

9-52

E 161/16

Dermatologische Wochenschrift

früher: Monatshefte für praktische Dermatologie

Sonder-Abdruck

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der k. ung. Graf-Stefan-Tisza-Universität in Debreczen.

Über die Wirkung der Wismutpräparate auf den syphilitischen Organismus¹⁾.

Von

Prof. EDUARD NEUBER.

Meine Versuche mit Wismut können in zwei Gruppen geteilt werden: ich untersuchte die Wirkung der Wismutverbindungen auf die verschiedenen syphilitischen Erscheinungen, andererseits die Wirkung verschiedener Wismutsalze auf die Schutzkörper des Organismus.

Zu ersterem Versuche verwendete ich syphilitisches Menschenmaterial, zum letzteren Kaninchen, und zwar beobachtete ich das Verhalten des Agglutinationstiter und opsonischen Indexes teils gesunder, teils mit verschiedenen Bakterien immunisierten Kaninchen auf Wismutverbindungen hin; über diese Versuche möchte ich ein anderes Mal berichten.

Die Pharmakologie kennt die Wismutverbindungen schon von alters her. Seine emetische Wirkung war schon im 18. Jahrhundert bekannt. Da ältere Mitteilungen einen tödlichen und mehrere Vergiftungsfälle beschrieben, so griff man lange Zeit nur furchtsam zu den Wismutpräparaten. Es war aber auch nach diesen traurigen Erfahrungen nicht möglich die Wismutpräparate auf die Dauer zu vermissen. KUSSMAUL wandte bei Magengeschwüren erfolgreich an, andere füllten mit ihnen Knochenfisteln aus. KOCHER benutzte Wismutmetall als Streupulver, später spielten sie in der Röntgendiagnostik des Magendarmkanals eine große Rolle.

Auch bei solcher Anwendung des Wismuts ereigneten sich manche schwere Vergiftungs-, sogar Todesfälle, die teils auf unrichtige Dosierung, teils auf Verunreinigung des Wismuts mit fremden Metallen, z. B. Antimon, Arsen, Blei zurückgeführt werden können. Unsere pharmakologischen Erfahrungen schließen eine dem Jod, oder Quecksilber ähnliche per os-Dosierung des Wismuts schon von vornherein aus. An Kranken mit gesundem Magensaft pflegt es keine Vergiftung zu verursachen, in Fällen von Hyperazidität aber entstehen aus den unlöslichen, basischen und vollständig harmlosen Wismutsalzen, neutrale, dann saure, stark giftige Wismutverbindungen auch in ganz minimaler Dosierung. Unter gewissen pathologischen Umständen können ebenfalls toxisch wirkende Milchsäure-

¹⁾ Vortrag, gehalten in der Sitzung des Vereins der Ärzte in Debreczen, am 22. November 1923.

wismut und Chlorwismut entstehen. Auch die per os-Dosierung des Quecksilbers wird in den letzten Jahren immer mehr in engere Grenzen zurückgedrängt, in einigen Fällen kann sie aber wegen äußerer Gründe nicht vermieden werden.

Wenn wir schon daran sind, um zwischen Wirkung des Quecksilbers und Wismuts und die Möglichkeiten ihrer Dosierung eine Parallele aufzustellen, dann darf es nicht vergessen werden, daß das Quecksilber in Form von Schmierkur jahrhundertlang der Menschheit große Dienste leistete, und es bleibt noch dahingestellt, ob eine Wismutverbindung in solcher Form brauchbar sei, oder nicht?! Über Versuche in dieser Richtung habe ich keine Kenntnis, in der klinischen Praxis ist ja dieser Umstand minder wichtig, um so wichtiger aber in der Provinzpraxis.

BALZER versuchte als erster die Heilung der Syphilis mit Wismut, und zwar mit einem amerikanischen Wismutpräparat, dem Wismutammonizitrat, herbeizuführen. Sein Versuchstier (Hund) bekam infolge äußerer Gründe eine Keratitis und erblindete. BALZER hielt diese Keratitis für eine schwere Nebenerscheinung der Wismutbehandlung und gab seine Versuche gänzlich auf. Es ist sehr wahrscheinlich, daß, wenn BALZER sich durch diesen Zufall hätte nicht irreführen lassen, so nehme höchstwahrscheinlich das Wismut heute in der Syphilistherapie als ein erprobtes Antisymphilitikum seinen gebührenden Platz ein.

SAUTON und ROBERT hatten 1916 den verlorenen Faden wieder angeknüpft und wandten das Kaliumnatriumwismuttartrat gegen Hühnerspirillose mit Erfolg an, endlich erreichten LEVADITI und SASERAC 1920 mit Wismutkaliumnatriumtartrat bei Tripanosomiasis und experimenteller Kaninchensyphilis, bald nachher bei Menschensyphilis, ausgezeichnete Erfolge. Mit den letzten Versuchen wurde den zuständigen Fachkreisen zum eingehenden Studium des neuen Antisymphilitikums der feste Grund geboten.

