

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg
[Direktor: Prof. Dr. A. Schmincke].)

Morphologie und Pathogenese der Salvarsanschädigungen des Zentralnervensystems¹.

Von

Dozent Dr. W. Arnold.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. März 1943.)

Schon bald nach der Einführung des Salvarsans in die Therapie der Syphilis im Jahre 1910 erschienen die ersten Mitteilungen über Fälle, bei denen im Verlauf einer Salvarsanbehandlung schwere, meistens zum Tode führende Erkrankungen des Zentralnervensystems aufgetreten waren. So wurden die ersten derartigen Fälle schon im Jahre 1911 von *B. Fischer*, *Almkvist* und *Kannengießer* veröffentlicht. Obwohl seit jener Zeit eine größere Anzahl von Arbeiten über diesen Gegenstand erschienen und auch zahlreiche Tierversuche zur Erforschung dieser Probleme angestellt worden sind, ist eine große Reihe von damit in Zusammenhang stehenden Fragen bis heute noch ungeklärt, insbesondere werden über die Pathogenese der Salvarsanschädigungen immer noch die verschiedenartigsten und sich vielfach widersprechenden Ansichten vertreten. Eine Beschäftigung mit diesen Fragen erscheint um so wichtiger, als in letzter Zeit von mehreren Seiten über eine auffallende Häufung von Salvarsanschäden der verschiedensten Art berichtet wurde, wobei die Frage, ob es sich dabei nur um eine absolute oder auch um eine relative Zunahme der Salvarsanschäden handelt, noch unentschieden ist.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Befunde von vier, teils in pathologisch-anatomischer, teils in klinischer Hinsicht sehr bemerkenswerten Fällen, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, mitgeteilt und mit der Besprechung der dabei erhobenen Veränderungen ein Beitrag zur Morphologie und zu den Problemen der Pathogenese der Salvarsanschädigungen geliefert werden.

Vor der Beschreibung der eigenen Fälle bringe ich kurz zusammengefaßt die aus den bisherigen Veröffentlichungen bekannten morphologischen Befunde der Salvarsanschädigungen des Zentralnervensystems und die darin vertretenen Auffassungen über ihre Pathogenese. Als regelmäßige morphologische Befunde wurden in den Sektionsberichten ein erhebliches Hirnödem und in den allermeisten Fällen auch mehr oder weniger zahlreiche, kleine, flohstichartige Blutungen beschrieben. Die Blutungen wurden in den verschiedenen Fällen schon in allen Teilen des Gehirns beobachtet, als ausgesprochene Prädilektionsstellen haben sich jedoch die weiße

¹ Herrn Professor Dr. A. Dietrich zum 70. Geburtstag gewidmet.

Substanz der Großhirnhemisphären, der Balken, die Brücke und die Stammganglien erwiesen. In einigen Fällen fanden sich keine oder nur ganz vereinzelte kleine Blutungen, in anderen dagegen zahlreiche, sehr dicht beieinander stehende, in manchen Fällen so zahlreiche und dicht, daß die kleinen punktförmigen Blutungen zu größeren Herden konfluieren und dadurch eine hämorrhagische Infarcierung ganzer Hirnbezirke zustande kam, z. B. des Balkens, der Brücke oder großer Bezirke der Stammganglien. In zwei Fällen (*Wechselmann* und *Bielschowsky*) konnte eine Thrombose der Vena magna *Galenii* und Thrombosen in zahlreichen anderen Venen und Capillaren des Gehirns beobachtet und als Ursache vieler kleiner Blutungen festgestellt werden. Die oben angeführten Befunde, Ödem und kleinste Blutungen, kamen nicht nur im Gehirn, sondern in einigen Fällen auch im Rückenmark zur Beobachtung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies sich das Ödem besonders hochgradig in der Umgebung kleinster Gefäße. Die Blutungen waren zum Teil typische Ringblutungen, zum Teil unregelmäßig gestaltet und ohne besondere Beziehungen zu den Gefäßen. In Capillaren und kleinsten Venen und Arterien fanden sich bei vielen Fällen hyaline Thromben. Die Endothelien der kleinsten Gefäße waren besonders im Bereich der Ringblutungen oft geschwollen und zum Teil abgelöst, häufig verfettet und manchmal völlig nekrotisch. In der näheren und weiteren Umgebung der Blutungen fand sich ein Zerfall der Achsenzylinder und Markscheiden, eine verschieden weit fortgeschrittene Degeneration von Ganglienzellen und reaktive Veränderungen der Glia. In vielen Fällen wurden mehr oder weniger dichte Zellanhäufungen beobachtet, die manchmal unabhängig von Gefäßen, meistens aber perivascular angeordnet waren und vorwiegend aus kleinen, rundkernigen Elementen bestanden, während die Leukocyten unter den Infiltratzellen im allgemeinen zurücktraten. Die Frage, ob die Zellanhäufungen als Ausdruck eines primär entzündlichen Prozesses oder als sekundärer, reaktiver Vorgang im Anschluß an degenerative Gewebsveränderungen anzusehen sind, hat, wie noch näher ausgeführt werden soll, in den einzelnen Fällen eine verschiedene Beantwortung erfahren.

Diese Frage führt uns zu den viel erörterten Problemen der Pathogenese der Salvarsanschädigungen. Die Verschiedenartigkeit der einzelnen Auffassungen über die näheren Ursachen der nach Salvarsaninjektionen gelegentlich beobachteten krankhaften Veränderungen wird ohne weiteres verständlich, wenn man sich die vielen Momente vor Augen hält, welche für die Auslösung der dabei vorkommenden pathologischen Vorgänge ursächlich in Frage kommen. Erstens kann bei der therapeutischen Anwendung des Salvarsans an eine reine Giftwirkung dieses Stoffes gedacht werden. Zweitens muß die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, daß die nach Salvarsaninjektionen gelegentlich auftretenden Krankheitssymptome nicht eine unmittelbare Salvarsanschädigung darstellen, sondern eine durch die Salvarsanwirkung ausgelöste, akut in die Erscheinung tretende Verschlimmerung des Grundleidens, derentwegen das Salvarsan therapeutisch verabreicht wurde, in erster Linie also der Lues. Schließlich können beide Faktoren zusammenwirken und sich verstärken. Bevor ich auf die von den verschiedenen Autoren im einzelnen vertretenen Anschauungen und die zur Lösung dieser Probleme angestellten Tierversuche eingehe, bringe ich die pathologisch-anatomischen und — soweit sie mir zugänglich waren — auch die klinischen Befunde der von mir untersuchten Fälle.

1. Fall. Klinische Angaben: 22jährige Patientin. Aus der Vorgeschichte: Als Kind Masern, mit 13 Jahren Lungenentzündung. Klinischer Verlauf: Die Patientin stand wegen Lues II bei einer Gravidität im 3. Monat in stationärer Behandlung. Bei der Aufnahme in die Klinik am 7. 11. 41 waren die Wa.R. und die Nebenreaktionen auf Syphilis positiv. Außer Papeln an den großen und kleinen Labien sowie in der Umgebung des Anus (*Spirochaeta pallida* im Reizserum nachgewiesen) bestanden keine für Lues charakteristischen Organbefunde, insbesondere fehlten krankhafte neurologische Symptome. Die antiluische Kur wurde mit Salvarsanpräparaten und Casbis in folgender Weise durchgeführt: am 7. 11. 41 Casbis 1,0 i.m.; am 8. 11. 41 Neosalvarsan 0,15 i.v.; am 10. 11. 41 Casbis 1,0 i.m.; am 11. 11. 41 Neosalvarsan 0,3 i.v.; am 13. 11. 41 Casbis 1,0 i.m.; am 14. 11. 41 Solu-Salvarsan 5,0 i.m. Während nun die Casbisinjektionen und die ersten beiden Salvarsaninjektionen gut vertragen wurden, kam es am Abend nach der 3. Salvarsaninjektion zu einem Temperaturanstieg auf 38,4. Am folgenden Tag (15. 11. 41) fiel die Temperatur wieder zur Norm ab. Am 16. 11. 41 wieder Ansteigen der Temperatur bis auf 38,8. Ferner traten neurologische Symptome auf, die auf einen linksseitigen cerebralen Herd hinwiesen. Deswegen am 17. 11. 41 Verlegung in eine neurologische Abteilung, wo folgende Befunde erhoben wurden: Bewußtlosigkeit, Nackensteifigkeit, Déviation conjuguée nach links, leichte schlaffe rechtsseitige Hemiparese. Bei der Lumbalpunktion am 17. 11. 41 wurde eine Druckerhöhung festgestellt und etwa 6 ccm abgelassen. Die Liquoruntersuchung ergab: Liquor klar, Zellzahl 4/3, *Nonne-Apert*-Reaktion positiv, Gesamteiweiß 24,0 mg-%, Globuline 4,8 mg-%, Albumine 19,2 mg-%, Goldsolreaktion Lueszacke, Wa.R. bei 0,6 Eisbindung positiv. Am 17. 11. 41 Luminal 0,2 i.m. — Am 18. 11. 41 traten 3mal rechtsseitige Jackson-epileptische Anfälle auf. Die Patientin erhielt 2mal 40 ccm Traubenzucker 40%ig i.v. Auftreten eines diffusen, kleinfleckigen Exanthems im Gesicht und auf der Brust. Tod am 18. 11. 41 23 Uhr in tiefer Bewußtlosigkeit. Die klinische Diagnose lautete: Lues II, Graviditas mens III, Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsaninjektionen.

