

(Medizinische Fakultät Bukarest Gerichtlich-Medizinisches Institut Prof. *Mina Minovici*. — Vorstand: Prof. Dr. *Th. Vasiliu*.)

Histopathologische Beiträge zu den Todesfällen nach Anwendung von Arsenobenzol-Präparaten mit gerichtlich- medizinischen Betrachtungen.

Von
Prof. Dr. **Th. Vasiliu** und Dr. **G. Diaconiță**,
Vorstand. Assistent für pathologische Anatomie
am Gerichtlich-medizinischen Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Juni 1943.)

Der Lehre mit gleichsam unverrückbarem oder auch „theurgischem“ Charakter, nämlich der spontanen Reinigung der Lues, mußte sich von Anfang an die neue Therapie dieser Erkrankung gegenüberstellen, wobei aber letzten Endes die gewaltige Persönlichkeit eines *Fournier* den Sieg davontrug.

Es gab tatsächlich eine Epoche, in der die Behandlung der Lues gewissermaßen eine Störung des natürlichen Ablaufes bedeutete, indem man das spontane Geschehen durch künstliche Einwirkungen verhinderte und auf diese Weise auch die Heilung der Erkrankung verzögerte.

Die immer verhängnisvolleren Folgen dieser Erkrankung erleichterten *Fournier* die Aufgabe, die damals landläufige Behandlungsmethode durch die wissenschaftliche Luestherapie zu verdrängen.

Sogar noch in unserer Zeit behaupteten *Finger* und *Gärtner*, *Willmann* und *Steiner* (1926), *Bernard* (1928), daß die Lokalisationen der Lues im Nervensystem der zu frühzeitig und zu durchgreifend eingesetzten modernen Behandlung dieser Erkrankung zuzuschreiben seien.

Die Arsenobenzole sind zur spezifischen Luesbehandlung zum erstenmal im Jahre 1907 als 5wertige Arsenpräparate (Atoxyl) in die Therapie eingeführt worden. Dieses Präparat ist von *Béchamp*s, einem französischen Chemiker, noch im Jahre 1863 hergestellt worden. Die genaue Formel dieses 5wertigen Arsens ist jedoch von *Ehrlich* gefunden worden. *Mouneyrat* blockierte die Aminogruppe, die als toxische Ursache angesehen wurde und kam so auf ein weniger schädliches Präparat Hectin, das in weitem Ausmaße im Jahre 1905 von *Koch* zur Behandlung der Schlafkrankheit angewandt wurde. Atoxyl ist in Deutschland von *Uhlenhuth*, *Hoffmann* und *Kocher*, in Frankreich von *Salmon* verwendet worden.

Ehrlich und *Hata* erzielten durch Reduktion der 5wertigen Arsenpräparate 3wertige Derivate und gelangten damit im Jahre 1909 zu dem berühmten 606, dem Salvarsan.

Zwei grundlegende Bedingungen haben die Forscher bei ihren Untersuchungen mit diesem Präparat beschäftigt, und zwar eine möglichst hohe parasitotrope Wirkung und eine möglichst geringe Affinität gegenüber dem Zellplasma, d. h. eine organotrope, besser gesagt eine möglichst geringe cytotrope Wirkung, mit dem Bestreben, eine *Therapia sterilisans magna* zu erzielen.

Wenn es auch *Ehrlich* nicht gelungen ist, der Welt diese Zauberkegel „*sterilisans magna*“ zu geben, so bedeutet doch die Entdeckung der Arsenobenzolpräparate und besonders ihre Verbesserung durch die Einführung des „*Neosalvarsan 914*“ eine der hervorragenden Etappen, die die medizinische Wissenschaft im Dienste der Humanität durchschritten hat. Die Lues kann heute als fast endgültig besiegt angesehen werden.

Mit einer viel stärkeren treponemoziden Wirkung als die 5wertigen Arsenpräparate ausgestattet, hatte das Salvarsan dennoch den Nachteil einer ziemlich hohen Toxizität, mit bisweilen schweren, sogar tödlichen Folgen.

Durch Abänderung der Seitenketten des Dioxy-diamino-arsenobenzol (Salvarsan) gelang die Entdeckung des Neosalvarsan 914, welches ein Natrium-sulfoxylat des Salvarsan ist. Dieses Präparat erfüllt teilweise die aufgestellten Forderungen, indem es eine erhöhte parasitotrope und eine schwächere cytotrope Wirkung entfaltet.

Die nachträglich entdeckten und in den Handel gebrachten Arsenpräparate haben als Ausgangspunkt die gleichen Prinzipien und erfüllen oder erfüllen fast — bis zu einem gewissen Punkt — die beiden angeführten Bedingungen.

Trotz aller abgeänderten und verbesserten Methoden konnte man bisher noch keine chemisch reinen und unschädlichen Produkte herstellen; denn die 3wertigen Arsenpräparate entbehren nicht ganz einer gewissen Toxizität. Indessen kommen Todesfälle viel seltener, man könnte sogar sagen, nur ausnahmsweise seither vor.