An wismuttherapeutischen Abhandlungen mangelt es ja nicht; die letzten anderthalb Jahre begegnet man ihnen in der medizinischen Literatur fortwährend. Leider nur halten der Zahl der Aufsätze, die neu auf den Markt geworfenen Wismutpräparate die Parallele. Es ist nicht zu leugnen, daß das der natürliche Weg gegen ein präzise ausgearbeitetes Präparat sei, vorläufig gibt es aber zu vielfachen und großen Mißverständnissen und Wirren Veranlassung, denn fast ein jeder Verf. arbeitet mit einem anderen Wismutpräparat, und so berichten sie über verschiedene Wirkungen und Nebenwirkungen, die eventuell auf Wismut gar nicht charakteristisch sind. Die Präparate der valutastarken Staaten (Trepol, Neotrepol, Bisan, Nadisan, Quinby, Muthanol usw.) sind zum ständigen Gebrauch unbezahlbar, sie sind aber vollkommen zu ersetzen, wie ich darauf später noch zu sprechen komme, weil die Präparate valutastarker Länder in jeder Hinsicht konkurrenzfähig sind. Es wäre empfehlenswert, gewisse Richtlinien einzuhalten, wenigstens vorläufig sich nur mit den bekannteren und zusagenden Präparaten zu befassen, mit diesen aber eingehendst, den ganzen klinischen und Laboratoriumsapparat benützend. Nachdem die Sturm- und Drangperiode der Wismuttherapie schon vorüber ist, wären Berichte über umfangreicheres, länger beobachtetes Material erwünscht. Mitteilungen über 10—15 Fälle geben nur zur Konfusion Veranlassung.

Die heutigen ärmlichen Verhältnisse erlauben es nicht, mit den zahlreichen auf den Markt geworfenen Wismutpräparaten Tierversuche anzustellen, zwar wäre dies eine unerläßliche Ergänzung der klinischen Beobachtung.

Wegen Raummangels kann ich mich über die reiche Literatur dieses Themas nicht verbreiten, in HUGO MÜLLERS Referat ist die Literatur der Wismuttherapie in ihrem ganzen Umfange samt wertvollen Erfahrungen des Autors anzutreffen.

An der Debreczener Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten beschäftigen wir uns seit Beginn 1922 mit den Wismutpräparaten, insgesamt erhielten 120 Fälle eine volle Wismutkur, also fallweise 10—15 Injektionen.

Meine Versuche stellte ich mit Trepol¹⁾, Bismogenol²⁾, Bismoluol³⁾ an, nur in verschwindender Zahl mit Neotrepol⁴⁾ und Milanol⁵⁾, mit den letzteren will ich mich diesmal gar nicht befassen. Das Material möchte ich nach folgenden Gesichtspunkten einteilen:

1. primäre, sero-negative Syphilis,
2. primäre, sero-positive Syphilis,
3. sekundäre Syphilis,
4. tertiäre Syphilis,
5. latente Syphilis,
6. Meta-Syphilis,
7. kongenitale Syphilis,
8. Wirkung auf die Seroreaktion,
9. Wirkung auf das quantitative und qualitative Blutbild,
10. HERXHEIMER-Reaktion.

Trepol wandte ich bei 19, Bismogenol bei 60 und Bismoluol bei 28 Kranken an, bei 13 andere Wismutpräparate. Ich war bestrebt, bei den objektive Erscheinungen darbietenden Kranken ausschließlich Wismutbehandlung anzuwenden, falls der schwere Zustand a priori mich nicht zu einer mit Salvarsan kombinierten Kur zwang. Außer diesen mit Salvarsan kombinierten Fällen, habe ich bei 8 Pat. neben intravenösem Salvarsan und intramuskularem Wismut auch noch eine perkutane Quecksilberkur durchgeführt. Zu dieser Kur wählte ich allerdings Kranke von entsprechendem Alter und natürlicher Widerstandskraft, meist mit sehr schweren Erscheinungen (Gaumen-, Nasengummen usw.), die einen energischsten Eingriff erheischten. Alle 8 Kranke ertrugen diese dreifache Behandlung leicht, mit sehr gutem Erfolg, über die ich weiteres noch berichten werde.

Ein großer Teil der wismutbehandelten Kranken, ungefähr zwei Drittel, bekam unmittelbar nach beendeter Kur, oder einige Wochen später (besonders wo WR und übrige Seroreaktionen noch nach 6—8 wöchiger Wismutkur +++ positiv blieb) eine Salvarsanbehandlung.

¹⁾ Trepol: Alkalisches Bi-K-Na-Tst, in 10%iger ölicher Aufschwemmung, mit 64% Metallbismutgehalt. — ²⁾ Bismogenol: Komplexe Bismuthylverbindung mit hochwertiger Oxybensosäure mit 58—59% metallischem Wismut. — ³⁾ Bismoluol: Dikaliumbismuthotartrat mit 35% metallischem Wismut. — ⁴⁾ Neotrepol: Rein metallisches Wismut, etwa 90% in isotonischer Suspension. — ⁵⁾ Milanol: Trichlorbutylmalorinsaures Wismut.