Die Sektion (19. 11. 41, 9 Uhr) ergab folgenden Befund: Hirnödem. Purpura cerebri. Hirndruck. Condylomata lata in der Umgebung des Introitus vaginae und des Anus. Graviditas mens III. Trübe Schwellung von Leber und Nieren. Milzschwellung mit Erweichung der Pulpa. Venöse Hyperämie der inneren Organe. Pleuraverwachsungen rechts. Hypostase der Lungen. Lungenödem.

Schon makroskopisch erkennbare, bis stecknadelkopfgroße Blutungen fanden sich beiderseits im Markweiß und vereinzelt auch in der Rinde des Schläfen- und Scheitellappens sowie in der Insel, ferner im Balken und in der Brücke. Von Thrombosen war weder in den Gefäßen der Hirnhäute noch in der Hirnsubstanz selbst etwas festzustellen.

Mikroskopisch findet sich in allen Teilen des Gehirns ein erhebliches Ödem. Besonders hochgradig ist es in den perivaskulären Bezirken der kleinen und kleinsten Gefäße, die alle stark erweitert und strotzend mit Blut gefüllt sind. Die erweiterten adventitiellen Räume sind vielfach mit geronnener, eiweißhaltiger Flüssigkeit erfüllt. Die Endothelien vieler kleiner Gefäße sind gequollen oder abgestoßen. In der Lichtung zahlreicher kleiner Gefäße beobachtet man hyaline Thromben, in anderen Gefäßen Ansammlungen von weißen Blutkörperchen, vorwiegend Leukozyten. Auch die vielfach stark ödematös gequollene Gefäßwand und die perivaskulären Zonen der Hirnsubstanz sind oft mehr oder weniger dicht von Leukozyten durchsetzt (Abb. 1). In der Umgebung kleiner Gefäße beobachtet man häufig Nekrosebezirke, welche die Gefäße mantelförmig umschneiden. Diese Befunde, Hyperämie, Ödem, perivaskuläre Infiltrate und Nekrosen lassen sich überall, auch in den Hirnbezirken ohne Blutungen nachweisen. Die Blutungen selbst sind zum Teil unregelmäßig gestaltet, zum Teil sind es typische Ringblutungen mit einem

noch mehr oder weniger deutlich erkennbaren Gefäß im Zentrum, einer perivascularulären Nekrosezone und einem diese Zone umgebenden Kranz roter Blutkörperchen. An einer Anzahl von Gefäßen findet sich eine segmentäre, zum Teil auch eine den ganzen Umfang betreffende Nekrose der Gefäßwand und eine dichte, vorwiegend leukocytäre Infiltration der nekrotischen Wandstellen (Abb. 2). An diesen Stellen beobachtet man häufig kleinste Körnchen aus chromatischer Substanz. Es handelt sich dabei um Kernschutt; denn im Bereich der nekrotischen Gefäßwandungen trifft man nicht selten eine Kernaflösung unter dem Bild der Karyorrhexis an. Zwischen den Bildern der schwerst veränderten, nekrotischen und leukocytär infiltrierten Gefäßwände und solchen, bei denen nur Hyperämie und perivascularuläre

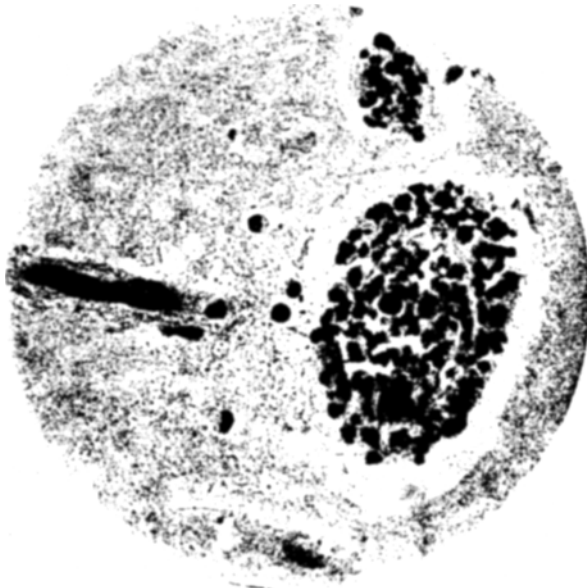


Abb. 1. Erster Fall. Markweiß des rechten Schläfenlappens. Zwei quergetroffene Gefäße mit vorwiegend leukocytärer Infiltration der Gefäßwand und ein kleines längsgetroffenes Gefäß mit hyalinem Thrombus.

Ödem feststellbar ist, finden sich alle Übergänge. Die Hirnhäute mit ihren Blutgefäßen sind frei von Infiltraten und zeigen nur Hyperämie.

Faßt man die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde zusammen, so läßt sich über diesen Fall folgendes sagen: Bei einer 22jährigen Patientin wurde wegen einer Lues II bei einer gleichzeitig bestehenden Schwangerschaft im dritten Monat eine antiluetische Kur mit Casbis und Salvarsanpräparaten durchgeführt. Die Casbisinjektionen und die ersten beiden Salvarsaninjektionen (Neosalvarsan 0,15 und 0,3 i.v.) wurden ohne krankhafte Reaktion vertragen. Wenige Stunden nach der dritten Salvarsaninjektion (Solusalvarsan 5,0 i.m.) traten schwere encephalitische Erscheinungen auf, denen die Patientin nach 4 Tagen erlegen ist. Bei der Sektion fand sich ein hochgradiges Hirnödem und eine Purpura cerebri mit ungleichmäßiger Verteilung der kleinen

Blutungen, die am zahlreichsten und dichtesten beiderseits im Mark und Rinde des Scheitel- und Schläfenlappens und in der Insel, im Balken und in der Brücke zu finden waren. Außer syphilitischen Papeln am Damm waren keineluetischen Organveränderungen nachweisbar, insbesondere fehltenluetische Veränderungen am Zentralnervensystem. Die mikroskopischen Veränderungen an einem Teil der kleinen Hirngefäße tragen den Charakter einer hyperergischen Entzündung, mit teilweiser oder völliger Nekrose und dichtester leukocytärer Infiltration der

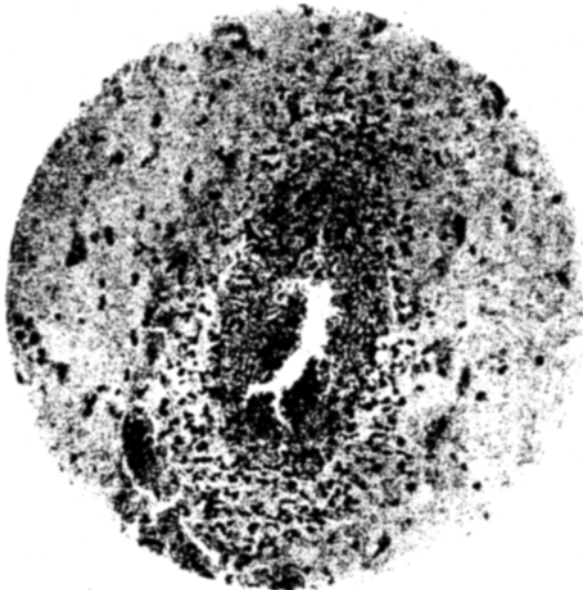


Abb. 2. Erster Fall. Gefäß mit Wandnekrose und dichter leukocytärer Infiltration. Rinde des rechten Schläfenlappens.