Burnier veröffentlichte 1913, 23 Todesfälle durch 606 im Verlaufe von 6 Monaten. *Miskdryian* brachte in seiner Doktordissertation 164 Fälle, von denen 94 von *Ehrlich* anerkannt wurden. *Mentberger* berichtet über eine sehr eindrucksvolle Anzahl von Todesfällen nach 606, und zwar 274 Fälle bei Erwachsenen und 30 bei Kindern.

Auch Neosalvarsan entbehrt nicht ganz der Todesfälle, jedoch gegenüber dem Salvarsan in viel geringerem Ausmaße.

Meyrovsky gibt ein Verhältnis 1:162000 Neosalvarsaneinspritzungen gegenüber 1:13000 Einspritzungen an.

Der Tod tritt nicht in einem bestimmten Lebensalter auf; nach der Aufstellung von *Jamin* kommen die Todesfälle nach der ersten Einspritzung vor, während die von uns beobachteten Fälle einen höheren Prozentsatz nach der vierten Einspritzung aufwiesen. Es sind auch Todesfälle nach der 23. Einspritzung mitgeteilt worden.

Bei uns hat *Pastia* in seiner Doktordissertation eine Reihe von 38 Todesfällen im Verlauf von 10 Jahren (1930—1940) aufgezählt; ein Teil gehört dem gerichtlichen Institut „Prof. *Mina Minovici*“, Bukarest, an, der andere Teil dem Archiv der gerichtlich-medizinischen Kommission. Unter diesen Fällen sind 33 als nitritoide Krisen bezeichnet worden.

Matei führt in seiner Doktordissertation (Manuskript 1942) 2 Fälle von Encephalitis, beide nach der 4. Neosalvarsaneinspritzung an. Im 1. Fall nach der 2. Dosis und einer Gesamtmenge von 0,90 g, im 2. nach der 3. Dosis und einer Gesamtmenge von 1,35 g Neosalvarsan.

Im *Gerichtlich-medizinischen Institut Bukarest* hatten wir im Laufe der Jahre 1941—1942 5 Fälle, an denen wir unsere histopathologischen Untersuchungen anstellen konnten.

Der Inhalt dieser beiden Dissertationen — obwohl beide nur im Manuskript infolge der Kriegsumstände — ist sehr aufschlußreich und von einer reichen Literatur begleitet, die uns bei der Ausarbeitung unserer Publikation sehr gute Dienste leistete.

Sicherlich sind noch viel mehr Todesfälle nach Arsenobenzolpräparaten vorgekommen, die nicht festgestellt wurden, und zwar besonders auf dem Lande und in der Provinz!

Hinsichtlich der Einreihung dieser Todesfälle hat *Nicolau* einen glänzenden Beitrag geleistet. Zahlreiche Arbeiten haben sich mit dieser Klassifikation sowie mit den Ursachen, die zu diesen Todesfällen führen, beschäftigt. Sie hier anzuführen würde den Rahmen dieser Arbeit und auch ihren Zweck weit überschreiten. Wir erwähnen hier des Interesses halber die Arbeit von *Nicolau*, *Laurent* und *Martinet*, *Milian*, *Weissenbach*, *Widal* usw. Hinsichtlich des patho-physiologischen Ablaufes haben wir vorläufig noch keine klare und endgültige Übersicht. Es existieren mehrere Theorien, von denen wir die toxische — von *Hudelo*, *Montlaur*, *Zieler* u. a. aufrechterhalten — anführen. Letztere Autoren führen die Todesfälle auf Anhäufung der Dosen zurück; *Sergent*, *Milian* glauben, die Ursachen in latenten vorher schon bestehenden Gewebsveränderungen der Nebennieren zu sehen, *Jansèlme*, *Lacapère* in Nierenveränderungen, *Hoffmann*, *Glombitza* in Leberstörungen und *Goubeau* in einer Insuffizienz der Hautfunktionen.

Die anaphylaktische Theorie ist von *Ravaut*, *Weissenbach*, *Besredka*, *Danyasz* und *Zieler* verfochten worden. Für *Stokes* und *Catchort* soll es sich um eine allergische Unbeständigkeit handeln. *Gathé* und *Thier*

halten die Pathogenese dieser Todesfälle für viel komplexer, da die toxische und die anaphylaktische Komponente gleichzeitig vorhanden sein können.

Milian glaubt, daß Leber- und Nierenstörungen, besonders schon vorhandene und durch die Arsenobenzole vergrößerte Läsionen des hormonal-sympathischen Systems schuld daran seien. Die Feststellungen *Milians* sind zum großen Teil auch durch unsere Untersuchungen bestätigt worden. Bei der Deutung des physiopathologischen Ablaufes der Salvarsanschäden verwendet *Milian* die Bezeichnungen „biotropische Wirkung“, „Arsenorezidive“ und „Arsenoresistenz“.