Da die benutzten drei Wismutpräparate in ihrer Wirkung so ziemlich gleich waren, will ich vorerst nur über Wismutpräparate im allgemeinen sprechen und nur später die einzelnen Eigenschaften der verschiedenen Präparate hervorheben.

Bei der Dosierung hielten wir uns bei allen dreien möglichst genau zur Vorschrift, hauptsächlich um die Erfolge mit denen in der Literatur bekanntgemachten vergleichen zu können. Vom Trepol gaben wir durchschnittlich 6 Injektionen in 4—5 tägigen Intervallen, bei der ersten Injektion 3 ccm, bei den übrigen drei je 2 ccm. Vom Bismogenol 1 ccm in 4—5 tägigen Intervallen, insgesamt 10—15 Injektionen, vom Bismoluol 2 ccm ebenfalls in Intervallen von 4—5 Tagen, zusammen 8—15 Injektionen. Bei der Wahl der Injektionsstelle, sowie in der Technik der Injektion hielten wir uns an die allgemein verbreitete, schon seit langem bewährte Dosierungsart unlöslicher Quecksilbersalze (Ölsuspensionen).

Es kamen insgesamt 17 Syphilis I unter Behandlung, von welchen 13 kleinere oder größere Geschwüre auf infiltrierte Grunde aufwiesen, die anderen vier nur knorpelharte Infiltration, ohne Geschwürsbildung. (Spirochäten bei allen +++ positiv.)

Die Geschwüre begannen sich meist nach der 1.—2. Trepol-, und der 2.—3. Bismogenolinjektion aufzuklären, nach der 3.—5. Injektion erfolgte die Überhäutung, endlich nach der 6.—10. Injektion heilte das Geschwür gewöhnlich ganz ab, auch die Infiltration verschwand fast vollkommen. Die Rückbildung und das Verschwinden der Sklerose ließen sich anscheinend mit Trepol viel rascher erreichen. Ich möchte betonen, daß diese energischere Wirkung des Trepols bloß eine scheinbare ist, denn es wird dem französischen Vorschriften gemäß in kürzeren Intervallen und in erheblich höherer Dosis (auf Metallwismut bezogen) den Kranken einverleibt. Demgemäß sind bei Trepol auch die Nebenerscheinungen viel häufiger und intensiver.

Aus der Sklerose verschwinden für gewöhnlich die Spirochäten schon nach den ersten Wismutinjektionen, am 4.—5. Tage sind im Sklerosensekret nur ab und zu Spirochäten zu finden. Das Trepol erweist sich in dieser Hinsicht für energischer.

Der Spirochätenschwund erfolgt aber bei der Wismutbehandlung bei weitem nicht so regelmäßig wie bei Salvarsan- bzw. Quecksilberbehandlung, ja des öfteren hatten wir Gelegenheit, zeitlich nicht unerhebliche Verschiebungen zu beobachten. Auf das macht übrigens auch PATZSCHKE aufmerksam, ihm gelang es, nach Beginn der Wismutbehandlung auch noch nach 12—17 Tagen im Primäraffekt Spirochäten nachzuweisen.

Die Wirkung der Wismutverbindungen auf die Seroreaktionen war die folgende: von 17 Syphilis I waren ursprünglich 13 seronegativ und 4 seropositiv. Sämtliche seronegative Fälle waren während der anti-syphilitischen Kur seropositiv geworden, also die Wismutbehandlung vermochte die Positivität nicht zu verhindern (das bezieht sich auf alle drei Präparate), diese Sera wurden erst Wochen nach der Wismutbehandlung negativ oder schwächer positiv. Die Wismutpräparate sind demnach zu einer Abortivkur ungeeignet, denn das wichtigste Kriterium einer gelungenen Abortivkur (bei seronegativem Schanker) ist, daß

die Seroreaktionen nicht in positive übergehen. Dieser Umstand ist dem Salvarsan gegenüber ein beträchtlicher Nachteil.

Auf diesem Gebiete stehen uns in der Literatur nur spärliche Angaben zur Verfügung. FOURNIER und LEVADITI berichten über primäre, seronegative Syphilisfälle, welche auf Wismutwirkung hin 9 Monate negativ blieben. NATHAN und MARTIN äußern sich schon viel pessimistischer; bei 11 primären, seronegativen Fällen PATZSCHKEs blieben nur 5 seronegativ, trotz energischer Wismutbehandlung.

Im II. Stadium der Syphilis wandten wir in 83 Fällen Wismutbehandlung an, und zwar bei 51 objektive Erscheinungen darbietenden Kranken und bei 32, an latenter Syphilis leidenden.