Gefäßwand. An der entzündlichen Natur dieser Gefäßwanderkrankung kann kein Zweifel bestehen. Ich möchte einen entzündlichen Vorgang aber auch an jenen Gefäßen annehmen, an denen die perivaskulären Infiltrate nur gering sind und auch für diejenigen, an denen nur Hyperämie und perivaskuläres Ödem festzustellen ist. Hier tragen die Gewebsveränderungen den Charakter einer serösen Entzündung, dort den einer leukocytären, nekrotisierenden oder hämorrhagischen Entzündung. Die Verschiedenheiten in der Reaktion der einzelnen Gefäßbezirke wären dann nur als graduelle Unterschiede eines einheitlichen krankhaften Vorganges anzusehen. Die Pathogenese und die näheren morphogenetischen Vorgänge dieser Gewebsveränderungen sollen erst nach der Beschreibung der übrigen Fälle näher besprochen werden.

2. Fall. Klinische Angaben: 35 Jahre alter Patient. Als Kind Rachitis. Im Jahre 1938 Brustfellentzündung. Im Jahre 1940 Infektion mit Lues. Erste anti-

luische Kur mit Neosalvarsan August bis Oktober 1941. Zweite Kur mit Salvarsan am 3. 12. 41 beendet. Dritte Kur mit Bismogenol und Neosalvarsan; letzte Injektion dieser Kur 0,6 g Neosalvarsan am 3. 2. 42. Bis auf diese letzte Injektion wurden alle Einspritzungen im Verlaufe der drei Kuren ohne Störungen vertragen. Am 4. 2. 42 Bewußtlosigkeit und epileptiformer Krampfanfall. Nach vorübergehender Wiedererlangung des Bewußtseins verfiel der Patient bald wieder in tiefe Bewußtlosigkeit, aus der er nicht mehr erwachte. *Cheyne-Stokessche* Atmung. *Déviations conjuguée* nach links. Pupillenstarre. Tonische Starre der Hals-, Rücken- und Beinmuskulatur. *Babinskisches* Zeichen beiderseits positiv. Puls unregelmäßig, weich, in Ekg Zeichen eines Myokardschadens. Occipitalpunktion: Druck leicht erhöht, Liquor klar, *Pandy*- und *Nonne-Apelts*-Reaktion positiv. Nach mehreren Luminalinjektionen verschwindet die Starre der Muskulatur, die Atmung wird gleichmäßiger, ist aber immer beschleunigt. Temperatur bis 39,2. Im Urin vereinzelt Leukocyten, Erythrocyten und granulierte Zylinder. Am 5. 2. 42 vormittags 9 Uhr Tod in tiefer Bewußtlosigkeit.

Die Sektion (5. 2. 42, 10 Uhr) ergab folgende Befunde: Ausgedehnte anämische Erweichungen im Gehirn. Purpura cerebri. Hirnödem. Katarrhalisch-eitrige Tracheobronchitis. Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen. Lungenödem. Trübe Schwellung von Leber und Nieren. Milzschwellung. Keine anatomischen Zeichen für Lues.

Die anämischen Erweichungsherde im Gehirn nehmen beinahe den ganzen Balken und große Teile des Centrum semiovale von der Rindenmarkgrenze bis zu den Seitenventrikeln ein. Sowohl im Bereich dieser Erweichungen als auch in den übrigen Teilen des Gehirns, das stark ödematös ist, finden sich viele, verschieden dicht stehende, bis stecknadelkopfgroße, punktförmige Blutungen, besonders zahlreich in Balken und in den weißen Marklagern des Großhirns, in viel geringerer Zahl in den übrigen Hirnbezirken. In den Blutgefäßen der Hirnhäute sowie der Hirnsubstanz selbst finden sich teilweise Leichengerinnsel, teilweise flüssiges Blut, aber nirgends Thrombosen.

Mikroskopisch läßt sich in allen Teilen des Gehirns eine Erweiterung der kleinen und kleinsten Gefäße feststellen, die Endothelien vieler Gefäße sind gequollen und zum Teil abgelöst. Um die kleinen und mittleren Gefäße herum findet sich meistens ein sehr hochgradiges, in weiterer Entfernung von den Gefäßen ein weniger starkes, aber doch überall deutlich ausgeprägtes Ödem der Hirnsubstanz. Da und dort beobachtet man eine perivaskuläre Zellvermehrung der gliösen Elemente, vereinzelt auch Lymphocyten und Leukocyten (Abb. 3). In der Umgebung vieler kleiner Gefäße ist das Gewebe nekrotisch; die Markscheiden sind aufgequollen oder schollig zerfallen, die Kerne der Ganglien- und Gliazellen blaß oder gar nicht mehr färbbar. Vereinzelt finden sich Fettkörnchenzellen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß neben den großen, schon makroskopisch erkennbaren, anämischen Erweichungen zahlreiche kleine und kleinste, vorwiegend perivaskuläre Nekroseherde vorhanden sind. Im Zentrum solcher kleiner nekrotischer Bezirke liegen vielfach noch gut erhaltene Gefäße; oft sind jedoch die Gefäßwände auch selbst teilweise oder ganz nekrotisch. Dann sind häufig die perivaskulären Nekrosen von roten Blutkörperchen mehr oder weniger dicht durchsetzt. Auch beobachtet man im Bereich solcher Bezirke mitunter eine stärkere Ansammlung von Leukocyten und Lymphocyten. Die kleinen Blutungen sind meistens diffus und unregelmäßig gestaltet (Abb. 3), seltener sind es typische Ringblutungen. An den Hirnhäuten ist außer einer Hyperämie ihrer Gefäße kein besonderer Befund zu erheben. Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe ergab keine bemerkenswerten krankhaften Veränderungen.

Die wichtigsten klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen dieses Falles lassen sich also folgendermaßen zusammen-

fassen: Ein 35jähriger Mann wurde wegen Lues II mit drei Neosalvarsankuren behandelt. Ein Tag nach der letzten Neosalvarsaninjektion von 0,6 g erkrankte der Patient mit schweren cerebralen Erscheinungen, zwei Tage nach dieser Injektion trat der Tod ein. Die Sektion ergab den Befund ausgedehnter anämischer Erweichungen im Gehirn, eine Purpura cerebri und ein hochgradiges Hirnödem. Große anämische Erweichungen fanden sich im Balken und in den weißen Marklagern des Großhirns, zahlreiche kleine Nekrosen in allen übrigen Teilen des Gehirns. Diese



Abb. 3. Zweiter Fall. Balken. Links kleines Gefäß mit perivaskulärer, vorwiegend lymphocytärer Infiltration. Rechts eine kleine Blutung.

nur mikroskopisch erkennbaren Erweichungsherde sind in der überwiegenden Mehrzahl um kleine Gefäße herum angeordnet. Die im Bereich solcher Nekrosen vorkommenden Zellanhäufungen aus gliösen Elementen und aus dem Blut stammender Zellen können wohl als reaktive und reparatorische Vorgänge gedeutet werden. Wenn die perivaskulären Infiltrate an einigen Gefäßen auch etwas dichter sind, so erreichen sie den Grad der akut entzündlichen, hyperergischen Gefäßprozesse des ersten Falles doch bei weitem nicht. Morphologisch faßbare Zeichen einer Lues bestanden nicht.