Wir wollen nicht auf die Einzelheiten eingehen, sondern nur diese Begriffe erwähnen, obwohl wir hierfür eine äußerst umfangreiche Literatur zur Verfügung hätten.

Bei der Ausarbeitung dieser Veröffentlichung sind wir von der Tatsache und Überzeugung ausgegangen, daß physiopathologische Veränderungen mit so schweren, ja sogar tödlichen Folgeerscheinungen — ganz abgesehen von der Deutung des pathologischen Geschehens — neben einer rein funktionellen Unterlage unbedingt auch ein histochemisches, aber besonders ein histo-pathologisches Substrat haben müssen.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß einige Organe mit bedeutender Rolle im Funktionsablauf des Organismus ausgedehnte, vor einer Behandlung bestehende Gewebsveränderungen aufwiesen, die durch die Luestherapie verschlimmert wurden, und die neben frischen Organschäden bestanden, welche letztere ihrerseits plötzlich durch die Raschheit der schweren zum Tode führenden Nebenerscheinungen verursacht wurden.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist im übrigen, die schon vorher bestehenden histo-pathologischen oder die durch die Toxizität der Arsenobenzole erst verursachten Organveränderungen darzustellen, und zwar die an unseren Fällen beobachtet wurden, und zu zeigen, inwieweit diese Organschäden bei der Auslösung des Schocks und somit zum Tode beitragen.

Ferner machten wir uns zur Aufgabe, festzustellen — so weit es uns möglich war und die Ergebnisse unserer Nachforschungen es gestatteten —, welche Wechselbeziehungen zwischen den beobachteten Organschäden, den klinischen Symptomen und den physio-pathologischen Veränderungen, die letztere auslösten, bestanden.

Die angestellten Untersuchungen bezogen sich auf Fälle, die als *Encephalitis haemorrhagica* bezeichnet worden sind, und wir hatten kein Material von einem Fall von reiner nitritoider Krise. Es wurden sowohl gewöhnliche histologische Verfahren angewandt, als auch eine spezielle Technik von Einschließungen und Färbung für die differenzierten Be-

schaffenheiten des Zellplasmas oder für die Untersuchungen der intracellulären Einschließungen.

Unser Bestreben war es auch, eine graduelle Reihenfolge der Läsionen sowohl qualitativ als auch mengenmäßig festzulegen. Es wird sich zeigen, daß fast in allen Fällen gewisse Kategorien von Zellschäden gefunden wurden, die deutlich die gleichen waren.

Im folgenden bringen wir eine Gesamtübersicht oder besser gesagt eine Synthese der bei jedem Fall beobachteten Organschäden, wobei darauf verzichtet wurde, die 5 Fälle gesondert vorzubringen, um die Darstellung nicht schwerfällig und ermüdend zu gestalten.

A. Makroskopische Läsionen.

Hyperämie und allgemeine Stase beherrschen das makroskopische Bild in diesen Fällen. Die weichen Meningen sind immer stark hyperämisch vorgefunden worden, beinahe von hämorrhagischem Aussehen. Sie lösen sich leicht infolge des starken Ödems von der Gehirnmasse ab, ohne das Gewebe mitzureißen. Die Venen der Meningen sind prall gefüllt, sinuös, turgeszent und geben der Gehirnkonvexität ein violettes Aussehen.

Die Rückenmarksflüssigkeit, mengenmäßig vermehrt, von rötlicher Farbe, unter Druck stehend, dehnt die weichen Meningen aus. Die Gehirnsubstanz, sowohl die graue als auch die weiße, ist stark hyperämisch und ödematös durchsetzt, stellenweise mit hämorrhagischen Punkten. Die stark erweiterten Gehirnv ventrikel enthalten eine beträchtliche Menge rötlicher, verhältnismäßig klarer Flüssigkeit. In einigen Fällen wurden hämorrhagische Punkte auch in den grauen Kernen der Basis sowie im Bulbus und in der Protuberantia nachgewiesen. Stark geschwollene, ödematös durchsetzte, schwärzlich-violette Plexus choroidei. In 2 Fällen sind richtige hämorrhagische Herde in der Gehirnsubstanz zugleich mit Hyperämie und starkem Ödem gefunden worden.

In den anderen Organen wurden frische Läsionen oder solche von chronischer Dauer festgestellt, die, wenn sie klinisch nachgewiesen worden wären, eine glatte Gegenindikation für die Arsenobenzolbehandlung dargestellt hätten.

Außergewöhnlich schwere Schäden wurden in den Nebennieren festgestellt. In 2 Fällen waren so ausgedehnte Hämorrhagien nachweisbar, daß schwere Zerstörungen des Parenchyms dadurch entstanden und die Gewebsstruktur des Organs fast verwischten.