Diesbezügliche zahlreiche Mitteilungen erkennen die prompte Wirkung der Wismutpräparate auf die sekundäre Syphilis an. Originale französische Berichte standen uns in beschränktem Maße zur Verfügung, aber um so zahlreichere deutsche und ungarische. So bedienten sich in ihren Versuchen des Bismogenols: DESELAERS, W. RICHTER, PATZSCHKE, SCHERBERT, MÜHLE, ZIMMERN, PRATER, MRAS, H. STRAUSS, NEUENDORFF; des Milanols: FELKE, PATZSCHKE; des Bismoluols: FRITZ, GUSZMAN und POGÁNY, BÄCKER; des Trepols: FELKE, SCHUBERT, TRYB und BEUTL, ROSNER, LEHNER und RADNAI; des Muthanols: SCHUBERT; des Nadisans: H. MÜLLER, GUTMANN. Allein wird die Wismutliteratur durch Berichte der genannten Verf. noch gar nicht erschöpft, seit Abschluß meiner Versuche erschienen weitere zahlreiche Veröffentlichungen. Die angeführten Aufsätze messen den Wismutpräparaten auf sämtliche Erscheinungen sekundärer Syphilis eindeutig eine energische Wirkung bei.

Im allgemeinen wurde der Schwund nässender Papel, Kondylomate, makulöser Exantheme nach den 2—4 Injektionen beobachtet. Auf 8 bis 10 Injektionen pflegen alle objektiven syphilitischen Erscheinungen zu involvieren, auch die tertiären Erscheinungen nicht ausgenommen.

Unsere Beobachtungen stimmen mit diesen Angaben mehr oder weniger überein, nur hervorheben möchte ich, daß ich eine ausgezeichnete, ja auffallende Wirkung bei nässenden Formen der syphilitischen Erscheinungen zu sehen bekam. Auffallend rasch heilten die Condylomata und nässende Papeln; nach der 2.—3. Injektion wird die Sekretion gewöhnlich aufgehoben, und nach 4—5 Injektionen verflachen sich die nässenden, erhabenen Erscheinungen gänzlich. Auffallend war die während der Involution von nässenden syphilitischen Erscheinungen auftretende Pigmentation, die viel intensiver war, als jene nach Salvarsan- oder Quecksilberbehandlung. Histologische Untersuchungen erwiesen diese Pigmentation für abgesetztes Metallwismut. Allerdings ist es noch zu entscheiden, ob das solcher Art abgesetzte Metallwismut eine parasitizide Wirkung zu entwickeln imstande wäre.

Verhältnismäßig schlecht reagierten im II. Stadium die trockenen, aber hauptsächlich hyperkeratotischen Fälle. Zwei Hyperkeratosen an der Fußsole reagierten auf 12 Wismutinjektionen überhaupt nicht, verschwanden aber auf die, der Wismutbehandlung folgenden 8 Salvarsaninjektionen spurlos. Heftiger Kopfschmerz wurde in 3, Knochenschmerzen in 5 Fällen von 1—2 Wismutinjektionen behoben. Auffallend gute Wirkung übt es auf papulöse Erscheinungen der Schleimhäute, insbesondere

der Mundschleimhaut; zwar bleibt es in dieser Hinsicht noch hinter dem Salvarsan, so überflügelt es doch das Quecksilber. Auch jener Vorteil der Wismutbehandlung darf dem Quecksilber gegenüber nicht verschwiegen werden, daß die Kranken nicht, oder nur kaum ab, eher zunehmen und den Eindruck eines vollständig gesunden, lebensfrohen Individuums erwecken.

Die allgemeine Adenopathie wird von den Wismutpräparaten nur mäßig beeinflußt, von kräftigerer Wirkung sind sie in den regionären Lymphdrüsen des Primäraffektes begleitet.

Fast alle Berichte über Wismuttherapie befassen sich auch mit der Wirkung auf die Seroreaktionen. Wegen Raummangels will ich mich nicht in die sehr reiche Literatur dieser Frage einlassen, auch meine eigenen Fälle will ich hier nicht tabellarisch anführen, nur möchte ich betonen, daß, von einigen Autoren abgesehen (TRYB und BEUTL, VOHL, SCHERBER), die Wirkung der Wismutpräparate auf die Seroreaktionen im II. Stadium für nicht genug energisch bezeichnet wird. In meinen sekundären Syphilisfällen blieb die positive Seroreaktion bei Anwendung von Wismutpräparaten bis zu Ende der Kur in fast 70 % der Fälle positiv (40 % volle Hemmung), ein großer Teil dieser wurde aber in der, der Kur folgenden 6.—8. Woche negativ. Auffallend schwer ist die +++ seropositive Reaktion eines an latenter Syphilis leidenden Kranken in die negative Phase zu bringen.

Das Verschwinden der seropositiven Reaktion bei Wismut geht also gar nicht parallel mit der Rückbildung objektiver Erscheinungen; die in den Organsäften sich abspielende biologische Reaktion bedarf einer geräumeren Zeit, als bei Salvarsan- bzw. Quecksilberbehandlung. Aus meinen an anderer Stelle erscheinenden Versuchserien geht hervor, daß die Produktion verschiedener Immunstoffe bei Wismutpräparaten eine geringere ist, als bei Salvarsan, Quecksilberbehandlung (Phagozytose, Agglutinationstiter). Meines Erachtens darf aber von der rascheren oder langsameren Umstimmung der Seroreaktion nicht auf den Wert des Wismutpräparates geschlossen werden. Allerdings ist es von viel größerer Bedeutung — wenn man schon die Seroreaktion als Maßstab verwerten will —, daß die infolge der Behandlung negativ gewordene Seroreaktion beständig negativ bleibe, oder mindestens je später und langsamer wieder in positive übergehe. In dieser Beziehung können wir auf Grund unserer Fälle vorläufig noch keine genaue Antwort geben.

