schwangere Frau eines syphilitischen Mannes soll stets behandelt werden, fordern besonders französische Autoren. PINARD hebt hervor, daß in diesen Fällen vor der Salvarsankur Leber, Niere und Nebenniere auf etwaige Insuffizienz zu prüfen sind. In Betracht kommt der Bilirubinspiegel im Serum nach MEULENGRACHT, die Funktionsprüfung der Nieren auf Konzentration und Verdünnung und die pharmakologische und physikalische Prüfung des vegetativen Nervensystems, hauptsächlich daraufhin, ob Sympathicotonie besteht oder der Sympathicotonus versagt. Der vagosympathische Gleichgewichtszustand ist nicht selten in der Schwangerschaft nach der Seite des versagenden sympathischen Tonus beeinflusst, die Neigung zu anaphylaktoidem Chok dadurch erhöht. Zu erwähnen ist, daß die Syphilis selbst durch Miterkrankung des vegetativen Nervensystems die Funktion des Sympathicus herabsetzen kann. DOHI bezieht die Leukomelanodermie auf diesen Umstand. GOUGEROT warnt vor der crise nitritoide utéro-placentaire, welche zu Abort führe. PINARD glaubt nicht an diesen Zusammenhang. Vielleicht ist auch die sogenannte Nierensperre der Schwangeren hiervon abhängig, die man besonders bei der kombinierten Behandlung berücksichtigen muß, da sie eine Disposition zu Erythemen gibt.

Mit der Geburt treten neue Behandlungsprobleme auf. Die florid-syphilitische Mutter ist nach normalem Wochenbett sofort zu behandeln. Sie muß stillen, auch wenn das Kind gesund zu sein scheint. Man muß nach E. HOFFMANN und W. PATSCHKE (1922) und nach Verfassers Ansicht das Kind einer florid-syphilitischen Mutter als krank ansehen. Wenn gestillt wird, so ist die Milch bei Salvarsanbehandlung der Mutter nach TAEGE und DUHOT (1910) von heilemdem Einfluß. EHRLICH erklärte dies so, daß die Milch Antitoxine enthält, die als eine Reaktion des Körpers auf den Untergang zahlloser Spirochäten gebildet werden. Diese mehrmals am Tage mit der Milch zugeführten Antikörper unterstützen die Heilung. Auch die direkte Salvarsanübertragung durch die Milch kommt in Betracht und wird von BERING (Handbuch KOLLE und ZIELER) als Vorbehandlung des Säuglings in Betracht gezogen. Er gibt zu diesem Zweck der Mutter täglich 1 oder 2 kleine Dosen Salvarsan. Bei *Behandlung der Säuglinge* ist der Verdauungstractus mit Medikamenten zu verschonen, da seine Intaktheit für die Aufzucht benötigt wird. Die Injektionstherapie gestattet dies vollkommen. Hg per os sollte nie mehr gegeben werden. Salvarsan und Bismut werden gut vertragen. Todesfälle, die früher nach der ersten Hg-Dosis, besonders nach Kalomel, beobachtet worden sind und auf die Masse der freiwerdenden Endotoxine bezogen wurden, sind nach meiner Erfahrung nicht mehr vorgekommen, seit man Bismut und Salvarsan anwendet.

Die verschiedenen Altersstufen und ihre physiologischen Unterschiede verändern also die Disposition. Die endokrinen Änderungen der *Pubertät* haben Einfluß auf die kongenitale Lues in der Spätlatenz: die Spirochäten werden reaktiviert und bilden nach jahrelanger Latenz Rezidive in Form von Keratitis, Nervenlues und Psychosen (ZABRISKIE, zit. bei HÜBNER).

Weiter muß nun von den durch fehlerhafte Lebensweise, Krankheiten, Ko-infektionen und Intoxikationen erworbenen Dispositionen die Rede sein. Die *Lebensweise* hat zweifellos auf den Verlauf der Krankheit Einfluß und bedarf der Beachtung durch den Arzt. Schon E. FOURNIER hat aus seiner reichen Erfahrung darauf hingewiesen, daß die physische, intellektuelle und mondäne Überanstrengung und vor allem ihre Kombination mit der sexuellen zu schwerem Verlauf der Syphilis prädestiniert. „Le surmené de la vie mondaine, le viveur,

le noceur, le fétard est un prédestiné par excellence au tertiarisme nerveux.“ Zur surmenage vénérien erwähnt er 6 Fälle, die in den Flitterwochen bis zum 3. Monat nach der Hochzeit an cerebraler Syphilis epileptiform und apoplektiform erkrankten. Auch Verfasser erinnert sich eines solchen Patienten, der seine Hochzeitsreise mit Bergbesteigungen verband und auf einer Alpenhütte eine schwere Hirnsyphilis bekam.

Die funktionelle Beanspruchung spielt neben der Infektion eine starke Rolle und bestätigt EDINGERS Aufbrauchstheorie. Für die erheblich stärkere Erkrankung an Aortitis bei den Männern (66⁰/₀) gegenüber den Frauen (34⁰/₀ nach LENZ) zieht auch ROMBERG diese heran. Die Laufbahn der Sportgrößen und Athleten wird meistens durch die Syphilis auf diesem Wege vernichtet. Vermeidung schwerer körperlicher Arbeit, z. B. Radleranstrengung, gehört zur Hygiene der Syphilitischen. Den Arrhythmien im frühen, sekundären Stadium als Warnungszeichen ist Beachtung zu schenken. Auch des Ausbruchs ataktischer Erscheinungen, welche beginnende Tabiker nach angestrengten Märschen erfahren, sei in diesem Zusammenhang gedacht.

Aber auch die *depressiven Einflüsse* prädestinieren zu schwerem Verlauf: außer den Sorgen (FOURNIER: embarras de la vie, bourse, courses et baccarat) die Unterernährung, schlechte Wohnung und der Schmutz. Die Unsauberkeit bei Frauen, verbunden mit stinkenden Sekreten und Mischinfektionen, führt häufig zu Papelwucherungen, wie man sie bei Männern nur sehr selten sieht. Die Rupia wurde schon von TARNOWSKY als ein Produkt von Syphilis und Schmutzinfektion angesehen. Neuerdings meint auch REITH FRASER, daß sie aus gleichem Grunde bei den unsauberen und schwitzenden Negeren häufiger vorkommt als bei den Weißen.

Der Einfluß des *Hungers* auf den Verlauf der Syphilis wird durch eine Beobachtung von PIRLIK auf der Halbinsel Krim in den Jahren 1921—22 beleuchtet. Die Verkürzung der ersten Inkubation auf 2 Wochen, das Ausbleiben der Sklerose in 5⁰/₀ der Fälle, Rezidive in Form gigantischer Papeln am Orte des Primäraffekts, Verkürzung der zweiten Inkubation auf 2 Wochen, hämorrhagisch-pustulöse Sekundärformen und starke Pigmentationen sind die Erscheinungen, die der Hunger macht, und die durch Verlust der Antikörperbildung und Schädigung des endokrinen Systems zu erklären sind. Auffallend gingen mit Nachlaß der schlimmsten Hungerzeit die pustulösen Formen von 37⁰/₀ im Jahre 1922 auf 3⁰/₀ im Jahre 1923 und der Leukoderme von 70⁰/₀ im Jahre 1922 auf 16⁰/₀ im Jahre 1923 zurück. Auch OPPENHEIM hat bei Hungerzustand den beschleunigten Ausbruch des sekundären Stadiums festgestellt. EHRMANN erklärt die Malignität bei Kachektischen mit einer minder ausgebildeten Fähigkeit der Zellen zur Phagocytose. Die Wichtigkeit einer kräftigen Ernährung und einer hygienischen Lebensführung, die für Nervenschonung, regelmäßigen Schlaf und Reinlichkeit sorgt, erhellt aus dem Gesagten.

Lokale Dispositionsänderungen werden durch Traumen veranlaßt und werden nicht selten loci minoris resistentiae für den Angriff der Spirochäten oder Anlaß für tertiäre Umstimmung des Gewebes. Ein häufiges Beispiel sind die Varicen an den Unterschenkeln, besonders der Frauen. Die harten Knoten reizen dauernd die Gewebe und stören die Ernährung der Haut, des Unterhautzellgewebes und nicht selten des Periostes und wirken so vorbereitend und erhaltend auf gummatöse Infiltrate. Verbrennungsnarben, Frakturen, Kontusionen, gerade an den Unterschenkeln, provozieren in gleicher Weise tertiäre Rückfälle. Die Erkennung und richtige Behandlung derselben kann Zeit und Leiden ersparen.

Dem Zustande der Organe, besonders der Ausscheidungsorgane, Leber, Niere und Darm, ferner der Blutdrüsen und auch der Haut ist die sorgfältigste Aufmerksamkeit zu widmen. Aus ihrer normalen Funktion ergibt sich die

Verträglichkeit maximaler Kuren. Dagegen modifiziert ihre Krankheitsbereitschaft die Syphilisbehandlung in mannigfacher Weise und darf deshalb nicht übersehen werden. Die Prüfung der *Blutdrüsenfunktion* ist allerdings eine schwierige. Ihre Durchführung bleibt spezieller Forschung vorbehalten. Manches Rätsel ist noch zu lösen. Krankhafte Zustände wie Status thymolymphticus und Erkrankung des chromaffinen Systems, die bei der Sektion nachzuweisen sind, können klinisch nicht diagnostiziert werden. Andererseits weisen Stoffwechselstörungen, Versagen des Sympathikotonus, Gewichtsabnahme, starke Pigmentation und Neigung zu Nekrose auf endokrine Störungen hin. Bei Hinfälligkeit und plötzlichem Tode der kongenital-syphilitischen Neugeborenen ist an Nebennierenerkrankung zu denken. Thyreoiditis syphilitica wurde in allen Stadien beobachtet. Primäre toxische Nekrose sieht man an den Nebennieren (HAUPTMANN) und an der Hypophyse (M. P. SCHMIDT, zit. nach JACOB). Die späteren Stadien erkennen wir an den Ausfallskrankheiten, z. B. Athyreose und hypophysärer Kachexie und Dystrophia adiposo-genitalis, die Folgen der syphilitischen Blutdrüsenkrankung und meist durch spezifische Behandlung nicht mehr zu beeinflussen sind. Der Lebensnerv, d. h. Endokrinie, zusammen mit vegetativem Nervensystem, beherrscht die Ernährung, den Stoffwechsel und den Widerstand der Zellen. Von ihm hängt die Organismusmitwirkung bei der Bekämpfung der Spirochäten und auf den Verlauf der Krankheit ab.

Sind *Leber- oder Nierenerkrankungen* bei einem Syphilitischen vorhanden, so ist natürlich die Klärung ihrer Ätiologie von größter Wichtigkeit. Die syphilitische Genese bestimmt unsere Therapie anders als die nichtsyphilitische. Im ersten Fall müssen die antisyphilitischen Mittel nach ihrer Heilkraft und toxischen Nebenwirkung ausgewertet werden, im zweiten Fall ist die Frage zu beantworten: „Welches Leiden bedarf der ersten Berücksichtigung, die Syphilis oder das Organleiden?“

Der Icterus praecox, der vor der Roseola, ja während der ersten Inkubation schon auftreten kann (BUSCHKE), ist seit langer Zeit bekannt. Er beruht nach BUSCHKE und MICHAEL auf einer durch die Spirochätentoxine verursachten Hepatitis. Eine Schädigung der Leber in der leichtesten Form, die noch nicht zu Ikterus führt, ist in 15% der Frühsyphilis durch die Bilirubinprobe im Serum nach HIJMANS VAN DEN BERGH nachweisbar. Die Syphilis macht also an sich eine Krankheitsbereitschaft der Leber. Die schwerste Form der parenchymatösen Schädigung ist die akute gelbe Leberatrophie. Auf ihre syphilitische Ätiologie haben zuerst ENGEL-REIMERS hingewiesen, später UMBER und HERXHEIMER (1923). Im Kriege und nachher traten gehäufte Ikteruserkrankungen bei Syphilitikern, auch bei den mit Salvarsan Behandelten, auf. Man beschuldigte das letztere in vielen Fällen als wesentlichen Faktor, besonders bei dem einige Monate nach Schluß einer Salvarsanbehandlung auftretenden Spätikterus, zuerst REHDER und BECKMANN (1917), dann u. a. auch ZIMMERN an der Hand des Marinematerials. Für die Behandlung entsprang daraus die schwerwiegende Frage, ob wirklich dem Salvarsan diese leberfeindliche Wirkung zukommt und ob Salvarsan weiter gegeben werden dürfte, ferner ob syphilitischer oder sonst ein andersartiger Ikterus oder eine kombinierte Schädigung vorliegt. Es liegt eine große Literatur darüber vor, für und gegen Salvarsan und über Leberfunktionsprüfungen. Schließlich wird doch vielfach die Syphilis als das allein auslösende Moment des Spätikterus betrachtet (STÜMPKE, FRIEDMANN, PULVERMACHER, HERXHEIMER, ZIELER, KLÖPPEL).

Aus den Erfahrungen dieser Zeit lernten wir, daß akzidentelle Hilfsursachen die Krankheitsbereitschaft der Leber erhöhen: Unterernährung, schwer verdauliche und einseitige Gemüsekost (JAKOBSON und SKLARZ), Darminfektionen

mit sekundärer Infektion der Gallenwege, Ruhr, Typhus, aber auch Schwangerschaft und Wochenbett. CITRON (Handbuch KRAUS und BRUGSCH) nimmt eine Autolyse des Leberparenchyms durch Toxine an. Wir lernten aber auch, daß bei akuter gelber Leberatrophie nicht immer die Flinte ins Korn geworfen werden soll, sondern daß einige Fälle durch eine spezifische Therapie geheilt wurden, so der Fall von BUSCHKE und LANGER mit Kalomel, der von UMBER mit einer Dosis Salvarsan 0,4.

Was den Salvarsaneinfluß auf eine Ikteruserkrankung betrifft, so kann nur eine Provokation im Frühstadium (KLOEPEL), die eine Salvarsanweiterbehandlung verlangt, oder bei Spätikterus ein Monorezidiv (Hepatorezidiv MILLIANS), welches Folge einer ungenügenden Salvarsanbehandlung ist, in Frage kommen. In beiden Fällen ist sie syphilogen, vorausgesetzt, daß es sich um tadellose Salvarsanpräparate gehandelt hat. In den seltenen Fällen, wo Ikterus im Anschluß an schwere Salvarsandermatitis auftritt und sich manchmal auch noch ausgesprochene Polyneuritis findet, liegt Arsenvergiftung vor.

Die Behandlung eines Ikterus verlangt Schonung der Leber, die in der Praxis in den Vordergrund zu stellen ist, d. h. Diät wie bei katarrhalischem Ikterus und reichliche Flüssigkeitszufuhr. Auf diesen Wegen stellt man fest, ob die Affektion spontan zurückgeht, und wenn das noch nach 10—12 Tagen nicht der Fall ist, so geht man zur spezifischen Therapie über. BUSCHKE empfiehlt Kalomel, JADASSOHN Novasurol; denn Hg ist für die Leber schonender als Salvarsan, welches in der Leber relativ mehr als in anderen Organen gespeichert wird. Kalomel ist überdies seit alter Zeit bei Leberleiden renommirt. WECHSELMANN und HOHORST (1921) empfehlen die Bilirubinbestimmung im Serum als wichtig bei der Salvarsanbehandlung Syphilitischer, weil eine starke Steigerung eine Warnung ist und vorsichtige Dosen gebietet. WOLF (Wien 1924) fand, daß Salvarsan die Bilirubinämie steigern kann, daß sich danach aber nicht notwendig ein Ikterus entwickelt, und daß dieser Nachweis kein hinreichender Grund ist, die Kur zu unterbrechen. ZIEGLER bestätigte wie KLOEPEL, daß die unbehandelte Syphilis eine durch Urobilinurie und erhöhten Bilirubin Spiegel im Blut erkennbare Leberschädigung bewirkt, daß im Laufe der Behandlung diese anfänglich sich steigert und dann zur Norm abfällt, ferner, daß Salvarsan in den üblichen Dosen bei nicht syphilitischen Kranken nie den Bilirubinspiegel erhöht oder Urobilinurie erzeugt. So ist es in erster Linie die Syphilis selbst, welche die Leber schädigt und für das Salvarsan unter Umständen einen Locus minoris resistentiae schafft. Interessant ist, daß das Hg vor etwa 70 Jahren von LEBERT beschuldigt wurde, Ikterus bei Syphilis zu machen.

Aus der Ikterusdiskussion sind also wichtige Gesichtspunkte für die Beachtlichkeit der Leberfunktion und die Auswahl unserer Mittel gewonnen worden.

Bei den Nierenkomplikationen liegen die Verhältnisse ähnlich. Wir haben von syphilitischen Nierenerkrankungen die leichten Albuminurien im unbehandelten sekundären Frühstadium, die schwereren und selteneren Nephritiden mit hohem Eiweißgehalt, Oligurie und schwerem Krankheitsbilde, die noch selteneren Nephrosen mit Lipoidsediment, die gummatöse Niere und schließlich auch die Nephrosklerose, welche bei Ausschluß von Arteriosklerose bei Syphilitikern unter 45 Jahren als metasymphilitisch anzusehen ist (STITTMANN, FAHR, VOLHARD). Wir haben ferner Nierenreizung nach den antisymphilitischen Mitteln, besonders bei Kalomel- oder Ol. cin.-Depots. Wir haben schließlich zu berücksichtigen, daß, wenn ein Nierenkranker eine Syphilis erwirbt, die Wahl der Mittel besondere Rücksichten auf dieses kranke Organ erheischt. Die Differentialdiagnose zwischen syphilitischen und nicht syphilitischen Nierenkrankheiten ist in frischen Fällen und bei der gummatösen Form leicht, namentlich führt die Therapie rasch zur Entscheidung. In beiden Fällen

stehen von den spezifischen Mitteln Salvarsan und Jod in erster Reihe, weil beide rasch ausgeschieden und von der Niere gut vertragen werden. Mit Hg und Bi wird man warten müssen, bis die Funktion normal ist. Dann kommen Injektionen und lösliche Präparate in Betracht, da sie keine Depots hinterlassen und jeden Tag ausgesetzt werden können. Von jeder kombinierten Behandlung ist abzuraten. In diagnostisch schwierigen Fällen ist vorsichtig zu berücksichtigen, welche Krankheit in erster Linie Behandlung verlangt: eine Spätluës ohne lebensgefährliche Symptome tritt hinter einer schweren, unspezifischen Nierenerkrankung zurück. Eine Frühluës mit kontagiösen Symptomen bei einer nicht syphilitischen Nephritis wird mit kleinen Salvarsandosin behandelt. Das Jod kommt bei der Nephrosklerose in Betracht, doch empfiehlt SITTMANN auch hier nur kleine Dosen, da die Ausscheidung hierbei häufig verzögert ist. Das Novasurol soll bei Nephritikern nicht gegeben werden. Es ist als harntreibendes Mittel bei kardialen oder extrarenalen Ödemen angezeigt.

Der Zustand von Leber, Darm und Nieren ist also bei der Behandlung zu erforschen. Maximale, kombinierte Kuren setzen unbedingt gesunde Leber und Nieren voraus. Die Erhebung der Anamnese muß darauf Rücksicht nehmen.

Die *Haut* ist zweifellos bei manchen Leuten, die ich im Sinne VAN LEUWENS als allergische bezeichnen will, mehr krankheitsbereit als bei anderen. Das sind Menschen mit vermehrter Durchgängigkeit der Haut- und Schleimhautzellen, vielleicht aller Zellen, denen außerdem ein Schutzmechanismus gegenüber abnormen idiosynkrasischen Wirkungen von Medikamenten fehlt. In erster Linie würden Asthmatiker und Heuschnupfenkranke, in zweiter Linie alle, die in ihrer Vorgeschichte Überempfindlichkeitserkrankungen der Haut angeben, mit Vorsicht und dauernder Beobachtung der Haut zu behandeln sein. Verfasser hat bei solchen Menschen eine Disposition zu Salvarsanerythemen gefunden.

Nicht selten werden *Stoffwechselstörungen* mit Syphilis, namentlich visceraler, konkurrieren, so Gicht und Diabetes mit ihrer Neigung zu Arteriosklerose und Schrumpfniere. Die Rücksicht auf die Gefäße und auf die Ausscheidung durch die Nieren wird die mildesten Kuren, wenn antisiphilitisch behandelt werden muß, zur Pflicht machen müssen. Immer wird zu erwägen sein, welches Leiden in erster Linie therapeutisch anzugreifen ist. Asymptomatische latente Lues bei Gichtikern und Diabetikern ist nicht spezifisch zu behandeln. Die diätetische Behandlung wird am besten die Widerstandskraft des Organismus bewahren. Höchstens von Jod kann Gebrauch gemacht werden. Ist Verdacht auf syphilitische Genese des Diabetes durch Vorgeschichte und Begleitsymptome gerechtfertigt, so wird eine spezifische Behandlung ohne Diätänderung bald Besserung bringen und die Diagnose bestätigen. Im tertiären Stadium ist die Aussicht schlechter als im Frühstadium. Das gleichzeitige Vorhandensein von cerebralen Symptomen erleichtert die Diagnose und gibt der Therapie Richtung.

Die Fettleibigkeit begegnet uns öfter bei Spätsyphilitikern. Ihre diätetische Behandlung und die Wasserentziehung in Form von Schwitz- und Durstkuren erleichtern die Arbeit des Herzens, steigern den Stoffwechsel und erhöhen die Widerstandskraft des Körpers. Die SCHROTHSchen Kuren der nichtärztlichen Berater feiern hier ihre Triumphe. Eine entsprechende Änderung der Lebensweise ist das erste in der Behandlung, ehe Medikamente gegeben werden. Von letzteren sei an das Novasurol zur Bekämpfung der Wasseraufschwemmung des Fettgewebes erinnert.

Der Einfluß von *neben der Syphilis bestehenden Infektionen* geht noch weiter als oben angedeutet. Nach LOEWY, der die gegenseitige Beeinflussung innerer Krankheiten einem eingehenden Studium unterworfen hat, reagiert ein erkrankter Körper gegen eine neu hinzutretende Infektion in verschiedener Weise, je nachdem die Widerstandskräfte des Körpers durch dieselbe herabgesetzt oder neue Abwehrkräfte ausgelöst werden. Latente Keime können bei einer andersartigen Infektion durch Neuauftreten artfremder Eiweißkörper aktiviert werden, wieder in die Blutbahn gelangen und wieder pathogen werden, wie Tuberkulose bei Masern. Auch können zwei Infektionskrankheiten ihre Wirkung addieren, ähnlich wie ungeeignete und zu häufige Proteinkörperzufuhr Kachexie erzeugen kann. Aber eine Krankheit kann auch zum Schwinden gebracht werden dadurch, daß durch Erhöhung der Schutzkräfte und Veränderung der Abwehrmaßnahmen, z. B. durch Hyperämie, eine wirkliche Heilung erfolgt. Das Erysipel, welches Gummata heilt, wurde deshalb schon früher von französischen Autoren mit dem Adjektiv „salutaire“ belegt. PILCZ und MATTAUSCHEK haben die günstige Beeinflussung des Syphilisverlaufs, was Paralyseverhütung betrifft, durch fieberhafte Koinfektion im Frühstadium gefunden. Der Einfluß einer generalisierten Dermatitid, die meist mit Fieber einhergeht und Eiweißabbauprodukte in die

Zirkulation abgibt, ist hier zu erwähnen. Die Syphilis des frühen Stadiums wird durch eine solche meist günstig beeinflusst, während die Haut selbst an Widerstandskraft gegen Eiterkokken einbüßt. Die positive Wa.R. wird nicht selten während eines Erythems negativ. Auch eine akute Angina mit 3—5 tägigem Fieber hat diese Wirkung. Das Umgekehrte, die Reaktivierung einer negativen Wa.R., wird aber ebenfalls beobachtet und ist ein Zeichen, daß das Gewebe von neuem auf einen alten Herd reagiert. KYRLE hat daher das scheinbar spontane Umschlagen der Wa.R. nach beiden Seiten während der Latenz durch den Einfluß von Koinfektionen erklärt.

Während wir die Impfmalaria mit günstigem Erfolg anwenden, so steht die *Anopheles-Malaria* in einem anderen Verhältnis zur Syphilis. Die erstere ist mehr ein Reizmittel, die letztere entwickelt die größere Giftdosis und lähmt die Zellen. Schon FOURNIER hat den deletären Einfluß auf die Syphilis hervorgehoben: Von 59 Fällen, die meist aus den Kolonien Syphilis und Malaria mitgebracht hatten, erlitten 37 schwere tertiäre Formen, die zum Teil schnell zum Tode führten. Während des Krieges sind Malaria-Syphiliskranke durch ihren schweren Verlauf aufgefallen. ZIELER erwähnt, daß bei einer Reihe von Fällen nicht erkannter Malaria, besonders tropica, im Verlauf der Syphiliserkrankung akute gelbe Leberatrophie eingetreten sei. Eine eigenartige Beobachtung von LABASTIE besagt, daß Leute mit Lues und Tuberkulose seltener und leichter an Malaria erkrankten als andere. Er vermutet in der stets starken Hyperleukocytose den günstigen Umstand. MILIAN hat eine andere Deutung: Nach ihm übt das Salvarsan einen Reiz auf die Unmasse von Keimen, die im Körper schlafen, aus. Diese provozierende Wirkung bezeichnet er als Biotropismus und erklärt so die Malariaprovokation, die manchmal zu Koma und Exitus führt. Er zählt ferner Provokationen folgender Mikrobenkrankheiten auf: Furunculose, von Krankheiten mit unsichtbarem Virus: Herpes und Herpes zoster, von Krankheiten mit unbekanntem Mikroben: Lichen ruber, Pityriasis rosea und Psoriasis. Da manche Salvarsanerytheme mit einer Angina beginnen, so fallen auch diese Komplikationen nach MILIANs weit ausgedehntem Schema unter den provozierten Mikrobismus. DUJARDIN glaubt, daß die syphilitische Allergie eine Sensibilisation sei, welche niemals streng spezifisch bleibt, sondern auch eine Hypersensibilität gegen andere Mikroben nach sich zieht, andererseits auch durch interkurrente Mikrobeninfektionen beeinflusst werden kann. Er teilt also nicht die Ansicht MILIANs.

Von den Amerikanern OTIS WAR, LEON COWN und anderen wird viel Wert auf die latenten Infektionsherde der Tonsillen, Zähne, des Zahnfaches, der Nebenhöhlen usw. gelegt. Sie sollen die Aktivität der Zellen schwächen und den Erfolg der antisiphilitischen Kuren hemmen. Im besonderen wird die hartnäckige Positivität der Wa.R. auf Konto dieser Komplikationen gesetzt. TRIMBLE teilt drei Fälle von hartnäckiger positiver Wa.R. und Rezidiven mit, welche trotz ausgiebiger Behandlung nicht schwanden und erst nach Aufdeckung und Beseitigung der nebenher bestehenden Erkrankungen heilten. Im ersten Fall wurden 4 Zähne mit Wurzelgranulom beseitigt, im zweiten Fall handelte es sich um Tonsillektomie, im dritten Fall heilte eine syphilitische Zungengeschwulst erst nach der Behandlung der Subacidität.

Eine häufige Koinzidenz ist die von *Tuberkulose* und Syphilis. Während von älteren Autoren (RINDFLEISCH) behauptet wurde, daß die Syphilis auf Tuberkulose durch Anregung von Bindegewebsneubildung heilend wirkt, haben die Kliniker J. NEUMANN und E. FINGER hervorgehoben, daß die Tuberkulose bei gleichzeitiger frischer Syphilis sich rasch zum Schlimmeren zu wenden pflege. So kann eine Drüsentuberkulose zum Aufflammen gebracht werden, und in einigen Fällen ist im Anschluß daran Verkäsung und Tod erfolgt (PATOIR, ETIENNE, zit. bei JADASSOHN). Auch der Verlauf der Syphilis kann durch Tuberkulose verschlechtert werden (BUSCHKE), während wiederum LANDSBERGER keinen solchen Einfluß konstatieren konnte. Die Verschiedenheit dieser Beobachtungen erklärt sich durch die Konstitutionsverschiedenheit der Kranken.

R. F. WEISS fand, daß die kongenitale Syphilis zur Tuberkulose disponiere, während SCHERBER in Wien keinen ungewöhnlich hohen Prozentsatz von Tuberkulösen unter den Kongenitalsyphilitischen fand. Dagegen beobachtete er, daß Tuberkulose bei erworbener Syphilis nach dem ersten Exanthem um sich greift, im weiteren Verlauf einer Anzahl der Fälle in den Vordergrund tritt und in kurzer Zeit zum Tode führt, während die Syphilis keine weiteren Erscheinungen macht und die Wa.R. zeitig negativ wird, beides ohne besonders starke spezifische Therapie. SCHERBER beobachtete auch, daß die Tuberkulösen vor einer Syphilis des Zentralnervensystems mehr geschützt zu sein scheinen

als die Nichttuberkulösen und zieht die Fieberzustände und die günstige Beeinflussung frischer Syphilis durch Alttuberkulin (M. BIACH 1915) zur Erklärung heran. Die Zunahme der Tuberkulose wird vielfach der energischen spezifischen Therapie zur Last gelegt (BERING, TIÈCHE, ZEHNER). Vor allem muß vor Hg gewarnt werden, welches durch Störung der Verdauungsorgane den Appetit verschlechtert und Körpergewichtsabnahme bewirkt. Bei Injektion ölicher Suspensionen kann trotz aller Vorsicht einmal eine Lungenembolie eintreten und bei bestehender Lungentuberkulose zu miliarer Tuberkulose führen (eigene Beobachtung). Zweifellos ist meines Erachtens die reine Salvarsanbehandlung der Syphilis bei Lungentuberkulose angezeigt, wenn auch einzelne (BOWMANN, SCHLOSSBERGER im Handbuch KOLLE und ZIELER) davor warnen. In allen Fällen ist ein besonderes Gewicht auf die hygienisch-diätetische Behandlung der tuberkulösen Syphilitiker zu legen.

Nicht unerwähnt sei, daß die Lungensyphilis häufig zunächst für Tuberkulose gehalten und in diesen Fällen die rechtzeitige spezifische Behandlung versäumt wird. Die genaueste Untersuchung mit allen Hilfsmitteln ist daher vor jeder Behandlung am Platze, um eine bestehende Lungentuberkulose zu erkennen und um eine syphilitische Lungenerkrankung nicht zu übersehen.

Von anderen Koinfektionen interessiert noch die Schutzpockenimpfung, da sie von DARASZKIEWICZ und SALOMON (Buenos Ayres) als disponierend für die Paralyse bezeichnet worden ist. Zunächst haben jedoch die Ausführungen von PLAUT und JAHNEL diese Annahme teils aus ethnologisch-statistischen Gründen, teils aus Gründen der Immunitätswissenschaft als irrig erwiesen. Während SALOMON glaubt, daß durch die Vaccination ein Zustand der Hautallergie eintrete, der sich unspezifisch auch bei der allgemeinen Aussaat der Syphilis-spirochäten geltend mache und damit die Ausbildung der Syphilisallergie erschwere, stellen PLAUT und JAHNEL fest, daß die Vaccineumstimmung völlig spezifisch sei und nicht vor Exanthemen anderer Art schütze, nicht einmal vor Varicellen und Fleckfieber, die der Variola biologisch nahestehen.

Auch *Intoxikationen* beeinflussen den Verlauf der Syphilis und müssen bei der Behandlung beachtet werden. Der Alkoholismus wird schon von E. FOURNIER beschuldigt, Tertiarismus hervorzurufen und die Syphilis des Zentralnervensystems zu fördern, außerdem in der Leber einen locus minoris resistentiae zu schaffen. Von 57 Fällen FOURNIERS erkrankten 29 an Lues des Zentralnervensystems, darunter 20 an cerebraler Lues. Andere Fälle dieser Art erlitten mit kurzen Pausen eine Kette von Nachschüben (Syphilis en forme dite à jet continu). Verfasser beobachtete 1913, wie ein Neurorezidiv durch einen Alkoholexzess hervorgerufen wurde. Der Kranke hatte von März bis 24. Mai wegen frischer sekundärer Syphilis zweimal Salvarsan und 1 g Ol. cin. erhalten. Am 9. Juni trank er 12 Glas Bier, am 11. erlitt er mehrere kleine Anfälle („es war mir, als wenn ich einschlief“) und blieb schließlich auf der Straße bewußtlos liegen. MULDER beobachtete auf Java, daß Alkohol- und Opiummißbrauch die Anfälligkeit der Organe gegenüber der Lues steigere.

HÜBNER beschuldigt den übermäßigen Nicotinguß, besonders der Zigarettenraucher, daß er die Abwehrfunktionen des Körpers lähme, und beweist diese Behauptung durch Vergleich von syphilitischen Krankenhaus- und Gefängnisinsassen. Auch O. SALOMON betont diesen Umstand, indem er besonders die Alteration der Gefäße und des Nervensystems durch das Nikotin hervorhebt.

Die Beeinflussung des Krankheitsverlaufs und der Behandlung durch die Konstitution und Disposition erweist sich somit vielseitig und oft eingreifend nach der günstigen und auch nach der ungünstigen Seite.

Die Frage der *therapieresistenten Fälle* hat viel Literatur hervorgebracht, ist aber zurzeit dahin entschieden, daß sie nicht auf einer Resistenz der Spirochäten, sondern auf Versagen des Organismus beruht. Man unterscheidet refraktäre Fälle, welche während der Behandlung schlimmer werden oder kurz nach der Behandlung Rezidive hervorbringen. Als „réaction de résistance“

bezeichnen GOUGEROT und FERNET die Vergrößerung syphilitischer Effloreszenzen im Anschluß an jede Salvarsandosierung. In engerem Sinne resistent nennt M. JESSNER diejenigen Fälle, wo Salvarsan von Beginn an nicht wirkt. Er will hierbei salvarsanfeste Stämme schon bei der Infektion anerkannt wissen, während andere, z. B. SILBERSTEIN, eine allmählich im Verlauf der Salvarsanbehandlung entstehende Resistenz annehmen. Durch die Analogie zu arsenfesten Trypanosomen-Stämmen, welche weitergezüchtet werden konnten, kam man zur Annahme einer gleichen Eigenschaft bei der *Spirochaeta pallida*. Dagegen sprechen aber die von LUTZ, FELKE, LÖWENFELD u. a. beobachteten Partnerfälle, bei denen mehrere mit gleichem Syphilisvirus infizierte Fälle verschieden verliefen und durchaus nicht alle resistent waren. Schon FINGER (1912) kritisierte die Ansicht von der Hg-Festigkeit als eine „Mode“. Die Vererbbarkeit müßte man nach 500jähriger Quecksilberbehandlung der Syphilis wohl bemerkt haben. Es müßte eigentlich nur mehr Hg-feste Stämme geben. In Wahrheit ist aber die Hg-Behandlung recht befriedigend gewesen. Gegen die Hg-Festigkeit wird von F. LESSER und KRAKAUER angeführt, daß Hg überhaupt nicht die Spirochäten angreift. LUTZ kam schon 1920 zu dem Schlusse, daß das Refraktär- und Resistentbleiben im Organismus des Patienten begründet ist, der das Salvarsan nicht in eine avide Form umzuwandeln vermag. Die Abschwächung der Immunität durch das Salvarsan wird von BUSCHKE in den Vordergrund gestellt. MORGENROT will nicht entscheiden, welchen Anteil daran die Wechselbeziehung zwischen Wirt und Parasiten oder Wirt und Heilmittel trägt.

Übrigens sind die Fälle von Resistenz selten, so selten, daß E. HOFFMANN auf dem Kongreß in München 1923 sagen konnte, daß ihm eine absolute Resistenz gegen Salvarsan noch nicht vorgekommen sei.

Für die Behandlung ist in solchen Fällen die Auswahl der zur Verfügung stehenden Antisyphilitica und Reizmittel günstig. Man kann z. B. mit Bi oft erreichen, was mit Salvarsan nicht erreicht wurde. Man kann eine Zittmann-Kur einlegen (GALEWSKY) und danach mit spezifischen Mitteln etwas erreichen, ja, in manchen Fällen bringt mit der Zeit der Organismus allein die nötige Umstimmung fertig. Das hat dem Verfasser ein Fall bewiesen, der hartnäckig wuchernde Papeln auf der Lippe und auf dem Kopf hatte und durch anderthalb Jahre jeder Behandlung trotzte. Der Kranke ging ungeheilt ab, trieb sich einige Monate vagabundierend herum und wurde dann in einer anderen Stadt glatt geheilt. MORAWETZ, TREYPEL und LEVI machten bei vorher Hg-refraktären Luesfällen die Erfahrung, daß nach einer an sich ebenfalls unwirksamen Salvarsantherapie nunmehr das Hg günstig wirkte. Sie halten deshalb in refraktären Fällen einen wiederholten Versuch mit beiden Mitteln für zweckmäßig (zit. nach Handbuch KOLLE und ZIELER). GOUGEROT greift bei resistenten Fällen auch zu den ungewöhnlichen Mitteln Vanadium, Uranium und Zink. In vielen Fällen aber, die für refraktär erklärt werden, ist die vorausgegangene Behandlung einfach zu schwach gewesen. Damit kann die Resistenzfrage abgeschlossen werden.

Eine Schwierigkeit, die sich der Behandlung der Syphilis entgegensetzt, ist noch nicht erwähnt worden und durchkreuzt häufig unsere Pläne. Diese geht vom Kranken selbst aus. Er steht häufig unseren Bemühungen entgegen und macht in der Praxis alle ärztliche Weisheit zuschanden. Entweder ist er nicht intelligent genug, um die Schwere der Krankheit zu erfassen, oder er leidet im Frühstadium zu wenig daran, er ist zu bequem, er schämt sich, zum Arzt zu gehen, er fürchtet für seine Stellung, wenn er sich einer anderen Person, besonders einer Person von Bildung offenbart, oder er hat kein Geld. Deshalb ist die Aufklärung immer wieder als nötige, wichtige Ergänzung der Behandlung zu bezeichnen. Von Anfang an muß die *Mentalität des Kranken* bearbeitet werden. Er muß wissen, was er zu verantworten hat, besonders, wenn Heirat in Frage kommt, wo sich die Verantwortung auf eine weitere Person und weitere Generationen ausdehnt. Der Kranke muß über das

Ziel der Behandlung aufgeklärt werden und über alles, was er dabei an Unbequemlichkeiten mit in Kauf nehmen muß. Es muß gewissermaßen aus zwei Willen, die oft widerstreben, ein gemeinsamer Behandlungswille geformt werden. Der Kranke muß aus der Sorgfalt und Teilnahme des Arztes Vertrauen zu ihm schöpfen. Auch nach einer anderen Richtung bedarf die Psyche der Beachtung, indem ängstliche und übergewissenhafte Kranke vor Suicidien, die vielleicht jeder Syphilidologe in seiner Praxis erlebt hat, nach Möglichkeit zu bewahren sind.

Ein großer Vorteil ist es, wenn der *Syphiliskranke in einer ärztlichen Hand* bleibt, besonders einer fachärztlichen. Der Facharzt ist mit allen Eventualitäten mehr vertraut als der praktische Arzt, jedoch kann die Forderung nach fachärztlicher Behandlung nicht verallgemeinert werden, wie es BROCCO tut, denn auf dem Lande und in kleinen Städten muß es ohne Fachärzte auch gehen. Die bessere Ausbildung der Ärzte, die Beratung mit einem Facharzt über den Behandlungsplan müssen den Facharzt ersetzen. Eine planvolle und einheitliche Behandlung ist besonders bei Komplikationen nützlich, z. B. bei schlechter Konstitution, Tuberkulose oder chronischer Nephritis. Dann kann Arztwechsel verhängnisvoll werden. Widersprechende Ansichten und minderwertige Grundsätze treten zum Schaden des Kranken in Erscheinung. Jeder Syphiliskranke sollte von Anfang an eine *Behandlungskarte* in die Hand bekommen, auf welcher der erste und jeder nachfolgende Arzt Verlauf, Komplikationen und Behandlung zu notieren hat.

H. GOODMAN fordert die *Hospitalisation* als ersten Schritt der Behandlung und Prophylaxe, in Anbetracht der Tatsache, daß in New York von 30 allgemeinen Krankenhäusern nur 10 ansteckende Syphilis aufnehmen, während die meisten viscerale Spätluës aufnehmen, welche sogar bis 25% der Belegung ausmacht. A. NEISSER hat mehrfach betont, und tut es zuletzt in seinem Buch: „Die Geschlechtskrankheiten und ihre Bekämpfung“ (1916), daß Schaffung von Krankenhausabteilungen für Geschlechtskranke in allen größeren Krankenhäusern und von zahlreichen Ambulatorien unter Leitung von Fachärzten nötig ist, um eine leicht zugängliche, ausgiebige und ausreichende Behandlung zu erlangen, und daß alle Verhältnisse, welche den Aufenthalt im Krankenhaus dem Kranken unsympathisch erscheinen lassen, beseitigt, alles Schimpfliche vermieden und der Wunsch der Kranken nach Verschwiegenheit gefördert werden müsse.

Die Hospitalisation der frischen Syphilis ist für den einzelnen und die Gesamtheit bei weitem nötiger und nützlicher als die der Spätsyphilis, der visceralen oder latenten. Vieles ist bei ambulanter Behandlung der Durchschnittspatienten nicht durchzuführen, was im Krankenhaus ohne Schwierigkeit möglich ist: die wiederholten Serumreaktionen und Lumbalpunktionen, die Berücksichtigung des Liquors, die ganze Prophylaxe der Paralyse, Tabes und des Aneurysma, die große bis zur Sanierung durchzuführende Salvarsan-Malaria-Salvarsankur. Verfasser legt auch auf die Belehrung der Kranken im Krankenhaus, nicht nur durch den Arzt und Merkblätter, sondern durch Tatsachen, welche an den Schwerkranken erlebt werden, hohen Wert. Die hohen Kosten einer bis zur vollkommenen Sanierung von Serum und Liquor durchgeführten Kur der Frühsyphilis werden durch andernfalls nötige, wiederholte spätere Kuren und durch die Kosten des Siechtums sicher übertroffen. Das wird vielseitig betont. So empfiehlt JADASSOHN „die möglichst zahlreiche Aufnahme der frischen kontagiösen Fälle in die Hospitäler auf Kosten der Krankenkassen, Wohlfahrtsämter usw., Maßnahmen, welche, auch ohne daß sie zahlenmäßig nachweisbar sind, zur Vermeidung immer wachsender Ausgaben führen müssen“. Da aber auch die Krankenhauspatienten unserer weiteren Kontrolle entgehen, so sind ihnen *Merkblätter* mitzugeben, welche auf die wichtigen Punkte der Ansteckungsfähigkeit, der Rückfallsmöglichkeit und der fortgesetzten Behandlung

und Beobachtung aufmerksam machen. Weitere Kontrolle kann mit Hilfe der *Beratungsstellen* erreicht werden. Leider versagen dieser sozialhygienischen Einrichtung noch viele Ärzte und Fachärzte ihr Vertrauen und ihre Mitwirkung, weil sie sich benachteiligt glauben.

Weitgehende Forderungen an die *Einrichtungen von Geschlechtskrankenabteilungen* stellt FLESCH. Er fordert Einzelzimmer, wie sie FORD in Detroit in seinem Krankenhaus und BODELSCHWINGH in seinem „Heim für die Brüder von der Landstraße“ haben, und behagliche Gestaltung des im Interesse der Allgemeinheit erzwungenen Aufenthalts der Geschlechtskranken, welcher sich bei völligem Gesundheitsgefühl oft über Monate erstreckt. Heimgefühl, Selbstbesinnung, Befreiung Jugendlicher von der Gefahr ausgelerner Taugenichtse sollen erreicht und mit nutzbringender Beschäftigung, Unterhaltung und Spiel verbunden werden. Auch FLESCH glaubt, daß die aufgewandten Kosten sich durch die Vermeidung von Infektionen vielfach bezahlt machen. Diese Forderungen scheinen weitgehend. Sie werden jedoch bei Neubauten geprüft werden müssen. Ein großer Teil der Vorurteile, die noch vor 30 Jahren der Gleichstellung der Geschlechtskranken mit andersartigen Kranken entgegenstanden, ist überwunden. Die Neuzeit mit ihren Wohlfahrts- und Fürsorgebestrebungen ist den Forderungen FLESCHS günstig.

So fügen sich bei der Behandlung der Syphilis auch soziale und psychologische Richtlinien zu den medizinischen. Die Vielgestaltigkeit der Seuche, ihre Verbreitung, ihre Verkettung mit dem Triebleben, mit Lust und Not der Menschen erfordert vom Arzt Vielseitigkeit. Er muß nicht nur seine Medikamente und die *Vis medicatrix naturae* kennen, sondern auch die Welt, die Gesellschaft und die Menschen. Er muß ihren Anforderungen mit wissenschaftlicher Kritik ebenso wie mit Takt und Mitgefühl Rechnung tragen.

Literatur¹.

I. Allgemeine Vorbemerkungen.

BAUMGÄRTEL: Die staatlichen Bestimmungen über die Ausführung der Wa.R. München: Lehmann 1922. — BERGEL: (a) Die biologisch-klinische Bedeutung der Lymphocyten für die Syphilis und die Wa.R. Münch. med. Wochenschr. 1921. — (b) Die Syphilis im Lichte neuer experimenteller, biologischer und immuntherapeutischer Untersuchungen. Jena: Fischer 1925. (c) Die allergischen Zustände während des Syphilisverlaufes. Münch. med. Wochenschr. 1926. — BOAS: Ein Fall aktiver Syphilis und positiver Wa.R. 62 Jahre nach der Infektion. Acta dermato-venereol. 1922. — BRUHNS: (a) Die Heranziehung der Wa.R., Spinalpunktion und Cutanreaktion für die Behandlung der Spätsyphilis. Med. Klinik. 1916. (b) Wieviele Syphilitiker erkranken später an Aortitis? Med. Klinik. 1926. — DIND: Quelques remarques sur le traitement de la syphilis. Schweiz. med. Wochenschrift. 1923. — DREYFUS: Die Beschaffenheit des Liquor cerebrospinalis — das entscheidende Moment für Prognose und Therapie in den einzelnen Stadien der Syphilis des Nervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1920. — EHRMANN: Über die Beziehungen der Spirochaeta pallida zu den Lymph- und Blutbahnen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Bd. 44, H. 3. Jena: Fischer 1907. — EPSTEIN: Die für Syphilis charakteristischen Kolloidreaktionen im Blutserum und Liquor cerebrospinalis. Wien. klin. Wochenschr. 1926. — FLEISCHMANN: Luetinreaktion im Zusammenhang mit den Liquorveränderungen bei Frühsyphilis. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921. — FÖNNIS: Manifeste unbehandelte Syphilis mit negativer Wa.R. Dermatol. Zeitschr. 1916. — FORDYCE: Die Wichtigkeit der Erkennung und Behandlung der Neurosyphilis im Frühstadium der Infektion. Americ. Journ. of the med. sciences. 1921. — FUCHS: Über Spirochaeta pallida im Cervixkanal bei primärer und sekundärer Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1922. —

¹ Das Literaturverzeichnis wurde von Dr. MORITZ KRUSPE, Dresden zusammengestellt. Jede Arbeit ist im gesamten Verzeichnis nur *einmal* angeführt, und zwar in *dem* Teil, bei dem sie zuerst erwähnt wurde. 2. Nicht besonders angeführte Autoren sind nach dem Handbuch der Salvarsantherapie von KOLLE und ZIELER (Verlag: Urban u. Schwarzenberg 1924) zitiert worden. 3. Ausländische Autoren sind meist nach den Referaten im Zentralblatt benutzt.

GÄRTNER: Was lehrt die serologische Sonderstellung des Liquor cerebrospinalis für die Behandlung der Syphilis? *Dermatol. Zeitschr.* 1919. — GENNERICH: (a) Die Syphilis des Zentralnervensystems, ihre Ursachen und Behandlung. Berlin: Julius Springer 1921. (b) Die Behandlung der meningealen Syphilis. *Therapeut. Halbmonatsh.* 1921. — GOECKERMANN: The cure of syphilis. *Med. clin. of North America.* 1925. — GÜRICH: Syphilitische Organveränderungen unter dem Sektionsmaterial 1914—1924. *Münch. med. Wochenschr.* 1925. — GUSSMANN: Weitere Beiträge zur Pathogenese der Syphilisrezidive. *Monatsschr. f. prakt. Dermatol.* 1910. — HAUPTMANN: (a) Die Bedeutung des Liquorbefundes in den verschiedenen Stadien der Syphilis. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1921. (b) Wie können wir der Paralyse und Tabes vorbeugen? *Klin. Wochenschr.* 1926. — HECHT: Die Haut als Testobjekt. Wien: Julius Springer 1925. — HIGHMAN: Common sense in the treatment of syphilis. *Urol. a. cut. review* 1925. — JADASSOHN: Syphilidologische Beiträge. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1907. — JACOBSTAL: Zit. nach MEIROWSKY-PINKUS: Lehrbuch der Syphilis. Berlin: Julius Springer 1923. — KYRLE: (a) Lues gummosa und Liquorveränderungen. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1921. (b) Zelluläre Blutreaktion und individuelle Syphilisbehandlung. *Wien. klin. Wochenschr.* 1922. (c) Malariabehandlung der Syphilis. *Wien. klin. Wochenschr.* 1924. — LANG: Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1896. — LEREDDE: Au sujet de l'examen du liquide cephalo-rachidien chez les syphilitiques recents. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1925. — LESSER: (a) Zur quartären Syphilis des Zentralnervensystems. *Med. Klinik.* 1921. — (b) Die Selbstheilung der Syphilis. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1922. (c) Die Selbstheilung der Syphilis. *Med. Klinik.* 1922. — LEYBERG: Die Bewertung der Liquorbefunde bei inzipienter, exanthematischer, lokalrezidivierender und frühlatenter Syphilis. *Dermatol. Wochenschr.* 1923. — MUCH: Problem der Lipoidtherapie und Organreiztherapie. *Münch. med. Wochenschr.* 1924. — MULZER: (a): Kaninchenimpfungen zu diagnostischen Zwecken bei latenter Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1925. (b) Kann das Tierexperiment zur Diagnose der menschlichen Syphilis verwendet werden? *Münch. med. Wochenschr.* 1926. — NAST: Die Probleme der Liquorlues. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1921. — NEISSER: Die Geschlechtskrankheiten und ihre Bekämpfung. Berlin: Julius Springer 1916. — NONNE: Kongreßbericht der dtsh. dermatol. Ges. *Arch. f. Dermatol. und Syphilis.* 1922. — NOURNEY: zur Immunbiologie der Lues II. *Fortschr. d. Med.* 1922. — PALMER: Observations on syphilis with special reference to modern treatment. *Urol. a. cut. review.* 1926. — PAPPENHEIM: (a) Diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. *Wien. med. Wochenschr.* 1919. (b) Über die Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei der nichtnervösen Lues und über ihre prognostische Bedeutung. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1923. — PLAUT: Untersuchungen über die Sonderstellung des Nervensystems zur Spirochäteninfektion. *Münch. med. Wochenschr.* 1926. — POLLAK: Behandlung der Gonorrhöe und Syphilis mit Eigenblut. *Flugschrift d. med.-biol. Ges. Dresden* 1922. — RAMEL: Beziehungen zwischen den klinischen und histologischen Äußerungen der Allergie bei gewissen chronischen Infektionskrankheiten. *Rev. méd. de la Suisse romande.* 1925. — RAVEN: Die Familien der Metaluiker. *Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1914. — SALOMON: Ursache der größeren Häufigkeit der Tabes dorsalis und Paralyse bei den Kulturvölkern. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1925. — SCHILLING: Das Blutbild und seine klinische Bedeutung. Jena: Fischer 1924. — SPILLMANN: Le diagnostic précoce de la syphilis primaire. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1924. — STOKES and DES BRISAY: Observations on the course of 413 cases of untreated or inadequately treated syphilis. *Americ. journ. of syphilis.* 1924. — STÜHMER: Frage des Syphilisablaufes im Lichte experimenteller Trypanosomenforschung. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1924. — THALMANN: Die Syphilisbehandlung im Lichte neuerer Forschungen. Herausgegeben v. d. Sanitätsdirektion XII. A. K. Dresden 1906. — ZIELER: Frühbehandlung und Frühheilung der Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschrift.* 1926.

II. Besonderheiten der Heilmittel.

AHLWEDE: Non specific therapy in syphilis. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* 1923. — AMATO: Die Behandlung der Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der Balneotherapie. *Wien. med. Wochenschr.* 1922. — BALDWIN: Treatment of syphilis. *Urol. a. cut. review.* 1925. — BALLICO: Einfluß der ultravioletten Strahlen auf die Syphilis. *Ragg. ultraviol.* 1925. — BERGEL: Die natürlichen Abwehrmittel des Körpers gegen syphilitische Infektion, und ihre Beeinflussung durch Hg. *Klin. Wochenschr.* 1922. — BERKENAU: Endolombale Salvarsantherapie der Lues des Zentralnervensystems einschließlich der Tabes dorsalis. *Therapeut. Halbmonatsh.* 1921. — BERING: Malariabehandlung im Frühstadium der Syphilis des Zentralnervensystems. *Münch. med. Wochenschr.* 1925. — BIACH: Experimentelle Untersuchungen über das Decoct. Zittmanni. *Wien. klin. Wochenschr.* 1925. — BLASCHKO: (a) Über einige Grundfragen bei der Behandlung der Syphilis. Berlin: Schumacher 1901. — (b) Naturheilung und medikamentöse Heilung der Syphilis. Berlin. *klin. Wochenschr.* 1921. — BLEYER und MULZER: Wirkung gewisser Hg-Präparate auf die experimentelle

Hodensyphilis der Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1920. — BÖHME: Die Grundlagen einer unschädlichen Verwendbarkeit lebenden Protoplasmas. Dtsch. med. Wochenschrift. 1926. — BRAGIN: Zur Frage der lokalen Wa.R. bei Syphilis. Russki Westnik dermat. 1925. (Zentralbl. Bd. 19, p. 780.) — BRUCK: Ein Fall von enormer Wismutüberdosierung ohne schädliche Folgen. Dermatol. Zeitschr. 1925. — BRUCK und SOMMER: Behandlung der Syphilis mit Silbersalvarsan und Sulfoxyalsalvarsan. Dermatol. Zeitschr. 1920. — BRUHNS: Seltene Salvarsanschädigungen. Med. Klinik. 1924. — BRUHNS und LUMME: Über Dauerbeobachtungen bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1909. — BRUHNS und PICARD: Zur Frage der Syphilisbehandlung mit Spirocid und Stovarsol. Med. Klinik. 1925. — BRUNNER: Fortschritte in der endolumbalen Behandlung der progressiven Paralyse nach GÄNNERICH: Schweiz. med. Wochenschr. 1925. — BRUHNS: Erfahrungen über die Heilungsaussichten bei Frühbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1924. — BRÜNAUER: Der derzeitige Stand der Anschauungen über die Wirkung des Hg. bei der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9. — BUMKE: Paralyseprobleme. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1925. — CAESAR: Sieben Fälle von cerebralen Erkrankungen nach Salvarsanbehandlung. Dermatol. Zeitschr. 1913. — CITRON: Über Lues in KRAUSBRUGSCH: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. — DELBANCO und MÜLLER: Zur Schwefeltherapie in der Dermatologie und Venereologie. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1926. — DREYFUS: Silbersalvarsan beiluetischen Erkrankungen des Nervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1919. — DREYFUS und HANAU: Grundsätzliches über die Verwendung des neuen Fiebermittels Saprovitin in der Neurologie. Dtsch. med. Wochenschrift. 1926. — DUM: Can syphilis be prevented by arsenical agents. Americ. med. 1923. — EHRlich: (a) Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan und verwandten Stoffen. 17. Internat. Kongr. London 1914. (b) Chemotherapie. 17. internat. Kongr. London 1914. — EPHRON und ROSENTUL: Zur Methodik der Abortivbehandlung der Syphilis. Wratschebnaja Gasetta. 1923. — FELKE: Refraktäre Syphilis und Antilueticum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1922. — FINGER: (a) Gedanken über die Wirkung unserer Antisyphilitica. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1912. (b) Über moderne Syphilistherapie. Med. Klinik. 1922. (c) Wandlungen im Krankheitsbilde und in der Behandlung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1925. (d) Unspezifische Therapie der sekundären und tertiären Syphilis. Wien. med. Wochenschrift. 1926. — FINGER und KYRLE: Umfrage über Behandlung der Syphilis. Med. Klinik. 1925/26. — FRANKE: Schwere Wismutintoxikation bei kongenital-luetischem Säugling. Arch. f. Kinderheilk. 1924. — FRÄNKEL und ULRICH: Untersuchungen über die Verteilung von As und Hg im menschlichen Körper nach kombinierter Sa-Hg-Behandlung. Med. Klinik. 1921. — FREI: Zur Pathologie und Therapie der Impfsyphilis und spontanen Spirochätose des Kaninchens. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1923. — FRIEDMANN: Neosalvarsan, versehentlich intern genommen. Therapeut. Halbmonatsh. 1920. — FUNFACK: Die Bewertung der durch Hg-Behandlung negativ gewordener Wa.R. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — GALEWSKY: (a) Über Silbersalvarsannatrium. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. (b) Über Sulfoxyalsalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. (c) Die moderne Syphilisbehandlung in ihrer Bedeutung für die Heilung der Syphilis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1926. GERSTMANN: Über die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progressive Paralyse. Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1920. — GOODMAN: The hospitalization of the syphilitic patient the next step in prophylaxis by treatment. Boston med. a. surg. journ. 1921. — GOUGEROT: (a) Comparaison des arsenic, bismuth, mercure en syphilithérapie. Journ. des praticiens. 1924. (b) Verspätete Primäraffekte; Mißerfolge, wenn die vorbeugenden Behandlungen zu kurz sind. Mittel, diesen abzuwehren. Journ. des praticiens. 1923. — HAUCK: Probleme der Syphilistherapie. Münch. med. Wochenschr. 1924. — HAUSMANN: Kongenital-luetische Aorteninsuffizienz bei Kindern und Erwachsenen. Münch. med. Wochenschr. 1925. — HEIMANN-TROSIEN: Gewöhnungserscheinungen an der Niere bei Bi-Behandlung. Klin. Wochenschr. 1925. — HERXHEIMER: Über akute gelbe Leberatrophie und verwandte Veränderungen. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. — HESSE: Die Rolle des Lichtes in der Luestherapie. Strahlentherapie. 1921. — HEYMANN: (a) Neue Wege der Luestherapie. Fortschr. d. Med. 1925. (b) Die Wismutbehandlung der Syphilis. Berlin: Pusch 1925. — HILGERMANN: (a) Beitrag zur Frage der aktiven Immunisierung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921. (b) Immunisierungsproblem der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1926. (c) Behandlung der Syphilis mit nativem Spirochätenmaterial. Münch. med. Wochenschr. 1926. — HOFFMANN: (a) Über Nebenwirkungen des Quecksilbers und Neosalvarsans bei kombinierter Behandlung. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. — (b) Über einen Todesfall nach Silbersalvarsan. Dermatol. Zeitschr. 1919. — HOPPE: Über Silbersalvarsannatrium. Münch. med. Wochenschr. 1919. — HÜBNER: Schmierseifenreibungen zur Verbesserung der Syphilisbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — JADASOHN: Die heilenden und schädigenden Wirkungen des Salvarsans. Klin. Wochenschr. 1922. — JAUREGUI und LANCELOTTI: Die Serotherapie der Lues. Rev. méd. latino-amer. 1924. — KATZENELLENBOGEN: Untersuchungen über die Permeabilität der Meningen für Wismut. Schweiz. med. Wochenschr. 1925. — KOHRS: Liquorbefunde in den einzelnen

Stadien der unbehandelten Syphilis. *Dermatol. Zeitschr.* 1920. — KÖNDGEN und MEISSNER: Ein neues Prinzip in der Chemotherapie der Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1925. — KRÖSL: (a) Vanadium und Behandlung der Syphilis. *Naturforschervers. Innsbruck* 1924. (b) Syphilitische Neuansteckung nach Northovan-Spirocidabortivkur. *Dermatol. Wochenschrift.* 1925. — KRZYSZTAŁOWICZ: Zit. nach FINGER. (Gedanken über die Wirkung usw. 1912). KYRLE: (a) Liquor bei latenter Lues. *Wien. klin. Wochenschr.* 1920. (b) Die Bedeutung des unspezifischen Heilfaktors in der Syphilistherapie. *Dermatol. Zeitschr.* 1922. — LANGER: Die therapieresistente Lues. *Med. Klinik.* 1924. — LASCH und PERUTZ: Experimentelle Untersuchungen über das Decoct. Zittmanni. *Wien. klin. Wochenschr.* 1925. — LENZ: Aorta und Syphilis. *Med. Klinik.* 1913. — LENZMANN: Über kombinierte Behandlung der Lues mit Silbersalvarsannatrium und kolloidalem Silber. *Dtsch. med. Wochenschrift.* 1920. — LESSER: (a) Neuere Probleme der Syphilisbehandlung. *Berlin. klin. Wochenschrift.* 1921. (b) Probleme der Syphilisbehandlung. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. (c) Zur Abortivbehandlung der Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. (d) Die Selbstheilung der Syphilis. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1921. — LEVADITI: Die Prophylaxe der Syphilis; übersetzt von HEYMANN. Verlag pharmazeut. Versandhaus Berlin NW 7. — LOMHOLT: Welche Wismutverbindung soll für die Syphilistherapie bevorzugt werden? *Ann. de dermatol. et de syphiligr.* 1925. — MEIROWSKY: Bericht der Salvarsankommission d. allg. ärztl. Vereins zu Köln. *Münch. med. Wochenschr.* 1920. — MEMMESHEIMER: Über neuartige Metallverbindungen zur Behandlung von Infektionskrankheiten. 88. *Versamml. d. Ges. dtsh. Naturf. u. Ärzte.* — MERK: Alte und neue Behandlungsmittel bei Syphilis. *Etschländer Ärztebl.* 1925. — MEYER-BISCH: Über das Schicksal des parenteral verabreichten Schwefels. *Biochem. Zeitschr.* 1921. — MULZER und BLEYER: Wirkungen gewisser Quecksilberpräparate auf die experimentelle Hodensyphilis des Kaninchens. *Münch. med. Wochenschrift.* 1920. — MÜLLER, R.: Zit. nach SCHERBER. — NEGENDANK: Beobachtungen über Cyarsal. *Dermatol. Wochenschr.* 1921. — NEUBER: Über die Unspezifität der Antisyphilitica. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1924. — NOTTHAFT: Kolloidales Silber als Heilmittel bei Syphilis. *Dermatol. Wochenschr.* 1919. — OELZE: Über Therapie der Hautsyphilis, insbesondere Dosierungsfragen. (*Med. Ges. Leipzig.*) *Klin. Wochenschr.* 1926. — OPPENHEIM: (a) Spirocid. *Wien. med. Wochenschr.* 1925. (b) Stovarsol. *Med. Klin.* 1925. — PANTOPPIDAN: Über die Resultate der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1921. — PERUTZ: Decoct. Zittmanni, experimentelle Untersuchung über unspezifische Behandlung der Lues. *Wien. klin. Wochenschr.* 1925. — PETTE: Über den Einfluß der verschiedenen Formen antisyphilitischer Behandlung auf das Entstehen der metaluischen Erkrankungen. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1920. — PICK: Probleme der Luestherapie. *Med. Klinik.* 1925. — PINARD: Die Gefahr ungenügender Dosen bei der Behandlung der Syphilis. *Paris méd.* 1922. — PINKUS: (a) Wirkung des Stovarsols. *Med. Klinik.* 1924. (b) Tabesprobleme und Tabesbehandlung. *Berlin. med. Ges.* 1924. — PLANNER: Therapeutische Versuche mit Organluetin. *Dermatol. Zeitschr.* 1925. — PLEHN: Über die intravenöse Behandlung mit kolloidalen Silberlösungen. *Therapie d. Gegenw.* 1921. — POULARD: Behandlung der Syphilis mit subcutanen Neosalvarsaninjektionen. *Presse méd.* 1920. — PUSEY: The present situation in the treatment of syphilis. *Atlant. med. journ.* 1925. — REITER und KUROKOWA: Perorale und percutane Immunisierung. *Klin. Wochenschr.* 1926. — RESCH: Beitrag zur Syphilisbehandlung. *Münch. med. Wochenschr.* 1924. — RILLE und FRÜHWALD: Zur Behandlung der Syphilis mit Silbersalvarsan. *Münch. med. Wochenschr.* 1919. — RUBIN und BENTKIRALY: Lebensdauer der Spirochäten unter verschiedenen Behandlungsformen. *Orvosi Hetilap.* 1921. — RUGE: Die vorläufigen Ergebnisse der Luesbehandlung bei der Marine. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 1925. — SAGEL: (a) Versuche, diejenigen Fälle von Dementia paralytica, die durch Rekurrenzimpfungen und andere Maßnahmen unbeeinflusst geblieben waren, mit lebenden Stämmen von Spirochaeta pallida zu behandeln. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926. (b) Die biologische Leukocytenkurve der Impfrekurrenz der Paralytiker. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1925. (c) Beitrag zur Kenntnis des weißen Blutbildes usw. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1925. — SALO: Behandlung der Syphilis mit Bismogenol. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1925. — SALOMON: Bemerkungen zur Syphilisbehandl. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.* 1923. — SCHAMBERG and GREENBAUM: Multiple neuritis with jaundice after the use of neoarsphenamin. *Report of case. Journ. of the Americ. med. assoc.* 1925. — SCHARNKE: Über die Notwendigkeit der ätiologischen Gestaltung der Paralysetherapie. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie.* 1921. — SCHERBER: (a) Beitrag zur Klinik und Therapie der Syphilis. *Wien. med. Wochenschr.* 1916. (b) Über die Wirkung intramuskulärer Milchinjektionen auf die latente und manifeste Syphilis. *Wien. klin. Wochenschr.* 1917. (c) Die Malariabehandlung der Syphilis. *Wien. klin. Wochenschrift.* 1925. — SCHILLER: Erfahrungen mit Neosilbersalvarsan. *Dtsch. med. Wochenschrift.* 1922. — SCHINDLER: Wert der Lichtbehandlung in der Luestherapie. *Strahlentherapie.* 1921. — SCHLAYER und WOLF: Erfahrungen über die therapeutische Verwendung lebender Bakterien beim Menschen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926. — SCHOLTZ: Umfrage über Behandlung der Syphilis. *Med. Klinik.* 1925/26. — SCHOLTZ und WILLMERS: Die

Dauererfolge der reinen Hg-Behandlung der Syphilis im Vergleich zur kombinierten Sa/Hg-Behandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1921. — SCHREIBER: Über die Wirkungsweise des Salvarsans und Quecksilbers bei der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1914. — SCHUMACHER: (a) Worauf beruht die spezifische Wirkung des Hg bei der Luestherapie? Dermatol. Zeitschr. 1923. (b) Worauf beruht die spezifische spirillocide Wirkung des Salvarsans? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1925. (c) Salvarsanwirkung. Dermatol. Zeitschrift. 1926. — SILBERSTEIN: Zur Frage der salvarsanresistenten Lues. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1924. — SKALWEIT: Impfmalaria, Hämogramm, Luetinreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1925. — SMECHULA: Unterschiede in den Wirkungen und Nebenwirkungen kombinierter Salvarsan-Bi und Salvarsan-Hg-Kuren. Klin. Wochenschr. 1925. — SOLDIN und LESSER: Stovarsol bei Säuglingssyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. — SPIETHOFF: (a) Schwefel in der Gewebe- und Reiztherapie. Dermatol. Wochenschr. 1925. (b) Fragen von grundlegender Wichtigkeit in der Syphilisbehandlung. Urol. a. cut. review. 1925. — STEINBERG: Über die Erhöhung der spirillociden Wirkung des Salvarsans in Verbindung mit Traubenzucker. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — STOELZNER: Der therapeutische Stil im Wandel der Zeit. Münch. med. Wochenschr. 1923. — STOYE: Wismutbehandlung der Lues congenita. Münch. med. Wochenschr. 1924. — STREMPPEL: Erfahrungen mit der Wismuttherapie der Lues. Dermatol. Wochenschr. 1924. — TEODOSJEVITS: Syphilisbehandlung mit hohen Neosalvarsandos. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. — ULLMANN: (a) Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1913. (b) Gegenwärtiger Stand der Diagnose und Therapie der Frühsyphilis. Wien: Julius Springer 1926. — v. WAGNER-JAUREGG: Die bisherigen Erfolge der Malariabehandlung der Paralyse. Med. Klinik. 1924. — v. WASSERMANN: Zur Bekämpfung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. — WEICHARDT: Leistungssteigerung der Proteinkörpertherapie. Ergebn. d. Hyg., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. 1922. — WEICHBRODT und JAHNEL: Einfluß hoher Körpertemperaturen auf die Spirochäten im Tierexperiment. Dtsch. med. Wochenschrift. 1919. — WEIGELDT: Dosierung des Salvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. WEISE: Intravenöse Quecksilberbehandlung. Dermatol. Zeitschr. 1921. — WEITGASSER: Erfahrungen mit Stovarsol. Med. Klinik. 1924. — WERTHER: (a) Über die Neurorezidive nach Salvarsan, über Abortivheilung und weitere Erfahrungen. Münch. med. Wochenschrift. 1911. (b) Über Wismutbehandlung. (Kongreßbericht 1923.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. — WIENERT: Über die spirillocide Wirkung der verschiedenen Salvarsanpräparate. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1921. — WIRZ: Röntgenbestrahlung bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1925. — ZIELER: (a) Betr. Syphilisbehandlung. (Würzburger Arztabend.) Münch. med. Wochenschr. 1920. (b) Frühbehandlung und Frühheilung der Syphilis. Urol. a. cut. review. 1925. (c) Erkrankungen der Leber bei Syphilis und Syphilisbehandlung und deren Bedeutung für den praktischen Arzt. Münch. med. Wochenschr. 1926. ZIELER-MUTSCHLER: Die Frühbehandlung der Syphilis. Handb. d. Salvarsantherapie. Urban u. Schwarzenberg 1924.