In den anderen Fällen war eine Lipoidzone verhältnismäßig erhalten, hingegen die Markzone hämorrhagisch durchsetzt und bisweilen zerfließend.

In einem der Fälle bestand eine vergrößerte Schilddrüse mit dem Aussehen eines wahrhaftigen Blutschwammes, während das Pankreas

hart, elfenbeinweiß und bindegewebig verhärtet aussah. Die Leber war im allgemeinen vergrößert, fettig durchsetzt, sei es ungleich insel-förmig verteilt, sei es in einigen Fällen allgemein fettig degeneriert. In einem der Fälle bestand eine Leber mit cirrhotischer Entartung.

In den Lungen fand man außer einem reichlichen Ödem und Stase in einem der Fälle proliferative Tbc.-Läsionen sowie exsudative Herde unter dem Cortex und eine ausgedehnte Stauungszone in der Um-ggebung (glatte Gegenindikation für Behandlung mit Arsenpräparaten).

In den anderen Organen Hyperämie, Stase und stellenweise Blut-ergüsse.

B. Histopathologische Veränderungen.

Im folgenden bringen wir in synthetischer Form eine Übersicht über die in unseren Fällen beobachteten histopathologischen Organverände-rungen. In allen diesen Fällen begegneten wir ziemlich gleichartigen Schäden, mehr oder minder ausgedehnt, qualitativ oder quantitativ verschieden, je nach dem vorliegenden Fall.

a) Zellschäden.

Ödem und Zellvergrößerung sind in allen Fällen angetroffen worden und waren besonders in den Myokardzellen und in der Gehirns substanz stark ausgebildet. In 2 Fällen umfaßten diese Läsionen scharf um-schriebene Herde auf der Schnittfläche, deren Myokard-Muskelzellen große bläschenförmige, mit scharf durchschneidender Kernmembran versehene Kerne aufwiesen. Das Chromatin war spärlich und haufen-förmig an der Peripherie des Kernes gelagert. Das Zellplasma homogen verteilt oder diffus, schwach gefärbt, die feinen Gewebszeichnungen und Gewebstreifen verdeckend. Einige Gewebsschnitte zeigten zer-gliederte und durch das bestehende Ödem aufgelockerte Myokardzellen.

In 3 Fällen wurde Pigmententartung der Myokardmuskelfasern be-obachtet, die mit reichlichen kaffeebraunen, lipofuscinartigen, besonders stark an den Kernpolen angereicherten Granulationen beladen waren. Ohne scharfe Lokalisation in den Myokardzellen vereinzelte große, sudanophile Zelleinschlüsse verstreut.

Im Myokard und mehr noch in den Epithelien der Nierentubuli sowie in den Zellsträngen der Nebennieren körnige Degeneration oder trübe Schwellung.

Fast in allen Fällen sind Läsionen mit abwechselnd vacuolärer und körniger Degeneration in der *Leber* beschrieben worden. Reichlich epitheliale Abschlüferungen und trübe Schwellung der *Nierenepithelien*.

Schwache, fettige Degeneration der Nieren und Nebennieren, be-stehend aus feinen, sudanophilen, im Zellplasma gelagerten Tröpfchen. In der Leber mäßige Verfettung in einigen Fällen, reichlicher, infiltrativ,

in den anderen, mit sudanophilen, ungleich großen und verteilten Granulationen, ohne Vorhandensein einer fettigen Nekrose.

Neben der degenerativen Verfettung der Leber wurde im gleichen Ausmaß auch trübe Schwellung nachgewiesen, ebenso waren in der Leber häufig Zellen mit doppeltem und dreifachem Kern, und zwar mit großen, wohldifferenzierten Kernen festzustellen.

Was die häufig angetroffenen Zellkernschäden betrifft, so fand man Kerne in akuter Pyknose, zu klein, rasch färbbar, auf Kernkörperchengröße reduziert, mit kompaktem, tintentropfenförmigem Chromatin,

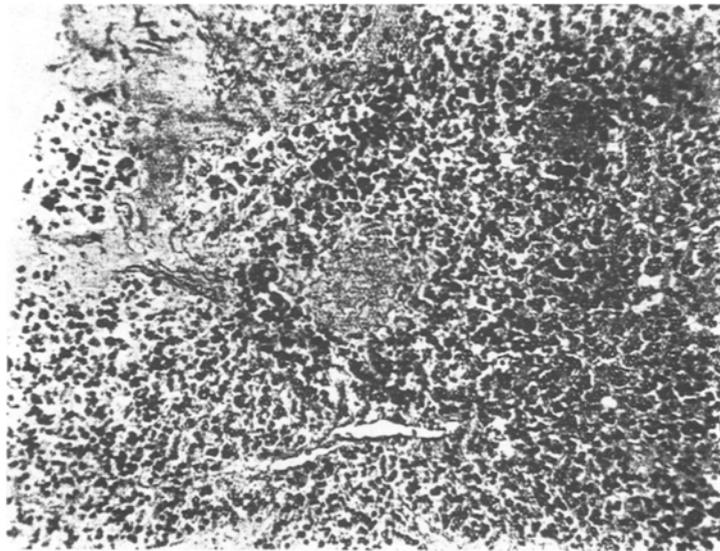


Abb. 1. Schnitt durch das Pankreas, Objektiv 3. Nekrose der *Langerhansschen* Inseln. Herde mit Schrumpfungsresten der Drüsenacini. Sklerose.

somit Zellschäden durch hyperchrome Atrophie. Seltener wurde Chromatinauflösung der Zellkerne angetroffen.