An tertiärer Syphilis erkrankten Patienten verabreichte ich in 13 Fällen Wismut. Darunter befanden sich 2 Zungen-, 1 Gaumen-, 7 Haut- und 3 Knochengummen. Bei den Hautgummen verwandte ich ausschließlich Wismut, bei den übrigen eine kombinierte Kur: Quecksilber (Schmierkur), Wismut (Injektion), Salvarsan (Infusion), um eventuellen Perforationen und Zerstörungen vorbeugen zu können.

Die Wismutverbindungen waren bei tertiärer Syphilis von einer auffallend guten Wirkung begleitet. Schon nach der 1. Injektion reinigte sich das Geschwür, die Infiltration begann nach 2—3 Injektionen zu vergehen, mit Kurabschluß verschwand das gummöse Geschwür, bzw. involvierte das nicht exulzerierte vollständig.

Auf zweifach kombinierte Kur bildeten sich die Gummen viel rascher zurück, nur darf man aus dieser raschen Heilung auf die Wirkung des

Wismuts natürlich nicht schließen wollen. Meines Erachtens ist bei der Beurteilung der Wirkung des samt Salvarsan einverleibten Wismutpräparates größte Vorsicht am Platze, da das Salvarsan heute zweifellos das heroischste Antisyphilitikum ist, das sowohl auf die objektiven Erscheinungen, wie die Seroreaktionen und Spirochäten unter allen Antisyphilitica am energischsten wirkt. MILIAN ermittelte bezüglich der Aktivität eine Verhältniszahl, danach das Verhältnis der antiluetischen Wirkung folgendes wäre: Salvarsan 10, Wismut 7, Quecksilber 4. Es scheint mir, daß MILIAN mit dem Salvarsan sehr stiefmütterlich vorging, indem er er nur mit drei Punkten vor das Wismut setzte. Meinerseits war ich bestrebt, die Wismutwirkung tunlichst ohne Salvarsanwirkung nur für sich allein zu beobachten, heute ist es schon bewiesen, daß sich Salvarsan und Wismut im Organismus sehr gut vertragen, neben der prompten und energischen Salvarsanwirkung kommt die Plus-Wismutwirkung nur schwer zur Geltung, mindestens wird sie der Beobachtung mehr entrückt. Das bezieht sich nicht bloß auf die tertiären, sondern auf alle objektiven Erscheinungen der Syphilis. Jene Berichte, die sich nur mit kombinierter Wismutsalvarsantherapie beschäftigen (höchstens vor der Kombination einige Wismutinjektionen gaben) entwerfen über die Wismutbehandlung kein richtiges Bild, daraus ist es verständlich, daß in der Literatur noch bei Verwendung ein und desselben Präparates so verschiedene Erfolge beschrieben werden, und diese Verschiedenheit bezieht sich in erster Linie auf die Seroreaktionen ausgeübte Wismutwirkung.

Von den 13 tertiären Fällen gaben 8 starke positive WR. Von den 8 positiven Sera gingen am Ende der Kur 7 in die negative Phase über, waren also leichter zu beeinflussen, als die positiven Seroreaktionen des II. Stadiums. Wegen ihrer kleinen Zahl können sie aber ernstlich nicht verwertet werden.

Auf objektive tabetische Symptome sah ich von den Wismutpräparaten keine günstige Wirkung. Die Ataxie, spastischer Gang, Pupillendifferenz, Patellarreflex, Incontinentia alvi et vesicae besserten sich nicht, die subjektiven Empfindungen, vor allem die lanzinierenden Schmerzen, Gürtelschmerzen, ließen aber wesentlich nach. ZIMMERN beobachtete demgegenüber an unbehandelten Tabeskranken das Verschwinden der lanzinierenden Schmerzen und Rückgang der Ataxie auf einige Wismutinjektionen hin.

Ich behandelte zusammen 4 Tabeskranken (alle im vorgerückten Stadium) mit +++ positiver Seroreaktion. Nach 8—12 Wismutinjektionen blieben alle 4 Blutproben seropositiv.

MARIE, LEVADITI und MÜLLER gelang es im Liquor Wismut nachzuweisen, was in der Therapie und Prophylaxe metasymphilitischer Erkrankungen von eminenter Wichtigkeit zu sein verspricht.

Liquoren mehrerer Kranken SCHUBERTS waren in allen Liquorreaktionen +++ positiv, auf Trepolbehandlung gingen sie in die negative Phase über, was bei Quecksilber eine seltene und ungewöhnliche Erscheinung ist.