3. Fall. Klinische Angaben: 27jähriger Mann. Vorgeschichte o. B. Im Februar 1942 Infektion mit Lues. Erste antiluische Kur vom 3. 2. 42 bis 31. 3. 42 mit zusammen 6,6 g Neosalvarsan und 14,0 ccm Casbis. Zweite Kur: Am 15. und 19. 5. 42 je 1 ccm Bismogenol, ferner am 15., 19., 23. und 27. 5. 42 je 0,6 g Neosalvarsan,

dann am 2., 6., 9., 13., 18. und 22. 6. 42 je 4 ccm Solusalvarsan. Nach jeder Salvarsaninjektion der zweiten Kur lag der Patient wegen allgemeiner Übelkeit einige Tage im Bett. Am 27. 6. 42 starke Kopfschmerzen und leichter Meningismus. Bewußtsein klar. Bei der Lumbalpunktion wurden 20 ccm Liquor abgelassen. Liquor klar, übriger Befund: Zellzahl 3/3, keine pathogenen Keime, Mastixkurve normal, *Pandy*-Reaktion 4fach positiv, Wa.R. schwach positiv, *Meinecke*sche Reaktion positiv. Am 29. 6. 42 Kopfschmerzen und Meningismus gebessert, Reflexe normal. Am 30. 6. 42 Achillessehnenreflexe beiderseits nicht auslösbar. Sonst kein krankhafter neurologischer Befund. Subjektiv beschwerdefrei. Am 1. 7. 42 etwas



Abb. 4. Dritter Fall. Oberstes Halsmark. Übersichtsbild. Im linken Vorderhorn mehrere kleine Blutungen. Dichte perivaskuläre Infiltrate.

starrer Gesichtsausdruck, schlaffe Lähmung des rechten Armes und beider Beine, Patellarsehnenreflexe abgeschwächt, Achillessehnenreflexe nicht auslösbar, Blasenlähmung, keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen, Bewußtsein völlig klar. Am 2. 7. 42 morgens 8 Uhr zunehmende Atemnot, Atmung 42 pro Min., sehr mühsam. Neurologischer Befund sonst unverändert. Um 10 Uhr plötzlicher Tod an Atemlähmung.

Bei der Sektion fanden sich als wichtigste Befunde ein starkes Ödem des Gehirn- und Rückenmarks sowie vereinzelte kleinste Blutungen im obersten Halsmark und an einigen Stellen der weißen Marklager des Großhirns, ferner eine venöse Hyperämie der inneren Organe und ein Lungenödem. Die Haut des Penischaftes zeigte einen bläschenförmigen Ausschlag.

Die *mikroskopische* Untersuchung (Abb. 4—6) ergab eine hochgradige Hyperämie und ein erhebliches, besonders perivaskulär stark ausgeprägtes Ödem der grauen und weißen Substanz des Gehirns- und Rückenmarks. Die Gefäße sind von dichten lymphocytären Infiltraten umhüllt (Abb. 6). Geringe lymphocytäre Infiltrate lassen sich auch um die Gefäße der weichen Hirnhäute nachweisen. Zahlreiche Ganglienzellen befinden sich in den verschiedensten Stadien der Degeneration.

Die Glia zeigt lebhaftere Veränderungen in Form knötchenförmiger oder mehr diffuser Wucherungen und Vermehrung der Trabanzellen. Diese Befunde finden sich überall im Zentralnervensystem, besonders hochgradig in den Vorderhörnern des Rückenmarks, etwas weniger stark, aber doch überall sehr deutlich ausgeprägt auch in der Medulla oblongata, in der Brücke, im Bereich der Hirnschenkel und der Vierhügelplatte, in den Stammganglien und auch in Mark und Rinde des Groß- und Kleinhirns. In der grauen und weißen Substanz des obersten Halsmarkes (Abb. 4 und 5), sowie an einigen Stellen der weißen Marklager des Großhirns finden sich vereinzelte kleine Blutungen. Die Blutungen sind frisch, Reste älterer Blutungen nicht nachzuweisen.

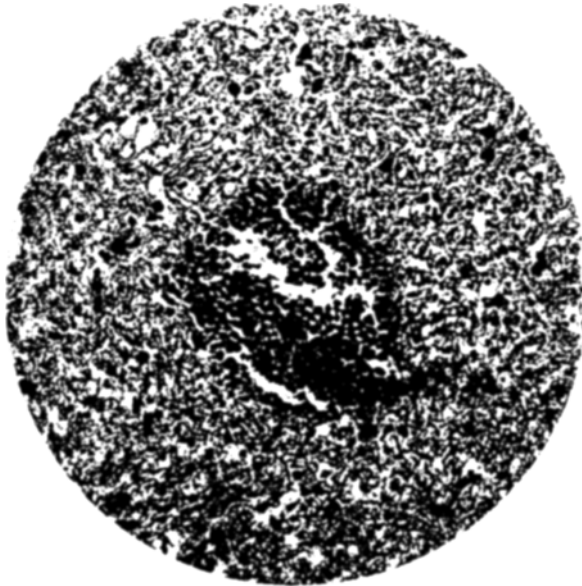


Abb. 5. Dritter Fall. Oberstes Halsmark. Blutung im rechten Hinterstrang. Ausschnitt aus Abb. 4 bei stärkerer Vergrößerung.

Die Haut des Penischaftes zeigt mikroskopisch eine starke Hyperämie aller Gefäße und ein Ödem des Coriums und des Papillarkörpers, das zum Teil so hochgradig ist, daß die Epidermis stellenweise abgehoben ist. Im Papillarkörper und in den tieferen Schichten des Coriums beobachtet man eine erhebliche, vorwiegend perivaskuläre Infiltration von zahlreichen Lymphocyten, Histocyten und Plasmazellen; Leukocyten finden sich — abgesehen von den unten genannten Stellen — im allgemeinen nur ganz wenige. Die makroskopisch erkennbaren Bläschen erweisen sich mikroskopisch als kleine intraepidermoidale Hohlräume, deren Inhalt eine mit Leukocyten durchsetzte, seröse Flüssigkeit darstellt, und deren Wand und nähere Umgebung von dichten Leukocyteninfiltraten durchsetzt ist.

Die *mikroskopische* Untersuchung der übrigen Organe ergab keine nennenswerten Befunde.

Dieser Fall bietet also sowohl klinisch wie auch pathologisch-anatomisch gegenüber den beiden ersten Fällen mehrere auffallende Besonderheiten. Sämtliche Salvarsaninjektionen der zweiten Kur wurden von

dem Patienten sehr schlecht vertragen und mit allgemeiner schwerer Übelkeit beantwortet. Nach Beendigung der zweiten Kur (5 Monate nach der Infektion mit Lues) traten schwere Krankheitssymptome auf, die unter dem klinischen Bild der *Landry'schen* Paralyse in wenigen Tagen zum Tode führten. Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab das Bild einer diffusen Encephalomyelitis. Differentialdiagnostisch ist nach den pathologisch-anatomischen und klinischen Befunden die Poliomyelitis anterior acuta (*Heine-Medin'sche* Krankheit) und die

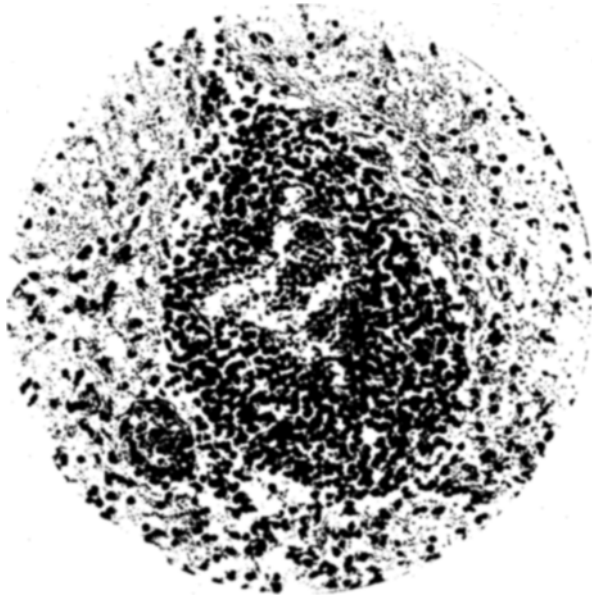


Abb. 6. Dritter Fall. Oberstes Halsmark. Perivaskuläre, vorwiegend lymphocytäre Infiltrate. Ausschnitt aus Abb. 4 bei stärkerer Vergrößerung.