Diese Veränderungen sind in allen Fällen aber verschiedenartig in den einzelnen Organen aufgetreten. Verwaschene Zellstruktur, in Zerfall befindliche oder vollkommen unsichtbare Kerne fand man besonders in den Epithelien der Nierentubuli und Nebennieren.

In der Reticulum- und Markzone der Nebennieren sind mikroskopische Felder anzutreffen, deren Kerne ein verwaschenes Aussehen aufweisen, deren Kernkörperchen unsichtbar sind, manchmal nur verklumpte Kernreste oder chromatische Pulverteilchen mit ungleichmäßiger Lagerung darstellen und zuweilen den Eindruck einer Zellnekrose vermitteln.

Dasselbe Aussehen fand man in einem der Fälle fast bei der Gesamtheit der *Langerhansschen* Inseln des Pankreas, die zu einer nekrotischen, amorphen Masse, mit leicht basophiler Tönung, ohne erkennbare Struktur verwandelt waren (Abb. 1).

Nekrotische Herde in Form von kleinen Inseln sind in einigen Fällen im Myokard sowie in den Nebennieren, und in einem anderen Fall sind ausgedehnte Bezirke von nekrotischer Nephrose festgestellt worden.

In den sinuös erweiterten Capillaren der Milz sind die Reticuloendothelien groß, ballenförmig, stark proliferiert, überwiegend desquamiert, während andere wiederum kleine sudanophile Zelleinschlüsse enthalten.

Die *Kupferschen* Sternzellen der Leber kommen vergrößert in verschiedener Form vor, einige oval, die anderen rund mit körnigem Detritus oder phagocytären Elementen sowie feinen sudanophilen Granulationen. In einigen Fällen sind sie stark gewuchert.

b) Gefäßveränderungen.

Hyperämie und reichliche Stase in allen Organen, besonders in der Gehirnschubstanz, den Meninge, Lunge, Nebennieren, Nieren und Leber. Die Gehirnschubstanz ist stark ödematös geschwollen, die Neurogliafasern zeigen im mikroskopischen Bild ein aufgelockertes und schwammiges Aussehen, die *Virchow-Robinschen* Nervenscheiden sind stark erweitert, sowie eine deutliche Entartung der den Zellkern umgebenden Elemente mit einem breiten, weißen Kreis aufweisend. Ein gleich starkes Ödem finden wir in einem überwiegenden Teil der Fälle in der Lunge, wo außer anderen Veränderungen ein entzündliches Ödem der Alveolen das mikroskopische Bild beherrscht.

Häufig wurde eine Auflockerung der Capillarwände mit umgebenden Blutaustritten und hämorrhagischen Zonen in allen Organen angetroffen, aber ganz besonders in den Nebennieren, wo in 3 Fällen ausgedehnte Hämorrhagien mit Capillarzerreißen bestanden. In einem Fall waren die Blutungen so ausgedehnt, daß die Organstruktur fast vollständig verwischt wurde.

In einem anderen Fall fand man in den Lungen einen hämorrhagischen broncho-pneumonischen Herd, während ein 3. Fall ein ausgedehntes entzündlich hämorrhagisches Ödem der Alveolen aufwies.

Gefäß- und Capillarendothelentzündungen wurden häufig angetroffen. Thromben aus lymphomonocytären Elementen, polymorphkernigen Leukocyten und roten Blutkörperchen sind im Myokard, Milz und Lungen nachgewiesen worden.

In einem der Fälle fand man zahlreiche infizierte Thromben in Milz, Nieren und Lungen.

Gleichzeitig wurden in Organisation befindliche Fibrinmassen unter dem Endokard nachgewiesen.

In einigen Fällen bestand in verschiedenen Organen eine starke Proliferation und Desquamation der Endothelien, die manchmal geballt in Form und Größe ungleichmäßig erscheinen und zuweilen feine schwarze Granula enthalten. (Im 1. Fall Myokard.)

c) Läsionen des Stromas.