III. Anwendung der Heilmittel. Abortivbehandlung.

ÄHMANN: Abortivbehandlung der Syphilis mit Berücksichtigung der Ehe und Nachkommenschaft. Ärztesgesellschaft Göteborg. 26. 2. 1919. — ALMKVIST: (a) Über Versuche mit ununterbrochener, intensiver Behandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1920. (b) Kontinuierliche Syphilisbehandlung, anstatt intermittierender, auf Grund achtjähriger Erfahrung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1926. — ALTMANN: Abortivheilungen. Dermatol. Zeitschr. 1916. — ARÈNE: La prophylaxie de la syphilis par le traitement préventif. Arch. de méd. et de pharm. milit. 1923. — ARZT: Frühdiagnose und Frühtherapie der Syphilis. Wien. med. Wochenschr. 1922. — BAIS: Über dreimalige Ansteckung mit Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1924. — BAKETEL: The necessity for the intensive treatment of syphilis. Americ. Journ. of syphilis. 1924. — BALZER: Contribution à l'étude des injections sous-cutanées d'arsenobenzènes dans le traitement de la syphilis récente. Paris méd. 1923. — BENARIO: Die Reinfektionen bei Syphilis. Halle: Marhold 1914. — BERING: Zur Abortivbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1921. — BERKENAU: Endolumbale Salvarsantherapie der Lues des Zentralnervensystems. Fortschr. d. Therapie. 1921. — BLANK: Zur Abortivbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — BOAS: Zwei Fälle von Rezidiv nach kombinierter Silbersalvarsan-Quecksilberbehandlung bei Primäraffekt mit negativer Wa.R. Hospitalstidende 1922. (b) Über Abortivbehandlung der Syphilis. Hospitalstidende 1923. — BODIN: Präventivbehandlung der Lues während der Inkubationszeit. Presse méd. 1922. — BRAUER: In welcher Weise wirkt das Quecksilber bei der antiluetischen Behandlung auf den Ausfall der Seroreaktion? Münch. med. Wochenschr. 1910. — BRINCKMANN: Zur vikariierenden, kombinierten Behandlung der Syphilis nach Erfahrungen auf der Prostituiertenabteilung. Med. Klinik. 1923. — BROCCQ: General considerations of the present treatment of syphilis in France. Urol. a. cut. review. 1926. — BRUCK: (a) Über den Einfluß der

Salvarsanexantheme auf den Verlauf der Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. (b) Abortivbehandlung bei Lues I. Münch. med. Wochenschr. 1922. — BRUHNS: (a) Moderne Syphilisbehandlung. Med. Klinik. 1912. (b) Über Unklarheiten und Unvollkommenheiten unserer Syphilistherapie, zugleich ein Beitrag zur Frage der Syphilisprophylaxe. Berlin. klin. Wochenschr. 1915. (c) Einige Fragen betr. Syphilisbehandlung. Urol. a. cut. review. 1925. (d) Über Syphilisbehandlung. Umfrage. d. Med. Klinik. 1925/26. — BRÜNAUER: Spezifisch-unspezifische Behandlung der Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1923. — BUSCHKE: Zur Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Therapie d. Gegenw. 1919. — BUSCHKE-FREYMANN: Über den Einfluß der Salvarsanexantheme auf den Verlauf der Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. — CASSELMANN: A clinic routine for the treatment of syphilis. Americ. journ. of syphilis. 1925. — CITRON: Indikationen der Quecksilber-, Salvarsan-, Wismuttherapie. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1924. — CONRAD: Resultate bei der Behandlung Wassermann-fester Syphilis durch intravenöse Gaben. Arch. of dermatol. and syphilol. 1922. — CORWAZ: Die frühzeitige Behandlung der primären Syphilis. Rev. de méd. 1921. — COVEN: Principles of treatment of Wassermann-fast syphilis. Urol. a. cut. review. 1926. — DELBANCO: Zur Frage der Abortivheilung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1921. — DREYFUS: (a) Heilbarkeit der Tabes. Therap. Halbmonatsh. 1921. (b) Behandlung der Tabes. Dtsch. Zeitschrift f. Nervenheilk. 1924. — DUB: Einzeitige intravenöse Jod-Salvarsanbehandlung der Lues. Med. Klinik. 1921. — DÜHRENHEIMER: Zur Frage des Einflusses der Frühbehandlung der Syphilis auf Entstehung und Entwicklung metaluetischer Erkrankungen. Inaug.-Diss. Heidelberg 1922. — EDDLEMAN: The diagnosis of primary syphilis. Urol. a. cut. review. 1926. — FABRY: Zur Syphilisbehandlung. Med. Klinik. 1922. — FANTL: Zur Frage der Giftfestigkeit der Spirochäten. Dermatol. Wochenschr. 1920. — FINGER: Abortivbehandlung und Reinfektion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1921. — FORDYCE: Behandlung der Syphilis. Journ. of the Indiana state med. assoc. 1923. — FRASER: (a) Betrachtungen über die Wirkung der intensiven Behandlungsmethoden mit Rücksicht auf die Entstehung frühzeitiger Nervensyphilis. Americ. journ. of syphilis. 1921. (b) Das genügende Maß der Behandlung. Americ. journ. of syphilis. 1922. — FREI: Zur experimentellen Syphilisforschung. Klin. Wochenschr. Jg. 2. — FREUND: Neue Erfahrungen über die Abortivbehandlung der Syphilis. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1922. — FRIEDMANN: Über Gelbsucht bei Syphilitikern während und nach der Neosalvarsanbehandlung. Dermatol. Zeitschr. 1918. — GALEWSKY: Behandlung der Syphilis. Umfrage. d. Med. Klinik. 1925/26. — GÄRTNER: Endolumbale Behandlung der meningealen Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1917. — GEBER: Die Frühbehandlung der Syphilis. Gyógyászat 1925. — GENNERICH: (a) Ziele einer ausreichenden Syphilisbehandlung und provokatorischen Salvarsaninjektion bei zweifelhafter Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1911. (b) Silber-salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. — GOLAY: L'abortion de la syphilis. Ann. des maladies vénér. 1925. — GONNIN: Traitement préventif de la syphilis. Ann. des maladies vénér. 1923. — GOUBEAU: (a) Die dreifach kombinierte Behandlung der Syphilis. Presse méd. 1922. (b) Traitement général de la syphilis. Ann. des maladies vénér. 1923. — GRAVES: Some principles seldom required in the treatment of syphilis. Med. rev. 1920. — GRIESBACH und MEYERHOFF: Beitrag zur Luestherapie. Münch. med. Wochenschr. 1924. — HACHEZ: Prinzipielles zur Syphilistherapie der Gegenwart. Therapie d. Gegenw. 1924. — HAHN: Über die Behandlung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1925. — HALBRON und GEORGES: Über die moderne Syphilisbehandlung. Presse méd. 1924. — HAUCK: Behandlung der Syphilis. Umfrage. Med. Klinik. 1925/26. — HECHT: (a) Zehn Jahre Abortivbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1921. (b) Vorbeugende Salvarsanbehandlung bei Syphilis-gefährdeten Fällen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. — HERXHEIMER: Behandlung der Syphilis. Umfrage. Med. Klinik. 1925/26. — HERXHEIMER und GERLACH: Akute gelbe Leberatrophie und ihr Verhältnis zu Syphilis und Salvarsan. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1921. — HERCZ: Einige Probleme der abortiven Syphilisbehandlung. Therapia (Budapest). 1925. — HOFFER: Therapeutische Methodik bei Syphilis des Zentralnervensystems. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. — HOFFMANN: (a) Zur Abortivheilung frischer Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. (b) Zehn Jahre Salvarsanbehandlung in der Bonner Hautklinik. Dermatol. Zeitschr. 1921. (c) Grundsätze und Erfahrungen über die Frühheilung frischer Syphilis. Therapie d. Gegenw. 1922. (d) Maximale Frühbehandlung der erworbenen und angeborenen Syphilis zwecks voller Ausnützung der Frühheilungschance. Dermatol. Zeitschr. 1923. (e) Behandlung der Syphilis. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26. — HOFFMANN und HOFMANN: Über die volle Ausnützung der Frühheilungschance bei erworbener und angeborener Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1923. — HOFFMANN und MERGELSBERG: Über mißlungene Abortivheilungen nach seronegativer Primärsyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. — HOFFMANN und STREMPER: (a) Unzulänglichkeit der Mischspritzenbehandlung mittels einzeitiger, intravenöser Hg- oder Bi-Salvarsaneinspritzungen. Münch. med. Wochenschr. 1921. (b) Unzulänglichkeit der Mischspritzenbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1924. — HUDELO: Allgemeine Richtlinien für die Syphilisbehandlung. Bull. méd. 1922. — IRVINE: Treatment of early syphilis. Arch. of

dermatol. a. syphilol. 1924. — JACKSON: Treated and mistreated syphilis. *Americ. Journ. of syphilis*. 1926. — JACOBI: Zur Frage der endolumbalen Salvarsantherapie. *Therap. Halbmonatsh.* 1921. — JADASSOHN: (a) Syphilisbehandlung durch den prakt. Arzt. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922. (b) Zur Stovarsolfrage. *Klin. Wochenschr.* Jg. 3. (c) Syphilisbehandlung. *Therapie d. Gegenw.* 1925. (d) Wie läßt sich die ärztliche Behandlung der Kranken angesichts der jetzigen wirtschaftlichen Notlage der Bevölkerung sparsam und doch sachgemäß gestalten. *Med. Klinik*. 1924. (e) Die Behandlung der Syphilis. *Umfrage d. Med. Klinik*. 1925/26. — JESONEK: Behandlung der Syphilis. *Umfrage d. Med. Klinik*. 1925/26. — JESSNER, M.: Über salvarsanresistente Lues. *Med. Klinik*. 1923. — JOHN: Reinfectio syphilitica. *Volkmanns Samml. klin. Vortr.* Leipzig 1909. — JOSEPH: Abortivbehandlung der Lues. *Jahreskurse f. ärztl. Fortbild.* 1924. — JUNGMANN und HALL: Die Entstehungsbedingungen der spätluetischen Gefäßerkrankungen. *Klin. Wochenschr.* 1926. — KERL: Über das Mißlingen von Abortivkuren bei primärer seronegativer Lues. *Wien. klin. Wochenschrift*. 1921. — KREN: Behandlung der Syphilis. *Umfrage d. Med. Klinik*. 1925/26. — KREFTING: Syphilisbehandlung ausschließlich mit Salvarsan. *Dermatol. Zeitschr.* 1922. — LEDERMANN: Einige kritische Bemerkungen zur modernen Syphilistherapie. *Urol. a. cut. review*. 1925. — LEIDI: Zur Abortivbehandlung der Syphilis. *Giorn. ital. di dermatol. e sifilol.* 1925. — LEREDDE: (a) Die Indikation bei der Syphilisbehandlung der Lues vetus latens. *Journ. des praticiens*. 1922. (b): La sterilisation de la syphilis récente et l'examen du liquide céphalorachidien. *Bull. de la soc. franç. de dermatol.* 1924. — LESSER: (a) Kriegswissenschaftliche Beiträge zur Syphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1918. (b) Abortivheilung der Syphilis durch 2—3 Neosalvarsaninjektionen. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1919. (c) Neuere Probleme der Syphilisbehandlung. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. (d) Einige interessante Fälle von syphilitischer Reinfektion. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921. (e) Über Tabesprobleme. *Med. Klinik*. 1924. — LEVEN: (a) Zur Abortivbehandlung der Syphilis. *Dermatol. Wochenschr.* 1920. (b) Abortivbehandlung der Syphilis und Einheitlichkeit des syphilitischen Krankheitsvorganges. *Fortschr. d. Med.* 1921. — LEVEN und MEIROWSKY: Die Frage der Abortivheilung der Syphilis. *Dermatol. Wochenschr.* 1911. — LEWANDOWSKY: Die Fortschritte der Syphilidologie. *Antrittsvorlesung*. Basel 1918. — LÖWENFELD: Studie über den Verlauf der Lues an der Hand gegen Therapie refraktärer Fälle. *Dermatol. Zeitschrift* 1923. — MARIOTTI: Die Heilung der Syphilis. *Giorn. ital. di dermatol. e sifilol.* 1925. — MARTIN: Über die positive Schwankung im Primärstadium der Lues bei Wismutbehandlung . . . Frage der Möglichkeit einer Abortivheilung mit Wismut. *Dermatol. Zeitschrift*. 1924. — MARTINOTTI: Die abortive Frühbehandlung der Syphilis. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle*. 1922. — MAYER: Kritisches zur Salvarsanprophylaxe der Metalues. *Münch. med. Wochenschr.* 1920. — MEIROWSKY und LEVEN: (a) Mißlungene Abortivbehandlung der sog. primären, seronegativen Lues. *Münch. med. Wochenschr.* 1920. (b) Grundsätzliches zur Abortivheilung der Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. — MERK: Syphilisbehandlung oder Menschenbehandlung. *Dermatol. Wochenschr.* 1918. — MIBELLI: (a) Die Abortivbehandlung der Syphilis. *Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle*. 1922. (b) Klinische und kritische Grundlagen zur Frage der abortiven Syphilistherapie. *Giorn. ital. di dermatol.* 1925. — MILIAN: Richtlinien der Syphilisbehandlung. *Journ. méd. franç.* 1923. — MOLDOVAN: Ergebnisse der Salvarsanbehandlung im österreichisch-ungarischen Heer. *Münch. med. Wochenschr.* 1912. — MORATH: Ein weiterer Beweis dafür, daß die Syphilis im Primärstadium mit einer einzigen Salvarsankur restlos ausgeheilt werden kann. *Münch. med. Wochenschr.* 1922. — MUCHA: Behandlung der Syphilis. *Umfrage d. Med. Klinik*. 1925/26. — MULZER: (a) Behandlung der Syphilis. *Umfrage d. Med. Klinik*. 1925/26. (b) Zur Frage der Abortivbehandlung der primären, seronegativen Syphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. — MÜLLER-ASPEGREEN: Abortivbehandlung. *Acta dermato-venereol.* 1923. — MUTSCHLER: Zur Frage der Abortiv- bzw. Frühbehandlung der Syphilis. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*. 1924. — NATHAN: (a) Beiträge zur Kenntnis der Salvarsandermatosen. *Dermatol. Zeitschr.* 1920. (b) Neurorezidiv nach kombiniert behandeltem, seronegativer Primärsyphilis. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. — OPPENHEIM: Behandlung der Syphilis. *Umfrage d. Med. Klinik*. 1925/26. — PATSCHKE: Frühbehandlung der Neugeborenen syphilitischer Mütter. *Klin. Wochenschr.* 1922. — PEDICONI: Die frühzeitige Abortivbehandlung der Syphilis. *Policlinico sez. prat.* 1922. — PERUTZ: Zur Abortivbehandlung der Syphilis. *Dermatol. Wochenschr.* 1921. — PETTE: Hat sich die Häufigkeit und der Verlauf der Lues cerebrospinalis mit Einführung des Salvarsans geändert? *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie*. 1920. — PICK: Behandlung der Syphilis. *Umfrage d. Med. Klinik*. 1925/26. — PINARD: Behandlungsmethoden der Syphilis. *Bull. méd.* 1924. — PINKUS: (a) Zur Frühbehandlung der Syphilis. *Med. Klinik*. 1919. (b) Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. *Urban u. Schwarzenberg* 1920. (c) Behandlung der Syphilis. *Umfrage d. Med. Klinik*. 1925/26. — PÖNITZ: Paralyseprobleme. *Münch. med. Wochenschr.* 1923. — VON DER PORTEN: Über eine neue Anordnung der Syphilisbehandlung. *Dermatol. Wochenschr.* 1925. — PRANTER: Über eine kombinierte Behandlungsmethode mit Zucker und Salvarsan. *Wien. klin. Wochenschr.* 1921. — PULAY:

Aortenlues. Münch. med. Wochenschr. 1925. — REDLICH: Schützt die Behandlung der frischen Syphilis vor dem Auftreten der sog. Metalues? Wien. klin. Wochenschr. 1923. — *Reichsgesundheitsamt*. Richtlinien für die Anwendung der Salvarsanpräparate. — RICHTER: Über Abortiv- und Allgemeinbehandlung der Lues. Dermatol. Wochenschr. 1921. — RIECKE: (a) Salvarsanprophylaxe. Münch. med. Wochenschr. 1919. (b) Behandlung der Syphilis. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26. — RITTER: Über die Verweildauer des Arsens im tierischen Organismus nach intravenöser Einspritzung von Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. — ROST: Abortivbehandlung der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1922. — RUETE: Behandlung der Syphilis. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26. — RUNGE: Milch-Salvarsanbehandlung der prog. Paralyse. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenheilk. 1925. — SACHS: Beitrag zur Sammelforschung über die Abortivbehandlung der Syphilis. Wien. med. Wochenschr. 1922. — SCHALEK: Common sense in the management of syphilis. Urol. a. cut. review. 1925. — SCHERBER: (a) Die Abortivbehandlung der Syphilis. 10. Kongr. d. dtsh. dermatol. Ges. Berlin: Julius Springer 1908. (b) Die Trépoltherapie der Syphilis und die Behandlung dieser Erkrankung im allgemeinen. Wien. med. Wochenschr. 1922. (c) Besprechung ausgewählter Kapitel aus dem Gebiete der Syphilis. Wien. med. Wochenschrift. 1924. (d) Behandlung der Syphilis. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26. (e) Der heutige Stand der Salvarsanbehandlung der Syphilis. Dermatol. Zeitschr. 1915. — SCHOLTZ: Die Behandlung der Syphilis mit Serieninjektionen von Salvarsan und Quecksilber. Dtsch. med. Wochenschr. 1916. — SCHÖNFELD: (a) Behandlung der Syphilis. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26. (b) Die vorbeugende Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1922. — SCHOTTMÜLLER: Salvarsan bei Spätlues. Münch. med. Wochenschr. 1918. — SCHWARTZ: Eine Studie über geheilte Syphilisfälle im Heer der Vereinigten Staaten. Milit. surgeon. 1925. — SEDLAK: Abortivbehandlung undluetische Reinfektion. Bratislavské. lékařske listy. 1922. — SILBERSTEIN: Über Abortivheilung der Syphilis durch eine kombinierte Salvarsan-Quecksilberkur. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1923. — SIROTA: Eine Infectio syphilitica nach ZINERS Abortivbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. — SPIETHOFF: (a) Die abortive Heilung der Lues I. Münch. med. Wochenschr. 1921. (b) Die Abortivkur bei Primärlues. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1921. (c) Behandlung der Syphilis. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26. — STEINER: Die Infektionsbehandlung der Metasyphilis des Nervensystems und ihre theoretische Grundlage. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1924. — STRÜHMER: (a) Die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Handb. d. Salvarsantherapie (KOLLE-ZIELER). (b) Soll man bei fraglichen Geschwüren . . . eine prophylaktische, antiluetische Kur einleiten? Dtsch. med. Wochenschr. 1918. — STRÜMPKE: Über Syphilisbehandlung. Med. Klinik. 1921. — SUTTON: The treatment of syphilis. Med. clin. of North America (Kansas-Nr.). 1924. — TACHAU: Behandlung der Syphilis. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26. — THOMAS: Observations on the treatment of primary and secondary syphilis. Americ. journ. of the med. sciences. 1924. — THOMSON: Eine Modifikation in der üblichen Behandlung der Syphilis. Brit. journ. of dermatol. a. syphilol. 1923. — TOMMASI: Die Heilung der Syphilis. Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. 1925. — ULLMANN: Abortivbehandlung syphilitischer Initialaffekte mit grauem Öl und Salvarsan. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1924. — WAGNER: Zur Frage der Abortivbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschrift. 1921. — WARR and SANDERS: Recent developments in the diagnosis and treatment of syphilis. Americ. journ. of syphilis. 1925. — WECHSELMANN: (a) Die Grenzen der Abortivbehandlung der Syphilis. Med. Klinik. 1919. (b) Behandlung der Syphilis. Med. Klinik. 1925/26. — WECHSELMANN und HOHORST: Einfluß der Salvarsanbehandlung auf den Bilirubingehalt des Blutes. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1921. — WERTHER: (a) Encephalitis und Myelitis im Frühstadium der Syphilis während der Salvarsanbehandlung, geheilt mit Quecksilber und Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. (b) Über Liquorbehandlung. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. Bd. 57. (c) Merkblatt betr. Liquoruntersuchung. (Sitzungsprotokoll Verein. Dresdner Dermatol.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1926. — WITTEGENSTEIN: Endolumbale Salvarsantherapie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95. — ZIELER: Frühheilung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1924. — ZIMMERN: Zur Frage der Abortivheilung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1921. — ZINER: Behandlung der Syphilis. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26. — v. ZUMBUSCH: (a) Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1918. (b) Behandlung der frischen Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1921. (c) Inwiefern läßt sich die Behandlung der Geschlechtskranken verbilligen? Münch. med. Wochenschr. 1924. (d) Behandlung der Geschlechtskrankheiten. Umfrage d. Med. Klinik. 1925/26.

IV. Besonderheiten der Kranken.

BERING: Beiträge zur Symbiose der Syphilis und Tuberkulose. Med. Klinik. 1910. — BIRNBAUM: Zur Frage des Einflusses schwerer Exantheme nach Salvarsan- bzw. Salvarsan-Quecksilberbehandlung auf den Verlauf der Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. 1921. — BUSCHKE: Über Ikterus im Frühstadium der Syphilis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1924. —

CARLE: Einige neuere Angaben über die hereditäre Übertragung der Syphilis. Journ. de méd. de Lyon. 1923. — DARASKIEWICZ: Zum Rätsel der Paralyse. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psych.-gerichtl. Med. 1925. — DEIST: Zur Behandlung der Lues der Phthisiker. Fortschritte d. Therapie. 1925. — DOHI: Leukomelanodermie bei Syphilis mit Erkrankung des vegetativen Nervensystems. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1926. — FLESCHE: Wie sollen Krankenhäuser für Geschlechtskranke oder für solche bestimmte Abteilungen allgemeiner Krankenhäuser eingerichtet werden? Mitt. d. dtsh. Ges. z. Bekämpf. d. Geschlechtskrankh. 1926. — FOURNIER: Traité de la syphilis. Paris: Rueff 1903. — FRASER: Rupial eruptions: A case of unusual size and distribution. Americ. Journ. of syphilis. 1925. — FREI und SPITZER: Zur Koinzidenz von Syphilis und Tuberkulose. Klin. Wochenschr. 1922. — GOLDSCHIEDER und WITTGENSTEIN: Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Diagnose und Behandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. — HOLL: Unsere Therapie der kongenitalen Lues. Dermatol. Wochenschr. 1915. — HUSLER: Therapie der Kindersyphilis (Referat.). Therap. Halbmonatsh. 1924. — HÜBNER: (a) Der Einfluß gewohnheitsmäßiger Gifte, besonders des Nikotins, auf Salvarsanbehandlung. Urol. a. cut. review. 1925. (b) Über die Wirkung der Genußgifte, besonders des Nikotins, bei Salvarsankuren. Dermatol. Wochenschr. 1924. — JACOBSON und SKLARZ: Salvarsanschädigungen als Störung des Ionen-Gleichgewichtes. Med. Klinik. 1921. — JADASSOHN: Die Syphilis bei Tuberkulose. MRAČEK: Handbuch (IV¹). 1907. — JESSNER: (a) Über salvarsanresistente Lues. Med. Klinik. 1923. (b) Über salvarsanresistente Syphilis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1925. — KLEINSCHMIDT: Zur Frage des Einflusses toxischer Exantheme auf den Ablauf der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — KLOEPPPEL: Lues und Salvarsan in ihrem ätiologischen Zusammenhang mit Bilirubinämie und Ikterus. Dermatol. Zeitschr. 1922. — KRAKAUER: Ist es wahrscheinlich, daß die Spirochaeta pallida gegen Hg und As fest werden kann? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1924. — LABASTIE: Beziehungen der Malaria zu gewissen Infektionskrankheiten. Presse méd. 1921. — LANDSBERGER: Statistische Untersuchungen über den Einfluß der Tuberkulose auf die Lues. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1923. — LEUPOLD und BOGENDORFER: Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922. — LOEVI: Gegenseitige Beeinflussung innerer Krankheiten. Med. Klinik. 1924. — LUTZ: Zur Kenntnis der gegen Salvarsan refraktären Fälle. Schweiz. med. Wochenschr. 1920. — MARTIUS: Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Enzyklop. d. klin. Med., allg. Teil. Berlin: Julius Springer 1916. — MILGROM: Lues bei Huzulen. Polska gazeta lekarska. 1923. — PINARD: Traitement prophylactique de l'hérédo-syphilis. Progr. méd. 1924. — PIRLIK: Verlaufseigentümlichkeiten der Syphilis in der Hungerzeit. Wratschebnoje Djelo. 1925. — PLAUT und JAHNEL: Paralyse Schutzpockenfolge? Münch. med. Wochenschr. 1926. — PREUSS: Beitrag zur Syphilis-therapie bei Graviden. Therap. Halbmonatsh. 1921. — PULVERMACHER: Zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. 1917. — REHDER und BECKMANN: Zit. nach KLÖPPEL. Zeitschr. f. klin. Med. 1917. — RIETSCHEL: Lehrbuch d. Kinderheilk. München: Lehmann 1925. — RITTER und MORSBACH: Unspezifische Heilfaktoren bei Syphilis. Dermatol. Wochenschr. 1925. — v. ROMBERG: Über die inneren Erkrankungen bei Syphilis, besonders über Aortensyphilis. Münch. med. Wochenschr. 1918. — ROST: Über Syphilis maligna. Dermatol. Zeitschr. 1908. — SCHERBER: Über die Wechselwirkungen zwischen Syphilis und Tuberkulose. Wien. med. Wochenschr. 1925. — SCHINDLER: Die Konstitution als Faktor in der Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin: Karger 1925. — SCHOTTMÜLLER: Zur Behandlung der Spät-lues, insbesondere der Aortitis luica. Med. Klinik. 1919. — SIEMENS: Zur Kenntnis der salvarsanresistenten Syphilis. Münch. med. Wochenschrift. 1921. — STRASSZYNSKY: Über die Ergebnisse der Wa.R. innerhalb verschiedener Blutgruppen bei behandelter Lues. Klin. Wochenschr. 1925. — STÜMPKE: Zur Frage des Salvarsanikterus. Med. Klinik. 1919. — TRIMBLE: Neglected factors in the treatment of syphilis. Med. clin. of North America (Kansas-Nr.). 1924. — UMBER: Pancreatitis syphilitica mit Diabetes, akuter gelber Leberatrophy und ihre Heilung durch Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. — v. WASSERMANN: Neue experimentelle Forschungen über Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — WOLF: Leberfunktionsproben bei Lues zur Verhütung von Salvarsanschäden. Dermatol. Zeitschr. 1924. — WOLFF-EISSNER: Handbuch der experimentellen Therapie, Serum- und Chemotherapie. München: Lehmann 1925. — ZIELER und BIRNBAUM: Beiträge zur Frage des Hg-Salvarsanikterus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1924. — ZIMMER: Spätikterus nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. 1919.

Persönliche Prophylaxe der Syphilis.

Von

PAUL MANTEUFEL-Düsseldorf und WERNER WORMS-Berlin.

Nach allgemeiner Annahme (vgl. die interessanten Ergebnisse der Umfrage von JADASSOHN) befinden wir uns gegenwärtig in einer rückläufigen Bewegung der Syphilismorbidität, und das ist um so bemerkenswerter, als nach Beendigung des Krieges in allen Ländern ein beunruhigender Hochstand der Erkrankungen an Syphilis und an Geschlechtskrankheiten überhaupt zu verzeichnen war. Während aber in den letzten 8 Jahren kein entsprechender Rückgang der Gonorrhöe stattgefunden hat, sind die Erkrankungen an Syphilis fast in allen europäischen Ländern weit unter die Vorkriegsziffer heruntergegangen. Man bringt diesen Rückgang hauptsächlich mit der energischen neuzeitlichen Behandlung, namentlich mit der Salvarsanbehandlung, in Verbindung *und hat infolgedessen sehr im Gegensatz zu anderen ansteckenden Krankheiten den Satz aufgestellt, daß die beste Syphilisprophylaxe eine gute Behandlung der Erkrankten sei.* Da bei allem Widerstreit der Meinungen über die Nützlichkeit der Syphilisbehandlung durch Salvarsanpräparate doch darin Einmütigkeit besteht, daß die Salvarsantherapie das beim Geschlechtsverkehr *ansteckende* Stadium der Krankheit erheblich verkürzt, ist diese Anschauung auch verständlich, *und man könnte angesichts der, wie im folgenden gezeigt werden muß, weniger übereinstimmenden Ansichten über den Wert der persönlichen Prophylaxe zweifelhaft sein, ob eine ausführliche Behandlung dieses Gebietes in diesem Handbuche noch zeitgemäß ist.* Wir haben uns trotzdem dazu entschlossen, weil man ja nicht wissen kann, ob in späterer Zeit nicht wieder ein größeres praktisches Interesse an den hier erörterten Fragen vorhanden sein wird, und weil nach unserer Ansicht die Ergebnisse der experimentellen Prophylaxe auch für das Verständnis der Chemotherapie der Syphilis nicht ohne Bedeutung sein dürften.

Während man unter Prophylaxe streng genommen solche Maßnahmen versteht, die das Zustandekommen einer Infektion verhüten, also *vor* der Infektionsgelegenheit in Wirksamkeit gesetzt werden, hat die Erfahrung gezeigt, daß bei der Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten vielfach diejenigen Maßnahmen in den Vordergrund des Interesses treten, die *nach* der Infektionsgelegenheit angewandt werden, also eigentlich in das Gebiet der Präventiv- oder Abortivtherapie gehören. Hauptsächlich hat es wohl der Umstand, daß die Syphilis bei den zivilisierten Völkern der Erde — bekanntlich ist das bei vielen primitiven Völkern nicht in dem Maße der Fall — eine ausgesprochene Geschlechtskrankheit geworden ist, mit sich gebracht, daß an prophylaktische Maßnahmen erst gedacht wird, wenn die Infektionsgelegenheit mehr oder weniger lange zurückliegt. Diesem Umstande muß wohl oder übel bei allen Bestrebungen der persönlichen Prophylaxe Rechnung getragen werden.

Nicht eingegangen wird in dieser Abhandlung auf die indirekte Prophylaxe durch Aufklärung, Sport und sittliche Erziehung, sowie Bekämpfung des Alkoholmißbrauchs, obwohl wir den Wert dieser Faktoren natürlich nicht unterschätzen. Wir verweisen diesbezüglich auf die Kapitel von HECHT und HAUSTEIN (Bd. XXII), ferner bezüglich der rechtlichen Seite der Luesprophylaxe auf den HELLERSchen Beitrag (Band XXIII dieses Handbuches).

Vorgeschichte.

Bezüglich der Geschichte der persönlichen Syphilisprophylaxe bis zur Zeit der experimentellen Bearbeitung dieses Gebiets hat SIEBERT in A. NEISSERS „Beiträgen zur Pathologie und Therapie der Syphilis“ (Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt 1911, Bd. 37) das Wesentliche so übersichtlich zusammengefaßt, daß eine wörtliche Wiedergabe dieses Abschnittes aus der SIEBERTSchen Arbeit gerechtfertigt erscheint.

Unter Hinweis auf die ausführlichen Arbeiten von LE PILEUR und MAISONNEUVE, die die Geschichte der persönlichen Prophylaxe der Syphilis in ausführlicher Weise behandelten, faßt SIEBERT auf Grund der genannten Arbeiten in großen Zügen die Bestrebungen früherer Jahrhunderte folgendermaßen zusammen: „Der berühmte venezianische Arzt NIKOLAUS MASSA empfahl in seinem Buche „De morbo Gallico“ (1532) Waschungen post coitum mit weißem Wein oder Essig als Vorbeugungsmittel gegen die Syphilis. FRACASTORE gab den Gebrauch von Citronensaft an. GABRIEL FALLOPIO (1555) zog Mundwasser, aus Quecksilber und Guajac bereitet, vor; sein Schüler AGOTO (1564) ließ mit aromatischen Abkochungen waschen, PETRONIUS mit Mischungen von Urin und Campherwein. RAUCHN betrat 1640 einen neuen Weg, indem er durch Wärme verflüssigte Pflaster vor dem Coitus lokal angewendet wissen wollte. Der Leipziger Professor ETTMÜLLER griff 1690 zur Anwendung einer Mischung von Terpentin und Wein, PALMARIUS glaubte an die Wirksamkeit einer Guajacabkochung mit Wein. 1733 empfahl DESAULT die Anwendung von Quecksilbersalben, indem er sich die Vorstellung machte, daß die Syphilis durch kleine „unsichtbare Würmer“ hervorgerufen würde, die auf Grund der therapeutischen Erscheinungen durch Quecksilber deletär beeinflußt würden. Er schloß daraus weiter, daß das Quecksilber die Erreger auch vernichten müßte, wenn dieselben sich kurz nach der Übertragung nur in den oberflächlichsten Schichten der Haut befinden; eine also durchaus unseren heutigen Anschauungen entsprechende Ansicht. 1770 versuchte MAHON Waschungen mit Alaunlösungen einzuführen. Der Engländer WARREN ließ Ende des 18. Jahrhunderts ante coitum Einfettungen mit adstringierenden Salben vornehmen, post coitum Waschungen und Injektionen mit alkalischen Lösungen. GUILBERT DE PRÉVAL schuf 1772 ein Prophylaktikum aus destilliertem Wasser, Kalkwasser, Alkohol und Sublimat, PEYRIEHE 1774 ein solches aus verdünntem Ammoniak. HUNTER, FORDYCE und MEDERER ließen in Anlehnung an WARREN schwache Lösungen von Laugen gebrauchen. HUNTER empfahl außerdem noch heißes Wasser und Sublimatlösung. Auf Sublimatlösungen legte auch MALPERT großen Wert. COSTER stand 1829 auf dem Standpunkt, daß durch Chlor das luische Virus zerstört werden müßte und empfahl daher die Anwendung von chlorabspaltenden Chemikalien, wie Chlorkalk usw. Er will auch an Menschenmaterial die Beobachtung gemacht haben, daß diese Maßnahmen vor der Syphilisinfektion geschützt hatten; auch RICORD wandte sein Interesse derartigen chemischen Verbindungen zu. 1812 trat LUNA CALDERON mit einem neuen Prophylaktikum auf, dessen Zusammensetzung er aber nicht verraten und mit in sein Grab genommen hat. Er machte auch an sich einen diesbezüglichen Versuch, der günstig ausfiel. Nach der Beschreibung des Verlaufes der Erscheinungen an den Kontrollimpfstellen scheint das Virus aber von einem Ulcus molle entnommen worden zu sein, so daß der Versuch nicht viel beweist. LANGLEBERT hat 1851 ein aus Alkohol, Kaliseife und Citronenöl bestehendes Prophylaktikum erfunden, und auch er machte einen Versuch am Menschen, bei dem es sich aber anscheinend auch nur um Übertragung von Ulcus molle handelte, da schon am nächsten Tage die Kontrollstellen Reaktionserscheinungen zeigten, während die prophylaktisch behandelten Impfstellen reaktionslos verliefen.

Experimentelle Grundlagen.

Els liegt auf der Hand, daß die Beurteilung der Wirksamkeit eines Schutzmittels schwierig ist und oft geraume Beobachtungsdauer erfordert, wenn man lediglich auf die Erprobung in der menschlichen Praxis angewiesen ist. Die Möglichkeit einer experimentellen Bearbeitung des Stoffes geht auf das

Jahr 1903 zurück, als es METSCHNIKOFF und ROUX gelang, die unter natürlichen Bedingungen anscheinend nur bei Menschen vorkommende Krankheit in zweifelsfreier Weise zuerst auf Schimpansen, dann aber auch auf niedere Affenarten zu übertragen und mit den entstandenen charakteristischen Krankheitsprodukten weitere Übertragungen auf andere Affen zu erzielen¹. Diese Untersuchungen wurden ganz erheblich gefördert und gesichert durch die 1905 erfolgte Entdeckung des Syphiliserregers durch SCHAUDINN und HOFFMANN.

Die NEISSERSche Expedition nach Java gab C. SIEBERT dann in den Jahren 1905—1909 Gelegenheit, seine später noch genauer zu erwähnenden prophylaktischen Versuche an Affen in großem Umfange auszuführen, und auch in Europa bedienten sich alsbald einige andere Forscher des Affenexperiments (SCHEERSCHESKY und HÜGEL u. a.). In größerem Maßstabe aber konnten in Europa derartige Versuche erst in Angriff genommen werden, als E. BERTARELLI 1906 die Empfänglichkeit des Kaninchenauges (Hornhaut und vordere Kammer) für das Syphilisvirus entdeckte und ein Jahr später N. PARODI Hodensyphilis bei Kaninchen erzeugte. Die letztgenannte handliche Infektionstechnik hat sich dann bei der ganzen Erforschung der Syphilis außerordentlich fruchtbar erwiesen und in Deutschland besonders die umfangreichen Arbeiten von UHLENHUTH-MULZER, sowie P. EHRLICH und W. KOLLE nebst ihren Mitarbeitern ermöglicht. Die experimentelle Hodensyphilis des Kaninchens ist dann auch für die Bearbeitung der Syphilisprophylaxe die Methode der Wahl geworden, nachdem NICHOLS und WALKER 1923 gefunden hatten, daß man mit dem Nicholsstamm nicht nur bei intratestaler Impfung und bei subcutaner Verimpfung am Scrotum, sondern auch bei percutaner Impfung an der Scrotalhaut Primäraffekte mit großer Regelmäßigkeit erzeugen und diese Impftechnik mithin für die experimentelle Prüfung von örtlichen Schutzmitteln gegen Syphilis verwenden kann. MANTEUFEL und WORMS konnten diesen Infektionsmodus 1925 auch bezüglich anderer Pallida-Vira als brauchbar erweisen, sofern diese nur stark kaninchenpathogen sind.

Das Verdienst, die ersten experimentellen Prophylaxeversuche gemacht zu haben, gebührt METSCHNIKOFF und ROUX, die bereits damals die auch heute noch angewandte 33%ige Kalomelsalbe in einer Grundlage von gleichen Teilen Lanolin und Vaseline empfahlen. Sie bedienten sich dazu der Versuche an Affen (Schimpansen und Makaken), die sie mit frisch vom Menschen stammenden Vira an den Augenbrauenbögen impften und später (10 Minuten, 1 Stunde, 1¾ Stunden, in einem Versuch auch 24 Stunden nach der Impfung) mit der Kalomelsalbe versahen. Unbehandelte Affen dienten als Kontrollen für die Virulenz des Impfmateri als, Nachimpfung der geschützten Affen zur Prüfung der Disposition der Tiere.

An höheren und niederen Affen führte später auch C. SIEBERT auf Java seine bereits erwähnten bekannten Untersuchungen über verschiedene Schutzmittel aus. Er bediente sich dabei zweier verschiedener Methoden:

1. Prüfungsversuche in vitro: Kranke Affen, deren experimentelle Syphilisinfektion entsprechende Zeit zurücklag, wurden getötet. „Milz, Hoden und Knochenmark dieser Tiere wurden verrieben und gut durcheinander gemischt. Dieser Brei gab nach den vielfältigen Erfahrungen der NEISSERSchen Expedition auf Java ein ausgezeichnetes Impfmateri ab. Der Sicherheit halber wurde jeder Brei an Kontrolltieren, die gleichzeitig bei den vorgenommenen Experimenten geimpft wurden, auf seine Infektionstüchtigkeit geprüft. Abgewogene Mengen

¹ Auf die vor METSCHNIKOFF und ROUX ausgeführten und anscheinend auch teilweise positiven Übertragungsversuche kann hier nicht eingegangen werden. (Siehe G. SOBERNHEIM im Handb. d. pathog. Mikroorg. von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH 1927. Lieferung 13 bzw. P. MULZER, dieses Handb., Bd. XV, 1.)

dieses virulenten Materials wurden dann mit abgemessenen bzw. abgewogenen Mengen des Desinfizenz auf das innigste vermischt. Bei Verwendung von Flüssigkeiten wurde der Brei nach bestimmten Zeiten durch mehrfache Mulllagen von der Flüssigkeit abgepreßt, um die überschüssige Menge der desinfizierenden Flüssigkeit zu entfernen, und mit dem Rückstand wurden die Impfungen an den Augenbrauen der Affen vorgenommen.“

2. Prüfungsversuche in vivo: „Die Tiere wurden an beiden Augenbrauen tief scarifiziert und dann mit einem virulenten Brei in der sonst üblichen Weise durch Einreiben geimpft. In verschiedenen Zeitabständen wurden dann die Impfstellen mit Watte von den oberflächlich anhaftenden Breipartikelchen befreit und mit der zu prüfenden Lösung durch Waschen mit einem Wattebausch behandelt oder mit der zu prüfenden Salbe sorgfältig bestrichen.“ Angaben über die Beobachtungsdauer der durch die geprüften Schutzmittel vor der Erkrankung bewahrt gebliebenen Affen finden sich in der SIEBERTSchen Arbeit nicht. Er ließ es anscheinend bei der Feststellung bewenden, ob die Versuchs-tiere in der üblichen Zeit einen Primäraffekt bekamen oder nicht. Es ist deshalb nicht erkenntlich, ob bei den als „geschützt“ angesehenen Tieren nicht etwa lediglich der sichtbare Primäraffekt verhindert, sondern auch eine spätere Erkrankung ohne sichtbaren Primäraffekt verhütet worden ist.

Anders als SIEBERT ging SCHERESCHEWSKY bei der mit HÜGEL 1906 vorgenommenen Prüfung von Quecksilber-, Arsen- und Chininverbindungen vor. Seine Methodik bestand darin, Kontrolle und Versuch am gleichen Tier mit gleichem Material auszuführen und so die durch eine möglicherweise andersgeartete Disposition des Kontrolltieres bedingte Fehlerquelle auszuschalten. Eine beim Menschen herausgeschnittene syphilitische Papel wurde halbiert, die eine Hälfte für bestimmte Zeit in die entsprechende prophylaktische Lösung gebracht und dann gleichzeitig an symmetrischen Stellen der Brauengegend jede der Papelhälften auf niedere Affen verimpft. Die Impfung geschah durch Stich mit FRANKEScher Nadel (gemeint ist eine Schneppernadel zur Gewinnung von Blutstropfen) und nachträglichem Anlegen von Täschchen, eine Impfmethode, die den Autoren angeblich die besten Resultate gab.

In ähnlicher Weise wertete SCHERESCHEWSKY später Schutzsalben aus: Die gesamte Stirnpartie des Affen wurde mit Täschchen und Scarificationen versehen und nun das ganze Scarificationsgebiet mit ein und demselben beim Menschen exzidierten Luesmaterial gleichmäßig beimpft. Nach Ablauf einer bestimmten Zeit „wurde dann die eine Hälfte des Impfterrains rechts von der verlängerten Nasenlinie mit dem betreffenden Prophylakticum behandelt“.

Bei den eben erwähnten an Affen ausgeführten Schutz- und Desinfektionsversuchen bediente man sich, wie man sieht, recht eingreifender Infektionsmethoden, d. h. es wurden den Tieren dabei Verletzungen von solcher Stärke beigebracht, wie sie unter den natürlichen Infektionsbedingungen beim Menschen gewöhnlich kaum vorkommen. Das war aber notwendig, um möglichst sichere Primäraffekte zu erzielen. Den Schutzversuchen bei Affen haftet aber noch der weitere Nachteil an, daß dieses Versuchstier für genaue Auswertungen von Schutzmitteln auf breiterer Grundlage, wenigstens in Europa, viel zu kostspielig ist. Außerdem hat auch die Verwendung von humanem Syphilisvirus, das nicht durch längere Passagen an Affen angepaßt ist, seine Nachteile, weil es nicht optimal virulent für diese Tiere ist.

Daher ist es als ein wesentlicher Fortschritt zu begrüßen, daß NICHOLS und WALKER im Jahre 1923 ein Verfahren veröffentlichten, das die Benutzung der experimentellen Kaninchensyphilis zu diesen Versuchen gestattet. Ermöglicht wurden diese Versuche durch die oben bereits erwähnte, bis dahin unbekannt Besonderheit des von diesen Autoren benutzten Virus, des sogenannten

Nicholsstammes, daß bei percutaner Impfung an der Scrotalhaut in einem hohen Prozentsatz (bis 100%) ein sichtbarer Erfolg festzustellen war. Später konnten MANTEUFEL und WORMS zeigen, daß auch die in deutschen Laboratorien benutzten optimal kaninchenpathogenen Spirochätenstämme sich in gleicher Weise und in gleicher Regelmäßigkeit perscrotal verimpfen ließen. Ein besonderer Vorteil der am Kaninchen unter Verwendung des Nicholsstammes auszuführenden Schutzversuche ist von vornherein auch darin zu erblicken, daß nach Ablauf der Beobachtungszeit des Versuches die Übertragung einer Lymphdrüse, beispielsweise einer Kniekehldrüse des Versuchstiers (die Kniekehldrüse wird lediglich aus technischen Gründen mit Vorliebe gewählt), auf ein gesundes Kaninchen zur Entscheidung der Frage herangezogen werden konnte, ob durch die Schutzmaßnahme die Infektion tatsächlich völlig verhindert, oder ob nur das Auftreten des Primäraffektes an der Impfstelle unterdrückt war. Weitere Untersuchungen von MANTEUFEL und WORMS ergaben, daß auch andere kaninchenpathogene Pallidastämme sich hinsichtlich der Drüsenbeteiligung in gleicher Weise wie der Nicholsstamm verhielten. Die von NICHOLS und WALKER befolgte Methodik gestaltet sich folgendermaßen:

Die über den ins Scrotum herabgezogenen Hoden gespannte Haut wird nach Abrasieren der Haare (ohne Seife) mit Alkohol desinfiziert und dann durch 15—20 maliges Hingleiten mit dem Rasiermesser in einem Bezirk von 1—1,5 cm oberflächlich scarifiziert. Bluten ist nach Möglichkeit zu vermeiden. Auf dieses Impffeld wird etwa 0,05 ccm einer Spirochätenemulsion mittels einer Capillarpipette gebracht und oberflächlich verteilt. Zwecks Gewinnung der Spirochätenemulsion wird ein Teil eines Kaninchenhodensyphiloms herausgeschnitten, das Gewebe in einem starken Mörser zerrieben und 1—2 ccm physiologische Kochsalzlösung (keine Citratlösung) zugefügt. Um das Zerreiben zu erleichtern, kann man etwas Sand oder zerstoßene Glasscherben hinzufügen. Je reicher die Emulsion an Spirochäten war, desto kürzer war die Inkubationszeit.

Bei der Drüsenkontrollverimpfung wurde die vorher von BROWN und PEARCE für diesen Zweck empfohlene Technik insofern abgeändert, als die exstirpierten Drüsen nicht zerrieben und als Emulsion mittels Spritze einverleibt, sondern halbiert durch eine schmale Hautöffnung ins subcutane Gewebe des Scrotums implantiert wurden. Ein Vorteil dieser „Stückchenverimpfung“ sei die oberflächliche Lagerung des implantierten Gewebstückes, die auch die geringste krankhafte Gewebsveränderung leicht wahrzunehmen gestattet. Die Versuchstiere wurden 90 Tage beobachtet, die Drüsenkontrolltiere mindestens 3 Monate. Die Exstirpation und Verimpfung einer Leistendrüse wurde ausgeführt, nachdem die Kontrollen positiv geworden waren, d. h. 28—72 Tage nach der Impfung. Außer den Versuchstieren liefen zwecks Virulenzkontrolle des Virus ohne Anwendung von Schutzmitteln infizierte Kaninchen mit.

Nachdem WORMS von NICHOLS den Nicholsstamm zur Verfügung gestellt erhalten hatte, um die Versuchsergebnisse besser vergleichen zu können, wurden im Reichsgesundheitsamt zunächst mit dem Nicholsvirus Untersuchungen über die Schutzwirkung verschiedener Prophylactica angestellt, allerdings mit etwas abgeänderter Technik (WORMS 1925). Es wurde die prall über die Hoden gespannte Scrotalhaut nicht mit dem Rasiermesser, sondern durch Scarification mittels einer abgebrochenen Glascapillare verletzt, wobei teilweise tiefe Rhagaden der Haut gesetzt wurden. Die Infektionsweise war also eine wesentlich stärkere als sie NICHOLS und WALKER angewendet hatten; sie wurde aber zuerst deswegen bevorzugt, weil vor allem Wert darauf gelegt wurde, daß die Kontrollimpfungen mit möglichst 100% Sicherheit haften sollten. Zur Sicherstellung des Schutzerfolges wurden in

gleicher Weise wie bei den amerikanischen Autoren Drüsenkontrollverimpfungen (meist Poplitealdrüsen) der ohne Primäraffekt gebliebenen Tiere vorgenommen, späterhin auch weitere Drüsen- und Organbreiverimpfungen der mit den Drüsen der Versuchstiere beimpften Tiere (sogenannte „zweite Drüsenpassagen“). „Bei 21 durch örtliche Schutzmittel vor äußeren Erscheinungen bewahrten Tieren“ konnte WORMS „nach 4–5 monatiger Beobachtungszeit in keinem Falle durch die Drüsenverimpfung ein positives Ergebnis aufdecken, und auch die bei mehreren dieser Drüsentiere ausgeführten zweiten Drüsenpassagen sind in 3–4 Monate langer Beobachtungszeit ohne Ergebnis geblieben. Dagegen konnte bei einem der dazugehörigen Kontrolltiere, das in 6 Monate langer Beobachtungszeit nicht erkrankt war, durch Drüsenverimpfung, die $1\frac{1}{2}$ Monate nach der Implantation positiv ausfiel, das Vorhandensein von virulentem Material trotz erscheinungslosem Verlauf festgestellt werden. Wie wichtig dabei eine *längere* Beobachtung der Versuchstiere selbst ist — diese währte durchschnittlich 8 Monate — zeigte sich bei zwei Tieren, die erst vier bzw. fünf Monate nach der Impfung Erscheinungen an der Impfstelle zeigten. *Die Drüsenkontrollversuche haben übrigens im ganzen bisher ergeben, daß man bei der experimentellen Prüfung von örtlichen Schutzmitteln im allgemeinen bei ausreichend langer Beobachtungszeit wohl berechtigt ist, die Verhinderung des Auftretens von örtlichen Erscheinungen mit tatsächlicher Verhinderung der Infektion gleichzusetzen.*“

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen stellte WORMS (1927) fest, daß sich die einzelnen Drüsen bei spontan latent gewordenen Tieren hinsichtlich ihres Spirochätengehalts nicht ganz gleichartig verhielten, nachdem schon UHLENHUTH und GROSSMANN gezeigt hatten, daß eine Verimpfung von mehreren Drüsen zusammen noch dort ein positives Ergebnis liefern konnte, wo die Verimpfung einer einzigen Drüse versagt hatte. Deshalb wurden auch bei drei durch örtliche Schutzmittel vor der sichtbaren Erkrankung bewahrt gebliebenen Tieren die verschiedenen Drüsen auf neue Tiere verimpft und dabei gefunden, daß Leisten-, Achsel- und Kniekehldrüsen ebenso wie auch Gehirn, Blut, Liquor, Mischbrei aus inneren Organen, jedes Material für sich verimpft, stets nur negative Impfergebnisse lieferten. Jedes Ergebnis wurde bis in die zweiten Drüsenpassagen kontrolliert. *Nach diesen ausgiebigen Reihenversuchen scheint also die Annahme berechtigt, daß eine ergebnislose Verimpfung der Lymphdrüsen eines durch prophylaktische Maßnahmen geschützten Tieres in der Regel die tatsächliche Verhütung der Infektion beweist. Immerhin wird es nach den oben genannten Erfahrungen in besonders wichtigen Fällen ratsam sein, mehrere Lymphdrüsen von verschiedenen Körpergegenden oder — wenn man das Versuchstier nicht am Leben zu erhalten wünscht — außerdem noch Mischbrei von inneren Organen zu verimpfen.*

In der Absicht, die Anordnung des Tierversuchs den Bedingungen der Praxis, bei der ja meist Hyperämie und Epithelverletzungen im Spiele sind, noch weiter anzupassen, hat WORMS weiterhin unter Zuhilfenahme der Drüsenkontrolle folgende Untersuchungen vorgenommen: „Bei neun Tieren wurden die Hoden in die Scrota gebracht, die Scrotalhaut durch Abklemmen des Scrotums in der Höhe der Samenstränge prall über die Hoden gespannt und auf die Scrotalhaut beider Hoden für etwa zwei Minuten ein Wattebausch gebracht, der bei den beiden ersten Tieren mit sehr heißer, bei sieben weiteren Tieren mit warmer, isotonischer Kochsalzlösung getränkt war. Nach kurzem Abtupfen mit trockener Watte wurde sodann die Spirochätenemulsion auf die so vorbereitete mechanisch unverletzte Scrotalhaut gebracht und dort bis zur Eintrocknung belassen. Die Einreibung der Spirochätenemulsion wurde mit Rücksicht auf die Hyperämie und intensive Durchfeuchtung, die bei allen

pathogenen Spirochäten das Eindringen in das mechanisch unverletzte Epithel zweifellos erleichtert, unterlassen. Die Versuche zeigten, daß nur in *einem* Versuch, bei dem es durch die heiße Kochsalzlösung zu *Verbrühungen* der Scrotalhaut gekommen war, ein Kontrolltier erkrankte und das entsprechende Versuchstier geschützt blieb (Drüsenkontrolle bis zur zweiten Passage durchgeführt), daß aber die Infektion in den anderen Versuchen bei sämtlichen drei Kontrollen ausblieb (nachgeprüft durch Drüsenkontrolle), so daß demnach auch das Freibleiben von Erscheinungen bei den mit Schutzmitteln versehenen Tieren nicht als Schutzerfolg bewertet werden kann. *Der Versuch zeigt also, daß auch bei stark kaninchenpathogenem Virus die Infektion nur bei einer eingreifenderen Schädigung des Epithels haftet, daß mithin die richtige Beurteilung von Schutzmitteln bei Verwendung schwächerer Infektionsmethoden erschwert ist.*

Als es sich im Laufe der weiteren Bearbeitung herausstellte, daß der Nicholsstamm bei späteren Passagen auch nach weniger eingreifender Scarificationsimpfung der Scrotalhaut regelmäßig zur Entstehung von Primäraffekten führte, ging WORMS dazu über, Prophylaxeversuche auch mit leichteren Impfmethoden vorzunehmen, die den Verhältnissen in der menschlichen Praxis wahrscheinlich besser angepaßt sind. Wurden bei der früher besprochenen stärkeren Impfscarification mit der Glascapillare neben Erosionen stärkere Rhagaden der Scrotalhaut beigebracht, so wurde die Haut bei der schwachen Impfmethode so verletzt, daß „nur eine ganz oberflächliche, leicht spiegelnde, nicht blutende Erosion“ erzielt wurde.

Diese kombinierte Prüfung von örtlichen Schutzmitteln mittels schwacher und starker Scarification unter Verwendung stark kaninchenpathogener Vira dürfte zur Zeit als das sicherste Verfahren anzusehen sein; und wenn auch die Versuche ergeben haben, daß ein lokal geschütztes Tier zumeist als tatsächlich geschützt gelten kann, wird man doch angesichts der neuen Erkenntnisse, die über die Bedeutung der erscheinungslosen Infektion gewonnen sind, nach hinreichend langer Beobachtung (nicht unter fünf Monate) die Versuchstiere am besten töten, um eine kombinierte Drüsen-Organbreiverimpfung in zwei Passagen anzuschließen. Erst wenn diese negativ ausfallen, ist man zu dem Urteil berechtigt, daß das Schutzmittel bei den Kaninchen ausreichend wirksam gewesen ist. Es erübrigt sich, darauf hinzuweisen, daß solche Befunde einwandfrei an mehreren Versuchs- und Kontrolltieren erhoben werden müssen, um Zufälligkeiten auszuschalten, die jedem einmal ausgeführten Versuch, auch bei ausreichenden Kontrollen, anhaften können. Schließlich ist es zweckmäßig, daß solche Untersuchungen stets mit der gleichen Technik ausgeführt werden, denn die obigen Ausführungen dürften gezeigt haben, welche Rolle für den Ausfall der Experimente die Verletzungs- bzw. Impfstärke spielt. Im allgemeinen muß von einem Schutzmittel verlangt werden, daß es — besonders post infectionem angewandt — auch das Angehen der stärkeren Impfscarification verhindert; eine Wirksamkeit lediglich bei schwacher Impfscarification genügt nach unserer Ansicht nicht. Denn obzwar in der menschlichen Praxis beim Geschlechtsverkehr im allgemeinen starke Verletzungen nicht vorkommen dürften, besteht doch immer die Möglichkeit zu stärkeren Haut- bzw. Schleimhauteinrissen; es seien in diesem Zusammenhang nur die Frenulum-Rißverletzungen erwähnt. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß bei den Tierversuchen die zu schützende Stelle genau bekannt ist und die Desinfektionsmaßnahmen mit einer Gründlichkeit ausgeführt werden, wie es in der menschlichen Praxis wohl kaum gewöhnlich in Frage kommen dürfte.

In wieweit man berechtigt ist, die Ergebnisse der Schutzmittelpfung nach diesem an der experimentellen Kaninchensyphilis angestellten Prüfungsverfahren für die Verhältnisse beim Menschen zu bewerten, ist eine Frage, die in gleicher Weise bei den chemotherapeutischen Versuchen erörtert wird. Wenn auch nicht

verkennbar ist, daß die örtlichen und mechanischen Verhältnisse — Scrotalhaut des Kaninchens und Haut-Schleimhaut des menschlichen Genitale, Impf-scarification und Verletzung beim Coitus — große Unterschiede bedingen, so ist man doch nach den Ergebnissen der experimentellen Chemotherapie genötigt, derartige ausgiebige Prüfungsmethoden zur Grundlage für die Zulässigkeit der Verwendung beim Menschen zu machen. *Über die praktische Brauchbarkeit oder Unbrauchbarkeit eines Verfahrens beim Menschen hat natürlich endgültig die Praxis zu entscheiden.*

Wenn die hier geschilderte Prüfungsmethodik auch sehr zeitraubend ist und einen kostspieligen und umständlichen Apparat erfordert, so kann doch kein Zweifel bestehen, daß die in der Zeit größter wirtschaftlicher Not in Deutschland herangezogenen und auch von uns damals empfohlenen *Behelfsmethoden nunmehr entbehrlich geworden sind, zumal sich gezeigt hat, daß sie unter sich wie auch im Vergleich mit dem Syphilisversuch differente Ergebnisse liefern. Es handelt sich dabei um die Verwendung der experimentellen Recurrensinfektion bei Mäusen und der spontanen Kaninchenspirochätose, deren Erreger das Treponema cuniculi ist.* Aus Gründen der Vollständigkeit seien diese Methoden aber hier trotzdem aufgeführt.

Aus materiellen Gründen ergab sich seinerzeit, da damals nur der Affenversuch in Frage kam, das Bedürfnis, billigere Versuchstiere für Schutzversuche, die in größeren Reihen vorgenommen werden sollten, heranzuziehen. Von diesen Gesichtspunkten sind die Arbeiten von PAPAMARKU, sowie von MANTEUFEL und ZSCHUCKE ausgegangen, in denen für prüfungstechnische Aufgaben die Verwendung *der experimentellen Recurrensinfektion bei Mäusen* empfohlen wurde.

Der Ausgangspunkt für das Prüfungsverfahren an Mäusen war die Tatsache, daß anscheinend *alle* pathogenen Spirochäten durch die mechanisch unverletzte Haut hindurchwandern können. Zuerst hat das MANTEUFEL für Recurrens nachgewiesen, später SCHELLACK für Syphilis, UHLENHUTH und FROMME für die Spirochäten des infektiösen Ikterus usw., NOGUCHI für das Gelbfieber und IDO, ITO WANI mit ihren Mitarbeitern für die Spirochäten des japanischen Siebentagefiebers, die ebenfalls zu dem gleichen Spirochätentypus wie die Leptospira icterohaemorrhagiae gehören. SCHELLACK hat den Infektionsmodus bei Recurrens genauer erforscht und gefunden, daß die Recurrens-spirochäten dabei kleinste Kontinuitätstrennungen des Epithels benutzen, die makroskopisch nicht sichtbar zu sein brauchen. Das gleiche nimmt er bei dem Infektionsweg der Pallida an. Immerhin hat die weitere Beschäftigung mit der Frage ergeben, daß die Prüfungsergebnisse gegenüber Recurrens und Syphilis bei verschiedenen Mitteln nicht übereinstimmten und deshalb ist, wie schon betont, die Recurrensmethode jetzt nicht mehr als maßgeblich zu bezeichnen.

Die Versuchsanordnung, wie sie sich MANTEUFEL in vielen Reihenversuchen als praktisch erwiesen hat, gestaltet sich folgendermaßen: Die Mäuse werden in Reihen nebeneinander auf langen Spannbrettern so aufgespannt, daß sie sich möglichst wenig bewegen. Dann werden die Haare an der Bauchseite mit einer gebogenen Schere kurzgeschoren und die geschorenen Stellen trocken nachrasiert, wobei oberflächliche Epithelverluste entstehen. Darauf erfolgt die Applikation des Schutzmittels und des Kontrollmaterials, unmittelbar darauf die Infektion durch Aufträufelung von gut infiziertem Mäuseblut. Man läßt die Tiere dann eine Stunde liegen und reinigt schließlich das Versuchsfeld mittels eines in Benzin getränkten Wattebausches von den anhaftenden Resten des Schutzmittels und des Infektionsmaterials. Nach dem Losbinden kommen die Tiere in die Behälter und werden 10 Tage lang bei Dunkelfeldbeleuchtung untersucht. Gewöhnlich treten die ersten Spirochäten nach 4—5 Tagen im Blut auf. Tiere, bei denen im Laufe von 10 Tagen keine Blutinfektion nachzuweisen ist, werden mit einer angemessenen Dosis frischen Recurrensblutes intraperitoneal nachgeimpft und auf Immunität geprüft, um festzustellen, ob sich etwa durch Überstehen einer mikroskopisch übersehenen Infektion Immunität ergeben hat. Es empfiehlt sich,

möglichst 5—10 Tiere für jedes Mittel gleichzeitig anzusetzen und auch immer möglichst viele Mittel gleichzeitig in Parallelversuchen mit dem gleichen Impfmateriale zu prüfen.

Aus derartigen Versuchen ergaben sich MANTEUFEL folgende Schlußfolgerungen:

1. Wenn bei dieser Versuchsanordnung die Kontrolltiere eine Blutinfektion erwerben, die Versuchstiere dagegen frei bleiben und sich bei einer Nachimpfung als empfänglich erweisen, dann hat das Schutzmittel die Hautinfektion verhindert. Ein Präparat, das man für die Praxis als zuverlässig bezeichnen soll, muß im Experiment *sämtliche* Versuchstiere vor der Infektion schützen.

2. Präparate, die bei den Versuchstieren Hautentzündungen und Intoxikationen verursachen, sind aus diesem Grunde mit Wahrscheinlichkeit auch für die Praxis bedenklich.

3. Ein Präparat, das in einer nicht zu klein bemessenen Serie derartiger Tierversuche einen sicheren Schutz gegen die percutane Infektion mit Recurrensprochäten verleiht, läßt sich mit Wahrscheinlichkeit beim Menschen als Prophylacticum gegen Syphilis verwenden, vorausgesetzt, daß alle sonstigen Anforderungen, die an ein derartiges Mittel zu stellen sind, erfüllt sind.

Diese Versuchsanordnung wurde in der Folge von einer Reihe anderer Autoren, zum Teil mit einigen Modifikationen benutzt (KONRICH, RUSS, GROSSE, DITTHORN und NEUMARK, SCHERESCHEWSKY und WORMS).

Was die zweite Behelfsmethode mittels der spontanen Kaninchenspirochätose anlangt, so bot die von SCHERESCHEWSKY beobachtete Übertragbarkeit dieser verbreiteten Tierseuche durch den Geschlechtsverkehr die Möglichkeit, Schutzmittel gegen Syphilis unter Bedingungen zu prüfen, die den Verhältnissen in der menschlichen Praxis ähneln. Zudem handelt es sich um einen Erreger, der, morphologisch von der Spirochaeta, pallida nicht unterscheidbar, eine nähere Verwandtschaft zum Lueserreger vermuten ließ. SCHERESCHEWSKY und WORMS, die diese Methodik zuerst anwandten, hatten fast durchweg Vira zur Verfügung, die in einem hohen Prozentsatz durch den Geschlechtsverkehr die Krankheit auf den gesunden Partner übertrugen, und zwar besonders dann, wenn die Infektionsbedingungen beim gesunden Partner durch Scarification der Genitalschleimhaut erleichtert wurden. Noch günstigere Infektionsbedingungen ergibt indes die experimentelle Übertragung des Virus durch die sogenannte Glascapillarimpfung, die gewöhnlich 100% positive Impferfolge gewährleistete und bei der Schutzmittelprüfung große Anforderungen an die Wirksamkeit eines Prophylacticums stellte. Allerdings ist dabei zu beachten, daß die spontane Kaninchenspirochätose anscheinend in der Regel nur eine örtliche Schleimhautrekrankung darstellt, bei der also die Fähigkeit der Krankheitserreger, in die Tiefe zu dringen und eine generalisierte Infektion zu erzeugen, im Gegensatz zur experimentellen Recurrensinfektion der Mäuse und der experimentellen Kaninchensyphilis fast völlig fehlt. Das ist der eine Nachteil der Methode und ein zweiter ist der, daß man bei makroskopisch negativem Befund an der Impfstelle die Entscheidung, ob ein Schutzmittel gewirkt hat oder nicht, lediglich von der mikroskopischen Untersuchung des Reizserums abhängig machen muß, die bei den üblichen experimentellen Übertragungen oft positiv ausfällt, ohne daß sichtbare krankhafte Veränderungen festzustellen sind. *Gegenüber der oben geschilderten Versuchsanordnung mit der experimentellen Kaninchensyphilis, die außerdem eine Kontrolle der örtlichen Impfergebnisse durch die Drüsenkontrolle ermöglicht, ist also auch diese Versuchsanordnung jetzt als entbehrlich zu bezeichnen.*

Da es möglich ist, das Kaninchen mit Treponema cuniculi an mehreren Stellen (Genitale, Lidränder, Schnauze) zu infizieren, hat WORMS folgende Methodik vorgeschlagen: Nach der Glascapillarinfektion des Genitale, der Augenlider und Schnauze wird das Prophylacticum auf das Genitale aufgetragen, nicht aber auf die zur Kontrolle dienenden anderen

Impfstellen. Um zu verhüten, daß das Schutzmittel auf die Kontrollstellen gelangt, muß das Tier 24—48 Stunden in einem engen Kasten belassen werden. Gehen bei dieser Versuchsanordnung die ungeschützten Stellen an und bleibt das mit dem Schutzmittel versehene Genitale frei von Erscheinungen und Spirochäten (Spirochätenuntersuchung im Dunkelfeld notwendig auch bei makroskopisch vollständig negativem Befund), so hat der Versuch ergeben, daß das Prophylacticum die Infektion mit *Spirochaeta cuniculi* zu verhüten in der Lage ist.

Die spontane Kaninchenspirochätose ist auch bei Versuchen, die DITTHORN und NEUMARK ausführten, unter Anwendung einer abgeänderten Technik benutzt worden. Sie schreiben: „Für die Zwecke des beabsichtigten Versuches den natürlichen Begattungsakt zu verwenden, ist ebenfalls nicht immer möglich, denn die weiblichen Tiere nehmen nur zur Brunstzeit den Bock an. Wir haben daher unsere Zuflucht zu folgender Methode genommen: Ein stark an Spirochätose erkranktes Kaninchenweibchen wurde mit dem Rücken nach unten auf ein Operationsbrett gespannt. Dann wurde der Penis des zu den Versuchen benutzten männlichen Kaninchens nach Zurückstreifen der Vorhaut in intensive Berührung mit den erkrankten Stellen an den Geschlechtsteilen des weiblichen Kaninchens gebracht. Vor bzw. nach dieser Prozedur fand dann die Behandlung mit dem Schutzmittel statt.“

Auf die genauere Beschreibung der verschiedenen anderen von SCHERESCHEWSKY u. WORMS, GAUDUCHEAU, RUSS, DITTHORN u. NEUMARK, SKLARZ u. a. angewandten *Prüfungsmethoden in vitro* kann verzichtet werden, da sie den Tierversuch in keiner Form zu ersetzen vermögen.

Die Darstellung der experimentellen Prüfungsmethoden von Schutzmitteln beschließen wir mit einer kurzen Besprechung der beim Menschen vorgenommenen Versuche.

Zunächst ist hier der bekannte Prophylaxeversuch zu nennen, den METSCHNIKOFF an dem damaligen Studenten der Medizin MAISONNEUVE ausführte: Nach Scarification des linken Armes wurde virulentes Schankermaterial vom Menschen in die Wunde eingerieben und eine Stunde später das Schutzmittel (33%ige Kalomelsalbe) unter 5 Minuten langem Einreiben aufgetragen. Die Infektion blieb aus, dagegen wurden zwei mit demselben Material zur Kontrolle an den Augenbrauen geimpfte Affen infiziert.

Zwei weitere experimentelle Prophylaxeversuche am Menschen führten LEVADITI, NAVARRO-MARTIN, FOURNIER, GUÉNOT und SCHWARTZ aus, allerdings unter Verwendung eines oralen Schutzmittels, des später zu besprechenden Stovarsols.

Ein 25 Jahre alter Mann ließ sich an beiden Armen mit „dermotropem“ syphilitischen Virus am 3. Februar 1922 impfen (Scarificationsmethode). Das gleiche Impfmateriale diente zur Augenbrauenimpfung eines *Macacus cynomolgus*. Der Patient erhielt 2½ und 16 Stunden nach der Impfung je 2 g Stovarsol oral verabreicht (im ganzen 4 g). Der Affe zeigte papulöse Erscheinungen schon am 10. Tag nach der Impfung, die sich in der Folgezeit allmählich vergrößerten. Der Patient zeigte in einer 47tägigen Beobachtungszeit keinen Primäraffekt. Die Wa.R. blieb beständig negativ.

In einem zweiten derartigen Versuch handelte es sich um einen 32jährigen Mann, der eine Lues gehabt hatte und dessen Seroreaktion negativ war. Die Versuchsperson wurde mit syphilitischem Virus vom Menschen an beiden Armen mittels Scarification geimpft, ein *Macacus cynomolgus* an beiden Augenbrauenbögen. 5 Stunden nach der Impfung erhielt der Patient 2 g Stovarsol. Der Affe zeigte spirochätenhaltige Effloreszenzen schon am 11. Tage nach der Impfung. Der Patient blieb in mehrmonatiger Beobachtungszeit frei von jeder Erscheinung, die WASSERMANNsche Reaktion dauernd negativ.

Weitere ähnliche Versuche wurden am Menschen u. a. von BÄRMANN und von ROSENTUL (vgl. S. 968) vorgenommen.

Damit kommen wir zu den tierexperimentellen Untersuchungen zwecks Prüfung oral zu verabreichender Schutzmittel am Kaninchen. Das Kaninchen wird gewogen und die Dosis des Schutzmittels nach dem Gewicht berechnet. Das in einer Flüssigkeit gelöste oder aufgeschwemmte Mittel wird nun am besten mit einer Spritze ohne Kanüle aufgezogen und dann mittels eines weichen Nélatonkatheters, an dem die Spritze angesetzt wird, in folgender Weise in den Magen des Versuchstieres eingeführt: Dem Kaninchen wird ein kleiner

Holzblock als Kiefersperre zwischen die Zähne geklemmt. Der Holzblock ist mit einer Bohrung versehen, durch die die Schlundsonde bequem in die Mundhöhle usw. eingeführt werden kann. Die Einführung der Sonde muß ohne jede Gewalteinwirkung vor sich gehen. Alsdann wird die Spritze an den Katheter angesetzt, der Inhalt langsam eingespritzt und hinterher noch etwas Luft zwecks Entleerung der noch im Katheter befindlichen Mengen nachgeblasen. Es ist nötig, daß das Kaninchen dabei von einem Assistenten ruhig gehalten und der Kopf in der Längsachse des Körpers belassen wird; der Katheter wird zweckmäßig angefeuchtet, um besser zu gleiten.

Prüfungsergebnisse bei einigen Schutzmitteln.

Auf Grund der besprochenen Prüfungsverfahren lassen sich nun die experimentellen Ergebnisse mit den in der Praxis gewonnenen Beobachtungen bei den verschiedenen Schutzmitteln vergleichen.

A. Die äußerlich angewendeten Schutzmittel.

1. Kalomel.

Die günstigen Versuchsergebnisse, die METSCHNIKOFF und ROUX bei ihren Experimenten an Affen mit einer 33%igen Kalomelsalbe erzielten, veranlaßten METSCHNIKOFF zu dem bekannten, bereits erwähnten, erfolgreichen Versuch an dem Medizinstudenten MAISONNEUVE. M. selbst äußert sich über das Ergebnis folgendermaßen: „Es ist unbestreitbar, daß die präventive Anwendung der Kalomelsalbe bei Individuen, die davon Gebrauch machen, den Ausbruch der Syphilis verhüten wird.“ Von METSCHNIKOFF und ROUX ging dann eine sehr optimistische Empfehlung der Salbe aus, allmählich entstand aber gegen diese Art der unbegrenzten Empfehlung, als ob in jedem Falle ein sicherer Schutz gewährleistet wäre, wachsendes Mißtrauen, da eine Anzahl von Fehlschlägen trotz gewissenhafter Anwendung der Salbe in der Praxis bekannt wurde. SIEBERT schreibt darüber: „CARLE zitiert vier persönliche Beobachtungen, bei denen die Patienten Opfer des Vertrauens zu der METSCHNIKOFFschen Salbe wurden. BUTTE standen fünf Fälle des Mißlingens zur Verfügung: zwei der Patienten akquirierten Syphilis, obgleich sie die genauen Vorschriften zur Anwendung der Salbe erhalten und befolgt hatten. Bei den drei anderen Fällen, die BUTTE nachträglich in Behandlung bekam, konnte er sich nicht mehr darüber äußern, ob eine zweckmäßige Anwendung stattgefunden hatte oder nicht. Zwei Fälle von erfolgter Infektion trotz angewendeter Prophylaxe werden von GAUCHER angeführt.“ Gegen diese Mißerfolge erhob METSCHNIKOFF den Einwand, daß die verschiedenen Hersteller aus irgendwelchen geschäftlichen Gründen die Salbe nicht genau nach der Vorschrift hergestellt hätten. Gegen die Fehlresultate, die NEISSER mit der Salbe zu verzeichnen hatte, konnte METSCHNIKOFF auf dem Berner Dermatologenkongreß mit Recht einwenden, daß NEISSER statt der 33%igen nur eine 10%ige Kalomelsalbe angewandt hätte, da seine eigenen Nachprüfungen mit einer 10%igen Salbe NEISSERS Fehlergebnisse bestätigten. Bei eigenen experimentellen Untersuchungen über die Schutzwirkung des Kalomels und der Kalomelsalbe nach METSCHNIKOFF ging SIEBERT folgendermaßen vor: Infektion der Affen an den Augenbrauen mit virulentem Organbrei, der 15 Minuten lang mit 10% Kalomelpulver versetzt und gut im Mörser zerrieben war, gab in allen vier Fällen negative Resultate. Die Erklärung für diese günstigen Ergebnisse sieht SIEBERT in der Umwandlung des Kalomels in Sublimat infolge Reaktion mit den in dem Organbrei enthaltenen Chloriden, ferner in der starken Konzentration und in der verlängerten

Einwirkungsdauer des mit dem Brei gleichzeitig übertragenen ungelösten Kalomels auf das Virus. Bei Desinfektionsversuchen der geimpften Affenstirn hatte SIEBERT, wenn er eine Stunde nach der Impfung 10%ige Kalomelsalbe (mit 0,8% Kochsalzzusatz) einrieb, in allen vier Fällen ein positives Impfresultat und bei der 33%igen Kalomelsalbe (mit 1% Kochsalzzusatz) in einem Fall ein positives Impfergebnis. Einen Versager bei der Prüfung der METSCHNIKOFFSchen Kalomelsalbe hatte auch SCHERESCHEWSKY zu verzeichnen.

Nach Beendigung des Weltkriegs wurde angesichts der erheblichen Steigerung der Syphilismorbidität die Prophylaxefrage wieder stark in den Vordergrund gerückt, und dabei wurde auch die Wirkung der METSCHNIKOFFSchen Kalomelsalbe experimentell geprüft. Bei der mikroskopischen Beobachtung zwischen Deckglas und Objektträger zeigte sich nach SCHERESCHEWSKY und WORMS keinerlei Einwirkung der Salbe auf die Beweglichkeit der Spirochäten, und auch nach der Auftragung der Salbe auf einen Kaninchenschanker ließ sich 24 Stunden später nicht der geringste Einfluß auf die Zahl, Form und Beweglichkeit der Spirochäten feststellen (Entnahme des Untersuchungsmaterials mittels Glascapillarscarification). Auch QUEYRAT berichtet, daß er keine Beeinflussung der Spirochäten eines Schankers gesehen hatte, selbst wenn er die 33%ige Kalomelsalbe unter Zusatz von Thymol morgens und abends 5 Tage lang angewandt hatte. Dieselben Erfahrungen hatte SCHERESCHEWSKY früher gemacht, und seine weiteren Untersuchungen mit dem Kalomel in Substanz und Salbe veranlaßten ihn dann im Jahre 1919, statt der üblichen Kalomelaufstreung auf infektiöse Syphilome in der menschlichen Praxis Chininsalbe zu empfehlen.

Die Untersuchung der Kalomelsalbe nach dem Recurrensverfahren ergab ziemlich widersprechende Resultate: Bei PAPAMARKU wurde nämlich eine Schutzwirkung in 100%, bei MANTEUFEL dagegen schützte Kalomel-Lanolin nicht mehr als leere Lanolin-Toilettesalbe.

Neues experimentelles Material zur Kalomelsalbenfrage erbrachte die im Jahre 1923 erschienene Arbeit von NICHOLS und WALKER, da diese Autoren mit dem percutan auf der Scrotalhaut des Kaninchens gut haftenden Nichols-Pallida-Stamm arbeiteten. *Es gelang den Verfassern durch Einreiben der Salbe in das schwach scarifizierte Impffeld 1—7 Stunden nach der Infektion mit 1 g (!) Kalomelsalbe in allen 15 Fällen Kaninchen trotz der durch die mechanische Erosion erleichterten Infektionsbedingung zu schützen; nur das 16. Tier, das 8 Stunden nach der Infektion mit Kalomelsalbe versehen wurde, konnte nicht mehr geschützt werden.* Das für diese Versuche benutzte Kalomel war bei der Hälfte der Versuchstiere zu 33% in einer Salbengrundlage aus Vaseline-Lanolin enthalten, zur Hälfte in einer Salbenzusammensetzung, die der im amerikanischen Heer verwendeten Vorschrift entsprach, und die sich gemäß den Mitteilungen von YOUNG, G. WALKER und anderen bestens bewährt haben soll. Die Vorschrift lautet: Kalomel 30 Teile, Adeps benzoatus 65 Teile, Cera alba 5 Teile. Da die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen aber bei beiden Salbengrundlagen übereinstimmten, glaubten NICHOLS und WALKER den Schluß ziehen zu können, daß die verschiedene Salbengrundlage für den günstigen Ausfall der Versuche nicht in Frage käme. Zur Entscheidung der Frage, ob das Schutzmittel nur das Entstehen örtlicher Erscheinungen an den Impfstellen, oder auch das Entstehen der Allgemeininfektion zu verhindern vermöge, führten NICHOLS und WALKER nach dem Vorgang von PEARCE und BROWN Drüsenverimpfungen von den geschützten Tieren aus, die aber innerhalb einer 90tägigen Beobachtungszeit in keinem einzigen Fall zu einer Erkrankung der Tiere führten.

Die Nachprüfung dieser günstigen Ergebnisse durch WORMS ergab unter Verwendung des gleichen Nicholsvirus und der von NICHOLS ebenfalls überlassenen

Salben bei 42 Kaninchen, daß ein sicherer Schutz gegen das Auftreten eines Primäraffekts nur bei Anwendung der Kalomelsalbe bis etwa 15 Minuten nach der Impfung und bis etwa 25 Minuten vor der Impfung gelang. Die prophylaktische Wirkung der Kalomelsalben waren im großen und ganzen die gleiche, ob es sich nun um eine in Washington oder um eine in Berlin hergestellte Salbe handelte, ebenso auch, ob die Grundlage das Vaseline-Lanolin- oder das Adeps benzoat-Cera alba-Gemisch war. Bei der letztgenannten Grundlage war aber ein auffällig höherer Prozentsatz von Todesfällen durch Hg-Vergiftung zu beobachten (Vortrag WORMS, Dermatologenkongreß 1923). Eine Abweichung der Methodik bestand dabei allerdings, wie auch S. 945 ausgeführt, darin, daß WORMS mit der Scarification der Impfstelle einen schärferen Infektionsmodus anwendete als NICHOLS und WALKER.

(Übrigens war auch die von WORMS an 11 Kaninchen erprobte Schutzwirkung der Kalomel-Salbe gegen die Infektion mit *Treponema cuniculi* 45–60 Minuten nach der Infektion eine unsichere.)

Durch diesen stärkeren Infektionsmodus erklären sich anscheinend die zeitlich beschränkteren Schutzergebnisse von WORMS, denn in späteren Versuchen (1927) konnte er zeigen, daß die 33%ige Kalomelsalbe bei schwacher Scarificationsimpfung noch bis zu zwei Stunden nach der Infektion vor der Erkrankung zu schützen vermag, was sowohl durch gleichzeitige Verimpfung mehrerer Drüsen der geschützten Tiere, wie auch durch Organbreiverimpfung, bis zu zwei Passagen, sichergestellt werden konnte.

Die, wie später noch zu zeigen sein wird, im Vergleich zu anderen experimentell geprüften Mitteln günstigen Resultate, die mit der Kalomelsalbe erzielt werden konnten, finden ihre Bestätigung trotz der oben erwähnten Mißerfolge (CARLE, BUTTE) zunächst in den Erfahrungen, die in der amerikanischen Armee gesammelt werden konnten. WALKER (1922) berichtet, daß, nach den günstigen Ergebnissen der Prophylaxe mit einer 33%igen Kalomelsalbe bei der Flotte, die Salbe auch im amerikanischen Heer unter Kontrollen, die eine sachgemäße Anwendung gewährleisteten, derart günstig auf die Luesmorbidity wirkte, daß die Erkrankungsziffer von 36‰ im Jahr vor der Einführung der Salbe auf 1,56‰ im vierten Jahr nach Durchführung der Prophylaxe sank. Auch im englischen Heer findet, wie FROST angibt, die METSCHNIKOFFSche Kalomelsalbe mit Zusatz von Hg. oxycyanat. als sogenanntes prophylaktisches Päckchen mit der Maßgabe Anwendung, daß es innerhalb 3 Stunden nach dem Coitus zu benutzen sei. Nach einem Bericht von P. DE MOOIJ benutzt in gleicher Weise auch die holländische Armee zur Prophylaxe die Kalomelsalbe, und zwar mit 1‰ Sublimatzusatz (Kalomel, Adeps lanae, Aq. dest. āā 20,0, Sublimat 0,06). Die Erfolge sind angeblich durchaus zufriedenstellend. Zu dem gleichen Urteil kommt auch PALMIERI in der italienischen Armee, bei der während und nach dem Weltkrieg die Kalomelsalbe bei wirklich zweckmäßiger Anwendung mit gutem Erfolg benutzt wurde. Auf Grund der guten Erfolge, die namentlich im amerikanischen Heer mit der strengen Durchführung der persönlichen Prophylaxe mittels der 33%igen Kalomelsalbe erreicht wurden, verlangt auch WINTSCH die Anwendung dieser Salbe für die Schweizer Miliz, desgleichen MARTIN.

Dem Bedürfnis, die Wirksamkeit der METSCHNIKOFFSchen Kalomelsalbe zu erhöhen, verdankt wohl die von GAUDUCHEAU angegebene Schutzsalbe ihre Entstehung. Das Rezept dieser Salbe lautet: Cyanure des mercure 0,0750, Thymol 1,750 g, Kalomel 25,0 g, Lanolin 50,0 g, Vaseline (q. s. pour 100,0) 23,175 g. Diese Salbe soll auf die äußere Haut und in die Fossa navicularis, wo sie nicht reizend wirkt, gebracht werden. Das Mittel soll sowohl gegen Lues als auch wegen seines Thymolgehalts gegen die Gonorrhoe wirksam sein.

Diesbezügliche Versuche wurden an 140 Soldaten der französischen Armee angestellt. Das Resultat übertraf die Erwartungen des Autors. Die erwähnten 140 Soldaten setzten sich insgesamt mehrere hundert Male der Infektion aus, und nicht ein einziger Mißerfolg war zu verzeichnen, obschon das Mittel ohne vorherige Waschung angewendet wurde. Bei weiterer praktischer Prüfung des Mittels bei der Marine und bei der Armee ergab sich bei sofortiger Anwendung — sowohl vor wie auch nach dem Verkehr — unter 692 Mann keine Ansteckung. Bei 181 Matrosen, die erst mehrere Stunden nach der Rückkehr von Land an Bord behandelt wurden, kamen 5 Versager vor.

Bei der Prüfung im Tierversuch versah GAUDUCHEAU von vier mit dem neurotrophen „Pallida“-Virus durch Scarification am Praeputium geimpften Kaninchen zwei Tiere mit der Salbe eine Stunde nach der Infektion unter Einreiben, während die restlichen zwei Tiere als Kontrolle dienten und nach drei Wochen unter den charakteristischen Erscheinungen erkrankten. Die mit der Schutzsalbe versehenen Tiere zeigten während einer 40 tägigen Beobachtungszeit keinerlei krankhafte Veränderungen.

Bei der Nachprüfung dieser Salbe durch MANTEUFEL mittels des Recurrensverfahrens gelang es nur bei einem von 5 Tieren vollkommen, die Blutinfektion zu verhindern.

Die Beobachtungen R. KOCHS über die Herabsetzung der Desinfektionswirkung durch Öle und Salben, sowie auch Gründe der praktischen Verwendbarkeit führten HANS HIRSCH dazu, an Stelle schwierig zu handhabender Desinfektionslösungen, sowie der „schmierigen“ Salben, eine *Puderform zu empfehlen, und zwar Dampfkalomel* „Calomel vapore paratum“. Dieses Präparat hat nach seiner Ansicht außer der aus der Praxis bekannten oberflächlichen Desinfektionswirkung noch als Puder eine die Desinfektion steigernde austrocknende Wirkung. Wenn es auch in dem Referat eines von HIRSCH gehaltenen Vortrags im Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten heißt: „Tierexperimente bei einem so allgemein bewährten Hg-Salz anzustellen, hieße Eulen nach Athen tragen“, sei doch kurz auf die Versuche eingegangen, die WORMS mit dem Dampfkalomel an der perscrotal übertragbaren experimentellen Kaninchensyphilis (Nicholsstamm) angestellt hat. Es wurden die Impfstellen von 4 Tieren etwa 30 Minuten nach der Impfung mit Kalomel bestreut, 1 Tier starb interkurrent, die übrigen drei Tiere erkrankten während der $2\frac{1}{2}$ —4 monatigen Beobachtung nicht, und die von zwei dieser Tiere auf gesunde Kaninchen übertragenen Kniekehldrüsen führten in $2\frac{3}{4}$ bzw. $5\frac{2}{3}$ Monate während der Beobachtungsdauer keine Erkrankung der Drüsenkontrolltiere herbei. Von vier entsprechend mit Sublimatpuder prophylaktisch behandelten Tieren starben drei an Hg-Intoxikation, und das vierte Tier blieb in viermonatiger Beobachtungszeit frei von Erscheinungen, desgleichen das dazu gehörige Drüsenkontrolltier. *Demnach zeigte sich in diesen Versuchen das Sublimat in Puderform als zu giftig und der Kalomelpuder der Kalomelsalbe überlegen, da bei letzterer unter den gleichen Versuchsbedingungen 30 Minuten nach der Infektion die Wirkung nach unseren Erfahrungen nicht mehr als ganz sicher zu bezeichnen ist.*

Wenn somit die praktischen Erfahrungen die im Tierexperiment gewonnenen Beobachtungen über die relativ gute Wirksamkeit der METSCHNIKOFFSchen Kalomelsalbe bzw. ihrer Modifikationen im großen und ganzen zu bestätigen scheinen, verlohnt es sich gerade deswegen kurz auf die Erörterungen einzugehen, die über die Theorie der Kalomelsalbenprophylaxe stattgefunden haben.