Encephalitis epidemica (*Economosche* Krankheit) in Erwägung zu ziehen. Aber weder der klinische Verlauf noch die Art und die Verteilung der histologisch festgestellten Krankheitsherde sprechen in eindeutiger Weise für eines der beiden Krankheitsbilder. Es ist deshalb umso naheliegender, den gesamten Symptomenkomplex mit den Salvarsaninjektionen in Zusammenhang zu bringen, zumal eine Reihe von Befunden sehr für diese Anschauung spricht, und zwar erstens der enge zeitliche Zusammenhang mit der luischen Infektion und den Salvarsankuren, zweitens die in Überempfindlichkeitserscheinungen sich äußernde schlechte Verträglichkeit des Patienten gegenüber den Einspritzungen, drittens die relativ hohe Dosierung bei den einzelnen Salvarsaninjektionen und viertens der hämorrhagische Charakter der entzündlichen Veränderungen des Zentralnervensystems. Es ist natürlich nicht mit

Sicherheit auszuschließen, daß dem zum Tode führenden Symptomenkomplex eine infektiöse Erkrankung des Zentralnervensystems (in erster Linie die *Heine-Medinsche* oder die *Economosche* Krankheit) zugrunde lag und diese durch die Salvarsanwirkung oder die Lues in ihrer Erscheinungsform nur modifiziert wurde. Eine solche Annahme muß aber aus den oben angeführten Gründen als nicht sehr wahrscheinlich bezeichnet werden.

4. Fall. 2 Wochen alter Säugling. Vorgeschichte: Bei der Mutter wurde wegen einer Lues II bei einer Schwangerschaft im 8. Monat in stationärer Behandlung die erste antiluische Kur mit 12 Neosalvarsaninjektionen (Gesamtdosis 5,25 g) und 12 Bismogenolinjektionen (12,0 ccm) durchgeführt. Die Injektionen wurden alle gut vertragen. Die manifesten Krankheitserscheinungen (*Condylomata lata*) waren während der Kur völlig abgeheilt. Wenige Tage nach Beendigung der Kur erfolgte die Spontangeburt.

Krankheitsverlauf: Das Kind zeigte bei der Geburt an Handteller und Fußsohlen Hautveränderungen, die auf einen Pemphigus syphiliticus verdächtig waren, ferner bestand ein Hydrocephalus geringen Grades. Am 3. und 4. Lebenstag erhielt das Kind je $\frac{1}{2}$ Tablette Spirocid. Im Anschluß hieran heftiges Erbrechen und schlechte Nahrungsaufnahme. Am 12. Lebenstag zum erstenmal Teerstühle, völlige Apathie. Am 13. Lebenstag Auftreten 2—3 Sek. lang dauernder, klonischer Zuckungen der Muskulatur der linken Körperseite. Die Lumbalpunktion ergab einen stark blutigen Liquor. Die Krampfstöße wiederholten sich in immer kürzeren Zeitabständen. Am 14. Lebenstag wieder dieselben Krämpfe, ferner Teerstühle und starke Blutung aus der Nabelwunde. Am 15. Lebenstag trat der Tod ein.

Die Sektion ergab folgende Befunde: Hämoccephalus internus, ausgedehnte Erweichungen und kleine punktförmige Blutungen der Hirnsubstanz in der Umgebung der Seitenventrikel. Hirnödeme. Parenchymatöse Blutung der Magen- und Darmschleimhaut. Allgemeine Atrophie.

Mikroskopisch fanden sich neben einem hochgradigen Ödem der Hirnsubstanz zahlreiche kleine und größere Blutungen vorwiegend in der Umgebung der Seitenventrikel und im Markweiß des Großhirns, ganz vereinzelt auch in der Großhirnrinde. Die kleinen und mittleren Gefäße in der Umgebung der Seitenventrikel zeigen perivaskuläre, lymphocytäre Infiltrate verschiedener Dichte (Abb. 7). Die Wand der Seitenventrikel ist ausgedehnt nekrotisch, aber auch in weiterer Entfernung davon finden sich kleine Degenerationsbezirke. In all diesen Zerfallsgebieten der Hirnsubstanz und in ihrer Umgebung beobachtet man Ansammlungen von zahlreichen Fettkörnchenzellen. In den Blutgerinnseln innerhalb der Hirnventrikel finden sich häufig größere Ansammlungen von Leukocyten. Die Maschenräume der weichen Hirnhäute enthalten in der Umgebung des 4. Ventrikels und an der Hirnbasis zahlreiche, an der Konvexität des Gehirns nur wenige Erythrocyten. Innerhalb der größeren Blutungen finden sich zum Teil zahlreiche Leukocyten. In den weichen Hirnhäuten und um einige kleinere Gefäße der weißen Substanz des Groß- und Kleinhirns läßt sich intracellulär gelagertes Hämosiderinpigment nachweisen.

Die histologische Untersuchung der übrigen Organe ergab außer einer hochgradigen venösen Hyperämie keine Besonderheiten. Anatomische Zeichen für Lues fehlten. Die Spirochätenfärbung nach *Levaditi* hatte überall ein negatives Ergebnis.

Bei diesem vierten Fall handelt es sich also um einen Säugling, der im Alter von 2 Wochen an schweren cerebralen Erscheinungen gestorben ist. Bei der Mutter wurde am Ende der Schwangerschaft wegen Lues II eine Kur mit Salvarsan und Bismogenol durchgeführt. Das Kind erhielt am 3. und 4. Lebenstag je $\frac{1}{2}$ Tablette Spirocid. Zunächst könnte man

dabei an die Möglichkeit denken, daß die bei der Sektion erhobenen Befunde am Zentralnervensystem (Haemocephalus internus, Erweichungen, Purpura cerebri) Folge einer geburtstraumatischen Schädigung oder durch die Lues bedingt waren. Gegen diese Ansicht und für die Annahme einer Schädigung durch die Arsenpräparate (Neosalvarsan und Spirozin) sprechen aber doch eine Reihe von klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden. Erstens konnten klinisch außer einem fraglichen Pemphigus syphiliticus keine Zeichen für angeborene Lues gefunden



Abb. 7. Vierter Fall. Gefäße mit perivaskulären Infiltraten, Ödem. Markweiß aus der Umgebung der Seitenventrikel.

und bei der Sektion keine Spirochäten oder syphilitischen Organveränderungen nachgewiesen werden. Die Geburt verlief ohne Schwierigkeiten. Auch ergab die Sektion keine sicher als geburtstraumatisch aufzufassenden Befunde. Für die ätiologische Bedeutung einer toxischen Wirkung der Arsenpräparate dagegen spricht einmal die schlechte Verträglichkeit des am 3. und 4. Lebenstag gegebenen Spirozids; bald nach der Verabreichung dieses Mittels traten heftiges Erbrechen und schlechte Nahrungsaufnahme, später Magen-Darmblutungen und die schweren cerebralen Erscheinungen auf. Diese Zeichen einer allgemeinen Gefäßschädigung und die Lokalisation der Hirnblutungen an den für Salvarsanschädigungen charakteristischen Prädilektionsstellen sprechen doch sehr für eine toxische Wirkung der Arsenpräparate, des Neosalvarsans nach diaplacentarer, des Spirozids nach enteraler Resorption. Damit soll

nicht gesagt sein, daß die diaplacentar resorbierten Toxine der Syphilis-spirochäten beim Zustandekommen der krankhaften Veränderungen keine Rolle gespielt haben; dies ist sogar mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Doch ist es aus den obengenannten Gründen sehr wahrscheinlich, daß auch die Wirkung der Arsenpräparate eine wesentliche Teilursache beim Zustandekommen der schweren Krankheitserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems darstellt.

Zusammenfassende und vergleichende Besprechung der eigenen und der bisher veröffentlichten Fälle von Salvarsanschädigungen des Zentralnervensystems.

Im Anschluß an die Besprechung dieser vier Fälle sollen die dabei erhobenen Befunde mit den Beobachtungen bei den bisher veröffentlichten Salvarsanschädigungen des Zentralnervensystems verglichen, ihre Besonderheiten in morphologischer Hinsicht hervorgehoben und zum Schluß zur Pathogenese der zur Aussprache stehenden krankhaften Prozesse Stellung genommen werden.