Die kollagene Reaktion ist im allgemeinen in allen Organen schwach ausgebildet. In einem der Fälle perilobuläre Neigung zur cirrhotischen

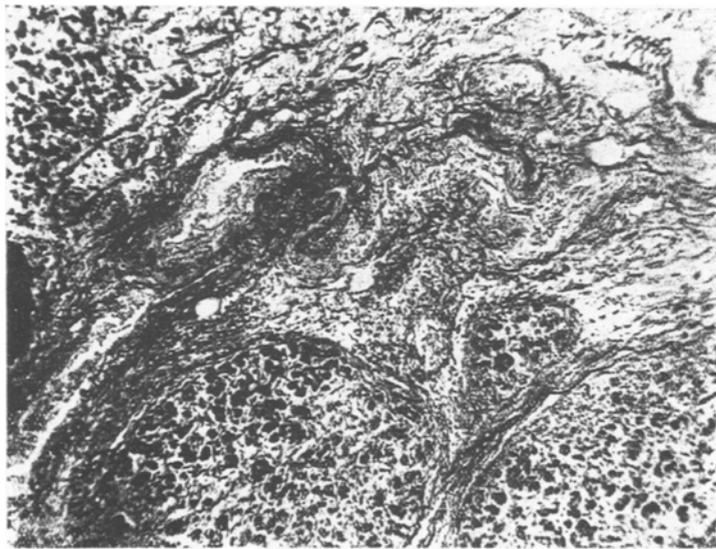


Abb. 2. Schnitt durch das Pankreas, Objektiv 8,5. Fortgeschrittene ungleichmäßige Sklerose, mit Tendenz zur Zerstörung und Verdrängung der Drüsenacini. Sklerös durchwucherte Drüsenacini.

Schrumpfung (Gegenindikation für Arsenobenzolbehandlung), in einem anderen Fall bestand eine Nierencirrhose, an der die bindegewebige Vernarbung so stark ausgebildet war, daß jedes Nierenkanälchen von einem dichten Bindegewebsgürtel umhüllt wurde. Diffuse, ungleichmäßige Pankreassklerose, leichte bindegewebige Entartung des Myokards in zwei anderen Fällen (Abb. 2).

d) Wucherungen.

Wucherungen mit ungleicher Verteilung von Rundzellen oder lympho-monocyto-histiocytären Elementen, mitunter auch eosinophilen Zellen oder selten polymorphkernigen Leukocyten besonders im Pfort-

adergebiet der Leber nachweisbar. Bei einem der Fälle, wie auch die Mikrophotographien zeigen, sind diese portalen, periportalen oder diffusen Wucherungen sehr stark ausgebildet (Abb. 3).

Unter den Wucherungszellen des Pfortadergebietes und der zwischenlobulären Räume finden sich größere Zellen mit 2 oder 3 Zellkernen.

In fast allen Organen und in allen Fällen besteht eine lymphocytäre Rundzellenwucherung mit ungleicher Verteilung, aber vor allem im Myokard, Nebennieren, Leber und Lunge.

In einem der Fälle beobachteten wir knötchenförmige, proliferative Herde mit *Langerhansschen* Riesenzellen, starker Epithelproliferation,

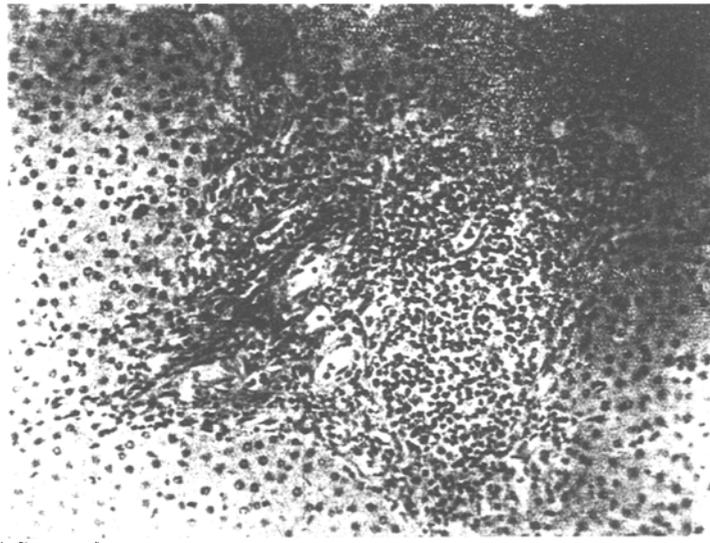


Abb. 3. Schnitt durch die Leber, Objektiv 8. Starke lympho-monocytäre Infiltration der Portaregion mit verstreuten Histiocyten und schwachen Wucherungssträngen.

beachtlicher Sklerose und starker perifokaler Rundzellenwucherung (absolute Gegenindikation), mit anderen Worten, eine riesenfollikuläre produktive Tuberkulose mit perifokaler Reaktion.

In allen beobachteten Fällen sind die Gefäß- und Zellveränderungen, weil am häufigsten, an erster Stelle zu nennen. In einigen Fällen kommt noch ein latenter infektiöser Faktor hinzu, nachgewiesen durch die Anwesenheit der leukocytären und infektiösen Thromben sowie durch das Vorkommen von polymorphkernigen Leukocyten unter den Wucherungselementen.