Gegen die Brauchbarkeit des Kalomels als Prophylakticum sprach sich JOS. SCHUMACHER aus: Die Desinfektionskraft eines *Hg-Präparates* sei nach den grundlegenden Versuchen von KRÖNIG und PAUL an das Vorhandensein freier Hg-Ionen gebunden; das wasserlösliche Sublimat könne wegen seiner Wasserlöslichkeit freie Hg-Ionen abspalten, das sei aber bei dem unlöslichen Kalomel nicht möglich, hier gäbe es keine Hg-Ionisierung und daher auch keine Desinfektionswirkung. Daher sei „die METSCHNIKOFFSche Kalomelsalbe ein für alle mal aus der Reihe der antiluetischen Prophylaktica zu streichen. Wenn sich nachweisen ließe, daß METSCHNIKOFF wirklich eine Schutzwirkung einmal gefunden hat, so kann dies

nur darauf beruhen, daß er zufällig ein mit löslichen Quecksilbersalzen verunreinigtes Kalomelpräparat in Händen hatte“. Zu dieser Arbeit SCHUMACHERS hat NEUFELD der Ansicht Ausdruck gegeben, daß SCHUMACHER in seinem Urteil über Kalomel zu weit gehe, „da es sicher unrichtig sei, Kalomel als absolut unlöslich anzusehen“. „Es kommt hier nicht die Löslichkeit in Wasser, sondern die Löslichkeit in den eiweiß- und lipoidhaltigen Körpersäften in Betracht, sowie die Bedingungen, unter denen die Desinfizientien aus Lösungen und Salben in die Körperflüssigkeiten übergehen.“ Dazu hat SCHUMACHER in einem Referat auf der Sachverständigentagung der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten (Prophylaxetagung 1922, Berlin) erwidert: „Zweifellos entstehen *im Körper* aus Kalomel stark wirksame Substanzen, da die Kalomelwirkung *in vitro* und *in vivo* zwei verschiedene chemische Vorgänge bedeuten. Die Annahme jedoch, daß in oberflächlichen Wunden die Verhältnisse ebenso liegen müssen wie bei Anwendung *in corpore*, ist nicht ohne weiteres zulässig. Die Wirksamkeit des Calomels *in corpore* ist erwiesen (gute Behandlungserfolge), seine Oberflächenwirkung in Wunden zum mindesten zweifelhaft (schlechte Schutzerfolge). Denn lägen hier die Verhältnisse wie *in corpore*, dann müßten gute Schutzerfolge mit der Kalomelsalbe vorliegen, und das Gegenteil ist der Fall. Denn behandelten wir Kalomel mit menschlichem Serum, so fanden wir:

1. daß das Kalomel sich tatsächlich im Serum löst, seine Löslichkeit aber nur eine relativ geringe, jedenfalls keine spielende zu nennen ist, da die Menge des Kalomels auch nach 24 Stunden quantitativ unverändert erscheint,

2. daß die entstandenen Kalomelserumverbindungen, die auf dem Alkalicarbonatgehalt des Blutserums beruhen, absolut komplexer Natur sind, daher kein ionisiertes Quecksilber enthalten und ihnen eine nennenswerte Desinfektionswirkung, wenigstens sofort, nicht zukommt: „Die gute Wirkung *in corpore* erklärt sich durch sekundären Zerfall der primär entstehenden komplexen Verbindung durch weitere chemische Prozesse im Körper in Verbindungen weniger komplexer Natur unter Auftreten freier Hg-Ionen. Beweis: 1. Möglichkeit der Entstehung einer Stomatitis bei Kalomelbehandlung, was chemisch das Vorhandensein freier Hg-Ionen zur Voraussetzung hat. 2. Gute Wirkung.“

Nach dem heutigen Stande der experimentellen und praktischen Erfahrungen, die mit dem Kalomel als Luesprophylacticum gemacht worden sind, wird man wohl die NEUFELDSche Auffassung für die richtige halten dürfen.

2. Sublimat.

Über die Eignung der verschiedenen Salben als Grundlagen für die Desinfektionsmittel hat C. SIEBERT Untersuchungen angestellt. Im Anschluß an die von R. KOCH gefundene merkwürdige Tatsache, daß die Carbonsäure in einem öligen Lösungsmittel keine erhebliche Desinfektionskraft besitzt, sowie an die Bestätigung der Erscheinung durch BRESLAUER an der Breslauer Hautklinik, daß ein Desinfizienz durch den Fettgehalt des Vehikels an Wirksamkeit Einbuße erleidet, führte SIEBERT eigene Versuche über die Desinfektionswirkung antiseptischer, mit verschiedenen Grundlagen hergestellter Salben an auf Glasplättchen angetrockneten Bakterien aus und bestätigte auf Grund dieser die Anschauungen KOCHS und BRESLAUERS. Er empfahl für das Sublimat an Stelle von Salbe eine Glycerin-Stärke-Traganth-Gelatine, mit einer 25% Alkohol und 25% Glycerin enthaltenden 0,4%igen Sublimatlösung. Die Prüfung dieses Präparats an Affen ergab in 10 unter 11 Versuchen eine Verhinderung der Infektion, also nur in einem Falle ein Fehlergebnis. Erwähnt muß dabei aber die Tatsache werden, daß das Sublimat bei diesen Versuchen schon 5 bis 15 Minuten nach der Infektion angewandt wurde, „weil das Zeiträume sind, innerhalb derer sich in der Praxis wohl immer eine Desinfektion nach vorausgegangener Berührung mit einer möglichen Infektionsquelle herbeiführen lassen wird“. Die wichtigen Sublimatsalbenversuche von C. SIEBERT sind bereits auf S. 943—944 genauer beschrieben.

Das später unter dem Namen NEISSER-SIEBERTSche Salbe von den Byk-Guldenwerken in den Handel gebrachte Prophylacticum war verschiedentlich Gegenstand experimenteller Nachprüfungen. Bei der Dunkelfeldprüfung bezüglich Einwirkung der Salbe auf Pallidaspirochäten zwischen Deckglas und Objektträger konnten SCHERESCHEWSKY und WORMS regelmäßig eine die Bewegung der Spirochäten aufhebende Beeinflussung feststellen. Bei den

Versuchen, die Wirkung der Salbe durch Auftragen auf ein reichlich Spirochäten enthaltendes Syphilom festzustellen, ließ sich mit einem 1½ Jahre alten Präparat (in Metalltube) bei zwei Tieren nach 24 stündiger Einwirkung keine Änderung der Spirochäten hinsichtlich Zahl und Bewegung nachweisen. Mit einem frischen, direkt von der Fabrik bezogenen Präparat (in Glastube) war dagegen in fünf von sieben Fällen ein deutlich schädigender Einfluß auf die Spirochäten zu erkennen. Bei der Untersuchung der NEISSER-SIEBERT-Salbe nach dem Recurrensverfahren konnten MANTEUFEL und ZSCHUCKE stets eine schützende Wirkung feststellen. Später wiederholte dann WORMS im Reichsgesundheitsamt diese Sublimatversuche bei der experimentellen Kaninchensyphilis (Nicholsstamm) und fand zunächst, daß bei der Prüfung die NEISSER-SIEBERT-Salbe an 7 Tieren bei einer zweimaligen Anwendung etwa 60 und 20 Minuten vor der Impfung, wie auch 33 Minuten nach der Impfung versagte, und bei zwei weiteren Tieren 35 bzw. 38 Minuten nach der Infektion schützte.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch die Arbeit von SKLEPINSKI erwähnt, der zwecks Herstellung einer besseren Konsistenz eine Abänderung der NEISSER-SIEBERTSchen Salbe empfiehlt, und zwar eine Herabsetzung des Alkoholgehalts auf 15% und eine Erhöhung des Glyceringehalts um 10%.

Was die Anwendungsform des Sublimats als Prophylacticum gegen Syphilis anlangt, so wird die Waschung der äußeren Genitalien mit 1‰iger Sublimatlösung besonders seitens der Praktiker immer wieder als eine zuverlässige Schutzmaßnahme bezeichnet.

J. SCHUMACHER gab 1921 auf einer Sachverständigentagung der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten folgende genaue Anweisung für die Sublimatprophylaxe beim Manne.

Möglichst sofort nach vollzogenem Coitus wird Urin gelassen und das Glied in 0,1‰iger Sublimatlösung mechanisch gesäubert, das Praeputium alsdann mehreremals im Sublimat über den Penis hin und her gezogen, um etwa beim Coitus entstandene Rhagaden gründlichst mit dem Desinfektionsmittel in Berührung zu bringen. Besonders gründlich ist der Lieblingssitz der Ulcera, die Corona glandis zu waschen und nicht zu vergessen, mit dem kleinen Finger in der Sublimatlösung das Orificium zu säubern. Bei engem Orificium Auswischen desselben mit einem mit Wattebausch armierten und in der Sublimatlösung getränkten Streichholz. Sonst intraurethrale Ulcera! Dann sofort, spätestens aber nach zwölf Stunden, Gonorrhoe prophylaxe. Zu diesem Zweck werden etwa in der Harnröhre vorhandene Urin- oder Sublimatreste mit dem Hemd entfernt, um die Bildung von unlöslichem Chlorsilber zu vermeiden. Darauf folgt gründliches Einpinseln der Fossa navicul. mit einem mit Wattebausch armierten und in 1‰iger Albarginlösung getränkten Streichholz. Den Rest der Flüssigkeit drückt man zweckmäßig aus dem Wattebausch und läßt ihn für eine Minute in der Harnröhre. Nicht sofort urinieren, sondern einige Stunden anhalten, weil andernfalls die gebildeten Silberzellverbindungen, die noch entwicklungshemmend wirken, restlos entfernt werden, was histochemisch am Silberbild der Zelle demonstriert werden kann. (Auswischen der Fossa navicul. mit der Sublimatlösung schützt eigentlich an sich schon gegen Gonorrhoe.)

Neuerdings ist auch H. RUGE jun. auf Grund seiner Erfahrungen in der deutschen Marine für diese Gebrauchsform eingetreten, und zwar empfiehlt er eine 1—2‰ige Lösung.

Umfangreiche Versuche über die Wirkung von Sublimatlösungen auf Syphilis-spirochäten hat C. SIEBERT ausgeführt. Bei seinen Vitroversuchen (Einwirkung des Desinfiziers auf den Impfbrei, nach Abpressen des Desinfektionsmittels Impfung des Breirückstandes auf die Affenstirn) hatten Sublimatlösungen

$\frac{1}{10\,000}$ bei 15 Minuten Einwirkungsdauer auf den Brei keine Wirkung. Da nach diesen Versuchen die Möglichkeit nahe lag, „daß die Desinfektionskraft der reinen Sublimatlösungen durch ihre starke Reaktionsfähigkeit Eiweißkörpern gegenüber herabgesetzt war“, wurden weiterhin Sublimatkochsalzlösungen geprüft, denen „ja bekanntlich die eiweißfallenden Eigenschaften“ fehlen, „wodurch das Eindringen in eiweißhaltige Medien, hier in die Organpartikelchen des Breis erleichtert wird“. So konnte den Erwartungen entsprechend mit Sublimatkochsalzlösungen schon bei einer Konzentration von $\frac{1}{10\,000}$ ausreichende Wirkung erzielt werden. Wurde dagegen eine Sublimatlösung $\frac{1}{10\,000}$ vorher mit Blut zusammengebracht, so verlor sie ihre Wirksamkeit den Spirochäten gegenüber, und es zeigte sogar eine solche Lösung in der doppelten Konzentration $\frac{1}{5000}$ auch nur eine äußerst unzuverlässige und schwankende, erst nach längerer Zeit eintretende Wirkung“. Am Tier führte SIEBERT folgende Versuche aus:

Versuch 32. Affen Nr. 281, 282 und 283 wurden auf beiden Augenbrauen geimpft. Nach einer Stunde werden die Impfstellen 2 Minuten lang mit einer Sublimatkochsalzlösung $\frac{1}{1000}$ desinfiziert. Resultat: Nr. 281 und 282 bekommen Primäraffekt, 283 bleibt davon frei.

Versuch 33. Affen Nr. 285, 286, 287 und 288. Sublimatlösung $\frac{1}{500}$. Resultat: keine Primäraffekte.

Versuch 34. Affen Nr. 290, 291 und 292. Sublimatlösung $\frac{1}{300}$. Resultat: keine Primäraffekte.

Zu diesen Versuchen schreibt SIEBERT: „Auch in der praktischen Anwendung am Tier bewähren sich die Sublimatlösungen mit Kochsalz gut. Allerdings sehen wir, daß bei niederen Konzentrationen als $\frac{1}{1000}$ die Erfolge nicht sicher sind, denn von 3 Impfungen fielen bei Anwendung dieser Lösung 2 positiv aus. Auch METSCHNIKOFF hat in einem Versuch erwiesen, daß Sublimatlösung $\frac{1}{1000}$ nicht sicher desinfiziert. Dieses Resultat steht etwas im Gegensatz zu dem, das wir bei den Versuchen in vitro gewonnen haben, denn dort gelang es bei Konzentrationen von $\frac{1}{10\,000}$ regelmäßig, prompte Resultate zu erzielen. Wir müssen nun berücksichtigen, daß bei Gewebsimpfungen, bei denen das Virus tief und energisch in die durch den Scarificator gesetzte Läsion in Winkel und Taschen hineingedrückt wird, und bei denen vielleicht schon im Laufe der Zwischenzeit die Spirochäten weiter in tiefere Gewebsschichten eingedrungen sind, die Verhältnisse für eine Desinfektion viel ungünstiger liegen als bei Reagensglasversuchen. Oft wird die Lösung gar nicht mehr an das Virus hangelangen oder wird auf ihrem Wege zu den Parasiten verdünnter und dadurch unwirksamer werden. Ferner ist bei den Versuchen in vitro die Menge der Desinfektionsflüssigkeit eine bei weitem größere, und die Zeit der Einwirkung eine längere. Bei den Versuchen am Tier dauert die Desinfektion bestenfalls 2 bis 3 Minuten, während in vitro das Virus mindestens 15 Minuten der desinfizierenden Wirkung angesetzt war; auch wird die Menge der Desinfektionsflüssigkeit, die beim Auspressen des Breies nach dem Versuch in vitro dem Brei noch anhaften bleibt, größer sein als die, die nach dem Abwaschen mit der Lösung in den Spalten der Haut und auf derselben zurückbleibt, da ja bekanntlich Flüssigkeiten zu der immer etwas fettigen Hautoberfläche wenig Adhärenz zeigen. Auf diese Weise erklärt sich leicht die etwas auffallende Differenz zwischen den Versuchen in vitro und in vivo.“

Mittels des Prüfungsverfahrens, das sich der perscrotal verimpfbaren experimentellen Kaninchensyphilis (Nicholsstamm) bedient, hat WORMS mit Sublimatlösung folgende Versuche ausgeführt:

5 Tieren wurden 15 Minuten nach der Impfung die beimpften Scrotalstellen mit Wasser und Seife abgewaschen, 4 Tieren darauf die Impfstellen mit 2%iger Sublimatlösung, einem Tier zur Kontrolle mit 70%igem Alkohol abgetupft. 1 Tier der ersten Gruppe starb ohne Erscheinungen nach 2 Monaten, 3 Tiere bleiben in 6- bzw. 4 monatiger Beobachtung ercheinungsfrei (das eine dieser 3 Tiere zeigte sich auch auf Grund einer bis in die zweite Passage

durchgeführten Drüsenkontrollverimpfung als nicht infiziert), dagegen erkrankte das nur mit Alkohol versehene Tier 2 Monate nach der Impfung mit deutlichen Primäraffekten. Auf die Schutzversuche mit Sublimat in Substanz, die zur Kontrolle der Dampfkalomel-Puderanwendung (nach H. HIRSCH) ausgeführt wurden, ist oben bereits eingegangen.

Endlich hat MANTEUFEL mit dem Recurrensverfahren festgestellt, daß die Infektion der Mäuse „durch vorheriges Auftragen einer 0,1%igen Sublimatlösung auf die Haut verhindert werden konnte, während ein gleich starkes Sublimatlanolin dazu nicht imstande war. Erst bei 0,3%igem Sublimatlanolin gelang die Verhinderung der Recurrensinfektion bei Mäusen. Die Sache liegt also anscheinend ebenso wie bei der Verwendung von Glycerin, d. h. die Zubereitung in Salbe verringert zwar die Wirksamkeit des Sublimats in merkbarer Weise, aber von einer Aufhebung kann keine Rede sein“. — „Wahrscheinlich tritt auch bei den in Öl besser als in Wasser löslichen Desinfizientien in der Salbengrundlage keine vollständige Aufhebung, sondern nur eine mehr oder weniger starke Verminderung der Wirksamkeit ein, die durch eine entsprechende Erhöhung der Konzentration wieder ausgeglichen werden kann.“

3. Quecksilberoxycyanat.

Die Empfindlichkeit der Haut und Schleimhaut, die bei einer Reihe von Individuen gegen die Sublimatwirkung besteht, hat Veranlassung gegeben, statt des Sublimats ein weniger aggressives Salz zu verwenden. Aus diesen Erwägungen haben MANTEUFEL und ZSCHUCKE neben dem Sublimatlanolin noch ein 0,4%iges Oxycyanatlanolin nach ihrem Recurrensverfahren durchgeprüft und sind zu entsprechend guten Ergebnissen wie mit 0,3%igem Sublimat gelangt. Auch SELIGMANN berichtet über günstige experimentelle Ergebnisse im gleichen Versuch mit einer 0,4%igen Oxycyanalsalbe in anderer Salbengrundlage.

Indes darf nicht vergessen sein, daß die das Hg. oxycyanatum enthaltenden Präparate bisher experimentell noch nicht nach dem Prüfungsverfahren mit experimentell perscrotal übertragbarer Kaninchensyphilis geprüft worden sind, so daß auch nicht feststeht, ob die Anschauung SCHUMACHERS zu Recht besteht, die er MANTEUFEL gegenüber in der Berliner Gesellschaft für öffentliche Gesundheitspflege folgendermaßen geäußert hat: „Das Hydrargyrum oxycyanatum scheidet wie alle komplexen Quecksilbersalze für prophylaktische Zwecke ebenfalls aus. Als komplexes Salz vermag es in wässriger Lösung kaum Hg-Ionen abzuspalten. Darum muß ihm jede weitere Desinfektionswirkung fehlen, usw.“ Nach den günstigen Erfahrungen, die mit dem ebenfalls in Wasser schwer löslichen Kalomel gemacht sind, obgleich es nach SCHUMACHER ebenfalls als Prophylacticum aus theoretischen Erwägungen unwirksam sein müßte, erscheint es allerdings fraglich, ob die SCHUMACHERSche Anschauung auch für das Hg. oxycyanatum zu Recht besteht. Eine Entscheidung darüber dürften nur experimentelle Versuche zu bringen in der Lage sein, die sich der experimentellen Kaninchensyphilis bedienen.

4. Wismut.

Nach Feststellung der Heilwirkung des Wismuts für die Syphilis untersuchten SAZERAC und LEVADITI am Kaninchen mittels des neurotrophen Virus die prophylaktische Wirkung des Kalium- oder Natriumwismuttartrates und des in Wasser löslichen Wismutlactates. Die Schutzwirkung wurde an der Verhinderung der durch Scarificationsimpfung der Vorhaut erfolgenden Infektion wie auch an der Verhütung der Übertragbarkeit derselben durch den Geschlechtsakt geprüft. Nach der Scarificationsmethode wurde die Salbe an insgesamt 6 Kaninchen bei einer 1, 4 und 24 Stunden nach der Impfung erfolgenden Anwendung

geprüft. Viermal konnte die Infektion bei 50-, 76-, 93- und 94 tägiger Beobachtungszeit verhindert werden, in den beiden übrigen Fällen versagte die Schutzwirkung. Zwei zu diesem Versuch gehörige Kontrolltiere erkrankten in typischer Weise. Zur Prüfung der Wirksamkeit der Salbe bei der geschlechtlichen Übertragung wurden fünf Paare gebildet, von denen zwei Hasen und drei Häsinnen krank waren. Je ein Paar (gesunder und kranker Partner) wurden für fünf Tage zusammengelassen; die Schutzsalbe wurde während der ersten vier Tage auf die Geschlechtsteile des gesunden Tieres eingerieben. Da drei Weibchen trächtig wurden, glauben die Autoren, daß eine Infektionsmöglichkeit mindestens in diesen drei Fällen vorgelegen habe. In einer 82tägigen Beobachtungszeit erkrankte kein einziges der gesunden Tiere, so daß SAZERAC und LEVADITI eine Schutzwirkung der Wismutsalbe annehmen zu können glauben. Praktische Erfahrungen am Menschen scheinen über die Wismut-Schutzsalbe nicht vorzuliegen.

5. Chiniuecksilber.

Quecksilber in Form des in Wasser sich annähernd mit neutraler Reaktion lösenden Chiniuecksilberbisulfats enthält zu $2\frac{1}{2}\%$ das von den Merzwerken Frankfurt a. M. als Einheitsprophylacticum gegen Syphilis und Gonorrhöe in den Handel gebrachte *Dublosan*. Es ist eine wasserlösliche, fettfreie Salbe, „so daß das Quecksilbersalz darin“ — nach den Ausführungen von v. NOTTHAFFT — „in wässriger Lösung enthalten ist und aus der Salbengrundlage jederzeit quantitativ herausdiffundieren kann und herausdiffundiert. Die letztere wird als völlig indifferent angegeben. Das Präparat ist unbegrenzt haltbar, da das Quecksilber in den organischen Molekülen so geborgen ist, daß es selbst gegen anorganische Reagenzien reaktionslos ist; da die organische Verbindung selbst äußerst beständig ist, ist ein Zerfall des wirksamen chemischen Körpers ausgeschlossen“. v. NOTTHAFFT hat über sehr günstige Eindrücke bezüglich der Wirksamkeit des Dublosans in der Praxis berichtet. Von seinen Fällen erscheint folgende Beobachtung besonders erwähnenswert:

„In einem zweiten Fall hatte die Frau sich durch Ehebruch Gonorrhöe und breite Kondylome geholt. Der Ehemann — der nebenbei gesagt, seine Frau für schuldlos hält — bot sich selbst zum Experiment an und wurde trotz öfteren Beischlafs nicht angesteckt.“

Darüber allerdings, ob der betreffende Ehemann selbst nicht schon früher eine Lues gehabt und infolgedessen eine Immunität hatte, finden sich keine Angaben. Vielleicht zeigt gerade dieser eine aus der v. NOTTHAFFT-schen Veröffentlichung herausgegriffene Fall, wie vorsichtig man bei der Bewertung der aus der Praxis gewonnenen Einzelerfahrungen sein muß. Der Verfasser ist sich aber dieser Reservationen auch bewußt, aber er glaubt doch aus der Tatsache, daß er bislang von seinen Patienten über ein Versagen des Dublosans nie etwas gehört hat, auf eine günstige Wirkung schließen zu dürfen. Auch MERZ hat über Beobachtungen an hundert geeigneten jungen Männern berichtet, denen das Mittel nach und nach übergeben wurde, und die seit fast $\frac{3}{4}$ Jahren ohne Neuinfektion geblieben sind.

Experimentell wurde das Dublosan im Hauptgesundheitsamt der Stadt Berlin nach dem Recurrensverfahren geprüft und festgestellt, „daß die mit dem Prophylacticum „Dublosan“ vorbehandelten Mäuse vor einer Infektion mit Recurrensspirochäten geschützt werden konnten, während die Kontrolltiere, die keiner Schutzbehandlung unterworfen worden waren, an Recurrensspirochäten erkrankten“.

Im Reichsgesundheitsamt hat WORMS das Dublosan mit der perscrotal übertragbaren experimentellen Kaninchensyphilis (Nicholsstamm) geprüft.

WORMS fand, daß bei einer etwa 15 Minuten vor und außerdem 15 Minuten nach der Impfung erfolgenden Anwendung beim Kaninchen sich das Präparat wirksam zeigte. Das an 18 Tieren geprüfte Mittel hatte auch bei 25 Minuten vor der Impfung erfolgender Anwendung ausreichende Wirksamkeit, dagegen nicht bei lediglich nach der Impfung durchgeführter Einsalbung.

6. Salzsaures Chinin.

Das salzsaure Chinin als Luesschutzmittel ist weiten Kreisen durch die Chininsalbe von SCHERESCHEWSKY aus dem „Duanti“-Besteck bekannt geworden. Bei seinen Vitroversuchen hat bereits SIEBERT auch das Chinin in den Kreis seiner Untersuchungen einbezogen. 15 Minuten währende Einwirkung einer Chininlösung (0,2/100) auf den Impfbrei führte in sämtlichen vier Fällen zu Infektionen der mit dem Breirückstand geimpften Affen. Bei dem gleichen Versuch mit einer stärkeren Chininlösung (0,5/100) erkrankten von vier Affen zwei typisch, einer fraglich, ein Affe blieb frei von Erscheinungen; erst eine 1⁰/₀ige Chininlösung schützte bei dieser Versuchsanordnung sämtliche vier Affen vor manifesten Erscheinungen. Zuzufolge dieser Ergebnisse äußert sich SIEBERT: „Das Chinin hat also wohl auch eine spirochätentötende Kraft; jedoch kommt dieselbe erst in höheren Konzentrationen zur Geltung, so daß man das Chinin im Gegensatz zum Sublimat doch nicht als ein hervorragendes Desinfizienz gegen die Syphilis-erreger bezeichnen kann.“ Nach seiner zweiten Prüfungsart (s. S. 944), nämlich mittels der nachträglichen Desinfektion der mit virulentem Brei geimpften Affen, untersuchte SIEBERT die Chininwirkung an vier Affen. Mit einer Lösung von Chinin 10,0, Glycerin 80,0, Aq. dest. 10,0 wurden die geimpften Stellen 15 Minuten nach der Infektion versehen. Sämtliche Impfungen verliefen negativ.

Diese Versuche bildeten eine Bestätigung der Ergebnisse, die SCHERESCHEWSKY in Gemeinschaft mit HÜGEL schon 1908 mit der Chininprophylaxe erzielt hatte. Die Versuchsanordnung SCHERESCHEWSKYs unterschied sich aber insofern von derjenigen SIEBERTs, als Versuch und Kontrolle an ein und demselben Tier durchgeführt wurde, um eine etwaige verschiedene Empfänglichkeit der Versuchstiere und Kontrolltiere auszuschalten. Eine exzidierte menschliche Papel wurde halbiert und die eine Hälfte für 10 Minuten in 10 ccm gesättigte (40⁰/₀ige) Lösung von Chinin. muriat. gebracht. Darauf wurde gleichzeitig an symmetrischen Stellen der Brauengegend jede der Papelhälften verimpft. Die Impfung erfolgte mit FRANKEScher Nadel und nachträglichem Anlegen von Täschchen: Links Chininapapel, rechts Papel. Ergebnis: Rechts typischer Primäraffekt (Spirochäten positiv), links keinerlei Erscheinungen. Der Aufenthalt einer gut verimpfbaren Papel in gesättigter Lösung von Chinin. muriaticum hat also innerhalb von 10 Minuten die Lueserreger avirulent gemacht. Das Gewebstück hatte die Größe einer Erbse und wurde während der Impfung völlig zerfasert, somit muß eine ausreichende Tiefenwirkung des Chinins auf den Erreger stattgefunden haben. Ein weiterer Versuch wurde in der Weise ausgeführt, daß die Brauengegend eines Affen beiderseits mit Affensklerose-Material beimpft wurde und nur die rechte Brauengegend 10 Minuten nach der Impfung mit einer 40⁰/₀igen Chininsalbe (Chinin. mur. 20,0, Lanolin anhydric. 20,0, Glycerin puriss. ad 50,0) 5 Minuten lang eingerieben wurde. Ergebnis: Brauengegend links ausgeprägte Sklerose mit positivem Spirochätenbefund, rechts frei von Erscheinungen.

Dieser Versuch wurde von SCHERESCHEWSKY an der NEISSERSchen Klinik in Breslau an 5 Affen wiederholt. „In keinem der Fälle sahen wir an der Chininsalbenstelle einen Primäraffekt auftreten, obgleich bei zwei Tieren die Einreibung mit der Salbe erst 25–30 Minuten nach der Impfung

erfolgte.“ Spätere Versuche, die SCHERESCHEWSKY bei METSCHNIKOFF in Paris ausführte, hatten die Aufgabe, die Zeitspanne zu bestimmen, bis zu welcher die Salbenapplikationen noch die vorausgegangene Infektion verhindert. Die Versuche wurden hierbei in der oben geschilderten Weise ausgeführt, wobei erst bis zu 5 Stunden nach der Impfung die Salbe auf die eine geimpfte Hälfte der Affenstirn aufgetragen wurde. Auch diese Versuche ergaben die erwarteten guten Resultate. In sämtlichen Fällen trat nur am äußersten linken Brauenbogen der Primäraffekt auf, d. h. nur der von der Salbe entfernteste Punkt ergab eine Syphilisinfektion. Es ist hierbei bemerkenswert, daß der Primäraffekt gerade an der vom Salbenfelde entlegensten Stelle auftrat, woraus zu ersehen war, daß eine Penetration der Salbe auch an derjenigen Stelle erfolgte, die ursprünglich nicht mit Salbe behandelt war.

Die günstigen Ergebnisse des Tierexperimentes ließen es gerechtfertigt erscheinen, die Chininsalben-Schutzwirkung in der menschlichen Praxis auszuprüfen. Die ersten derartigen Versuche wurden von SCHERESCHEWSKY im Kaiserlichen Findelhaus zu Moskau durchgeführt, wo Verhältnisse gegeben waren, bei denen wechselseitige Infektionen von gesunden Ammen durch syphilitische Säuglinge und von gesunden Säuglingen durch syphilitische Ammen häufig vorkamen. Eine 12 Monate lange Anwendung der Chininsalbe als Warzenschutzsalbe hatte zur Folge, daß in dieser Zeit Fälle von gegenseitiger Infektion auf dem genannten Wege nicht mehr festzustellen waren. Im Weltkriege hatte SCHERESCHEWSKY einmal bei der russischen N.-Armee Gelegenheit, einen größeren Prophylaxeversuch in der Praxis zu organisieren. Er sagt darüber; „Die Stadt, in welcher das N.-Armeekorps und die meisten Institutionen der Armee sich befanden, war ganz außerordentlich von Lues durchseucht. Die Anzahl frischer Infektionen, die wir täglich zu verzeichnen hatten, machten den Zustand einer Luesepidemie gleich. Die statistische Berechnung hatte ergeben, daß in dieser Armee und in den Standorten derselben durchschnittlich auf 70 Personen in sechs Wochen acht Infektionen kamen. Für die Prophylaxeversuche wurden die Kraftfahrer von vier Sanitäts-Automobilkolonnen à 80 Mann gewählt, weil gerade die Chauffeure für die prophylaktischen Maßnahmen das geeignetste Kontingent waren, d. h. „relativ intelligent und gleichzeitig in puncto Infektionsmöglichkeit und -gelegenheit aktiver waren. 120 sicher nicht syphilitische Chauffeure wurden aus 160 Mann zweier Kolonnen à 80 Mann ausgewählt und mit dem Prophylacticum (10% Glycerin-Gelatine-Protargolpräparat in Metalltuben von Spritzenform [gegen Gonorrhöe] und Chininsalbe [gegen Syphilis]) versehen, während den beiden übrigen Kolonnen keine Schutzmittel mitgegeben wurden. Im Gegensatz zu diesen Kontrollkolonnen, deren Erkrankungsziffer der bisher gewohnten entsprach, erkrankte von den mit Schutzmitteln versehenen Chauffeuren kein einziger.“

In der Nachkriegszeit haben SCHERESCHEWSKY und WORMS die Chininsalbe aus dem von SCHERESCHEWSKY angegebenen und von E. Merck-Darmstadt hergestellten Duanti-Besteck experimentell geprüft. Bei den Vitroversuchen zeigte die Dunkelfeldbeobachtung ein sofortiges Unbeweglichwerden derjenigen Spirochäten, die sich in der Nähe der Salbe zwischen Deckglas und Objektträger befanden. Bei der Beobachtung in vivo nach 24stündiger Einwirkung der Chininsalbe auf Spirochäten von menschlichen oder tierischen Syphilomen zeigte sich in einer großen Zahl von Versuchen ein völliger Schwund, bzw. eine völlige Bewegungslosigkeit der etwa noch restierenden Spirochäten.

Die weitere Ausprüfung der Chininsalbe erfolgte unter Benutzung der spontanen Kaninchenspirochätose, entweder mittels der Versuchsanordnung, eine natürliche Infektion durch den Geschlechtsverkehr zu verhüten oder mittels der anderen Versuchsanordnung, eine künstliche durch Glascapillarinfektion ausgeführte Impfung zu beeinflussen.

Aus den erstgenannten Versuchen ergab sich, daß die Chininsalbe, ob ante oder post coitum (in den ersten Versuchen bis zu zwei Stunden, in späteren Versuchen bis zu 12 und 24 Stunden nachher angewandt) sich in allen Fällen wirksam zeigte, auch wenn Rhagaden am Genitale des gesunden Tiers zur Verstärkung der Infektionsmöglichkeit angelegt waren oder zu demselben Zweck ein 6–7maliger Coitus und in einem anderen Falle ein Coitus der gesunden Häsinnen mit zwei kranken Böcken hintereinander ermöglicht wurde. Besondere

Erwähnung verdient dabei die Tatsache, daß es sich bei drei geschützten Tieren auch um weibliche handelte, weil erfahrungsgemäß der Schutz der weiblichen Genitalien besonders schwierig ist. Auch mittels der zweitgenannten Versuchsanordnung gelang es mit der Chininsalbe, obgleich sie in einem Falle erst neun Stunden nach der Infektion zur Anwendung kam, die Tiere vor der Erkrankung zu bewahren.

Bei Nachprüfung der Chininsalbenwirkung bezüglich der spontanen Kaninchenspirochätoseinfektion bestätigten DITTHORN und NEUMARK — nur daß diese Autoren die Glascapillarscarification durch vorheriges Abreiben der Impfstelle mit Schmirgelpapier ersetzten — im ganzen die von SCHERESCHEWSKY und WORMS erhobenen Befunde.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Ergebnissen und Beobachtungen standen bemerkenswerterweise die Resultate, die WORMS bei der Prüfung der Duanti-Chininsalbe SCHERESCHEWSKYs mit der experimentellen Kaninchensyphilis erhielt. In 21 Versuchen versagte die Chininsalbe 17mal, und zwar nicht nur bei Verwendung des Nicholsstammes, sondern auch bei Benutzung eines Pallidavirus des Reichsgesundheitsamts und eines von Professor REITER überlassenen Pallidastammes. Bezüglich der Einzelheiten dieser Versuche hat WORMS auf der Dermatologentagung in Dresden 1925 berichtet, und es mag hier nur hervorgehoben werden, daß Versager selbst dann eintraten, wenn die Salbe 15 Minuten, in einem Falle sogar drei Minuten nach der Impfung angewandt wurde.

Sucht man nach einer Erklärung für den unterschiedlichen Ausfall an der Affenstirn und den oben besprochenen Versuchen am Kaninchenscrotum, so ist es vielleicht denkbar, daß bei der Versuchsanordnung von SCHERESCHEWSKY (Kontrolle und Versuch an einem Tier, bzw. rechte und linke Stirnhälfte) durch die Infektion an der Kontrollstelle die Entwicklung der Krankheitserscheinungen an der Versuchsstelle, die unter der Salbeneinwirkung stand, leichter beeinflußt bzw. unterdrückt werden konnte. Im weiteren Verlauf stellte WORMS weitere Versuche mit *schwacher* Scarification bei experimenteller Kaninchensyphilis an. Dabei zeigte sich nun, daß bei diesem milderem Infektionsmodus die Chininsalbe 15 bzw. 17 Minuten nach der Impfung bei einwandfreien Kontrollen wohl wirksam war, und es ergab sich ebenso bei einer zweiten Versuchsreihe, daß die Chininsalbe bei dieser Versuchsanordnung in zwei Fällen auch 16 Minuten nach der Impfung die Tiere vor der Erkrankung zu schützen vermochte, und zwar zeigten „diese Tiere im Gegensatz zu den sämtlich erkrankten Kontrolltieren weder sichtbare Erscheinungen an den Impfstellen, noch ließ sich bei Serieneinzelverimpfungen von Drüsen- und Hodensubstanz“ eine latente Pallidainfektion erweisen. *Ungeachtet dieser günstigeren Ergebnisse bei schwacher Scarificationsimpfung ist aber die Chininsalbe der Kalomelsalbe als durchaus unterlegen anzusehen, da sie bei dem stärkeren Impfmodus versagt, während die METSCHNIKOFFSche Salbe auch dabei in dem Zeitabstand von 15 Minuten nach der Impfung konstant schützt. In der Praxis wird man aber gewissenhafterweise solche Mittel bevorzugen müssen, die auch schwerere Belastungsproben im Tierversuch bestehen.*

Anhangsweise seien hier noch einige Schutzmittel angeführt, die zum Teil in Deutschland gegenwärtig im Verkehr sind:

Prophylacticum nach Sanitätsrat Dr. BERG, enthaltend eine Mischung von salicylsaurem Quecksilber und Silber. Hersteller Chem. Werke Dr. Gebhardt & Co., Frankfurt a. M.

Veto, von V. RUSS empfohlen (meta-dijodid-mercuri-salicyl-ortho-sulfosaures Zink in 2,5%iger Lösung in Glycerin).

Spirogon, ein von PIORKOWSKY empfohlener Vucin-Creme. Herstellerin: Union, Fabrik pharmazeutischer Bedarfsartikel, Berlin SW 68.

Lysaldin, Sagrotanschleim, erprobt von HABERMANN, hergestellt von Schülke und Mayr. (Sagrotankomposition aus Carrageen: Riedel-Mentor 1926.)

Viro, formalinhaltiger Creme. Mittel I. Mit 10⁰/₀iger Protargolgelatine gefüllte Zinn-tuben. — Als Prophylacticum gegen gonorrhoeische Infektion. — Mittel II. Mit 1⁰/₀igem Formalinseifencreme gefüllte Tuben. Riedel-Mentor 1926. Herstellerin: Viro-Gesellschaft für Hygiene und Antisepsis G. m. b. H., Berlin.

Halla, salbenähnliches, thymolhaltiges Präparat. Herold, A.-G., Berlin. (Nicht im Riedel-Mentor aufgeführt.)

„Geox-Sana“ enthält nach SCHAFFS Formalin in einer salbenförmigen Glycergrundlage. Es zeichnet sich vor anderen Formalinpräparaten angeblich dadurch aus, daß die bei-gegebenen Metalloxyde jede Verflüchtigung des Formalins verhindern. Nach Riedel-Mentor 1926: Enthält Kieselsäure, Aluminiumoxyd, Metallchloride, Formalin und Glycerin = „Kombinationsprophylacticum“ gegen gonorrhoeische undluetische Infektionen. Hersteller: Ed. Orno, Ornfeldt & Co., Berlin.

„Antifect“ nach F. HARRY aus Thymol, Tribrombetanaphthol in bestimmten Konzentrationen und neutraler Grundseife bestehend. Herstellerin: Astra G. m. b. H., Wiesbaden.

„Goluthan“ von PRIESSNITZ empfohlenes „Einheitsprophylacticum“, das Sublimat in 0,3⁰/₀iger Konzentration, in äußerst feiner gleichmäßiger Verteilung, sich bei Körperwärme schnell verflüssigenden Salbenmasse enthält. Der „Fortschritt“ bei diesem Mittel besteht nach des Autors Meinung in Form und Packung. „Je 3 g der Salbe, eine bisher nie verwendete Menge, sind in einer olivenförmigen, elastischen Gelatine kapsel enthalten, die einen zylindrischen Ansatz von etwa 10 mm Länge und 5 mm Dicke trägt.“ Hersteller: Max Kahnemann, Berlin N 24.

„Aggressit“, Scheidendesinfektionsmittel, in die Scheide einzulegende und dort selbst zur Lösung kommende Tablette. Die Substanz besteht — nach H. KRONKA — aus einer Mischung von m-Monomethylbenzolsulfonchloramid-Kalium, Monomethyleupreinbihydrochlorid und Aluminiumacetat. Die in lauwarmem Wasser leicht löslichen Tabletten schäumen dabei auf infolge Abgabe von dissoziiertem Chlor und naszierendem Sauerstoff. Resistan G. m. b. H., Berlin-Wilmersdorf.

„Kombinationspräparat von BORY“ — mit flüssiger Seife als Grundlage, gegen Gonorrhöe und Lues, die Verpackung gleicht einem Taschenfeuerzeug, aus Neusilber (!), fettet und fleckt nicht. Ein olivenförmiger Ansatz gewährleistet bequeme Installation in die Urethra. Das Rezept ist: Quecksilbercyanat 0,05; Fluormallyl 0,60; Xylol 0,50; flüssige Seife q. s. pour 100 ccm. Das Präparat soll sich auch zur Desinfektion der Lippen und des Mundes eignen.

Antilugon-Lanolin — „0,4⁰/₀ Hydrargyrum oxycyanat. in einer Lanolin-Salben-grundlage. Leichtflüssige, gelbe Salbe“ nach Riedel-Mentor 1926. Hersteller: Dr. Thal, Böhm u. Co., G. m. b. H., Berlin N 24, Oranienburgerstraße 67.

Antivenerin. „Nach GRIEBEL eine tropfbare Pflanzengallerte mit Quecksilberoxy-cyanid oder Cyanid gegen geschlechtliche Ansteckung.“ Nach Riedel-Mentor 1926. Hersteller Dr. Motz u. Bröning, Offenbach a. M.

Chinosol-Vaseline 1⁰/₀ig, empfohlen von W. LIESE in Kiel.

Servasygon: Hydrargyrum oxycyanat. 2 : 1000 in Salbenkonsistenz, jedoch ohne irgend-welche Fettbestandteile. Servasygon-Gesellschaft Dr. Große u. Bittner, München 2.

7. Die mechanisch wirkenden Prophylaktica.

Hier ist zunächst die von A. NEISSER empfohlene Einfettung der männlichen Genitalien ante coitum mittels Vaseline zu erwähnen.

Verschiedentlich konnte aber, den Erfahrungen in der Praxis entsprechend, auch experimentell gezeigt werden, daß der mechanische Schutz mit einer leeren Salbe, wenn es sich um die Verhinderung einer kräftigen Infektion handelt, unzureichend ist. MANTEUFEL und ZSCHUCKE haben beispielsweise mit der Recurrensmethode Versuche zu dieser Frage angestellt und fanden „eine Bestätigung der alten Erfahrungstatsache, daß Salben, wie Lanolin und Vaseline an sich, ohne Zusatz eines Desinfiziens, einen gewissen, anscheinend mecha-nischen Schutz gegen die percutane Spirochäteninfektion verleihen. Allerdings tritt dieser Schutz nur in einem kleinen Prozentsatz der Versuche ein und ist deshalb für die Praxis nicht als ausreichend zu betrachten“.

Bezüglich der *mechanischen* Salben-Prophylaxe wäre also zunächst leider festzustellen, daß die so bestechend einfache Methode von NEISSER nicht als genügend zuverlässig angesehen werden kann.

Wesentlich umständlicher, aber auch zweifellos zuverlässiger ist schon die Benutzung des Condoms, dessen besonderer Fürsprecher sowohl hinsichtlich Verhütung der Empfängnis als der Geschlechtskrankheiten in der letzten Zeit GROTJAHN geworden ist. Wir lassen ihn zu diesem Punkte in Anbetracht der Wichtigkeit per Einzelheiten selbst sprechen, möchten aber vorher einen offenbaren Nachteil der Condomprophylaxe hervorheben, der darin zu sehen ist, daß durch die Schutzhülle nur das Glied, nicht aber die benachbarten Hautregionen geschützt sind.

„Das wichtigste Präventivmittel — man kann sagen das Präventivmittel schlechthin — ist der Condom. (Gemeint ist hier in erster Linie die Verhütung der Empfängnis. Verff.) Er ist es schon deshalb, weil er beim Mann, als dem sexuell aktiven und deshalb für die Folgen verantwortlichen Partner, zur Anwendung gelangt. Er besteht aus einer feinen, der Form des Gliedes angepaßten Hülle, die dem Samen das Eindringen in die weiblichen Befruchtungsorgane verwehrt.

Der Condom soll nach FERDY bereits im Altertum und nach HELBIG von ANTONIUS LIBERALIS in dessen 41. Metamorphose erwähnt sein. Doch dürfte diese Kenntnis später verloren gegangen sein. Denn erst im Jahre 1555 empfiehlt GABRIEL FALLOPIUS wieder den Gebrauch einer Hülle aus Leinen (linter involucrum, linteolum ad mensuram glandis praeparatum, linteolum imbutum medicamento). Dann bezeichnet der Londoner Arzt DANIEL TURNER den Condom als das beste, wenn nicht einzige Vorbeugungsmittel. Endlich schildert ihn der Pariser Arzt J. ASTRUC und verlegt seine Erfindung in die Zeit der Regierung und an den Hof des englischen Königs Karl II., der im Jahre 1685 starb. In der medizinischen Literatur Deutschlands erscheint das Mittel zuerst in einer Schrift des Göttinger Arztes GIRTANNER.

Zur Zeit werden die Condone entweder aus tierischer Haut (als „Blasen“ und irrümlicherweise auch als „Fischblasen“ bezeichnet) oder in weniger empfehlenswerter Weise aus Gummi hergestellt. Die Blasen werden hauptsächlich in Frankreich aus dem Blinddarm der Schafe gefertigt. Auch der Blinddarm der Ziege soll verwendbar sein. Die Bearbeitung des Rohmaterials geschieht durch Abschaben und Einlegen in Laugenbäder. Hierbei werden allerdings zahlreiche Exemplare schadhafte und gelangen dann mit verklebten Löchern in den Handel. Diese Stellen sind jedoch in durchscheinendem Licht sichtbar. Derartig geflickte Ware muß als unreell zurückgewiesen werden, weil sich beim Anfeuchten, das unmittelbar vor dem Gebrauch erforderlich ist, diese Fehlstellen zu Rissen und Löchern erweitern.

Die Warnung vor geklebter Ware gilt jedoch nicht für jene Condone aus Darmhaut, die neuerdings in den Sanitätswarengeschäften als heimische Ware geführt werden. Das Kleben feiner Darmhäute ist nämlich während des Krieges zur Herstellung gasdichter Luftballonhüllen in sehr zuverlässiger Weise ausgebildet worden, so daß zur Zeit eine Ware von geklebten Condomen aus Darmhaut unter der Bezeichnung „Blasen“ oder „Fischblasen“ in den Handel kommt, welche die aus dem Blinddarm der Schafe gefertigte französische Ware nicht nur an Wohlfeilheit, sondern auch an Haltbarkeit erheblich übertrifft. Diese Kriegserfindung, nicht nur aus den doch immer nur in beschränkter Anzahl verfügbaren Blinddärmen der Schafe, sondern aus jeder beliebigen dünnen Darmhaut Condone herstellen zu können, ist von großer Bedeutung für die Verallgemeinerung und Verbreitung dieses wichtigsten aller Präventivmittel geworden und wird es in Zukunft immer noch mehr werden. Der Gefahr des Zerreißen wird am besten dadurch begegnet, daß zwei Exemplare im nassen Zustande übereinandergezogen werden. Man kann sie dann benutzen, bis einer defekt wird und ersetzt werden muß. Da beide Exemplare wohl niemals zu gleicher Zeit oder an der nämlichen Stelle einen Riß bekommen werden, gewährt diese Art der Benutzung einen hohen Grad von Sicherheit. Die durch dieses Verfahren ermöglichte wiederholte Benutzung ein und desselben Exemplares verbilligt die Maßnahme in einer Weise, daß auch der Unbemittelte sich ihrer bedienen kann. Auf jeden Fall beziehe man die Condone und Blasen nicht auf dem Umweg des heimlichen Handels der Kellner, Barbieri usw., sondern aus großen und realen Geschäften, die Sanitätsartikel als Spezialität führen.

In der Tat haben wir im Condom aus Darmhaut, unter der Voraussetzung, daß das richtige Material in der richtigen Weise angewandt wird, das einzige Mittel der Empfängnisverhütung vor uns, das allen Anforderungen genügt und daher an erster Stelle vom Standpunkt der Medizin, Hygiene und Eugenik empfohlen zu werden verdient. Denn einmal stört seine Anwendung in keiner Weise die Empfindungen, da es sich um eine zarte tierische Haut handelt, die lose aufliegt und sich im mit Wasser befeuchteten Zustand trotzdem hinreichend anschmiegt, noch ist eine Gesundheitsschädigung überhaupt denkbar. Vielmehr besitzen wir in ihm zugleich auch das *einzige zuverlässige Mittel* gegen die Ansteckung mit *Geschlechtskrankheiten*. *Es unterliegt keinem Zweifel, daß die furchtbare Geißel*

der Geschlechtskrankheiten binnen wenigen Jahrzehnten vollkommen verschwunden sein würde, wenn jede Beiwohnung, die nicht der Erzeugung von Nachkommen dienen soll, unter Benutzung der Blasen vorgenommen würde. Sie genügen also zwei wichtigen Indikationen, nämlich der Verhütung einmal der Ansteckung und sodann jener der Erzeugung unerwünschter Nachkommen. Dieser Vorzug sollte genügen, sich mit der geringfügigen Unbequemlichkeit abzufinden, die vielleicht anfangs für empfindliche Männer mit der Benutzung verbunden ist, und die erfahrungsgemäß nach sehr kurzer Zeit nicht mehr empfunden wird. Jeder junge Mann sollte bereits vor den ersten Beiwohnungsversuchen die Kenntnis dieses Mittels erwerben und als selbstverständliches geistiges Eigentum bewahren. Gewiß wird es noch viel Aufklärungsarbeit bedürfen, bis die eingewurzelten Vorurteile, die diesem Ziele gegenwärtig noch entgegenstehen, fortgeräumt sind. Aber kommen wird diese Zeit sicher. Es ist nur wünschenswert, daß Ärzte und Hygieniker unermüßlich dahin wirken, daß sie recht bald kommt. Es bedarf nur der Propagierung folgender kurzer Gebrauchsanweisung: Man befeuchtet einen Darmhautcondom (Fischblase) reichlich mit Wasser und ziehe ihn lose über das Glied, wiederhole das nämliche mit einem zweiten Exemplar und fette das mit den beiden faltig und bequem, nicht straff angelegten Blasen bedeckte Glied mit einer dünnflüssigen Creme, Fett oder Öl ein wenig ein. Nach dem Gebrauch oder einige Stunden später wasche man die beiden Blasen mit kaltem Wasser aus, stopfe jede einzelne mit einem glattfaserigen Tuch aus und lasse sie in dieser ausgespannten Lage trocknen. Danach werden sie vorsichtig abgelöst und in durchscheinendem Lichte auf entstandene Risse hin geprüft. Sollte hierbei ein Exemplar einen auch noch so kleinen Riß zeigen, so ist es gegen ein neues auszuwechseln.

Die neuzeitliche Technik hat versucht, den Condom aus Darmhaut durch einen solchen aus Gummi zu ersetzen. Doch kann kein Zweifel darüber bestehen, daß auch der beste Gummistoff niemals die Vorzüge einer tierischen Haut bezüglich der Empfindung aufweisen kann. Der Gummicondom ist aber auch unsicher; denn er reißt nicht selten, namentlich wenn er durch längeres Liegen beim Händler oder Verbraucher spröde geworden ist. Auch ist es unmöglich, dieser Gefahr durch Übereinanderziehen zweier Exemplare, wie das bei den Blasen der Fall ist, zu begegnen. Der Vorzug, daß er leichter überzuziehen ist und nicht vorher angefeuchtet zu werden braucht, kann diese Nachteile nicht aufwiegen. Er verdient daher, durch die Condone aus Darmhaut wieder verdrängt zu werden.

Keine der gegen die Anwendung des Condoms gemachten Einwendungen sind wirklich stichhaltig. Man hat ihnen zum Vorwurf gemacht, daß sie leicht rissen. Das ist aber nur bei schlechter Ware und bei durch längeres Lagern brüchig gewordenen Gummicondomen der Fall. Werden die unter dem Namen Fischblasen käuflichen Condone heimischer Fabrikation benutzt, so fällt dieser Einwand fort, da sie überaus dauerhaft sind. Auch ermöglichen sie ein Übereinanderziehen zweier Exemplare, was bei der Benutzung der dünnen und nicht selten mangelhaften französischen Ware niemals unterlassen werden sollte. Ein zweiter Einwand ist der teure Preis. Er ist ebenfalls nicht stichhaltig, weil die derbe heimische Ware in der beschriebenen Weise leicht wiederholt benutzt werden kann. Das Verfahren ist so billig, daß dadurch sogar die Einbürgerung hintangehalten wird, weil die Sanitätsartikelgeschäfte an diesem Artikel infolge ihrer Haltbarkeit nicht genug verdienen und daher mit ihrer Reklame leider die unzuverlässigen, teuren und sich leicht verbrauchenden Mittel bevorzugen. Ein dritter Einwand, der zwar auch nicht durchschlagend ist, aber nicht ganz so unhaltbar ist wie die angeführten, ist die Umständlichkeit des Befuchtens, die manche Männer abschreckt, mit dem Verfahren einen Versuch zu machen, weil sie sich einbilden, es könnte durch eine derartige, in der erotischen Erregung vorgenommene Manipulation jene gestört werden. Als stichhaltig kann dieser Einwand nur für den doch recht kleinen Bruchteil der potenzschwachen Männer gelten, bei denen schon die Befürchtung einer Störung genügt, um eine solche auch hervorzurufen. Für einen Durchschnittsmann bestehen diese Bedenken nicht, namentlich dann nicht, wenn er sich schon vom ersten Beginn sexueller Betätigung an den Condomgebrauch gewöhnt hat. Dieser erfordert wirklich nicht, wie die Erfahrung Tausender bereits gelehrt hat, die zahllosen Unzuträglichkeiten und Umständlichkeiten, die mit der Anwendung anderer, nicht halb so sicherer und zugleich die Infektion an Geschlechtskrankheiten nicht ausschließenden Präventivmethoden verknüpft sind.“

Wenn also nach den obigen Ausführungen GROTJAHNS die Preisfrage jetzt kein ernstliches Hindernis für den allgemeinen und regelmäßigen Gebrauch der Condone mehr darzustellen braucht, so ist doch eine erhebliche Umständlichkeit der Technik nicht wegzuleugnen, und auf dieser mag die Abneigung sehr vieler Männer (aber auch Frauen) gegen ihre Verwendung beruhen, eine Angabe, die 1921 auf einer Sachverständigentagung gegenüber GROTJAHN von mehreren Seiten gemacht wurde, und die auch ein so erfahrener Kenner der Geschlechtskrankheiten wie JADASSOHN in seiner Neubearbeitung des LESSERSCHEN Lehrbuches 1927 bestätigt.

8. Zusammenfassung über die äußerliche Syphilisprophylaxe.

Was zunächst die *chemischen* Mittel des örtlichen Selbstschutzes anlangt, so haben sie vor den mechanischen den psychologisch wichtigen Vorteil, daß sie keinerlei umständlicher Vorbereitungen vor dem Beischlaf bedürfen, sondern es gestatten, diese eine gewisse Überlegtheit erfordernden Manipulationen in die darauffolgende Zeit größerer Gemütsruhe zu verlegen. Das ist besonders für die Wirksamkeit solcher Maßnahmen beim außerehelichen Geschlechtsverkehr von Bedeutung, der ja als hauptsächliche Gefahrenquelle in Betracht kommt. Aus dem letztgenannten Bedürfnis ergibt sich auch die Notwendigkeit, daß solche chemischen Prophylaktica in möglichst kompendiöser Form zur Verfügung gestellt werden, die es gestatten, das Prophylacticum immer bei sich zu haben und dann auch für unerwartet vorkommende Gelegenheiten bereit zu sein. Zweckmäßig muß dabei die Syphilisprophylaxe mit einer Gonorrhöeprophylaxe zu verbinden sein.

Eine strittige Frage der chemischen Prophylaxe ist heute noch offen zu lassen, nämlich die, wie lange Zeit nach der Infektion die Anwendung eines örtlichen Mittels noch Erfolg verspricht. Aus den Versuchen von SCHELLACK weiß man, daß Recurrensspirochäten von der Epidermis aus innerhalb von drei Minuten in den Lymphstrom und Blutkreislauf gelangen können und dann durch ein auf die infizierte Hautstelle aufgetragenes Desinfektionsmittel wie Alkohol nicht mehr erreichbar sind. Auch bei der Syphilis scheint es gegen alle Erwartung nicht viel anders zu sein, denn PEARCE und BROWN fanden schon 24 Stunden nach der subcutanen Infektion am Scrotum virulente Pallidaspirochäten in den benachbarten Leistendrüsen. Wenn sich die Versuche von KOLLE und EVERS bestätigen, dann ist die Wanderungsgeschwindigkeit der Pallidaspirochäten noch viel größer, denn sie fanden beim Kaninchen und Meer-schweinchen die benachbarten Drüsen schon 30 und sogar 5 Minuten nach der Infektion virushaltig. KOLLE hält deshalb die Möglichkeit eines zuverlässigen Schutzes durch nach der Infektion angewandte chemische Prophylaktica für ganz ausgeschlossen. Demgegenüber hat WORMS darauf hingewiesen, daß auch das Schutzmittel selbst durch Resorption zu gleicher Zeit oder evtl. noch eher als die Spirochäten in die Drüsen gelangt sein könnte, wofür ja auch die Angaben sprechen, daß man noch nach 20 Stunden (METSCHNIKOFF und ROUX) oder wenigstens nach 8 Stunden (NICHOLS und WALKER) oder nach 5 Stunden (SCHERESCHEWSKY) wirksame örtliche Prophylaxe treiben kann. Der eine von uns (MANTEUFEL) hat früher angesichts der experimentellen Unstimmigkeiten über die Wirksamkeitsgrenze der örtlichen Prophylaxe post infectionem den Standpunkt vertreten, in den Gebrauchsanweisungen die Prophylaxe gegen Syphilis kurz vor dem Beischlaf oder unmittelbar danach vorzuschreiben. Auf Grund der Versuche von WORMS mit Kalomelpräparaten kann die Wirkungszeit jetzt als nicht ganz so eng begrenzt angesehen werden, *doch scheint uns der Sicherheitsfaktor von 15 Minuten nach der Infektion an schon bedenklich nachzulassen. Mit Rücksicht auf die Bedenklichkeit, daß bei Anwendung einer erst später einsetzenden Prophylaxe die beste Zeit ganz versäumt sein könnte, oder daß mit einer Prophylaxe in diesem Zeitpunkt vielleicht noch der Primäraffekt verhindert wird, nicht aber die Allgemeininfektion überhaupt, so daß dem Entstehen einer schwer erkennbaren Erkrankung mit undeutlichem Verlauf geradezu Vorschub geleistet wird, möchten wir daher auch jetzt noch raten, alle Maßnahmen einer chemischen Lokalprophylaxe auf die erste Viertelstunde nach dem verdächtigen Beischlaf zu beschränken. Ist erst mehr als diese Zeit ungenutzt verstrichen, dann tritt die Notwendigkeit der internen Abortivtherapie in ihr Recht, deren Methoden hier nicht erörtert zu werden brauchen.* Auf die Bedeutung dieser Anschauung für

die Zwangsprophylaxe beim Militär und die „Sanierung“ der Infektionsverdächtigen in den großstädtischen Desinfektionsstuben und Rettungswachen wird im Abschnitt „Technik der persönlichen Prophylaxe“ eingegangen werden.

Hinsichtlich der *mechanischen* Prophylaktica ist zu sagen, daß die aus tierischen Membranen bestehenden Condone weniger der Gefahr des Reißens unterliegen als die aus Gummi angefertigten Präparate. Der früher als hinderlich für die allgemeine Verwendung bezeichnete Kostenpunkt ist jetzt anscheinend dadurch herabgesetzt, daß man Verfahren hat, um tierische Membranen absolut dicht zu kleben, so daß man solche Condone nicht nur aus den *Blinddärmen von Schaf und Ziege*, sondern auch aus Membranen anderer Darmteile und anderer Tiere fertigen kann. Schließlich kann die Sicherheit nach GROFJAHN auch durch Übereinanderziehen zweier Hüllen erhöht werden. Der wichtigste Nachteil der Methode beruht auf der zeitlich ungünstigen Verlegung eines etwas umständlichen Verfahrens in die Augenblicke vor dem Beischlaf und darauf, daß die Benutzung von ein und zwei Hüllen von einer anscheinend nicht so belanglosen Zahl von Personen als störend empfunden und abgelehnt wird (JADASSOHN 1927). Weiteres über die Notwendigkeit einer möglichst einfachen und „gebrauchsfertigen“ Anwendbarkeit der Schutzmittel gegen Geschlechtskrankheiten findet man im Abschnitt „Technische Fragen der Prophylaxe“.

Die Einfettung der Genitalien mit „leeren“ Salben als lediglich mechanischer Schutz des Epithels hat sich leider nicht als genügend zuverlässig erwiesen. Immerhin ist diesem einfachen Verfahren eine Wirkung nicht abzusprechen. *Der Nachteil der örtlichen Prophylaxe überhaupt liegt in dem auf die Stellen der Anwendung beschränkten Wirkungsbereich und darin, daß sich dieser Schutz beim weiblichen Geschlecht kaum durchführen läßt, weil die als Eintrittspforten für das syphilitische (und gonorrhöische) Virus in Betracht kommenden Flächen viel größer sind als beim Mann und zudem schwieriger zugänglich.* Am meisten sind für diesen Zweck anscheinend noch die Auswaschungen und Spülungen im Gebrauch, wie sie in den Desinfektionsstuben zur Ausführung kommen. Wir verweisen diesbezüglich auf S. 977. Auch schaumerzeugende Präparate, die in die Schleimhautfalten besser eindringen, kommen hier vielleicht in Frage. F. LESSER, der zum Selbstschutz der Prostituierten früher eine rotweinfarbene Lösung von Kali permanganicum empfohlen hatte, benutzt jetzt Chinosollösungen dafür, und zwar auch in Form von Scheidenspülung.

Was die einzelnen zu diesem Zweck angegebenen Handels-Präparate anlangt, so kann ein Werturteil über die verschiedenen im Handel befindlichen Spezialartikel aus naheliegenden Gründen hier nicht abgegeben werden, zumal aus den vorhergehenden Ausführungen hervorgeht, daß erst ein verhältnismäßig kleiner Teil derselben experimentell mittels der von uns gegenwärtig als zuverlässig angesehenen Methodik geprüft ist. Die großen Unterschiede in den Prüfungsergebnissen der Kalomel- und Chininsalbe mit den verschiedenen Methoden haben unser früheres Urteil über die Verlässlichkeit der Recurrens- und Kaninchentreponemose-Behelfsmethodik wesentlich geändert. Insonderheit halten wir an dem früheren ungünstigen Urteil über die Kalomelsalbe nicht mehr fest; andererseits haben wir das günstige Urteil über die Chininsalbe wesentlich einschränken müssen. *Das Kalomel als Salbe und Puder im besonderen und die Quecksilberpräparate im allgemeinen erscheinen uns bisher vielmehr jetzt als die zuverlässigsten Mittel zum äußerlichen Selbstschutz, vorausgesetzt, daß sie nicht später als etwa 15–20 Minuten nach der Infektion angewandt werden.*

Nachdem durch das Reichsgesetz betr. Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten (§ 13) das Inverkehrbringen von Mitteln oder Gegenständen, die zur Verhütung von Geschlechtskrankheiten dienen sollen, von dem Ergebnis einer amtlichen Prüfung

abhängig gemacht und das Inverkehrbringen hierfür nicht geeigneter Gegenstände verboten werden kann, wird es die Aufgabe der nächsten Zeit sein, solche Präparate, die sich bei der experimentellen Prüfung als gänzlich ungeeignet erweisen, allmählich auszumerzen.

B. Die innerlich angewendeten Schutzmittel.

Alle örtlich anzuwendenden Schutzmittel haben natürlich einen beschränkten Wirkungsbereich, denn sie schützen nur die Eintrittspforte des Virus bzw. die Stellen der Applikation. Somit ist schon der Schutz bei den weiblichen Geschlechtsorganen viel schwieriger als bei den männlichen, da hier nicht nur die Vulva und die äußere Harnröhrenmündung, sondern auch die ganze Schleimhaut der Vagina und der äußere Muttermund als Eintrittsstelle für das syphilitische Virus in Betracht kommt. Noch unsicherer wird die Wirkung, wenn man alle Möglichkeiten der Infektion, die sich sonst beim Geschlechtsverkehr und bei den extragenitalen Ansteckungsgelegenheiten im Berufsleben der Ärzte¹, Ammen und Hebammen und im Familienleben eines Erkrankten ergeben, sowie wenn man die gewerblichen Infektionsquellen berücksichtigt. *Eine Prophylaxe, die den ganzen Körper schützt, hat also viel für sich und wäre als Idealprophylaxe zu bezeichnen.* Bei der Besprechung dieser internen Syphilisprophylaxe beschränken wir uns auf die experimentellen Grundlagen, da die Kritik über die praktische Leistungsfähigkeit der einzelnen Methoden und ihrer Ergebnisse, als in das Gebiet der Therapie gehörig, anderen Abschnitten dieses Handbuches vorbehalten ist.

Wir haben hier zunächst die parenterale *Salvarsanprophylaxe nach STÜHMER und TAEGE* zu erwähnen. Diese Autoren empfehlen, solche Patienten, die mit einem manifest erkrankten Partner Verkehr gehabt haben, präventiv spezifisch zu behandeln, ohne also den Beweis der erfolgten Infektion abzuwarten. Sie haben auch verschiedentlich solche Behandlungen erfolgreich durchgeführt. Während J. GOLAY (Genf) und L. NICOLAU (Bukarest) auf ungefähr dem gleichen Standpunkt stehen wie STÜHMER und TAEGE, haben RIECKE und andere diese Prophylaxe abgelehnt zugunsten eines abwartenden Verhaltens, bis festgestellt ist, ob tatsächlich eine Infektion stattgefunden hat.

Experimentell hat ADACHI die Frage der *prophylaktischen Salvarsanbehandlung* bearbeitet. Das verwendete Präparat war Salvarsan-Natrium. Die Gaben desselben sind auf Salvarsan im Verhältnis 1,0 Salvarsan = 1,5 Salvarsan-Natrium umgerechnet und als entsprechende Salvarsanmengen angegeben.

Die einzelnen Versuche verliefen folgendermaßen:

1. Unmittelbar oder 1, 3, 6, 12 und 24 Stunden nach intravenöser Injektion von 10 mg Salvarsan pro Kilogramm, also einer ausreichenden kurativen Dosis, wurden Kaninchen mit syphilitischen *Gewebsfragmenten* in beide Scrota geimpft, und in keinem Falle trat ein Schutzerfolg ein.

2. Eine andere Gruppe von Tieren, die die gleiche Salvarsangabe erhielt, wurde *intrastestal* mit einer Spirochätensuspension sogleich oder erst 1, 6, 12 oder 24 Stunden nach der Injektion geimpft. Nur das Tier, das sogleich nach der Injektion geimpft worden war, blieb geschützt, alle anderen erkrankten.

3. Bei einer weiteren Versuchsreihe, bei der die Kaninchen 30 mg pro Kilogramm erhielten, wurde die Impfung beiderseits in die scarifizierte Hodenhaut mit der Spirochätenemulsion vorgenommen, und zwar 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 48, 60, 72, 96, 120 und 144 Stunden nach der Salvarsanangabe. Erfolgreiche Infektion bei allen den Tieren, die 72 Stunden nach der Salvarsaninjektion geimpft worden waren.

4. In der vierten Serie erhielten die Kaninchen 3 Wochen hindurch wöchentlich je eine Salvarsaninjektion von 30 mg pro Kilogramm und wurden 6 Tage nach der letzten Injektion

¹ Vgl. hier: Die Syphilis als Berufskrankheit der Ärzte von PAUL TRÜB. Carl Marhold Verlag. Halle a. S. 1923.

mit der Spirochätenemulsion in die scarifizierte Hodenhaut geimpft. In keinem Fall war ein Schutzerfolg vorhanden. Sämtliche Kontrollen zu den Versuchen waren positiv, der Infektionsverlauf bei den salvarsanbehandelten Tieren bot keine Besonderheiten dar, abgesehen davon, daß die Inkubation mehr oder weniger verlängert war.

Jedenfalls ist die prophylaktische Einwirkung des Salvarsans auf die syphilitische Infektion des Kaninchens anscheinend lange nicht so gut als die therapeutische Beeinflussung der manifesten oder latent gewordenen Erscheinungen, denn, wie man sieht, reichen auch kräftige Heildosen für die manifeste Syphilis des Kaninchens nicht aus, gesunde Tiere vor der Krankheit zu schützen. Aber selbst wenn es anders wäre, dürfte sich die Salvarsanprophylaxe wegen des immerhin energischen Eingriffs nur für besondere Einzelfälle eignen.

Die Versuche von ADACHI entsprechen der in der menschlichen Luesprophylaxe in der Regel üblichen Form insofern nicht, als im letzteren Falle die Prophylaxe gewöhnlich erst nach der befürchteten Infektion begonnen wird, während ADACHI die Infektion immer erst nach der Salvarsangabe vorgenommen hat. Die Salvarsanprophylaxe beim Menschen ist also richtig genommen eine Präventivbehandlung. *Eine Behandlung der experimentellen Grundlagen dieser Frühtherapie und der praktischen Ergebnisse dieser „Prophylaxe“ erfolgt an anderen Stellen dieses Handbuches, und wir verweisen bezüglich der tiereperimentellen Unterlagen hier nur auf den Aufsatz von P. MULZER in Bd. XV, 1 dieses Handbuches.*

Demgegenüber suchten LEVADITI und seine Mitarbeiter mit dem von ihnen als „Stovarsol“ bezeichneten Präparat eine orale Prophylaxe der Syphilis zu begründen, die sich, bei entsprechender ärztlicher Aufsicht, doch mehr für den öfteren und allgemeinen Gebrauch eignen müßte. Sie sagen: Als Voraussetzung für die Durchführbarkeit einer internen Syphilisprophylaxe ist zu fordern, daß das per os dem Körper einverleibte Präparat, auch wenn es häufig und lange Zeit regelmäßig genommen wird, unschädlich ist. Es darf ferner weder eine Speicherung im pharmakologischen noch eine Gewöhnung im chemotherapeutischen Sinne zur Folge haben.

Ein derartiges unschädliches, wenn auch unter Aufsicht des Arztes zu nehmendes Schutzmittel soll nun nach LEVADITI das Acetylderivat der Oxyaminophenylarsinsäure sein, das von TRÉFOUËL nach Anweisung von FOURNEAU hergestellt ist. Dieses Prophylacticum wird von der Pariser Firma Poulenc-Frères unter dem Namen „Stovarsol“ in den Handel gebracht und in Deutschland von dem Pharmazeutischen Versandhaus Berlin NW vertrieben. Diesem Präparat entspricht chemisch das 594. Präparat der EHRLICHschen Versuchsreihe, das jetzt unter dem Namen *Spirocid* von den Höchster Farbwerken ausgegeben wird. EHRLICH ist seinerzeit diesem Präparat nicht weiter nachgegangen, weil es sich für parenterale Anwendung als ungeeignet erwies. Man muß also BLOCH (Zürich) beipflichten, wenn er sich dahin äußert, daß es das unbestreitbare Verdienst von LEVADITI und seinen Mitarbeitern sei, das von EHRLICH bereits parenteral versuchte Acetylderivat der Phenylarsinsäure wieder herausgebracht und seine praktische Brauchbarkeit bei *stomachaler* Einverleibung nachgewiesen zu haben¹.

Die französischen Autoren haben mit dem Stovarsol im Tierversuch bei Fütterung eine beachtenswert günstige prophylaktische und therapeutische Wirkung dieses Mittels beobachtet und bei ihren Versuchen einen sicheren kurativen und prophylaktischen Erfolg mit der Minimaldosis von 0,15 bzw. 0,16 g pro Kilogramm Kaninchen erzielt.

¹ Neben dem Stovarsol ist inzwischen ein Formylamid der Aminoxyphenylarsin-Säure von FLANDIN und SIMON unter dem Namen Tréparsol aufgetaucht (1923), das aber anscheinend keinen Fortschritt in dieser Beziehung darstellt.

Günstige Erfolge hatten die französischen Autoren mit diesem Präparat auch bei Heil- und Schutzversuchen am Menschen. Hervorgehoben sollen hier nur die experimentellen Schutzversuche beim Menschen werden:

Ein 25 jähriger Mann ließ sich durch Scarification mit „dermotropem“ Virus am 3. Februar 1922 an beiden Armen impfen. Zur Kontrolle wurde mit dem gleichen Virus ein *Macacus cynomolgus* an beiden Augenbrauenbogen geimpft. Der Patient erhielt 2½ Stunden und 16 Stunden nach der Impfung je 2 g Stovarsol oral verabfolgt. Am 10. Tage zeigte der Affe spezifische Erscheinungen, die allmählich an Größe zunahmen, der Patient dagegen blieb in 47 tägiger Beobachtungszeit frei von Erscheinungen. Die Seroreaktion blieb konstant negativ. Ein zweiter Versuch wurde bei einem weiteren, 32 Jahre alten Mann in gleicher Weise ausgeführt. Dieser Patient, der vorher keine Syphilis gehabt hatte und dessen Seroreaktion negativ war, erhielt 5 Stunden nach der Impfung oral eine Gabe von 2 g Stovarsol. Am 11. Tage zeigte der Affe, der zur Kontrolle mit dem gleichen Material geimpft worden war, spezifische Erscheinungen, dagegen blieb der Patient in mehrmonatiger Beobachtungszeit erscheinungsfrei und seine Seroreaktion blieb ständig negativ.

Die gleichen günstigen Erfahrungen mit dem Stovarsol hatte auch BAERMANN bei der *Framboesie*. Die Übertragung der *Framboesie* (durch Scarificationsimpfung) bei einem Europäer konnte verhindert werden, der kurz danach 3 mal 250 mg Stovarsol und an den drei folgenden Tagen 4 mal 250 mg, also insgesamt 3,75 g Stovarsol erhalten hatte. Ein gleichzeitiger Kontrollversuch am Affen ging an. Ein mit demselben Virus bei einem großen *Macacus nemestrinus* ausgeführter Versuch verlief ebenso erfolgreich. Das Tier erhielt 4 Tabletten oder 1 g Stovarsol, das ist pro Kilo 0,2 g.

Über einen weiteren ebenfalls am Menschen ausgeführten experimentellen Versuch berichtet auch ROSENTUL, allerdings wurde hier „Stovarsolan“ verwendet, „ein in Rußland (Laboratorium des „Glawaniltrest“) analog dem französischen „Stovarsol“ bereitetes Präparat. Eine Leprakranke, die sich freiwillig zum Experiment hergab und nie Syphilis gehabt hatte (Seroreaktionen negativ), wurde an beiden Oberarmen scarifiziert, und es wurde dort 10 Minuten lang Reizserum eines noch nicht behandelten Syphilitikers (viele *Spir. pallid.*) eingerieben und 3 Stunden ohne Verband eintrocknen gelassen. Nach 3 und 13 Stunden bekam die Kranke insgesamt 2,0 Stovarsolan (ohne Beschwerden). 7 Monate Haut und Drüsen unverändert, ebenso die Blutsrumreaktion (mehrmals untersucht). Über etwa ausgeführte Tierkontrollen des zur Impfung benutzten Materials finden sich in dem Referat des Zentralblatts für Haut- und Geschlechtskrankheiten keine Angaben.

In der Praxis ist das Stovarsol bereits vielfach mit sehr gutem Erfolg als Schutzmittel gegeben worden. Allerdings müssen diese Beobachtungen insofern immer noch mit gewisser Zurückhaltung bewertet werden, als einerseits nicht immer eine Infektion eintreten muß, wenn ein Gesunder mit einem syphilitischen Partner verkehrt, andererseits das Ausbleiben von manifesten Erscheinungen entweder einer erscheinungslosen Infektion oder einem durch eine frühere luetische Erkrankung bedingten Immunitätszustand zugeschrieben werden kann.

Die ersten Mitteilungen über praktische Stovarsolprophylaxe haben LEVADITI und seine Mitarbeiter erbracht. Es handelte sich um 9 Fälle, bei denen eine Kur mit 4—7 g Stovarsol während eines Zeitraumes von 5 und 6 Tagen (nach dem in Frage kommenden Verkehr) genügt hat, eine Krankheit zu verhindern, die ohne diese Behandlung sehr wahrscheinlich entstanden wäre. In seiner Dissertation (1924) berichtet auch YOVANOVITCH (Hôpital Cochin, Paris) über die präventive Wirksamkeit des Stovarsols. Bei 50 sicher syphilitischen Individuen, die mit florid-syphilitischen Personen verkehrt hatten, konnte durch die innerliche Stovarsolanwendung der Ausbruch der Erkrankung verhindert werden. Bemerkenswert ist die Angabe, daß sich im Kaninchenversuch eine Arsen- bzw. Stovarsolfestigkeit des Syphilisspirochäten erzielen läßt. Demzufolge wäre es nach Ansicht des Verfassers denkbar, daß die Stovarsolprophylaxe beim Menschen in seltenen Fällen, d. h. wenn es sich um einen von Natur arsenfesten Stamm handelt, versagt.