Bezüglich der Verteilung und feineren Struktur der Blutungen sowie hinsichtlich der starken ödematösen Durchträngung der Hirnsubstanz lassen sich die Befunde des ersten Falles denen in der Literatur bisher bekannt gewordenen Beobachtungen durchaus gleichsetzen. Sehr auffallend und in dieser Intensität bisher nicht beschrieben sind jedoch die schweren Gefäßveränderungen, die wir als hyperergisch-entzündlich aufgefaßt haben. Im allgemeinen bestehen die Infiltrate bei den Salvarsanschädigungen des Gehirns im wesentlichen aus Ansammlungen von Lymphocyten und Vermehrung von Gliazellen, Leukocyten treten für gewöhnlich zurück. Gefäßwandnekrosen und leukocytäre Infiltration beobachtete auch *Staemmler*, und zwar ebenfalls bei einer Frau, die im Verlauf einer Neosalvarsankur (3. Injektion) während der Schwangerschaft unter cerebralen Erscheinungen gestorben ist. Nach den von ihm veröffentlichten Abbildungen zu schließen, war die leukocytäre Infiltration bei seinem Fall allerdings wesentlich geringer als bei dem von mir beobachteten. *Staemmler* kommt auf Grund seiner Beobachtungen zu der Ansicht, daß in diesen Gefäßwandprozessen nicht ohne weiteres die Ursache für die Blutung zu sehen sei und vertritt die Auffassung, daß die Gefäßveränderungen möglicherweise als Folge von Blutungen und Veränderungen der umgebenden Hirnsubstanz aufgetreten sind. Das mag für seine Beobachtung durchaus zutreffen; bei meinem Fall dagegen möchte ich den Prozeß an den Gefäßwänden nicht als sekundären und reaktiven Vorgang auf degenerative Veränderungen an der Hirnsubstanz, sondern als einen primär entzündlichen Vorgang ansehen. Für diese Ansicht spricht meines Erachtens nicht nur der hohe Grad der leukocytären Infiltration, sondern besonders auch die Beobachtung von perivaskulären Infiltraten ohne Gefäßwandnekrose, Blutungen und degenerative Veränderungen der umgebenden Hirnsubstanz. Und hinsichtlich

der Genese der Blutungen darf man auf Grund dieser Feststellungen annehmen, daß es sich zum Teil um Rhexisblutungen aus Gefäßen mit den beschriebenen Wandnekrosen handelt, zum Teil allerdings sicher auch um Diapedesisblutungen. Aus den Beobachtungen an diesem Fall dürfen wir also schließen, daß Salvarsaninjektionen primär entzündliche Prozesse im Zentralnervensystem auszulösen imstande sind, und zwar solche, die sich nach den morphologischen Kriterien als hyperergisch-entzündlicher Natur kennzeichnen. Über die Voraussetzungen, unter denen Salvarsaninjektionen zu solchen schweren Veränderungen führen können, soll erst unten näher gesprochen werden.

Das Bild des zweiten Falles wird von den ausgedehnten anämischen Erweichungen der Hirnsubstanz beherrscht. Es überwiegen also hier die degenerativen Prozesse, und die Zellansammlungen dürfen wohl als Zeichen reaktiver Vorgänge aufgefaßt werden.

Der dritte Fall bietet sowohl hinsichtlich der Art des Prozesses als auch nach der Lokalisation der Veränderungen im Rückenmark eigenartige Befunde. Es sind bereits eine Anzahl Fälle von Salvarsanschäden des Rückenmarks bekannt geworden. Die Grundkrankheiten, derentwegen die Salvarsaninjektionen gegeben wurden, waren sehr verschieden, in der Mehrzahl natürlich Lues, mit und ohne spezifische Prozesse am Rückenmark.

In einem Fall von *Putschar* wurde bei klinisch unklarer Diagnose ein therapeutischer Versuch mit Neosalvarsan gemacht. Die Sektion ergab ein Lymphosarkom des Oesophagus mit Metastasen im Wirbelkanal und myelomalacischen Herden im obersten Brustmark. Nur ein Teil dieser Herde wird von *Putschar* als durch Druck des Tumors bedingt aufgefaßt, ein Teil auf die Salvarsanwirkung zurückgeführt. Bei den übrigen Fällen werden die Veränderungen im Rückenmark von den einen Autoren als degenerative Prozesse und als Ausdruck einer Salvarsantoxikose aufgefaßt (*Chiari, Socin* u. a.), von anderen dagegen als entzündliche Vorgänge und hierbei zum Teil als *Herzheimersche* Reaktion gedeutet (*Jakob, Newmark* u. a.). *Oseki* fand neben degenerativen Prozessen und unabhängig von ihnen auch reine primär entzündliche Vorgänge nach Art einer Poliomyelitis. Der Fall von *Oseki* ist auch der einzige, der sich mit unserem dritten Fall näher vergleichen läßt, wenn auch betont werden muß, daß die entzündlichen Veränderungen bei unserem Fall viel stärker und ausgedehnter waren.

An der entzündlichen Natur der Erkrankung des Rückenmarks und des Gehirns kann bei unserem Fall meines Erachtens kein Zweifel bestehen. Wir mußten zwar die Möglichkeit einräumen, daß eine Infektionskrankheit nach Art der *Heine-Medinschen* oder *Economoschen* Krankheit vorlag, aber auch in diesem Fall muß den Salvarsaninjektionen sicher eine wesentliche Wirkung beim Zustandekommen des schweren Krankheitsbildes zugesprochen werden. Denn nach dem klinischen Bericht beherrschten die Überempfindlichkeitserscheinungen nach allen Injektionen der letzten Salvarsankur das ganze Krankheitsbild so, daß ihnen hierbei eine wesentliche pathogenetische Bedeutung nicht abgesprochen werden kann. Das zeitliche Zusammentreffen mit derluetischen Infektion, die

Überempfindlichkeitserscheinungen bei der letzten Salvarsankur, die hohe Dosierung der einzelnen Salvarsaninjektionen und schließlich die kleinen Blutungen im Rückenmark und im Gehirn machen es wahrscheinlich, daß die Salvarsaninjektionen an einem vorher bereits geschädigten Zentralnervensystem einen entzündlichen Prozeß ausgelöst haben.

Im Zusammenhang mit dem dritten Fall möchte ich noch kurz die Rückenmarksschädigungen erwähnen, die nach Injektion von Salvarsanpräparaten in den Subduralraum des Rückenmarks, d. h. also nach lokaler Anwendung, zur Beobachtung gekommen sind (*Mingazzini, Nonne, Weigeldt*). *Weigeldt* fand nach Neosalvarsaninjektionen eine Obliteration des Duralsackes, *Nonne* eine „Myelitis“ degenerativer Natur ohne entzündliche Erscheinungen an den Rückenmarkshäuten und an den Gefäßen. In dem Fall von *Mingazzini* hatte bei der subduralen Injektion von 0,04 Stovarsol-Natrium „das Gift auf dem Wege über den Liquor eine äußerst akute Entzündung der Gefäßwandungen sowohl der Arterien, wie auch vor allem der Venen der hinteren Wurzeln der *Pia spinalis* und des Rückenmarks, grobe und viel stärkere Hämorrhagien in der grauen als in der weißen Substanz verursacht (Myelitis haemorrhagica)“. Als mögliche Ursache bezeichnet *Mingazzini* die vielleicht zu hohe Dosierung und die größere Toxizität des Stovarsols im Vergleich zu den anderen Arsen-Benzolpräparaten. Es ist zwar möglich, daß bei den akut-entzündlichen Vorgängen des Falles von *Mingazzini* eine durch die subdurale Injektion erzeugte Infektion vorlag, besondere Gründe für diese Annahme von *Petri* bestehen aber meines Erachtens nach der Beschreibung von *Mingazzini* nicht.

Aus den Beobachtungen von *Mingazzini, Nonne* und *Weigeldt* ergibt sich also mit einiger Sicherheit, daß Salvarsanpräparate bei lokaler Anwendung sowohl degenerative als auch akut-entzündliche Veränderungen mit hämorrhagischem Charakter an der Substanz des Rückenmarks und seinen Häuten verursachen können.

Für unseren vierten Fall haben wir angenommen, daß es bei einem wahrscheinlich schon durch die Lues der Mutter alterierten Zentralnervensystem infolge der diaplacentaren Resorption des der Mutter verabreichten Neosalvarsans und des auf enteralem Wege resorbierten Spirozids bei einem Säugling zu einer schweren Schädigung des Gehirns gekommen ist, bei der im Vordergrund die degenerativen Vorgänge mit Blutungen standen, daneben aber auch entzündliche Veränderungen vorhanden waren. Wenn wir auch die Möglichkeit einer durch die Lues allein oder durch ein Geburtstrauma bedingten Schädigung dabei erörtert haben, mußten wir aus den bei Besprechung des Falles dargelegten Gründen doch mit großer Wahrscheinlichkeit mindestens auf eine Mitwirkung des Salvarsans und Spirozids beim Zustandekommen der schweren Hirnveränderungen schließen. Eine endgültige Stellungnahme ist hier wohl allerdings erst dann möglich, wenn weitere ähnliche Fälle zur Beobachtung gekommen sind, die Vergleiche unter sich und mit unserem Fall zulassen.