Die Beschaffenheit der beobachteten Läsionen spricht für eine erhöhte Zellwirkung der Arsenobenzolpräparate, nicht durch die Toxizität

der Präparate bedingt, sondern durch eine Reihe von Faktoren, die zu einer Sensibilisierung der Parenchymzellen führten und sie für eine Resistenz gegenüber den Arsenpräparaten ungeeignet machten. Diese Sensibilisierung und Zellfragilität könnte entweder einer Infektion oder vorangehenden Intoxikation, aber auch einer bestehenden latenten Erkrankung zuzuschreiben sein. Läsionen oder potenzierte Zellsensibilität könnten beim Kontakt mit Arsenobenzolen gesteigert, und demzufolge die Zellelemente hypersensibilisiert werden, was wiederum die Zellwirkung der Arsenpräparate verstärkt.

Die Faktoren: hämorrhagische und exsudative Diathese, endokrino-vegetatives System, Unbeständigkeit des vago-sympathischen Gleichgewichtes, tiefgreifende Veränderungen in der Vasomotilität der Capillaren sind sicherlich ausschlaggebend bei der Auslösung dieses dramatischen Geschehens.

Wir glauben, daß der *Histaminfaktor* nicht außer Acht gelassen werden darf, wenn so ausgedehnte Schäden der Capillaren mit Ruptur und vielfachen capillären Hämorrhagien angetroffen werden. Denn wir wissen, daß bei ihrem Entstehen eine große Menge Histamin, H-Substanzen oder histaminbildende Substanzen frei werden, deren Funktion hinreichend bekannt ist. Es wird angenommen, daß die Histaminstörungen den Schock vergrößern und auf diese Weise das tragische Ende durch Vasomotorenlähmung beschleunigen. In einer früheren Arbeit, in der wir uns mit den durch die intravenöse Verabreichung von Calciumsalzen verursachten Nebenerscheinungen befaßten, und die in der Rev. Stiintelor Medicale in Bukarest im Jahre 1942 erschien, haben wir schon die Rolle der histaminerzeugenden Substanzen bei der Auslösung des Calciumschocks dargetan. Bis zu einem gewissen Grade glauben wir, daß auch in den vorliegenden Fällen dieser Faktor eine Bedeutung haben könnte.

Die eingehend beschriebenen Schäden können uns in einem beachtlichen Maße den raschen Zusammenbruch des biologischen Potentials der Kranken, die Abnahme der antitoxischen Kraft des endokrino-humoralen Systems, ferner die Labilität des arteriellen Blutdruckes und im allgemeinen des neuro-endokrino-vegetativen Gleichgewichtes erklären.

Wenn wir eine Prüfung der beschriebenen Organveränderungen vornehmen, stellen wir fest, daß die untersuchten Organe außer frischen Herden auch alte, ziemlich fortgeschrittene und ausgedehnte Schäden, wie chronische Hepatitis mit Schrumpfungsnéigung, nekrotische Nephrose in einem Fall, kardiorenale Sklerose, Pankreassklerose, Riesenzellentuberkulose mit perifokaler Reaktion in einem anderen Fall, aufwiesen. Alle diese Prozesse stellen eine fast absolute Gegenindikation für die Anwendung der Arsenobenzolverbindungen dar.

Da die in vorliegender Arbeit besprochenen Fälle zur gerichtlich-medizinischen Kasuistik gehören, hatten wir keine klinischen Krankengeschichten zur Verfügung und konnten daher auch nicht feststellen, ob sie klinisch diagnostiziert worden waren oder nicht.

Die histo-pathologischen Beobachtungen, die an den Fällen des Gerichtlich-medizinischen Instituts gemacht worden sind, scheinen den physio-pathologischen Ablauf bei der Auslösung der schweren Arsenobenzolschäden teilweise zu bestätigen, so wie es *Milian*, *Gaucher*, *Morel*, *Mouriquand* u. a. hervorhoben.

Die histo-pathologischen Veränderungen, die in den verschiedenen Organen angetroffen wurden, haben gezeigt, daß die Neosalvarsanverabreichung bei Kranken, die derartige Schäden aufweisen, die zellgerichtete Wirkung für dieses Präparat erhöhte und die parasitotrope Wirkung herabsetzte.

In allen Fällen ist die Behandlung auf insuffizientem, mit herabgesetztem biologischen Potential behaftetem Boden vorgenommen worden. Einige Organe wiesen irreversible Schäden auf, so wie sie oben beschrieben worden sind.

Auf dem Boden schon vorher bestehender Schäden mit stark erhöhter Krankheitsbereitschaft und fortgeschrittener Minderleistung der Parenchymzellen war es begreiflich, daß die zellgerichtete Wirkung der Arsenverbindungen erhöht war.