Nach einem Referat von OPPENHEIM hat auch DE FAVENTO die prophylaktische Wirksamkeit des Stovarsols in zwei Fällen erprobt. In dem einen Falle handelte es sich um syphilitische Ulcera am Praeputium. Am Abend der Ankunft in Triest verkehrte der Patient mit seiner Frau. Der Frau wurden sofort 2 g und am nächsten Tage weitere 2 g Stovarsol verabreicht. Sie wurde dann 3 Monate lang beobachtet, aber es konnte kein Krankheitssymptom entdeckt werden. Die Seroreaktion blieb negativ. Im zweiten Fall handelte es sich um einen Mann, der erst seit einigen Wochen an Ulcera syphilitica litt. Er verkehrte mit einer gesunden Frau, die ebenfalls einen Tag später 4 g Stovarsol einnahm und ganz

gesund blieb. Beobachtungszeit 2 Monate. KISSMEYER hat dagegen nach einem Sitzungsbericht der Dänischen dermatologischen Gesellschaft Stovarsol in 2 Fällen, bei denen die Möglichkeit einer Ansteckung vorhanden war, mit dem Resultat gegeben, daß der eine Patient gesund blieb, bei dem anderen sich dagegen nach gewöhnlicher Inkubationszeit ein typischer Schanker entwickelte.

Die günstige Mitteilung der französischen Autoren ließen eine experimentelle Nachprüfung ihrer Tierversuche notwendig erscheinen. Im Laboratorium von MANTEUFEL (Reichsgesundheitsamt) hat deshalb WORMS sowohl mit dem Stovarsol als auch mit dem entsprechenden deutschen Präparat umfangreiche Schutz- und Heilversuche an Kaninchen ausgeführt, als deren Ergebnis er zusammenfassend folgendes feststellte:

1. „Bei peroraler Verabfolgung von 250, 300 und 330 mg je Kilo ist eine Heil- und Schutzwirkung bei der Kaninchenspirochätose zwar möglich, sie gelang aber bei unseren Versuchen mit diesen von LEVADITI angegebenen Dosen relativ selten. Ähnlich wie die Cuniculistämme verhält sich der Pallidastamm NICHOLS, bei dem 170 und 250 mg pro Kilo die klinischen Erscheinungen in ungefähr der gleichen Zeit zum vollständigen Schwinden bringen können. Der Truffi- und Reichsgesundheitsstamm sind wesentlich resistenter.

2. Die zahlreichen Versager bei großen therapeutischen Dosen wie auch bei prophylaktisch dargereichten großen und kleinen Dosen stellen aber die Zuverlässigkeit des Mittels als Prophylacticum und als Therapeuticum sehr in Frage.

3. Die von LEVADITI und seinen Mitarbeitern angegebenen wirksamen Dosen sind für den überwiegenden Teil unserer Versuchstiere als toxisch zu bezeichnen. Schon Dosen von 100 und 4 mal 17 mg (= 68 mg) pro Kilo haben Tierverluste zur Folge gehabt. Andererseits haben die auf Kaninchengewicht umgerechneten menschlichen Tagesdosen von 1 und 2 g (17 und 33 mg je Kilo Kaninchen) auch bei öfterer Wiederholung in therapeutischen und prophylaktischen Versuchen häufig versagt, so daß man solche Dosen selbst bis zu 100 mg als zu wenig wirksam bezeichnen muß. Die wirksamen Gaben liegen also nach meiner (Ws.) Ansicht so nahe bei den toxischen, daß der von KOLLE mit 1 : 2 angegebene chemotherapeutische Index bei parenteraler Verabreichung für die Medikation per os sicher noch niedriger anzusetzen ist. Die individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit der Tiere sind auch so groß, daß es gar nicht möglich ist, bei Kaninchen mit Sicherheit eine unschädliche wirksame Dosis auf Kilogramm Lebendgewicht bei oraler Darreichung festzustellen. *Damit ist die Brauchbarkeit des Mittels für Kaninchen praktisch durchaus zu verneinen. Ob die Verhältnisse beim Menschen in dieser Beziehung günstiger liegen und die beim Menschen anscheinend als unschädlich erprobten Höchstgaben wirklich besser wirken als die entsprechenden Gaben bei Kaninchen, ist möglich, erscheint aber nach dem Ausfall der Tierversuche wenig wahrscheinlich.*

4. Was die Art der Giftwirkung anlangt, so tritt bei Kaninchen in der Regel nach Verabfolgung des Präparates ein Gewichtsverlust ein, der entweder vorübergehender Natur ist oder nach längerer Zeit zum Tode führt. Einen akuten Arsentod unmittelbar im Anschluß an die Fütterung habe ich (Ws.) nur selten gesehen. Auch bei dem nach einer Reihe von Tagen oder später zum Exitus gekommenen Tieren ist das Bild einer deutlichen Arsenvergiftung eher die Ausnahme als die Regel. Jedenfalls scheint es sich mehr um eine schleichende Giftwirkung zu handeln, die bei der praktischen Verwendung, auch unter ärztlicher Aufsicht, doch zu großer Vorsicht mahnt.“

In späteren Versuchen von WORMS hat die Schutzwirkung des Spirocids auch bei vier weiteren Tieren versagt, die zunächst $2\frac{1}{2}$ Stunden vor der Impfung Stovarsol auf nüchternem Magen erhielten. Die Bedingungen für eine Infektionsverhinderung lagen also hierbei wesentlich günstiger als bei den früheren

Präventivversuchen. Verabfolgt wurden 33 mg pro Kilo. Das erste Tier hat nur diese Gabe erhalten, das zweite bekam die gleiche Dosis nach fünf weiteren Tagen noch einmal verfüttert, die restlichen zwei Tiere erhielten die Gabe von 33 mg im ganzen dreimal, nämlich 5 bzw. 11 Tage nach der ersten Fütterung. Trotzdem erkrankte das erste Tier 28 Tage, das zweite 31 Tage, das dritte 47 und das vierte 41 Tage nach der Impfung mit typischen Erscheinungen.

In einer Diskussionsbemerkung zu einem Vortrag von BRUHNS und PICARD konnte WORMS endlich folgende Beobachtung mitteilen: Die Richtigkeit der von BRUHNS ausgesprochenen und durch die Versuche von GANS und STEINFELD an *Recurrans* wahrscheinlich gemachten Vermutung, daß durch die prophylaktische Spirocidverabreichung zwar der Primäraffekt unterdrückt, nicht aber die Allgemeininfektion verhindert werden könnte, ließ sich durch einen Versuch bei experimenteller Kaninchensyphilis bestätigen:

„Es handelte sich um ein Kaninchen, das 3 Wochen, nachdem es mit dem in 100% bei percutaner Beimpfung der Scrotalhaut beider Hoden angehenden Nicholsstamm beiderseits perscrotal geimpft war, und 2 und 24 Stunden nach der Impfung je 33 mg Spirocid, das ist nach Gewicht auf den 60 kg wiegenden Menschen umgerechnet, zweimal 2 g verabreicht bekommen hatte, ein ganz uncharakteristisches, nur bei genauester Palpation fühlbares, oberflächliches, hirsekorngroßes Infiltrat zeigte. Dieses Infiltrat verschwand nach 3 Tagen restlos, nur war auf der betreffenden Seite eine etwa linsengroße Leistenrüse zu fühlen. Nachdem das Tier 2 Monate weiter erscheinungsfrei geblieben war, konnte durch positive Verimpfung der immer nur linsengroß gebliebenen Leistenrüse auf ein gesundes Kaninchen der Nachweis erbracht werden, daß das mit Spirocid präventiv behandelte Kaninchen zwar bezüglich des Schankers, nicht aber bezüglich der Infektion verschont geblieben war.“

Eine klinische Bestätigung dieses Versuches gibt AUDRY. Nach einem Referat von MÜHLPFORDT bekam eine Frau durch Küssen „einen Primäraffekt, der anfangs nicht diagnostiziert worden war. Gleichzeitig wurde der Ehemann untersucht, er war frei von syphilitischen Erscheinungen. Sein Wassermann war negativ. Er erhielt prophylaktisch Stovarsol. Zwei Monate nach Beendigung der ersten Kur bei der Frau hatte der Mann einen positiven Wassermann, obwohl er — bei strengster ärztlicher Kontrolle während der ganzen Zeit — nirgends einen Primäraffekt gehabt hatte“.

Das Stovarsol hatte also zwar genügt, die Ausbildung eines Primäraffekts zu verhindern, war aber nicht imstande gewesen, einen allgemeinen Schutz des Körpers zu bewirken.

Prüfungsversuche von GANS und STEINFELD an *Recurrans*spirochäten haben eine einwandfreie heilende und schützende Wirkung des Stovarsols bzw. Spirocids vermissen lassen. Dagegen berichtet E. HOFFMANN, auf dessen Veranlassung ZURHELLE ebenfalls tierexperimentelle Schutzversuche bei Syphilis am Kaninchen vorgenommen hat, über günstige Ergebnisse. Er verlor nur ein Tier und konnte eine toxische Wirkung auf die Tiere in dem Maße, wie sie KOLLE und WORMS angeben, nicht finden. Bezüglich der Schutzwirkung äußert er sich dahin, daß sie bisher recht deutlich zu sein scheint, „da nur eins der kräftig in beide Hodensackhälften und Augenkammern geimpften Tiere trotz Angehens der Infektion bei den Kontrolltieren eine ganz leichte, nur narbige Trübung der Corneae aufweist“. Allerdings hält auch er es für erforderlich, das Ergebnis der Nachimpfung nach mehreren Monaten abzuwarten, ehe ein sicheres Urteil gefällt werden kann.

KRITSCHESKY und ROSENHOLZ hatten früher festgestellt, daß ein in Rußland hergestelltes Stovarsol, genannt *Stovarsolan*, therapeutisch die Infektion der Maus mit *Sp. Duttoni* nur „in solchen Dosen beeinflußt, die die Dosis toxica $1\frac{1}{2}$ mal übertreffen“. Im Gegensatz dazu führen in einer späteren Arbeit KRITSCHESKY und FRIEDE den Beweis, daß im Schutz- und im Präventivversuch (frühe Abortivbehandlung) das *Stovarsolan* den sehr günstigen „absoluten

prophylaktischen Index“ 1 : 6,6 zeigt. Das gleiche ist bei der Dourine-Infektion der Maus festgestellt worden (bei früher Behandlung). Der objektive Erfolg der Prophylaxe und Frühbehandlung bei Recurrensparasiten (bis 8 Stunden nach intraperitonealer Infektion) wurde auch durch Gehirnverimpfungen nach BUSCHKE-KROÓ erwiesen.

Wir geben hier noch die theoretischen Ausführungen von J. SCHUMACHER über die Wirkungsweise des Stovarsols wieder.

Nach seinen Ausführungen ist von einem aromatischen Arsenpräparat eine Wirkung in vivo nur dann zu erwarten, wenn es selbst oder eines seiner im Organismus entstehenden Umwandlungsprodukte mit der lebenden Parasitenzelle in Reaktion zu treten und auch nach seiner Verankerung eine starke Reduktionswirkung auszuüben vermag. Bei dem in vitro gegenüber Spirochäten unwirksamen Salvarsan beruht diese reduzierende Wirksamkeit auf der Intaktheit der OH- und NH₂-Gruppierung, während die spirochäticide Wirkung in vivo vor allem durch die Oxydation des Präparats in die Arsinoxidstufe bewirkt wird. Da im Stovarsol das Arsen einerseits in fünfwertiger Form enthalten ist, worauf seine Wirkungslosigkeit gegenüber Spirochäten in vitro beruht und andererseits durch die Einführung des Acetylrestes in die Amidogruppe deren reduzierende Eigenschaft aufgehoben ist, ist demgemäß ein spirochäticider Effekt in vivo nur nach Reduktion des fünfwertigen Arsens in die dreiwertige Form und nach Entacetylierung, also ebenfalls nach Überführung der Verbindung in das auch in vitro spirochätocid und reduzierend wirkende Para-oxy-meta-phenylarsinoxid denkbar.

Die Beobachtung, daß Stovarsolurin nach Diazotieren keine Rotfärbung mit alkalischer Resorcinlösung gibt, sowie vor allem die Feststellung von EHRlich und HATA, daß acetyliertes Salvarsan (Acetaminoarsenophenol) im Tierversuch eine geringere Heilwirkung entfaltet als das nichtacetylierte Präparat, sprechen indessen dafür, daß das Stovarsol, ebenso wie nach den Befunden von LOCKEMANN das Arsacetin (acetyliertes Atoxyl) im Körper nicht vollkommen entacetyliert wird. Seine therapeutische Wirkung muß daher, besonders wenn es per os verabreicht wird, infolge der langsamen und individuell recht wechselnden Resorption geringer sein, als diejenige des meist intravenös injizierten Salvarsans, das infolge seiner leichten Oxydierbarkeit rasch und vollständig in die wirksame Substanz überführt wird. Da eine intensive Wirkung auf die Spirochäten im Organismus lediglich unter der Bedingung erzielt wird, daß das Umwandlungsprodukt in genügender Konzentration im Blut kreist, wird man einen nennenswerten spirochäticiden Effekt mit Stovarsol nur dann erreichen, wenn erhebliche Mengen des Präparats verwendet werden, zumals offenbar ein großer Teil des resorbierten Präparats rasch und unverändert wieder ausgeschieden wird. Die bis jetzt verabreichten Stovarsoldosen sind zur therapeutischen Beeinflussung der Syphilisspirochäten sicherlich nicht ausreichend. Wegen der individuellen Verschiedenheit in der Resorption und wegen der besonders bei häufigem Gebrauch bestehenden Gefahr der Intoxikation ist auch die prophylaktische Stovarsolanwendung wenig aussichtsreich und auch der prophylaktischen Salvarsanapplikation wohl unterlegen.

So weit die Ausführungen von SCHUMACHER. Besonders den letzten Punkt möchten wir unterstreichen. Wir würden in der schrankenlosen Anwendung des Stovarsols — abgesehen von der Gefahr einer Arsenintoxikation und Gewöhnung bei sehr häufigem Gebrauch — insofern eine Gefahr sehen, als gerade die Verschiedenheit der Resorptionsverhältnisse des Magendarmkanals das eine Mal viel, das andere Mal wenig vom Stovarsol zur Aufnahme in die Blutbahn und damit auch zur Wirkung kommen läßt.

Wenn man die *Behandlungsergebnisse* mit Stovarsol bzw. Spirocid in der menschlichen Praxis mit denjenigen der parenteralen Salvarsanpräparate vergleicht, ein Vergleich, dem auch ein gewisser Wert für die Beurteilung der Präventivwirkung des Stovarsols bzw. des Spirocids zukommt, so kann gesagt werden, daß der sehr günstigen Beurteilung von OPPENHEIM sowie LESSER und SOLDIN eine nicht unbedeutende Zahl von ungünstigeren Äußerungen gegenüberstehen. So hat schon 1924 GRUSS über ein Versagen des Stovarsols als Abortivbehandlungsmittel bei primärer seronegativer Lues berichtet; auch LEHNER und RADNAI finden, daß die spirochätrope Wirkung, der Einfluß auf die Wa.R. und auf die sekundären Erscheinungen beim Stovarsol bedeutend geringer sei als beim Salvarsan, und daß Stovarsol deshalb im seronegativen Primärstadium nicht anzuwenden sei. MORELLE und BESSEMANNS lehnen das Stovarsol auf

Grund ihrer Erfahrungen als *Behandlungsmittel* der Syphilis ganz ab. BRUHNS und PICARD äußern sich dahin, daß nach Stovarsol und Spirocid die klinischen Erscheinungen meist gut zurückgingen, viel prompter als auf innere Hg-Mittel, die positive Wa.R. dagegen viel unvollkommener als bei Salvarsan. Günstige therapeutische Beobachtungen liegen dagegen noch von KURT HEYMANN über die Wirkung des Stovarsols vor, wenn er auch ebenso wie OPPENHEIM findet, daß die positive Wa.R. auf Stovarsol langsamer negativ wurde als auf Salvarsan.

Auch C. BRUCK hat sich auf der Dermatologentagung in Bonn 1927 sehr günstig über die Frühbehandlung der Lues mit Spirocid geäußert.

Mit diesen wenigen Angaben aus der großen Zahl der Behandlungsergebnisse wollen wir die Erörterung schließen *und feststellen, daß die Ansichten sich noch widersprechen und weitere Beobachtungen erfordern. Die Möglichkeit einer oralen Syphilisprophylaxe dürfte alle weiteren Erkenntnisse auf diesem Gebiet reichlich lohnen. Zugegeben muß aber trotz aller experimentellen Bedenken werden, daß das Stovarsol, unter ärztlicher Aufsicht, überall dort als ein großer praktischer Fortschritt betrachtet werden muß, wo besondere Verhältnisse eine parenterale und besonders die intravenöse Salvarsanpräventivbehandlung nicht zulassen.*

Technische Fragen der Prophylaxe.

Die Wirksamkeit jeder persönlichen Syphilisprophylaxe ist aus naheliegenden Gründen *ebenso sehr eine Frage des richtigen Mittels als der sachgemäßen und rechtzeitigen Anwendung.* Während sich die bisherigen Ausführungen mehr mit dem „Was“ beschäftigt haben, muß im folgenden noch auf das „Wie“ eingegangen werden.

Da ist zunächst ein bedeutender Vorteil aller solcher Mittel festzustellen, die der Gefährdete jederzeit bei sich hat und ohne weiteres selbst anwenden kann. *Die rechtzeitige Benutzung jedenfalls wird dann am wenigsten in Frage gestellt sein, wenn sie an Ort und Stelle und möglichst im unmittelbaren Anschluß an die Infektionsgelegenheit erfolgt.* Besonders in engbegrenzten ländlichen oder kleinstädtischen Verhältnissen wird immer mit gewissen Hemmungen zu rechnen sein, wenn erst andere Personen um Rat und Hilfe angegangen werden müssen. *Hier liegt der unverkennbare Vorzug peroraler Schutzmittel, da deren Anwendung keinerlei Vorbereitung oder technische Erfahrung erfordert, bei unzweideutiger schriftlicher Gebrauchsanweisung also rechtzeitig und sachgemäß erfolgt.* Sollte also einmal für die Syphilisprophylaxe ein Präparat gefunden werden, das etwa so wirksam wäre und so unbedenklich dem freien Verkehr überlassen werden könnte wie das Chinin bezüglich der Malaria prophylaxe, dann wäre viel gewonnen.

Mit dem Stovarsol bzw. Spirocid ist hier bereits ein erfreulicher Anfang gemacht, und wenn es sich bezüglich Sicherheit der Wirkung und Unbedenklichkeit des öfteren Gebrauches wohl noch nicht um das Idealpräparat handelt, so kann man doch auf weitere Fortschritte in dieser Richtung hoffen. Weniger hoffnungsvoll sieht es übrigens vorläufig mit einem internen Tripperprophylacticum aus.

Was die äußerlich anzuwendenden Mittel der Syphilisprophylaxe anlangt, so erfordert ihre *sachgemäße Anwendung* eine möglichst einfache Gebrauchsanweisung, die namentlich den Umständen des außerehelichen Verkehrs Rechnung trägt, denn häufig wird gerade in diesen Fällen in dem Augenblick des Bedarfs nicht der Komfort eines wohlausgestatteten Schlafzimmers mit Licht, Waschgelegenheit und allen Bequemlichkeiten zur Verfügung stehen. Daraus ergibt sich ein Nachteil aller desinfizierenden Lösungen und Waschungen, deren

gute Wirksamkeit sie sonst wohl an die erste Stelle der Prophylaxemittel stellen würde. Namentlich solche Lösungen, die man sich ad hoc erst herzustellen hat, die wegen ihrer Giftigkeit oder ihrer sonstigen Nebenwirkungen ein genaues Abmessen erfordern, oder etwa auf der Haut und Wäsche Flecke hinterlassen, sind deshalb für die äußerliche Prophylaxe wenig beliebt. *Am vorteilhaftesten wäre aus diesen Gesichtspunkten auch ein Mittel, das in einer Aufmachung gleichzeitig eine Prophylaxe gegen Syphilis und Tripper ermöglicht, also ein Einheitsprophylacticum.* Man kann sich gut denken, daß ein derartiges *Einheitsprophylacticum*, selbst wenn seine Wirkung nicht so vollkommen wäre, wie die zweier verschieden zu handhabender Präparate, im praktischen Erfolg das bessere ist, da es infolge seiner einfachen Handhabung häufiger und sachgemäßer angewandt wird.

So ist die erfahrungsgemäße Bevorzugung *salbenartiger* Grundlagen für Zwecke der äußerlichen Prophylaxe leicht zu verstehen, und es bleibt nur noch die Art und Aufmachung solcher Salbenprophylactica zu erörtern. *Die Bedenken, daß Fette, Öle und Salben die Wirksamkeit eines Desinfiziens aufheben, gelten nur für solche Fälle, in denen das wirksame Desinfiziens mit der betreffenden Grundlage eine Verbindung eingeht, die es unwirksam macht, wie das Phenol mit Olivenöl.* Das gilt aber beispielsweise für das Quecksilber und seine Verbindungen in einer der üblichen Salbengrundlagen nicht, ebensowenig für manche andere bekannte Desinfektionsmittel. Auf die guten Eigenschaften des Lanolins als Träger von Desinfektionsmitteln hat 1887 bereits GOTTSTEIN aufmerksam gemacht. Sie beruhen auf der großen Wasseraufnahmefähigkeit des Lanol. anhydric. Noch größer ist diese nach WALTER beim Eucerin. Im übrigen kann eine derartige Aufhebung der Desinfektionswirkung natürlich auch in den sogenannten Glycerinsalben denkbar sein, die aus Stärke und ähnlichen Substanzen unter Zusatz von Glycerin entstehen.

Ob eine solche Herabsetzung oder Aufhebung der Wirksamkeit des gewählten Desinfektionsmittels in der Grundlage eintritt oder nicht, muß in jedem Falle experimentell geprüft werden, namentlich auch nach längerer Aufbewahrung des Mittels in seiner gegebenen Form als Prophylacticum. *Es genügt infolgedessen nicht, diese Prüfungen an der wirksamen Substanz eines Prophylacticums vorzunehmen, sondern man muß es in der vorliegenden Form prüfungstechnisch auswerten, in der es in den Handel kommt. Diese Aufgaben lassen sich im Tierversuch wohl einwandfrei lösen.*

Eine Veränderung und Aufhebung der Wirksamkeit eines Prophylacticums ist nicht nur durch die gewählte Salbengrundlage, sondern auch schon durch unzumutbare Abfüllung beobachtet worden, beispielsweise infolge von Veränderungen, die beim Aufbewahren in Blei-, Zinn- und Aluminiumtuben allmählich eintreten. Ungünstige Ergebnisse, die MANTEUFEL und SCHERESCHEWSKY-WORMS mit der NEISSER-SIEBERTSchen Creme erzielt haben, ließen sich z. B. auf Zersetzungen des Sublimats in den Abfülltuben zurückführen. Die Abfüllung in gläserne Tuben hat diesen Nachteil beseitigt. Im übrigen wird die Eignung eines Desinfektionsmittels für den Zweck auch davon abhängig sein, ob man es ohne Giftschein abgeben und unbedenklich dem freien Verkehr überlassen darf.

Was den Begriff der *rechtzeitigen Anwendung* eines Schutzmittels anlangt, so glauben wir, aus unseren experimentellen Ergebnissen leider schließen zu müssen, daß die Wirkung der chemischen Prophylaxe auf eine viel kürzere Zeitspanne nach dem Zustandekommen der Infektion beschränkt ist, als vielfach angenommen wird.

Wir glauben, daß diese Grenze auch beim Kalomel, das uns von allen mittels der experimentellen Kaninchensyphilis bisher geprüften Mittel die nachhaltigste

Wirksamkeit erwarten läßt, nicht viel weiter als etwa 15—20 Minuten zu setzen ist, oder vielmehr, daß die Sicherheit der Wirkung von diesem Zeitpunkt ab schon mehr und mehr nachläßt, weil die Syphilisspirochäten sehr rasch in die Tiefe dringen und sich einer Einwirkung von der Haut und Schleimhaut aus entziehen. Diese Frage hat besonders praktische Bedeutung für die „Zwangsprophylaxe“ und die „Desinfektionsstuben“, von denen jetzt noch zu sprechen ist.

Die Bedenken, daß man sich bei dem Durchschnitt der gefährdeten jugendlichen Personen selten auf rechtzeitige und sachgemäße Anwendung eines Schutzmittels verlassen kann, hat nämlich dazu geführt, daß man das Moment der *rechtzeitigen* Verwendung gegenüber dem der *sachgemäßen* Verwendung in den Hintergrund gestellt und einer nachträglichen Desinfektion durch besonders darin geschultes Sanitätspersonal das Wort geredet hat. Aus dieser zuerst bei der durch Geschlechtsleiden stark gefährdeten Besatzung der Kriegsschiffe verschiedener Staaten und später auch bei den Fronttruppen der kriegführenden Armeen durchgeführten „Zwangsprophylaxe“ sind dann die öffentlichen Desinfektionsstuben für die bürgerliche Bevölkerung hervorgegangen, in denen eine *unentgeltliche* Desinfektion der aus eigenen Stücken Hilfe nachsuchenden Personen beiderlei Geschlechts vorgenommen wird.

Die Einrichtung dieser Desinfektionsstuben scheint in der großstädtischen Bevölkerung Anklang zu finden, auch in Deutschland, wo diese Einrichtung beispielsweise in Berlin, Hamburg, Frankfurt a. M. und Hannover besteht. In Berlin ist die Zahl der vorgenommenen Desinfektionen nach HAUSTEIN von 2957 (im Jahre 1921), auf 9004 (1922), 12564 (1923), gestiegen; 1924 wird sie allerdings nur mit 10 836 und 1925 mit 8883 angegeben.

Die Mittel, die bei diesen öffentlichen Desinfektionen angewendet werden, sind augenscheinlich sehr verschieden und wahrscheinlich zum Teil auch durch den Kostenpunkt bedingt.

H. RUGE gibt die Methodik der Zwangsprophylaxe, wie sie nach vielen Modifikationen jetzt in der deutschen Reichsmarine angewendet wird, folgendermaßen an:

1. Waschen des Gliedes mit Seife;
2. Gründlich abspülen;
3. Waschen mit 1—2%iger Sublimatlösung oder Einfetten mit 1½—2%iger Sublimatvaseline;
3. 4—6 Tropfen einer 10%igen Protargol-Glycerinlösung in die Harnröhrenmündung träufeln.

RUGE bezeichnet das Ergebnis dieser Prophylaxe als günstig, weil die Zugänge an Geschlechtskrankheiten bei den einzelnen Marinetruppen an der Hand der Nachweise von 1874—1925 eine auffallende Abhängigkeit von der ersten Einführung der Zwangsprophylaxe etwa um die Jahrhundertwende, der Aufhebung derselben im Gefolge der Staatsumwälzung 1918 und der Wiedereinführung in den Jahren 1923/24 zeigt. *Neben der wirtschaftlichen Gesundung Deutschlands ist nach seiner Ansicht der Zwangsprophylaxe zum meisten das Absinken der Erkrankungsziffern in der Marine zu verdanken.* Auch in der amerikanischen Marine besteht nach RUGE ein günstiges Urteil über den Wert der Zwangsprophylaxe. HELLER hat indessen aus den Ergebnissen der amerikanischen Prophylaxe in den Jahren 1918/19 5% Versager herausgerechnet und hält auch die von RUGE angegebene Versagerzahl von 2,46% für hoch — im ganzen waren bei 18963 Desinfektionen 460 Versager, und zwar 391 bei Tripper, 51 bei Syphilis und 18 bei Ulcus molle — und bezweifelt, ob die Resultate dieser Prophylaxe wirklich als sehr günstig zu bezeichnen seien. Man muß bei der Versagerzahl zunächst an die zwischen Infektion und

Desinfektion liegende Zeitspanne denken, die RUGE mit 2—4 Stunden angibt. Bis zu 2—3 Stunden sei die Schutzwirkung nach RUGE recht gut gewesen, lasse dann aber erheblich nach. Die Zeit von 2—3 Stunden ist aber nach den experimentellen Unterlagen als bei weitem zu lang anzusehen, und es erscheint uns wahrscheinlich, daß die Versager in der Hauptsache auf das Konto einer zu großer Zeitspanne zwischen Infektion und Desinfektion entfallen.

Nach unserer Ansicht dürfte der Umstand, daß in der Zivilbevölkerung diese Zeitspanne häufig noch größer sein dürfte als bei den RUGESchen Militärpersonen, der schwächste Punkt bezüglich der Leistungsfähigkeit der Desinfektionsstuben sein.

Wesentlich ungünstiger als bei Männern liegen auch bezüglich der Desinfektionsstuben die Verhältnisse beim weiblichen Geschlecht. FAINGOLD, der über zweijährige Erfahrungen bei einer Desinfektionsstube in Odessa berichtet, beschreibt den Vorgang der Desinfektion in diesem Falle folgendermaßen:

1. Abwaschung der äußeren Genitalien mit Warmwasser und Seife.
2. Auswaschen der Vagina mit Seifenlösung und Tampons unter Kontrolle des Speculums.
3. Ausspritzung der Vagina mit 2 l Seifenlösung und 2 l 0,1⁰/₀iger Sublimatlösung.
4. Einpinselung der Vagina mit 30⁰/₀iger Ichthyolglycerinlösung unter Zurücklassung eines damit getränkten Tampons.
5. Instillation von Albargin- oder Protargollösung in die Urethra.
6. Einreibung von Kalomelsalbe in die Haut der Genitalien und des Dammes während 5—8 Minuten.

Wie man sieht, stellt diese Prophylaxe einen recht energischen Eingriff dar.

F. LESSER, der schon 1920 über seine Erfahrungen mit der Prophylaxe bei den Prostituierten in Warschau ausführlich berichtet hat, gibt in einer eben erschienenen Veröffentlichung folgende Anweisung für den Gebrauch des nach seinen Angaben von der Firma Gebrüder Bandikow in Berlin SW 61 hergestellten Taschenbestecks „Eine Samariterin“:

In einem Nickelblechkasten (12 : 7 : 3 cm) befinden sich: ein Merkbuch, das eine genaue Anweisung enthält, drei Condoms, eine Tube Gleitsalbe, eine Ballspritze nebst Mutterrohr als handlichen Ersatz für den Irrigator, ein Tropfapparat zur Desinfektion der Harnröhre, Chinosoltableten, Mulltupfer und Wäscheschutz „Probat“.

Die Anweisung für den Selbstschutz lautet:

Vor dem Verkehr:

- a) Besichtigung der männlichen Geschlechtsteile, ob Ausschlag besteht oder sich Ausfluß bei Druck entleert.
- b) dem Mann einen Condom anbieten.
- c) Einfetten der Geschlechtsteile mit Gleitsalbe: Etwas vom Inhalt der Tube einmal gegen die Harnröhre und ein zweites Mal in die Scheide ausdrücken.

Nach dem Verkehr:

- a) Wenn möglich Urin lassen.
- b) Die Geschlechtsteile mit Chinosollösung (1 Tablette auf 1 Glas Wasser) reinigen.
- c) Scheidenspülung (Chinosollösung mit Ballspritze nebst Mutterrohr).
- d) Einträufeln von Protargoltröpfen in die Harnröhre (oberhalb der Scheide) mit Tropfapparat.

Den Mann anweisen:

- a) Das Glied nach Zurückziehen der Vorhaut mit Chinosollösung zu reinigen.
- b) Wenn möglich Urin lassen.
- c) Zwei Tropfen Protargollösung mit dem Tropfapparat in die Harnröhre einzuträufeln.

d) Vorlegen des Wäscheschutzes „Probat“ unter Benutzung des Mulltupfers. Über die Ergebnisse dieser bereits in Warschau betriebenen Prophylaxe (an Stelle von Chinosol wurde damals übermangansaures Kali benutzt) macht LESSER in dieser Veröffentlichung folgende Angaben:

An ein paar Zahlen möchte ich vor Augen führen, was ich mit dem System der Frauenprophylaxe während der dreijährigen Besetzung von Warschau erreicht habe. Als am 5. September 1915 die deutsche Sittenpolizei in Warschau errichtet wurde, meldeten sich auf einen öffentlichen Aufruf zur Inskription 1370 Frauen, von denen 985 schon bei der ersten Untersuchung als geschlechtskrank dem Krankenhaus überwiesen wurden. Die Zahl der Mädchen stieg allmählich auf 1800, die Zahl der Kranken hielt sich immer in der Höhe von etwa 800. Erst mit der Einführung der persönlichen Prophylaxe sank die Zahl bald auf 600 und mit dem weiteren Ausbau der Organisation auf 400 und schließlich bei weiterer Vervollkommnung des Systems auf 85 Kranke bei 2400 ärztlich kontrollierten Frauen.

Wir hätten zum Schluß noch ein Wort über die Prophylaxetechnik bei extragenitaler Infektion zu sagen. Im Beruf der Ärzte und Hebammen dürfte der mechanische Schutz durch Gummihandschuhe oder Gummifinger die wichtigste Rolle spielen. Sind diese Vorsichtsmaßnahmen in besonderen Fällen verabsäumt worden und besteht infolge einer Verwundung oder sonstigen Gewebsschädigung an den Händen erhöhte Gefährdung durch syphilitischen Infekt, namentlich wenn durch instrumentelle Verletzungen der verdächtige Infektionsstoff in die Tiefe des Gewebes eingebracht worden ist, dann ist das weitere Vorgehen — sei es Abwarten oder Einleitung einer sofortigen Abortivtherapie von der Entscheidung des Arztes nach den vorliegenden Sonderumständen abhängig zu machen. Das Schwergewicht der Prophylaxe bei Ammen liegt in der besonders sorgfältigen Untersuchung der Amme, sowie ihres eignen und des zu nährenden Kindes. Durch den Beruf sind bekanntlich außerdem noch die Glasbläser besonders gefährdet, weil hier das gleiche Blasrohr, um das Erkalten der Glasmasse zu vermeiden, besonders schnell von Mund zu Mund gegeben wird.

L i t e r a t u r.

- ADACHI, YOGORO: On experimental re-inoculation of syphilis in rabbits (I). Reinoculation experiment after „cure“ of syphilis with salvarsan „reinfektion“. *Acta dermatol.* Vol. 4, p. 488. 1925. — AUDRY, CH.: Syphilis sérologique d'emblée, après stovarsol préventif. *Bull. de la soc. franc. de dermatol. et de syphiligr.* Tome 33, p. 216. 1926. — BAERMANN, G.: Die schützende Wirkung von „Stovarsol“ bei *Framboesia tropica*. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 27, S. 229. 1923. — BERTARELLI, E.: Über die Transmission der Syphilis auf das Kaninchen. Vorläufiger Bericht. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 41, S. 320. 1906. — BLASCHKO, A.: Hygiene der Geschlechtskrankheiten in WEYLS Handbuch der Hygiene. Bd. 8, Abt. 2. Leipzig: Ambros Barth 1920. — BLOCH, BR.: Stovarsol und Luesprophylaxe. *Schweiz. med. Wochenschr.* Jg. 54, S. 817. Nr. 36. 1924. — BORY, LOUIS: Des raisons, qui nuisent à la pratique de la prophylaxie individuelle des maladies vénériennes et des moyens d'y remédier. Le savon liquide antiseptique et l'instillateur de poche individuel. *Progr. méd.* Tome 51, p. 361. 1923. — BRÜCK, C.: Spirocidbehandlung bei Frühluës. Vortrag a. d. Dermatologentagung Bonn 1927. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 25, S. 46. 1927. — BRUHNS und PICARD: Erfahrungen mit Spirocid und Stovarsol. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten.* Bd. 16, S. 869. 1925. — COLLIER, W. A. und E. EVERS: Untersuchungen über die Heil- und Schutzwirkung des Stovarsols bei experimenteller Kaninchensyphilis und bei Trypanosomeninfektion der Kaninchen. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 44, S. 1. 1925. — DITTHORN, F. und E. NEUMARK: Prüfung von Schutzmitteln gegen Geschlechtskrankheiten. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 100, S. 170. 1923. — DE FAVENTO, PIERO: Lo stovarsolo nella profilassi della sifilide. *Policlinico, sez. prat.* Jg. 31, p. 1160. 1924. *Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 16, S. 284. 1925. — FLANDIN, CH et SIMON, CL.: Essai de traitement de la syphilis par voie buccale à l'aide de l'amide formulé de l'acide méta-amino-

para-oxy-phénylarsinique (Tréparsol). Masson et Co. Paris 1925. — FROMME, W.: Zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung sozial-hygienischer Verhältnisse. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 90, S. 437. 1920. — FROST, A. T.: Venereal diseases under army administration. Journ. of the roy. army med. corps. Vol. 41, p. 200. 1923. — GANS: Diskussionsbemerkung (Spirocid-Stovarsol). Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 406. 1924. — GAUDUCHEAU: Pour éviter les maladies vénériennes. Journ. de méd. de Paris. Jg. 40, Nr. 27, p. 494. 1921. — GAUDUCHEAU, A.: (a) La désinfection antivénérienne prophylactique dans l'armée et la marine. Rev. d'hyg. et de police sanit. Tome 43, Nr. 9, p. 822. 1921. (b) Quatre expériences de prophylaxie antivénérienne. Rev. d'hyg. et de police sanit. Tome 43, p. 858, Nr. 10. 1921. — GOLAY, J.: Le traitement préventif de la syphilis. Ann. des maladies vénér. Dez. 1919. — GOTTSSTEIN, A.: (a) Verhalten der Mikroorganismen gegen Lanolin. Berlin. klin. Wochenschr. 1887. Jg. 24, S. 1887. (b) Sublimat-Lanolin als Antisepticum. Therap. Monatsh. Jg. 3, S. 102. 1889. GROSSE, O.: (a) Schutzmittel gegen Geschlechtskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. Jg. 52, S. 999. 1905. (b) Schutzmittel gegen Geschlechtskrankheiten, das Gebot der Stunde. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 47, S. 1629. — GROTHJAHN, A.: Hygiene der menschlichen Fortpflanzung. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1926. S. 62—65. — GRUSS, ROBERT: Zur Frage des Stovarsol. Wien. klin. Wochenschr. Jg. 37, S. 316. 1924. — HABERMANN, R.: Persönliche Prophylaxe beider Geschlechter als Hilfsmittel zur Sanierung der Prostitution. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 48, S. 322. 1922. — HARRY, F.: Ein neues Kombinationspräparat zur Prophylaxe gegen Gonorrhöe und Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 917. 1923. — HELLER, J.: Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. Berlin. Ges. f. öffentl. Gesundheitspflege 17. 2. 1921. Hygien. Rundschau Jg. 1921/1922. Bd. 31/32, S. 379. — HEYMANN, KURT: (a) Über moderne Luesprophylaxe nebst einem Beitrag zur Kenntnis der Phenylarsinsäuren. Fortschr. d. Med. Jg. 43, S. 90. 1925. (b) Die bisherigen Ergebnisse der antisiphilitischen Prophylaxe und Therapie mit Stovarsol. Zentralbl. f. inn. Med. Jg. 45, Nr. 28, S. 546. 1924. (c) Stovarsoltherapie. Fortschr. d. Med. Jg. 43, S. 8. 1925. — HIRSCH, HANS: Der Puder in der Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung des Kalomelpuders. Münch. dermatol. Ges. 19. 6. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 29. 1925/26. — HOFFMANN, ERICH: Über Spirocid, Stovarsol und Syphilisschutz. Dermatol. Zeitschr. Bd. 42, S. 101. 1924. — JADASSOHN, J.: (a) Zur Stovarsolfrage. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 3, S. 1221. (b) Syphilisrückgang und Salvarsan. Eine Enquête. Klin. Wochenschr. Jg. 5, S. 2248. 1926. (c) LESSERsches Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bearbeitet von J. JADASSOHN. 2. Bd., 14. Aufl. Berlin: Jul. Springer 1927. — JOUNG, H.: Preventive medicine as applied to venereal and skin diseases. Journ. of the Americ. med. assoc. 1919. 73. p. 1668. Milit. surgeon 1921. 213. — KIONKA, H.: Über Scheidendesinfektion. Med. Klinik. Bd. 19, S. 1118. 1923. — KISSMEYER: Stovarsol als Prophylaktikum bei der Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 474. 1927. — KOLLE, W.: Diskussionsbemerkung (Stovarsol). Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 404. 1924. — KOLLE, W. und E. EVERS: Experimentelle Studien über Syphilis- und Recurrens-spirochäten. IV. Über die Geschwindigkeit des Eindringens der Spirochaeta pallida von den Infektionsstellen in die regionären Lymphdrüsen. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 52, S. 1075. — KRITSCHIEWSKY, J. L. und K. A. FRIEDE (a): Die Chemoprophylaxis des Rückfallfiebers und der Trypanosomenkrankungen durch das Stovarsolan. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, Beiheft 5, S. 5. 1925. (b) Weitere Untersuchungen über die prophylaktischen Eigenschaften des Stovarsolans. Arch. Derm. u. Syph. 1928. 154. S. 178. — KRITSCHIEWSKY, J. L. und G. P. ROSENHOLZ: Über die Toxizität und die therapeutische Wirkung des Stovarsolans. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 43, S. 151. 1925. — LEHNER, E. und R. RADNAI: Das Stovarsol in der Syphilistherapie. Med. Klinik. Bd. 21, S. 324. 1925. — LESSER, FRITZ: (a) Die Disziplinierung der Prostitution, ein neues System zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. S. 53 u. 85. Jg. 57. (b) Die Technik der Prophylaxe bei der Frau. Protokoll einer Sachverständigenkonferenz der deutschen Ges. z. Bekämpf. d. Geschlechtskrankh. 1922. Walter Fiebigs Verlag, G. m. b. H. 1922. S. 75. — LEVADITI, C.: Die Prophylaxe der Syphilis. Rede gehalten im Institut Pasteur. Berlin. pharmaz. Versandhaus, G. m. b. H. 1923. — LEVADITI, C., L. NAVARRO-MARTIN, L. FOURNIER, L. GUÉNOT und A. SCHWARTZ: Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190 ou Stovarsol) administré par voie digestive dans la syphilis. Ann. de l'institut Pasteur. Tome 36, p. 729. 1922. — LIESE, W.: Eignet sich die Chinosol-Vaseline zur persönlichen Gonorrhöe- und Lues-Prophylaxe. Dermatol. Wochenschr. 1928. Nr. 86, S. 23. — LOCKEMANN: Münch. med. Wochenschrift 1921; zit. von SCHUMACHER. Dermatol. Wochenschr. 1924. Nr. 38, S. 79. 1117. MANTEUFEL, P.: (a) Die experimentellen Grundlagen der persönlichen Prophylaxe bei Geschlechtskrankheiten. Sitzungsber. d. 1921 abgeh. Sachverständigenkonferenz innerhalb d. Ausschusses d. dtsch. Ges. z. Bek. d. Geschlechtskrankh. Die Verhütung der

Geschlechtskrankheiten durch Selbstschutz. Berlin: Fiebig 1922. (b) Weitere Ergebnisse der experimentellen Vergleichsprüfung von Mitteln zum Selbstschutz gegen Geschlechtskrankh. Verhandl. d. Berlin. Ges. f. öffentl. Gesundheitspflege. Hygiene-Rundschau. Bd. 31/32. Jg. 1921/1922. S. 285. (c) Zur Frage der persönlichen Prophylaxe bei der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, S. 26. 1922. — MANTEUFEL, P. und W. WORMS: Über die Bedeutung der Percutaninfektion für die experimentelle Spirochätenforschung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, Beiheft 1. 1925. S. 225. — MANTEUFEL, P. und H. ZSCHUCKE: Experimentelle Vergleichsprüfung von Schutzmitteln gegen Geschlechtskrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Jg. 37, S. 1947. — MARTIN, J. F.: Protective medical measures against venereal diseases. Americ. med. Vol. 27, p. 362. 1921. — MERZ, H.: Die persönliche Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 53, S. 1084. — METSCHNIKOFF, EL. und EM. ROUX: Etudes expérimentales sur la syphilis. Ann. de l'inst. Pasteur. Jg. 19, p. 673. 1905. — MOOIJ, P. DE: Betrachtungen über die Prophylaxis gegen venerische Krankheiten in und außerhalb der Marine. Geneesk. bladen. Jg. 23, Nr. 5, S. 147. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 9, S. 425. 1923. — MORELLE et BESSEMANS: Traitement de la syphilis récente par le stovarsol. Scalpel. Tome 8, p. 351. 1925. — MULZER, P.: Experimentelle Syphilis. Handbuch d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten Bd. 15, 1, S. 115. Berlin: Jul. Springer. 1927. — NEUFELD, F.: Zur Frage der antivenerischen Prophylaxe. Bemerkungen zur Arbeit von SCHUMACHER in Nr. 22. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Jg. 47, S. 737. — NICHOLS, H. J. und J. E. WALKER: Experimental observations on the prophylaxis and treatment of syphilis. Journ. of exp. med. Vol. 37, p. 525. 1923. — NICOLAU, L.: Contribution à la question du traitement préventif de la syphilis. Ann. des maladies vénér. Jg. 17, p. 161. 1922. — v. NOTHAFFT: Beitrag zur persönlichen Verhütung der Geschlechtskrankheiten. Dermatol. Wochenschr. 1926. Nr. 82, S. 714. — OPPENHEIM, M.: (a) Spirocid (Stovarsol) bei Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 504. 1925. (b) Über die innere Behandlung der Syphilis mit Spirocid (HOECHST) und Stovarsol. Wien. med. Wochenschr. 1925. Nr. 75, S. 801 und 919. — PALMIERI, RAFFAELE: Le autorità militari debbono favorire e raccomandare l'impiego dei mezzi individuali di disinfezione a scopo profilattico antivenereo? Giorn. di med. milit. Jg. 69, p. 562. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 4, S. 207. 1922. — PAPAMARKU: Zur Beurteilung einiger zum Schutz gegen die syphilitische Ansteckung empfohlenen Desinfektionsverfahren. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 46, S. 847. 1920. — PARODI, U.: Über die Übertragung der Syphilis auf den Hoden des Kaninchens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 44, S. 428. 1907. — PINKUS, FELIX: Über den Schutz vor der Syphilisinfektion durch interne Medikation. Med. Klinik. Jg. 20, S. 739. 1924. — PRIESSNITZ: Goluthan, ein neues Prophylaktikum. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 923. 1923. — RIECKE: Salvarsanprophylaxe. (Kritische Bemerkungen zu dem gleichartigen Artikel von K. TAEGE in Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 30.) Münch. med. Wochenschr. Jg. 66. 1919. Nr. 34, S. 969. — ROSENTUL, M. A.: Zur prophylaktischen Wirkung des Stovarsolan bei Syphilis. Russki Wiestnik Dermatologii. Vol. 3, p. 107. 1925. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 350. 1925. — RUGE, H.: Die Geschlechtskrankheiten in der Marine und ihre Bekämpfung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, S. 543. 1927. Vorbeugungsmittel bei Geschlechtskrankheiten. Die Mediz. Welt 1927. Nr. 37. — RUSS: Wien. med. Wochenschr. 1922. Nr. 30/31. — SAZERAC, R. et C. LEVADITI: Emploi du bismuth dans la prophylaxie de la syphilis. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 174, p. 128. 1922. — SCHAPS: „Geox-Sana“ ein neues Kombinationsprophylaktikum. Fortschr. d. Med. Bd. 42, S. 162. 1924. — SCHERESCHEWSKY, J.: (a) Experimentelle Beiträge zum Studium der Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 47, S. 41. 1908. (b) Prophylaxisversuche mit Chininsalben. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt Bd. 37, S. 566. 1911. (c) Syphilisprophylaxe mit der Chininsalbe. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 39, S. 1310. 1913. (d) Praktische Ergebnisse der Chinin-Luesprophylaxe in der Armee. Berlin. klin. Wochenschr. Jg. 56, S. 752. 1919. — SCHERESCHEWSKY, J. und W. WORMS: Spirochätotropie und Luesprophylaktica. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 47, S. 176. 1921. (b) Persönliche Prophylaxe beider Geschlechter als Hilfsmittel zur Sanierung der Prostitution. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 16, Jg. 48, S. 526. (c) Beiträge zur Luesmikrobiologie (originäre Kaninchensyphilis). Dermatol. Zeitschrift Bd. 33, S. 10. 1921. — SCHUMACHER, J.: (a) Diskussionsbemerkung zum Vortrag von MANTEUFEL. Verhandl. d. Berlin. Ges. f. öffentl. Gesundheitspflege. Hyg. Rundschau. Jg. 1921/1922. Bd. 31/32, S. 382. (b) Die antivenerischen Prophylaktica, ihr Wert, ihre Wirkung. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 47, S. 626. 1921. (c) Die Technik der Prophylaxe beim Manne. Protokoll einer Sachverständigenkonferenz d. dtsch. Ges. z. Bekämpf. d. Geschlechtskrankheiten 1922. S. 46. Berlin: Walter Fiebig, G. m. b. H. (d) Zur Stovarsolfrage. Dermatol. Wochenschr. Bd. 79, Nr. 38, S. 1117. 1924. — SELIGMANN: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von MANTEUFEL. Verhandl. d. Berlin. Ges. f. öffentl. Gesundheitspflege Hygiene Rundschau 1921/1922. Bd. 31/32. S. 352. — SIEBERT, C.: A. NEISSERS Beiträge

z. Pathol. u. Therapie d. Syphilis. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt. Bd. 37, S. 530. 1911. — SKLEPINSKI, A. M.: Die Zusammensetzung des NEISSER-SIEBERTSchen Luesprophylacticums. Dtsch. med. Wochenschr. 38. Jg. 1912. S. 656. — SOBERNHEIM, G.: Syphilisspirochäte. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH. 1927. Lieferung 13. S. 31. — SOLDIN, MAX und FRITZ LESSER: Stovarsol bei Säuglingssyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, S. 991. 1525. — STEINFELD, J.: Ein Beitrag zur experimentellen Prüfung von Stovarsol und Spirocid (Acetyl-oxy-amino-phenylarsinsäure). Klin. Wochenschr. Jg. 3, S. 2197. 1924. STÜHMER: Soll man bei fraglichen Geschwüren der Geschlechtsteile eine prophylaktische antiluetische Kur einleiten? Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 1918, Nr. 2, S. 41. — TÄEGE, K.: (a) Salvarsanprophylaxe. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 30. S. 841. (b) Nochmals die Salvarsanprophylaxe der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 39. S. 1119. — UHLENHUTH, P. und H. GROSSMANN: Weitere Untersuchungen zur Frage der latenten (symptomlosen) Infektion bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens. Klin. Wochenschrift. Jg. 6, S. 292. 1927. — WALKER, G.: The prophylaxis of venereal disease. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 78, p. 1510. 1922. — WALTER E.: Versuche über die Resorptionsfähigkeit einer Salvarsansalbe unter Berücksichtigung der Verwendungsmöglichkeit derselben zur Syphilisprophylaxe. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 59. 1911. 452. — WINTSCH: Les maladies vénériennes et la prophylaxie immédiate. Schweiz. Rundschau f. Med. Bd. 21, S. 131. 1921. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 1, S. 309. 1921. — WORMS, W.: (a) Die experimentellen Grundlagen der persönlichen Syphilisprophylaxe (Prüfungsmethoden). Med. Klinik. Jg. 19, Nr. 40, S. 1330. 1923. (b) Die experimentellen und praktischen Grundlagen der persönlichen Syphilisprophylaxe. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 9, S. 273. 1923. (c) Experimentelle Untersuchungen mit Stovarsol. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 93, S. 188. 1924. (d) Diskussionsbemerkung zum Vortrage von BRUHNS und PICARD. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. 16, S. 869. 1925. (e) Weitere experimentelle Untersuchungen zur Stovarsolfrage. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 51, S. 428. 1925. (f) Die spontane Kaninchenspirochätose. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 821. 1925. (g) Weitere Untersuchungen über Luesprophylaxe auf Grund von Versuchen mit experimenteller Kaninchensyphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 18, S. 507. 1925. (h) Weitere Beiträge zur Frage der Drüseninfektion bei experimenteller Kaninchensyphilis. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Beiheft z. Bd. 104, S. 239. 1927. (i) Beiträge zur experimentellen Syphilisforschung. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 53, S. 959, Nr. 23. 1927. — YOVANOVITSCH, M. DJ.: Le stovarsol (acide acétyloxyamino-phenylarsinique) Ses indications thérapeutiques: prophylaxie et abortion de la syphilis. Hôpital Cochin Paris. Dissertat. Paris 1924.

Nachtrag zur Literatur des Beitrages HUGO MÜLLER: Praxis der Wismutbehandlung.

BARDET: Jobodismuthates alcaloidiques. Thèse de Paris. 1923. Presses Universitaires françaises. — LE BLAVE et DEUNAT: Arch. méd. et chirurg. de provence. Tome 14, p. 96. Tours 1924. — BÖHME: Jarisch-Herxheimersche Reaktion und Dermographismus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 146, H. 1, S. 69—77. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 333. — CABOUAT: Le bismuth dans le traitement de la syphilis héréd. Thèse de Paris. 1922. La vie universitaire. — CASAL und CUBERO: Vgl. Diskussion PORTILLA und DAUDEN: Néotrépol bei Lues. Actas dermato-sifiliogr. Jg. 15, Nr. 3, p. 129—130, Nr. 4, p. 145—154. 1923. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 362. — CHANCE, BURTON: On the treatment of parenchimatous keratitis. Atlantic med. journ. Vol. 28, Nr. 2, p. 62—67. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 357. — CLARK: Neuritis auf Grund von Lues. Brazil-med. Vol. 2, Nr. 22, p. 325—327. 1923. (Portug.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 372. — COWEN, LEON B.: Principles of treatment of Wassermann-fast syphilis. Urol. a. cut. review. Vol. 30, Nr. 4, p. 207—209. 1926. Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 815. — DÉMELIN: Le traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse de Paris. 1922. Vanderperre, éditeur. — DUCHATEAU et PAUL VERSTRAETEN: Les injections intraveineuses de Bi dans la paralysie générale. Journ. de neurol. et de psychiatr. Jg. 25, Nr. 9, p. 567—568. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 692. — EHLERS: Bruxelles med. 1922. Nr. 21. — EVRARD: Sur l'emploi du bismuth dans le traitement des accidents nerveux d'origine syphilitique. Ann. des maladies vénér. Jg. 17, Nr. 7, p. 525—526. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 6, S. 310. — FABIAN, ANTON: Klassifikation und Übersicht der bei der Luestherapie verwendeten Bi-Präparate. Bratislavské lékařské listg. Jg. 7, H. 5, S. 557—583. 1927. — FELDMANN und PERKEL: Bi in Therapie der Nervensyphilis. Dermatol. Zeitschr. Bd. 46, H. 5/6, S. 306. 1926. — FINGER: Handbuch der Geschlechtskrankheiten. (Verl.: Hölder, Wien-Leipzig 1916). Bd. 3, 3. Teil, S. 2693. FRANK, MAX: Über die Behandlung der kongenitalen Lues mit Tarbis. (Bismutum tartaricum solubile.) Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74, H. 2—3, S. 106—115. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 246. — FRESE, H.: „Salluen“ in Augenheilkunde. Klin. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 38, S. 1846—1848. 1925. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 453. — GORDON and FELDMANN: Bismuth. Americ. journ. of syphilis. Vol. 10, Nr. 4, p. 588—603. 1926. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 22, S. 835. — HORSTMANN: Diskussion über Magensyphilis s. unter RUMPEL. Syphilitische Erkrankung des Magens. Zentralbl. f. Chirurg. 1925. Jg. 52, Nr. 29, S. 1600—1602. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 68. — JAUSION et PECKER: Sur l'administration intraveineuse d'un nouveau sel soluble de bismuth. L'oxydiéthyl-dicarboxi-diémino-isobutyrate de bismuth. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphil. Jg. 34, Nr. 8, p. 751—756. 1927. — JUKALIS und SCHNEERSON: Vorläufige Ergebnisse über das Schicksal der auf der Station des venerischen Staatsinstituts 1922—1925 behandelten Syphilis-kranken. Venerologija i dermatologija. 1927. Jg. 4, Nr. 2. p. 105—117 (russisch). Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 24, S. 530. — KADISCH: Diskussion zu NATHAN und HERMANN: Beiträge zur Theorie der Bi-Wirkung. 14. Kongr. d. Dtsch. dermatol. Ges. Dresden. 1925. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 151. — KÖNDGEN und MEISSNER: Ein neues Prinzip in der Chemotherapie der Syphilis. Münch. med. Wochenschrift. Nr. 41, Jg. 71, S. 1429. — KUZNITZKY: Diskussion zum Vortrag FUCHS: Neurorezidive nach Bismogenol. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 12, S. 131. 1924. — KÜRTHY-MÜLLER: Biochem. Zeitschr. Bd. 147, 148, 149. — LEVADITI, C. et A. GIRARD: Mode d'action du bismuth dans la syphilis. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 180, Nr. 5, p. 402—404. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 17, S. 343. — MARIE et FOURCADE: Bi bei Neuroloues. Ann. de l'Institut Pasteur. Tome 36, p. 34. 1922. — MARGUÉS BERTRÁN und MUNOZ ARBAT: Arsen, Wismut, Quecksilber in der Behandlung derluetischen Schwangeren. Rev. españ. de la obstetr. Jg. 11, Nr. 121, und Rev. méd. de Barcelona. Bd. 4, Nr. 23, S. 428—441. 1925. (Spanisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 100. — MARTINO, GIUSEPPE: Preparati di bismuto e di antimonio propasti e studiati per la cure della sifilide. Dissert. Turin 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 358. — MEMMESHEIMER: Neuartige Metallverbindungen zur Behandlung von Infektionskrankheiten. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 404. — METZGER und ELIASSOW: Diskussion zu FRÜHWALD: Behandlung der Lues mit Bi. Dtsch. Naturf.- u. Ärzte-Vers. Innsbruck 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 412. — NATHAN und HERMANN: Beiträge zur Theorie der Bi-Wirkung. 14. Kongr. d. dtsch. dermatol. Ges. Dresden. 1925. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 151. — NEBÉCOURT und NADAL: Vgl. Traitement de la syphilis héréditaire du nourrisson et de la première enfance. Presse méd. 1925. Jg. 33, Nr. 83, p. 1379—1382. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 615. — NOVER,

HERMANN: Klinische und serologische Bedenken gegen die Cyarsal-Neosalvarsan-Mischinjektionen. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 49, Nr. 4, S. 119. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 8, S. 157. — PELLACANI, G.: La terapia iniziale delle neuropatie sifilitiche parenchimali. (Osp. psichiatr. prov. Bologna). Rif. med. 1924. Jg. 40, Nr. 26, p. 607—609. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 253. — PORTMANN, F. W.: Erfahrungen mit Bi-Diasporal. Dermatol. Wochenschr. Bd. 81, Nr. 49, S. 1781 bis 1783. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 690. — RACINOWSKI, ALBIN: Über den Einfluß der Bi-Salze auf die Bordet-Wassermann-Reaktion bei Syphilikern. Przegląd dermatol. Jg. 19, Nr. 3, S. 186—189. 1924. (Polnisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 928. — RITTER, LEO: Beitrag zur Magensyphilis. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 134, H. 2, S. 180—208. 1925. — SCHOLTZ, LILY: Gumma der Hypophyse. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 147, S. 510. — SEI: Ausscheidung von Bi durch Harn bei parenteralen Injektionen von Bi. Dermatol. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 44, S. 1290—1295. 1923. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 11, S. 358. — TRONCONI, SANDRO e CARLO RIQUIER: Iniezioni endorachidee di medicamenti in sospensione. Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia. Jg. 36, H. 1, p. 1—4. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14, S. 379. — VILLARET, MAURICE et PAUL BLUM: Diabète sucré et Syphilis. Ann. des maladies vénér. Jg. 19, Nr. 1, p. 1—16. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 15, S. 98. — WALDMANN, IVAN: Über Salvarsanwirkung bei tabetischer Sehnervenatrophie. Orvosképzés. Jg. 15. Sonderh. 1925. S. 62—67. (Ungarisch.) Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 19, S. 535.

„Bisiacol“: Un nuovo preparato di bismut dell istituto sieroterapico milanese. Terapia, pt. prat. Jg. 14, Nr. 61, S. 215/16. 1924. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 16, S. 727.

Namenverzeichnis.

(Die schrägen Zahlen verweisen auf die Literaturverzeichnisse.)

- ABADIL 150, 174.
 ABDERHALDEN, E. 727, 757.
 ABELIN, J. 8, 90, 523, 565, 566.
 ABELMANN 150, 174.
 ABERASTURY, M. 172.
 ABERNETHY 185.
 ABIMELECH 596.
 ABRAHAMSON, HANS 411.
 ABRAM P. 714.
 ABRAMOWICZ, J. 745, 770.
 ABT, J. A. 770.
 ABUGERIC 179.
 ABUGERIG 180.
 ACH 518.
 ACUÑA, MAMERTO 362, 411.
 ADACHI 968, 969, 978.
 ADAMS, F. W. 321, 328, 749, 770.
 ADELHEIM 826, 836.
 ADLER 246, 642, 676, 734, 758, 770, 794, 829.
 ADLER, H. 706.
 ADLER, L. 728, 734.
 ADLER, S. 319.
 AGOTO 942.
 AGRAMUNT, MARIN 313, 390, 471, 483.
 AGUIRRE 469, 486.
 AHLWEDE, EDWARD 319, 353, 355, 383, 393, 411, 473, 483, 676, 816, 842, 863, 894, 933.
 AHLWEDE, H. EDWARD 319.
 AHMAN, G. 167, 676.
 AHMANN 90, 122, 610, 628, 936.
 AKAMATSU, MUNEJI 254, 268, 269, 275, 281, 297, 319, 411, 483.
 AKIRA 676.
 ALADOW 639, 676.
 ALBERO 740.
 ALBERT 387, 483, 521, 554.
 ALBERT, A. 566.
 ALBERT, H. 676.
 ALBRECHT, BRUNO 104, 319, 380, 411, 418, 721, 733, 817, 835.
 ALBU 676.
 ALBUCASIS 179, 180.
 ALCAN, CRÉMIEU 416.
 ALEIXO 342, 344, 349, 411, 461, 483.
 ALESSIE 214.
 ALEXANDER 826.
 ALEXANDER VON TRALLES 178, 179.
 ALEXANDRESCU-DERSCA 596.
 ALGORA, J. 411.
 ALKER, ALFRED 348, 411, 451, 483.
 ALLAIRE 90.
 ALLANIC 421, 478, 479, 488.
 ALLEY, GEORG 195.
 ALLGEYER 61, 65, 90.
 ALMÈN, A. 90.
 ALMENAR, JOHANNES 181.
 ALMENAR, JUAN 183.
 ALMKVIST 17, 25, 26, 30, 31, 33, 36, 37, 110, 113, 130, 169, 200, 204, 206, 210, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 448, 575, 596, 655, 666, 784, 790, 829, 904, 905, 936.
 ALMKVIST, JOHAN 90, 166, 178, 229, 230.
 ALMKVIST, S. 676.
 ALMORE, E. 174.
 ALMORE, E. 175.
 ALPERS 730, 734.
 ALT, K. 90, 676.
 ALTER 676.
 ALTMANN 936.
 ALWENS 654, 661, 676.
 ALZHEIMER 658, 872.
 AMANTEA, FAUSTE 319, 472, 483.
 D'AMATO 483, 856, 933.
 D'AMATO, H. J. 319.
 AMATO, D. 863.
 AMELUNG 770.
 AMEUILLE 723, 734.
 AMICIS, DE 127.
 AMODEL, P. 319, 411.
 ANACKER, OTTO 760, 765, 770.
 ANDERSON 803, 829.
 ANDERTON, WALTER P. 411.
 ANDO, R. 411, 676.
 ANDRÉ 370, 491.
 ANDREOLI, G. 325.
 ANDREOLY, G. 429.
 ANDRY 972.
 ANDUIZA, JAIME DE 677.
 ANGELUS BOLOGNINUS 181.
 ANTONI 636, 677.
 ANTONIUS LIBERALIS 964.
 ANTONOMOW, 695, 889.
 ANWYL-DAVIS, THOMAS 319, 411, 669, 677.
 AOKI, T. 770.
 AOUSTIN, M. R. 421.
 APETAUR, ST. 610, 677.
 APOSTOL, O. 677.
 APPEL 803, 806, 829.
 ARAMBURU, R. 677.
 ARBAT, J. MUÑOS 359, 429, 982.
 ARBERO 742.
 VAN ARDALE LEE, R. 166.
 ARÈNE, P. S. 411, 936.
 ARICESCU 245, 327.
 ARMAL 745.
 ARMUZZI, G. 445, 447, 448, 496, 633, 677.
 ARNDT 610, 626, 627, 636, 649, 651, 652, 677, 758, 770, 777.
 ARNETH 473.
 ARNHEIM, A. 653, 677.
 ARNING, E. 156, 160, 176, 483, 521, 554, 566, 626, 677, 708.
 ARNOLDI, W. 840, 851, 856, 863.
 ARNOUX, A. 279, 325, 431.
 ARNOZAN 647, 649, 677, 691.
 ARON 449, 483.
 ARRESE 167.
 ARTAUD 350.
 ARTOM, MARIO 319, 353, 354, 355, 357, 411.
 ARTZ, LEOPOLD 157, 176, 483, 587, 596, 617, 622, 626, 638, 649, 664, 677, 743, 765, 770, 820, 821, 824, 825, 826, 827, 829, 836, 936.
 ASCHENHEIM 573.
 ASCHERSON 196, 230.
 ASCHOFF 456, 662, 677.
 ASMUNDO, G. 93.
 ASSMANN 655, 662.
 ASSMANN, GERHARD 104.
 ASSMANN, H. 677.
 ASSMY, HANS 90, 121, 167, 583, 587, 596, 770.
 ASTOLFO, G. 90.

- ASTROGILDO 252.
 ASTRUC, JEAN 184, 185, 187,
 210, 964.
 ATTIX 596.
 AUBAN, MANUEL 411.
 AUBERT 760.
 AUBERTIN 458, 459, 483.
 AUBRIOT-DEJEAN, P. 307, 319,
 411.
 AUBRY, M. PIERRE 254, 255,
 279, 293, 299, 300, 315, 319,
 373, 378, 411, 483, 745, 768.
 AUCLAIR 317, 324, 491.
 AUDRY, M. 125, 167, 627, 677,
 790, 829.
 AUDRY, CÉH. 978.
 AUER, J. 195, 230, 662, 677.
 AUERBACH 817, 829, 842, 863.
 AUFRECHT 49, 91, 765, 770.
 AUGER, V. 505, 566.
 AULIFFE, MC 758.
 AULIFFE, MC GEORGE B. 770.
 AUSPITZ 91, 672.
 AUTHENRIETH, W. 18, 91, 256,
 257, 258, 269, 271, 272, 278,
 281, 283, 319, 350, 411, 565,
 566, 798.
 AVALOS 357.
 AVICENNA 179, 180.
 AVITE, G. 622, 677.
 AVRAMOVICI 596.
 AXEL REYN 770.
 AYRES 162.
 AYRES, SAMUEL jr. 411.
 AZOULAY, ROBERT 278, 319,
 343, 411, 442, 444, 445, 446,
 447, 451, 455, 483, 742, 768.
 AZUA, JUAN DE 140, 172.
- BABA, T. 633, 677.
 BABALIAN 611, 677.
 BABINSKI 656.
 BABO 254.
 BACCELLI 54, 134, 149.
 BACH, H. 859, 863.
 BACHEM, C. 761, 765, 770.
 BACHMANN 826, 836.
 BACKER 172.
 BÄCKER, BELA 345, 367, 411,
 454, 471, 677.
 BADT, L. 856, 863.
 BAECKER 483.
 BAEZL 852, 863.
 BAER, L. 677.
 BAER, TH. 411.
 DEL BAERE, L. J. 565, 566,
 770.
 BAERMANN, G. 970, 978.
 BAEUMER, EDUARD 770.
 BAEYER 500.
 BAGESGAARD, RASMUSSEN sen.
 328.
 BAHN, R. 841, 866.
 BAINBRIDGE 344.
- BAIS 936.
 BAKETEL 936.
 BALDONI 30, 91.
 BALDWIN, HUGH 456, 491,
 919, 933.
 BALEY, C. V. 677.
 BALLENGER, E. G. 596, 611,
 656, 677, 677.
 BALLER 596.
 BALLEST, B. 677.
 BALNA 745.
 BALLICO 816, 817, 829, 933.
 BALTACEANU 743.
 BALTZER 172, 835.
 BALZER 59, 61, 63, 65, 133,
 141, 169, 278, 319, 330, 478,
 483, 596, 665, 677, 826, 905,
 906, 936.
 BALZER, F. 91, 412.
 BALZER, M. F. 677.
 BAMBERGER 128, 169.
 BANCE, E. 30, 94.
 BANG 341, 483.
 BANG, HENRIK 412.
 BANGE 654.
 BANKWORTH, P. W. 167.
 BANTI 411.
 BANU, G. 412.
 BÄR, L. 596.
 BARA, BELA 412.
 BARBAGLIA, VITTORIO 279,
 320, 412.
 BARBÉ, SEZARY 230, 279, 327.
 BARBIER, G. 324, 400, 412,
 427, 682.
 BARCENA 804, 805.
 BARCSAY, K. 623, 624, 677.
 BARDACH 152, 369, 386, 451,
 483, 591.
 BARDACH, B. 91.
 BARDACH, KURT 91, 174, 412,
 677.
 BARDET 353, 374, 483, 982.
 BARDUZZI, D. 363, 412.
 BĀRECNA 829.
 BÄRENSPRUNG, VON 7, 91, 106,
 161, 166, 188, 230.
 BARFOD, P. C. T. 426.
 BARFOED 99.
 BARGUES, M. 677.
 BARILE 816, 829, 842, 863.
 BÄRMANN 950.
 BARMAYER, H. 618, 677.
 BARNES, JOSEPH P. 167.
 BARRIO DE MEDINA, J. 166,
 388, 412, 449, 469, 611, 677.
 BART, H. 501, 508, 509, 510,
 511, 516, 522, 524, 525, 538,
 566.
 BARTHE 91.
 BARTHÉLEMY, R. 142, 143,
 144, 320, 398, 399, 405, 412,
 426, 427, 476, 477, 478, 479,
 480, 483, 491, 697, 805, 829.
 BARTHÉLEMY, P. R. 422.
 BARZILAI 827.
- BARZILAI-VIVALDI, GEMMA
 824, 829.
 BASCH 816, 834.
 BASCH, A. 770.
 BASCH, E. 898.
 BASCH, JULIUS 412.
 BASCHKE 971.
 BATEMAN 195.
 BATUNIN 677.
 BAUER 241, 499, 516, 534, 535,
 566, 596, 631, 642.
 BAUER, HUGO 320, 412, 566,
 690, 694.
 BAUER, J. 643, 678.
 BAUER, RICHARD 412, 678.
 BAUM 462, 484, 678.
 BAUMANN, E. 718, 719, 733,
 752.
 BÄUMER 765.
 BAUMGÄRTEL 932.
 BÄUMLER, CHR. 639, 678.
 BAUSCH, H. 566.
 BAUTON 91.
 BAYER 798, 829.
 BAYER, ADAMS 749.
 BAYER, HUGO 770.
 BAYET 576.
 BAYET, A. 596, 659, 678.
 BAYGESGAARD, RASMUSSEN
 259.
 BAYLY 578, 596.
 BAZAN, FLORENCIO 411.
 BAZIN, E. 195, 230, 852, 863.
 BEAU 625.
 BEAUXIS-LAGRAVE 682.
 BEBERT 121, 167.
 BÉCHAMP, A. 500, 507, 509,
 511, 541, 566.
 BECHER 591, 677.
 BECK 199, 765, 770, 821.
 BECK, M. 230.
 BECK, O. 818, 835.
 BECKER 92.
 BECKER, W. 91.
 BECKMANN 636, 638, 641, 645,
 925, 940.
 BECKMANN, HEINRICH 770.
 BECKMANN, W. 705.
 BEEKMANN, F. 91.
 BEHDJET 814, 836.
 BEHREND 678.
 BEHREND, M. 643.
 BEHREND, FRIEDR. 217.
 BEHRING 636.
 BEINHAUER, LAWRENCE G.
 318, 320, 382, 412, 484, 678.
 BEITZKE 678.
 BEJARANO J. 325, 371, 400,
 405, 412, 431, 452, 462, 469,
 471, 493, 673, 682.
 BELDING, DAVID L. 151, 169,
 633, 678.
 BELGODÈRE, G. 317, 324, 412,
 491.
 BELGRANO, R. 609, 704.
 BELL, BENJAMIN 194, 210, 217.

- BELLA, DE 278, 279, 281, 320, 339, 412, 484.
 BELLINI 801, 836.
 BÉNARD, HENRI 420.
 BENARIO, S. 575, 587, 596, 665, 666, 667, 678, 703, 882, 936.
 BENASSI, G. 678.
 BENCZUR, J. 638, 678.
 BEND 637.
 BENDA, L. 499, 521, 538, 566, 649, 676, 678.
 BENDER, JULIE 142, 630, 678.
 BENDIG, P. 91, 649, 678.
 BENDIX 596.
 BENECH, JEAN 281, 313, 314, 320, 334, 347, 353, 386, 387, 412, 418, 451, 452, 484, 646, 678.
 BENEDEK 674, 814, 820, 829.
 BENEDEK, L. 678.
 BENEDEK, T. 678.
 BENEDICT, FR. G. 92.
 BENEDETTI, ALESSANDRO 181.
 BENEDETTI, L. 678.
 BENGELSDORFF 172.
 BENKÖ 739, 775, 776, 892.
 BENNINGSON 596.
 BENSAUDE 468, 484.
 BENTIVENGA 4, 809, 829.
 BENTIVOGLIO, GIAN CARLO 279, 320, 361, 362, 364, 413.
 BENTKIRALY 935.
 BENTL 768.
 BENVENISTE, E. 464, 635, 678, 813.
 BERDE, VON 821, 836, 842, 863.
 BERESTOWSKI 91.
 BERESTOWSKI 863.
 BERETERVIDE, ENRIQUE A. 413.
 BERG 161, 730, 734, 962.
 BERGEL, S. 2, 5, 8, 91, 108, 166, 738, 869, 870, 875, 892, 897, 932, 933.
 BERGER 468, 484, 678, 718, 722, 733, 747, 770.
 BERGER, F. 678.
 BERGER, ZOLTAN 413.
 BERGERET 98, 253, 261, 268, 278, 281, 320.
 BERGERON 157.
 BERGH, VAN DEN 641.
 BERGL 596.
 BERGMANN 596.
 BERGMANN, E. 613, 678.
 BERGNER, J. 413.
 BERING, FR. 640, 678, 813, 818, 821, 829, 836, 842, 859, 863, 875, 892, 904, 914, 919, 923, 929, 933, 936, 939.
 BERK 835.
 BERKELEY, HILL 120, 125, 169.
 BERKENAU 919, 920, 933, 936.
 BERLINER 625, 627.
 BERLINER, A. 678.
 BERLINER, B. 848, 865.
 BERLIOZ 132.
 BERLIS, PAWEL 281, 320.
 BERNALDEZ 611.
 BERNARD 281, 313, 314, 320, 331, 332, 350, 353, 355, 451, 465, 484, 655, 696, 864, 886.
 BERNARD, GEORGES 320.
 BERNARD, LEON 678.
 BERNART 596.
 BERNAT 91.
 BERNATZIK 329, 330, 413.
 BERNAUER 770.
 BERNHARD 317, 611, 858, 859.
 BERNHARD, O. 863.
 BERNHARDT, ROBERT, 335, 337, 338, 413, 450, 451, 484.
 BERNHEIM 596, 647, 678.
 BERNHEIM-KARRER, J. 413.
 BERNOUILLI 413.
 BERNSTEIN 472, 484.
 BERON 335, 413.
 BERTACCINI, G. 678.
 BERTARELLI, ERNESTO 413, 542, 801, 829, 943, 978.
 BERTHEIM, A. 500, 506, 508, 509, 511, 513, 514, 522, 523, 524, 525, 541, 559, 566, 567, 880.
 BERTHET, A. 320, 413.
 BERTIAUX, L. 322.
 BERTIER, L. 852, 863.
 BERTILLON 688.
 BERTOIN 449, 488.
 BERTRAN, MARGUES 359.
 BERTRAND 169.
 BERZELIUS 500.
 BESELIN, O. 763.
 BESSEMAN 972.
 BESSEMANS 980.
 BETTER, OTTO 767, 777.
 BETTMANN 479, 596, 614, 678.
 BETZ, FRANZ 244, 320, 362, 472, 484.
 BEUC, IVAN 413.
 BEURMANN, DE 738.
 BEUTL, PAVEL 176, 328, 333, 345, 346, 367, 368, 413, 438, 497, 641, 773.
 BEVERLEY 637, 649, 711.
 BEYER 214.
 BEYREIS, O. 636, 649, 678.
 BEYTOUT 93.
 BIACH, M. 749, 766, 814, 815, 829, 929, 933.
 BIBERSTEIN, HANS 334, 352, 370, 413, 465, 466, 474, 484, 623, 628, 642, 678, 679.
 BICKEL 569.
 BIEBER 370.
 BIEDER, HERMANN 336, 340, 342, 343, 367, 386, 413.
 BIEDERSTEDT, H. 596.
 BIEDL 770.
 BIEGANSKI 36, 91.
 BIELE, K. 593, 607, 679.
 BIELSCHOWSKY, M. 657, 676, 679, 714.
 BIER 138, 844.
 BIETT 160.
 BILLON, F. 102.
 BINET, LÉON 328, 484.
 BING, H. J. 91.
 BINGEL 596.
 BINZ, A. 516, 533, 535, 566, 733.
 BIRGER, SELIM 61, 63, 91.
 BIRNBAUM 453, 454, 471, 484, 606, 614, 615, 622, 630, 632, 635, 641, 643, 644, 647, 649, 813, 829, 836, 939, 940.
 BIRNBAUM, G. 679, 708.
 BIRNBAUM, J. 413.
 BIRNIE, C. W. 631, 679.
 BIRO, ISTVAN 270, 281, 282, 300, 311.
 BITTERLING 613, 679.
 BITTORE, A. 637, 679.
 BIX 748.
 BIZARD, LEON 174, 359, 413, 738, 770.
 BIZZOZERO, ENZO 739, 770.
 BLAAUW, E. 745, 770.
 BLACH, PAUL 770.
 BLACHER 584, 596.
 BLAMOUTIER 423, 454, 489.
 BLANC 301, 321, 374.
 BLANCHARD, ALFRED 746, 770.
 BLANCO, SOLER C. 642, 679.
 BLANK 910, 936.
 BLANKO, THOMAS 745, 770.
 BLAREZ 14.
 BLASCKO, AUGUST 91, 108, 122, 140, 166, 167, 596, 679, 809, 829, 889, 890, 933, 978.
 BLASCO, P. 642, 679.
 BLASIUS 161.
 BLASMOUTIER, P. 323.
 BLASS 251, 264, 269, 279, 281, 314, 325, 430, 452, 462, 463, 467, 493.
 BLASSBERG, M. 638, 679.
 Le BLAVE 370, 448, 982.
 BLECHMANN 596.
 BLEYER 935.
 BLEYER, B. 723, 890, 933.
 BLOCH 333, 365, 367, 484, 628, 770, 841, 872, 969.
 BLOCH, BRUNO 317, 320, 332, 413, 738, 805, 829, 864, 978.
 BLOCH, GYALA 766, 780.
 BLOCH, IWAN 770.
 BLOMQUIST, A. 17, 66, 83, 91, 98, 122, 147, 172.
 BLOMQUIST 39.
 BLOOM 748.
 BLUM 244, 345, 455, 456, 457, 458, 459, 484, 718, 733.
 BLUM, F. 733.
 BLUM, LEON 320, 414.