Noch zwei kongenitale Syphilis unterzog ich einer Wismutbehandlung, beide zeigten das Bild später kongenitaler Syphilis mit Hutchinson Trias. Die Keratitis besserte sich bei beiden wesentlich, die Seroreaktion blieb aber positiv. Dieses Material ist aber zu einer Schlußfolgerung zu klein.

In allen Fällen untersuchten wir das qualitative, sowie das quantitative Blutbild. Auffallend war die Abnahme der roten Blutkörperchen nach 2—3 Injektionen, ferner ihre Größen- und Formveränderung (Aniso- und Poikilozytose), schlechtere Färbbarkeit. Den Befunden KYBLES und ROSNERS ähnlich konnten wir eine ausgesprochene Leukozytose feststellen. Das qualitative Blutbild zeigte vom Normalen kaum eine Abweichung, wenigstens keine gesetzmäßige, außer der stark ausgeprägten Eosinophilie, die ausnehmlich bis 18% steigen konnte. Sowohl die quantitativen, wie auch qualitativen Ausschläge reduzierten sich gegen das Ende der Kur, ein paar Wochen nach der Kur war wieder normales Blutbild vorhanden.

Die Nebenerscheinungen — in deren Hinsicht ich keine wesentlichen Abweichungen von den Literaturangaben gefunden habe — wären kurz folgendermaßen zusammenzufassen. Der Injektionsschmerz ist bedeutend geringer als bei unlöslichen Quecksilbersalzen. Das schmerzhafteste ist das Trepol, wesentlich weniger das Bismoluol, etwas noch weniger schmerzhaft das Bismogenol. Außer schmerzhaften Gewebsinfiltrationen zeigten sich keine lokalen Komplikationen.

Fieber erhielten wir in ungefähr 10%, meistens in später primärem, oder frühem sekundärem Stadium (Spirochätenfieber). Dieses Fieber trat selten nach der ersten, eher nach der zweiten Injektion auf, nicht am Injektionstage, sondern 1—2 Tage später. Schüttelfrost beobachteten wir nie. Das Fieber zwang mich nur in einem Falle zur Unterbrechung der Kur, sonst waren die Kranken ihrer geänderten Temperatur gar nicht bewußt.

Ikterus mit schwereren Erscheinungen stellte sich nur einmal ein, währte drei Wochen lang, die Behandlung mußte aber nicht ausgesetzt werden.

Eine sehr häufige Komplikation der Wismuttherapie ist die Imprägnation des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut mit Wismut, schon viel seltener eine Wismutstomatitis. Die Imprägnation der Mundschleimhaut, hauptsächlich des Zahnfleisches um die Schneidezähne herum, konnten wir in einem Drittel der Fälle konstatieren, umschriebene Stomatitis in 6 Fällen.

Die Wismutimprägnation, aber besonders die Wismutstomatitis lassen sich mit Einhaltung der richtigen Dosis und entsprechender Behandlungsintervallen in den meisten Fällen vermeiden, ferner sind das In-Ordnen-Bringen der Mundhöhle vor der Behandlung und die sorgfältige Mundpflege während der Behandlung wichtig.

In unseren Fällen zeigte sich die Wismutimprägnation des Zahnfleisches in Form von mosaikähnlichen schwarzen Pünktchen, nur in der zweiten Kurhälfte flossen sie zu graubraunen, dann schwärzlichen diffusen Flecken zusammen, welches als Wismutsaum bekannt ist.

Bei den mit Trepol behandelten Fällen sind Wismutimprägnation und Stomatitis auffallend häufigere Erscheinungen, die auf den größeren Wismutgehalt des Trepols (wie auch der anderen französischen Wismutpräparate) und die kürzeren Behandlungsintervalle zurückzuführen sind.

Die Wismutimprägnation ist sehr hartnäckig, bildet sich auf die üblichen Gargerismen nicht zurück, verursacht aber den Kranken keine Unannehmlichkeiten, meist nehmen sie von ihr gar nicht Kenntnis. Die Wismutstomatitis heilt sehr leicht ab, viel besser und rascher als die Quecksilberstomatitis, ist auch präventiv leichter abzuwehren.

Von mehreren wurden während der Wismuttherapie Albuminurie, sogar Nierenepithelien gefunden; so von RICHTER Albuminurie in 8%, Nierenepithelien in 3%. FELKE fand ebenfalls Nierenepithel, zwar zeigte sich im Harn kein Eiweiß. NEUENDORFF sah unter 43 Fällen in vieren schwere Nierenläsion, GUTMANN fand unter 44 Kranken nur bei einem Nierensymptome in Form von geringfügiger Albuminurie, MÜHLE bei 2 Patienten Nierenzylinder und Eiweißharn.

In unseren Fällen war die Wismutbehandlung von keiner Nierenschädigung begleitet. Vor, während und nach der Behandlung wurde der Harn auf Eiweiß, nach weiterer Sedimentierung auf geformte Elemente untersucht. Insgesamt fand sich in 4 Fällen Eiweiß in Spuren, so daß wir die Behandlung unter ständiger Kontrolle ohne Nierenschädigung fortsetzen konnten. Vor der Behandlung war Eiweiß in 2 Fällen zu finden, das aber auf Wismutbehandlung in 1—2 Wochen verschwand, es handelte sich allerdings um eine syphilisbedingte Albuminurie.