Überblicken wir die eigenen und die aus der Literatur bekannten Fälle, so läßt sich auf Grund der morphologischen Befunde zusammenfassend folgendes sagen: Unter den Salvarsanschädigungen des Zentral-

nervensystems finden sich sicher solche mit einwandfrei entzündlichen Veränderungen, zum Teil vom Charakter einer akuten, hyperergischen Entzündung. Neben diesen Beobachtungen mit eindeutig entzündlichen Erscheinungen steht die große Zahl von Salvarsanschädigungen, bei denen vorwiegend degenerative Prozesse gefunden wurden. Die genauere Analyse der morphologischen Befunde bei manchen dieser Fälle läßt aber vielleicht doch eine andere als die bisher übliche Deutung zu. Es ist nämlich sehr auffallend, daß im Mittelpunkt aller histologisch feststellbaren Befunde die Alteration der kleinen Blutgefäße steht. Die zahlreichen kleinen Nekrosen der Nervensubstanz umgeben meist mantelförmig Capillaren, Präcapillaren und kleine Venen, die sich im Zustand hochgradiger Hyperämie befinden. Die von Vielen vertretene Ansicht deutet diese Beobachtungen nun so, daß das Salvarsan eine toxische Schädigung der Gefäßwand und des umgebenden Hirngewebes zur Folge hat und faßt die gesamten Hirnveränderungen als degenerative Prozesse auf. Bei dieser Auffassung müßte man also annehmen, daß das Salvarsan zwei verschiedene Vorgänge auszulösen imstande ist, erstens diese degenerativen und zweitens entzündlichen Veränderungen verschiedener Intensität bis zu den akuten, hyperergischen Formen der Entzündung. Diese Ansicht hat einige Wahrscheinlichkeit für sich, wenn man annimmt, daß das Salvarsan in dem einen Fall degenerative, in dem anderen entzündliche Vorgänge auslöst. Weniger Wahrscheinlichkeit kann diese Anschauung aber bei den Fällen für sich in Anspruch nehmen, bei denen neben den zunächst vielleicht als nur degenerativ zu deutenden Veränderungen gleichzeitig auch akut entzündliche Prozesse vorliegen. Man wird für diese Fälle doch versuchen, die gesamten Gefäßprozesse einheitlich aufzufassen und zu deuten, und dies ist meines Erachtens durch folgende Überlegung auch zwanglos möglich. An einem Teil der Gefäße hat der entzündungserregende Reiz erst zu einem Ödem geführt. Dieses entzündliche Ödem hat in vielen Fällen dysorische Gewebsveränderungen in Form der vielen kleinen perivascularären Gewebsnekrosen zur Folge. An anderen Gefäßen ist neben dem entzündlichen Ödem auch schon eine geringe oder stärkere zellige Extravasation festzustellen. Man wird so die gesamten mikroskopisch feststellbaren Befunde (Hyperämie, perivascularäres Ödem mit und ohne perivascularären Nekrosen, geringgradige sowie starke und stärkste entzündliche Infiltrate) als Ausdruck und Folge eines einzigen entzündungserregenden Reizes ansehen dürfen, der uns in den verschiedenen Teilen des Gefäßsystems nur morphologisch in verschiedener Ausprägung und Intensität entgegentritt. Dabei sollen zunächst die näheren Bedingungen, unter denen Salvarsaninjektionen zu Schädigungen führen, noch nicht erörtert werden; diese Fragen werden wir weiter unten noch im Zusammenhang zu besprechen haben.

Was die Entstehung der Blutung in der Hirnsubstanz betrifft, so habe ich bereits erwähnt, daß es sich dabei einmal um Raxisblutungen aus

nekrotisch gewordenen Gefäßen handelt, daß daneben aber — und zwar wahrscheinlich in der überwiegenden Mehrzahl — auch typische Diapedesisblutungen vorkommen. Im übrigen sei hinsichtlich der kleinen Hirnblutungen, im besonderen der Ringblutungen, auf die Untersuchungen von *Dietrich* verwiesen, welche die Morphogenese dieser Blutungen auf Grund eines umfassenden Materials aufgeklärt haben.

Zum Schluß möchte ich nun noch kurz zusammenfassend die Probleme der *Pathogenese* der Salvarsanschädigungen erörtern, d. h. die Bedingungen, unter denen die Anwendung von Salvarsanpräparaten zu den besprochenen Zwischenfällen führt, einer vergleichenden Besprechung unterziehen. Die millionenfach ohne jeden Zwischenfall durchgeführte therapeutische Anwendung des Salvarsans und seiner Abkömmlinge zeigt, daß immer besondere Bedingungen vorhanden sein müssen, damit Störungen der beschriebenen Art ausgelöst werden. Diese besonderen Umstände müssen nun entweder in einer fehlerhaften Beschaffenheit bzw. falschen Anwendungsweise des Salvarsans oder aber in einer besonderen Reaktionsbereitschaft des Patienten gesucht werden. Daß die Injektion von zersetzten Präparaten mit giftigen Oxydationsprodukten, ferner bakterielle Verunreinigungen des injizierten Mittels, schließlich auch eine zu hohe Dosierung in einzelnen Fällen zu katastrophalen Ereignissen der beschriebenen Art führen oder sie wenigstens begünstigen können, ist durch eine Anzahl von Beobachtungen sichergestellt (*Kerl*). Diese Fälle stehen aber hier nicht zur Debatte, zumal sie glücklicherweise als sehr selten zu bezeichnen sind. Uns interessiert hier nur die Frage, unter welchen Bedingungen einwandfreie Präparate zu Störungen führen können.

Die Beurteilung der Salvarsanschäden ist zunächst von vornherein dadurch kompliziert, daß Salvarsanpräparate ja immer nur zu therapeutischen Zwecken, d. h. am kranken Menschen angewandt werden. Bei der Beurteilung der autoptischen Befunde werden dann immer Schwierigkeiten auftreten bei der Entscheidung der Frage, ob die krankhaften Veränderungen Folge einer Salvarsantoxikose oder den Ausdruck einer Exacerbation des Grundleidens darstellen. Diese Schwierigkeiten werden am deutlichsten durch die Verschiedenartigkeit der für die einzelnen Fälle vorgebrachten Erklärungsversuche dokumentiert. Wegen der Unübersichtlichkeit der Fälle aus der menschlichen Pathologie wird es deshalb zweckmäßig sein, vor ihrer Besprechung sich die Ergebnisse der unter diesem Gesichtswinkel angestellten Tierversuche vor Augen zu halten. Hier konnten einfachere Versuchsbedingungen gewählt werden, die eine von weniger Nebenfaktoren beeinflusste Wirkung des Salvarsans festzustellen erlaubten.

Doinikow erzielte bei Kaninchen durch Injektion hoher Salvarsandosens kleine Blutungen im Gehirn, die er nach den übrigen histologischen Befunden als durch hochgradige Stauungshyperämie infolge toxischer Kreislaufschädigung bedingt

auffaßt. Sonstige Veränderungen an den Gefäßen und an der Gehirnsubstanz fehlten. Im Gegensatz dazu fanden *Marschalko* und *Veszpremi* — ebenfalls bei Kaninchen — hyaline Thromben und Gehirnblutungen wie bei der Encephalitis haemorrhagica des Menschen; entzündliche Veränderungen konnten sie in ihren Versuchen nicht feststellen. Dieselben Befunde erhob *Assmann* in entsprechenden Tierversuchen. Dagegen verliefen die Tierexperimente von *Graeff*, mit Salvarsan bei Kaninchen Encephalitis zu erzeugen, ergebnislos (*Aschoff*). *Ricker* und *Knappe* fanden nach Salvarsaninjektionen beim Kaninchen im Pankreas und im Mesenterium Schwankungen in der Weite der Strombahn und eine Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und den Grad dieser Veränderungen abhängig von zusätzlichen Eingriffen, z. B. von der Unterbindung des Pankreasausführungsganges. Nach *Ricker* und *Knappe* greift das Salvarsan am Gefäßnervensystem an. Wichtig sind die Tierversuche von *Luthlen*, der nachweisen konnte, daß bei nicht vorbehandelten Tieren zahlreiche Salvarsaninjektionen reaktionslos vertragen wurden, daß dagegen nach Sublimatschädigungen der Nieren und Röntgenbestrahlungen der Versuchstiere die Salvarsaninjektionen zu Veränderungen am Zentralnervensystem führten, die denen beim Menschen beobachteten Salvarsanschädigungen vollkommen entsprachen (mikroskopische Untersuchungen von *Marburg*). Eine ähnliche Abhängigkeit der Salvarsanempfindlichkeit von gleichzeitig bestehenden Nierenschädigungen zeigen auch die Versuche von *Alwens*, *Loewy* und *Wechselmann*.