- BLUM, PAUL 983.
 BLÜMENER, G. 679, 597, 680.
 BLUMENTHAL 8, 13, 20, 30, 91, 454, 456, 510, 512, 541, 566, 646, 707, 734, 739, 903.
 BLUMENTHAL, FERD. 10, 11, 21, 91, 150, 174.
 BLUMENTHAL, FRANZ 22, 91, 858, 864.
 BLUMENTHAL, F. 566, 727, 743, 770.
 BLUMENTHAL, M. 325, 431, 493, 707.
 BLUMENTHAL, W. 169.
 BOAS 465, 467, 484, 596, 874, 911, 913, 918, 932, 936.
 BOB, M. 597.
 BOCAGE, ARMANDO 320.
 BOCK, HEINRICH 786, 836, 862.
 BÖCK 814, 835.
 BOCKHART 129, 169, 223, 224.
 BOCKHOLT 617, 626, 679.
 BOCKUS, H. L. 642, 704.
 BODELSCHWINGH 932.
 BODEN 768, 770.
 BODHAIN 830.
 BODIN, E. 636, 679, 938.
 BODNAR, L. 364, 424.
 BODO, LASZLO 414.
 BODSON, MARC 425, 453, 490.
 BOECK 114, 792.
 BOEDECKER 76, 91.
 BOEHME 484, 597.
 BOELSEN 442, 443, 445, 446, 447, 448, 484.
 BOELSTRA, OLIVER L. 770, 815, 829.
 BOENING, C. 91.
 BOENNING, F. 765, 770.
 BOER, O. 128.
 BOERHAVE, HERMANN 158, 184.
 BOESCH, H. 320, 414, 455, 484.
 BOETHKE 169.
 BOGDANOFF, S. 414, 484.
 BOGENDÖRFER 897, 940.
 BOGOLJUBOW 30, 91.
 BOGROW 91, 597, 800, 812, 829, 864.
 BOHAC 679.
 BÖHM 30, 50, 718, 726, 733.
 BÖHM, L. 91.
 BÖHM, R. 722.
 BÖHME 340, 474, 587, 934, 982.
 BÖHME, W. 895.
 BOIS, DU 417.
 BOISSEAU 766, 771.
 BOKAYE 714.
 BOKORNY 791, 829.
 BOLES, RUSSEL S. 656, 666, 679.
 BOLTEN 360.
 BOLTENSTERN 757, 765, 771.
 BONDY 130, 169, 679.
 BONDZYNSKI, ST. 91.
 BONET 194.
 BONILLA 402, 475, 484.
 BONIN 263.
 BONINO, G. B. 307, 320.
 BONNAMOUR 399, 414.
 BONNANI 754, 771.
 BONNET, L. M. 679.
 BONNETERRE 646, 682.
 BONNHÖFFER 885.
 BONSMANN, M. R. 641, 650, 757, 759, 771.
 BONSMANN, M. R. 679.
 BONTA 414.
 BOOTH 16, 19, 91.
 BORCHARDT 823.
 BORDALLO, SANCHEZ 478, 484.
 BORDET, FRANCIS 347, 350, 414, 425, 442, 489, 874.
 BORELLI, V. 92.
 BORKOWSKI, WITOLD 414.
 BORNEMANN 132, 169.
 BORNSTEIN, KARL 573, 771.
 BOROWSKY 92, 840, 843, 864.
 BORUTTAU 724, 726, 751, 756.
 BORUTTAU, H. 734, 771.
 BORUTTEAU 92.
 BORY, LOUIS 109, 130, 169, 345, 414, 851, 852, 858, 863, 906, 963, 978.
 BÖSCH 353, 357.
 BOSE 804, 829.
 BOSELLINI 806, 829.
 BOSS 162, 177.
 BOSSARD, G. 195, 198, 230.
 BOTHE 616, 679.
 BOUCHARD 65.
 BOUCHAUD 98.
 BOUGERHOUT 743.
 BOULANGER-PILET 442, 489.
 BOULET 166.
 BOULUD 92.
 BOURGES 484.
 BOUSQUET 638, 679.
 BOUTELIER, A. 466, 485, 617, 625, 682, 813, 829.
 BOUTIN, P. 619, 701.
 BOUVEYRAN 166.
 BOUVEYRON 597.
 BOUVIERS 679.
 BOWERS, PAUL E. 741, 771.
 BOWMANN 929.
 BRACK 479, 481, 482, 484.
 BRACKMEYER, C. 414.
 BRADSIK 484.
 BRAGIN 874, 934.
 BRALEZ, J. 352, 366, 398, 400, 436, 437, 442, 446, 448, 453, 462, 467, 469, 471, 475, 496.
 BRANDENBURG, K. 637, 647, 655, 660, 679, 767, 771.
 BRANDT, R. 597.
 BRANDWEINER, A. 597, 627, 632, 679, 807, 810, 829.
 BRASIL 263.
 BRASSE, L. 91, 92.
 BRAUER, A. 214, 230, 634, 645, 679, 752, 936.
 BRAUN 387, 590, 597, 649.
 BRAUN, GÜNTHER 414, 597.
 BRAUN, L. 771, 864.
 BRAUN, W. 679.
 BRAUSS 584, 597.
 BREIGER 816, 829, 858, 864, 898.
 BREINL 541.
 BREINL, A. 569.
 BREINL, F. 812.
 BREINL 837.
 BREITMANN 794, 829.
 BRESSIER 752, 771.
 BRENNING 622, 679.
 BRERA 736.
 BRESCIANI 797, 798, 829, 831.
 BRESLAUER 955.
 BRESLER, J. 597.
 BRESOLLES, J. 308, 323.
 BRESSEMANN 973.
 BRESSIER, J. 279, 321, 418.
 BREUNING 625, 679.
 BREZEZICKI, EUGEN 680.
 BRICHETEAU 131.
 Mc. BRIDE, WILLIAM L. 93, 451, 632, 633, 679, 700, 707, 711, 715, 486, 682
 O'BRIEN, JOHN L. 251, 300, 301, 324.
 BRIESS 771.
 BRILL, E. 632, 680.
 BRIN 414.
 BRINCKMANN 936.
 DES BRISAY 876, 933.
 BRISOTTO 358.
 BRISOTTO, P. 414.
 BRISSY, G. 59, 61, 63, 64, 66, 82, 93, 287.
 BROCARDUS, MARINUS 181.
 BROCK 92.
 BROCC, L. 132, 133, 176, 482, 630, 680, 931, 936.
 BRODEN 786, 830.
 BRODIER 636, 680.
 BRODIN 174.
 BROEKGING 756.
 BRÖKING 726, 734.
 BROTH 91.
 BROUN, G. O. 641, 680.
 BROUSSAIS, FRANÇAIS 186.
 BROWN 24, 245, 248, 251, 484, 551, 555, 565, 871, 945, 952, 966.
 BROWN, G. E. 680.
 BROWN, H. 495, 569.
 BROWN, HERBERT 771.
 BROWN, HERMANN 320.
 BROWN, W. H. 326, 566, 771.
 BROWNING, R. 636, 680, 804, 830.
 BRUCH, C. 92.

- BRUCK 198, 230, 290, 342, 369, 378, 381, 386, 451, 484, 591, 597, 614, 617, 622, 626, 627, 635, 637, 677, 688, 702, 790, 813, 816, 830, 852, 874, 888, 891, 892, 934, 936.
- BRUCK, A. W. 414.
- BRUCK, CARL 172, 320, 414, 628, 680, 864, 974, 978.
- BRUCK, W. 176.
- BRÜCKLER, O. 597, 680.
- BRÜCKMANN, E. 614, 636, 647, 711.
- BRÜGEL 797, 832.
- BRUGG, R. 633.
- BRUGNATELLI, E. 92, 99.
- BRUGSCH, TH. 638, 680, 863, 926.
- BRUHNS, C. 597, 611, 614, 619, 622, 623, 624, 637, 655, 659, 680, 747, 771, 809, 830, 852, 864, 885, 889, 899, 913, 932, 934, 937, 970, 972, 974, 978.
- BRÜNAUER, STEFAN ROBERT 92, 104, 152, 169, 809, 815, 830, 934, 937.
- BRÜNECKE 169.
- BRUNER, EDWARD 320, 414, 484.
- BRUNETTI, W. 92.
- BRÜNING, H. 637, 680.
- BRUNN 591, 597.
- BRUNNER 919, 934.
- BRÜTT, H. 680.
- BRUSGAARD 647, 680.
- BRYTSCHIEFF, A. A. 414, 457, 466, 485.
- BUCHBINDER, WALTER 680.
- BUCHHEIM 188, 758, 759, 771, 776.
- BUCHHOLTZ 754.
- BUCHHOLZ 649, 748, 751.
- BUCHHOLZ, H. 680.
- BUCHHOLZ, JOH. 723, 734, 771.
- BUCHTALA, HANS 10, 16, 17, 18, 19, 29, 30, 35, 36, 47, 49, 50, 53, 54, 59, 68, 71, 76, 79, 80, 92, 163, 177.
- BÜELER 320, 458, 461, 464, 469, 473, 485.
- BUERKMANN, W. 640, 641, 711.
- BUGEARD 281, 293, 299, 301, 305, 311, 315, 323, 490.
- BUGG, R. 680.
- BUIST, T. P. 669, 680.
- BUJALANCE, RAFAEL J. 320.
- BULLIARD, H. 680.
- BULMER, ERNEST 642, 680.
- BUMKE 893, 934.
- BUNSEN, ROBERT 500, 506, 567.
- BUR 771.
- BURAZYNSKI, A. 652, 680.
- BURBANK 94, 170.
- BUREAU 172.
- BURGERHOUT, H. 771.
- BÜRGI 17, 35, 36, 40, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 58, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 84, 92.
- BURKART, F. 605, 680.
- BURKE, E. T. 771.
- BÜRKER 750.
- BURNASCHOW, A. 680.
- BURNET 443, 445, 485.
- BURNS, JOSEPH 92.
- BURZI 830.
- BUSACCA, ATTILIO 566, 567, 681, 771, 815, 830.
- BUSCH WERNER 319, 353, 355, 383, 393, 411, 473, 483.
- BUSCHKE 4, 59, 92, 142, 172, 363, 363, 396, 442, 466, 470, 485, 582, 597, 617, 619, 622, 626, 630, 639, 640, 641, 642, 643, 645, 648, 649, 650, 652, 669, 679, 681, 694, 698, 715, 736, 742, 793, 809, 813, 821, 822, 830, 836, 842, 864, 872, 891, 897, 907, 925, 926, 930, 937, 939, 973.
- BUSCHKE, A. 635, 681, 771, 864.
- BUSCHKE, F. 699.
- BUSCHKE, W. 647.
- BUSLEY 744.
- BUSMANN, GEORGE J. 611, 781.
- BUSSE, OTTO 605, 658, 659, 660, 666, 681.
- BUSSY, L. 745, 771.
- DEL BUSTO, ALVAREZ 416.
- BUTLER, S. J. 169.
- BUTTE 229, 230, 951, 953.
- BUTTE, DA 803.
- BUTTI 830.
- BUY WENNIGER 414, 463, 485.
- BYASSON 68, 92.
- CABASSI 613, 681.
- CABELLERO, FERNANDEZ JUSTO 414, 485.
- CABOUAT 277, 279, 320, 358, 359, 982.
- CACIOPPO, L. 414, 485.
- CADET 500.
- CADY, LEE D. 436.
- CAESAR, V. 666, 681, 887, 934.
- CAFFERTY, MC LAWRENCE K. 370, 414, 619.
- CAFFERTY, A. 681.
- CAHEN 479, 491.
- CAILLARD 488.
- CAILLE, E. 254, 320, 676, 681.
- CAIN 468, 484.
- CAJAL, M. 360, 414.
- CALCAGNO, ORESTE 291, 320, 414.
- CALDERIN 449, 475, 485.
- CALDERON, LUNA 942.
- CALIFANO, L. 328.
- CALLENBERG 859, 866.
- CALlico, JOSÉ 123, 167.
- CALLOMON, FR. 673, 681.
- CAMPBELL 734.
- CAMPBELL, D. 723.
- CAMPBELL, W. R. 641, 683.
- CANALIS 723.
- CANELLI, ADOLFO, F. 360, 361, 362, 414.
- CANESTRO, CORRADO 358.
- CANN, MC C. H. 174.
- CANNES 97.
- CANOY 351.
- CANZ 121.
- CAPELLI, J. 4, 350, 351, 352, 353, 354, 415, 815, 830.
- CAPRA, JUAN A. 320.
- CARABELLESE 597.
- CARAVEN 656, 681.
- CARCIA CASAL, C. 415.
- CARDOSO, MORAES 281, 333, 334.
- CAREZZANI 4.
- CARLE 92, 415, 485, 742, 771, 940, 951, 953.
- CARLE, M. 415.
- CARNIOL 153, 175.
- CARON, JEAN 186.
- CARPENTIER, TH. 92.
- CARPI, JACOPO BERENGARIO 181.
- CARRESCIA 92.
- CARSIEU 166.
- CARTER, J. R. 415.
- CARTIA 801, 830.
- CARTIER 771.
- CARUSI 415.
- CARVALHO LIMA 332.
- CARY 597.
- CASAL 344, 354, 469, 485, 982.
- CASO, G. 432.
- CASSEL 360, 361, 415, 771.
- CASSELMANN 905, 936.
- CASTANA, V. 415.
- CASTAIGNE, S. 646, 681.
- CATANEO, GIACOMO 124.
- CATHCART 613, 630, 711.
- CATHÉLINEAU 92.
- CATILLON 128.
- CATTANEO, DONATO 356, 357, 362, 415.
- CATZEFLIS, A. 415.
- CATZEFLIS 466, 474.
- CATZELIS 485.
- CAUVY, GEORGES 415.
- CAVINA, C. 681.
- CAWSTON 788, 830.
- CAZENAVE 195, 760.
- CÉBRIAN 278.
- CÉBRIAN, JULIO 415.
- CÉBRIAN, PONS 320, 485.
- CÉDERKREUTZ, A. 610, 622, 681.
- CÉELEN 657, 667, 681, 711.
- CEHAK 172.

- CÉMAC 826.
 CERVELLO, C. 92.
 CHABANIER 674, 709.
 CHABROUX 806, 830.
 CHAJES 577, 597.
 CHAKIR, NAZIM 814, 836.
 CHALLINGER, F. 328.
 CHAMBERLAIN, F. 637, 681.
 CHAMPAGNE 803.
 CHANCE, BURTON 357, 982.
 CHARGIN, SAMUEL ORGEL 613, 614, 681, 682.
 CHARKOF 121.
 CHARLES 92.
 CHARMEIL 803, 830.
 CHARNASS 597.
 CHASSEVANT 320, 329, 415, 425, 434.
 CHATELIER 449, 475, 485.
 CHATELLIER 646, 682.
 CHATELLIER, L. 682.
 CHATIN 14, 58, 80, 852, 864.
 CHATIN, A. 93.
 CHAUFFARD 174, 637, 682.
 CHAULIAC, GUY 181, 210.
 CHEINISSE, L. 399, 415, 682.
 CHÉMINADE 92.
 CHEN, FOONG KONG 633, 682.
 CHENAL 373.
 CHENOY, C. F. 415, 470, 485.
 CHERAMY 257.
 CHESNEY 248.
 CHEVALIER, PAUL 174, 278, 323, 423, 489.
 CHIARI, H. 657, 658, 659, 660, 677, 682, 708.
 CHICOYNAU, CHARLES 106.
 CHISTONI, ALFREDO 262, 320, 380, 415.
 CHOPRA 788, 830.
 CHOTZEN 59, 61, 63, 92, 173.
 CHRA, J. 415.
 CHRESTIEN, JEAN ANDRÉ 790, 830.
 CHRISTELLER, ERWIN 320.
 CHRISTIANSEN 18, 19, 255, 320.
 CHRISTIANSEN, J. A. 97.
 CHRISTOPH 682.
 CHRZELITZER 765, 771.
 CHURA, ALOIZ 280, 320, 415, 485.
 CICILE, HENRI 415.
 CIGNOZZI, ORESTE 415.
 CIMOCA, V. 415.
 CIPOLLINA 804, 807, 834.
 CIPRIANI 462, 475, 485.
 CIRILLO, A. 682.
 CITRON, JULIUS 279, 320, 345, 346, 348, 355, 415, 473, 485, 649, 653, 674, 682, 739, 740, 741, 748, 749, 771, 926, 934, 937.
 CIVATTE 133, 415, 470, 485.
 CLAESSEN, A. 92.
 CLAESSEN 198.
 CLARK 932.
 CLARKE, F. W. 92.
 CLAUS 894.
 CLAVETTE 169.
 CLAY 821, 835.
 CLÉMENT, HUGUES 92, 337, 396.
 CLERCY 447, 449, 487.
 CLIFFORD, FRANK 103.
 CLIFFORD, LEONHARD 258, 259.
 CLINGESTEIN, O. 606, 682.
 CLODI, E. 842, 864.
 CLOUD, T. C. 320.
 COBERT, RUDOLF 771.
 COBET 723, 734.
 COBET, R. 734.
 COENEN, J. A. L. 51, 92.
 COHEN 555, 569, 633, 682, 749.
 COHEN, HENRY 749, 755, 771.
 COHN 597.
 COHNSTEIN 92.
 COIGNET 132, 169.
 COLARD 746, 772.
 COLBERT, C. 440.
 COLE, H. N. 19, 35, 46, 47, 68, 82, 90, 92, 93, 104, 116, 123, 151, 168, 169, 174, 281, 319, 320, 415, 485, 633, 682, 803.
 COLEMAN 638.
 COLLES 124.
 COLLIER, W. A. 415, 555, 567, 682, 978.
 COLLINS 749, 772.
 COLLUM Mc 247.
 COMBES, F. C. 682.
 COMBES JUN. 669.
 COMMATI 747.
 CONDAT 665, 677.
 CONNER, H. MILTON 703.
 CONRAD, A. H. 174, 937.
 CONSTANTINUS AFRICANUS 180.
 CONTE, A. 93.
 CONTERNO 485.
 COPELLI 792, 830.
 CORBITT, H. B. 325, 493.
 CORFIELD, B. C. E. 321.
 CORINI 4, 93, 809, 829.
 CORLETT, W. TH. 682.
 CORNIL 675.
 CORNIL, L. 682.
 CORNIL, W. 674.
 CORNILS, E. 682.
 CORNWALL, L. H. 682.
 CORRADO, CANESTRO 416.
 CORVISA 804, 805, 830.
 CORWAZ 937.
 COSTE, W. LA 510, 567.
 COSTER 942.
 COTTON, F. TH. 747, 772.
 COTTREL 803, 830.
 COURCOUX 466, 485.
 COURTE 743.
 COURY, A. 642, 687.
 COVEN 937.
 COVISA 416, 444, 472, 475, 485, 497, 682.
 COVISA, JOSÉ S. 416.
 COWEN, LEON 370, 907, 982.
 COWLEY 233, 331, 416.
 COWN, LEON 928.
 COYON, A. 612, 682.
 CRAE, MC. 772.
 CRAMER 772.
 CRAWFORD 195.
 CRÉDÉ 120.
 CRÉHANGE 646, 678.
 CRESSON 350, 439.
 CREMIEU 361, 454, 486.
 CRIADO 416, 449, 452, 471, 472, 475, 485.
 CRIADO, J. 416.
 CRIPPA 121, 168, 761, 772.
 CRITCHLEY, MACDONALD 416, 471, 486.
 CRIVELLI, L. P. 416.
 CROHN, WILLY 772.
 CRONQUIST, C. 41, 93, 122, 168, 682.
 CRUZ, FERNANDEZ DE LA 279, 321, 416.
 CSISZ 761.
 CUBERO, FERMIN 344, 742, 772, 982.
 CUBONI 830.
 CUISINIER 15, 93.
 CULLERIER 124, 159, 195, 736.
 CULLINGWORTH 128, 169, 800, 380.
 CUNNING, A. 93.
 CUNY, L. 255, 293, 321, 321.
 CURSCHMANN, HANS 682, 741, 772.
 CZAPSKI 728, 734.
 CZILLAG, J. 126, 169.
 DAHLMANN, F. 633, 686.
 DAHMEN 486.
 DAKIN 480, 597.
 DALCHÉ, P. 253, 268, 275, 277, 281, 321, 330, 416, 442, 486.
 DALE 8, 96, 247, 568.
 DALOUS 790.
 DAMADE 649, 677, 691.
 DAMANY LE 588, 597.
 DAMS 417.
 DANCKWORTH, P. W. 93, 258, 321.
 DANEFF, GEORG 772.
 DANEL, L. 772.
 DANISZ, J. 567.
 DANLOS 93.
 DANNENBAUM 486.
 DANYSZ, C. 521, 662, 682, 788.
 DARASKIEWICZ 929, 940.
 DARDEL 852, 864.
 DAREMBERG 93.
 DARIER, J. 463, 682, 816, 830, 851, 864.

- DATNER 814, 817, 830.
 DAUDEN 494, 982.
 DAUDIN 609.
 DAUNIC 261, 321, 329, 391, 420.
 DAVID, L. 633.
 DAVIDESCU 93.
 DAVIES 642, 682.
 DAWKINS 124.
 DAY 455, 486.
 DEBAT 4, 95, 809, 831.
 DEBRAY 134.
 DEBRÉ, ROBERT 361, 362, 416, 454, 486.
 DEBRUNNER 856, 864.
 DELRUE, GEORGE 257, 281, 283, 312, 321, 324.
 DECROU 813, 830.
 DECROP 416, 468, 486, 682, 830.
 DEFINE, GIACOMO 336, 416.
 DEFUIL 335.
 DEGLAUDE, 420.
 DEHIO 720, 733, 815, 830.
 DEHN, W. M. 500, 505, 567, 569.
 DEIST 940.
 DEJACE, L. 416.
 DELALANDE, M. 301, 323.
 DELBANCO, ERNST 123, 168, 416, 605, 682, 804, 821, 823, 827, 830, 836, 879, 898, 934, 937.
 DELBAUER 50.
 DÉLEPINE 93.
 DELLING 682.
 DELORE 399, 414.
 DOLOUS 829.
 DELPECH 128.
 DELSORT, P. 93.
 DEMANCHE 787, 834.
 DEMBINSKY 278.
 DEMÉLIN, S. 278, 279, 281, 299, 321, 341, 350, 366, 367, 486, 932.
 DEMITRESCO 793, 830.
 DEMJANOWICZ, M. 682.
 DENDY 106.
 DENECKE, TH. 747, 772.
 DENHAM 714.
 DENNIE, CHARLES C. 93, 451, 486, 606, 632, 633, 679, 682, 711, 715.
 DENTI, A. V. 362, 416.
 DÉR, O. 445, 448, 486, 628, 696.
 DERBÉ 416.
 DÉRÉT 160.
 DESAULT 942.
 DESAUX 682.
 DESELAERS, H. 376, 377, 416, 486.
 DESESUELLE, ED. 93, 129, 321, 416.
 DESMOULIÈRES 93, 130, 852, 864.
 DESSERT 333, 335, 336, 341, 416.
 DESTÉFANO 469, 486.
 DESTOUCHES 458, 483.
 DETERMANN, H. 726, 734, 848, 850, 864.
 DEUNAT 370, 982.
 DEUSSING, R. 633, 683.
 DEUTSCH, E. 172, 726, 734.
 DEVERGIE 195.
 DEWIRITZ, A. 416.
 DEZANI, S. 254, 321.
 DIDRY, J. 100, 167, 250, 252, 314, 321, 326, 451, 494, 683.
 DIESSELHORST 15, 34, 47, 93.
 DIETEL, FRIEDRICH 416, 444, 486, 586, 597, 605, 606, 633, 683, 696.
 DIETERICH, G. LUDWIG 166, 182, 186, 187, 195, 210, 230.
 DIETRICH 657, 658.
 DIETRICH, A. 683.
 DIETRICH, H. 629, 683.
 DIETRICH, LASZLO 416.
 DIETZ 751.
 DIMMER, F. 844, 864, 683.
 DIMROTH, O. 75, 76, 93.
 DIND 110, 166, 876, 902, 903, 906, 932.
 DIOSKORIDES 178.
 DIRSCH 748.
 DITTHORN, F. 949, 950, 962, 978.
 DITTRICH 683.
 DIXON, H. A. 453, 486, 560, 641, 683.
 DOBROVITS 573, 683.
 DODD, T. WINGATE 328.
 DOERR 830.
 DOEVENSPECK, WILH. 742, 749, 772.
 DOHI 59, 61, 63, 66, 142, 172, 748, 809, 830, 890, 940.
 DOHI, K. 416, 683.
 DOHI, S. 93, 417.
 DOHI, SH 772.
 DÖHRING 4, 14, 60, 66, 67, 85, 90, 93.
 DOINKOW, B. 661, 683.
 DOLBEAU 792.
 DOLÉRIS 229, 230, 806, 830.
 DOMAYK, G. 683.
 DOMINGO, FELIX 169.
 DONAGH, J. E. R. 683.
 MC DONAGH 633, 785, 787, 790, 801, 817, 833.
 MC DONALD 649, 653, 683.
 DONAT 93.
 DONATH 750, 823, 830.
 DONATH, F. 780.
 DONATO, G. 609, 683.
 DONNELL, MC W. C. 682.
 O'DONOVAN 625.
 O'DONOVAN, W. J. 703.
 DORE 619.
 DORFF, KJELSDEN 417, 483.
 DORN 640, 683.
 DORN, F. 765, 772.
 DORNER 262.
 DORRUCCI, LUIS 169.
 DOSKOCIL 247, 325.
 DOSTROVSKY, A. 674, 683.
 DOULHET 373.
 DOULCET 790, 830.
 DOURIS 93, 102, 128, 169, 171.
 DOUTRELEPONT 142.
 DOUTY 816, 830.
 DRAGENDORFF 301.
 DREESMANN 162.
 DRESER, H. 93, 131.
 DREUW 157, 166, 169, 587, 597, 809, 830.
 DREXLER 588, 597.
 DREYER 454, 457, 486, 683, 772, 745.
 DREYFUS 575, 576, 577, 579, 597, 683, 738, 740, 821, 836, 878, 888, 895, 918, 919, 932, 934, 937.
 DREYFUS, G. 683.
 DREYFUS, G. L. 683, 772.
 DREYFUSS 622, 660, 664, 665, 749, 825, 836.
 DREYFUSS, G. L. 169.
 DRIVER 104, 169, 825, 836.
 DRIZAKI 606, 683.
 DRÖLL 578.
 DROUET 321, 345, 346, 360, 361, 437, 454, 467, 486, 496, 610, 697, 744.
 DROUIN, H. 172, 252, 312, 322, 328, 334, 421, 451, 488.
 DROUOT, GEORGES 417.
 DUB, LOV 590, 591, 597, 769, 772, 937.
 DUBINSKY 329.
 DUBLED, ALEXANDER 186.
 DUBOIS 190, 229, 230, 786, 787, 830.
 DUBOSQ 258, 263.
 DUBRENIL 772.
 DUCAMP 166.
 DUCAS, GEORGES 262, 326.
 DUCHATEAU 387, 486, 982.
 DUCHON 417.
 DUCHOU 349.
 DUCOURTIOUX 669, 698.
 DUCREY, CAESAR 244, 281, 299, 321, 332, 333, 336, 337, 365, 367, 417, 444, 448, 451, 453, 486.
 DUCRUE 723, 734.
 DUFOUR, HENRI 130, 349, 354, 417.
 DUHOT, ROBERT 109, 136, 140, 142, 144, 145, 146, 147, 166, 172, 331, 332, 356, 395, 417, 486, 573, 576, 577, 588, 597, 606, 612, 645, 683, 763, 772, 815, 830, 911, 923.
 DÜHRENHEIMER 937.
 DÜHRING, v. 5, 849.
 DUHRING-PASCHA, v. 864.
 DUJARDIN 895, 928.

- DUM 934.
 DUMITRESCU, M. 683.
 DUNCAM, A. G. B. 685.
 DÜNZELMANN 597.
 DUPASQUIER 607.
 DUPUY 609, 676.
 DUPUY-DUTEMS 683.
 DUPUYTREN 158.
 DURAND, PAUL 349, 417, 740, 745.
 DURET 141.
 DÜRING 93.
 DUROEUx 600, 697.
 DURSCH-FROWEIN 772.
 DUSMESNIL, E. 143, 172.
 DUTEMPS 609, 676.
 DYBOSKI, THADDAEUS 152, 172, 369, 386, 417, 486.
 DYER, H. 551, 553, 559, 564, 566, 570, 713.
 DYER, H. A. 570, 713.
 DYPASQUIER 702.
 DZONDI 158.
- EARLE 151.
 EARLY 157.
 EBEL, O. 590, 597.
 EBERTSON 871, 921.
 EBSTEIN 651.
 EBSTEIN, A. 772.
 EBSTEIN, W. 683.
 ECKERT, 606, 683.
 ECKMANN, LOUIS 226, 230.
 ECOLI 765.
 ECSEDI, ERNÖ 772.
 EDDLEMAN 937.
 EDDLENSON 908.
 EDEL, H. 642, 706.
 EDINGER 924.
 EDLEFSEN, G. 772.
 EFRON, N. C. 176, 338, 351, 356, 378, 417, 683, 889.
 EFRON, N. 631, 683.
 EGGERT 120.
 EHLERS, E. 93, 109, 130, 169, 340, 346, 368, 486, 607, 683, 982.
 EHRECK 785, 830.
 EHRHARDT 738.
 EHRlich, PAUL 106, 107, 108, 130, 131, 321, 331, 368, 417, 499, 500, 501, 506, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 515, 519, 521, 522, 523, 524, 525, 527, 529, 533, 536, 539, 540, 541, 542, 543, 545, 546, 549, 550, 551, 552, 555, 557, 558, 559, 560, 561, 567, 569, 572, 574, 576, 577, 579, 587, 592, 597, 601, 604, 646, 647, 664, 667, 678, 683, 685, 689, 690, 694, 695, 700, 706, 710, 714, 725, 760, 763, 772, 773, 788, 795, 830, 870, 872, 873, 880, 881, 882, 883, 886, 888, 907, 923, 934, 943, 969, 973.
- EHRMANN 125, 139, 162, 166, 168, 177, 200, 649, 807, 809, 830, 869, 877, 924, 932.
 EHRMANN, R. 683.
 EHRMANN, S. 172, 231.
 EICH 229, 231.
 EICHELBAUM, H. R. 609, 611, 684.
 EICHHOFF 121.
 EICHHORST, H. 684.
 EICKE, H. 155, 176, 597, 649, 653, 684, 903, 908.
 EINMERICH 425.
 EISENLOHR 257.
 EISERT 169.
 EISLER 169.
 EIFEL 169.
 EITNER 578, 597, 604, 604.
 ELBE 226, 231.
 ELDER, OMAR 611, 656, 677.
 ELIASCHEFF, OLGA 117, 758, 772.
 ELIASSOW, ALFRED 334, 356, 399, 417, 982.
 ELKIND, E. 511, 567.
 ELLER 596.
 ELLIOT 743.
 ELLIOT 103.
 ELLIS, H. W. M. 603, 749, 782.
 ELSBACH, K. 763, 772.
 ELSCHNIG, A. 417.
 EMERY, E. 14, 58, 80, 93, 344, 346, 365, 367, 417, 450, 469, 474, 475, 597.
 EMMERICH 649.
 EMMERT 767, 777.
 ENDERLEN 584.
 ENGEL, REIMERS 214, 231, 597, 637, 651, 684, 804, 807, 830, 897, 925.
 ENGELBRETH, CHR. 41, 93, 122, 168.
 ENGELHARDT, W. 104, 168, 257, 271, 300, 321, 369, 380, 386, 392, 417, 451, 457, 459, 460, 463, 486.
 ENGELMANN, FRIEDRICH 208, 231, 597, 745, 772.
 ENGERER 772.
 ENGL 772.
 ENGLESON 597.
 ENGWER 150, 169, 175, 588, 613, 684, 739, 766, 772.
 ENOCH, K. 93.
 EPHRAIM, HERRMANN 748.
 EPHRON 934.
 EPPINGER 640, 650, 684.
 EPSTEIN, N. N. 172, 643, 684, 772, 878, 932.
 ERASMI, H. 649, 653, 684.
 ERB 864.
 ERCOLI 772.
 ERDÖS, ADOLF 768, 772.
 ERLANGER, G. 722, 733.
 ERLENMEYER, Bendorf 772.
- ERLICKI, A. 660, 684.
 ERNOTTE 610, 684.
 ERRECART, PEDRO L. 352, 417.
 ERSETTIG, U. 684, 815, 830.
 ERTL 378.
 ESAU 93.
 ESCH, N. 746, 772.
 ESCHBAUM, O. 49, 93, 765, 772.
 ESCHER 321, 333, 335, 336, 337, 340, 366, 418, 486.
 ESCUDER-NUÑEZ 418.
 ESPINOSA 452.
 ESQUIER 418, 486.
 ETIENNE, G. 172, 214, 232, 418, 654, 696, 928.
 ETTMÜLLER 942.
 EUDLITZ 93, 138, 172.
 EULENBURG 330, 413.
 EULER 720, 733.
 EVANS 578, 598.
 EVENING 155, 368, 388, 418, 451, 453, 487, 804, 830.
 EVERS 319, 411, 966.
 EVERS, ELSA 104, 380, 418, 555, 965.
 EVERS, E. 567, 976, 978, 979.
 EVERSON 895.
 EVRARD 354, 982.
 EYRAUD-DECHAUX 605.
- FABRY 722, 735.
 FABIAN, ANTON 406, 418, 598, 982.
 FABINYI, RUDOLF 773.
 FABRE, R. 93, 257.
 FABREGUE 279, 321, 418.
 FABRY 578, 580, 598, 635, 637, 649, 684, 741, 813, 830, 912, 937.
 FABRY, H. 684.
 FABRY, JOH. 176, 684, 773.
 FAHR, TH. 649, 655, 657, 660, 666, 684, 689, 926.
 FAINGOLD 977.
 FALCHI, G. 345, 353, 354, 418, 684.
 FALCK, C. PH. 195.
 FALK, C. PH. 120.
 FALKENBERG 226, 229.
 FALKENHAUSEN, M. VON 637, 638, 641, 679, 684.
 FALLOPIUS, GABRIEL 942, 964.
 FALTA 642.
 FALTITSCHKE, F. 642, 643, 684.
 FANTL 584, 593, 902, 909, 937.
 FARAUT 487.
 FARGHER 525.
 FARGIN-JAYOLLE, P. 418, 450, 487.
 FARGUS 392.
 FARINA, S. 418, 487.
 FARMER, HARRY L. 319, 320, 485.
 FARNELL, F. J. 749, 766, 773.

- FARUP 17, 39, 41, 45, 47, 85, 88, 91, 93.
 FAUCONNET, CH. T. 229, 231, 723, 734.
 FAVARGER, M. 841, 864.
 FAVENTO, PIERO DE 333, 347, 365, 367, 418, 487, 649, 684, 970, 978.
 FAVRE 176.
 FAWORSKY, A. W. 214, 231.
 FAYOLLE 392.
 FEDER-MAYER 329, 418.
 FEDER-MEYER 321.
 FEDERMANN 720, 733.
 FEDSCHENKO 120, 148, 172.
 FEHR, O. 856, 864.
 FEIGL, J. 640, 684.
 FEINBERG, S. M. 673, 684.
 FEIT, H. 93, 669, 684.
 FELBER, ERNST 743, 773.
 FELCKE 741.
 FELDMANN 280, 351, 353, 405, 457, 466, 488, 656, 749, 889, 932.
 FELDMANN, A. 773.
 FELDMANN, A. A. 487.
 FELDMANN, MILTON S. 322, 420, 649, 687.
 FELDMANN, VLADIMIR 321, 418.
 FELDMANN, W. 683, 684.
 FELDMANN, W. L. 684.
 FELDMANN, Z. J. 487.
 FELDT, A. 561, 567, 629, 684.
 FELKA 830.
 FELKE, HANS 166, 249, 321, 332, 333, 340, 345, 367, 377, 418, 456, 457, 458, 460, 487, 736, 773, 784, 828, 881, 930, 934.
 FELLEBERG, TH. V. 718, 719, 733, 755, 761.
 FELUGO, C. 669, 684.
 FENSTERMANN, R. 643, 684.
 FENWICH, SMEET 649, 684.
 FENYÖ, JÁNOS 152, 170, 338, 353, 357, 418.
 FERDY 964.
 FERMÉ 478.
 FERMIN, CUBERO D. 418.
 FERNANDEZ, VALENTIN 359, 418.
 FERNANDEZ DE LA PORTILLA Y DAUDEN, JOSÉ 418, 419, 629, 684.
 FERNBACH, H. 676, 684.
 FERNEL, JEAN 184, 187.
 FERRET, P. 397, 420, 449, 487, 930.
 FÉRON, MARCEL 673, 697.
 FERRAND 776.
 FERRAND, F. 323.
 FERRAND, J. 195, 231, 257, 281, 736, 740.
 FERRATI, P. 93.
 FERREIRA DA ROSA 418.
 FERRO, ALFONSO 106.
 FESSEL 96.
 FEULARD 803, 830.
 FEX, J. 653, 685.
 FICHTER, F. 567.
 FIEGER 798, 830.
 FIESSINGER, CHR. 643, 684, 685, 747, 773.
 FIMIANI, ANTONIO 419, 487, 743.
 FINDER, G. 746, 773.
 FINGER, E. 3, 4, 5, 6, 7, 94, 104, 128, 166, 406, 598, 632, 642, 664, 684, 738, 741, 767, 773, 797, 799, 801, 809, 812, 816, 819, 825, 827, 830, 835, 840, 842, 852, 858, 862, 864, 873, 881, 890, 895, 904, 912, 915, 930, 934, 935, 937, 982.
 FINK, JULIUS 773.
 FINKELSTEIN, H. 862, 864.
 FINKH 598.
 FINNERUD 449, 498.
 FINSEN 487.
 FISCHER, RICHARD 94, 174, 758, 759, 773.
 FISCHER 94, 127, 169, 377, 419, 453, 506, 573, 580, 598, 605, 622, 640, 643, 665, 666, 681, 685, 738, 743, 762, 765, 773, 808, 830, 836.
 FISCHER, A. 487.
 FISCHER, AD. 419.
 FISCHER, B. 649, 655, 685.
 FISCHER, C. 649.
 FISCHER, EMIL 9, 504, 509, 567, 764, 765, 773.
 FISCHER, FR. 685, 765.
 FISCHER, FRANZ 773.
 FISCHER, HEINRICH 773.
 FISCHER, OTTO 419, 487, 816, 825, 826, 827, 836.
 FISCHER, V. 676.
 FISCHER, W. 649, 652, 676, 681, 685, 773.
 FISCHL 598, 685, 882.
 FISHER 726, 744, 748, 750.
 FISHER, J. L. 734, 774.
 FISICHELLA, V. 199, 231, 614, 685.
 FJUNYKIN 487.
 FLANDIN 314, 326, 969, 978.
 FLARER, F. 684.
 FLECKSEDER, R. 37, 94, 685.
 FLEHME, E. 601, 702.
 FLEIG, C. 169, 567.
 FLEISCHER 94.
 FLEISCHER, R. 94.
 FLEISCHMANN 643.
 FLEISCHMANN, J. 644, 685, 757, 773, 788, 851, 864, 877, 932.
 FLESCH 932, 940.
 FLESZLER 114, 166.
 FLORANCE 94.
 FLORAND, A. 685, 773.
 FLORAND, NICAUD 669, 670, 785.
 FÖCKLER 637, 649, 710.
 FOERSTER, O. 860, 864.
 FOERSTER, RICHARD 773.
 FOGED 479, 487.
 FÖLDI, Z. 509, 567.
 FOLEY, F. E. B. 701.
 FOLKOFF, C. 633, 680.
 FÖNNIS 875, 932.
 FONTANA, A. 598, 635, 785, 813, 830.
 FORCONI, GIOVANNI 419.
 FORD 932.
 FORDYCE 614, 785, 919, 922, 932, 937, 942.
 FORESTIER 214.
 FORMANECK, J. 768, 773.
 FORMENT, P. 669, 670, 785.
 FORMEY 736.
 FORRESTIER, H. 231.
 FORSELL 89.
 FORSMANN, J. 166.
 FORSTER 353, 354, 598.
 FÖRTIG, A. 610, 611.
 FOSTER, L. J. 419 437.
 FORTUNATO, A. 685.
 FOUARD 252, 312, 315, 373, 384.
 FOUQUET, CHARLES 155, 174, 176, 405, 419, 462, 463, 487.
 FOURCADE 279, 305, 307, 321, 323, 325, 350, 354, 419, 433, 451, 453, 471, 487, 492, 982.
 FOURNEAU, E. 257, 265, 272, 322, 515, 555, 567, 969.
 FOURNIER 19, 108, 110, 158, 166, 172, 195, 197, 217, 224, 278, 279, 281, 282, 299, 321, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 340, 341, 342, 347, 349, 350, 353, 355, 358, 364, 365, 366, 367, 371, 373, 374, 393, 403, 419, 442, 445, 451, 454, 455, 458, 462, 487, 758, 773, 786, 790, 792, 803, 830, 831, 836, 904, 924, 928, 940, 950.
 FOURNIER, ALFRED 231.
 FOURNIER, E. 922, 923, 929.
 FOURNIER, L. 233, 321, 419, 568, 791, 831, 979.
 FOX 151, 175.
 FOX, HOWARD 685.
 FOX, W. S. 166.
 FRACASTORE 942.
 FRAENCEL, EUGEN 231, 685.
 FRAENCKEL 487, 668.
 FRAENCKEL, P. 387, 419.
 FRAISE 133, 169.
 FRANÇOIS, MAURICE 94, 177, 301, 321, 374, 419.
 FRANÇOIS-DAINVILLE 447, 449, 487.

- FRANK 137, 195, 360, 361, 454, 459, 487, 605, 655, 658, 659, 669, 672, 685.
 FRANK E. 670, 671, 685.
 FRANK, MAX 419, 932.
 FRANKE, U. 642, 685, 891, 934, 944, 960.
 FRANKEL 455, 487, 606, 831.
 FRANKEL, ERNST 132, 226, 280, 321, 470, 606, 639, 654, 685, 791, 885, 903, 934.
 FRANKENBERGER, ZDENKO 415.
 FRANKENSTEIN, HANS 122, 128, 168, 168, 773.
 FRANQUÉ 959.
 FRASER 617, 619, 622, 914, 937, 940.
 FRASER, A. R. 685.
 FRASER, REITH 685, 924.
 FRAULINI, MARIO 419.
 FRAZER 110, 166.
 FRAZIER, CHESTER N. 843, 864.
 FREEDMANN L. 533 567.
 FREETSE 352, 357, 358.
 FREI 4, 7, 24, 248, 469, 487, 619, 622, 625, 685, 792, 836, 880, 881, 890, 934, 937, 940.
 FREI, ERICH 634.
 FREI, F. W. 497.
 FREI, WILH. 23, 94, 321, 685.
 FRENCH, H. C. 793, 831.
 FRENIGER 748.
 FRENKEL 629.
 FRENKEL-HEIDEN 685, 860.
 FRESE, H. 472, 487, 982.
 FRESSENIUS 254.
 FRESHWATER, DOUGLAS 767, 773.
 FREUDENTHAL, W. 466, 479, 480, 481, 482, 487, 497.
 FREUND 316, 487, 598, 800, 831, 937.
 FREUND, E. 792.
 FREUND, HANS 169, 732, 734.
 FREUND, L. 89, 94.
 FREUND, R. 548, 567, 800, 831.
 FREUNDLICH 563, 640, 648.
 FREUNDLICH, H. 567.
 FREUNDLICH, J. 693.
 FREY, ERNST 94, 169, 725, 760, 734, 773.
 FREYMAN, W. 619, 622, 635, 681, 813, 830, 842, 864, 897, 937.
 FREYTAG 209, 231.
 FRIEBOES 686, 740, 796, 798, 831.
 FRIEDBERGER, E. 662, 686.
 FRIEDE, K. A. 662, 695, 972, 979.
 FRIEDEMANN 676, 686.
 FRIEDENWALD, J. 642, 686.
 FRIEDLÄNDER, M. 169, 598, 630, 795, 831.
 FRIEDLIEB 598.
 FRIEDMANN 120, 637, 645, 886, 925, 934, 937.
 FRIEDMANN, M. 686, 719, 733.
 FRIEDMANN, R. 773.
 FRIEDRICH, FR. 655, 659, 667, 686.
 FRIIS 686.
 FRITSCH, K. 720, 733.
 FRITZ, G. 487, 773.
 FRITZLER, K. 720, 733.
 FRÖBS 831.
 FRÖHLICH 686, 738, 799, 831.
 FRÖHLICH, ALFRED 773.
 FRÖHLICH, C. 686.
 FROMENT 447, 464, 487.
 FROMME, W. 948, 979.
 FROST, A. T. 279, 321, 419, 487, 789, 831, 953, 979.
 FROWEIN 726, 734, 748.
 FRÜHWALD, R. 419, 483, 488, 490, 598, 607, 614, 615, 655, 658, 659, 665, 686, 935, 982.
 FUCHS 469, 488, 490, 497, 598, 609, 610, 613, 614, 633, 637, 696, 797, 832, 932, 982.
 FUCHS, B. 686.
 FUCHS, DORA 352, 355, 419, 471, 607, 614, 686, 871.
 FUERESZ 461.
 FUERTE 743.
 FUHS, H. 637, 639, 640, 641, 646, 686, 824, 825, 826.
 FUJITA, K. 686.
 FUJITANI, J. 713.
 FULD, E. 753, 754, 761, 773.
 FULDA 800, 831.
 FUNFACK 419, 740, 890, 892, 920, 934.
 FUNK 798.
 FÜRBRINGER, P. 16, 17, 42, 43, 44, 94, 101, 103, 125, 131, 143, 151, 168, 172, 390.
 FÜRESZ 488.
 FÜRESZ-SZANTHO 598.
 FURMANN, J. 773.
 FÜRTH 53, 169.
 FÜRTH, ERNST 94.
 FÜRTH, JULIUS 169.
 FÜRTH, O. 19.
 FÜRTH, O. v. 733.
 FUSS 820, 821, 836.
 FUSS, S. 686.
 GAÁL, ANDREAS 419.
 GABELOV 488.
 GADAMER 94.
 GAGLIO 94.
 GAGLIO, G. 94.
 GAILLARD 449.
 GAISBÖCK 798, 89.
 GAL, JENÖ 419.
 GALAND 746, 772.
 GALATZ, PETRINI DE 813.
 GALEN 893.
 GALENÚS 178.
 GALESCU 3.
 GALEWSKY, E. 419, 598, 614, 623, 624, 686, 789, 831, 882, 912, 930, 934, 937.
 GALLARD, F. 723, 734.
 GALLARDO, SALVAD 390, 419.
 GALLERAND 466, 496.
 GALLI 598.
 GALLINO, M. M. 858, 864.
 GALLIOT 107, 136, 252, 312, 323, 334, 352, 360, 373, 386, 425, 439, 451, 454, 458, 459, 461, 462, 463, 466, 472, 478, 488, 490.
 GALLIOT, A. 321, 419, 686.
 GALLIOT, M. 419.
 GALLOWAY, J. A. 247, 325.
 GAMBERINI, PIETRO 169.
 GAMBER 94.
 GAMMEL, JOHN A. 104, 479, 480, 488, 836.
 GAMPER, W. 631, 714.
 GANNASINI, DOMENICO 254, 257, 321, 328, 420.
 GANNS, PAULO und PARREIRAS 432.
 GÄNNSSBAUER 598.
 GANS 587, 598, 686, 970, 972, 979.
 GANTER 723, 734.
 GAPISCH, ANTON 170.
 GARAI, FRANK 156, 175.
 GARCEAU, ALEXANDER 773.
 GARCIA, CASAL 354, 420.
 GARCIA, CASAL CARLOS 420.
 GARDÈRE 447, 449, 455, 464, 474, 488.
 GARMENDIA, F. S. 325.
 GARNIER, L. 94.
 GARNIER, M. 637, 686.
 GARRAGHAN, EDWARD F. 420.
 GARREINER 94.
 GARRIGA, MANUEL 386, 420, 451, 469, 488.
 GÄRTNER, H. 125, 727, 741, 767, 773, 776, 815, 831, 933, 937.
 GASCARD, A. 30, 94.
 GASTOU, P. L. 94, 307, 345, 411, 420, 463, 488, 637, 646, 686.
 GATÉ, J. 420, 431, 447, 449, 455, 462, 464, 474, 487, 488, 493, 609, 670, 686, 703, 745, 771.
 GATTERMANN 508, 510.
 GAUCHE 864.
 GAUCHER, M. 129, 161, 164, 606, 639, 657, 686, 736, 763, 773, 951.
 GAUD, F. 94.
 GAUDUCHEAU, A. 950, 953, 954, 979.
 GAUSS 293.
 GAUTBEAUX 166.

- GAUVAIN 151, 174, 175.
 GAVINO, PERANTONI SATTÀ 420.
 GAY 743.
 GEBB 773.
 GEBER 937.
 GEBHARDT 769, 773.
 GEIPEL 709.
 GEISLER 759.
 GENET 745.
 GENGOU 874.
 GENNERICH, W. 575, 598, 608, 619, 634, 637, 649, 686, 687, 819, 831, 877, 878, 879, 882, 884, 885, 886, 888, 907, 910, 911, 916, 919, 920, 933, 937.
 GENOESE, G. 279, 321, 420.
 GENT 598.
 GEORGES 937.
 GÉRARD 261, 321, 329, 420.
 GÉRAY, GILBERT 421.
 GERBAY 427, 491, 773.
 GERBEI 765.
 GERBER 906.
 GERBSMANN 94.
 GERHARTZ 687.
 GERICKE 46, 92, 123, 168, 174.
 GERLACH, W. 639, 648, 649, 690, 937.
 GERONNE, A. 170, 598, 637, 649, 687, 765, 774, 841, 864.
 GERRARD, W. 638, 641, 687.
 GERSCH, H. 76, 100.
 GERSTMANN 814, 817, 820, 821, 823, 824, 828, 831, 895, 934.
 GESCHWIND 488.
 GESZLI, JOSEF 744, 774.
 GEYER 687.
 GHON 687.
 GLANI, P. 612, 687.
 GIDON 723.
 GLEMSA, G. 235, 236, 239, 240, 241, 248, 249, 251, 261, 281, 292, 293, 298, 313, 314, 322, 376, 379, 385, 386, 391, 400, 420, 518, 547, 551, 553, 554, 555, 567, 568, 891.
 GIFFARD 745.
 GILBERT 214, 642, 655, 656, 803, 831.
 GILBERT, A. 420, 687.
 GILBERT, W. 687.
 GILBERT, W. H. 231.
 GILDERSLEEVE 151, 175.
 GILPIN 157.
 GIMENO, VICENTE 420.
 GINJI KOMAYA 263, 280.
 GINSBURG, L. 632, 687.
 GIORGIO 488.
 GIRARD, A. 257, 263, 265, 272, 278, 322, 324, 371, 391, 606, 607, 790, 832, 982.
 GIRAUD, G. 671, 713.
 GIRAUD, M. 671, 673 713.
 GIRAUD, P. 703.
 GIROUX, RENÉ 420, 639, 686.
 GIRTANNER 964.
 GIUFFO 132, 170.
 GIVAN 922.
 GJORGIEVIC, GEORG 94, 139, 172.
 GLASER 643, 774, 847.
 GLASER, F. 94, 676, 687, 864.
 GLASER, K. 687.
 GLASSMANN, B. 328.
 GLAVAN 768.
 GLAX, J. 762, 774, 850, 864.
 GLINER 479, 488.
 GLOMBITZER 619, 622, 687.
 GLONK 170.
 GLÜCK 790, 830.
 GLÜCK, A. 687.
 GLÜCK, L. 172.
 GLUCKMANN, HENRY 357, 420, 453, 488.
 GOCHT, U. 856, 860, 864.
 GODFRIN, M. 328.
 GODFRIN, PAUL 328.
 GOECKERMANN 933.
 GOERNER 121.
 GOLA 30, 94.
 GOLAY, J. 420, 635, 649, 687, 813, 831, 908, 909, 911, 913, 937, 968, 979.
 GOLDAMMER 598.
 GOLDBACH 598, 687.
 GOLDFARB, M. 687.
 GOLDMAN, JOSEPH 633, 678.
 GOLDSCHIEDER 749, 865.
 GOLDSCHIEDER, A. 774, 839, 845, 856, 860, 861, 864, 940.
 GOLDSCHLAG 156, 176, 792, 831.
 GOLDSMITH, L. 704.
 GOLDSTEIN, O. 687.
 GOMBEAU 109.
 GOMPEL 102.
 GONDER, R. 552, 568, 598.
 GONIN 94.
 GONNIN 937.
 GOODMAN, HERM. 633, 687, 740, 741, 774, 931, 934.
 GOODMAN, H. 700.
 GORDENOFF 309.
 GORDON 405, 488, 982.
 GORDON, J. 687.
 GORDON, KING 642, 687.
 GORDON, WILLIAM H. 322, 420, 649, 687.
 GORDONOFF, T. 309, 322, 488.
 GORIA, CARLO 420.
 GORKE, H. 671, 673, 687, 825.
 GÖRL, L. 348, 420, 467, 468, 488, 576, 598, 774.
 GORUP-BESANEZ 162.
 GOTO 787, 835.
 GOTTHEIL, WILLIAM S. 687, 758, 774.
 GOTTLIEB 8, 35, 98, 204, 260, 322, 809, 833, 891.
 GOTTRON 649, 652, 677, 680, 685, 687, 696, 698.
 GOTTSTEIN, W. 637, 687, 975, 979.
 GÖTZE, GUSTAV 764, 774.
 GOUBEAU, M. 166, 176, 622, 632, 687, 740, 774, 903, 905, 937.
 GOUFEIN, D. 244, 421, 281.
 GOUGEROT 234, 344, 372, 397, 398, 401, 403, 420, 421, 470, 474, 476, 477, 479, 488, 606, 611, 635, 686, 687, 813, 815, 831, 851, 852, 889, 906, 917, 918, 923, 930, 934.
 GOUGEROT, H. 322, 328, 420, 688.
 GOUGEROT, M. 421, 864.
 GOUIN, J. 400, 421, 478, 479, 488.
 MAC GOWAN 800, 833.
 GOY 733.
 GRABFIELD 730, 734.
 GRABOWSKI 852, 864.
 GRADWOHL 598.
 GRAEFE, V. 160.
 GRAETZ, FR. 322.
 GRAEVE, DE 252, 281, 313, 314, 315, 365, 451, 488.
 GRAF, E. 229, 231.
 GRÄF 662.
 GRALLY 446, 447, 495.
 GRASREINER 123, 168.
 GRASSHEIM 611, 688.
 GRASSMANN, KARL 747, 774.
 GRAVES 901, 937.
 GRAWFORD 195.
 GRAWITZ 226, 231.
 GRECO, NICOLAS V. 166, 292, 333, 343, 421, 488, 789, 831.
 GRECCO 322.
 GREEFF 745, 774.
 GREEN, C. H. 642, 688.
 GREENBAUM 722, 734, 735, 816, 831, 842.
 GREENBAUM, FR. 774.
 GREENBAUM, S. S. 688, 864.
 GREENE 124.
 MC GREGOR, J. ARNOT 414.
 GREGORIUS 631, 688.
 GREGORY, J. 195.
 GREIF 421.
 GREIN 637, 688.
 GREN 177.
 GRENET, HENRI 312, 322, 334, 346, 421, 451, 488.
 GRESHEBIN 338, 356.
 GRESZMANN 765.
 GRIEBEL 963.
 GRIESBACH 423, 912, 918, 937.
 GRIGAUT 798, 831.
 GRILL 798, 832.
 GRIMME, Cl. 421, 488.

- GRIST 598.
 GRÖDEL, F. 157, 864.
 GRODMANN, HERMANN 167.
 GRODWIN 97.
 GROEDEL 176, 346, 421, 774.
 GROEHL, M. R. 633, 688, 702.
 GRÖN, K. 688.
 GRÖN, KR. 421, 463, 488, 625.
 GRÖNROOS, BONDE 421.
 GROSS 569, 674.
 GROSSE, O. 949, 979.
 GROSSGLIK 831.
 GROSSICH 719.
 GROSSMANN 591, 598, 946.
 GROSSMANN, H. 981.
 GROSSMANN, J. 688.
 GROTE 660.
 GROTJAHN, A. 963, 964, 965, 967, 979.
 GROUVEN 606, 668, 685, 789, 808, 831.
 GRSHEBIN, S. 631, 692, 698.
 GRSHEBIN, S. B. 612.
 GRSHEBIN, S. N. 417, 421, 612, 688.
 GRUBER, G. B. 388, 649, 654, 688.
 GRUHZITT, O. M. 248, 250, 252, 258, 272, 273, 274, 275, 277, 281, 283, 287, 289, 297, 309, 317, 318, 322, 328.
 GRUMACH, LENE 257, 264, 288, 309, 318, 322, 421, 488, 769.
 GRUMME 728, 734, 760, 774.
 GRÜNBECK 842, 864.
 GRÜNBERG 575, 790, 831.
 GRÜNBLAT, G. N. 322, 421.
 GRÜNBLATT 280, 457, 489.
 GRUND, JACOB L. 421, 462, 465, 489.
 GRÜNHUT 852, 864.
 GRUSS, ROBERT 607, 688, 973, 979.
 GRÜTZ 613, 614, 617, 624, 688.
 GRYGIEL 421.
 GRZEBIN, Z. 688.
 GRZYBOVSKI 688.
 GUBLER, A. 637, 639, 688.
 GUDZENT, F. 857, 864,
 GUEIT 166.
 GUÉNCK 836.
 GUÉNOT, L. 233, 278, 279, 281, 282, 321, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 340, 341, 342, 347, 350, 355, 364, 365, 366, 367, 371, 373, 419, 442, 445, 451, 454, 455, 458, 462, 487, 568, 786, 950, 979.
 GUGGENHEIM, RICHARD 175, 606, 686.
 GUGGENHEIMER, H. 726, 734, 744, 748, 750, 762, 774.
 GUIBERTEAU 479, 489.
 GUILLAUMIN 791, 831.
 GUMPERT, E. 363, 770.
 GUNDENSEN, E. 644, 688.
 GÜNTHER 765, 781.
 GÜNTZ 94, 792.
 GÜRICH 649, 688, 885, 933.
 MC GURN 578.
 GUSSMANN 337, 367, 933.
 GUSZMANN, JOSEF 421, 422, 444, 466, 489, 739, 744, 765, 768, 774, 871.
 GUTHRIE 106.
 GUTMANN, JACOB 11, 41, 94, 123, 139, 150, 166, 168, 172.
 GUTMANN, C. 175, 314, 322, 334, 335, 366, 367, 369, 386, 421, 451, 452, 489, 578, 591, 598, 609, 613, 622, 632, 637, 649, 688, 712.
 GUY 453.
 HABERMANN, R. 421, 468, 484, 486, 489, 495, 598, 613, 625, 688, 963, 979.
 HABICHT, KAZMIERZ 765, 774.
 HACCIUS 579, 598.
 HACHEZ, E. 166, 937.
 HACKER 807, 831.
 HADJOPAULOS 94, 170.
 HAEGLER 172.
 HAENSEL, PAUL 774.
 HAGASHI 787, 835.
 HAGELSTAMM, KARL 749, 774.
 HAGERTY, M. E. 655, 689.
 HAGITTE, R. 598.
 HAGOPE MISKDJIAN 320.
 HAGUNEAU 675, 709.
 HAHN 617, 622, 626, 649, 655, 689, 937.
 HAINK, PAUL 774.
 HAITZ 357.
 HAJOS, E. J. 767, 815, 831.
 HALBAN, V. 892.
 HALBERG 649, 689.
 HALBERSTAEDTER 3, 793, 833.
 HALBRON 422, 937.
 HALL 649, 849, 922.
 HALL, GILES, A. 166.
 HALL, H. 689, 865, 938.
 HALLAM, R. 637, 689.
 HALLER, TIBOR 591, 782.
 HALLERMANN, A. 774.
 HALLERMANN, B. 768.
 HALLIDAY, H. M. 633, 689.
 HALLOPEAU 94, 130, 172, 689, 758.
 HALLOWAY 214.
 HALLY, T. 769.
 HALPERN 598.
 HALYETSKA 285.
 HAMADA, K. 327, 435.
 HAMILTON 130, 598.
 HAMMER 655, 689.
 HAMMER, F. 689.
 HAMMER, J. W. 204.
 HANAU 821, 825, 836, 934.
 HANDOVSKY 470, 727, 734.
 HANEL, G. 689.
 HANEMANN, F. 689.
 HANKE 130, 170, 789.
 HANNA, J. M. 641, 683.
 HANS, H. 689.
 HANSER, R. 606, 649, 668, 689, 690.
 HANSEN, F. 622, 689.
 HANZLICK 470, 727, 734, 784.
 HARBITZ, H. F. 605, 689.
 HARDY 210, 231.
 HARER, J. 418.
 HARRISON, L. W. 166, 176, 689, 749, 774, 862, 864.
 HARRY, F. 619, 630, 631, 689, 963, 979.
 HART, C. 637, 639, 642, 648, 649, 650, 652, 654, 657, 658, 666, 689.
 HARTMANN, C. 573, 765, 774, 792, 836.
 HARTOCK 388, 548, 832.
 HARTTUNG, W. 744, 745, 858, 864.
 HARTUNG 59, 61, 63, 66, 94, 142, 143, 172.
 HASLUND, P. 95, 110, 147, 170, 758, 759, 760.
 HASSELBALCH 859, 864.
 HASSENSTEIN 30, 33.
 HATA, S. 543, 545, 546, 551, 552, 567, 569, 597, 604, 678, 683, 700, 710, 714, 973.
 HAUCK, LEO 95, 166, 593, 606, 617, 622, 625, 626, 777, 819, 831, 913, 934, 937.
 HAUDECK, M. 89, 102, 316.
 HAUPTMANN 598, 798, 832, 858, 864, 871, 878, 879, 895, 925, 933.
 HAUSHALTER, P. 362, 422.
 HAUSMANN, TH. 598, 606, 689, 917, 934.
 HAUSTEIN 942, 976.
 HAVAS 121.
 HAXTHAUSEN, H. 398, 422, 759, 774.
 HAYE, A. 454, 698.
 HAYEK, HERMANN 170.
 HAYER 765.
 HAYN 177.
 HAYREDDIN BARBAROSSA 159.
 HAZEN, H. H. 606, 613, 689.
 HEBRA 125, 130, 170.
 HECHT, HUGO 367, 368, 404, 405, 422, 598, 610, 613, 689, 742, 774, 800, 809, 831, 913, 933, 937, 942.
 HECKELMANN, J. G. 322, 448, 468, 489.
 HEDÉN, KARL 61, 85, 86, 87, 95, 170.
 HEDENBURG, E. H. 725, 735.
 HEDGE, HARRY MALCOMÉ 648, 689.

- HEDINGER 708.
 HEFFTER, A. 560, 562, 568, 751, 753, 774, 832.
 HEGER 774.
 HEGNER, A. 617, 622, 626, 689.
 HEIDELBERGER, M. 514, 555, 568.
 HEIDENHAIN 116, 211.
 HEIDINGSFELD 175.
 HEILBRONN 229.
 HELBIG 823, 830.
 HEILMANN, P. 689.
 HEIM, G. 849, 864.
 HEIM, H. 689.
 HEIMANN, PAULINE 392, 754, 775.
 HEIMANN-TROSIEN, ANNE-MARIE 422, 456, 457, 489, 891, 934.
 HEIMBURGER 449, 463, 489.
 HEINDL, A. 422.
 HEINECKE 229, 231.
 HEINEMANN 825.
 HEINEN, WILHELM 759, 763, 775.
 HEINER, LAJOS 353, 357, 398, 422.
 HEINRICHSORFF, P. 649, 652, 653, 654, 689, 709.
 HEINZ, R. 660, 689.
 HEINZELMANN, A. 17, 95.
 HEISTER 132.
 HEITZ 573, 590, 598.
 HEKS, M. 647, 689.
 HELBIG 964.
 HELFER 462, 489.
 HELLER 166, 214, 363, 617, 618, 622, 623, 624, 625, 626, 632, 637, 702, 757, 919, 942, 976.
 HELLER, J. 95, 108, 689, 979.
 HELLER, O. 170, 422.
 HELLMER, ERNST 775.
 HELMANN, MAURICIO 342, 349, 422, 489.
 HELLPACH, W. 848, 861, 864.
 HENKE 690.
 HENLE 33.
 HENNEBERG, R. 355, 422, 655, 657, 659, 690, 749, 775, 859, 864.
 HENNINGSSEN 649, 690.
 HENOC 864.
 HENRY 278.
 HENZE, M. 717, 733.
 HENZLIK 734.
 HEPNER 403.
 HEPF 95.
 HERB 331.
 HERBECK, O. 133, 591, 598, HERBERT 747.
 HERCZ 937.
 HERDER, Th. 747, 775.
 HERET 328.
 HÉRICOURT 803, 834.
 HERLING, VICTOR 775.
 HERMAN 798, 831, 979.
 HERMANDEZ, R. A. 775.
 HERMANN 38, 95, 281, 325, 366, 372, 375, 378, 379, 383, 431, 456, 630, 690, 810, 826, 831, 982, 983.
 HERMANN, FRANZ 322.
 HERMANN, JOSEF 106, 186, 231.
 HERMANN, RENÉ 422.
 HERONIMUS, E. S. 690.
 HERRENSCHNEIDER-GUMPRICK, GRETE 170.
 HERRMANN 632, 656, 690.
 HERRMANN, EPHRAIM 775.
 HERROLD, RUSSEL 816, 831.
 HERSCHMANN 510.
 HERSCHMANN, F. 564.
 HERSMANN, H. 643.
 HERTOGHE 344.
 HERXHEIMER 144, 117, 130, 139, 484, 573, 605, 639, 645, 648, 649, 650, 653, 654, 690, 697, 700, 703, 738, 745, 775, 801, 815, 888, 911, 925, 934, 937.
 HERXHEIMER, G. 690.
 HERZ, OSKAR 363, 422.
 HERZFELD, E. 132, 170, 765, 775.
 HERZOG 651, 658, 659, 665, 671, 672, 673, 690.
 HERZOG, F. 322, 422, 690.
 HERZOG, G. 690.
 HESCHELES, S. 422.
 HESS 633.
 HESS, E. 690.
 HESS, FR. 598.
 HESSE 600, 690, 699, 728, 729, 731, 738, 757, 765, 775, 816, 819, 831, 858, 864, 898, 934.
 HESSE, W. 100.
 HETSCH 568.
 HEUBNER, O. 168, 568, 598, 752, 755, 756, 768, 856, 864.
 HEUCK, WILHELM 336, 422, 615, 622, 690, 736, 739, 740, 746, 758, 775, 820,
 L'HEUREUX 99.
 HEUSNER 575, 598.
 HEVESY, G. 255, 255, 320, 322.
 HEYDEN 85, 120.
 HEYLER 690.
 HEYMANN, KURT 398, 400, 422, 489, 598, 690, 791, 805, 829, 831, 836, 889, 934, 974, 979.
 HEYN, W. 617, 622, 623, 624, 626, 649, 690.
 HEYROVSKY 670.
 HEYROVSKY, H. 690.
 HEYROVSKY, J. 690.
 HIGHMANN 690, 933.
 HIGHMANS VAN DEN BERGH 640, 691.
 HIJMANS 691.
 HILDEBRANDT 640, 728, 757, 775.
 HILDEBRANDT, F. 734, 775.
 HILDEBRANDT, W. 690.
 HILGERMANN 809, 810, 831, 877, 896, 934.
 HILL 8, 13, 24, 103, 120, 125, 151, 175.
 HILL, CH. 258.
 HILL, CHARLES ALFRED 322.
 HILL, JUSTINA 322.
 HILLENBERG, E. 617, 622, 713.
 HINTZ 769, 852, 864.
 HIPPOKRATES 893.
 HIRSCH 95, 128, 577, 578, 631, 647, 651, 653, 655, 665, 739, 743, 765.
 HIRSCH, Aug. 686, 690.
 HIRSCH, ALFRED 736.
 HIRSCH, ALWIN 775.
 HIRSCH, C. 744, 775.
 HIRSCH, F. 690.
 HIRSCH, G. 170.
 HIRSCH, H. 761, 954, 957.
 HIRSCH, HANS 979.
 HIRSCH, HUGO 780.
 HIRSCH, MAX 775.
 HIRSCH, T. 690.
 HIRSCHBERG, JULIUS 168, 917.
 HIRSCHFELD 473, 485, 674.
 HIRSCHL 857, 864.
 HIS, W. 857, 864.
 HOBERT 859, 864.
 HOEFER 937.
 HOEFLER, EDMUND 775.
 HOEHNEL 95.
 HOEPFNER, Th. 769, 775.
 HOESCH, O. 643, 678.
 HOFERT 197.
 HOFF, HANS 775, 822, 831.
 HOFFERT, E. 614, 690.
 HOFFMANN 95, 108, 156, 309, 335, 339, 360, 367, 368, 398, 404, 489, 490, 542, 580, 590, 599, 608, 627, 646, 649, 656, 691, 743, 746, 758, 806, 821, 829, 831, 870, 888, 914, 916, 934, 937, 943, 972.
 HOFFMANN, A. 95, 655, 667, 690, 758, 775.
 HOFFMANN, C. A. 617, 690, 838, 851, 856, 864.
 HOFFMANN, E. 110, 200, 209, 231, 335, 569, 598, 615, 629, 632, 633, 646, 740, 741, 742, 744, 809, 817, 819, 831, 842, 852, 864, 882, 896, 897, 900, 901, 903, 911, 912, 915, 916, 923, 930, 971.
 HOFFMANN, ERICH 166, 350, 374, 378, 387, 422, 423, 619, 622, 623, 625, 626, 628, 690, 691, 979.
 HOFFMANN, EDM. 422.
 HOFFMANN, F. A. 843, 862, 865.
 HOFFMANN, H. 776.

- HOFFMANN, K. A. 785.
 HOFFMANN, K. F. 139, 172.
 HOFMANN 386, 489, 623, 637, 657, 668, 691, 913, 937.
 HOFMANN, A. 636, 691.
 HOFMANN, A. W. 785, 831.
 HOFMANN, E. 166, 176.
 HOFMANN, EDM. 110, 369, 423, 613, 617, 624, 625, 634, 655, 666, 691.
 HOFMANN, F. B. 671, 691.
 HOFMANN, K. A. 717, 733, 831.
 HOFMEISTER 718.
 HOFSTADT 95.
 HÖGLER 642.
 HÖGLUND, G. 647, 649, 691.
 HOHAUS 599.
 HÖHNE 95, 125, 162, 168, 739, 775.
 HOHORST, W. 640, 714, 926, 939.
 HOKE, E. 660, 691.
 HOLL 940.
 HOLLAND, WILHELM 423, 637, 691.
 HOLLÄNDER, ALFRED 342, 423, 489, 565, 569, 708.
 HOLLARD, A. 322.
 HOLLER, GOTTFRIED 725, 734, 754, 775.
 HOLM, KURT 758, 759, 775.
 HOLMES, J. 151 169, 437.
 HOLMS 759.
 HOLZAMER 454, 465, 489.
 HOLZHÄUSER 599.
 HOMER 749.
 HOOPER, CH. 691.
 HOOS 757.
 HOPFFORD 782.
 HOPKINS 248, 250, 251, 489, 560.
 HOPKINS, F. G. 568,
 HOPKINS, J. G. 322, 423.
 HOPPE 573, 574, 602, 934.
 HOPPE-SEYLER, G. 644, 691, 775.
 HORGAN, M. J. 166.
 HÖRLEIN 506.
 HORN 177, 824, 831.
 HORSTMANN 344, 982.
 HORTA 293.
 HORTETOUF 124.
 HÖSCH 637, 641, 643, 649, 690.
 HOUDART 443, 445, 485.
 HOULST 977.
 HOWARD 150.
 HOWARD, A. 175.
 HOWARD, C. ROBERT 775.
 HOWARD, H. 766.
 HOWARDS, JOHN 185.
 HTANO 787.
 HÜBENER 691.
 HUBER 343, 642.
 HUBER, JULIEN 423.
 HUBER, O. 650, 691.
 HUBERT 157, 176, 346, 421, 747, 774, 775.
 HÜBNER 392, 635, 638, 645, 647, 648, 691, 813, 817, 829, 831, 897, 923, 929, 934, 940.
 HÜBSCHMANN, KARL 197, 231, 423, 614, 691.
 HUCHARD, G. L. 281, 299, 322, 423, 442, 489, 748.
 HUDE 449, 475, 485.
 HUDELO, M. 366, 423, 442, 450, 452, 453, 454, 461 462, 463, 464, 469, 489, 491, 622, 627, 691, 937.
 HUERRE 322. 404.
 HUET, LEON 423, 479, 489.
 HUFELAND 920.
 HÜFLER 599.
 HUFNER 723.
 HÜGEL 786, 788, 831, 835, 943, 960.
 HUGH, YOUNG 322.
 HUGHES 724, 735.
 HUGHMANN 879.
 HÜLST, J. P. L. 655, 660, 666, 691.
 HUMBOLDT 282.
 HUNDESHAGEN 554, 568.
 HUNDT, MAGNUS 183.
 HUNT, R. 718, 733, 752.
 HUNTER 186, 187, 942.
 HUNTER, CH. 53.
 HUNTER, CHRISTIAN 125, 170.
 HUNTER, JOHN 185.
 HUNTINGTON, W. 691.
 HÜSGEN 8, 16, 18, 31, 44.
 HÜSGEN, A. 30, 95.
 HUSLER 900, 940.
 HUTCHINSON 159, 639, 904.
 HUTTEN, ULRICH VON 105, 106, 166, 181, 182, 796.
 HUTTON 93, 104, 116, 151, 168, 169, 174.
 HUYSMANS VAN DEN BERGH 925.
 HUZAR, W. 744, 775.
 HUZELLA, TH. 649, 652, 691.
 HYMANN, A. S. 649, 692.
 IBUKI, TSUKIO 734.
 ICKERT, F. 692.
 IERSHEIMER 745, 776, 844, 865.
 ILTANO 835.
 INADA 726, 748.
 INOUE, S. 692.
 IONESCO 247.
 IRELAND, R. A. 175.
 IRIMONNOIN 246, 328.
 IRRGANG 739, 777.
 IRVINE 937.
 IRVING 171.
 ISAAC 692, 776.
 ISAAC-GEORGES 422.
 ISAAK 765.
 ISAAK-KRIEGER 744.
 ISAAK-KRIEGER, KARL 776.
 ISCH-WALL 669, 714.
 ISCHEWSKI 95.
 ISENBURG, A. 94.
 ISHIBAGASE 787, 835.
 ISHIDO, B. 859, 865.
 ISHIL, J. 435.
 ISHIKAWA, Y. 328.
 ISHIMARU, H. 423.
 ISMAIL, SADE 641, 692.
 ISNARD, E. 322, 424.
 ISSEL, E. 599, 637, 649, 692.
 ISTVAN, BIRO 322.
 ITO, P. 662, 686.
 ITALIE, E. J. VAN 568.
 IVANITESCU 3.
 IVANNON 489.
 IVERSEN 574, 576, 599, 645.
 IWANOW 794, 832.
 IWASCHENZOW, G. 692.
 IZAR, G. 95.
 JABLONOWSKY, G. 229, 231.
 JACKSON, D. E. 104, 884, 938.
 JACOB 318, 324, 354, 400, 484, 655, 658, 860, 925.
 JACOB, A. 692.
 JACOB, F. M. 320, 412.
 JACOBI, WALTER 775, 816, 831, 893, 938.
 JACOBS, W. A. 514, 555, 568.
 JACOBSEN, H. 692.
 JACOBSON, F. 565, 568, 628, 629, 630, 631, 644, 647, 692, 925, 940.
 JACOBSTHAL 875, 877.
 JACOBY 130, 170, 625.
 JACOBY, F. 692.
 JACOBY, H. 642, 692.
 JACQUET 4, 172, 736.
 JACQUIN 229.
 JACQUOT 169.
 JADASSOHN, J. 59, 61, 63, 65, 95, 104, 111, 139, 140, 166, 172, 193, 231, 396, 413, 423, 444, 468, 481, 489, 610, 613, 614, 615, 617, 619, 620, 621, 622, 625, 626, 627, 628, 632, 648, 649, 656, 676, 692, 712, 723, 740, 741, 744, 758, 763, 775, 792, 872, 880, 887, 892, 908, 917, 926, 928, 931, 933, 934, 938, 940, 941, 965, 967, 979.
 JAENKE 489.
 JAENECKE, E. 95.
 JAENICKE 617.
 JAERISCH 587, 599.
 JAFFÉ 175, 264, 265, 317, 489, 606, 608, 653, 654, 656, 657, 659, 668.
 JAFFÉ, J. 690, 691.
 JAFFÉ, RUDOLF 322.
 JAFFEN 599.