Diarrhöe haben wir öfters, schwerere Enteritis aber nur zweimal beobachten können, bei den letzteren mußte die Behandlung auf 1 bis 2 Wochen ausgesetzt werden.

Hauterythem und Dermatitis kamen nicht vor.

Öfters zeigten sich nach der Injektion Nausea, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit. Appetitlosigkeit und andere nervöse Symptome, aber nur auf kurze Zeit, Stunden oder 1—2 Tage. Durch VOIGT beschriebene schwere Herzstörungen, aber besonders hochgradig dissoziierte Herztätigkeit, um derentwillen die Behandlung hätte unterbrochen werden müssen, kamen

mir nie zu Gesicht. Andere intern-pathologische Wismutnebenwirkungen trafen wir keine.

Neuestens untersuchte **Fritz** eingehender die Giftwirkung des Wismuts bei Kaninchen, er fand, daß, wenn das Wismut plötzlich zur Resorption gelangt, wirkt es auf die motorischen Funktionen des Zentralnervensystems anfangs reizend (Krämpfe), dann lähmend (Bewegungsstörungen, Lähmungen). Es ist ein lähmendes Gift des Vasomotoren- und Atmungszentrums.

Wenn die Dosen nur langsam verteilt zur Resorption gelangen, so werden die zentralen Erscheinungen in den Hintergrund gedrängt, nur gegen das Ende entwickelt sich eine motorische Lähmung, dafür tritt seine Parenchymgiftwirkung voll in Erscheinung, greift die ausscheidenden Organe an.

Pinkus beobachtete an einem Kranken während der Wismutkur Wismutatem; in meiner Privatpraxis begegnete ich einem ähnlichen Falle, so daß mit Rücksicht auf die gesellschaftliche Stellung des Patienten ich zur Kurunterbrechung gezwungen wurde. Der Atemgeruch ist auffallend penetrant, unangenehm, nicht nur in der Nähe, sondern auch einige Schritte entfernt zu spüren.

Zwischen der Wirkung des Trepols, Bismoluols und Bismogenols kann ich keine wesentlicheren Unterschiede feststellen. Das Trepol ist entschieden viel energischer, aber um so schädlicher für den Organismus, und wird von mehreren Nebenerscheinungen begleitet, was auf den höheren Wismutgehalt zurückzuführen ist. Das Bismogenol und Bismoluol möchte ich hinsichtlich ihrer Wirkung gleichsetzen.

Das ungarische Bismoluol sec. **Richter** nimmt bezüglich der Wirkung mit den besten Auslandspräparaten die Wette auf, ist beträchtlich billiger, sein Nachteil, dem Bismogenol gegenüber, ist seine größere Schmerzhaftigkeit.

Beim Bismoluol und Bismogenol ist die therapeutische Dosis von der Giftdosis sehr weit; diesbezüglich ist **Praters** Bericht über einen Kranken, der in zwei Injektionen die zwanzigfache Dosis erhielt, und trotzdem erholte er sich nach relativ leichten Nebenerscheinungen vollkommen, beweiskräftig.

Über Wirkungen mehrerer Wismutpräparate referiert **H. Müller** in einem detaillierten Sammelwerk. (Zbl. f. Hyg. u. Geschlechtskrkh. 1923.) **Plaut** und **Mulzer** untersuchten die Wirkung 15 verschiedener Wismutpräparate auf Kaninchensyphilis.

Die therapeutischen Wirkungen verschiedener Wismutpräparate miteinander verglichen, kamen sie zu sehr wertvollen Ergebnissen. Von den französischen Präparaten fanden sie nur das Trepol wirkungsvoll (auf Kaninchensyphilis), schwächer wirkte das Neotrepol, noch viel schwächer Muthanol und Quinby, unter den deutschen Präparaten sah er von Bismogenol sehr gute spirochätocide Wirkung, eine geringere vom Milanol. Sie empfehlen ein neues Wismutpräparat, das Embial (m 8310), das rasch und sicher wirken soll, sowohl auf die Spirochäten, wie auf die pathologischen Erscheinungen ohne Nebenwirkung. Ihre Versuche beziehen sich vorläufig nur auf Kaninchensyphilis.

Zusammenfassung.