Die Leber-Nieren-Herzmuskel-Insuffizienz führt den Organismus zur Intoleranz gegenüber der Arsenobenzolbehandlung, indem die entgiftenden und unschädlich machenden Funktionen der Leber herabgemindert werden.

Milian schreibt die Encephalitis haemorrhagica der Lähmung des Vasomotorenzentrums im verlängerten Mark zu, die durch anatomische Läsionen der endokrinen, das sympathische Nervensystem regulierenden Drüsen zustande kommt. Die von uns in den Nebennieren, Pankreas und weniger in der Schilddrüse beobachteten Gewebsveränderungen bestätigen diese Meinung; denn das Adrenalin ist ja ein physiologisches Gegengift gegen Neosalvarsan, indem es das durch diese Verbindung geschädigte vegetative Nervensystem anregt.

Die Schäden der das vago-sympathische Gleichgewicht erhaltenden endokrinen Drüsen verursachen auf diese Weise eine schwere Störung des neuro-endokrino-vegetativen Funktionsablaufes, wodurch wahrscheinlich vollentwickelte endokrine Störungen und vegetative Dysfunktionen ausgelöst werden.

Die von uns festgestellten alten Organschädigungen beweisen nochmals, daß latente, chronische Erkrankungen ohne klinische Symptome vorkommen können, die eine vorherige möglichst eingehende und strenge, sowohl klinische als auch medizinisch-chemische Untersuchung

der Kranken erfordert. Nur nach Erfüllung dieser Vorbedingung dürfte die Indikation zur rationell und gewissenhaft durchgeführten anti-luisischen Behandlung gestellt werden.

Gerichtlich-medizinische Betrachtungen.

Aus vorliegender Arbeit geht hervor, daß die Luesbehandlung wichtige Probleme der Ärztepfllichten zur Diskussion stellt.

Ist der Arzt für die vorkommenden Schäden mit häufigem letalen Ausgang verantwortlich und wie weit geht die Verantwortung des Arztes bei dem Auftreten dieser Nebenerscheinungen?

Im gegenwärtigen Stadium unserer Kenntnisse verfügen wir noch nicht über die notwendigen Mittel, das biologische Potential des menschlichen Organismus und seine individuelle Intoleranz gegenüber den Arsenverbindungen einwandfrei zu bestimmen. Wir haben aus den histo-pathologischen Läsionen gesehen, daß Krankheitszustände der verschiedenen Gewebe bestanden, die sehr wohl der eingehenden und fachkundigen klinischen Untersuchung entgingen.

Wenn man berücksichtigt, daß der Zufall häufig bei der Auslösung der letalen Nebenerscheinungen eingreift, so kann die Frage der ärztlichen Verantwortung in diesen Fällen nicht mehr gestellt werden, die eine unvorhergesehene Überraschung bedeuten und zu den unumgeharen therapeutischen Gefahren gehören.

Grundsätzlich könnte das Problem der ärztlichen Verantwortung erörtert werden, jedoch wird der Arzt nur dann verantwortlich sein, wenn der Nachweis erbracht wird, daß er einen schweren Kunstfehler oder ein Versäumnis begangen hat, indem er die eventuell vorhandenen Gegenindikationen nicht beachtete, oder den Rhythmus der zu verabreichenden Einspritzungen nicht einhielt, oder keine Vorbeugungs- und Bekämpfungsmaßnahmen gegen die Nebenerscheinungen traf.

In der Neosalvarsantherapie kann der Arzt, wenn er gewissenhaft alle Indikationen und erforderlichen Bedingungen erfüllte, nicht verantwortlich gemacht werden, wenn ein tödlicher Ausgang eintritt.

Wir glauben, daß es nötig ist, die Richtigkeit unserer Anschauung mit den Worten *Velpeaus* zu unterstreichen: „Es ist wahr, daß der Arzt im Laufe einer Behandlung die Möglichkeit der Nebenerscheinungen voraussieht, die er nicht bewältigen kann und die ihn zu Gericht bringen. Diese Angst könnte ihn aber verhindern, eine angezeigte Behandlung durchzuführen und würde somit dem Kranken einen Schaden zufügen. Wenn die Vorbedingungen beachtet werden, darf der Arzt handeln und die vorgekommenen Nebenerscheinungen können ihm nicht zur Last gelegt werden.“

Es ist eine unverrückbare, durch die Rechtswissenschaft erhärtete Regel, daß die Indikation zu einer vom Arzt vorgeschlagenen Behandlung und deren Wirksamkeit — wobei der gute Glaube des Arztes niemals bezweifelt werden kann — keine dem Arzte zur Last zu legende Schuld darstellen kann, wenn dieser den gültigen Behandlungsvorschriften nachkommt.

Berücksichtigen wir ferner die Ergebnisse unserer Untersuchungen, so sind wir der Meinung, daß der Arzt vollständig der gerichtlichen Verantwortung für einen tödlichen Ausgang bei der Behandlung mit Arsenobenzolverbindungen entzogen werden muß.