- JAGIĆ, N. 674, 692, 757, 775, 819, 826, 831.
 JÄHNCKE, GUSTAV 279, 322, 423, 692.
 JAHNEL 821, 822, 831, 836, 843, 867, 870, 894, 896, 929, 936, 940.
 JÄHNKE 463, 692.
 JAHR, J. 647, 700.
 JAKIMOFF 599.
 JAKOB 355, 382, 667, 865.
 JAKOBI 692.
 JAKOBSONN, F. 662, 688, 940.
 JAKOBSTHAL 606, 708, 933.
 JAKOWIEW 803, 835.
 JALOUSTRE 305, 308, 323, 419, 453, 487.
 JALOUSTRE, L. 321, 323, 325.
 JALOUSTRE, P. 429.
 JAMADA 835.
 JAMANOUCHI 871.
 JAMIN 697.
 JANSEN, W. H. 751, 775.
 JANSON, ADOLF 740, 776.
 JAQUET, L. 95, 740, 776, 809, 831.
 JARECKI, M. 669, 670, 692.
 JARISCH 114, 130, 484, 645, 703, 815, 817, 831, 897.
 JARMER, HARRY L. 415.
 JASTROW 758, 776.
 JATOU, E. 420.
 JAULIN 323, 489.
 JAUREGUI 805, 806, 831, 895, 934.
 JAUREGUY 489.
 JAUSION 390, 982.
 JEANSELME 278, 279, 281, 293, 301, 315, 323, 338, 339, 340, 341, 345, 373, 423, 454, 479, 489, 692, 848.
 JEANSELME, A. 323.
 JEANSELME, E. 323, 624, 692, 865.
 JÉGAT, Y. 421.
 JEGLER, A. 719.
 JELTZINSKI 807, 831.
 JENKINS, C. E. 95.
 JENSEN 645, 692.
 JERGIN, M. 425.
 JERSILD, O. 649, 655, 692.
 JESIONEK 172, 573, 600, 739, 758, 852, 865, 897, 912, 913, 916, 938.
 JESS, FR. 725, 734.
 JESSNER 120, 172, 619, 627, 758, 776, 938, 940.
 JESSNER, MAX 423, 692, 776, 930.
 JESSNER, S. 599.
 JMELIK, J. 423.
 JOACHIM, GEORG 765, 776.
 JOACHIMOGLU, G. 95.
 JOACHIMOWITZ 797, 831.
 JOANNIDÉS, N. 692.
 JOANNON, P. 323, 423.
 JOBLING, JAMES W. 720, 733, 776.
 JOCHMANN 769, 776.
 JOHN, A. 96, 883, 938.
 JOHNE 907.
 JOHNSOHN, J. M. 532, 551, 553, 564, 570.
 JOLIVET, L. 359, 413.
 JOLLES 95, 229, 231.
 JOLTRAIN 599, 692.
 JONES 25.
 JONES, E. R. 95.
 JONES, R. L. 171.
 JONESCU, M. 323.
 JORDAN, ARTHUR 90, 162, 176, 423, 655, 693.
 JOSEF 195.
 JOSEPH 172, 365, 367, 599, 640, 938.
 JOSEPH, A. 123, 168.
 JOSEPH, MAX 423, 434, 434, 693, 776.
 DON JOSEPH 606.
 JOSEPHSON 613, 684.
 JOSEPHSOHN 733.
 JOSSET, J. 93.
 JOSSMANN 826, 837.
 JOST 582, 597.
 JOUNG, H. 979.
 JOURDAIN, ANTOINE 186.
 JUARROS, CÉSAR 351, 424.
 JUCKUFF 95.
 JUDOWITSCH 637, 693.
 JUGELT 444, 490.
 JUKALIS 395, 982.
 JULIUSBERG, FRITZ 15, 16, 20, 30, 34, 38, 46, 95, 115, 168, 200, 231, 236, 243, 259, 424, 441.
 JULLIEN, L. 61, 95, 107, 109, 127, 129, 130, 132, 140, 141, 170, 172.
 JUNG 17, 45, 91, 101.
 JUNGBLUT, C. W. 629, 693.
 JUNGBLUT, CL. W. 561, 568.
 JUNGELL 720, 733.
 JUNGSMANN 849, 865, 922, 938.
 JUNKER, F. 765, 776.
 JÜRGENSEN 865.
 JUSSIEU 194.
 JUSTER, E. 611, 677, 693.
 JUSTUS, J. 95, 102, 719, 733, 776.
 KACHE 599.
 KÄCKELL 599.
 KÄDING 626, 669, 693.
 KADISCH, E. 240, 323, 371, 424, 982.
 KADNAI, R. 977.
 KAEMMERER 759.
 KAFKA 877.
 KAGAWA, T. 424.
 KAGELMANN, H. 693.
 KAHANE 793, 832.
 KAHLER 35, 95.
 KÄHLER, H. 642, 693.
 KAHLMANN 386.
 KAHN 132, 466, 631.
 KAHN, E. 693.
 KAHN, M. 707.
 KAHN, R. H. 732, 734.
 KAISER, H. 635, 693.
 KALASCHNIKOFF 843, 865.
 KALB 738.
 KALBERLAH, F. 521, 551, 554, 568.
 KALL, K. 599, 619, 625, 630, 693, 742.
 KALLMANN, CURT 139, 358, 369, 424, 451, 453, 490.
 KALLOS, J. 761, 776.
 KAMANIN 132, 170.
 KAMATA 768, 776.
 KAMBAYASHI, T. 693.
 KÄMMERER 776.
 KANCYSKI 340.
 KANITZ, H. 713.
 KANNENGIESSER 614, 622, 655, 666, 693.
 KANNGIESSER 599.
 KANO, H. 416.
 KAPFF 805, 832.
 KAPLUN, B. 608, 693.
 KARELL 112.
 KAREWSKI 744.
 KARL 820, 824, 827.
 KARNOSH 836.
 KAROWSKI 738.
 KARPOW 95.
 KARRER 331, 417, 518, 533, 567, 787, 788, 830.
 KARSHNER, ROLLA G. 714.
 KARTAMISCHEW, A. 565, 568, 647, 693.
 KARWOWSKI 95.
 KASCHIWABARA 721.
 KASSAI 95.
 KATSUVA 231.
 KATZ, TH. 599, 693.
 KATZENBOGEN, S. 279, 323, 424, 934.
 KATZENSTEIN, JOS. 150, 576, 599.
 KAUCZYNSKI 424, 490.
 KAUDERS, O. 814, 824, 827, 829, 830, 831, 832.
 KAUFMANN, E. 226, 229, 231, 599, 797, 832.
 KAUFMANN-WOLF, MARIE 172.
 KAURECK 832.
 KAUSCH, W. 587, 599, 642, 650, 691.
 MC. KAY 677.
 KAYELMANN 634.
 KAYER 760.
 KAZNELSON, P. 671, 693.
 KEANE 170.
 KEBLER 95.
 KEDROW, G. J. 424, 744, 776.
 KEESER, E. 562, 568.

- KEIDEL, A. 671, 673, 701.
 KELLER, PH. 577, 578, 611, 631, 693.
 KELLERMANN, A. 610, 761, 776.
 KELLING 693.
 KÉMERI, D. 643, 693.
 KEMP 248.
 KENEDY, D. 611, 693.
 MAC KENZIE 636, 643, 680.
 KEPINOW 721, 733.
 KERL, W. 377, 489, 590, 596, 599, 604, 618, 646, 655, 664, 666, 667, 668, 677, 693, 821, 826, 910, 938.
 KERNER 442.
 KERSTEN, H. E. 599, 693.
 KESTNER 718, 859, 865.
 KETTRON, L. W. 701.
 KEUTSCH, K. 727.
 KEY 599.
 KEYSER 161.
 KIDA, T. 693, 783, 835.
 KIDAY, H. 769.
 KIDD 95.
 KIEHNE 599.
 KIKUTH 823.
 KILDUFFE, R. A. 176.
 KIMURA 644, 693.
 KING 525.
 KIONKA, H. 661, 693, 963, 979.
 KIRCH, A. 640, 642, 647, 648, 650, 693.
 KIRCHER, A. 527, 528, 535, 536, 568, 578, 631, 693.
 KIRCHHOFF 9, 631, 683.
 KIRCHNER 830.
 KIRSCHBAUM 820, 822, 826, 833, 836, 895.
 KIRSCHGÄSSER 95.
 KIRSCHNER 824.
 KIRSTEIN, F. 694.
 KIRSTEN 121.
 KISCH, F. 840, 852, 856, 863, 865, 866.
 KISLITCHENKO, L. 107, 398, 424, 789, 836.
 KISS, PAUL v. 438, 497.
 KISSMEYER, ARNE 2, 97, 424, 490, 694, 971, 979.
 KISTJAKOVSKI 476, 497.
 KITAJI, H. 776.
 KITAU 769.
 KIUCHI, M. 693.
 KJELDSSEN, 341, 412.
 KLAAR 617, 634, 635, 813, 832.
 KLAAR, J. 622, 694.
 KLAAR, S. 625.
 KLAFTEN, E. 359, 424.
 KLAGES, A. 95.
 KLARE 442, 444, 445, 451, 489.
 KLARENBECK 247.
 KLAUDER, JOSEPH V. 248, 249, 251, 260, 323, 324, 390, 424, 456, 491, 694, 707.
 KLAUSNER, E. 96, 170, 606, 628, 629, 636, 639, 640, 694, 776, 808, 836.
 KLEEBERG, L. 152, 174, 614, 619, 623, 639, 640, 642, 645, 694.
 KLEEFELD 357, 424.
 KLEIN, K. 174, 348, 694.
 KLEINSCHMIDT, L. 635, 694, 813, 832, 842, 858, 865, 940.
 KLEITMANN, NATHANAEI 100, 101.
 KLEMPERER 739, 742, 766, 776.
 KLEPPER 758, 776.
 KLEWITZ, F. 611, 656, 694.
 KLIEN 96.
 KLIENEBERGER, C. 36, 96, 655, 694.
 KLINGELHÖFFER 177.
 KLINGMÜLLER, V. 172, 615, 694, 758, 776.
 KLINK 35, 96.
 KLIPPSTEIN, S. 599, 694.
 KLOEPPPEL, F. W. 599, 641, 694, 926.
 KLÖPFER 170.
 KLÖPPEL 645, 925, 940.
 KLOPSTOCK, E. 643, 694.
 KLOSE 732, 734.
 KLOTZ 96.
 KLUMPKKE, A. 61, 91.
 KNAPE, W. 660, 661, 662, 706.
 KNAPPE 607.
 KNAUER 584, 599.
 KNAUER 705.
 KNEBEL, M. 599.
 KNIEPF 761, 776.
 KNIPPING 865.
 KNOLL 130.
 KNOPF 606.
 KNOPP 625.
 KNORR 538.
 KNUDSEN, MARTIN 38, 96.
 KOBER, PHILIPP 292, 293, 328, 525, 526, 531, 568.
 KOBERT, R. 113, 162, 192, 209, 214, 231, 424, 444, 796, 832.
 KOBERT-SIEBURG 832.
 KOBLIGK 424.
 KÖBNER 762, 776.
 KOCH, R. 954, 955.
 KOCHER, TH. 260, 752, 757.
 KOCHMANN, M. 661, 694, 789, 832.
 KOENIG, C. J. 776.
 KOENIGSBREG 472, 490.
 KOFLER, L. 796, 797, 798, 832, 836.
 KOGÉVNIKOV 482.
 KOGOJ, FR. 625, 694.
 KOGUTOWA, ANNA 96, 424.
 KOHAN, MARIE 92.
 KOHANE 456, 493.
 KOHANE, REGINA 430.
 KOHEN 354, 355, 406.
 KOHEN, A. MARIE 424.
 KOHEN, V. 424, 428.
 KOHLBACH 765, 776.
 KOHL-JAKIMOFF, NINA 599, 630, 715.
 KOHLENBERGER 361, 369, 370, 372, 384, 407, 430.
 KOHN 490.
 KOHNHEIM 640.
 KOHRS, TH. 655, 660, 694, 885, 886, 934.
 KOLLARITZ, J. 850, 865.
 KOLLE, W. 1, 5, 8, 12, 13, 20, 22, 96, 148, 170, 176, 239, 246, 248, 249, 251, 252, 314, 318, 323, 328, 331, 372, 374, 376, 380, 388, 406, 424, 499, 518, 521, 524, 526, 532, 533, 535, 537, 548, 551, 525, 553, 554, 555, 556, 564, 563, 569, 578, 592, 599, 612, 613, 631, 662, 664, 682, 690, 694, 714, 716, 788, 790, 792, 832, 871, 881, 887, 892, 901, 903, 907, 912, 918, 921, 923, 929, 930, 932, 939, 943, 966, 971, 972, 979.
 KOLLERT, V. 392, 424, 456, 457, 458, 490, 797, 798, 832.
 KOLLMANN 173, 803, 832.
 KOLLS, A. 691.
 KOLMER, JOHANN A. 8, 33, 96, 98, 101, 247, 606, 728, 734, 754, 776, 889.
 KOLOS 816, 834.
 KOMAYA, GINJI 323.
 KOMIYAMA, T. 261, 323.
 KOMORNICKI, AL. 175.
 KÖNDGEN 369, 892, 935, 982.
 KONEFFKE 113, 166.
 KONHEIM, W. 693.
 KÖNIGSTEIN 886.
 KONO 694.
 KONRAD 820, 821, 824, 825, 826, 836.
 KONRICH 949.
 KONRIED, A. 757, 776, 940.
 KONSTANTINUS AFRICANUS 105.
 KOPACZEWSKI 610, 612.
 KOPACZEWSKI, W. 694.
 KOPANARIS, PH. 553, 568.
 KOFF 599.
 KÖPP 120, 142, 173.
 KOPPEL, A. 619, 695.
 KORB, P. 776.
 KÖRNER, PAULA 175, 643, 694.
 KORN 776.
 KOROLKOFF, A. J. 749, 776.
 KORSAKOW 680, 705.
 KORSBJERG, A. 424.
 KORVONNE 229, 231.
 KOSCHIWABARA 733.
 KOSKINAS 819, 835.
 KÖSTER 919, 920.

- KÖTSCHAU 592.
 KOURILSKY 691.
 KOVÁCS, F. 695.
 KOWALSKI 794, 832.
 KOWARSHIK 859, 865.
 KOZEVNIKOW 490.
 KRAKAUER, PAUL 96, 625, 695, 930, 940.
 KRAKOWSKA, SOFIE 320, 414, 473, 484.
 KRÄMER, WM. H. 670, 695.
 KRANTZ, W. 560, 568, 809, 831.
 KRASSO, H. 642, 643, 684.
 KRATSCHMER 170.
 KRATZER, EDUARD 776, 815, 832.
 KRATTNER 767.
 KRATZEISEN, E. 251, 264, 269, 279, 281, 314, 325, 338, 339, 430, 452, 462, 463, 467, 493, 641, 650.
 KRAUL, L. 364, 424.
 KRAUS 226, 569, 613, 614, 637, 659, 695, 701, 706, 711, 713, 804, 832, 863, 926, 943.
 KRAUS, A. 695.
 KRAUS, FR. 695.
 KRAUS, H. 695.
 KRAUS R. 809.
 KRAUSE 643, 647, 738.
 KRAUSE, P. 643, 695.
 KRAUSS 597, 776.
 KRAUSS, B. 725.
 KRAUSS, R. 734.
 KREBS 561, 749, 847, 856.
 KREBS, G. 695.
 KREBS, WALTER 776, 865.
 KREFTING 911, 912, 913, 938.
 KREHL, L. 732, 733, 734, 757, 776.
 KREIBICH 4, 96, 610, 695, 738, 807, 809, 810, 832, 890.
 KREN, OTTO 132, 170, 695, 807, 832, 938.
 KRETSCHMAR 127, 921.
 KRETZMER, E. 424, 477, 478, 490, 575, 600, 699.
 KREYSSIG, F. 660, 695.
 KRIEGER, ISAAC 676, 692.
 KRIPKE 121.
 KRISTJANSEN, AAGE 633, 695.
 KRITSCHIEWSKY 561, 610, 612, 662, 750, 776, 839, 972.
 KRITSCHIEWSKI, J. L. 323, 568, 695, 979.
 KRITSCHIEWSKY, L. W. 662.
 KROEFF, MARIO 173.
 KROESL 889.
 KROGH, M. VON 8, 101.
 KRÖL, J. 695.
 KROMAYER 41, 91, 96, 120, 122, 156, 168, 572, 695.
 KRONBERGER, H. 612, 695.
 KRONFELD 35, 47, 51, 68, 71, 96, 143.
 KRONIG 776.
 KRÖNIG 763, 954.
 KROÓ, H. 568, 821, 872, 830, 973.
 KROPAT, K. 100.
 KROPP 358, 425.
 KRÖSING 637, 649, 695.
 KRÖSL 490, 792, 832, 935.
 KROTT, G. 615, 617, 622, 626, 630, 695, 813, 832.
 KRÜCKMANN 168.
 KRUG, H. 599.
 KRÜGER, R. 96, 626, 695.
 KRUPNIKOFF, D. P. 335, 425, 490.
 KRUSPE, MORITZ 666, 695, 932.
 KRZYSZTALOWICZ 881, 935.
 KUCZYNSKI 849, 865.
 KUERTHY 256.
 KUENEMANN 600, 697.
 KUHN 323.
 KÜHN 432, 765, 776.
 KÜLBS 490.
 KÜLZ 723, 734.
 KUMER, L. 614, 622, 695.
 KUNFI, R. 642, 695.
 KUNKEL 96, 226, 231, 329, 330, 425, 758, 776.
 KUPFFER 263, 265, 280.
 KURODA, T. 565, 568.
 KUROKOWNA 935.
 KÜRTHY, L. 260, 261, 262, 269, 275, 281, 283, 309, 310, 323, 372, 391.
 KÜRTHY-MÜLLER 982.
 KURZ 445, 448, 490, 495.
 KUSCYNKI 649, 695.
 KUSSMAUL, ADOLF 34, 96, 115, 189, 195, 210, 214, 217, 230, 231.
 KÜSTNER 628.
 KÜTNER 96, 124, 168.
 KÜTTNER 719.
 KÜTTNER, H. 733.
 KÜTTNER, L. 637, 695.
 KUTZINSKI 813, 832.
 KUZNITZKY 352, 395, 469, 471, 490, 587, 599, 607, 609, 610, 613, 614, 632, 634, 635, 637, 813, 832, 982.
 KUZNITZKY, E. 695, 696.
 KYRIDES 94, 170.
 KYRLE, J. 157, 176, 618, 619, 635, 696, 738, 739, 741, 767, 776, 797, 798, 799, 812, 813, 815, 817, 818, 821, 826, 827, 828, 832, 836, 842, 863, 865, 870, 873, 876, 877, 878, 879, 886, 892, 893, 895, 904, 912, 915, 919, 920, 928, 933, 934, 935.
 LABAND 599.
 LABARRAQUE 165.
 LABASTIE 928, 940.
 LABAT 323.
 LABBÉ, M. 96.
 LABORDE, E. 308, 323.
 LABORIE 173.
 LACAPÈRE 107, 167, 252, 281, 293, 299, 301, 305, 311, 312, 315, 323, 334, 339, 340, 342, 347, 372, 373, 374, 376, 380, 384, 386, 397, 405, 406, 425, 443, 451, 469, 474, 475, 478, 490, 613, 696, 849, 865.
 LACROIX, A. 619, 634, 701, 705.
 LAFAY, L. 93, 96, 130, 138, 142, 143, 172, 173, 257, 281, 305, 323, 425, 478, 479, 763, 777.
 LAFORA, GONZALO 390, 425.
 LAGARDE 448.
 LAGNEAU, L. V. 195.
 LAJONS, G. 297.
 LAJOS, KAROLINY 705.
 LAJOUX, H. 76, 96.
 LAMBELING 834.
 LAMBLING, ANDRE 655, 696, 816.
 LAMPRECHT 152, 170.
 LANCELOTTI 805, 806, 831, 895, 934.
 LANCERAUX, E. 639, 694.
 LANCOVESCO, N. 714.
 LANDAU, A. 394, 425.
 LANDERGREEN 720.
 LANDERGREEN 733.
 LANDESMANN, A. 606, 696.
 LANDSBERG 96.
 LANDSBERGER, W. 500, 541, 568, 940.
 LANE, J. E. 96, 175.
 LANG, H. 768.
 LANG, M. 53, 80, 96, 124, 140, 141, 142, 143, 147, 148, 159, 165, 173, 628, 696, 763, 800, 812, 832, 933.
 LANGE 875.
 LANGE, H. 744.
 LANGEHANS 777.
 LANGER, ERICH 167, 197, 361, 362, 363, 377, 396, 425, 477, 490, 599, 614, 632, 642, 648, 649, 650, 652, 681, 687, 696, 771, 822, 836, 926, 935.
 LANGLEBERT 942.
 LANGNER, W. 634, 635, 696.
 LANGSTIEN, LEO 777.
 LANGWORTHY 638.
 LANNOS 170.
 LANZ, A. 218, 231, 758, 777.
 LAPORTE, C. E. 255, 323, 691.
 LAQUEUR 36, 843, 844, 845, 847.
 LAQUEUR, A. 96.
 LAQUEUR, E. 865.
 LAROCHE, GUY 425, 453, 490.
 LASCH 637, 638, 639, 797, 798, 799, 800, 802, 832, 935.

- LASCH, O. 696, 834.
 LASERSOHN, M. 634, 696.
 LASSERRE, J. 167, 659, 696.
 LASZ, D. J. 425.
 LASZLO, ED. 744, 777.
 LAUBOVA, M. 677.
 LAUBRY, CH. 347, 350, 425, 782,
 LAUDA, E. 696.
 LAUERBACH, FRITZ 368, 377, 398, 425.
 LAUGNER 813, 832.
 LAUNOY, L. 7, 8, 13, 22, 96.
 LAURENT 347, 474, 490, 610, 627, 637, 638, 647, 649.
 LAURENT, CH. 637, 696.
 LAURENT, GÉRARD 328.
 LAURENTIER, CH. 351, 696.
 LAVARAN, A. 540, 541, 568.
 LAVROV, A. 425.
 LAWRENCE, GREGOR 370.
 LAYSANE 765.
 LAZAREVI 97.
 LAZAREW 97.
 LEAN MC 757, 777.
 LÉARD 777.
 O'LEARY, PAUL A. 703.
 LEBEDEFF 329, 425.
 LEBERT 125, 143, 651, 696, 926.
 LEBEUF, F. 143, 464, 493, 670, 703.
 LEBLANC 602.
 LECCO, M. 97.
 LECLERC, H. 159, 177.
 LECONTE, M. 696.
 LEDER, G. 336, 342, 425, 673, 696.
 LEDERMANN, REINHOLD 119, 167, 173, 425, 614, 696, 805, 832, 852, 865, 938.
 LEE 103, 124.
 LEE, ARSDALE 97.
 LEE, D. C. 104.
 LEEDE 672.
 LEES, DAVID 328, 696.
 LEFMANN 575, 599.
 LEGENDRE 696.
 LÉGER 97, 253, 254, 279, 293, 373.
 LEGEWIE 461, 463, 490.
 LEGRAIN 414, 427.
 LEHMANN, K. B. 723, 734.
 LEHMANN, V. 97.
 LEHNDORFF, A. 748, 777.
 LEHNER 333, 337, 348, 351, 358, 367, 400, 466, 474, 490, 696, 973, 977.
 LEHNER, E. 979.
 LEHNER, IMRE 425, 633, 696.
 LEHNHOFF 631.
 LEHNHOFF-WYLD 532, 568, 696.
 LEIBHOLZ, E. 609, 696, 805, 832.
 LEIBKIND, M. 696.
 LEICHTENSTERN 142.
 LEIDI 938.
 LEINER, CARL 619, 696, 777.
 LEISMANN 8.
 LEISSNER, OTTO 336, 426, 462, 490, 793, 830.
 LEITE, EUGENIO ARÈA 252, 324.
 LEKISCH, EDMUND 170.
 LELOIR 140, 173.
 LELONG 175, 700.
 LEMAIRE 361, 710.
 LEMAY 305, 307, 321, 323, 451, 453, 478, 487.
 LEMAY, P. 323, 325, 426, 429.
 LEMESIC, M. 426.
 LEMESIE 490.
 LEMIERRE, A. 655, 696.
 LEMON, W. S. 637, 711.
 LENARTOWICZ, J. 647, 696, 822, 836.
 LENESIC 455.
 LENNARTZ, A. 426, 599.
 LENNECKER 777.
 LENNOFF 587, 600.
 LENOIR 97.
 LENORMAND 464, 492, 667 696.
 LENZ 885, 924, 935.
 LENZMANN 575, 584, 587, 592, 593, 747, 748, 777, 793, 832, 935.
 LENZMANN, P. 600.
 LENZMANN, RICHARD 167, 600.
 LEONARD 490, 559, 697.
 LEONARD, CLIFFORD S. 251, 281, 291, 295, 296, 297, 300, 301, 310, 311, 312, 323, 324, 570.
 LEPEHNE, G. 637, 642, 652, 697.
 LEPINAY 461, 462, 490, 696.
 LÉPINE, R. 229.
 LEPORE, MARIANO 426.
 LEQUIN 301.
 LEREBoullet, P. 361, 362, 426.
 LEREDDE, M. 14, 97, 130, 170, 470, 490, 592, 600, 610, 667, 669, 671, 697, 714, 879, 933, 938.
 LEREDDE, M. 697.
 LÉRI, ANDRÉ TZANK 365, 370, 448, 466, 490, 491, 697, 742.
 LERI, ANDRÉ 426.
 LÉRI, A. K. 697.
 LERRIN 747.
 LERSEY, P. 426.
 LESPINNE 673, 697.
 LESSER 6, 137, 173, 655, 740, 809, 813, 828, 832, 910, 911, 913, 933, 935, 938, 965, 972.
 LESSER, EDMUND 137, 167, 740, 865.
 LESSER, FRITZ 1, 108, 109, 167, 697, 738, 739, 755, 756, 777, 805, 873, 878, 883, 899, 902, 909, 912, 930, 936, 967, 973, 977, 978, 979.
 LESTOCQUAY, CH. 426.
 LETULLE 97, 444, 445, 447.
 LEUPOLD, F. 524, 526, 548, 554, 556, 568, 613, 631, 662, 664, 682, 690, 694, 897, 940.
 LEUWEN, VAN 927.
 LEUWER 588, 600.
 LEVADITI, C. 3, 6, 7, 8, 13, 22, 96, 107, 167, 233, 234, 235, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 242, 245, 246, 247, 248, 251, 257, 259, 260, 262, 263, 264, 265, 266, 269, 272, 275, 277, 278, 280, 281, 284, 285, 287, 288, 292, 293, 313, 314, 316, 324, 327, 328, 330, 331, 332, 333, 334, 340, 341, 342, 343, 350, 352, 353, 355, 364, 365, 370, 371, 372, 373, 374, 379, 387, 391, 397, 403, 405, 406, 426, 435, 442, 446, 447, 448, 452, 455, 457, 458, 484, 486, 488, 491, 492, 495, 496, 497, 515, 551, 555, 568, 569, 785, 786, 789, 790, 791, 830, 832, 836, 869, 871, 889, 891, 899, 935, 950, 958, 959, 969, 970, 971, 980, 982.
 LEVADITI, C. L. 977.
 LEVADITI, C. V. 328.
 LEVEN 697, 777, 801, 832, 910, 938.
 LEVI 97, 336, 338, 343, 360, 362, 491, 635, 813, 832, 930.
 LEVI, J. 426.
 LEVI, JULIUS 168.
 LEVI, LEONE 803.
 LEVI, S. 697.
 LEVIN 491.
 LEVIN, E. 697.
 LEVIN, OSKAR L. 426, 436.
 LEVINGER, ERNST 777.
 LEVY 97, 107, 244, 275, 277, 278, 279, 281, 282, 283, 304, 334, 361, 399, 459, 479, 489, 491, 600.
 LEVY-BING 3, 58, 93, 97, 131, 136, 137, 138, 172, 173, 317, 324, 427, 478, 491, 600, 697.
 LÉVY-BING, ALFRED 170.
 LÉVY, D. M. 427.
 LÉVY-FRANCKEL, A. 176, 491.
 LÉVY-FRÄNKEL 463.
 LÉVY, G. 427, 697.
 LÉVY, GEORGES 423.
 LÉVY-LENZ 170, 627, 644, 697.
 LEVY-METZGER 334.
 LEVY, M. 697.
 LEVY, SIEGFRIED 324, 427.
 LEWALD, G. 97, 278, 324, 329.
 LEWANDOWSKY 860, 938.
 LEWENGOOD, J. 122, 168.
 LEWENSTEIN, J. 427.

- LEWI 832.
 LEWIN 127, 329, 427, 644.
 LEWIN, C. 697, 725, 734.
 LEWIN, E. M. 631, 647, 697.
 LEWIN, G. 126, 127, 170, 197, 231.
 LEWIN, HANS 177.
 LEWIN, L. 231.
 LEWIS, PAUL 725, 734.
 LEWITT, M. 378, 427.
 LEWO 742.
 LEWY 271.
 LEXER 148, 173.
 LEYBERG 933.
 LEYDEN, E. 214, 232, 860, 865.
 LEYDEN, E. v. 845, 865.
 LIBERALIS, ANTONIUS 963.
 LICCIARDI 816, 832.
 LICHATSCHOFF 803, 832.
 LICHTENBERG, W. 458, 486, 491.
 LICOPPE 427, 451, 491.
 LIEB 97.
 LIEBEER 152.
 LIEBER 170.
 LIEBERMEISTER 639.
 LIEBMANN, E. 676, 697.
 LIEBMANN, L. 97.
 LIEBNER, E. 479, 491, 609, 697.
 LIEBRECHT 718.
 LIEBREICH, O. 119, 128, 168.
 LIEDEN 769.
 LIEK, K. 718, 734.
 LIEPMANN 643.
 LIER, W. 697.
 LIESE, W. 709, 963, 979.
 LIEVEN, A. 856, 865.
 LIFSCHITZ, SOPHIE 725, 734.
 LIMA, CARVALHO 332, 427.
 LIMA, JOSÉ CORDEIRO 427.
 LIMOUZI 323, 489.
 LINDAU, A. 697.
 LINDÉN 17, 68, 71, 97.
 LINDENBERG, ADOLPHO 427, 491.
 LINDENHEIM 167.
 LINDHARD 859, 864.
 LINDSTEDT, F. 637, 697.
 LINNÉ 784.
 LINOSSIER 466, 490, 614, 697.
 LINSER 55, 133, 610, 903.
 LINSER, PAUL 571, 599, 600, 603, 637, 641, 648, 667, 694, 698, 712.
 LINTZ 804, 830.
 LION 170.
 LIPMANN 649, 653.
 LIPMANN-WULF 698.
 LIPPERT, HANS 427.
 LIPPMANN, VON 97.
 LIPSCHÜTZ 777.
 LIPSCHÜTZ 622, 698, 767.
 LIPSCHÜTZ, B. 777.
 LIPSCHÜTZ, SOPHIE 777.
 LIPSKEROW, E. 692, 688.
 LIPSKEROW, G. 631.
 LIPSKEROW, J. 698.
 LIPSKEROW, J. B. 688.
 LISSAUER 655, 658, 665.
 LISSAUER, JOHN 777.
 LISSAUER, M. 698.
 LITTENSCHIED, FR. 97.
 LITTLE 362.
 LITTMANN 82, 90, 92, 168.
 LÖB 587, 600.
 LOCKEMANN 973, 979.
 LOEB 133, 150, 588, 666, 698, 742, 753, 754, 755, 756, 758, 777.
 LOEB, G. 777.
 LOEB, HEINRICH 170.
 LOEB, OSWALD 724, 725, 728, 734.
 LOEFFLER 600.
 LOEPER, M. 157, 344, 427.
 LOETZKY 777.
 LOEVENHART, A. S. 104, 570.
 LOEYV 40.
 LOEW 128.
 LOEWENBERG 695.
 LOEWENFELD 491.
 LOEWENHART 563.
 LOEWY 927.
 LOEWY, A. 698, 717, 847, 848, 865.
 LÖHE, H. 147, 173, 442, 443, 444, 446, 448, 449, 450, 456, 491, 656, 766, 777.
 LÖHLEIN 744.
 LOIANA, FANELLI DE 209.
 LOMBARDO, C. 33, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 97, 98, 173, 257, 281, 324, 806, 836.
 LOMHOLT, SVEND 1, 2, 15, 16, 18, 19, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 47, 48, 50, 53, 58, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 79, 87, 88, 97, 98, 115, 126, 136, 144, 154, 173, 176, 233, 241, 255, 256, 270, 271, 274, 275, 277, 278, 281, 287, 288, 289, 294, 297, 299, 301, 302, 305, 306, 308, 316, 320, 324, 350, 370, 373, 375, 376, 381, 382, 384, 442, 456, 491, 892, 935, 427, 698.
 LONCOPE, W. T. 698, 747, 777.
 LONGIN 176.
 LÓPEZ, MUËLLEDES FRANCISCO 427.
 LORENZEN, H. 617, 626, 698.
 LORTAT 354, 355, 400.
 LORTAT, J. 698.
 LORTAT, JACOB 427, 453, 455, 478, 491.
 LORTAT, L. 324.
 LOTSCH 587, 600.
 LOTTE 669, 698.
 LOTTERMOSER, A. 98.
 LOTTMANN, E. 656, 667, 668, 698.
 LOUSTE 176, 324, 400, 427, 479, 491, 669, 698, 777.
 LOUVEL 464, 494.
 LOUVRIER, JOSEPH 106, 167.
 LOUWS, W. J. 281, 324.
 LÖWE 649, 684.
 LÖWENBACH 133.
 LÖWENBERG, W. 611, 614, 622, 637, 643, 655, 676, 680, 692, 698.
 LÖWENFELD, W. 152, 170, 445, 815, 833, 930, 938.
 LÖWENSTEIN, W. 600.
 LÖWENTHAL 140, 173.
 LOWTZKY 753.
 LÖWY 661, 812, 833.
 LÖWY, A. 654.
 LÖWY, J. 865.
 LÖWY, R. 698.
 LUBARSCH 695, 701, 706, 711, 713.
 LUBARSCH, O. 637, 649, 695, 698.
 LUBE, F. 600, 636, 660, 698.
 LUBINOFF, N. 698.
 LUBLINSKI 765, 777.
 LUCCHETTI 131, 170, 610, 698.
 LUCHSINGER, MARTI MORI 329, 427.
 LUCK 386.
 LUCKASIEWICZ 63, 66, 98.
 LUCKE, BALDWIN 33, 96, 98, 324, 369, 427, 456, 491, 606, 728, 734, 776, 789, 833.
 LÜCKEN, E. v. 656, 698.
 LUCKENS, ROBERT 777.
 LUCKER 754.
 LUDA, GEORG 765, 777.
 LÜDEKE 150.
 LÜDERS, R. 765, 767, 777.
 LUDWIG 10, 16, 17, 20, 25, 26, 28, 30, 33, 101.
 LUDWIG, E. 98.
 LUDWIG, R. 92.
 LUER 588.
 LUFT, L. 765, 777.
 LUHME 809, 830.
 LUTHLEN, F. 155, 551, 600, 647, 660, 661, 664, 698, 767, 777, 813, 833.
 LUKASIEWICZ 127.
 LUMIÈRE 130.
 LUMME, GEORG 427, 444, 491, 934.
 LUNA, CALDERON 942.
 LUSANA 442.
 LUSTGARTEN 162.
 LUSTWERK, E. 767, 777.
 LUTZ, W. 428, 930, 940.
 LUY, P. 93, 167.
 LUZADDER 785, 833.
 LYONNET, B. 428.
 LYONSS, EDWARD 252, 328.

- MACALLUM, A. D. 529, 569.
MACHADO, ASTROGILDO 252, 324.
MACHTOU 174, 462, 463, 487.
MACKENNA, W. 782.
MACKENZIE, WALLIS R. L. 698.
MACKIC, WILLIAM 761, 777.
MACKINNEY 578, 603.
MACLAND 147.
MACLEAN, H. 698.
MACLEOD, J. CUNNING 93.
MADER 698.
MADERNA, C. 698.
MADON, VITTARIO FILIPPO 363, 428.
MAGEDA 551.
MAGGI, PAUL 362, 411.
MAGGIULI 478, 479, 491.
MAGNUS 39, 387, 470, 491.
MAGNUS-LEVY, A. 734.
MAGNUS-LEVY, B. 728.
MAHON 942.
MAISONNEUVE 942, 950, 951.
MAJERUS 728, 734.
MAJOCCHI, D. 463, 669, 698.
MAKAROFF, W. 652, 698.
MAKLER, K. S. 765, 775.
MAKLER, SARRA 777.
MAKRIS, G. 698.
MALACHOWSKI 725, 735, 758, 763, 780.
MALCOME, HARRY 648.
MALENGREAU, F. 257, 324.
MALHERBE 803, 833.
MALIVA, E. 394, 428, 841, 851, 852, 865.
MALKES, J. 98.
MALLAS, M. L. 655, 710.
MALMSTEN 840, 865.
MALONEY, EDWARD 104, 152, 175.
MALOSZ Y HALKIN 176.
MALPERT 942.
MALUSARDI, U. 335, 428, 491, 491.
MALY 97.
MANASSEIN 115, 777.
MANDEL, J. A. 527, 569.
MANIN, Y. 272, 278, 324, 328.
MANKOWSKI, AURELLI 429.
MANN, C. 656, 698.
MANNHEIMER, E. 98.
MANOLESCU 357, 428.
MANSON-BAHR, PHILIP 788, 833.
MANTEGAZZA 643, 676, 698.
MANTEUFEL, PAUL 20, 21, 98, 102, 171, 248, 328, 510, 569, 805, 836, 941, 943, 945, 948, 949, 952, 954, 956, 958, 963, 966, 969, 971, 975, 979, 980.
MANTOVANI, C. 428.
MARAÑON, G. 402, 428, 452, 475, 491.
MARASSI 464, 494.
MARBURG 661, 856, 857, 864.
MARCANTONI 765, 777.
MARCHAND, JOHN 170, 226, 653.
MARCHISIO 465, 492.
MARCHOUX 555, 569, 682.
MARCIOTTA, CARMELA 733, 734.
MARCOZZI, ALDO 257, 324, 428, 473, 492.
MARCUS, CARL 122, 147, 149, 154, 168, 175, 281, 324, 428, 492.
MARCUSE, E. 774.
MAREEL 673.
MARENBACH, W. 619, 698.
MARFAN 161, 361, 428.
MARGUÉS, BERTRAN 982.
MARIANI, G. 324, 405, 428, 472, 492, 698.
MARIE, A. 279, 325, 331, 350, 354, 355, 406, 428, 451, 471, 492, 849, 865, 982.
MARIK, S. 698.
MARIN AGRAMUNT, JESUS 279, 324, 357, 358, 428, 745.
MARIN, AMAT MANUEL 357, 428, 777.
MARINESCU 777.
MARION, R. 702.
MARIOTTI 175, 938.
MARJANKO, J. 425.
MARKERT, H. J. 600, 699.
MARKUS 492, 669.
MARKUSE, E. 740, 765.
MARLINGER, BERNHARDT 170, 699.
MARPLES, E. 633, 699.
MARQUÉS, BERTRAND 429.
MARRAS 400.
MARSCHALKO, TH. v. 155, 600, 636, 661, 664, 665, 699.
MARSHALL 120.
MARTELLI 473, 492.
MARTENSTEIN 739, 777, 778.
MARTI 329.
MARTIN 131, 170, 365, 471, 555, 600, 938, 953.
MARTIN, AIMÉ 131.
MARTIN, HANS 428, 431, 702.
MARTIN, J. F. 980.
MARTIN-JAKOBY 754.
MARTINEAU 127, 128, 170, 466, 492.
MARTINESCU 134, 170.
MARTINET 130, 367, 827, 836.
MARTINO, GIUSEPPE E. 244, 325, 428, 473, 492, 788, 833, 982.
MARTINOTTI, L. 98, 170, 336, 342, 428, 492, 938.
MARTINS, MOREIRA A. 260, 429.
MARTIUS, K. 605, 607, 699, 920, 940.
MÄRZ, F. 656, 698.
MASCHMANN 241, 404, 523, 524, 525, 527, 530, 559, 560.
MASCHMANN, ERNST 325, 429, 569, 699.
MASCHMANN, G. 403.
MASSA, NIKOLAUS 181, 942.
MASSACUTA, GENOESE 366.
MASSARO, E. 690.
MASSARY, JAQUES DE 343, 423.
MASSIA, G. 429, 431, 493, 607, 608, 702.
MASSINI 142.
MASSON 251, 313.
MASSON, GEORGE A. 325.
MASSON, L. 647, 699.
MASSOT, MARC 279, 325, 431.
MASTIN 96.
MASUCCI 330, 429.
MATESECU, EDM. 429.
MATHEU 785, 833.
MATHIAS, ANDREW 183, 185, 186, 195, 232.
MATKO 812, 833.
MATTA 152.
MATTAUSCHEK, E. 777, 814, 833, 865, 893, 927.
MATTENER 764.
MATTHES, M. 170, 637, 699, 844, 865.
MATTHIAS, FRANZ 394, 429.
MATTHIEU 751.
MATTHIOLUS 161, 163.
MATTO, CARLOS M. 175.
MATURANA, VARGAS C. 325, 388, 404, 429.
MATUSCHKA, J. 814, 815, 819, 824, 825, 826, 833, 836, 842, 864.
MATZDORFF, P. 666, 675, 699.
MATZENAUER, R. 120, 163, 168, 177, 175, 575, 600, 699, 758, 768, 778.
MATZOKIN 804, 805, 833.
MAUBERT, A. L. 325, 429.
MAUELSHAGEN 600.
MAURER 751, 778.
MAURIAC 639, 699, 843, 847, 852, 863, 863, 865.
MAURICE, FRANÇOIS 321.
MAUSS, TH. 705.
MAY, JOSÉ 325, 332, 345, 365, 367, 429, 454, 471, 492, 699.
MAYEDA, S. 555, 567.
MAYENÇON 98, 253, 261, 268, 278, 281, 320.
MAYER 98, 170, 256, 271, 281, 350, 587, 600, 938.
MAYER, A. 16, 98.
MAYER, EDMUND 649, 652, 699.
MAYER, FR. 759.
MAYER, H. 129, 749.
MAYER, HERM. 778.
MAYER, J. 754.
MAYER, M. 649.

- MAYER, R. L. 560, 569, 634, 685, 699.
 MAYER, TH. 765.
 MAYER, THEODOR 778.
 MAYNARD, E. P. 711.
 MAYOLY, G. 763, 778.
 MAYR, JULIUS K. 429, 461, 492, 494, 600, 617, 622, 625, 627, 699, 754, 778.
 MAYRHOFER 531.
 MAZNER 675.
 MAZZA 98, 803, 833.
 MAZZACUVA, G. 420.
 MEDERER 942.
 MEDICUS 98.
 MEDINA, BARRIO DE 492.
 MEERSOHN, J. S. 568.
 MEHRING 751, 765.
 MEIERSON 776.
 MEINCKE, H. 648, 699.
 MEINERL, P. A. 176.
 MEINICKE 798.
 MEIROWSKY, E. 167, 573, 575, 587, 592, 600, 607, 610, 699, 875, 910, 935.
 MEIROWSKY und LEVEN 938.
 MEISSEN 892.
 MEISSNER, H. 369, 569, 819, 833, 935, 982.
 MEMMESHEIMER, ALOIS 380, 600, 935, 982.
 MENDEL, FELIX 131, 175, 350, 794, 833.
 MENDES DA COSTA, S. 492, 568.
 MENDEZ DA COSTA, S. 429.
 MENDOLA, LA 492.
 MÉNÉTRIÉ 65, 98.
 MENGERT 600.
 MENSA, LA N. 765, 777.
 MENSCHEL 30, 44, 98.
 MENTBERGER, V. 98, 171, 173, 600, 607, 699, 922.
 MENZE, H. 865.
 MERA 778.
 MERCIER 613, 712.
 MERCK, E. 85, 569, 785, 831, 833.
 MERCY 749.
 MERENLENDER, J. 343, 355, 429, 451, 452, 492.
 MERGELSBERG, O. 176, 617, 699, 913, 937.
 MERGET 14, 34, 39, 98, 117, 122.
 MERIAN, LOUIS 658, 660, 666, 681.
 MERINESCU 768.
 MERING, J. v. 9, 98, 192, 214, 229, 232, 773.
 MERK 792, 817, 833, 889, 897, 935, 938.
 MERKLEN, PR. 669, 699.
 MERWISIN 405.
 MERZ, H. 959, 980.
 MESEKE, OTTO 325.
 MESNIL, DU 208, 232, 540, 541, 568.
 MESUE der Ältere 179.
 METSCHERSKY 744.
 METSCHNIKOFF, EL. 165, 803, 804, 833, 943, 950, 951, 952, 953, 954, 957, 961, 962, 966, 980.
 METZ, G. P. 630, 665, 633, 701, 702.
 METZGER, L. 107, 334, 356, 399, 427, 752, 764, 778, 982.
 METZNER 600.
 MEULENGRACHT 640, 699, 923.
 MEUNNESHEIMER, A. M. 672, 699.
 MEURER 723, 734.
 MEYER 226, 228, 260, 261, 268, 281, 322, 330, 411, 453, 614, 700, 809, 823, 833, 851, 865, 891.
 MEYER, ARMAND 319.
 MEYER, A. 710.
 MEYER-BISCH, E. 898, 935.
 MEYER, FEDOR 281.
 MEYER, FRIEDRICH 778.
 MEYER, G. 505, 569.
 MEYER, HANS H. 8, 35, 98.
 MEYER, HANS 204, 327, 329, 429, 865.
 MEYER, J. 600.
 MEYER, LUDWIG 150, 699, 893.
 MEYER, O. 673, 699.
 MEYER, S. 671, 699.
 MEYER, W. B. 638, 645, 647, 699.
 MEYERHOFF 912, 918, 937.
 MEYNET, S. 429.
 MGBROV 462, 498.
 MIALHE 7, 15, 98, 161.
 MIBELLI 173, 938.
 MICHAEL 639, 649, 651, 925.
 MICHAEL, J. C. 633, 700.
 MICHAEL, M. 700.
 MICHAELIS 186, 500, 507, 508, 510, 513, 514, 516, 517, 522, 565, 636, 645.
 MICHAELIS, A. 232, 500, 567, 569.
 MICHAELIS, L. 569, 700.
 MICHAELIS, P. 700.
 MICHALOWSKY 98.
 MICHAUX, JEAN 155, 176, 405, 419.
 MICHEL, LEO L. 167, 633, 700.
 MICHELE, DE 30, 98.
 MICHELI 639, 640, 700.
 MICKLEY 133, 171.
 MIDT, R. 738.
 MIELCARZEWICZ, LEO 167.
 MIENICKI, MARJAN 429.
 MIESSNER 555, 606.
 MIETENS 600.
 MIHALESCU 816, 835.
 MILGROM 922, 940.
 MILLAN, G. 98, 144, 150, 159, 173, 175, 177, 233, 250, 251, 281, 282, 293, 325, 332, 340, 341, 344, 391, 394, 403, 404, 429, 442, 444, 445, 446, 447, 451, 455, 459, 464, 468, 469, 474, 482, 492, 600, 608, 609, 610, 611, 614, 619, 630, 645, 649, 652, 656, 676, 700, 879, 889, 921, 926, 928, 938.
 MILLER 225, 548.
 MILLER, D. W. 570.
 MILLER, HIRAM E. 631, 700.
 MILLON 718.
 MILLS, CLAUDE 778.
 MINAMI, S. 613, 700.
 MINASSIAN, P. 429.
 MINKOWSKI 637, 652.
 MINKOWSKI, O. 700.
 MINKOWSKY 648.
 MIRONOVITSCH 34, 98.
 MIROVITCH 128, 171.
 MISCH, PETER 1, 233.
 MISKDJIAN 319, 415, 485.
 MITCHELL, J. H. 176, 633, 700.
 MITTERDORFER, AUREL 429.
 MJASSNIKOW 700.
 MLADEK, ARNOS 433.
 MOCK, FRANZ 176, 600, 747, 778.
 MOCNY 583, 600.
 MODL 600.
 MOGENA, H. G. 642, 700.
 MOHR, R. 700.
 MOLDOVAN, J. 622, 701, 911, 938.
 MOLESWORTH, E. H. 400, 429.
 MOLHANT 667, 701.
 MOLINÉRY 492, 852, 865, 866.
 MOLL, H. 605, 701.
 MOLL, LEOPOLD 176.
 MOLLARET 790.
 MÖLLER 39, 40, 136.
 MÖLLER, H. T. 100.
 MÖLLER, MAGNUS 17, 47, 66, 68, 71, 74, 75, 83, 84, 98, 147, 173.
 MÖLLER, N. L. 98.
 MOLNÁR 244, 455, 492.
 MOLNÁR, A. L. 325, 429.
 MOLNÁR, ELEK 429.
 MOMOSA, K. 435.
 MONDSCHEN 600.
 MONERET 329.
 MONGCARDINI 413.
 MONNERT 429.
 MONTESANO, VICENZO 353, 429.
 MONTESANTO, D. 636, 701.
 MONTGOMERY, DOUGLAS 778, 798, 800, 833.
 MONTI 141, 171, 173.
 MONTIGNY 18, 91, 167.
 MONTLAUR, H. 429, 478, 492.
 MONTPELLIER, J. 634, 705.
 MONTPELLIER, S. 619, 701.

- MOOIJ, P. DE 980.
 MOORE 13, 24, 103, 151, 175, 176, 638, 803, 833.
 MOORE, J. E. 175, 671, 673, 701.
 MOORE, W. C. 98, 103, 175.
 MOORHEAD, S. W. 712.
 MOOS 415, 430, 778.
 MOOSBACH, O. 842, 866.
 MORA 498.
 MORAES, CARDOSO J. A. 325, 430.
 MORATH 601, 938.
 MORAWETZ, GUSTAV 742, 778, 930.
 MORÉ NOGUER 492.
 MOREL, A. 701.
 MOREL, L. 430.
 MORELL, TH. 765, 778.
 MORELLE 973, 980.
 MORGAN, Z. 642, 686.
 MORGENROTH 793, 794, 833, 930.
 MORGENSTERN, E. 430.
 MORIATRY 195.
 MORIN, ALEXANDRE 344, 365, 417, 450, 469, 474, 475.
 MORITZ 587, 601.
 MORÓN, JOSÉ 430.
 MORPURGO, F. 669, 701.
 MORROW, HOWARD 167.
 MORSBACH, O. 635, 706, 813, 834, 940.
 MORY 329, 346, 430.
 MOSER 305, 618, 626.
 MOSES, FELIX 430.
 MOSKWIN 627, 701.
 MOSSE 649, 701.
 MOTTA 492.
 MOUKTAR, AKIL 743, 778.
 MOUNEYRAT, A. 133, 293, 520, 569.
 MOUQUIN 700.
 MOURA, COSTA GILBERTO 430.
 MOURADIAN 610.
 MOURIQUAND, G. 701.
 MOVIJ, P. DE 953.
 MOXTER 701.
 MOYA, PORTILLO 325.
 MRAČEK 109, 231.
 MRAES, F. 281, 313, 325.
 MRAS, FRITZ 314, 369, 386, 388, 430, 456, 457, 458, 493, 767, 778, 815, 816, 825, 833.
 MUCCI 816, 833.
 MUCH, H. 897, 933.
 MUCHA, V. 600, 601, 614, 615, 664, 698, 826, 833, 938, 701, 819.
 MUCK, O. 778.
 MUELLER, FRANZ 9.
 MÜHLE, K. 367, 430.
 MÜHLENS 820, 824, 825, 826, 833, 836.
 MÜHLING, A. 649, 650, 701.
 MÜHLPFORDT, H. 470, 493, 609, 610, 611, 631, 656, 665, 701, 972.
 MÜHSAM 738.
 MULDER 929.
 MÜLLER 8, 76, 78, 79, 98, 120, 127, 158, 171, 256, 262, 269, 281, 293, 309, 314, 331, 372, 444, 448, 452, 455, 462, 463, 465, 466, 467, 469, 471, 475, 476, 493, 577, 601, 643, 644, 656, 665, 667, 761, 810, 837, 862, 863, 934.
 MÜLLER-ASPEGREEN 938.
 MÜLLER, EDUARD 865.
 MÜLLER, ERICH 142, 173, 613, 701, 859, 862, 865.
 MÜLLER, E. F. 610, 630, 701, 706, 841, 865, 898.
 MÜLLER, FR. 98, 637, 643, 701, 747, 753, 754, 759, 848, 865.
 MÜLLER, F. v. 746, 747, 757, 778.
 MÜLLER, F. X. 171.
 MÜLLER, G. P. 701.
 MÜLLER, HANS 323.
 MÜLLER, HUGO 244, 248, 249, 251, 264, 279, 299, 317, 325, 329, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 351, 353, 354, 355, 359, 361, 363, 364, 365, 367, 369, 370, 372, 377, 384, 386, 400, 407, 430, 442, 460, 788, 833.
 MÜLLER, JULIUS 113, 638, 701, 773, 845, 864, 865, 866.
 MÜLLER, L. 844, 865.
 MÜLLER, L. R. 701.
 MÜLLER, M. 655, 657, 665, 701.
 MÜLLER, OTFRIED 726.
 MÜLLER, O. 748.
 MÜLLER, P. 765, 778.
 MÜLLER, P. 691.
 MÜLLER, R. 808, 812, 833, 836, 894, 896, 935.
 MÜLLER, V. 746.
 MULOT 498.
 MULZER 98, 138, 248, 249, 250, 326, 378, 542, 603, 652, 658, 659, 788, 801, 806, 807, 821, 822, 831, 833, 871, 872, 890, 896, 908, 910, 921, 933, 935, 938, 943, 943, 968.
 MULZER, PAUL 167, 173, 543, 569, 715, 835, 969, 980.
 MULZER, S. 460.
 MUNCK, JÖRGEN 256, 271, 290, 325, 453, 454, 455, 493, 743, 744, 778.
 MUNIZ 416.
 MUNCK, O. 759.
 MUNSON 702.
 MUNTER, FR. 459, 493, 702.
 MÜNZER, E. 727, 734.
 MURERO, G. 778.
 MURPHY, P. J. 186.
 MUSCHIETTI, ADOLFO A. 292, 322, 333, 343, 421, 488.
 MUSSER, J. H. 430.
 MUTERMILCH 350.
 MUTSCHLER 913, 936, 938.
 MUTSMANN, HANS 778.
 MYERS, C. N. 325, 493, 610, 627, 630, 633, 682, 688, 699, 701, 702, 706.
 MYREPSUS, NIKOLAUS 181.
 MYTTENAERE, F. DE 98, 171, 529, 569.
 NADAL 362, 982.
 NADEL, A. 107, 430, 449, 458, 472, 479, 493.
 NÄGELL, O. 430, 596, 614, 619, 674, 702, 758, 778, 901, 911.
 NAGEL, V. 367, 398, 430, 462, 479, 493, 601.
 NAGELSCHMIDT 5, 34, 35, 53, 98, 761, 778, 843, 859.
 NAGELSCHMIDT, F. 865.
 NAGER 749.
 NÄHER, H. 775.
 NAJDA 35.
 NAKAMURA 819, 833.
 NAKANO 808, 833.
 NANDER, NIELS 464, 493, 617, 622, 627, 702, 778, 813, 815, 833.
 NANTA, A. 654, 702.
 NAPIER 788, 830.
 NAPP 793, 833.
 NARA, CLAUDIO 430.
 NARATH 723.
 NARDELLI 631, 702.
 NARDI, GIONA 363, 431, 469, 479, 482, 493.
 NARET 734.
 NAST, O. 643, 702, 878, 933.
 NATHAN, E. 281, 322, 325, 336, 352, 365, 366, 368, 372, 375, 378, 379, 383, 431, 456, 465, 467, 471, 472, 493, 601, 614, 617, 618, 619, 649, 702, 911, 912, 938, 979, 982.
 NAUENBERG, W. 643, 698.
 NAUNYN 653.
 NAUWERK 605, 702.
 NAVA 359, 364.
 NAVARRO 249, 371, 405, 462, 493, 555.
 NAVARRO, MARTIN A. 325, 431, 493, 567, 568, 789, 832, 950, 979.
 NAVASSART, E. 629, 686.
 NEBÉCOURT 362, 982.
 NEDDERMEYER, A. 702.
 NÉEL, A. 699.
 NEGA, J. 17, 44, 98, 103.

- NEGENDANK, JOHANNA 153, 175, 892, 935.
 NEISSER, A. 2, 3, 5, 6, 7, 20, 21, 24, 50, 74, 94, 99, 108, 110, 120, 125, 133, 137, 140, 141, 142, 143, 146, 167, 168, 172, 173, 176, 197, 248, 628, 629, 636, 637, 665, 702, 736, 737, 757, 760, 787, 794, 795, 803, 804, 809, 810, 833, 851, 852, 862, 863, 865, 871, 874, 879, 880, 890, 895, 896, 907, 911, 918, 919, 931, 933, 942, 943, 951, 955, 956, 959, 960, 963, 975.
 NELKEN 601.
 NEMSER, M. H. 50, 51, 99.
 NENCKI 148.
 NESMEZANOW 100.
 NETTER 466.
 NEUBECK 99.
 NEUBER, EDUARD 4, 99, 325, 335, 338, 341, 353, 357, 431, 453, 466, 493, 809, 833, 881, 890, 935.
 NEUBERG 99, 752, 765, 848, 859, 863, 866.
 NEUBERG, C. 527; 569, 778, 865.
 NEUBERT 337.
 NEUBNER 244.
 NEUBURGER, J. 566, 569, 669, 673, 702.
 NEUDA 812, 833.
 NEUENDORF 367, 386, 453, 454, 462, 601, 606, 792, 833.
 NEUENDORFF, RICHARD 335, 336, 337, 431, 493, 606, 702.
 NEUFELD, F. 2, 99, 720, 733, 954, 955, 980.
 NEUGEBAUER 642, 765, 793, 833.
 NEUGEBAUER, H. 702.
 NEUGEBAUER, OSKAR 778.
 NEUMANN 99, 449, 493, 758, 801, 807, 812, 834.
 NEUMANN, ANT. 431.
 NEUMANN, ISIDOR 168.
 NEUMANN, J. 702, 928.
 NEUMARK, E. 949, 950, 962, 976.
 NEUMAYER, V. L. 606, 702.
 NEUSTADT, A. 655, 657, 665, 702.
 NICAUD, P. 637, 646, 702, 773.
 NICHOLS, H. J. 239, 943, 944, 945, 952, 953, 966, 968, 980.
 NICOLA 99.
 NICOLAS, J. G. 431, 464, 493, 607, 670, 702, 703.
 NICOLAU, L. 236, 237, 238, 240, 247, 263, 403, 404, 454, 456, 479, 480, 481, 482, 493, 785, 789, 790, 967, 980.
 NICOLAU, S. 265, 324, 325, 431, 426, 491, 832.
 NICOLLE 540, 541.
 NICOLS, HENRY 325, 977.
 NIEKAU, BRUNO 748, 778.
 NIKLAS 723.
 NIKOLAJEFF 719, 733.
 NIKOLSKI 703.
 NIKOLSKY 35, 99, 482, 498.
 NISSL 872.
 NOACK 209, 232.
 NOAH, G. 643, 698.
 NOBL, G. 601, 664, 703, 833.
 NOEGGERATH 573, 579, 584, 601, 778.
 NOEL, P. 613, 643, 685, 703.
 NOETHE 601.
 NOGUCHI 553, 808, 837, 877.
 NOGUER, MORÉ 431, 948.
 NOGUERA 474, 494.
 NOGUERA, JUAN 431.
 NOLTEN 622, 703.
 NOMACHI 787, 835.
 NONELL, J. 703.
 NONNE 740, 749, 778, 842, 847, 856, 865, 871, 872, 877, 879, 880, 885, 902, 918, 919, 933.
 NÖRDLINGER, A. 625, 703.
 NOTHHAAS 806, 807, 833.
 v. NOTTHAFFT 584, 601, 614, 765, 778, 790, 834, 880, 935, 959, 980.
 NOURNEY 804, 805, 807, 830, 834, 933.
 NOVACK, HARRY, J. 778.
 NOVER 386, 591, 601, 982.
 NULLE, M. 772.
 NÜRNBERGER 703.
 NUSSBAUM, O. 625, 703.
 NUSSBAUM, R. 703.
 NYBERG 625, 703.
 OBERLÄNDER 99, 120, 121.
 OBERMEYER 721, 733.
 OBERMILLER 660, 703.
 OBERNDORFER 746.
 OBERWARTH 778.
 OCKERBLAD, N. F. 633, 703.
 ODDO 607.
 ODDO, C. 703.
 ODDO, J. 703.
 ODERMATT 482.
 ODIER 329, 431.
 ODSTRČIL 162, 177.
 OECHSLIN 328.
 OEDEN, RAJKA 766.
 OELKER 99.
 OELZE, F. W. 10, 11, 99, 104, 153, 175, 260, 325, 390, 431, 591, 601, 688, 757, 765, 778, 817, 834, 852, 866, 910, 935.
 OELZE-REINBOLDT 601.
 OESTERLEN 188.
 OESTERLIN 99.
 OESTREICHER 127.
 OETTINGEN, W. F. v. 328.
 OETTINGER, A. 289, 316, 319, 704.
 OFFENBACHER 601.
 OIGGAARD, A. 778.
 OLES 703.
 OLESSOV 482, 494.
 OLIN, P. 816, 842, 834, 866.
 OLIVER 449, 498, 637, 703, 816, 834.
 OLMER 279, 373.
 OLMER, D. 325, 431.
 OLTRAMARE 431, 494, 637, 703, 909.
 OMNÉS, CARLOS J. 431.
 ONORATO, RAFFAELE 431, 494.
 ONSCHACK 91.
 OORDT, VAN 850, 866.
 OPPENHEIM 7, 8, 13, 20, 30, 35, 150, 615, 617, 619, 622, 623, 625, 626, 674, 701, 703, 801, 815, 834, 837, 889, 914, 924, 935, 938, 969, 970, 973, 974.
 OPPENHEIM, K. 11, 773.
 OPPENHEIM, KURT 91, 734, 770.
 OPPENHEIM, M. 99, 622, 738, 778, 913, 980.
 OPPENHEIM, MORITZ 167.
 OPPENHEIM, R. 727.
 OPPENHEIMER 903.
 OPPENHEIMER, C. 859, 866.
 OPPENHEIMER, K. 174.
 OPRESCU, N. 434, 768.
 OREČKIN 462, 498.
 OREL, H. 704.
 ORFILA 281, 325, 329, 432.
 ORLOV, P. 763, 779.
 ORMSBY, O. S. 601, 633, 704.
 ORO, A. 325, 432.
 OROL, ARIAS, CEFERINO 432.
 ORPHANIDES 779.
 ORTEGA 609, 704.
 ORTH 605, 704.
 ORTMANN 587, 601, 622, 704.
 ORTNER 757.
 OSBORNE, E. D. 756, 759, 762, 779.
 OSEKI MITSUHIRA 659, 704.
 OSTROMYSLENSKI, S. J. 662.
 OSTWALD, Wo. 718, 733, 815, 834.
 OSTWALD 152, 169.
 OSWALD 734, 752, 757, 779.
 OTERO, LOUIS M. 432, 494.
 OTIS WAR 928.
 OTT 765, 779.
 OTTENBERG, K. 642, 704.
 OTTER 667.
 ÖTTINGER 614.
 OTZ, VICTOR 765, 779.
 OURY, P. 468, 484, 673, 705.
 OVERBECK, ROBERT 7, 15, 20, 30, 34, 42, 44, 99, 115, 162, 188, 189, 190, 193, 195, 209, 212, 232.

- PAAL 128.
 PACELLA, G. 252, 313, 314, 494, 325.
 PACIFICO, A. 325.
 PADOVANI, SABATINO 432.
 PAIS, LUIGI 325, 432.
 PAL, J. 862, 866.
 PALAZZI 494.
 PALDROCK, A. 643, 704.
 PALMARIUS, JULIUS 183, 942.
 PALME, H. 18, 99.
 PALMER, A. 500, 569, 933.
 PALMIERI, RAFAELE 953, 980.
 PALTAUF 653.
 PALVARINI, A. 704.
 PANAS 131.
 PANETH 255.
 PANTOPPIDAN 935.
 PAPARMARKU 948, 952, 980.
 PAPANOGLOU, A. N. 432.
 PAPEGAALJ 429.
 PAPPENHEIMER 878, 933.
 PARACELUS 105, 183, 184, 185, 187, 188, 202, 790, 796.
 PARAF 611, 612, 710.
 PARANHOS, ULYSSES 432.
 PARDO CASTELLO, V. 432, 779.
 PARKER 124.
 PARNELL, R. J. G. 432.
 PARODI, N. 943.
 PARODI, U. 980.
 PAROUNAGIAN 704.
 PARREIRAS, HORTA 432.
 PARROT 362.
 PARTURIE 779.
 PASCHKIS 16, 33, 35, 68, 99, 102, 115, 124.
 PASCUAL 167.
 PASINI, A. 244, 326, 332, 333, 334, 335, 338, 339, 349, 358, 365, 367, 432, 445, 494, 806, 809, 834, 837.
 PATOIR, J. 214, 232, 928.
 PATZSCHKE, W. 334, 365, 432, 923, 938.
 PAUL 954.
 PAULI, Wo. 793, 834.
 PAULIAN, D. 351, 432.
 PAULSEN 803, 807 829.
 PAULUS VON AEGINA 179.
 PAUTRIER 250, 252, 281, 293, 313, 314, 315, 334, 368, 373, 386, 387, 393, 451, 494, 605, 619, 622, 779.
 PAUTRIER, L. 699.
 PAUTRIER, L. M. 326, 432, 704.
 PAUTRIER, Pr. L. 669.
 PAVLARINI 651.
 PAVLOVIC, R. A. 347, 432, 455.
 PAVLOVICZ 494.
 PAWLAS, TADEUSZ 337, 369, 387, 432, 462, 463, 494.
 PAWLOFF 639, 856, 866.
 PEARCE, LOUISE 24, 248, 326, 551, 555, 566, 737, 750, 871, 945, 952, 966.
 PEARSON, G. H. J. 709.
 PEARSON, JOHN 195.
 PECKER 390, 982.
 PEDICONI 938.
 PEEMÖLLER 859, 865.
 PÉGOT 852, 862, 866.
 PEHAM 359.
 PÉHU, M. 433.
 PEIGNAUX, J. 421.
 PELLACANI 355, 406, 722, 733, 983.
 PELLER, S. 664.
 PELLER 601, 703.
 PELLIER 61, 63, 64, 65, 66, 99
 PELLIZZARI 803, 834.
 PELON, F. H. 704, 848, 851, 852, 864, 866.
 PENFOLD 689.
 PENNETTI 494.
 PENTIMALLI 472, 494.
 PENTZOLD 722, 735.
 PENZOLDT 860.
 PERDELWITZ, PAUL 378, 434, 444, 453, 495.
 PEREZ, MANUEL 779.
 PERGOLA 748.
 PERICCIAOLI, P. 761, 779.
 PÉRIN 282, 442, 444, 445, 446, 451, 455, 492, 609, 676, 683, 700.
 PERKEL 351, 353, 487, 656, 704, 749, 773, 982.
 PERKINS, RALPH 252, 297, 328.
 PERNET 466, 496, 779.
 PÉRON 370, 426.
 PÉRRIN 262, 347.
 PERRIN, GABRIEL 433.
 PERRIN, MAURICE 326, 433.
 PERSKY 151, 174.
 PERSKY, ARTHUR M. 175.
 PERUTZ, ALFRED 738, 763, 779, 784, 797, 798, 799, 800, 802, 809, 810, 811, 812, 831, 832, 834, 843, 866, 935, 938.
 PÉRY 323.
 PESCHIC, S. 8, 96, 148.
 PESCI, L. 99.
 PESE, E. 363.
 PESENTI 433.
 PETALA 357, 428.
 PETER, GUSTAV 758, 779, 804, 822, 834.
 PETERMANN 649.
 PETERS 177, 326, 617, 625, 695, 713, 767, 804, 805, 834.
 PETERS, HELMUTH 779.
 PETERS, W. 704.
 PETERSEN 128, 260, 720, 724, 812, 834.
 PETERSEN, O. 171.
 PETERSEN, W. F. 735.
 PETERSEN, W. 733, 776.
 PETERSEN, v. 229, 232.
 PETGES 638, 647, 649, 677, 679, 691.
 PETIT-RADEL 807, 834.
 PETKOVICH-HALYETSKA, VERA 285, 326, 737, 779.
 PETRANICH 822, 837.
 PETRESCU, EUGEN T. 152, 175.
 PETRI, HOWARD 175.
 PETRINI DE GALATZ 834.
 PETROMSKI 812, 834.
 PETRONIUS 942.
 PETROSINO DI VITO, ANTONIO 433.
 PETTE 884, 885, 935, 938.
 PETTIT, A. 637.
 PEYER 668.
 PEYRE, E. 328.
 PEYRILHE 942.
 PEYRUS, JOSEPH 433.
 PEYSER 758, 779.
 PEZOLD, v. 601, 637, 649, 652, 704.
 PEZZALI, GIULIO 99.
 PEZZOLI 61, 99.
 PFANNENSTIL 451, 762, 770.
 PFAU, E. 258, 321.
 PFAUNDLER 888.
 PFISTER 794, 834.
 PFORTEN, v. D. 904.
 PHILIP, C. 623, 624, 625, 704.
 PHILIPPEAU 427, 491.
 PHILIPPSON LUIGI 120, 359, 433.
 PHISALIKS 612.
 PHLEPS 919.
 PHOTAKIS, B. A. 609, 610, 704.
 PICARD 899, 934, 970, 972, 974, 976, 978.
 PICCARDI 99, 479, 494, 803, 834.
 PICHLER, K. 650, 704.
 PICK 721, 733, 745, 779, 915, 935, 938.
 PICK, C. 866.
 PICK, E. 634, 704, 912.
 PICKARDT, E. 643, 704.
 PICON 99, 132, 171, 287, 293, 305, 326, 328, 479, 433, 494.
 PIELICKE 704.
 PIERANGELI 806, 834.
 PIERI 214.
 PIERKIEWICZ 433.
 PIERSOL, G. M. 642, 704.
 PIERSON, E. 674, 682.
 PIETKIEWICZ 450, 494.
 PIFFERD, HENRY G. 779.
 PILCZ, A. 814, 833, 834, 865 893, 927.
 PILEUR, LE 942.
 PILLON, M. 420, 429.
 PILON 608.
 PILSBURG 157.
 PINARD, MARCEL 326, 326, 361, 433, 464, 478, 479, 494, 705, 922, 923, 935, 938, 940.
 PINCHART, BERNHARD 350, 413.
 PINCTOR 181.

- PINCUS, FEILX 99, 229, 232, 433, 444, 494, 601, 608, 613, 619, 636, 637, 667, 669, 704, 712, 779, 805, 834, 875, 885, 889, 891, 912, 915, 935, 938, 980.
- PINCUSSEN, L. 848, 859, 863, 865, 866.
- PINCZOWER 99, 138.
- PINCZOWER, A. 173.
- PINGLER, G. 840, 845, 846, 866.
- PINI, GIOVANNI 779, 815, 834.
- PINNER 43, 99.
- PINTOR 845, 866.
- PIORKOWSKY, KARL 779, 962.
- PIRCH 323.
- PIRIG 601.
- PIRLIK 924, 940.
- PIRQUET, v. 840.
- PISTORIUS 704.
- PITOLESCU 153, 175.
- PITTINGER 99.
- PITTSBURG 176.
- PITZNER, M. 171.
- PIZZINI 765, 779.
- PLANNER 649, 738, 739, 767, 808, 809, 810, 815, 819, 833, 834, 837, 896, 935.
- PLANNER, H. 704, 776, 832, 834.
- PLANNER, R. 834.
- PLAUT, F. 132, 171, 248, 250, 326, 378, 573, 665, 704, 749, 779, 820, 821, 822, 834, 859, 865, 872, 885, 896, 929, 933, 940.
- PLEHN 644, 822, 834, 935.
- PLICQUE 704.
- PLÖGER 601, 765, 779.
- PLÖGER 494.
- PLÖSS 173.
- PLÖSS 152, 433.
- PLUCHON 532.
- PODESTA, G. B. 152, 175.
- POELCHEN 10.
- POGANY 335, 337, 444, 466, 489.
- POHL, JULIUS 161, 705, 717.
- POHLMANN, HANS 433, 464, 494.
- PÖHLMANN 765, 779.
- POIRET 255.
- POIRIER 353.
- POIROT, G. 321.
- POLACCO 601.
- POLAK, EMERICH 433.
- POLICARD, A. 701, 705.
- POLLAK 893, 933.
- POLLAK, E. 705.
- POLLAK, J. 876.
- POLLAND, R. 433, 605, 608, 609, 613, 705, 749, 758, 766, 779.
- POLLINI, FRANCESCO 801, 829.
- POLLIO 99.
- POLLITZER, H. 642, 705.
- POMARET 99, 100, 167, 247, 250, 252, 279, 293, 314, 327, 403, 451, 494, 591, 793, 830, 834.
- POMARET, M. 167, 323, 326, 423, 489, 692.
- POMARET, E. 436, 495.
- PÖNITZ 938.
- PONS, CEBRIAN 351.
- PONTOISSEAU, E. M. M. 779.
- PONTOISSEAU, E. M. M. 420, 463, 488, 637, 686.
- PONTOPPIDAN, B. 138, 173, 433, 596.
- POPE 768.
- POPOFF, L. 326, 335, 403, 413, 624, 692.
- POPOW, N. 660, 705.
- PORCELLI, R. 705.
- POROCZ, MOR. 326, 433.
- PORSCHÉ, F. O. 674, 678.
- PORTEN, VON DER 171, 938.
- PORTILLA, DELA 386, 391, 451, 452, 453, 471, 494, 982.
- PORTMANN, F. W. 369, 386, 452, 495, 983.
- PORTNER 606.
- POSADAS, NIN 281, 332, 333, 335, 336, 342, 348, 349, 365, 451, 455, 469, 471, 494.
- POSADAS, NIN J. 326, 431.
- POSCHACHER, ANTON 433.
- POSELOW, W. 705.
- POSELOW, W. jun.. 758, 779.
- POSSELT 638.
- POST, CH. D. 705.
- PÖTZL 659, 704.
- POUCHET 14, 34, 100.
- POUGET, EMILE 359, 433.
- POULARD 935.
- POULSON, E. 8, 35, 100.
- POWER, P. 633, 705.
- POPA, RADU C. 433.
- POYET 175.
- POZZI 256.
- PRADO, TAYLE E. 744, 779.
- PRAG 770.
- PRANTER, V. 577, 590, 601, 705, 888, 938.
- PRATER, FRIEDRICH 290, 326, 367, 376, 433, 495, 891.
- PRAUSNITZ 628.
- PRENTISS 730, 734.
- PRESKO 727, 734.
- PRESTON 151, 175.
- PREUSS 940.
- PRÉVAL, GUILBERT DE 942.
- PRICE, F. W. 747, 779.
- PRIEBATSCH 100.
- PRIESSNITZ 842, 845, 963, 980.
- PRIGGE 248, 328.
- PRINZ 799, 834.
- PROESCHER 791, 834.
- PROKSCH, J. K. 167, 182, 232, 789, 796, 834, 842, 864, 866.
- PRÜMERS 128, 161, 171.
- PRYM 668.
- PUBLICIG, E. 607, 705.
- PUCKNER, W. A. 326, 433.
- PULAWSKI, A. 433, 453, 495.
- PULAY, ERWIN 611, 705, 747, 780, 938.
- PULVERMACHER, L. 167, 387, 636, 637, 639, 645, 649, 701, 705, 925, 940.
- PÜRCKHAUER 152, 173, 624.
- PÜRCKHAUER, R. 705.
- PÜRCKHAUER, P. 649.
- PURVES, STEWARD 749, 780.
- PUSEY 883, 935.
- PYMAN 525.
- QUARELLI 639, 640, 700.
- QUENU 479, 480, 488.
- QUERBACH 834.
- QUERNER, E. 640, 684.
- QUÉRY 804.
- QUEYRAT, L. 147, 173, 380, 466, 495, 578, 592, 601, 665, 705, 787, 834, 952.
- QUINCKE 100, 137, 173, 609.
- QUINQUAUD 124.
- RAASCHOU, P. E. 17, 18, 19, 100.
- RABEAU 366, 793, 834.
- RABELLO, EDUARDO 433, 495.
- RABOW 762.
- RABREAU 437.
- RABU, POPA 355.
- RABUT, ROBERT 326, 366, 423, 433, 434, 450, 452, 453, 454, 461, 462, 463, 469, 478, 479, 489, 494, 622, 632, 673, 691, 705.
- RABUT und PINARD 326, 494.
- RABUT und QUEYRAT 705.
- RABUTEAU 329, 434.
- RACINOWSKI, ALBIN 434, 983.
- RADAELI, ALESSANDRO 244, 326, 335, 365, 434, 495.
- RADNAI 333, 337, 351, 367, 425, 474, 490, 858, 866, 973.
- RADO 622, 623, 624, 697.
- RADOT, FIERRE VALLEY 611, 712.
- RADOVCI, A. 434.
- RADSZWICKI 95.
- RAI SAHIB SITAL CHANDRA DUTT 714.
- RAIMONDI, C. 100.
- RAIZISS, GEORGE W. 8, 100, 101, 245, 247, 248, 249, 251, 314, 326, 495, 565, 569, 722, 734, 774.
- RAJKA, ÖDÖN 780, 858, 866.
- RAKOWSKI 148.
- RAKUSIN 100.
- RALL, ALFRED 232.