In den Wismutpräparaten erhielten wir eine neue Waffe zur Bekämpfung der Syphilis. Sie machen sämtliche syphilitische Erscheinungen (von Metalues abgesehen) zweifellos ziemlich rasch rückgängig, rascher, oder wenigstens ebenso schnell wie das Quecksilber, aber viel langsamer und unvollkommener als das Salvarsan. Dieselbe Wirkung hat es auf die Spirochäten. Zur abortiven Kur ist es ungeeignet, trotz energischster Wismutkur wurden meine 13 primären, seronegativen Fälle alle positiv. Berichte FOURNIERS und LEVADITIS veranlaßten mich, eine abortive Wismutkur zu versuchen, sie fanden nämlich in einigen seronegativen, primären Fällen auf Trepolbehandlung noch nach elf Monaten negative Seroreaktion. (Von den 13 Fällen behandelte ich 6 mit Trepol, die übrigen mit Bismogenol). Ich halte diese 13 Fälle für vollkommen ausreichend, damit wir die Wismutabortivkur aufgeben und diesen Platz dem Salvarsan einräumen.

Auf die Seroreaktion wirkt das Wismut entschieden schwächer als das Quecksilber oder Salvarsan.

Nebenerscheinungen der Wismutbehandlung sind erheblich leichtere und unschuldigere als die der Quecksilber- bzw. Salvarsanbehandlung, ja das Wismut ~~schon~~ ~~erleichtert~~ ~~den~~ ~~Kranken~~ nicht selten (ähnlich dem Salvarsan, dem Quecksilber gegenüber). Deshalb vertragen es blutarme, heruntergekommene Kranke leichter als das Quecksilber.

Ist mit Salvarsan sehr wohl zu kombinieren. Am vorteilhaftesten ist seine Anwendung in jenen selteneren Fällen, wo das Salvarsan und Quecksilber refraktär den syphilitischen Erscheinungen gegenüberstehen, meistens ist in diesen Fällen prompte Wirkung zu sehen. (Aus meiner Privatpraxis wären zwei Fälle der Erwähnung wert: 1 Knochengumma und 1 ulzeröses Geschwür an der Zunge, die auf kombinierte Quecksilbersalvarsanbehandlung nicht reagierten und nach 4—5 Wismutinjektionen verschwanden.) Unersetzlich ist das Wismut in Fällen, wo der Organismus Idiosynkrasie gegen Arsen und Quecksilber aufweist.

Literatur:

DESELAERS: Wismutinjektionen in der Syphilistherapie. — FELKE: Wismut bei Syphilis (Trepol-Milanol). M. m. W., 1922, Nr. 39 u. Nr. 52. — FOURNIER u. LEVADITI: Derm. W., 1923, S. 682. — FRITZ: A bismut felszivódásának vizsgálá tekintettel a bismutmérgezés tüneteire. Orv. Hetilap 1923, Nr. 28. — GUSZMAN és POGÁNY: Kísérletek a syphilisnek bismuttal való kezelésével. Orv. Hetilap 1922, Nr. 44 u. 45. — GUTMANN: Erfahrungen mit dem Wismutpräparat Nadisan, in Kombination mit Neosalvarsan bei der Behandlung der Syphilis. Derm. W., 1923, Nr. 28 u. 29. — LEHNER u. RADNAI: Die Behandlung der Syphilis mit Trepol. Derm. W., Bd. 75, Nr. 42. — MRAS: Über Behandlung der Syphilis mit Wismutpräparaten. W. kl. W., 1923, Nr. 8. MÜHLE: Über Bismogenol zur Luesbehandlung. Derm. Zschr., 1923, Bd. 38, H. 5. — H. MÜLLER: Die Behandlung der Syphilis mit Wismut. M. m. W., 1922, Nr. 15, S. 547. — MÜLLER: Wismutbehandlung der Syphilis. Zbl. f. H. u. G., 1923, S. 290. — H. MÜLLER: Weitere Versuche der Syphilisbehandlung mit Wismut. M. m. W., 1922, Nr. 48. — NEUENDORFF: Wismutbehandlung bei Syphilis (Bismogenol). Derm. W., 1923, Nr. 14. — PATZSCHKE: Zur Behandlung von primärer Syphilis mit Wismutpräparaten. D. m. W., 1923, Nr. 30.

S. 984. — **PLAUT u. MULZER**: Über die Wirkung neuer Wismutpräparate bei der experimentellen Kaninchensyphilis. M. m. W., 1923, Nr. 16, S. 487. — **PINKUS**: Über die Behandlung der Syphilis mit Wismut. M. Kl., 1923, Nr. 13, S. 437. — **PRATER**: Überdosierung mit Bismogenol. Derm. W., 1923, Nr. 14. — **RICHTER**: Über die Wismuttherapie. D. m. W., 1923, Nr. 28, S. 912. — **ROSNER**: Die Behandlung der Syphilis mit Trepol. Wien. Klin., 1922, Nr. 17. — **SCHUBERT**: Syphilis und Wismut. Derm. W., 1923, Nr. 23. — **STRAUSS**: Untersuchung über die Ausscheidung des Bismogenol. D. m. W., 1923, Nr. 19. — **TRYB u. BEUTL**: Trepol in der Syphilistherapie. Derm. W., 1923, Nr. 23, S. 831. — **VOEHL**: Zur Therapie der Syphilis mit Wismutpräparaten. D. m. W., 1923, Nr. 7. — **ZIMMERN**: Erfahrungen mit Bismogenol in der Praxis. Derm. W., 1923, Nr. 21.