- RAMEL, E. 326, 434, 933.
 RAMOS, NICHOLAS 434.
 RAMSIN 788, 834.
 RAPOPORT, N. 705.
 RARIGUEZ, MOLINA 745.
 RASCH 801, 816, 834.
 RASCHIG, F. 520, 569.
 RASES 179, 180.
 RATHERBY 456, 495.
 RATHERY, J. 378, 434.
 RATIER 195.
 RATNER, OLGA 17, 100.
 RATZINOWSKI 368.
 RAU 800, 834.
 RAUBITSCHKEK 573.
 RAUCHIN 942.
 RAUCHMANN 762, 780.
 RAUFENSTRAUCH 816, 833.
 RAUL 362.
 RAUSCH, Z. 705.
 RAUSCHKOLB, J. E. 93, 104,
 151, 174, 643, 684.
 RAUSCHMANN 749.
 RAVASINI, CARLO 626, 705,
 761, 780.
 RAVAUT, P. 176, 434, 632, 649,
 705, 793, 834.
 RAVAUTI 816, 834.
 RAVÉ, W. 90, 121, 167.
 RAVEN 871, 933.
 RAW, N. 649, 705.
 RAYNAUD, M. 634, 702, 703,
 705.
 REBELLO 100.
 REBLAUB 91.
 RECKLINGHAUSEN 583.
 RECUPERO 801, 834.
 REDLICH, F. 705, 939.
 REESE 822, 834.
 REHDER 636, 638, 641, 645,
 925, 940.
 REHDER, H. 705.
 REICHE 213.
 REICHE, A. 232.
 REICHE, F. 642, 706.
 REICHENBÄCHER 336, 426,
 462, 490.
 REICHER, K. 434, 495.
 REIF, FR. 610, 655, 657, 664,
 665, 706.
 REIJST 723.
 REIJST-SCHEFFER 735.
 REILLY, S. 637, 686.
 REIMANN, F. 642, 706.
 REIMER 780.
 REINBOLDT 765.
 REINECKE 601.
 REINES, S. 601.
 REINHARDT, AD. 2, 99, 100, 611.
 REINHOLD 747, 780.
 REINKE 605.
 REINSCH 780.
 REISS 36, 100.
 REITER, HANS 326, 895, 907,
 935, 962.
 RÉMOND 100.
 RENAULD, ALEX 173, 260, 763,
 780.
 RENNEN, KARL 758, 780.
 RENTZ 357, 358, 434.
 RESCH, J. 761, 762, 852, 866,
 935.
 RESNIK 396, 495.
 RESNIK, B. 261.
 RESNIK, WILLIAM H. 326, 434.
 RESPIGHI 762, 780.
 RESTOUX 281, 293, 299, 301,
 305, 311, 315, 323, 490.
 RETZLAFF, K. 641, 706, 768,
 780.
 REUMONT, A. 852, 866.
 REUSS, A. VON 617, 622, 626,
 706.
 REYHER, P. 862, 866.
 REYN 762.
 REYNÈS 130, 171.
 REYNOLD 330, 434.
 RHEINBOLDT 780.
 RICCORDI 154, 174.
 RICHARD, CH. JACQUES 398,
 434, 495.
 RICHARDS, J. W. 100, 456.
 RICHE 434.
 RICHEL 320, 415, 803, 834.
 RICHON 334, 451, 464, 488,
 489, 421, 491.
 RICHOND, FRANCOIS 186, 421,
 488, 489.
 RICHTER 134, 171, 405, 434,
 651, 761, 780, 805, 836, 888,
 939.
 RICHTER, C. 602, 708.
 RICHTER, EDW. 85.
 RICHTER, ERICH 780.
 RICHTER, P. 105, 106, 168,
 171, 706, 780.
 RICK 745.
 RICKER, G. 100, 607, 660, 661,
 662, 706.
 RICORD, PHILIPPE 124, 158,
 159, 160, 217, 224, 232, 637,
 706, 736, 904, 905, 942.
 RICORDI 148.
 RIEBES, E. 655, 708.
 RIECKE, E. 617, 619, 622, 626,
 665, 681, 706, 899, 912, 939,
 968, 980.
 RIEDEL 600.
 RIEDER, H. 349, 355, 368, 605,
 847, 859, 866.
 RIEDERER 30, 100.
 RIEHL, G. jun. 165, 604, 628,
 632, 686, 706, 827.
 RIESENFELD, E. H. 100.
 RIESS, L. 648, 652, 706.
 RIETSCHEL, H. 890, 908, 940.
 RIHL, JUL. 660, 691.
 RILLE, J. H. 100, 130, 162,
 177, 636, 649, 706, 780, 935.
 RINDFLEISCH 100, 667, 668,
 706, 928.
 RIOBÓ, JULIO F. 434.
 RIQUIER 390.
 RIQUIER, CARLO 438, 983.
 RIQUIER, G. C. 434.
 RISI, ANTONIO 326.
 RISSO 804, 807, 834.
 RISSOM 606, 668, 706.
 RITTER, HANS 344, 377, 434,
 635, 706, 780, 813, 816, 821,
 822, 824, 834, 837, 842, 866,
 898, 939, 940.
 RITTER, LEO 933.
 RITZ, H. 22, 96, 323, 326, 331,
 380, 555, 568, 569, 790, 832.
 RIVA, G. 706.
 RIVA, S. 669.
 RIVALIER 700.
 RJABINOWSKY, M. 434.
 ROBERT 233, 245, 246, 247,
 327, 331, 434, 587, 775.
 ROBERTI 324, 400, 427, 478,
 491.
 ROBERTS, C. S. L. 177.
 ROBIN 130, 792.
 ROBINSON, H. K. 100.
 ROBITSCHKEK 455, 495.
 ROCHE 291, 309.
 ROCK 10, 80, 100.
 RODHAIN 786.
 RODRIGUEZ, TERENCIO 171.
 RODRIQUEZ, MOLINA 749, 780.
 RODZIEWICZ 742.
 ROEHL, W. 326.
 ROEHMANN 780.
 ROEHRIG 760.
 ROGER 128, 169, 710.
 ROHDEN 791, 834.
 RÖHL 368.
 RÖHMANN 725, 735, 758, 763,
 780.
 ROICK, W. 706.
 ROKAY 495.
 ROLL, ALFRED 229.
 ROLLA 645.
 ROLLAND, R. 176.
 ROLLE 832.
 ROLLIER 859, 866.
 ROLSHOVEN 100.
 ROMBERG, E. V. 726, 742, 743,
 744, 746, 747, 748, 757, 760,
 775, 780, 924, 940.
 RONA 128.
 RORIVE 434, 495.
 ROSA, LA 804, 834.
 ROSCHER 542, 656, 671, 672,
 673, 706, 765.
 ROSCHER, A. 690.
 ROSCHER, KURT 569, 780.
 ROSE, E. 106, 597, 722.
 ROSEMANN 920.
 ROSEN, J. 610, 706.
 ROSENBACH 229, 232.
 ROSENBAUM, E. 622, 706.
 ROSENBERG 378, 444, 453, 495,
 495, 591, 601, 605.
 ROSENBERG, A. 176.
 ROSENBERG, HANS 434.

- ROSENBERG, NICHOLAS 434.
 ROSENBERG, A. 706.
 ROSENFELD 442, 443, 444, 446, 448, 449, 450, 456, 491.
 ROSENFELD, S. 704.
 ROSENHOLZ 972, 977.
 ROSENMUND, K. W. 510, 569.
 ROSENOW 617, 706.
 ROSENSTEIN, A. MARIA 745, 780, 815, 834.
 ROSENTHAL 176, 195, 197, 209, 338, 614, 634, 635, 641, 658, 686, 758, 760, 813, 834, 889.
 ROSENTHAL, FRANZ 152, 174, 611, 623, 624, 626, 647, 694, 706, 710, 780.
 ROSENTHAL, KURT 417.
 ROSENTHAL, K. O. 171.
 ROSENTHAL, OSCAR 105, 108, 110, 111, 115, 122, 126, 130, 142, 147, 156, 167, 168, 171, 173, 176, 232, 623, 624, 628, 706.
 ROSENTHAL, S. K. 706.
 ROSENTHAL, S. M. 642, 679, 706.
 ROSENTUL, M. A. 934, 950, 970, 980.
 ROSNER 244, 333, 340, 367, 449, 453, 456, 457, 458, 472, 490, 495, 814, 819, 824, 826, 836.
 ROSNER, RUDOLF 326, 424, 434, 622, 694.
 ROSNIK 470.
 ROSSI, LUIS 131, 327.
 RÖSSLE 707.
 ROSSNER 392.
 ROST, E. 104, 631, 707, 707, 780, 911, 913, 939, 940.
 ROSTOSKI 707.
 ROTH, A. 177, 757, 765, 780.
 ROTHENBERGER 797, 834.
 ROTHERMUNDT, M. 8, 96, 100, 148, 170, 548, 568, 788, 832.
 ROTHMAN 495, 866.
 ROTHMAN, ST. 866.
 ROTHMANN 152, 387, 445, 448, 518, 859.
 ROTHMANN, H. 707.
 ROTHMANN, STEPHAN 100, 175, 601.
 ROTHSCHUH 800, 834.
 ROTHWELL, JOHN J. 104, 152, 175.
 ROTTMANN 10.
 ROUVIÈRE, G. 707.
 ROUX 803, 804, 943, 951, 966, 977.
 ROUZOUZ, FRANÇOIS 171.
 ROWE, L. W. 100.
 ROWNTREE, L. G. 642, 688.
 RUBEN 768.
 RUBIN 335, 367, 395, 612, 935.
 RUBIN, EUGEN 421, 774.
 RUBIN, JENÖ 421, 434.
 RUBIN, S. 707.
 RUBINSTEIN, P. L. 695.
 RUBNER 727.
 RUDOLPH, M. W. 100, 812, 835.
 RUEDEMANN, R. 637, 711.
 RUELLE 886.
 RUETE, A. E. 347, 434, 625, 632, 707, 744, 780, 804, 835, 939.
 RUGE, H. 637, 707, 812, 825, 826, 827, 837, 882, 883, 913, 935, 956, 976, 977, 980.
 RUHEMANN 666, 707.
 RÜHL, K. 134, 171, 174.
 RULE 866.
 RUMMO, R. 434.
 RUMPEL 672, 982.
 RUNGE, W. 842, 866, 939.
 RUPP, E. 76, 100, 601.
 RUPPERT, V. 527, 528, 535, 536, 568, 578, 631, 693.
 RUSCH 622, 707.
 RUSS, V. 949, 950, 962, 980.
 RUSSELL, VAN 97.
 RUST, JOHANN NEPOMUK 106, 167.
 RYBALKIN 660, 684.
 SAALFELD, EDMUND 119, 162, 168, 177, 622, 707, 765, 780.
 SABBATANI, L. 2, 100, 765, 780.
 SABOURAUD 142, 143, 482, 495.
 SABRAZÈS 446, 447, 495.
 SACEANU, M. 677.
 SACEGHEM, R. VAN 246, 327.
 SACHS, THEODOR 139, 631, 174, 642, 707, 939.
 SACHS, O. 793, 835.
 SACHS-GEORGI 798.
 SACK 800, 835.
 SACKUR 25, 100.
 SADGER, J. 847, 866, 867.
 SAENGER, HAAKON 100.
 SAETHRE, HAAKON 351, 353, 434.
 SAGEL, 895, 896, 902, 935.
 SAGI, A. 152.
 SAGI, E. 152.
 SAHLI, GERHARD 748, 920.
 SAHM 736, 738, 739, 780.
 SAIDAC, J. 434, 768.
 SAIKOWSKY 213, 229, 232.
 SÁINZ DE AJA, ALVAREZ E. 434, 449, 466, 482, 483, 629, 707, 709, 765, 765, 766, 780, 789, 829, 855, 866.
 SAIZEFF 677.
 SAKONOUL 140, 171.
 SAKURANE, K. 59, 100, 287, 327, 434, 435, 787, 835.
 SALA, TOIVO 435.
 SALANT, WILLIAM 100, 101.
 SALEEBY, ELI R. 245, 320, 484.
 SALGUE 324, 403, 426, 491.
 SALKIND, EUGEN 435, 495.
 SALKOWSKI 12, 17, 101.
 SALLE 416, 682, 813, 830.
 SALLES, PIERRE 840, 866.
 SALMON 786, 787, 835.
 SALO 903, 935.
 SALOMON, OSKAR 176, 611, 707, 754, 780, 821, 842, 866, 879, 897, 898, 929, 933, 935.
 SAMBERGER, F. 231, 639, 640, 642, 707.
 SAMELSON, S. 707.
 SAMPELAYO, JÉSUS H. 386, 435, 475, 495.
 SANCHEZ-COVISA, D. JOSÉ 327, 435.
 SANCHIS-BAYARRI 328.
 SANDERS 939.
 SANDMANN 809, 835.
 SANDMEYER 508.
 SANDOZ 760.
 SANES, K. S. 707.
 SANTA, CECILIA J. 435.
 SANTESSON 670.
 SANTIÑÁ 395, 400, 435, 495.
 SANTOIANNI, G. 707.
 SAPHIER 587.
 SARATEANU, F. 245, 327, 464, 495, 646, 707, 852, 866.
 SAROWSKY, S. 351, 435.
 SATO, K. J. ISHII 435.
 SAUPE, E. 707.
 SAUTON, ROBERT 233, 245, 246, 247, 327, 331, 434, 435.
 SAVNIK 640, 707.
 SAXL, P. 10, 159, 177, 629, 707, 750, 780, 812, 835.
 SAYER 495.
 SAZERAC, R. 167, 233, 234, 242, 246, 248, 251, 293, 314, 327, 331, 332, 333, 341, 364, 365, 372, 406, 435, 442, 495, 958, 959, 980.
 SBERNA, S. 435.
 SCARENZIO 53, 125, 140, 141, 148, 149, 174.
 SCHACHT, E. 843, 849, 850.
 SCHÄCKER, ERICH 279, 322, 423, 463, 489, 692.
 SCHADE, H. 5, 101, 890.
 SCHAEFFER, F. 624, 707.
 SCHÄFER, F. 619, 624.
 SCHÄFFER 137, 138.
 SCHÄFFER, H. 780.
 SCHÄFFER, J. 167.
 SCHAEFFER 857, 858, 860, 864.
 SCHAEFFER, C. 866.
 SHAFFER, L. W. 732.
 SCHALEK, A. 900, 939.
 SCHALLINGER 816, 835.
 SCHAMBERG, JAY F. 8, 101, 101, 247, 320, 484, 628, 632,

- 707, 735, 843, 866, 883, 889, 935.
 SCHAPS 963, 980.
 SCHARGORODSKY, DVOIRA 36, 101.
 SCHARNKE 804, 895, 935.
 SCHARRER, K. 723, 735.
 SCHARUKE 835.
 SCHAU, S. A. 328.
 SCHAUDINN 108, 943.
 SCHAUMANN 385.
 SCHAUMBERG 245.
 SCHEER, K. 363.
 SCHEFFER 723.
 SCHEITLIN 12, 13, 23.
 SCHELLACK 948, 966.
 SCHELLONG 643, 707.
 SCHERBEN 176.
 SCHERBER, G. 167, 171, 281, 327, 333, 353, 355, 357, 365, 367, 435, 449, 469, 496, 610, 613, 634, 647, 707, 739, 743, 780, 812, 816, 817, 818, 821, 826, 829, 835, 842, 866, 882, 894, 912, 913, 916, 928, 935, 939, 940.
 SCHERESCHEWSKY, F. 104, 794, 795, 835, 943, 944, 949, 950, 952, 955, 960, 961, 962, 966, 975, 980.
 SCHERING 123.
 SCHESTOPAL, J. 657, 707.
 SCHEUBE, W. 848, 849, 866.
 SCHIELE 892.
 SCHIEMANN, O. 2, 101.
 SCHIEF 536, 537, 708.
 SCHIFF, J. 97.
 SCHIFF, P. 707.
 SCHILLBERG, ALMÈN 17, 47.
 SCHILLER, ARTHUR E. 934, 935.
 SCHILLING, C. L. 8, 101, 826, 837, 870, 933.
 SCHINDLER 572, 607, 817, 835, 858, 921, 935, 940.
 SCHINDLER, C. 708.
 SCHINDLER, EMIL 780.
 SCHINDLER, K. 866.
 SCHITTENHELM 638, 649, 708, 721, 733, 919.
 SCHLAG, F. 631, 708.
 SCHLASBERG, H. J. 654, 708.
 SCHLAYER 134, 171, 654, 708, 895, 935.
 SCHLECHT, H. 638, 708.
 SCHLESINGER, H. 101, 601, 647, 708, 742, 743, 744, 745, 747, 766, 781, 801, 819, 835.
 SCHLOFFER, H. 605, 708.
 SCHLOSSBERGER, H. 499, 518, 549, 554, 555, 561, 568, 569, 613, 662, 664, 682, 694, 733, 887, 929.
 SCHLÜCHTERER, BERNHARD 749, 781.
 SCHMALZ, W. 195, 602.
 SCHMECHULA 391.
 SCHMEGG 841, 866.
 SCHMELZ, J. 781.
 SCHMID, A. 605, 733.
 SCHMID, MAX 781.
 SCHMIDT 101, 607, 654, 720.
 SCHMIDT, A. 605.
 SCHMIDT, C. 204.
 SCHMIDT, E. 602, 708.
 SCHMIDT, FRANZ 435.
 SCHMIDT, FREDERIK 781.
 SCHMIDT, H. 508, 749.
 SCHMIDT, HEINRICH 781.
 SCHMIDT, M. B. 658, 925.
 SCHMIDT, O. 101.
 SCHMIDT, OSCAR 35.
 SCHMIDT, R. 812, 835.
 SCHMIEDEBERG 8, 35, 101, 226, 227, 719, 759.
 SCHMITT, A. 614, 640, 708.
 SCHMITZER, J. 497, 781.
 SCHMORL 649, 655, 658, 659, 660, 708, 757.
 SCHNABEL 708.
 SCHNEERSON 395, 982.
 SCHNEIDER 16, 17, 35, 602, 640.
 SCHNEIDER, F. 101.
 SCHNEIDER, P. 708.
 SCHNELL 765.
 SCHNEPP 598.
 SCHNITZER 462, 788.
 SCHNITZER 834.
 SCHNÜRER, J. 638, 680.
 SCHÖBER, P. 602, 841, 866.
 SCHOELLER, W. 8, 9, 11, 20, 76, 78, 79, 98, 101.
 SCHOEN 263, 324, 403, 491.
 SCHOEP, S. 761, 781.
 SCHOEPS 601.
 SCHOLEM 120, 162.
 SCHOLTZ 3, 156, 176, 383, 435, 573, 577, 592, 602, 708, 736, 740, 883, 888, 890, 910, 911, 912, 913, 935, 939.
 SCHOLTZ, LILY 983.
 SCHOLTZ, MOSES 816, 835.
 SCHOLTZ, W. 435, 655, 708, 781.
 SCHOLZ 739.
 SCHOLZ-LADEBECK, W. 642, 679.
 SCHON, S. A. 259, 426.
 SCHÖNBERGER, J. 602, 614, 622, 708.
 SCHÖNBORN 640.
 SCHÖNFELD, W. 590, 592, 602, 606, 613, 614, 615, 637, 708, 781, 886, 939.
 SCHÖNHOF 622, 708.
 SCHÖNSTEIN 497.
 SCHOPF 127, 171.
 SCHORLER 109.
 SCHOTT, A. 561, 567, 629, 684.
 SCHOTTMÜLLER 176, 575, 606, 668, 708, 747, 781, 821, 827, 837, 939, 940.
 SCHOU, S. A. 328.
 SCHOURP 171.
 SCHRADER, R. 672, 675, 708.
 SCHRAMEK 587, 596.
 SCHRAMM 602, 749, 767, 781.
 SCHRAUTH, W. 8, 9, 11, 20, 76, 78, 79, 98, 101.
 SCHREIBER 16, 19, 101, 574, 576, 578, 580, 587, 602, 634, 641, 891, 936.
 SCHREIBER, E. 708.
 SCHREIBER, GEORGES 435.
 SCHREIBER, NORA 91, 104.
 SCHREINER, KARL 767, 781, 815, 835.
 SCHREUS, HANS TH. 113, 167, 327, 333, 335, 336, 338, 339, 367, 378, 391, 423, 435, 458, 467, 489, 497, 565, 569, 691, 708, 709.
 SCHRIDDE, P. 16, 17, 99, 101, 709.
 SCHRODE, H. 594, 595, 602.
 SCHRÖDER 177, 232.
 SCHROEDER, HERMANN 101, 163, 229.
 SCHROTT 862, 927.
 SCHRUMPF, P. 743, 781, 857, 866.
 SCHUBERT, JOH. 435, 467, 497, 649, 709.
 SCHUBERT, V. 577, 563, 569, 602.
 SCHÜHLE, A. 592, 602.
 SCHUHMACHER, JOSEF 781.
 SCHULER 704.
 SCHÜLLER 659, 679.
 SCHULMANN, E. 436, 624, 692.
 SCHULTE, C. 510, 517, 569.
 SCHULTZ, FRANK 858, 866.
 SCHULTZ, WERNER 695, 701, 706, 711, 713.
 SCHULTZE 765, 781.
 SCHULTZE-HEUBACH 454, 465, 489.
 SCHULTZE-ROHNHOF 761, 781.
 SCHULZ, HUGO 898.
 SCHUMACHER 2, 5, 8, 17, 45, 91, 101, 208, 232, 561, 563, 580, 602, 610, 611, 665, 709, 794, 875, 881, 835, 890, 936, 958, 972, 973.
 SCHUMACHER, CARL 436.
 SCHUMACHER, JOSEF 6, 101, 569, 602, 612, 709, 749, 897, 954, 955, 956, 971, 980.
 SCHUMACHER, K. 709.
 SCHUMANN 788.
 SCHUMM, O. 17, 30, 101.
 SCHÜPEL, K. 709.
 SCHURMANN 832.
 SCHUSTER 45, 47, 48, 98, 101, 121, 122, 147, 174, 852.
 SCHUSTER, JULIUS 78.
 SCHUSTER, KARL 781.
 SCHUSTER, R. 866.

- SCHÜTZ, J. 128, 171, 644, 851, 865.
 SCHWAB, SIDNEY, J. 436.
 SCHWALBE 596, 860, 865.
 SCHWARTZ, A. 321, 371, 419, 487, 569, 766, 791, 950, 977.
 SCHWARTZ, HANS J. 436.
 SCHWARTZ, L. L. 781.
 SCHWARZ 282, 331, 403, 602, 830, 939.
 SCHWARZ, S. 781.
 SCHWEDIAUER 185, 188.
 SCHWENK 121, 168.
 SCHWENKENBECHER, A. 347, 356, 434, 744, 780.
 SCHWIMMER 131, 161.
 SCIARRA, OLINTO 356, 436.
 SCOTT, G. O. 709.
 SEBÖK, ZSIGMUND 772.
 SECCHI, T. 709.
 SÉDILLOT 159.
 SEDLAK, VICTOR 436, 813, 835, 939.
 SÉE, M. 709.
 SEEDORF 377, 436, 449, 495, 720, 733.
 SEEGALL 130, 171.
 SEELIGMANN 495.
 SEGGER, C. 709.
 SEGRÈ, G. 709.
 SEGUIN, LAURE 321, 419.
 SEI 241, 248, 249, 269, 278, 281, 314, 315, 322, 379, 385, 495, 979.
 SEI, M. 327.
 SEI, S. 254, 327.
 SEIDELL, ATHERTON 733, 752.
 SEIF, TH. 179.
 SEIFERT 793, 835.
 SEIL 834, 791.
 SEITZ 871.
 SEIYO MINAMI 631.
 SELENEW 64.
 SELIGMANN 958, 980.
 SELLEI, J. 587, 602, 609, 630, 757, 781.
 SELLING 670.
 SELTER, EMIL 244, 271, 275, 277, 278, 279, 281, 282, 283, 304, 324, 360, 361, 362, 427, 459, 491.
 SEMMOLA 127.
 SEMON, H. C. 633, 709.
 SENATOR, H. 639, 709, 862.
 SENECK, A. 781.
 SENNERT, DANIEL 184.
 SEQUEIRA, J. H. 436.
 SERAPION 179, 180.
 SEREBRIJSKI 720, 733.
 SERF, JIRI 347, 348, 436.
 SERGENT, E. 102, 611, 709.
 SERONO 134.
 SERRA DA COSTA PIETRO 281, 287, 295, 304, 327, 403, 436, 709.
 SERRANO 709.
 SEVERAC 100, 248, 249, 251, 314, 326.
 SEVERIN 654, 709.
 SEVIN, F. 429.
 SEYFARTH, C. 643, 649, 654, 637, 709.
 SEYFFAHT 583, 602.
 SEZARY, A. 250, 279, 403, 436, 451, 464, 466, 479, 495, 496, 591, 674, 709, 849, 866.
 SGALITZER, M. 728, 735.
 SHELDON, J. H. 709.
 SHERNDAL, A. E. 533 567.
 SHIDACHIN, T. 758, 781.
 SHIGA, K. 540, 567.
 SHIGETOMI, M. 613, 709.
 SHITACHI 102.
 SHIVERS, CHARLES H. DE T. 436.
 SHIVRES 496.
 SIBILAT 102.
 SICARD 496, 602, 612, 709, 710.
 SICARD, S. A. 675, 709.
 SICILIA 175, 327, 357, 391, 436, 496, 781, 788, 804, 805, 835, 837.
 SIDI 837.
 SIDLICK, D. M. 655, 710.
 SIEBEN, H. 608, 611, 632, 710.
 SIEBERT, CONRAD 2, 17, 50, 74, 99, 102, 120, 168, 942, 943, 944, 951, 952, 955, 956, 957, 960, 975, 980.
 SIEBNER, E. 622, 623, 624.
 SIEBURG, E. 564, 569, 796.
 SIEGFRIED 256.
 SIEGMUND, CARL V. 106, 140, 649, 710.
 SIEMENS, WERNER H. 741, 767, 781, 940.
 SIESKIND, K. 605, 710.
 SIGALAS 35, 102.
 SIGARD 611.
 SIGMUND, CARL 125, 164, 168, 247, 809, 835.
 SIGMUTH 346.
 SIGNORELLI 815, 830.
 SILBERGLEIT, H. 637, 649, 710, 710.
 SILBERMANN, O. 229, 232, 624, 710.
 SILBERSTEIN 627, 647, 822, 831, 881, 911, 936, 939.
 SILBERSTEIN, B. 930.
 SILBERSTEIN, S. 710.
 SILVA, ARAUJO 139.
 SILVESTRE 813, 831.
 SILVESTRE, P. 687, 708.
 SIMIĆ, T. V. 569.
 SIMMONS, HAROLD 91.
 SIMON 158, 195, 352, 353, 357, 398, 400, 442, 446, 446, 448, 448, 453, 457, 458, 462, 462, 464, 467, 467, 469, 471, 471, 474, 475, 475, 485, 489, 491, 495, 496, 656, 664, 835, 969.
 SIMON, ALEXANDER 327, 773.
 SIMON, CLEMENT 332, 333, 335, 336, 338, 340, 341, 347, 365, 366, 367, 368, 370, 436, 437, 710, 781.
 SIMON, CH. 335.
 SIMON, D. L. 710.
 SIMON, F. A. 168.
 SIMON, H. 768, 781.
 SIMON, J. 710.
 SIMON, R. 710.
 SIMON, SANDOR 327, 489, 496, 773.
 SIMONS 171.
 SIN 606.
 SINGER 100, 734.
 SINGER, F. 725.
 SINGER, M. 231.
 SINN 625.
 SIOLL, F. 710, 825, 918.
 SIREDLY 710.
 SIROTA, L. S. 625, 649, 655, 666, 710, 939.
 SIROVICZA, MICHALY 743, 781.
 SITTA, E. 632, 634, 710.
 SITTMANN 926, 927.
 SKALWEIT 872, 936.
 SKLARZ, E. 4, 50, 92, 123, 168, 387, 628, 629, 630, 631, 644, 662, 676, 681, 688, 692, 710, 715, 716, 809, 830, 891, 925, 940, 950.
 SKLEPINSKI, A. M. 956, 980.
 SKUTETZKY 132, 171, 604, 710.
 SLANGENHAUPT 170.
 SLAUCK, ARTHUR 753, 754, 759, 781.
 SLENEK, A. 735.
 SLEUCK, A. 732.
 SLOTH, THYRA 437, 462, 496.
 SMEGHULA 362, 377, 392, 396, 402, 437, 449, 452, 453, 462, 476, 496, 903, 936.
 SMELOFF 631, 683.
 SMILEY 168.
 SMILYANITCH 281, 327, 335, 339, 353, 437, 451, 467, 496.
 SMIRJAGIN 803, 835.
 SMIRNOFF 136, 140.
 SMITH 345, 346, 351, 353, 354, 550, 553, 559, 563, 566, 637, 649, 711.
 SMITH, C. M. 669, 710.
 SMITH, H. W. 570.
 SMITH JR. 437.
 SMITH, M. J. 570.
 SMITH, W. A. 419.
 SNAPPER, S. 691.
 SNODGRASS, W. R. 102, 151, 175.
 SOBERNHEIM, G. 943, 981.
 SOBOTKA, PAUL 679, 758, 759, 773.

- SOCIN, CH. 659, 710.
 SOCKEL 260.
 SODRE, F. 669, 710.
 SOKOLOV 130.
 SOLDIN, MAX 936, 973, 981.
 SOLENTE 700.
 SOLLMANN, TORALD 46, 82, 90, 92, 93, 104, 116, 123, 151, 168, 174, 319, 328, 722, 723, 725, 733, 735.
 SOLOMON 835.
 SOLTSMANN, H. 622, 710.
 SOMMA 35, 102.
 SOMMELET, M. 437.
 SOMMER, A. 614, 617, 622, 626, 627, 680, 888, 934.
 SOMMERBRODT, JULIUS 208, 232.
 SONDGRASS, CAMPBELL 734.
 SONDGRASS, W. 723.
 SONNENBERG, E. 381, 327, 437, 496, 602.
 SONNENBURG 318.
 SORRENTINO 131.
 SOUQUES 450, 496.
 SOURDEL 723, 734.
 SOUTHBY 363.
 SOUTHON 900.
 SOWADE, H. 171, 765, 782, 808.
 SPACK 449, 451, 460.
 SPAK 496.
 SPALLUTO, A. 669, 706.
 SPARACIO, BENEDETTO 437, 496.
 SPATZ, K. W. 436.
 SPENCE, H. 710.
 SPENGLER, G. 176, 782, 819, 826, 831.
 SPIEGEL, L. 156.
 SPIEGEL, R. 167.
 SPIERER, H. 360, 414.
 SPIETHOFF, BODO 393, 396, 437, 469, 563, 569, 577, 589, 602, 611, 612, 615, 644, 655, 656, 659, 665, 710, 825, 837, 852, 866, 898, 902, 909, 910, 911, 912, 913, 915, 936, 939.
 SPILLMANN 102, 171, 214, 341, 349, 356, 467, 496, 768, 933.
 SPILLMANN, CORNIL 437.
 SPILLMANN, L. 437, 710.
 SPILLMANN, P. 232.
 SPINDLER 437, 496.
 SPITZER, L. 214, 231, 232, 469, 758, 782, 804, 809, 832, 835, 896, 940.
 SPITZY 602.
 SPRINGMANN, JULIUS 104, 123, 168.
 SPUHL 94, 123, 168.
 SRAMEK, R. 609, 622, 625, 629, 711.
 SSUCHAREV 496.
 STADLER, ED. 747, 782.
 STAEHELIN, R. 841, 850, 866.
 STAGNETTO, LOPEZ A. 437.
 STAHL 642, 841.
 STAHL, R. 866.
 STAHL, W. 711.
 STAMM, CARL 363, 437.
 STANCANELLI, P. 761, 782.
 STANGENBERG, J. 602.
 STANJECK, F. 782.
 STANZIALE 171, 174.
 STAPLER 602.
 STARKE 794, 835.
 STAROBINSKY, A. 714.
 STASSANO, H. 5, 32, 102, 130.
 STAUB 171.
 STAUFFER, H. 711.
 STEEGMÜLLER 349, 351, 365, 367, 368, 437, 496.
 STEFANI, G. B. DE 327, 344, 437.
 STEFANOFF, WLAD. 437.
 STEFANOWITSCH 329, 437.
 STEIN 35, 47, 51, 68, 71, 96, 126, 143, 425, 738, 751, 782.
 STEIN, ALBIN E. 606, 711.
 STEIN, H. 102.
 STEIN, L. 169.
 STEIN, O. 808.
 STEIN, R. O. 836.
 STEINBERG 577, 602, 936.
 STEINECKE 377, 496.
 STEINER, M. 765, 782, 820, 821, 822, 834, 896, 939.
 STEINFELD, J. 226, 228, 260, 261, 268, 281, 327, 329, 330, 429, 437, 453, 970, 972, 981.
 STEINICKE, R. 437.
 STEINITZ, H. 459, 493, 702.
 STEINSBERG, L. 765, 782.
 STEISKAL 102.
 STEJSKAL 4, 705.
 STENNER, BENNO 767, 782.
 STEPHAN, R. 711.
 STEPHAN 575, 672, 750.
 STEPHENSON, SIDNEY 758, 782.
 STEPPHUHN, O. 721, 733.
 STERLING, WACLAW 327, 338, 340, 367, 402, 437, 462, 496.
 STERN 4, 102, 122, 127, 158, 171, 563, 576, 577, 578, 579, 602, 613, 614, 629, 642.
 STERN, C. 711, 814, 835.
 STERN, FR. 363, 711.
 STERN, MARGAR. 92.
 STERN, R. 567, 921.
 STERNBERG 334, 399, 463, 496, 770.
 STERNBERG, ADOLF 417.
 STERNBERG, M. 171.
 STERNBERG, MAXIMILIAN 782.
 STERNBERG-RESCH-TÖLZ 747.
 STERNE 465, 466, 476, 496.
 STERNTHAL, A. 711.
 STEVEN 859, 866.
 STEVENS 587, 602.
 STEWARD 749.
 STEWART 638.
 STEYSKAL 888, 902.
 STICKER 760.
 STIEGLITZ, E. J. 711, 726, 735.
 STIELER 363.
 STILLIANS 791, 792, 834.
 STINTZING, R. 847, 859, 860, 864, 866.
 STOCKER, F. 859, 867.
 STOECKENIUS, W. 667, 711.
 STOELZNER 892, 936.
 STOKAR 602.
 STOKES 611, 613, 630, 633, 637, 876, 880, 933.
 STOKES, J. H. 711.
 STOKES, H. W. 782.
 STOKLASA 718, 733.
 STOLZ, E. 642.
 STOLZ, E. 705.
 STOOKEY, L. B. 721, 733.
 STORM VAN LEUWEN, W. 568.
 STOSCHER 768.
 STOUKOWIENKOW 129.
 STOYE, W. 360, 437, 459, 496, 936.
 STRANDMANN 147.
 STRASBURGER 711, 645.
 STRASSBERG 812, 835.
 STRASSER 392, 424, 456, 457, 458, 490, 847, 867.
 STRASSZYNSKY 921, 940.
 STRATHY 637, 649, 711.
 STRAUB, W. 726, 735.
 STRAUSS 241, 281, 576, 587, 602, 637, 640, 641, 642, 644, 649, 650, 652, 654, 718.
 STRAUSS, EDUARD 320, 733.
 STRAUSS, HERMANN 327.
 STRAUSS, H. 711.
 STRAUSS, L. 711.
 STRÄUSSLER 819, 835.
 STREBINGER, R. 328.
 STRECKER 128.
 STREMPER, RUDOLF 423, 437, 445, 447, 448, 496, 599, 600, 903, 936, 937.
 STRISOWER, R. 639, 641, 711.
 STROBEL 723, 733.
 STROSCHER 602.
 STRÜMPER, A. v. 128, 637, 649, 650, 711.
 STRUVE, H. 437.
 STRYZOWSKI 102.
 STUART, H. C. 711.
 STÜBEL, H. 730, 735.
 STUBER 602, 782.
 STÜCKGOLD, E. 867.
 STÜHMER, A. 102, 176, 576, 578, 583, 587, 588, 593, 602, 608, 615, 629, 631, 634, 635, 640, 647, 656, 665, 711, 813, 835, 902, 906, 908, 909, 912, 916, 918, 933, 939, 968, 981.
 STUKOWENKOW 91.
 STÜMPKE, G. 168, 603, 611, 614, 629, 632, 635, 636, 647,

- 649, 652, 664, 669, 711, 765,
782, 813, 835, 903, 925, 939,
940.
STURE 733.
STURM, A. 719, 751, 752, 753,
756, 783.
SUGGETT, O. L. 603.
SULTZBERGER, JAMES A. 258,
272, 273, 287, 289, 297, 309,
322, 327.
SÜRING, B. 613, 711.
SUSANI 797, 832.
SUSSIG, L. 655, 665, 666, 711.
SUSSMANN, M. 587, 603, 765,
782.
SÜSSMANN, PH. O. 8, 16, 18,
19, 30, 43, 44, 45, 47, 102.
SUTHERLAND, CH. E. 633, 689.
SUTHERLAND, F. G. 176.
SUTTON 102, 404, 496, 606,
939.
SUTTON, IRVING, C. 327, 438,
711.
SUTTON, J. 633.
SUTTON, RICHARD L. 438.
SVEJCAR, J. 360, 361, 438.
SWEENEY 171.
SWEET 684.
SWEITZER 633, 711.
SWIETEN, VAN 158, 185.
SWIETKOFF, N. A. 570.
SWIFT, HOMER 603, 662.
SWIFT, H. F. 712, 749, 782.
SYDENHAM, THOMAS 184.
SYLVESTRE 635.
SYMMERS DOUGLAS 638, 712.
SYRING, B. 782.
SZADEK 148, 174.
ST. SZANDICZ 614, 712.
SZELE 813, 814, 837.
SZENTKIRALYI, ZSIGMOND 132,
171, 328, 438, 614, 712.
SZERZENIEWSKI, STANISLAW
438.
SZILY, PAUL VON 591, 769, 782.
- TACHAU, P. 611, 619, 622, 638,
639, 642, 643, 645, 648, 655,
676, 685, 712, 939.
TAEGE 123, 565, 572, 573, 578,
600, 603, 605, 615, 649, 923.
TAEGE, H. 566.
TAEGE, KARL 168, 417, 627,
712, 782, 783, 835, 968, 980,
981.
TAKAHASHI, K. 417, 783, 835.
TAKAMURA, M. 724, 735.
TANAKA, T. 683.
TAPPEINER, H. v. 726, 735.
TARDO-CASTELLO 768.
TARGOWLA 826, 837.
TARNEAUD 175.
TARNOWSKI 174.
TARNOWSKY 803, 835, 840,
843, 871, 924.
- TARTARU, C. 341, 333, 340,
438, 497.
TAUSIG, HUGO 782.
TAYLOR, ROBERT W. 764, 782.
TEICHMANN, W. 102, 152, 174,
175, 786, 835.
TEISSEINE 758.
TENDICK, F. H. 258, 272, 273,
287, 289, 309, 322.
TENSCHERT, O. 640, 714.
TEODOSLJEVITS 936.
TERRADA, H. M. 858, 864.
TERRILLON 131, 148.
TERRIS, E. 323, 436, 450, 496.
TETENY, GÉZA 782.
THAD-SHAW, M. 175.
THALMANN 41, 102, 109, 122,
167, 168, 738, 870, 892, 902,
933.
THAUSSIG, R. 727, 735.
THEDEN 800.
THEILER 821, 835.
THÉNON, JORGE 413.
THEODERICH VON CERVIS 181,
210.
THEODORICH 167.
THEODOSLJEVITS 712.
THESTED 699.
THIBAUT 305, 324, 427, 630,
691.
THIBIERGE 111, 176, 613, 712.
THIEME, J. MAYR 617, 622,
625, 627.
THIERFELDER 651, 712.
THINIUS 603.
THINK 793, 830, 834.
THOENNES, E. 782.
THOMAS 541, 915, 919, 939.
THOMAS, B. A. 712.
THOMAS, H. W. 569.
THOMASCZEWSKI 782.
THOMPSON 148, 550, 563, 566.
THOMPSON, J. W. 570.
THOMPSON, L. 175.
THOMPSON, L. J. 712.
THOMSEN 603.
THOMSON 106, 939.
THOREL 175.
THULKE 793, 796, 835.
THURNWALD, A. 651, 712.
THURZO, E. 605, 609, 611, 712.
TIÈCHE 167, 929.
TIEFENBRUNNER 758, 759,
782.
TIMOFEYEW 721, 733.
TIRABOSCHI 670.
TIRELLI, L. 328.
TISSOT 345, 420, 646, 686.
TIXIER, LEON 350, 361, 362,
438.
TIZHENKO 801, 835.
TOBIAS, E. 847, 856, 859, 867.
TOBLER 584, 603.
TOBOLD, v. 587, 603.
TODD, A. T. 319, 637, 649, 712.
- TOEGE, K. 102.
TOGNOLI 97.
TOKAGI, M. 438.
TOLLEUS, C. 603.
TOLMATSCHOFF 229, 232.
TOMABUONI 806, 836.
TOMASCZEWSKI, E. 21, 102,
195, 198, 201, 231, 232, 575,
603, 665, 704, 712, 737.
TOMASELLI 825, 837.
TOMASI, LUDOVICO 438.
TOMASSOLI 803, 835.
TOMESCU, P. 438.
TOMIOKA 835.
TOMISKA 819, 821.
TOMMASI 339, 452, 497, 605,
939.
TOMMASOLI 109, 149, 175.
TOMMATI 351.
TONCONI 390.
TORDAY, A. v. 573, 712.
TORELLA 181.
TORÖK 740.
TORRE BLANCO 497.
TORSSUEW 766, 782.
TOURAINÉ 167.
TOUTON 576, 603, 840, 867.
TRAUGOTT 582, 603.
TRAVAGLI, JURIO 438, 453,
494, 497.
TRÉFOUËL 238, 555, 567, 969.
TREIBMANN 603.
TREITEL 603.
TRESSIER 344.
TREPPEL, G. 577, 603, 749,
782.
TREPPEL 930.
TRÉBET 449, 497.
TRIBOULET 803, 834.
TRIMARCHI, A. 609, 611, 712.
TRIMBLE 928, 940.
TROBS, J. 712, 813.
TROBS, J. 835.
TROIS-FONTAINES, M. 656, 712.
TROISIER, J. 341, 344, 392, 397,
400, 438.
TRÖMMER 674, 826, 835.
TRONCONI, SANDRO 438, 983.
TROPPEL, C. 553, 568.
TROSARELLO, M. 712.
TROST 174, 871.
TRÜB, PAUL 968.
TRUFFI, M. 233, 328, 332, 333,
334, 339, 341, 345, 433, 452,
497, 712, 790, 835, 872.
TRUPEL 782.
TRYB, ANT. 176, 328, 333, 345,
346, 365, 366, 367, 368, 438,
461, 497, 640, 712.
TSCHERNOGUBOW 603.
TSCHLENOW 130.
TSUKIO HUCKI 728.
TSUZUKI 134, 314, 787, 835.
TSUZUKI, M. 328.
TSUZUKI-HIMEJI, M. 171.
TUCKER 654, 712.

- TÜDÖS 361, 362, 497.
 TÜDÖS, ANDREAS 438.
 TÜDÖS, ENDRE 438.
 TULSCHINSKY, J. 326.
 TUMESCU 153, 175.
 TURNER, DANIEL 964.
 TURPIA, R. 427.
 TZANK 343, 346, 365, 370, 426,
 448, 466, 490 491, 614.
 TZANCK, ARNAULT 439, 611,
 712.
 TZANCK, H. 328.
- UEBERHUBER 592, 765, 782.
 UGON, ARMAND 439.
 UGRJUMOW 712.
 UHLE 578, 603.
 UHLENHUTH 20, 21, 102, 133,
 171, 331, 439, 510, 512, 542,
 569, 786, 788, 807, 835, 880,
 921, 943, 946.
 UHLENHUTH, P. 469, 998.
 UHLENHUT, H. 652.
 UHLMANN 386, 369, 422, 489.
 ULLMANN, K. 16, 20, 28, 29,
 30, 31, 33, 34, 89, 102, 142,
 174, 316, 565, 566, 570, 623,
 624, 633, 640, 648, 654, 712,
 882, 936, 939.
 ULRICH, W. 654, 685, 903, 934.
 UMANSKY, M. 713.
 UMBER, F. 617, 626, 637, 642,
 644, 645, 648, 649, 650, 652,
 654, 682, 713, 926, 940.
 UNGAR 713.
 UNNA, P. G. 50, 102, 113, 121,
 123, 124, 129, 163, 168, 423,
 427, 612, 618, 619, 643, 912.
 URBACH 625, 695, 713.
 URBACH, E. 664, 713.
 URBACH, H. 692.
 URBAN 152, 171, 815, 835.
 URBAN, FERENC 767.
 URBAN, FRANZ 782.
 URBSCHAT, E. 566.
 URECHIA 816, 835.
 UTKIN 721, 733.
- VAIZUSKA 867.
 VAJDA 16, 33, 68, 102, 115.
 VALENTE 825, 837.
 VALISNIERI, E. 439.
 VALK, J. W. 355, 439.
 VALLEJO 749, 782.
 VALLEJO, NAGARA 782.
 VANBOCKSTAEI 479, 491.
 VANINO 257.
 VAQUEZ, H. 782.
 VARGAS 102, 452, 453, 497.
 VARVARO, C. 92.
 VASILIU 588, 589, 603.
 VAURS, R. 242, 327.
 VAZ, LUIZ 439.
 VEBER, T. 328, 345, 349, 439.
- VEDEL, M. 671, 673, 713.
 VEEDER 922.
 VEGA, E. DE LA 745, 783.
 VEIHEL, W. H. 719, 812, 836.
 VEIL 751, 752, 753, 756, 759,
 783.
 VEILLET 317, 497.
 VEILLET, E. 328.
 VEILLET, L. 439.
 VEJDOVSKI, V. 439.
 VELASCO, PAJAREF, JOSÉ 439.
 VELDEN, VON DEN 753, 754,
 755, 756.
 VELLAREJO 399.
 VERDIER 151.
 VERNON 365.
 VERSE 644, 713.
 VERSTRAETEN, PAUL 387, 468,
 486, 497, 982.
 VERTH, ZUR 848, 849, 867.
 VESZPRÉMI, D. 661, 664, 665,
 699, 713.
 VEYDOVSKY 357.
 VEYRIERES 733.
 VIALARD 317, 350, 439.
 VICAR, CH. 688.
 VICONTE 792.
 VIEL 254, 320.
 VIESSMANN, A. 733, 735.
 VIGIER 103, 142, 143.
 VIGNALE, B. 418.
 VIGNE, ARTAUD 350, 439.
 VIGNE TE MOUTTE 439.
 VIGNES, H. 360, 439.
 VIGNOLO, LUTATI 713.
 VIGNON, L. 103.
 VIGO, JOHANNES DE 161, 181.
 VIJOCHIN 493.
 VILANOVA 449, 459, 497.
 VILL 157, 671, 673, 713.
 VILLA 573, 743.
 VILLAREJO 344, 439.
 VILLARET 345, 983.
 VILLEJAN, ED. 253, 268, 275,
 277, 281, 321, 330, 416, 442,
 486.
 VILLEMIN, RENÉ 347, 497, 439.
 VILLS 671.
 VINALS, JOSÉ GARCIA 393,
 439.
 VINCENT 121.
 VIRCHOW 186, 686.
 VITALI 103.
 VIVALDI 827.
 VLADESCO 246, 328.
 VOEGTEIN, C. J. M. 713.
 VOEGTLIN, C. 247, 532, 548,
 550, 551, 553, 559, 560, 561,
 563, 564, 566, 570.
 VOEHL, JULIUS 336, 339, 340,
 365, 439.
 VOGEL 343, 439, 472, 497, 625,
 627, 713.
 VOGEL, K. M. 103.
 VOGEL, W. 713.
 VOGELIUS 128.
- VOGT 673.
 VOGT, H. 713.
 VOGT, L. 420.
 VÖHL 333, 497.
 VOIGT 348, 439, 467, 468, 488,
 622, 769, 774, 783.
 VOIT, R. 7, 15, 20, 34, 103, 188,
 232.
 VOLHARD 926.
 VOLK 5, 103, 572, 896.
 VÖLKER 821, 824, 837.
 VOLLERT 129, 171.
 VOLLMER, H. 720, 733, 841,
 867.
 VONKENNEL 350, 355, 406,
 439, 814, 820, 821, 824, 837.
 VONKENNEL-HEUCK 439.
 VÖRNER, H. 148, 155, 174,
 176, 642.
 VORSCHULZE, F. 783.
 VOSS 713.
 VULLÉMOZ, CH. 710.
 VULLO, B. LO. 435.
 VULPIUS, G. 103.
- WACHTEL 713.
 WACKERLIN, G. E. 104.
 WADIA, M. G. 649, 713.
 WADSWORTH 638.
 WAELSCH, LUDWIG 742, 783.
 WAGNER 120, 939.
 WAGNER-JAUREGG 157, 814,
 817, 820, 823, 836, 842, 867,
 893, 894, 936.
 WAGNER, R. 812, 837.
 WAHL 150, 175, 610, 700.
 WAHRAM 157.
 WALDMANN, EDUARD 348, 358,
 411, 451, 483, 761, 783.
 WALDMANN, IVAN 983.
 WALKER 943, 944, 945, 952,
 953, 966.
 WALKER, G. 981.
 WALKER, JOHN E. 325, 977.
 WALKER, YOUNG G. 952.
 WALL, J. J. Ch. 714.
 WALLACE 154, 736, 904.
 WALLENBERG, A. 637, 713.
 WALLER 186.
 WALLFISCH, H. 10, 17, 68, 80,
 102, 622, 713.
 WALLICH, V. 783.
 WALLON 341, 497.
 WALLON, EMILIE 439.
 WALLON, G. 328.
 WALLON, P. 439.
 WÄLSCH 803, 836.
 WALTER, H. 603, 642, 643, 684,
 975, 981.
 MAC WALTER 787, 833.
 WALTERHÖFER 673, 713.
 WALTON, S. 720, 733.
 WANI, IDO ITO 948.
 WARR 939.
 WARREN 942.

- WASICKY 796, 797, 799, 831, 836.
 WASSERMANN, v. 108, 139, 175, 597 874, 875, 890, 908, 936, 940.
 WASSERMANN, HARRY 151.
 WASSILEVSKY, W. J. 553, 570.
 WATANABE, S. 713.
 WATRASZEWSKI 121, 137, 140, 147, 148, 167, 168, 174.
 WATRIN, J. 174, 440, 449, 497.
 WEBER 347, 603, 617, 622, 644.
 WEBER, H. 713,
 WEBER, JOSEF 440.
 WEBER, O. 713.
 WECHSBERG 721, 733.
 WECHSELMANN, W. 155, 575, 580, 588, 603, 606, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 634, 640, 645, 654, 655, 657, 661, 664, 665, 666, 698, 713, 714, 877, 902, 903, 906, 911, 915, 926, 939.
 WECKESSER, PAUL 367, 368 440, 497.
 WEGENER 349.
 WEHNER 603.
 WEICHBRODT 820, 822, 836, 843, 867, 889, 936.
 WEICHHARDT 738, 823, 894.
 WEICKARDT 936.
 WEIDANZ, E. 21, 102, 542, 569.
 WEIDENFELD 714.
 WEIDMANN, FRED 102.
 WEIGELDT, WALTER 593, 607, 650, 714, 749, 765, 783, 886, 936.
 WEIGHAN 852, 867.
 WEIL 464, 494, 553.
 WEIL, E. 669.
 WEIL, P. E. 714.
 WEIL, RICH. 631, 714.
 WEIL, RUD. 714.
 WEILER, F. 573, 636, 714.
 WEINBERG 342, 369, 386, 414, 451, 484, 540, 669, 670, 714, 721, 733.
 WEINGÄRTNER 262.
 WEINHOLD 159.
 WEINTRAUD 587, 603, 747.
 WEISBECKER, H. 709.
 WEISE 171, 249, 269, 278, 315, 499, 553, 892, 936.
 WEISE, F. 102.
 WEISE, W. 322, 327, 568.
 WEISER, ST. 730, 735.
 WEISFLOG 108, 167.
 WEISMANN 343.
 WEISMÜLLER 260.
 WEISS 157, 836.
 WEISS, ARTHUR 176.
 WEISS, L. 852.
 WEISS, R. F. 928.
 WEISS, S. 714.
 WEISSENBACH 705.
 WEISSMANN-NETTER 491, 426, 448, 697.
 WEITGASSER, H. 714, 936.
 WEITZ 643, 644, 714.
 WELANDER, EDWARD 17, 30, 31, 33, 35, 39, 41, 45, 47, 50, 51, 52, 53, 59, 65, 68, 71, 74, 75, 76, 89, 90, 94, 102, 103, 121, 122, 125, 133, 139, 147, 149, 154, 169, 174, 175, 316, 759.
 WELDE 603.
 WELFELD 603.
 WELLS, GID. 725, 735.
 WELSCH 636.
 WELTMANN, O. 637, 639, 640, 641, 646, 686, 714.
 WENICOV, W. 326.
 WENNIGER 341, 346.
 WERDER, J. 103.
 WERLER, O. 49, 103, 120.
 WERNER, S. 637, 714, 821, 836.
 WERNER-SCHULZE 606.
 WERNIG 766, 783.
 WERTHER, JOHANN 175, 328, 440, 475, 497, 498, 626, 656, 667, 714, 783, 815, 836, 868, 884, 912, 914, 920, 936, 939.
 WERTHERN, ANNE MARIE 607, 714.
 WERTHERN, W. 702.
 WESENBERG, S. 761, 762, 783.
 WESTBERG 606.
 WESTHALEN, H. 635, 714.
 WETZEL, NORMAN C. 722, 723, 733, 735.
 WETZEL-SOLLMANN 761, 783.
 WEVIOROVSKY 803, 804, 807, 836.
 WEYGANDT 820, 822, 824, 826, 836, 895, 918.
 WEYL, L. 714.
 WHITE 8, 13, 24, 103, 175, 714, 922.
 WHITMORE 103.
 WHITESIDE, G. S. 714.
 WICHERT 278, 328.
 WIDAL, F. 714.
 WIELER, J. 672, 699.
 WIENECKE 38, 103.
 WIENER 606, 617, 721, 733, 859, 867.
 WIENER, E. 714.
 WIENER, K. 714.
 WIENERT 936.
 WIESENACK, Hans 563, 569, 611, 613, 710, 715, 765, 783, 887.
 WILCHOWSKI 293.
 WILCOX, WEBB 758, 783.
 WILE, J. Udo 103, 645, 714, 715.
 WILENSKY 750, 783.
 WILHELM 649, 715.
 WILJAMOWSKI 765, 783.
 WILKINSON, J. F. 328.
 WILLCOX 715.
 WILLIAMS, H. 154, 171.
 WILLIGE, H. 622, 715.
 WILLMANN 440.
 WILLMERS 883.
 WILMANN 840, 849.
 WILMANN, K. 867.
 WILMANS, K. 867.
 WILMERS 935.
 WILUCKI, v. 715.
 WIMBERGER, H. 704.
 WIMMER, R. 622, 715, 783.
 WINCKLER, AXEL 783, 852, 867, 898.
 WINCKLER, A. 867.
 WINGATE 319.
 WINGS 103.
 WINKLER 763, 836.
 WINKLER, F. 791, 836.
 WINTERNITZ 17, 19, 47, 50, 51, 53, 68, 71, 103, 610, 715, 723, 735, 751, 754, 755, 764, 840, 845, 846.
 WINTERNITZ, H. 724, 727, 735, 783.
 WINTERNITZ, W. 867.
 WINTSCH 953, 981.
 WIRTH 91.
 WIRZ, F. 463, 497, 619, 715, 762, 817, 836, 859, 867, 881, 936.
 WISE 178.
 WITTMANN 423.
 WITTGESTEIN 939, 940.
 WITTICH 760.
 WITFNER, C. 852, 867.
 WODTKE, GERHARDT 157, 176, 347, 348, 440.
 WOELLSCH 669, 670.
 WAELSCH 713.
 WOENCKHAUS, E. 655, 715.
 WOHL, M. 765, 783.
 WOHLGEMUTH 123.
 WÖHLISCH, E. 715.
 WOLF 395, 469, 479, 497, 635, 658, 684, 810, 813, 815, 830, 833, 926, 935, 940.
 WOLF, MAX 440, 643, 669, 699, 715, 890, 837.
 WOLFER, P. 317, 328, 440, 497
 WOLFF 17, 97, 103, 584, 603, 659, 798, 800, 831, 836.
 WOLFF, A. 129, 171, 715.
 WOLFF, C. H. 103.
 WOLFF, M. 152, 170.
 WOLFF-EISSNER 940.
 WOLFF-MULZER 836.
 WOLFGANG-OSTWALD 171.
 WOLLENBERG, W. H. 715.
 WOLTERS 61, 63.
 WOLTERS, M. 103.
 WOLTERS, W. 688.
 WORMS, WERNER 239, 248, 328, 795, 805, 836, 943, 945, 946, 947, 949, 950, 952, 953,

- 954, 955, 956, 957, 960, 962,
966, 972, 975, 980, 981.
WÖRNER, H. 715.
WORONOW 613, 715.
WOROWITZKY, J. 606, 696.
WOSEGIEN, H. 637, 708, 715.
WÄTJEN 713.
WOTSCHALL, W. 727, 728,
735, 751, 752, 753, 756, 783.
WRESCHNER 101.
WRIGHT, C. S. 816, 831, 842,
864.
WRIGHT, K. 691.
WULF 649.
WUNSTORF 76, 91.
WURTZ, J. 440.
WYDOOGHE 673, 697.
WYLD, F. 631.
WYSCEMIRSKI, N. 103.
WYSOCKI, STEFAN 741, 745,
783.

YAGUEZ, ESPINOSA 440, 452,
497.
YAKIMOFF, W. L. 553, 570,
630, 715.
YAMADA, S. 327, 435, 787.
YAMAMOTO, R. 411, 676,
YAMANUCHI 370.
YLEPÖ 715.
YOUNG, A. G. 13, 24, 103, 151,
175, 563, 570, 952.
YOVANOVITCH, M. 321, 371,
419, 440, 487 970, 981.

ZABRISKIE 923.
ZADEK 148, 466.

ZAMBELOTTI 141.
ZANTL 800, 836.
ZBORILEK 440.
ZEHNER 929.
ZEISING 61, 62, 63, 95, 104,
139, 140, 172, 174.
ZEISSL, M. v. 125, 128, 161,
740, 769, 783, 800, 836.
ZEITSCHKE, A. 732.
ZENGHELIS, C. 103.
ZENOWSKI 104.
ZERNIK 641, 681, 685,
ZICKGRAF, GOSWIN 783.
ZIEGLER 104.
ZIEGLER, A. 715.
ZIELER, KARL 58, 104, 133,
142, 144, 146, 172, 174,
176, 440, 386, 499, 568, 569,
605, 609, 613, 614, 615, 617,
622, 623, 625, 626, 628, 632,
634, 635, 637, 640, 641, 643,
644, 648, 649, 665, 689, 715,
716, 792, 809, 813, 836, 841,
867, 875, 888, 889, 901, 906,
907, 908, 909, 910, 911, 912,
918, 919, 923, 925, 926, 928,
929, 930, 932, 933, 936, 939,
940.
ZIEMANN 676, 715, 825.
ZIEMSEN, v. 116, 678., 712.
ZIJL, A. VAN DER 622, 716.
ZILLNER 16, 20, 27, 28, 30,
98.
ZIMMER, E. 603, 823, 841, 837,
867, 940.
ZIMMERN, F. 440, 579, 603,
606, 610, 636, 637, 638, 640,
641, 645, 649, 716, 908, 925,
939.
ZINS, W. 328.
ZINSER 939.
ZINSSER 440, 443, 609, 610,
716, 743, 744, 758, 760, 783,
912, 915.
ZIRN 603.
ZITTMANN, JOHANNES FRIDE-
RICUS 404, 800, 801, 842,
843, 897, 930.
ZOCHER, H. 563.
ZOCHER, H. 567.
ZOEPPRITZ 758, 777.
ZÖLLINGER 440.
ZOLLINGER 263, 328.
ZOLLSCHAN, JOSEF 783, 815,
836.
ZOLTAN, GY. ROKAY 440, 454,
497.
ZONDEK, S. G. 628, 716.
ZSCHUCKE, H. 948, 956, 958,
963, 977.
ZUBIZARRETA, HERMAN 417.
ZUCCOLA, P. 93.
ZUELZER 643.
ZUITSCHKE, A. 735.
ZUMBUSCH, L. v. 176, 603, 651,
655, 665, 666, 716, 783, 913,
914, 939.
ZUNTZ 860, 867.
ZURHELLE 806, 829, 831, 972.
ZWEIG 152, 174.
ZWICK, KARL G. 16, 19, 44,
91, 104.
ZWIENTKOFF 553.
ZWINTZ, J. 748, 783.

Sachverzeichnis.

- „Abscès aseptique profond“ nach Wismut 478.
ABELNSche Reaktion 565.
 Abkapselung von Wismutdepots 290.
 Abortivbehandlung 108, 147, 898.
 Abortivheilung 906.
 — Kriterium 911.
 — Literatur 932.
 — Umfrage 912.
 Abortivmethode 130.
 Abscedierungen, Salvarsanschäden 605.
 Absceß nach Wismutinjektion 476.
 Absceßbildung im Wismutdepot 290.
 Absorption des Quecksilberdampfes 38.
 — des Quecksilbers durch die Haut 43.
 — percutane von Quecksilber 46, 47.
 — pulmonale 46.
 — — von Quecksilbereinreibungen 46.
 — von Kontraluesin 85.
 — von Quecksilber bei innerer Darreichung 50.
 — von Wismut 259.
 — — aus Muskeldepots 235.
 — — nach intramuskulärer Injektion 285.
 Absorptionsschnelligkeit bei intramuskulären Quecksilberinjektionen 66.
 Acne mercurialis 197.
 Acylderivate 512.
 Adrenalin bei Angioneurosen nach Salvarsan 611.
 Adrenalinbehandlung bei Quecksilbererythem 202.
 Aether mercurialis 158.
 Affenserum, Behandlung mit 803.
 Affensyphilis und Quecksilberwirkung 20.
 Affinität, Hg und Lipoid 8.
 — Neuro- 107.
 Ähnlichkeit zwischen Quecksilber und Wismut 235.
 Airoil 260.
 Akkumulation von Quecksilber 34.
 Akratothermen 857.
 „Akroerythrodermie“ nach Wismut 465.
 „Albert 102“ 521, 554, 889.
 — Chemotherapie 554.
 Albuminate, Quecksilber- 1.
 Albumingehalt im Liquor, Wismutwirkung 356.
 Albuminurie 627.
 — kongenitale Syphilis und Wismut 361.
 Alkali-Wismuttartrate 299.
 Alkohol, Bedeutung für Salvarsanschäden 666.
 Alkoholismus und Quecksilberbehandlung 110.
 Allergie 907.
 — bei Syphilis 840.
 — des Hautorgans 870.
 Allgemeinerscheinungen, Wismutschäden 475.
 Allgemeenschäden nach Salvarsan 607, 608.
 Alopecia specifica, Wismutwirkung 339.
 „Altsarvan“ 523.
 Amalgame, Quecksilber-Wismut 373.
 p-Aminophenylarsinsäure 511.
 Amnionflüssigkeit, Behandlung mit 803.
 Amphibienmetamorphose, Jodeinfluß 732.
 „Ampullenwasser“ 575.
 Analysenmethoden für Quecksilber 16.
 Anämie, aplastische, nach Wismut 473.
 — und Quecksilberbehandlung 109.
 — und Salvarsanbehandlung 670.
 Anaphylaxie bei Quecksilber 111.
 Aneurysma luetica, Wismuttherapie 347.
 Angaben über Zusammensetzung von Wismutpräparaten 291.
 Angina bismutica 449.
 — ulcerosa seu necrotica mercurialis 225.
 Angioneurosen nach Salvarsan, Verhütung 611.
 — nach Wismut 469.
 Angioneurosen, Salvarsanschäden 608.
 Angriffspunkt der Salvarsanschädigung 618.
 Angulus pterygo-gingivalis, Ausbreitung der Stomatitis 224..
 Anstrichmittel, Hg- 123.
 „Antiluetin“ 134, 787.
 Antimercurialismus 107.
 Antimon 786.
 Antisyphilitica, andere, Literatur 829.
 — pflanzliche 795.
 — Selbstschutz 977.
 Anweisungen, Sublimatprophylaxe 956.
 Anwendung der Prophylactica 973.
 Anwendungsformen der Antisyphilitica 900.
 Aortenaneurysma, Jodwirkung 747.
 Aortitis 885.
 — Jodbehandlung 747.
 — kombinierte Kuren bei 156.
 — luetica, Wismutwirkung 347.
 Apparat zur Quecksilberinhalation 122.
 Applikationsart des Salvarsans 889.
 Aqua phagedaenica 164.
 Araber, Kenntnis des Quecksilbers 179.
 „Argulan“ 12, 148.
 Argyrie 625.
 „Arrhenal“ 506.
 Arsacetin 513, 541.
 Arsalylt 554.
 — Chemotherapie 554.
 Arsaminol 524.
 „Arsamon“ 506.
 Arsanilsäure 509, 511.
 Arsemin 524.
 Arsen 630.
 „Arsenierung“ 509.
 Arsenobenzol 517, 524.
 Arsenobillon 524.
 Arsenomethan 503.
 Arsenophenylglycin 514.
 Arsenoxyd, Salvarsanschäden 629.
 Arsenoxyde 504.
 — aromatische 516.

- Arsensäure 562.
 Arsensäureschmelze 509.
 Arsenverbindungen, aliphatische 501.
 — anorganische, Pharmakologie der 562.
 — aromatische 506.
 — — Heilwirkung 551.
 — organische, Pharmakologie der 562.
 Arsenvergiftung 647.
 Arsinargyre 132.
 Arsinchloride 507.
 — aliphatische 503.
 — sekundäre 507.
 Arsine, aliphatische 501.
 — aromatische 507.
 Arsinsäuren, aliphatische 505.
 — aromatische 507.
 — sekundäre 508.
 Arsojodin 769.
 Arspenamine 524.
 Art der Hautveränderungen, Quecksilber 197.
 Arthritis deformans,luetische, Wismuttherapie 349.
 — sekundär-luetische, Wismuttherapie 349.
 Arthropathien, syphilitische, Jodwirkung 744.
 Ascitesflüssigkeit, Gehalt an Quecksilber 32.
 Aspochin 794.
 Asterol 134.
 Asurol 20, 133, 154.
 Äthylsublimat 128.
 Ätiologie, Leberschädigung durch Salvarsan 643.
 Atoxyl 500, 512, 541.
 — Versuche mit 541.
 Atoxylwirkung, Mechanismus der 542.
 Aufnahme des Quecksilbers durch die Haut 42.
 — in den Organismus 15.
 Aufschwemmung, ölige, Röntgenaufnahme 318, 319.
 Aufschwemmungsflüssigkeit und Wismutresorption 286.
 Aufschwemmungsmittel für Quecksilberinjektionen 57, 58.
 Augenerkrankungen,luetische und Wismut 356.
 Augenkammer, Einimpfen von infizierten Korneastücken 21.
 Augenmuskellähmungen und Wismut 357.
 Augensyphilis, Jodwirkung 744.
 Aurum-Kaliumcyanatum 790.
 Ausbildung des Arztes 869.
 Ausbreitung der Hautschädigungen durch Quecksilber 197.
 Ausscheidung des Quecksilbers 33.
 — im Harn bei innerlicher Quecksilberverabreichung 52.
 — intravenös injizierten Wismuts 315.
 — Kalomel 72.
 — Mercurisalicylsäure 77.
 — Quecksilber 201.
 — von Jod 753.
 — von Quecksilber bei Mercurialsäckchen 40.
 — — bei Merkolintschurz 40.
 — — nach intravenöser Injektion 54, 55.
 — von Wismut 294.
 — — nach intramuskulärer Injektion 284.
 — wasserlöslicher Quecksilberverbindungen 68.
 — Wismut 375.
 Ausscheidungsschnelligkeit bei intramuskulären Quecksilberinjektionen 66.
 Ausscheidungswege des Wismut 281.
 Auswahl der Fälle 907.
 Autolyse, Jodwirkung auf 721.
 Azorubin 643.
 Badeorte, Schwefel- 116.
 — Sool- 116.
 Bäder 108, 116, 845.
 — Gleichstrom 859.
 — Sand 843.
 — Sublimat 124.
 Bäderkuren 154.
 Bäderwirkung 851.
 Bakterienentwicklung bei Quecksilbernekrosen 221.
 — mercurielle Dermatosen 200.
 BÄRENSPRUNGS Quecksilberalbuminatkur 161.
 BARTSCHES Verfahren 508.
 „Basedow“ nach Jod 732.
 Bavaria, Injektio 128.
 Behandlung, allgemeine 868.
 — — Literatur 932.
 — chronisch intermittierende 110.
 — der mercuriellen Stomatitis 225.
 — expektative 110.
 — individualisierende 110.
 — intraspinale 153.
 — kombinierte 902.
 — kontinuierliche 110.
 — mercurielle Stomatitis 225.
 — physikalische 838.
 — — Literatur 863.
 Behandlung, Quecksilber 105.
 — symptomatische 110.
 Behandlungsergebnisse mit Stovarsol, Prophylaxe 973.
 Behandlungsschema bei Quecksilber 109.
 Beimischungen zu Salvarsan 591.
 Benzol-Kolloidreaktion und Wismut 356.
 BERGSCHES Kur 161.
 Besonderheiten der Kranken 920.
 Bewegungstherapie 860.
 Bi₅ 298, 379.
 Bi-Benzolat, Dosis toxica, tolerata, curativa 252.
 Bi-Diasporal 379.
 Bi-Hydroxyd, Dosis toxica, tolerata, curativa 252.
 Bi-Oxyd, kolloidales, Dosis toxica, tolerata, curativa 252.
 Bi-Subnitrat, Dosis toxica, tolerata, curativa 252.
 Bi-Subsalicylat, Dosis toxica, tolerata, curativa 252.
 Bi-Triphenyl, Dosis toxica, tolerata, curativa 252.
 Bicarbonat, Dosis toxica, tolerata, curativa 252.
 Bierhefe 816.
 Bijochin 301.
 Bijochinal 301, 378.
 Bindegewebe, mercurielle Hyperämie 216.
 Bindungsverhältnisse des Wismut im Blut 240.
 Biquinyl 301.
 Bismocutan 360.
 „Bismogen“ 237.
 Bismogenol 309, 374, 376.
 Bismoluol 300.
 Bismophanol 377.
 Bismoxyl 236, 237, 370, 371, — Dialyse 238.
 Bismuto-Yatren 380, 769.
 Bismutum subgallicum 331.
 Bisuspen 377.
 Blasentumoren, syphilitische, Jodwirkung 745.
 Blei, Bedeutung für Salvarsanschäden 666.
 Blue pills 159.
 Blut, Bindungsverhältnisse des Wismut 240.
 — Gehalt an Quecksilber 31.
 — Quecksilberkonzentration im 37.
 — Salvarsan im 565.
 — Viskosität, Jodwirkung 748.
 Blutbild bei Salvarsandermatitis 617.
 — bei Syphilis, Jodwirkung 758.
 — Einfluß von Wismut auf 244, 383.
 — Wismutschädigungen 472.

- Blutbilder, Salvarsanschäden 671.
 Blutdruck, Jodwirkung 748.
 Blutdrucksenkung, Quecksilberschäden 229.
 — u. Quecksilberreizung des Darmes 226.
 Bluterkrankungen nach Salvarsan 669.
 Blutgefäße bei mercuriellen Dermatosen 200.
 Blutgerinnung, capillare, und Darmreizung durch Quecksilber 226.
 Blutkolloide, Veränderungen nach Salvarsan 610.
 Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit bei syphilitischem Ikterus 643.
 — und Wismutverteilung 242.
 — weiße, Bindung des Quecksilbers an 15.
 — — — von Wismut an 242.
 Blutmauserung 650.
 Blutserum und Wismutverteilung 242.
 Blutserumeiweiß und Wismut 241.
 Blutserumquecksilber 129.
 Blutungen im Gehirn nach Salvarsan 657.
 — nach Novarsenobenzol 673.
 — nach Salvarsan 669.
 Blutveränderungen, Quecksilberschäden 229.
 Blutzuckerbestimmung bei Luetikern 642.
 Brechreiz, Salvarsanschäden 608.
 Brocq'sche Dermatitis exfoliativa secundaria 630.
 Bromsulphatin 642.
 Bronchitis mercurialis 208.
- Cacodylatum hydrargyro-jodatum 133.
 Cadmiol 789.
 Cadmium 789.
 — kombiniert mit Salvarsan 789.
 Calcium jodatum 725.
 Calomel 109.
 — Ebaga 120.
 Calomelas 140.
 Camphermittel bei Impfmalaria 825.
 Capillarendothelien, Quecksilberkörchenaufnahme 220.
 Capillarschädigung, Arsenvergiftung 562.
 Casbis 378, 381.
 Cerebrospinalflüssigkeit, Jodkali in 723.
- Cerebrospinalflüssigkeit, Wismutwirkung 350.
 Chemie der organischen Arsenverbindungen 499.
 Chemismus der Quecksilberwirkung 114.
 Chemorezeptoren 558.
 Chemotherapie, Geschichte der 539.
 China, Kenntnis des Quecksilbers 178.
 Chinae, cort. nodosa 106.
 Chinin 793.
 — Präventivversuche an Affen 794.
 — salzsaures, als Schutzmittel 960.
 — Wismut und 378.
 Chini-Quecksilber als Schutzmittel 959.
 Chinin-Quecksilberchlorid 130.
 Chininverträglichkeit, Bedeutung für Malaria-therapie 824.
 Chinopyrin 794.
 Chlorarsinosobehensäure 504.
 Chloroformmedikation bei Impfmalaria 825.
 p-Chlorphenylarsinsäure 510.
 „Choc dentaire“ 451.
 Cholangie 652.
 Choleraimpfungen 815.
 Cholesterinspiegel im Blut nach Sarsaparillae 797.
 Chrom 792.
 Colitis mercurialis 230.
 — ulcerosa seu necrotica mercurialis 226.
 Collemplastrum mercurii colloidalis 163.
 Condomes 964.
 Conjunctivitis mercurialis 208.
 Contraindikationen für Schmierkur 118.
 Contramine 633.
 Coronararterien, Erweiterung nach Jod 726.
 Corrosol 132.
 Cort. Chinae nodos. 106.
 Coryza, Wismutwirkung 361.
 „Crise nitritoide“ nach Wismut 469.
 Cyanquecksilber 128, 154.
 Cyanure de Mercure 128.
 Cyarsal 10, 132, 153, 156.
 — Mischspritze 591.
- Dämpfe, Quecksilber- 38.
 Dämpfungskur und Extinktionskur (Montpellier) 106.
 Darm, Wismutverteilung 268.
 Darmepithelien, Wismutgehalt 280.
 Darmkanal, Absorption von Wismut 261.
- Darmkanal, Wismutgehalt 277.
 Darmlues, Wismutwirkung 344.
 Darmschleimhaut, Quecksilberschädigungen 203.
 Darmstörungen bei Quecksilberkur 113.
 Darreichung, innerliche 108.
 Dauerresultate, Salvarsanbehandlung 594.
 Decoctum Pollini 801.
 — Sarsaparillae compositum fortius et mitius 153.
 — Zittmanni 153, 797.
 Degeneration, ballonierende 619.
 „Depogen“ 139.
 „Depot, intramurales“, Wismut 481.
 — Quecksilber- 60.
 Depotbehandlung, Wismut 334.
 Depots, Bedeutung für Wismutwirkung 239.
 — Quecksilber-, Röntgenaufnahmen 89.
 — Wismut, histologisches Bild 261.
 Depressionen und Luesverlauf 924.
 Dérets Elixir 160.
 Dermatitis nach Quecksilbereinreibungen 115.
 Dermatitis bei Inunktionskur 118.
 — exfoliativa nach Wismut 464.
 — nach Schmierkur 111.
 Dermatol 260.
 Dermatitis mercurialis 198.
 Desensibilisierung 634.
 Desinfektion der Injektionsstelle, Salvarsan 584.
 Desinfektionsstuben 976.
 Destruktion des Muskelgewebes 60.
 Deutschland, Theorien über Quecksilberschädigungen 186.
 Diabetes,luetischer, Wismutwirkung 345.
 — und Quecksilberbehandlung 110.
 — und Wismutbehandlung 402.
 Dialyse von Bismoxyl 238.
 Diathermie 859.
 — nach paravenöser Salvarsaninjektion 606.
 Diäthylarsin 503.
 Diazotat 509.
 Dickdarm, Gehalt an Quecksilber 30.
 Dijodyl 765.
 Dimethylarsinsäure 505.
 Diphasol 152, 815.

- Disposition 921.
 — individuelle, Bedeutung für Heilung der Syphilis 828.
 Diurese nach Jod 727.
 Diureticum, Novasural als 10.
 — Wismut als 244.
 Dosierung, Salvarsan 887.
 — Wismut 383.
 — — Lues congenita 364.
 Dosis, Abortivheilung 910.
 — bene tolerata, Salvarsan 549.
 — letalis, Wismut 250.
 — maxima tolerata, Salvarsan 542.
 — minima letalis, Salvarsan 542.
 — curativa, Salvarsan 542.
 — tolerata, Wismut 250.
 — toxica, Wismut 250.
 Dourine-Trypanosomen und Wismut 246.
 „Dreikurensystem“ 915.
 Drüsen, innersekretorische Quecksilberschädigungen 213.
 — Quecksilberschädigungen 210, 215.
 Drüsenkontrollversuche, experimentelle Prophylaxe 945.
 Drüsenparenchym, mercurielle Hyperämie 216.
 Drüsenzellen, Quecksilberschädigung 216.
 Duanti-Chininsalbe 962.
 Dublosan 165.
 Dunkelfärbung des Harns nach Wismut 455.
 Dünndarm, Gehalt an Quecksilber 31.
 Duodenalsaft bei Salvarsanikterus 641.
 Dynamik der Jodwirkung 749.
 Dzondische Kur 158.
- Eau végétomercurielle 161.
 Ebagamercuriale 120.
 Effekt, therapeutischer, einfacher Hg-Verbindungen 13.
 Eigenblutbehandlung 816.
 Eigenserum, Lösung von Salvarsan in 577.
 Einatmung von Quecksilberdämpfen 39.
 Einfettung als Schutzmittel 962.
 Einführung des Wismut in Luestherapie 234.
 Einheitsprophylaktikum 975.
 Einklatschen der Salbe 117.
 Einreibungskur, Quecksilber 114.
 Einreibungsmodus, Quecksilberkur 115.
- Einspritzungen von Quecksilber 125.
 Einstichstellen für Quecksilber 136.
 Einwirkung, katalytische, auf Wismutumbildung 306.
 Einzeldosierung, Wismut 383.
 Eisen 790.
 Eiterbildung, mercurielle Dermatosen 200.
 Eiterungsprozesse nach Salvarsandermatitis 617.
 Eiweiß des Blutserums und Wismut 241.
 Eiweißverbindungen des Wismut 237.
 Eiweißzerfall, stärkerer bei konstitutioneller Lues 861.
 Eiweißersetzung, Bedeutung für nekrotische Quecksilberveränderungen 194.
 — lokale, bei Quecksilberschädigung 193.
 — Quecksilberveränderungen 216.
 „Elarson“ 504.
 Elektrizität 859.
 Elektroendosmose 859.
 Embarin 11, 133, 148, 154, 156
 Embial 374, 377, 378, 381.
 Embolia cutis medicamentosa, Wismutschäden 479.
 Embolien, arterielle, Schmerz (Wismut) 482.
 „Emorragie intersticiali“ 482.
 Emplastrum de Vigo 163.
 — Hydrargyri 163.
 — — oleumic. 124.
 — mercuriale 124, 163, 165.
 Emulsininjektionen 813.
 Erythema mercuriale 198, 208, 230.
 — nach Wismut 465.
 Encephalitis haemorrhagica 653, 655.
 Endarteriitis luetica, Wismuttherapie 348.
 Endometritis mercurialis 208.
 Endothelien, Wismutgehalt 280.
 Endothelsymptom bei Blutungen 672.
 Enesol 132, 150, 154, 156.
 England, Theorien über Quecksilberschädigungen 186.
 Engwerspritze 588.
 „Enkystement grave“ nach Wismut 478.
 Eosinophilie nach Wismutinjektionen 244.
 Eparsénan 564.
 Erethismus mercurialis 185, 214.
 Erkrankungen des Gefäßsystems, Kontraindikation für graues Öl 146.
- Ermiel 140.
 Ernährung und Salvarsan 644.
 — — Salvarsanbehandlung 627.
 Ernährungszustand, Quecksilberschäden 229.
 Erythrocyten, Abnahme, nach Wismutinjektion 244.
 Erythrodermie nach Wismut 464.
 Eucupin 795.
 Europa, mittelalterliche Medizin, Quecksilber 180.
 Eusemin 605.
 Exaktaspritze 127.
 Exanthem, makulöses, Wismutwirkung 336.
 — nodöses, nach Wismut 466.
 — papulopustulöses, Wismutwirkung 337.
 — papulöses, Wismutwirkung 337.
 Exanthema mercuriale 198.
 — — simplex 198.
 — — complicatum seu infectum 199.
 Exantheme, kongenitale Syphilis, Wismutwirkung 361
 — mercurielle 230.
 — nach Wismut 461, 463.
 — Wichtigkeit der 870.
 Exitus letalis nach Salvarsan 626.
 Experimente, Prophylaxe der Syphilis 942.
 Extinktions- und Dämpfungskur (Montpellier) 106.
- Fabrikationsnummern des Salvarsans 627.
 Faeces, Quecksilbergehalt 216.
 Fällbarkeit des Quecksilbers im Blut 225.
 Fälle, refraktäre, für Quecksilber 118.
 — refraktäre, für Salvarsan 595.
 — salvarsanresistente 107, 155.
 Farbstoffe 795.
 — Versuche mit 540.
 Farbveränderungen, Salvarsan 578.
 Fehler, technische, Salvarsanschäden 605.
 Feinteilung, Wismut und Resorption 286.
 Fermente, Wirkung von Jod auf 720.
 Fernthrombosen, Salvarsanschäden 606.
 „Fesses en bois“ nach Wismut 477.
 Fettgewebe, Gehalt an Quecksilber 26, 31.

- Fettgewebe, Wismutgehalt 277.
- Fettleibigkeit und Syphilis 927.
- Fettlöslichkeit der Quecksilbersalze 45.
- Fettsäuren bei Quecksilbersalben 44.
- Fieber bei Quecksilberinjektionen 146.
- bei Salvarsandermatitis 616.
- Fieberbehandlung 812.
- und Wismut 405.
- FISCHERSCHE Reaktion 504, 506.
- „Flanelles mercurielles“ 122.
- Flanellstückversuch 39.
- Flockungsreaktion, Bedeutung für Therapie 876.
- Flumerin 13, 24.
- Foetus, Gehalt an Quecksilber 33.
- Wismutgehalt 277.
- Folliculitiden bei Quecksilberbehandlung 116.
- Folliculitis bei Inunktionskur 118.
- mercurialis 197.
- Formen, klinische, der mercuriellen Hautschädigungen 195.
- Frankreich, Theorien über Quecksilberschädigungen 186.
- Frauenprophylaxe 978.
- Freilegung, chirurgische, der Vene zur Injektion 584.
- Freiluftbehandlung 816.
- Fruchtwasser, Wismutgehalt 277.
- Früh- und Spätexantheme, Wismut- 461.
- Frühbehandlung, maximale 110, 915.
- mit Jod 738.
- Frühsyphilis, Neosalvarsanmenge 593.
- Fumigationen 124.
- Furunkel nach Wismut 466.
- Galaktoseprobe 642.
- Galle, Gehalt an Quecksilber 33, 35.
- Wismutgehalt 278.
- Gallenprobe 642.
- Gefahr intravenöser Wismutinjektionen 470.
- Gefäßdilatation bei Quecksilberexanthenen 215.
- Quecksilberschädigung 201.
- Gefäßwandveränderungen bei Salvarsanschäden 672.
- Gefäßsystem, Erkrankungen des, Kontraindikation für graues Öl 146.
- Gehalt an metallischem Quecksilber und therapeutischer Effekt 14.
- Gehirn, Blutungen nach Salvarsan 658.
- Gehalt an Quecksilber 31.
- Wismutgehalt 275.
- Gehirnschädigungen nach Arsen 660.
- nach Quecksilber 660.
- Gehirnsubstanz, Salvarsanwirkung 566.
- Gehirnveränderungen nach Salvarsan, Vergleich mit anderen Intoxikationen 659.
- Gehstörungen, Quecksilberschädigungen 214.
- Gelatine-Salvarsan 816.
- Gelenkaffektionen, syphilitische, Jodanwendung 744.
- Gelenkschmerzen,luetische, Wismuttherapie 349.
- nach Wismut 468, 469.
- Gelokal 161.
- Geruch bei Salvarsandermatitis 616.
- Gesamtstickstoff im Harn, Steigerung nach Jod 728.
- Geschichte der Prophylaxe 942.
- Geschichtliches, Quecksilber 179.
- Geschlechtsdrüsen, Quecksilberschädigungen 213.
- Gesichtsfarbe, Wismutbehandlung 393.
- Gesichtsödem, Salvarsanschäden 609.
- Gewebe, histologischer Wismutnachweis 280.
- Gewebsflüssigkeiten, Verteilung des Quecksilbers in 15.
- Gewebsnekrose bei Wismutinjektionen 266.
- Gewebsnekrosen bei Quecksilberschädigung 221.
- Gewebstrauma bei intramuskulärer Quecksilberinjektion 60.
- Gewichtskontrolle, Wismutbehandlung 393.
- Gewichtsverlust, Salvarsanschäden 636.
- Gewöhnung an Quecksilber 196.
- Giftigkeit intravenöser Wismutinjektionen 313.
- von Wismut 290.
- Giftwirkung von Wismut, molekulare Lösung 241.
- Gingivaltasche, Ausbreitung der Stomatitis 223.
- Gingivitis bei Schmierkur 111.
- Glaszwischenstücke zur Salvarsaninjektion 590.
- Gleichstrombad 859.
- Glidine-Quecksilber 162.
- Globuli vaginales mit grauer Salbe 125.
- mit Quecksilber 165.
- Globulinreaktionen und Wismutwirkung 355.
- Glottisödem, Salvarsanschäden 689.
- Glucarsenan 564.
- Gold 790.
- Goldnatriumthiosulfat 790.
- Gonoyatren 813.
- Granulationsgewebe um Wismutdepot 289.
- Grasfresser und ulceröse Stomatitis (Quecksilberschädigung) 193.
- Grave Salbe 105.
- Gravidität und Syphilistherapie 922.
- Gravidität und Wismut 358.
- Griechen, Kenntnis des Quecksilbers 178.
- Grippe, Bedeutung für Salvarsanschäden 666.
- mercurielle 137.
- nach Wismut 473.
- Quecksilber- 112.
- Grundsätze der Syphilisbehandlung 868, 913.
- Gruppen, haptophore 559.
- toxophore 559.
- Gruppierung der Wismutpräparate 374.
- Guajac-Holz 796.
- Guajaci lignum 105, 106.
- Gumma pharyngis et oris, Wismutwirkung 342.
- Gummen, Jodwirkung 742.
- nach Wismutinjektionen 477.
- Wismutwirkung 342.
- Guttaplast, Quecksilber- 124.
- Gymnastik 860.
- Gynochrysam hydrargyri 121.
- Haartaschen, Aufnahme von Quecksilber 42.
- Haarverlust bei Salvarsandermatitis 616.
- Haemolum hydrargyro-jodatium 162.
- Hämoglobinmenge, Herabsetzung nach Wismutinjektionen 244.
- Hämorrhagien nach Wismut 475.
- Handelsschutzmittel 962.
- Handgriff, LESSER-SCHÄFFERSCHER 137.
- Harn, Ausscheidung von Quecksilber 52.

- Harnstoffwechsel, Wismuteinfluß auf 245.
- Häufung der Injektion, Einfluß auf Wismutsaum 446.
- Haut, Absorption von Wismut 260.
- als Immunitätsorgan 871.
- Einreibungen mit Quecksilbersalben 42.
- Quecksilberschädigung 215.
- und Syphilis 927.
- Wismutgehalt 277.
- Wismutnebenwirkungen 461.
- Hautblutungen nach Salvarsan 670.
- Hautimmunität 872.
- Hautmanifestationen, Bedeutung 870.
- Hautoberfläche, Wismutbehandlung 393.
- Hautreize, Luestherapie 840.
- Hautreizmethode 897.
- Hautschädigung nach Bismogenol 377.
- Hautschädigungen, Quecksilberwirkung 196.
- Hectargyre 133, 162.
- Hectine 162, 513.
- HEIDENHAINscher Inunktor 116.
- Heilgehilfe, Schmierkur 116.
- Heilmittel, Besonderheiten 880.
- Heilungen, Schein- 108.
- Selbst- 108.
- Heißluftbäder 843.
- Heptinchlorarsinsäure 506.
- Hermesoline 128.
- Hermophenyl 12.
- Herpes zoster nach Salvarsan 614.
- nach Wismut 466.
- Herstellungsfehler, Salvarsan 664.
- HERXHEIMER-JARISCH-Reaktion 114, 130, 139.
- Herz, Gehalt an Quecksilber 31.
- Wismutgehalt 277.
- Herzerkrankungen, syphilitische, Jodbehandlung 746.
- Herzfehler und Wismutbehandlung 402.
- Herzmuskelschädigung, syphilitische, Jodwirkung 746.
- Hexaminoarsenobenzol 518.
- Hexaminobenzol 554.
- Chemotherapie 554.
- Hinterkopfschmerzen nach Wismut 467, 468.
- Hirnrinde, Veränderungen bei Quecksilbervergiftungen 214.
- Hirnschubstanz, Ödem der — nach Salvarsan 656.
- Hirntodesfälle nach Salvarsan, Erklärungen 664.
- HIRSCH, Injectio 128.
- Histologie, Absceß nach Salvarsaninjektion 605.
- der Muskulatur, Quecksilberinjektionen 59.
- des Wismutsaumes 444.
- mercurielle Dermatosen 199.
- Salvarsandermatitis 618.
- Wismutwirkung 338.
- Histologische Untersuchungen intramuskuläre Wismutresorption 263.
- Hitze, feuchte 843.
- Hitzebehandlung 842.
- Hodensyphilis, Wismuttherapie 350.
- Höhensonnenwirkung 858.
- Holztränke 795.
- Homburg 194, 372.
- Hospitalisationsforderung der Luetiker 931.
- „Huanti“ 805.
- Hühnerspirillöse, Jodwirkung 737.
- Quecksilberwirkung auf 12.
- Wismuttherapie 331.
- Huile de Jodure mercurique 148.
- „Huile grise stérilisée“ 143.
- Hunde, Versuche mit Wismut 330.
- Wismutverteilung im Organismus 273, 274.
- Hunger und Luesverlauf 924.
- Husten, Salvarsanschäden 608.
- Hydrargentum 120.
- Hydrargol 134.
- Hydrargotin 162.
- Hydrargyrum alaminatum 129.
- Hydrargyrol 131.
- Hydrargyrum albuminatum 128.
- amidato-bichlor. 149.
- anilinicum 120, 148.
- Anstrichmittel 123.
- atoxylicum 133.
- benzoatum 156.
- benzoicum 109, 129, 161.
- bibromatum 161.
- bichlor. aethylatum 161.
- bichloratum carbamidatum solutum 127.
- — corrosivum 127, 164.
- bicyanatatum 128, 150.
- bijodatatum 157.
- — rubrum 131, 148, 160, 161.
- bromatum 161.
- Hydrargyrum cacodylicum 132.
- carbolicum 148.
- chlorat. 161.
- chloratum mite 140.
- cholicum (MERGAL) 162.
- colloidal 152.
- colloidal (Hyrgol) 162.
- cyanat. 128, 134, 157, 161.
- diphenylicum 148.
- formamidatum 128.
- glutino-peptonat. hydrochlor. 128.
- glycocolicum 129.
- hermo-phenylicum 130, 161.
- jodatatum flavum 160.
- Kalium hyposulfurosum 131.
- lacticum 129.
- — neutrale 161.
- oleinic. 125.
- -Olinal 139.
- oxycyanatum 128.
- oxydatatum flavum 147, 161, 165.
- — rubrum 148, 165.
- — sulfuricum basicum 161.
- oxydulatum nigrum 148.
- — nitricum 108.
- — tannicum 156, 162.
- peptonatum 128.
- perchloratum 127.
- phosphoricum oxydulatum 161.
- praecipitat. album 149.
- salicylicum 75, 139, 155, 157.
- — neutrale 132.
- Sapodermin 121.
- sozodolicum 131, 165.
- sulfuricum cum methylen-diamino 131.
- — rubr. 124.
- thymic. 140.
- thymol-aceticum 75.
- thymolo-aceticum 140.
- Hydrargyrum paraplaster 163.
- Hydrocephalus, Wismutwirkung 361.
- Hydrotherapie 844, 846.
- Hydroxyde, Wismut 375.
- Hygiene bei Quecksilberkur 113.
- Hyperämie, mercurielle 214.
- Hyperkeratosen nach Salvarsanbehandlung 623.
- syphilitische, Wismutwirkung 338.
- Hypertonie, luetische, Wismuttherapie 348.
- Hypoglobulie roter Blutkörperchen nach Wismut 244.
- Hypophyse, Jodspeicherung 725.
- Hyrgol 49, 85, 120.
- Hydrarg. colloidal 102.

- Ichthyol 202.
 „Icterus luteicus“ 638.
 „Ictus immunisatorius“ 559, 560.
 Idiosynkrasie, für Jod 760.
 — für Quecksilber 111, 196, 214.
 — Salvarsan 566, 593, 665.
 — Salvarsanschäden 628.
 Ikterus 925, 926.
 — bei Arsenvergiftung 647.
 — Früh- 648.
 — nach Salvarsan 645, 646.
 — — — Ursachen 640.
 — Salvarsandermatitis 622.
 — Salvarsanschäden 636.
 Immunisierung durch Aufschwemmung aus breiten Kondylomen 809.
 — durch Reizserum 809.
 — durch Spirochäten 873.
 — passive 896.
 Immunität der Haut 872.
 — der Innenorgane 872.
 Immunitätsorgan, Haut als 871.
 Immunsbstanzien, Jodwirkung 748.
 Impfbehandlung, „autogene“ 804.
 „Index“, Begriff 541.
 Indikationen für Malariabehandlung 822.
 Individualität 110.
 — Bedeutung der Resorptionswege für Quecksilberschädigungen an der Haut 196.
 — und Reaktion auf Quecksilber 109.
 Infektion bei Quecksilberschädigung 216.
 Infektionen, interkurrente und Syphilis 927.
 Infektiosität, Bedeutung für Behandlung 871.
 Infiltrate nach Wismutinjektion 476.
 Infiltration im Wismutdepots 265.
 Infiltrationsstadium, Muskulatur bei Quecksilberinjektion 63.
 Inhalation von Quecksilber 41.
 Inhalationen 108.
 Inhalationsapparat für Quecksilber 122, 123.
 Initialstadium, Muskulatur bei Quecksilberinjektion 63.
 Injectio Bavaria 128.
 Injectio Hirsch 128.
 Injektionen 108.
 — intracarotideale 153.
 — intramuskuläre, Quecksilber 56.
 Injektionen, intramuskuläre, Wismut 383, 384.
 — intravenöse, Quecksilber 54, 149.
 — — Salvarsan 579.
 — — Wismut 312, 384.
 — Jod 766.
 — Quecksilber subcutane 53.
 — Salvarsan 571.
 — zur Vermeidung von Dermatitis und Gingivitis 111.
 Injektionsflüssigkeit, Quecksilber, Lagerung der 57.
 Injektionsort und Resorbierbarkeit von Wismut 288.
 Injektionsstelle, Salvarsan 582.
 — Wismutschäden 476.
 Injektionstechnik, Salvarsan 581.
 Injektionstrauma bei intramuskulärer Quecksilberinjektion 60.
 Interne Quecksilberverabreichung 50.
 Intervalle, Salvarsantherapie 593.
 Intoleranz, Salvarsan 886.
 Intramin 785.
 Intrasol 132.
 „Introcid“ 725.
 Inunktionen 108.
 Inunktionskur 106, 114.
 Inunktor, HEIDENHAINscher 116.
 Iontophorese 859.
 Iridocyclitis und Wismut 356.
 Iritis papulosa und Wismut 356.
 Ischiadicusschädigungen 605.
 „Iso-Doppelampulle“, Salvarsan 575.
 Jacol 524.
 JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion 114, 130.
 — — nach Wismut 339, 474.
 Jod als Provokationsmittel 741.
 — als unspezifisches Reizmittel 741.
 — antiseptische Wirkung 719.
 — bei Aortitis luetica 747.
 — bei Augenlues 745.
 — bei Halslues 746.
 — beiluetischen Herzerkrankungen 746.
 — bei Lungenlues 746.
 — bei Ohrenlues 746.
 — chemische Eigenschaften 718.
 — Idiosynkrasie 760.
 — in der Kinderheilkunde 767.
 Jod, indirekte Wirkung auf Spirochäten 738.
 — Kontraindikationen 763.
 — Literatur 733.
 — Nebenerscheinungen am Auge 745.
 — organische Verbindungen 727.
 — percutane Anwendung 760.
 — Pharmakologie 717.
 — rectale Anwendung 762.
 — Salvarsan 769.
 — serologische Wirkung 739.
 — und Quecksilber 405.
 — Wahl des Mittels 756.
 — Wirkung auf Fermente 720.
 — — auf Nervensystem 749.
 — — Wismut und 378.
 Jodantracco 765.
 Jodausscheidung 753, 722.
 Jodbehandlung, Indikationen 736, 740.
 — Literatur 770.
 — Syphilis 736.
 Jodchininwismut 372, 375, 379.
 Jodeisenverbindungen 769.
 Jodeiweiß 718.
 Jodelarson 769.
 Jodfortan 766.
 Jodgehalt gebräuchlicher Präparate 764.
 Jodglobulin 718.
 Jodgorgon 765.
 Jodgorgosäure 717.
 Jodhexarin 765, 815.
 Jodinjektionen 766.
 Jodipin 764.
 Jodipininjektionen 767.
 Jodisan 768.
 Jodismus 758.
 — vorbeugende Mittel 760.
 Jodival 765.
 Jodkali, schleimlösende Wirkung 727.
 Jodkalien, Pharmakologie 717.
 Jodkalium 154, 762.
 Jodmittel, Jodgehalt 764.
 Jodnatrium 762.
 Jodocitin 765.
 Jodocoll 765.
 Jodospongine 717.
 p-Jodphenylarsinsäure 510.
 Jodpräparate, Nebenerscheinungen 758.
 — organische 756.
 — Verträglichkeit 757.
 Jodquellen 856.
 Jodresorption 751.
 Jodrubidium 762.
 Jodsalze, anorganische 762.
 Jodsilber 769.
 Jodspeicherung 753.
 Jodspiegel im Blut bei Zufuhr von Jodalkalien 752.

- Jodstrontium 762.
 Jodtherapie, praktische Handhabung 749.
 Jodtropen 765, 766.
 Jodverbindungen des Quecksilbers 159.
 — mit Schwermetallen 768.
 Jodverteilung im Körper 719.
 Jodwirkung 892.
 — auf Blut 748.
 — auf Reticuloendothelapparat 750.
 — Immunsbstanzen 748.
 Jodwismutalkaloide 373.
 Jothion 763.
 Juckreiz nach Wismut 461.
- „Kakodyl“ 503.
 Kakodyloxyd 504.
 Kakodylsulfid 504.
 Kakodylverbindungen 500.
 Kalium-Natrium-Wismuttartrat 299.
 Kalium und Salvarsanschädigung 628.
 Kalk bei Angienerosen nach Salvarsan 611.
 Kalkablagerungen im Muskel bei Wismutinjektionen 267.
 Kalomel 25, 63, 71, 111, 124, 135, 138, 139, 140, 152, 154, 155, 156, 158, 159, 165.
 — als Schutzmittel 951.
 — Ausscheidung 72.
 — bei Lues congenita 141.
 — — maligna 141.
 — -Diasporal 152.
 — Kaninchenversuch 75.
 — -Metem 159.
 Kalomelinunktionen 49.
 Kalomel 74, 120.
 Kalomelpflaster 124.
 Kalomelpuder als Schutzmittel 953.
 Kalomelsalbe als Schutzmittel 953.
 — Ausscheidung von Quecksilber bei 50.
 — (HEYDEN) 120.
 Kalomelseife 121.
 Kalomelvasenol 142.
 Kaninchen als Versuchstier für Syphilis 545.
 — und Quecksilberstomatitis 222.
 — Wismutverteilung im Organismus 272.
 Kaninchensyphilis 545.
 — und Quecksilberwirkung 20, 23.
 — und Wismut 247.
 Kaninchenversuch mit Kalomel 75.
 Kanülen zur Salvarsaninjektion 586.
- Kapsel bei Quecksilberinjektionen 65.
 Kehlkopflues, Wismutwirkung 344.
 Keifun 142.
 Keratitis interstitialis u. Wismut 357.
 Keratitis, syphilitische, experimentelle 21.
 KEYSERSche Pillen 161.
 Kharsivan 524.
 Kinderheilkunde, Jod 767.
 Klima und Quecksilberintoxikation 112.
 Klimawirkung 847.
 Knochen, Gehalt an Quecksilber 31.
 Knochenbildung nach Injektionen von grauem Öl 145.
 Knochengewebe, Wismutgehalt 277.
 Knochensystem 180.
 Knotenbildung nach Injektionen von grauem Öl 145.
 Kochsalzbäder 856.
 Kohlenstoffverbindungen mit Quecksilber 76.
 Kombination, spezifische und unspezifische 904.
 Kombinationsmittel mit Salvarsan 888.
 Kombinierte Kur 109.
 Kondylome, breite, Aufschwemmung; Immunisierung mit 809.
 Konjunktivitis, Salvarsanexantheme 622.
 Konstitution 921.
 — bei Quecksilberbehandlung 109, 110.
 — und Quecksilberkur 118.
 Kontraindikationen, Jod 763.
 — Malaria-therapie 827.
 — physikalische Therapie 862
 Kontraluesin 134.
 — Absorption 85.
 — Resorption 67.
 Konträreffekt, oligodynamischer 880.
 Konzentration der Aufschwemmungsflüssigkeit und Wismutresorption 287.
 — der Quecksilberinjektionen 58.
 Kopfschmerzen,luetische, Wismuttherapie 349.
 Körnergröße, Wismut und Resorption 286.
 Körperflüssigkeiten, Gehalt an Quecksilber 32, 33.
 — Wismutgehalt 278.
 Körpertemperatur, Jodeinfluß 732.
 — Quecksilberschäden 229.
 Krampf, Quecksilberstörungen 214.
- Krankheitsbereitschaft 921.
 Krise, hämoklasische, Angioneurose und 610.
 — nitritoide 150.
 Krystalle, Quecksilber 65.
 Kugeln, Quecksilber 108.
 Kuhpockenlymphe, Vaccination mit 807.
 Kulturluetin 808.
 Kur, kombinierte 109, 153.
 — — bei Aortitis 157.
 — nach BERT 161.
 — nach DZONDI 158.
 — nach WEINHOLD 159.
- Lähmungen, Arsenvergiftung 562.
 — Quecksilberschädigung 214.
 Lamaserum 804.
 Lamasyphilis, experimentelle 805.
 LANGE-Reaktion, Wismut und 355.
 LANGSche Spritze 147.
 Laryngitis mercurialis 208.
 Latenz, symptomlose, Grundsätze der Behandlung 918.
 Latenzperiode, Muskulatur bei Quecksilberinjektion 63.
 Lävuloseprobe 642.
 Laxans, Quecksilber als 37.
 Lebensweise bei Quecksilberkur 118.
 — und Luesverlauf 923.
 Leber, Bedeutung für Quecksilberwirkung 12.
 — Quecksilberschädigungen 212.
 — Quecksilberwirkung und 12.
 — Salvarsanwirkung 565.
 — Wismutgehalt 275.
 — Wismutverteilung 268.
 Leberaffektionen bei Lues 644.
 — Zunahme der 637.
 Leberatrophie, akute, gelbe bei Gravidität 615.
 — — — bei Lues 652.
 — — — nach Salvarsan 649.
 — — — und Salvarsan 654.
 Leberbismoxyl 371.
 Lebererkrankungen und Wismutbehandlung 402.
 Leberlues, Jodwirkung bei 742.
 — Wismutwirkung 344.
 Leberschädigung 639.
 — Bedeutung für Salvarsan-tod 666.
 — Salvarsan 629.
 — Wismut 454.
 Leberverfettung nach Jod 728.

- Lecithin, Wismutdispersion mittels 372.
- Leitungswasser, Salvarsanlösungen 576.
- LESSER-SCHÄFFERScher Handgriff 137.
- Leucin im Harn 641.
- Leukocytose nach Wismutinjektionen 244.
- Leukoderm, Wismutwirkung 339.
- Leukome 622.
- Leukopenie bei Salvarsandermatitis 617.
- Levurargyre 130.
- Lichenoides Exantheme nach Wismut 464.
- Lichtwirkung 858.
- Lignum Guajaci 105, 106, 153.
- Linogenum Hydrargyri 120.
- Lipohydrargyrum 134.
- Lipoidlöslichkeit und Bi-Aufnahme 243.
- Wismutpräparate 372.
- Lipojodin 765.
- Liqueur de Pressavin 161.
- Liqueur mercuriel normal 161.
- Liquor corrosivus camphoratus 164.
- Liquor, Jod im 755.
- van Swieten 158.
- Wismutgehalt 279.
- Wismutnachweis 350.
- Liquorkontrolle, Notwendigkeit 877.
- Liquorreaktionen bei Symptomlosigkeit 919.
- Liquorreaktion, Wismut und 354, 355.
- Literatur, allgemeine Behandlung u. Abortivheilung 932.
- andere Antisyphilitica 829.
- Jod 733.
- Jodbehandlung 770.
- physikalische Behandlung 863.
- Prophylaxe 978.
- Quecksilber 90.
- Quecksilberbehandlung 166.
- Quecksilberschädigungen 230.
- Salvarsan 566.
- Salvarsanbehandlung 596.
- Salvarsanschäden 676.
- Wismut 319.
- Wismutbehandlung 411, 982.
- Wismutnebenwirkungen 483.
- Loebspritze 588.
- Lokale Anwendung von Quecksilber 163.
- Lokalisation, Hautveränderungen nach Quecksilber 197.
- Löslichkeit von Wismut und Absorption 285.
- Lösungsflüssigkeit, Temperatur, für Salvarsan 578.
- Lösungsmittel für Quecksilberinjektionen 57.
- Salvarsanprophylaxe 631.
- Lösungswasser, Salvarsan 575.
- Luargol 521, 788.
- Ludyl 520.
- Lues, Bedeutung für Salvarsanschäden 667.
- congenita, Kalomel bei 141.
- — und Wismut 360.
- — Wismutdosierung 364.
- maligna, Kalomel bei 141.
- — Wismutwirkung 342.
- Luesan 162.
- Luesbehandlung, Ergebnisse 882.
- Lueside 151.
- Luesleberextrakt, Immunisierung mit 808.
- Luetinreaktion 808, 877.
- Luetintherapie, praktische Bedeutung 810.
- Luftröhrenveränderungen, Quecksilberschädigungen 209.
- Lumbalpunktionen 157.
- Lungen, Absorption des Quecksilberdampfes 38.
- Gehalt an Quecksilber 31.
- Quecksilberschädigungen 209, 213.
- Wismutgehalt 277.
- Lungenembolie nach Injektion unlöslicher Quecksilbersalze 137.
- nach Injektionen von grauem Öl 146.
- nach Wismut 481.
- Lungenlues, Jodwirkung 746.
- Wismutwirkung 344.
- Lungensyphilis 929.
- Lusal 162.
- Lymphdrüsen, Quecksilberschädigungen 213.
- Wismut 335.
- Lymphdrüsenanschwellungen, Salvarsanexantheme 622.
- Lymphocyten im Liquor, Wismutreaktion 355.
- Lymphstromsteigerung nach Jodnatriuminjektion 724.
- Magen-Darm, Quecksilberschädigungen 180.
- Wismutnebenwirkungen 452.
- Magen-Darmkanal, Absorption von Wismut 261.
- Salvarsanwirkung 566.
- Magen-Darmkontrolle, Wismut 392.
- Magen-Darmschädigungen durch Quecksilber 202.
- Magen, Gehalt an Quecksilber 31.
- Magenlues, Wismutwirkung 344.
- Magnesiumgruppe 787.
- Malaria 928.
- Impf-, Bild der 824.
- Quecksilberbehandlung 110.
- Malariaablutkonservierung 824.
- Maliariakuren 595.
- Maliariaprovokation des Salvarsans 676.
- Maliariatherapie 817, 893.
- Gefahren 826.
- Komplikationen 826.
- Kontraindikationen 827.
- Methodik 822.
- Nebenerscheinungen 826.
- Prinzipien der 822.
- Mandeln, Sitz von Wismut-schädigung 449.
- Maske, Mercalator 122.
- Quecksilber- 41.
- Massage 860.
- -Vibration 116.
- Maßnahmen, hygienische bei Quecksilberkur 113.
- Mechanik der intramuskulären Quecksilberinjektion 56.
- Medikation bei angeborener Syphilis 122.
- Melanosen 625.
- Meningitis,luetische, Wismutwirkung 351, 361.
- Menstrualstörungen, Salvarsandermatitis 622.
- nach Salvarsan 669.
- Menstruation und Schmierkur 117.
- Wismut 392.
- Menstruationsblut, Gehalt an Quecksilber 35.
- Mentalität des Syphilitikers 930.
- Merarsol 132.
- Mercalatormaske 122.
- Mercedan 130.
- „Mercinol“ 143.
- Resorption 67.
- Mercodel 151.
- Mercoid 148.
- Mercolintschurz 122.
- Mercuramalgam 122.
- Mercuri-Ionenwirkung, Versuch 2.
- Mercurialismus 107.
- „Mercurialkrankheit“ 229.
- Mercurialsäcke 39.
- Mercurichlorid 7.
- Mercurium 7.
- Mercuriocolo 134.
- Mercuriol 122, 147.

- Mercurionen, freie und Quecksilberwirkung 1
 Mercurioöl 147.
 Mercurisalieysäure, Ausscheidung 77.
 Mercurisalieylsäureanhydrid 65.
 Mercurisalze zur innerlichen Verabreichung 50.
 Mercurius gummosus Plenki 159.
 — oxydatus niger Moscati 148.
 Mercurius solubilis Hahnemann 148.
 Mercurius sublimatus corrosivus 127.
 Mercurius vitae 105.
 Mercurkolloid 49.
 Mercurocreme 121.
 Mercuriol 162.
 Mercurophen 151.
 Mercurosol 134, 151, 156.
 Mercurosalze zur innerlichen Verabreichung 51.
 Mercutin 123, 165.
 Mergal 53, 156.
 — (Hydrargyrum cholicum) 162.
 Mergalkapseln 53.
 Mergam 122.
 Mergandol 129, 165.
 Merjodin 53, 156, 161, 595, 768.
 Merkblätter 931.
 Merkolintschurz 40.
 Merkurochrom 151.
 Merkurseifensalbe (SCHUSTER) 121.
 Merlusan 163.
 Mesurol 374, 378, 381.
 Metalle 890.
 Methode AUBRY für Wismutnachweis 254.
 — AUTHENRIETH für Wismutnachweis 258.
 — elektrolytische, für Wismut 253, 256, 257.
 — kolorimetrische, für Wismut 253, 256.
 — LÉGER für Wismutnachweis 254.
 — radiochemische, für Wismut 255.
 — zur Nachprüfung erzielter Heilungen 248.
 Methoden der Quecksilberanalyse 16.
 — histologischer Wismutnachweis 263.
 — Quecksilbernachweis 16.
 — Wismutnachweis 253.
 Methodik, chemotherapeutische 544.
 Methodik, intramuskuläre Wismutbehandlung 370.
 Methylarsinsäure 505.
 „Mikrobiöse“ 630.
 Mikrobismus, latenter, Bedeutung für Salvarsanschäden 666.
 Mikroskopische Veränderungen am Darm, Quecksilberschädigung 206.
 Milanol 249, 372, 374, 377.
 — Dosis curativa 249.
 Milch-Eiweißsuspensionen, Injektion von 816.
 Milch, Jodübergang in 723.
 — Quecksilbergehalt der 35.
 — Wismutgehalt 278.
 Milchinjektionen 815.
 Milchkur nach KARELL 112.
 Milchsäure und Wismutresorption 285.
 Milchsekretion, Jodeinfluß 732.
 Milz, Gehalt an Quecksilber 31.
 — Quecksilberschädigungen 213.
 — Reizbestrahlungen 823.
 — Wismutgehalt 275.
 Milzues, Wismutwirkung 346.
 Milzpulpa, Wismutgehalt 280.
 Milzruptur, Malariatherapie 826.
 Milztumor, kongenitale Syphilis und Wismut 361.
 Mirion 815.
 Mischspritzen 55, 133, 591.
 — Fehlen dauernder Wirkung 594.
 Mischspritzenbehandlung 153.
 Mitinquecksilber 120.
 Modenol 132, 154, 156.
 Modus der Einreibungen, Quecksilberkur 115.
 Mollinum hydrargyri 121.
 Monorezidive nach Wismut 343.
 Montpellier, Extinktions- und Dämpfungskur 106.
 Morphinquecksilberchlorid 130.
 „Mugrizol“ 143.
 Mundhöhle, Quecksilberschädigungen 180.
 — Schmerzen nach Wismutinjektionen 451.
 — Wismutnebenwirkungen 442.
 Mundpflege, Wismutbehandlung 392.
 Mundwasser bei Quecksilberkur 113, 114.
 — gegen Stomatitis 225.
 Muskel, Gehalt an Quecksilber 31.
 Muskelgewebe, Wismutgehalt 277.
 Muskelkontraktionen des Darmes, Quecksilberreizung 226.
 Muskelschmerzen nach Wismut 468.
 Muskulatur, Wismutausbreitung in 289.
 „Muthanol“ 306.
 Myodegeneratio cordis und Quecksilberbehandlung 110.
 Myopie nach Salvarsan 676.
 Myosalvarsan 532, 553, 573.
 — Chemotherapie 553.
 — Eigenschaften 532.
 — Prüfung 533.
 Nachteile der Schmierkur 119.
 Nackenmuskulatur, Schmerzen nach Wismut 468.
 Nadisan 299, 373, 377, 382.
 Nagana-Trypanosomen und Wismut 246.
 Nagelstörungen nach Salvarsan 625.
 Nasenquecksilberkur 122.
 Natrium, kakodylsaures 506.
 — quecksilber-nucleinsaures 130.
 — -Wismutpyrogallat 331.
 Natriumbismutthioglykollat 297.
 Natriumorthovanadinat 792.
 Natriumthiosulfat 633.
 Natriumtribismuthyltartrat 298.
 Natriumwismuteitrat 296.
 Natriumwismutthiosulfat 296.
 Nebenwirkungen des Quecksilbers 112.
 — nach Salvarsan 669.
 Nekrosen, Wismut 228.
 — nach Salvarsan 604.
 — Quecksilberschäden 228.
 — Quecksilberschädigungen 216.
 Neoantiluëtin 134, 787.
 Neosalvarsan 529.
 — Chemotherapie 553.
 — Darstellung 530.
 — Eigenschaften 530.
 — Giftigkeit 557.
 — Heilwirkung 531.
 — Prüfung 531.
 Neoarsphenamine 529.
 Neobismol 372.
 Neocutren 380.
 Neojacol 529.
 Neokharsivan 529.
 Neomerlusan 150.
 Neonadisan 374, 377.
 Neosilbersalvarsan 156, 520, 353, 554.

- Neosilbersalvarsan, Chemotherapie 554.
 — Darstellung 536.
 — Giftigkeit und Heilwirkung 557.
 Neotrépol 312, 372, 374, 375.
 Nephritis nach Salvarsan 654.
 — und Quecksilberbehandlung 110.
 Nephropathia bismutica 456.
 Nephrosen bei grauem Öl 146.
 Nervenkrankungen, Klimawirkung 850.
 Nervenlues, Wismutwirkung 350.
 Nervenstörungen nach Salvarsan 674.
 Nervensyphilis, Wismutwirkung auf 239.
 Nervensystem, Jodwirkung 748.
 — Quecksilberschädigungen 180, 213.
 — sympathisches und Salvarsanschäden 610.
 — vegetatives, Salvarsanexantheme 630.
 — Wismutschädigungen 467.
 Nervus frontalis, Schmerzen nach Wismut 468.
 Neugeborene, Behandlung 899.
 — Salvarsananwendung 573.
 — Syphilisbehandlung 922.
 Neuritiden nach Salvarsan 674.
 Neuritis optica, Jodanwendung 745.
 Neuritis und Wismut 356.
 Neuroaffinität 107.
 Neurolues, kongenitale, Wismutwirkung 361.
 Neuroretinitis und Wismut 356.
 Neurorezidive 114, 884.
 — nach Wismut 471.
 — Wismut 352, 401.
 Neurosyphilis, Jodwirkung 749.
 Neurotropie 872.
 Nichtresorbierbarkeit der Aufschwemmungsmittel 59.
 Nicotin-Quecksilberchlorid 130.
 Niere, Gehalt an Quecksilber 26, 30.
 — Salvarsanwirkung 565.
 — Schrumpf-, Jodanwendung 744.
 — Wismutgehalt 255, 280.
 Nieren, Ausscheidung von Wismut 281.
 — Quecksilberschädigungen 212.
 — Wismutschädigungen 455.
 Nieren, Wismutverteilung 268.
 Nierenempfindlichkeit der Graviden und Wismut 360.
 Nierenerkrankungen und Wismutbehandlung 402.
 Nierenfunktion, Salvarsandermatitis 622.
 — Salvarsanschäden 629.
 Niereninsuffizienz, Jodausscheidung bei 723.
 Nierenkomplikationen 926.
 Nierenkontrolle, Wismut 392.
 Nierenlues, Jodwirkung 743.
 Nierenschädigung, Bedeutung für Salvarsantod 665.
 Nierensyphilis, Wismutwirkung 346.
 Northovan 156, 792.
 Novarsénobenzol 529.
 Novarsénobillon 529.
 Novasuro 10, 36, 133, 150, 154, 156.
 „Novasuroprobe“ 642.
 Nucleinjektionen 813.
 Ödem der Beine, Salvarsanschäden 607.
 — der Hirnsubstanz nach Salvarsan 656.
 Odontalgien nach Wismut 451, 468.
 Oesophaguslues, Wismutwirkung 344.
 Ohr, Erscheinungen nach Eingießen von Quecksilber 180.
 Ohrensausen, Salvarsanschäden 609.
 Ohrsyphilis, Jodwirkung 746.
 — und Wismut 358.
 Öl, graues 111, 142.
 — — und Lungenembolien 146.
 Oleo-Bi 310.
 Oleum Calomelanos 142.
 — cinereum 65, 80, 109, 112, 139, 142, 155, 165.
 — — cum Vasenolo paratum 143.
 — mercurioli 65, 80, 83, 142, 147.
 Olivenöl, Wismut in 289.
 Opiate mit Quecksilber 158.
 Optochin 794.
 Organe, innere, Salvarsanwirkung 565.
 — Jodgehalt 719.
 — Verteilung des Wismut 269, 270.
 — Wismutgehalt 270, 271, 272.
 Organluetin 808.
 Ornithodoros moubota 820.
 Orphol 260.
 Ort der Injektion und Resorbierbarkeit von Wismut 288.
 Oxydation des Salvarsans 577.
 Oxydation, von Wismut im Körper 259.
 Oxydotoxin, Salvarsanschäden 629.
 „Pallizid“ 235, 298, 379.
 Pankreas, Quecksilberschädigungen 213.
 — Salvarsandermatitis 622.
 Papeln, Wismutwirkung 337.
 Paraffinöle zur Wismutaufschwemmung 286.
 „Paraffinome“ 59.
 Paraffinum liquid. 59.
 Parafuchsin 795.
 Parajodanilin 511.
 Parakeratose 618.
 Paralyse 918.
 — Behandlung mit Quecksilberinjektionen 150.
 — Wismutbehandlung 354.
 — Wismutwirkung 350.
 Parästhesien 627.
 Pathogenese, Angina mercurialis 226.
 — der Angina necrotica mercurialis 226.
 — der Quecksilberschädigung, Kenntnis im Mittelalter 183.
 — Ulcerationen bei Quecksilber 218.
 — Wismutstomatitis 447.
 Pentabi 379.
 Pepsininjektionen 813.
 Periphlebitis nach intravenöser Quecksilberinjektion 149.
 Peronäuslähmungen 605.
 Pflanzenöle zur Wismutaufschwemmung 286.
 Pflanzöle 59.
 Pflaster 108.
 — Kalomel 124.
 — Quecksilber 124.
 Pflasterkur, Quecksilber im Mittelalter 183.
 Phagocytose der Quecksilberkrystalle 65.
 Pharyngitis mercurialis 208.
 Pharynx, Schmerzen nach Wismut 468.
 Phenylarsin 507.
 Phenylarsinsäure 510, 514.
 p-Phenylglycinarisinsäure 513.
 Phlebitis nach intravenöser Quecksilberinjektion 149.
 Phlogetan 816.
 Phototherapie 816.
 Pigmentierungen nach Salvarsanbehandlung 624.
 Pigmentierungen nach Wismut 466.
 Pillen des Hayredden Barbarossa 159.

- Pillen nach KEYSER 161.
 Pilulae coeruleae 159.
 Placenta, Wismutgehalt 277.
 Plaques muqueuses, Wismutwirkung 338.
 Plasmacweiß und Wismut 243.
 Plasmochin 825.
 Platin 791.
 Polyneuritiden nach Salvarsan 674.
 — nach Wismut 470.
 Polyurie nach Wismut 455.
 Prädilektionsstellen des Gehirns für Salvarsanschäden 657.
 — Quecksilberexanthem 199.
 Präventivversuche (Affen) mit Chinin 794.
 Präventivwirkung, Jod 738.
 Praxis der Behandlung mit Quecksilber 105.
 Primäraffekte refraktär gegen Salvarsan 109.
 — seronegativer, und Wismut 365.
 — seropositiver, und Wismut 366.
 — Wismut 332, 335.
 Prodromalsymptome, Salvarsandermatitis 616.
 Prognose, mercurielle Hyperämie 216.
 Prophylaktica, mechanische 963.
 — Einheits- 975.
 Prophylaxe, experimentelle Grundlagen 942.
 — Frauen 978.
 — gegen mercurielle Stomatitis 225.
 — gegen Quecksilberstomatitis 225.
 — persönliche 941.
 — Salvarsan 968.
 — Sublimat 956.
 — technische Fragen 974.
 — Vorgeschichte 942.
 — Wismut 406, 958.
 — Wismutstomatitis 450.
 — Zusammenfassung 966.
 — Zwangs- 976.
 Prophylaxetechnik bei extragenitaler Infektion 975.
 Proteinkörperbeimischung zu Salvarsan 592.
 Proteinkörpertherapie 812.
 Protojoduretum hydrargyri 160.
 Provokationsmittel, Jod als 741.
 Prüfungsergebnisse, Schutzmittel 951.
 Prüfungsmethoden, Schutzmittel 949.
 Pseudodiphtheriebacillen, Behandlung mit 803.
 Psyche, Erfrischung der, Syphilistherapie 839.
 Pubertät und kongenitale Lues 923.
 Pulvis fluens hydrargyri 50. 123.
 Punktion der Vena jugularis externa, Salvarsan 584.
 Punktionsnadel, Salvarsan 585.
 Pupillenerweiterung nach Quecksilber 214.
 Purpura cerebri nach Salvarsan 655, 658.
 — nach Wismut 462.
 Pyrogallus 793.
 Quecksilber 891.
 — Analysenmethoden 16.
 — Anaphylaxie bei 111.
 — atoxylsaures 512.
 — Aufnahme in den Organismus 15.
 — Glidine 162.
 — Idiosynkrasie für 111.
 — im Schweiß 34.
 — in der Ophthalmologie 4.
 — indirekte Wirkung 3.
 — — — auf Organismus 2.
 — interne Verabreichung 50.
 — intravenöse Einverleibung 149.
 — Literatur 90.
 — lokale Anwendung 163.
 — metallischer Gehalt und therapeutischer Effekt 14.
 — metallisches 51, 63, 65, 80, 159.
 — — intramuskuläre Injektion 65.
 — — zur intravenösen Injektion 151.
 — mit Tabak 122.
 — -Neol 121.
 — Praxis der Behandlung 105.
 — quantitative Verteilung 16.
 — regulinisches 143.
 — -Schmierkur, sog. „saubere“ 116.
 — Spezifität 4.
 — toxische Wirkungen 1.
 — Überempfindlichkeit 111.
 — und Jod 768.
 — und Wismut 404.
 — -Vasoval 120.
 — -Velopural 121.
 — Vergleich mit Wismut 892.
 — Verteilung im Organismus 26.
 — Verteilung in den Gewebsschichten 15.
 — Wirkung 1.
 — Zustandsform im Organismus 7.
 Quecksilberabwesenheit in Respirationsluft 34.
 Quecksilberalbuminalkur nach Bärensprung 161.
 Quecksilberäthylechlorid 161.
 Quecksilberausscheidung 33.
 — bei Merkolintschurz 40.
 — bei Mercurialsäckchen 40.
 — bei Schmierkur 47. 48.
 Quecksilberbehandlung, Literatur 166.
 — Myodegeneratio cordis 110.
 — und Alkoholismus 110.
 — und Anämie 110.
 — und Diabetes 110.
 — und Malaria 110.
 — und Nephritis 110.
 — und Tuberkulose 110.
 Quecksilberchlorid - Chlor-natrium 127.
 Quecksilberchloridharnstoff 128.
 Quecksilbercyanid 128. 156.
 Quecksilberdampf im Blut 14.
 Quecksilberdämpfe 38.
 Quecksilberdepot 60.
 Quecksilbereinspritzungen 125.
 Quecksilberfestigkeit 111.
 — der Spirochäten 7.
 Quecksilbergehalt der einzelnen Organe 30, 31.
 — der Galle 35.
 — der Milch 34.
 — des Stuhles 35.
 — des Urins 35.
 — im Menstruationsblut 35.
 — Quecksilbergehalt im Sputum 34, 35.
 Quecksilbergrippe 112.
 Quecksilberguttaplast 124, 163.
 Quecksilberinhalation mittels Apparat 122.
 Quecksilberinjektionen 53.
 — Zwischenfälle 137.
 Quecksilberintoxikation und Klima 112.
 Quecksilberkonzentration im Blut 37.
 Quecksilberkur und Konstitution 118.
 — und Lebensweise 118.
 — und Stomatitis 114.
 Quecksilbermenge und Hautschädigungen 196.
 Quecksilbermethylarsinat 132.
 Quecksilbernasenkur 122.
 Quecksilbernebenwirkungen 112.
 Quecksilberoxycyanat als Schutzmittel 958.
 Quecksilberoxyd, essigsäures 161.
 — weinsaures 161.
 Quecksilberpflaster 124.

- Quecksilberpuder 50.
 Quecksilberräucherungen 41, 124.
 Quecksilberremanenz 87.
 Quecksilberresistenz 111.
 Quecksilberresorption 25.
 Quecksilbersalicyl 67.
 Quecksilbersalze, gelöste 125.
 — Löslichkeit in Fett 45.
 — ungelöste 135.
 Quecksilberschädigungen 178, 183.
 — allgemeine 229.
 — bei verschiedenen Tierarten 190.
 — Literatur 230.
 — neuzeitliche Forschung 187.
 Quecksilberschmierkur 817.
 Quecksilberschnupfungskur 122.
 Quecksilberseifen 120, 121.
 Quecksilberstomatitis 446.
 — Verbreitung 222.
 Quecksilberüberempfindlichkeit 112.
 Quecksilberveränderungen, hyperämische 193.
 — nekrotische 193.
 Quecksilberwirkung ähnlich parenterale Plasmaaktivierung 4.
 — auf Hühnerspirillose 12.
 — auf Tiersyphilis 19.
 — Chemismus der 114.
 — gleich Katalyse 5.
 Quellen, alkalische 856.
 — Jod 856.
 — Radium 857.
 Quinby 301, 372, 374, 375, 378, 382, 768.
 Quotient, chemotherapeutischer, Begriff des 541.
- Rachen, Quecksilberschädigungen** 180.
Rachensyphilis, Jodwirkung 746.
Radiumquellen 857.
Radix Bardanae 153.
 — sarsaparillae 106.
Ranzigwerden von Quecksilbersalben 44.
Rattenbißkrankheit, Paralysebehandlung 821.
Rauchen bei Quecksilberkur 114.
Räucherung mit Quecksilber 41, 124.
Reaktion auf Quecksilber und Individualität 109.
 — nach JARISCH-HERXHEIMER 114, 130, 139.
 — nach ABELIN 565.
Reaktionen, serologische, Bewertung 879.
- Recurrens (Mäuse), Heilversuche** 547.
Recurrensimpfung der Paralyse 820.
Recurrensinfektion, Maus 546.
Reduktion von Wismut 259.
Reduktionswirkung des Salvarsans 610.
Reflexe, Salvarsanschäden 656.
Regenerationsstadium, Muskulatur bei Quecksilberinjektion 63.
Reinfektion nach Wismutbehandlung 397.
Reinfektionsversuche bei Wismuttherapie 248.
Reizkörpertherapie 894, 920.
Reizmittel, unspezifisches, Jod als 741.
Reizserum, Immunisierung mit 809.
Reiztherapie, unspezifische 157.
Rekordspritze 127.
 — nach ZIELER 144.
Remanenz des Quecksilbers 87.
 — Wismut 374, 399.
Resistenz, Therapie- 929.
 — Wismut 399.
Resorption, P.A.-Infiltrat, nach Wismut 332.
 — des Quecksilbers 25.
 — von Jod 751.
 — Wirkung von Jod auf 721.
 — Wismut 375, 382.
Respirationsluft, Abwesenheit von Quecksilber in 34.
Reststickstoff, Einfluß von Wismut auf 245.
„Rétention bismuthique“ 478.
Reticuloendothelapparat, Jodwirkung 750.
Reticuloendotheliales System, Salvarsanwirkung und 561.
 — — Wismutgehalt 280.
Retroresorption 37.
Rezeptoretheorie 558.
Rezidive 870.
 — nach Wismut 398.
Rezidivstadium, Grundsätze der Behandlung 917.
Rhinitis mercurialis 208.
Rhodan 793.
Richtlinien, soziale für Lues-therapie 932.
RIEDERSche Venenveränderungen 605.
Ringblutungen im Gehirn nach Salvarsan 658.
Roborierung des Körpers 839.
Römer, Kenntnis des Quecksilbers 179.
Röntgenaufnahmen, Quecksilberinjektionen 68.
- Röntgenaufnahmen von Quecksilberdepots** 88.
Röntgenogramme von Wismutdepots 288.
Röntgenuntersuchungen von Wismutinjektionen 316.
 — Wismut, Einschränkungen 316.
 — — Vorteile 316.
Röntgenwirkung 858.
Roseola, Wismutwirkung 336.
Rubyl 301.
- Säckchen mit Quecksilber** 39.
„Säckchenmethode“ WELANDERS 121.
Sajodin 764.
Salbe, graue 105.
 — — als Globuli vaginales 125.
 — Wismut- 260.
Salben 108.
Salbenbehandlung mit Quecksilber 42.
Salbengrundlagen 625.
Salhyrsin 132.
Salluen 239, 373, 380, 384.
Salvarsan 106, 107, 880.
 — Applikationsart 889.
 — Ausscheidung 564.
 — biologische Auswertung 548.
 — Brauchbarkeitsprüfung 523.
 — chemisch 519, 523.
 — Chemotherapie 552.
 — Darstellung 525.
 — Dosierung 887.
 — Eigenschaften 524.
 — experimentelle Spirochätosen 552.
 — Experimentelles 499.
 — Feststellung der Giftigkeit 556.
 — Feststellung der Heilwirkung 556.
 — Giftwirkung 886.
 — Herstellungsfehler 664.
 — Identitätsreaktionen 524.
 — Idiosyncrasie 594.
 — im Blut 565.
 — Intoleranz 886.
 — Kombinationsmittel 888.
 — kombiniert mit Cadmium 789.
 — Kommission, Kölner 592.
 — Literatur 566.
 — Löslichkeit 526.
 — Lösung in Eigenserum 577.
 — Lösung in Strontium 577.
 — Malariaprovokation 676.
 — Mischung mit Quecksilber 55.

- Salvarsan, Nachteile 884.
 — Natrium 519, 527.
 — — Eigenschaften 527.
 — — Giftigkeit und Heilwirkung 557.
 — — Identitätsreaktionen 528.
 — — intravenöse Injektion 580.
 — — Prüfung 528, 556.
 — Pharmakologie 563.
 — Primäraffekte refraktär gegen Salvarsan 109.
 — Prophylaxe 968.
 — Schwefelgehalt 527.
 — staatliche Prüfung 526.
 — Steigerung der Wirkung 888.
 — Theorie der Wirkung 557.
 — und Spirochäten 109.
 — und Tabeszunahme 885.
 — Verhalten gegen Sauerstoff 524.
 — Verteilung im Organismus 564.
 Salvarsananwendung, Geschichte der 572.
 Salvarsanbase 521.
 Salvarsanbehandlung, endolumbale 919.
 — Fortsetzung nach Schäden 634.
 — individuelle 592.
 — Literatur 596
 — Praxis der 571.
 Salvarsandermatitiden, Einwirkung auf Lues 635.
 Salvarsandermatitis 577, 581, 615.
 — Histologie 618.
 — Prodromalerscheinungen 616.
 — Prophylaxe 630.
 — Therapie 630, 633.
 Salvarsanexantheme, ähnlich Lichen ruber 622.
 — ähnlich Lupus erythematosus 622.
 — Einfluß auf Syphilis 813.
 — fixe 613.
 — hämorrhagische 622.
 Salvarsanikterus 645.
 Salvarsankuren, reine 901.
 Salvarsanlösungen, Herstellung 533.
 Salvarsanmenge, Frühsyphilis 593.
 Salvarsanpräparat, Wahl des 888.
 Salvarsanprophylaxe 967.
 Salvarsanresistenz 106, 155.
 Salvarsanschäden 604.
 — Arsenwirkung 664.
 — Dosierungsfehler 664.
 — Idiosyncrasie 645.
 — nervöse 674.
 Salvarsanschäden, Literatur 676.
 Salvarsanwirkung auf innere Organe 565.
 Salyrgan 133, 134, 154, 156, 591.
 Salze, lösliche des Quecksilbers 111.
 Sandbäder 843.
 Saponine 796.
 Saproviton 821.
 Sarhyrsol 132.
 Sarkysol 132.
 Sarsaparilla-Wurzel 106, 796.
 Sauerstoffentwicklung, Behandlung von Quecksilbererythem 202.
 Säure, arsenige 562.
 Schädigungen, Salvarsan 604.
 — Quecksilber 178.
 — Wismutbehandlung, Verhütung von 391.
 Schanker, chemotherapeutische Studien 545.
 Scharlach, Differentialdiagnose Wismutexanthem 467.
 Schattenform, Röntgenaufnahme von Wismut 317.
 Scheinheilungen 108.
 Schema der Behandlung 109.
 Schläge, Wismut 383.
 Schleimhautabsorption von Wismut 261.
 — Quecksilberschädigung 215.
 Schleimhautblutungen nach Salvarsan 670.
 Schleimhautplaques, Wismutwirkung 338.
 Schleimhautschädigungen, verschiedene, Quecksilber 208.
 Schleimhautsyphilis, tertiäre, Wismutwirkung 341.
 Schmerz bei arteriellen Embolien nach Wismut 482.
 Schmerz bei Quecksilberinjektion 138.
 Schmerzen bei Quecksilberinjektionen 58.
 — Mundhöhle, nach Wismutinjektionen 451.
 — nach Wismut 469.
 Schmerzhaftigkeit bei Quecksilbereinspritzungen 126.
 Schmierkur 106, 111, 156.
 — Ausscheidung 47.
 — — von Quecksilber 47.
 — Dermatitis bei 111.
 — Gingivitis nach 111.
 — Kontraindikationen 118.
 — Nachteile 119.
 — Quecksilber 817.
 — — im Mittelalter 183.
 — und Menstruation 117.
 Schmierseifeneinreibungen 817.
 Schnelligkeit der intramuskulären Wismutresorption 262.
 Schnupfungskur, Quecksilber 122.
 Schrumpfungsnier, Jodanwendung 744.
 „Schutzkolloide“ 86.
 — Bedeutung für Quecksilber 86.
 Schutzmittel, innerliche 968.
 — im Handel befindlich 962.
 — mechanisch wirkende 963.
 Schutzmittelprüfung 947.
 Schutzpockenimpfung und Syphilis 929.
 Schutzsalben, Versuche an Tieren 944.
 Schwangerschaft und Syphilistherapie 922.
 Schwefel 785.
 Schwefelbadeorte 116.
 Schwefelbäder 851.
 — und Wismut 393.
 Schwefelthermen 785.
 Schwefelwismut 228.
 Schweiß, Quecksilbergehalt im 34.
 — Wismutgehalt 278, 281.
 Schweißabsonderung, Salvarsanschäden 625.
 Schweißdrüsen, Aufnahme von Quecksilber 43, 44.
 Schwellungszustände, Salvarsanschäden 608.
 Schwermetalle mit Jod 768.
 Schwielenbildung nach Salvarsanbehandlung 624.
 Schwitzkuren 153, 154.
 Schwitzprozeduren 116, 842.
 — bei Quecksilberkuren 112.
 Sehstörungen, Quecksilberschädigung 214.
 Seifenbildung bei Quecksilbersalben 44.
 Seignettesalz 291.
 Selbstheilungen 108.
 Selbstschutz, Anweisung 977.
 Sensibilisierung 634.
 Serum, Lama- 804, 806.
 — mercurialisirtes 153.
 Serumbehandlung 802.
 Shocktod, kolloidoklassischer, nach Wismut 470.
 Shockwirkung nach Eiweißwismut 371.
 Sicherheitskur 594.
 „Sigmuth“ 313, 374.
 Silber 790.
 Silbersalvarsan 156, 533, 554.
 — chemisch 520.
 — Chemotherapie 554.
 — Eigenschaften 534.
 — Giftigkeit und Heilwirkung 557.
 — Heilwirkung 535.

- Silbersalvarsan, intravenöse Injektion 581.
 — Prüfung 534.
 Simple treatment 106.
 Sirop de Gibert 160.
 Skleradenitis, Quecksilberwirkung 336.
 — Wismutwirkung 336.
 „Soamin“ 512.
 Sodoku 821.
 Solutio Freibergii 164.
 — Plenkii 164.
 Solvitren 379.
 Solyrgan 36.
 Soolbadeorte 116.
 Sorbismal 372, 375, 378, 381.
 Sozodolquecksilber 161.
 Sparadrap de Vigo 163.
 Spätrezidive 917.
 Spätsyphilis, Salvarsanbehandlung 595.
 Speichel, Konsistenzveränderung nach Quecksilber 210.
 — Wismutgehalt 281, 298.
 Speicheldrüsen, Quecksilberschädigungen 210.
 — Wismutgehalt 277.
 Speicheldrüsenanschwellung nach Quecksilber 210.
 Speichelfluß, Quecksilber 210.
 — Quecksilberschädigung 181
 Speicherung von Jod 753.
 Spekulationen über Quecksilberwirkung im Mittelalter 184.
 Spinallflüssigkeit, Gehalt an Quecksilber 33.
 Spinalflüssigkeit, Wismutgehalt 279.
 Spirillosen, Wismutwirkung auf 246.
 Spirobismol 304, 307, 374, 375, 378, 382, 768.
 Spirochaeta Duttoni 820.
 Spirochaeta gallinarum 247.
 Spirochaeta pallida, Wirkung des Quecksilbers auf 2.
 Spirochäten, Immunisierung durch 873.
 — und Salvarsan 109.
 — Wirkung von Sublimatlösung 956.
 — Wismutfestigkeit 240.
 — Wismutwirkung 333.
 Spirochätenfieber 909.
 — nach Wismut 340.
 Spirochätennachweis 908.
 Spirochätenreste 870.
 Spirochätosen, Chemotherapie 539.
 — experimentelle 546.
 Spirocid 122, 515, 555, 899.
 — Chemotherapie 555.
 — Prophylaxe 969.
 Spontanerlöschchen der Impfmalaria 826.
 Spritze nach LANG 147.
 Spritzen zur Quecksilberinjektion 126.
 Spritzen zu Salvarsan, Aufbewahrung 598.
 Spritzenfrage, Salvarsan 587.
 Spritzenmodelle zur Salvarsaninjektion 588.
 Sputum, Gehalt an Quecksilber 34.
 Stadien, verschiedene, bei mercuriellen Dermatosen 200.
 Status thymico-lymphaticus Bedeutung für Salvarsanschäden 667.
 Steigerung der Salvarsanwirkung 888.
 Steinkohlenteer 202.
 „Sterilisatio magna“ 592.
 Sternzellen der Leber, Wismutgehalt 280.
 Stibenyli 788.
 Stibium sulfuratatum 787.
 Stoffwechsel, Quecksilberschäden 229.
 — und Jodide 728.
 Stoffwechsellanregung, Lues-therapie 840.
 Stoffwechselstörungen und Syphilis 927.
 Stomatitiden, schwere, Wismut- 449.
 — Wismut und Quecksilber, Verschiedenheiten 446.
 Stomatitis 146.
 — bei Quecksilberkur 114.
 — mercurialis 115, 230.
 — nach Bismogenol 377.
 — non mercurialis 225.
 — non ulcerosa mercurialis 208.
 — Quecksilber 446.
 — ulcerosa seu necrotica mercurialis 217.
 — Umwandlung in ein Ulcus und Cancroid nach Wismut 476.
 — vegetans 448.
 — Wismut 392, 443.
 Störungen, gastrische, bei grauem Öl 146.
 Stovarsol 555, 899.
 — Chemotherapie 555.
 — Prophylaxe 969, 973.
 Strahlenbehandlung 816, 898.
 Strontium, Lösung von Salvarsan in 577.
 Strontiumzusatz, Salvarsanlösung 578.
 Stuhl, Gehalt an Quecksilber 35.
 Stylone 138.
 Sublamin 131.
 Sublimat 20, 62, 68, 109, 127, 149, 156, 158, 164.
 — als Schutzmittel 955.
 Sublimat, Wirkung auf Spirochäten 956.
 Sublimatbäder 124, 164.
 — elektrische 125.
 Sublimatbeimischung zu Salvarsan 590.
 Sublimatlösung, Injektion von 62.
 Sublimatprophylaxe, Anwendungen 956.
 Sublimatresorption 25.
 Sublimatseifen 164.
 Sublimatzigarren 164.
 Substanz, radioaktive, im Wismutpräparat 306.
 Sudamina-ähnliche Eruptionen nach Wismut 465.
 Sulfarsenol 520, 532.
 Sulfarsphenamine 520, 532.
 Sulfoxylat-Salvarsan, intravenöse Injektionen 581.
 Sulfoxylsalvarsan 521, 536, 554.
 — Chemotherapie 554.
 — Darstellung 537.
 — Giftigkeit und Heilwirkung 557.
 — Prüfung 538.
 Sulpharsphenamine, Chemotherapie 553.
 Superinfektion 872.
 Suppositorien 108, 125.
 Suspension, feinste, von Bi 372.
 Sympathicuslähmung, Quecksilberschädigung 201.
 Symptome der Quecksilberschädigung 190, 192.
 Symptomenkomplex, amyotatischer, nach Salvarsan 675.
 — angioneurotischer, nach Salvarsan 608.
 Symptomlosigkeit, Bedeutung für Therapie 874.
 Syndiazohydrat 509.
 Syphilide, plantare und palmare, Wismutwirkung 338.
 Syphilometrie 876.
 Syphilis der Lungen 929.
 — Jodtherapie 736.
 — latente, Wismut 396.
 — maligna, Jodwirkung 742.
 — sekundäre, Wismutwirkung 336.
 — seronegative, Wismut 394.
 — seropositive, Wismut 395.
 Syphilis, tertiäre, 396.
 — — Jodbehandlung 740.
 — — Versagen der Wismuttherapie 342.
 — — Wismutwirkung 341.
 „Syphilisation“ 807.
 Syphilistherapie, kritischer Überblick 829.
 Syphilis, angeborene, Medikation bei 122.

- Syphilis, maligna, Versagen von Hg bei 3.
— kongenitale, Behandlung mit Hydr. salicyl. 139.
Syphilisherde, elektive Bindung von Hg und Bi 6.
Syphilisprophylaxe, Zusammenfassung 965.
System, reticuloendotheliales, und Salvarsanwirkung 561.
- Tabak mit Quecksilber 122.
Tabes 115.
— Hydrotherapie 847.
— Klimawirkung 849.
— Wismuttherapie 352.
— Wismutwirkung 350.
Tabeszunahme, Salvarsan und 885.
- Talgdrüsen, Aufnahme von Quecksilber 43, 44,
Taubheit nach Bijochinol 378.
Technik, intramuskuläre Wis-
muttherapie 382.
Tellur 785.
Temperatur der Salvarsanlö-
sung 578.
Temperaturen, Salvarsander-
matitis 616.
Temperaturkontrolle, Wismut-
behandlung 393.
Temperatursteigerung nach
Wismut 340.
Temporalvene, Salvarsanin-
jektion 584.
„Test trypanocidal“ 548.
Testikel, Wismutgehalt 277.
Testojodyl 766.
Tetramethylarsoniumjodid
503.
Therapeutischer Wert von
Wismut 246.
Therapia magna sterilisans 10
107, 539.
Therapie, physikalische, An-
wendung bei Lues 860.
— — Kontraindikationen
862.
— Wismutstomatitis 450.
Therapieresistenz 111.
Thermen, Schwefel 785.
Thrombosen, lokale, nach
Salvarsaninjektion 606.
Thyreotoxikose, Gefahr bei
Jodpräparaten 757.
Tierarten, verschiedene und
Quecksilberschädigungen
190.
Tierexperiment 108.
— Jodbehandlung 737.
Tiersyphilis und Quecksilber-
wirkung 19.
Tierversuche, Gehirnschädi-
gungen nach Salvarsan 662.
- Tierversuche, Quecksilber-
schädigungen am Darm 204.
— Wismut 331.
Todesfälle nach Wismut mit
Nierenschädigung 458.
Toxizität des Wismut 250, 374.
Toxizitätsermittlung 548.
Toxizitätsprüfung, Salvarsan
548.
Toxizitätsverminderung des
Salvarsans 612.
„Toxyon“ 11, 150.
Tränen, Wismutgehalt 278.
Transudatbildung, Queck-
silberschädigung 201.
Transsudat im Darm, Queck-
silbervergiftung 206.
Transsudation im Darm,
Quecksilberschädigung
207.
Traubenzucker, Salvarsanbe-
handlung 577.
Traumen und Luesverlauf 924.
Treatment simple 106.
Tremor mercurialis 214.
Trépol 247, 293, 331, 373, 374.
Trimethylarsynoxyd 505.
Triphenylarsin 507.
Triphenylwismut, Einrei-
bungsversuche mit 261.
Trübsinn, Quecksilberschädi-
gung 214.
Trypanblau 540.
Trypanosoma equiperdum 247.
Trypanosomen, chemothera-
peutische Studien 548.
— Wismutwirkung auf 246.
„Trypanotoxyl“ 236, 370.
Trypanrot 540.
Tryparsamid 514, 555.
Trypsinwerte 638.
Tuberkulin, Behandlung der
Paralyse mit 814.
Tuberkulose und Quecksilber-
behandlung 110.
— und Syphilis 928.
— und Wismutbehandlung
402.
Turpethum minerale 161.
Typhusimpfungen 815.
Tyrosin im Harn 641.
Tyrosinquecksilber 163.
- Überdosierung von Wismut
290.
— Salvarsanschäden 627.
Überempfindlichkeit für
Quecksilber 111, 196.
— gegen Quecksilber 112.
— gegen Salvarsan 628.
— gegen Wismut 402.
Überhäutung des P.A. nach
Wismut 332.
„Überlagerung der Immunität
822.
- Übersicht, organische Arsen-
verbindungen 502.
Überspringen der Quecksilber-
exantheme 215.
Übertragbarkeit der Impf-
malaria 824.
Ulcerationen, kongenitale Sy-
philis, Wismutwirkung
361.
Umbildung, Quecksilber, im
Verdauungstraktus 51.
— von Wismut 260.
Umfrage, Abortivheilung 912.
Umwandlung der Drüsenzellen
Quecksilberschädigung 211.
Unguentum cinereum 42, 125,
143, 165.
— — benzoat. 119.
— — cum Fetrono paratum
119.
— — cum Mitino paratum
120.
— — cum Myronino paratum
120.
— — cum Vasogeno para-
tum 120.
— — (Hydrargyri s. mer-
curiale) 119.
— — cum Resorbino paratum
119.
— Hydrargyri amidato-bi-
chloratum 163.
— — cum Vasenolo paratum
120.
— — fortius 119.
— — jodati Ricordi 165.
— — mitius 119.
— — oleum. 120.
— — oxydati flavi 165.
— — praecipitatum album
163.
— — rubrum 165.
— — — cum Resorbino pa-
ratum 119.
Unguentum Hyrgoli 120.
— mercurii colloidalis 163.
— Unguentum neapolitanum
119.
— praecipitat. alb. 120.
Urobilin, Salvarsanikterus 640.
Ursachen, Blutungen nach Sal-
varsan 673.
— für Angioneurosen nach
Salvarsan 610.
— für fixe Salvarsanexan-
theme 614.
— Ikterus nach Salvarsan 639.
Ursprungsstelle, Stomatitis
ulcerosa 217.
Untersuchungen der Queck-
silberremanenz 88.
— quantitative über Vertei-
lung des Quecksilbers 16.
Urethritis mercurialis 208.
Urin, Gehalt an Quecksilber
35.

- Urin, Quecksilberausscheidung bei Schmierkur 47.
 — Wismutgehalt 280.
 Urinuntersuchungen bei Quecksilberbehandlung 112.
 Urotropin 793.
 Urticaria nach Wismut 462.
- Vaccinebehandlung 807.
 Vaginitis mercurialis 208.
 Vanadium 791.
 Vanadarsin 791.
 Vanasan 792.
 Vasolimentum Hydrargyri 120, 121,
 Velopural 121.
 Venenthrombosen 605.
 Verbreitung der Stomatitis 222.
 Verdampfung von Quecksilber bei Salbeneinreibung 45.
 „Verdauung“ der Wismutpartikel 266.
 Verdauungskanal, Ausscheidung von Wismut 281.
 — Quecksilberreizung 226.
 — Reizung durch Quecksilber 53.
 Verdauungstraktus, Umbildung des Quecksilbers 51.
 Vererbbarkeit 871.
 Vergiftungen mit Quecksilber 27.
 — mit Wismut 330.
 Vergiftungsbild durch Wismut 234, 259
 Verhütung der Angioneurosen nach Salvarsan 611.
 Verkalkung an Wismutdepots 264.
 Verkalkungen, Salvarsanschäden 604.
 „Vernichtungsgefühl“ nach Salvarsan 608.
 Versagen von Hg bei Syphilis maligna 3.
 Versuch in vitro mit Quecksilber 2.
 Verteilung des Quecksilbers im Organismus 26.
 — des Quecksilbers im Präparat 57.
 — des Wismut im Organismus 267, 276.
 Vibrator, Massage- 116.
 Viochin 301, 794.
 Viscosität des Blutes, Herabsetzung durch Jod 748.
 Vitae, mercurius 105.
 Vorbehandlung mit Bi 914.
 — Salvarsanprophylaxe 631.
 Vulvitis gangraenosa, Wismutschäden 476.
- Wachstumsreiz auf Spirochäten, Wismut 333.
 Waschungen mit Sublimatlösungen 183.
 Wasser, in — lösliche Quecksilberpräparate 64, 68.
 — in — lösliche Wismutsalze 291.
 — in — unlösliche Quecksilberpräparate 64, 71.
 — in — unlösliche Wismutverbindungen 298.
 — Wismut in — löslich 285.
 — zur Wismutaufschwemmung 286.
 „Wasserfehler“ bei Salvarsaninfusionen 574.
 — und Salvarsanschädigung 628.
 Wasserlöslichkeit, Wismutpräparate 372.
 Wassermann im Liquor und Wismut 356.
 Wassermann-Reaktion, Abortivheilung 908.
 — Bedeutung für Therapie 875.
 — Jodwirkung 739.
 — bei Wismut 364.
 — Provokation durch Bi 370.
 WEINHOLDSche Kur 159.
 Weiterschreiten der Quecksilberexantheme 215.
 WELANDERs „Säckchenmethode“ 121.
 Wirkung des Quecksilbers 1.
 — des Quecksilbers auf Tier-syphilis 19.
 — indirekte 558.
 — intravenöser Wismut-spritzen 369.
 — organotrope 539.
 — parasitotrope 539.
 — Wirkung von Wismut auf Hühnerspirochätose 233.
 — Wismut auf Spirochäten 239.
 — — prophylaktische 239.
 Wirkungen von Wismut auf Organismus 243.
 „Wirkungsbreite“, Begriff 542.
 Wismulen 155, 374, 379.
 Wismut 107, 889.
 — als Diureticum 244.
 — Ausbreitung im Muskel 289.
 — dermatologische Bewertung 343.
 — Einfluß auf Blutbild 244.
 — -Eiweißverbindungen 237.
 — erste Einführung in Lues-therapie 234.
 — intralumbale Injektion 390.
 — intramuskuläre Injektionen 381.
 — intravenös, Verträglichkeit 386.
- Wismut, intravenös 312, 334.
 — intravenöse Behandlung 369.
 — -Knochenplombe, Vergiftungen durch 331.
 — kolloidales 252, 373, 376.
 — Kolloide 384.
 — Kombination mit anderen Mitteln 403.
 — Kontraindikationen 402.
 — Leberschädigungen 454.
 — Literatur 319.
 — menschliche Syphilis 332.
 — metallisches 298, 311, 372.
 — mit Jod kombiniert 768.
 — mit Salvarsan kombiniert 595.
 — Nachteile 401.
 — Nebenwirkungen 441.
 — — in der Mundhöhle 442.
 — Nekrosen 228.
 — -Oleat 309.
 — percutane Behandlung 390.
 — perorale Behandlung 391.
 — prophylaktische Wirkung 239.
 — Prophylaxe 406, 958.
 — Theoretisches 233.
 — therapeutischer Wert 246.
 — Toxizität 250.
 — Überempfindlichkeit 402.
 — und Blutserumeiweiß 241.
 — und Fieberbehandlung 405.
 — und Jod 405.
 — und Quecksilber 404.
 — und Reiztherapie 380.
 — Vergiftungsbild 234.
 — Vergleich mit Quecksilber 892.
 — Verteilung im Organismus 267.
 — Vorbehandlung mit 914.
 — Vorzüge 401.
 — Zirkulation im Organismus 252.
 — Zustandsform im Organismus 236.
 Wismutabsorption 259.
 — und Lipoidlöslichkeit 243.
 Wismutammoniumcitrat. 330, 331.
 Wismutausscheidung 294.
 Wismutbehandlung, abschließliche 400.
 — Literatur 411.
 — Praxis 329.
 Wismutbeimischung zu Salvarsan 591
 Wismutchininjodid 301.
 Wismutchlorid 275.
 Wismutcystitis 460.
 Wismutdiasporal 369, 373, 384.
 Wismutdosierung, intravenöse Injektion 386.
 Wismutfestigkeit der Spirochäten 240.

- Wismutgrippe 473.
 Wismutgruppe 791.
 Wismuthydroxyd 287, 304, 305.
 Wismutinjektion, intramuskuläre 262.
 Wismutlactat, lösliches 331.
 Wismutnachweis, Methoden 253.
 Wismutnebenwirkungen, Literatur 482.
 — Magen- und Darm 452.
 Wismutnephrose 456.
 Wismutnukleine 371.
 Wismutoleat 304, 305.
 Wismutoxydchlorid 308.
 Wismutoxydhydrat 287.
 Wismutoxydsalbe 260.
 Wismutoxyjodogallat 331.
 Wismutpartikel in Zellen 265.
 Wismutpräparate, Tabelle der 407.
 Wismutresistenz 399.
 Wismutsalze, organische 373.
 Wismutsaum 443.
 — und Wismutstomatitis 445.
 Wismutschäden an Injektionsstelle 476.
 Wismutschädigungen, Blut 472.
 — Haut 461.
 — Nervensystem 467.
 — Nieren 455.
 Wismutstomatitiden, Einteilung 445.
 — Pathogenese 447.
 Wismutstomatitiden, Prophylaxe und Therapie 450.
 — und Wismutimprägnation 445.
 — Ursache von infektiöser Nephritis 457.
 Wismutstöße 377.
 Wismutsubsaliicylat 304, 305, 309.
 Wismutsuspensionen und Absorption 285.
 Wismutverbindungen 155.
 — anorganische 304, 373.
 Wismutvergiftungen 330.
 Wismutverteilung unter Blutkörperchen und Serum 242.
 Wismutweinsteinsäureverbindungen 293.
 Wismutwirkung auf Kaninchensyphilis 247.
 — auf Spirochäten 239.
 — in vitro 370.
 — Theorie 370.
 — Unterschiede gegen Salvarsan 234.
 Wismutwirkungen auf Organismus 243.
 „Wismutzellen“ 457.
 — Ausscheidungswege 281.
 Wundflächen, Absorption von Wismut 260.
 — Quecksilberresorption 25.
 Xeroform 260.
 Yatren und Wismut 380.
 Yellow mercurial lotion 164.
 Zahnfleischentzündungen bei Quecksilberkuren 113.
 Zahnpasten bei Quecksilberkur 113.
 Zeitpunkt der Quecksilberreinreibungen 117.
 Zentralnervensystem, Salvarsanschäden 655.
 ZIELERSche Rekordspritze 144.
 Zink 789.
 Zinnober 51.
 Zinnoberräucherung im Mittelalter 183.
 Zirkulation des Wismut 252.
 Zonen, drei, im Quecksilberdepot 62.
 Zuckerkontrolle, Wismut 372.
 Zuckerlösungen, hypertonsche 816.
 Zuckersalvarsane 612.
 Zuckungen, Quecksilberschädigungen 214.
 Zungenanschwellung nach Quecksilber 210.
 Zusammenfassung, Prophylaxe 966.
 Zustandsform des Quecksilbers im Organismus 7.
 — Wismut im Organismus 236.
 „Zwangsprophylaxe“ 976.
 Zwischenfälle bei Quecksilberinspritzungen 137.