Die Tierversuche, welche zur Entscheidung der Frage angestellt wurden, ob die Salvarsanschäden als anaphylaktische Erscheinungen aufzufassen sind, hatten verschiedene und zum Teil sich widersprechende Ergebnisse gezeitigt. Die einen sprechen sich für, die anderen gegen die anaphylaktische Natur der Salvarsanschäden aus. Die einen berichten über gelungene passive Übertragung der Salvarsanüberempfindlichkeit, bei anderen verliefen ähnliche Versuche negativ. Hinsichtlich der Einzelheiten dieser Versuche verweise ich auf die Zusammenstellung von *Kerl* und greife aus der großen Zahl dieser Experimente nur diejenigen von *Kritschewsky* und *Friede* heraus. Sie fanden bei ihren Versuchstieren im Zentralnervensystem Hyperämie und Blutungen, sowie schwere degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen. Nach diesen beiden Autoren beruht das Wesentliche der Salvarsanwirkung auf einer Änderung des Dispersitätsgrades der Blut- und Gewebeskolloide. Diese Zustandsänderung der Kolloide durch Salvarsan konnten sie im Reagenzglasversuch unmittelbar nachweisen und auch für ihre Tierexperimente wahrscheinlich machen. Diese Störungen im Kolloidgleichgewicht können sowohl an den Endothelien oder anderen Zellen der Gefäßwand, als auch an den Zellen der parenchymatösen Organe angreifen; sie führen in leichten Fällen zu reversiblen Zellschädigungen, in schwersten Fällen zur völligen Nekrose. Die Serumkrankheit und andere anaphylaktische Reaktionen beruhen nach *Kritschewsky* und *Friede* ebenfalls auf solchen Zustandsänderungen der Blut- und Gewebeskolloide, weshalb sie eine gewisse Verwandtschaft der Salvarsanschädigungen mit den anaphylaktischen Reaktionen annehmen. Nach *Freundlich*, *Stern* und *Zocher* treten Salvarsan und Neosalvarsan in ihren Lösungen als Semikolloide, d. h. zum Teil in molekular-, zum Teil in kolloiddisperser Form auf. Setzt man solchen Salvarsanlösungen andere kolloidale Stoffe zu, so kann dies zu Veränderungen der Lösungsverhältnisse des Salvarsans und damit zur Änderung seiner Toxizität führen. Es ist deshalb durchaus denkbar, daß bei Krankheiten, die mit Veränderungen im Zustand der Blut- und Gewebeskolloide einhergehen, eine Salvarsaninjektion eine besonders starke Giftwirkung auf die Gewebe des kranken Organismus entfalten kann.

Nach diesen Hinweisen auf die Ergebnisse einiger Tierversuche sollen jetzt die Möglichkeiten besprochen werden, wie man sich die Entstehung

der Salvarsanschäden des Zentralnervensystems beim Menschen vorstellen kann. Überblickt man die zahlreichen bisher bekannt gewordenen Fälle, so ergibt sich, daß es eine einheitliche Pathogenese sicher nicht gibt. Aufgabe der folgenden Betrachtung soll es sein, Gruppen von Salvarsanschädigungen mit einheitlichem Entstehungsmechanismus zusammenzufassen und gegen andere abzugrenzen.

Eine erste Gruppe von Salvarsanschädigungen ist sicher durch eine Art *Herxheimer*-Reaktion bedingt, d. h. Folge einer Überschwemmung des Körpers mit Endotoxinen von Spirochäten, die unter der Salvarsanwirkung zugrunde gegangen sind. Für diese Entstehungsart sprechen auch die Fälle, in denen nicht nach einer Salvarsan- sondern nach einer Quecksilberbehandlung eine Encephalitis haemorrhagica auftrat (*Pötzl* und *Schüller, Jaffé*). Die Annahme einer *Herxheimer*-Reaktion wird dann besonders wahrscheinlich sein, wenn sich bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung spezifisch-luetische Prozesse am Zentralnervensystem oder vielleicht sogar Spirochäten im Gewebe nachweisen lassen. Eine *Herxheimer*-Reaktion kann aber auch dann nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden, wenn sich morphologisch keine spezifisch luetischen Befunde erheben lassen. Denn es gibt in der Pathologie genug Beispiele dafür, daß grundsätzlich gleiche Ursachen zu makroskopisch und mikroskopisch sehr unterschiedlichen Veränderungen führen können. Dies ist besonders bei den vielen verschiedenartigen allergischen Prozessen der Fall, zu denen wir ja auch die *Herxheimer*-Reaktion rechnen müssen, denn bei ihr handelt es sich ja nicht um eine durch Spirochätenendotoxine verursachte einfache Toxikose, sondern um einen allergischen Vorgang, der durch die Auseinandersetzung eines schon vorher mit den Toxinen der *Spirochaeta pallida* in Berührung gekommenen Organismus ausgelöst wird.

Neben dieser Allergie oder spezifischen Pathergie spielen bei der Pathogenese der Salvarsanencephalitis in manchen Fällen aber sicher auch unspezifisch-pathergische Vorgänge eine Rolle. Für eine gewisse Gruppe dieser unspezifisch pathergischen Reaktionen wurde von *Moro* und *Keller* der Ausdruck Parallergie eingeführt. Ebenso wie nach einer Pockenschutzimpfung eine positive Tuberkulinreaktion bei vorher tuberkulinnegativen Kindern auftreten und ebenso wie auf dem Boden zahlreicher Infektionskrankheiten eine besondere Reagibilität gegenüber anderen Infektionskrankheiten oder Allergenen entstehen kann, so werden Infektionskrankheiten oder die Einwirkung sonstiger Allergene einen Körper unter Umständen gegen die Endotoxine der *Spirochaeta pallida* überempfindlich machen können, d. h. die Grundlage schaffen für manche jener katastrophalen Ereignisse nach Salvarsaninjektionen.

Eine Sensibilisierung und die Auslösung eines allergischen Vorganges kann aber nicht nur durch Eiweißkörper (sog. Vollantigene), sondern auch durch Nichtproteine (sog. Halbantigene oder Haptene) hervor-

gerufen werden. Zu diesen Halbantigenen gehört neben zahlreichen anderen Arzneimitteln auch das Salvarsan. Den Entstehungsmechanismus solcher Reaktionen stellt man sich folgendermaßen vor: Die Haptene verbinden sich nach Aufnahme in den Organismus mit körpereigenen Eiweißstoffen; diese Protein-Hapten-Verbindungen führen zur Sensibilisierung, d. h. zur Bildung von Antikörpern, die nicht nur für den Proteinkörper, sondern auch für das Hapten spezifische Bindungswerten besitzen. Somit kann es dann durch erneute Einverleibung des Haptens, also des Arzneimittels allein, zu einer Antigen-Antikörperreaktion, d. h. zu Symptomen kommen, die mit den allergischen eng verwandt sind. Diese Art von Allergie, die auch als Heteroallergie bezeichnet wird, kann bei der therapeutischen Anwendung des Salvarsans ebenfalls eine Rolle spielen.

Die Salvarsanschäden, zu mindesten ein Teil von ihnen, können nach dem eben Gesagten als Folge einer krankhaften Reizbarkeit, einer Pathergie (*Rössle*) angesehen werden. Es wurde ausgeführt, daß es sich dabei im einzelnen um verschiedene Formen handeln kann, erstens um eine spezifische Pathergie, d. h. um eine Allergie i. e. S. und zweitens um eine unspezifische Pathergie, bei der wieder zwei Unterformen zu unterscheiden sind, die Parallergie und die Heteroallergie (Pathergie i. e. S.). Hier lassen sich weitere Formen der unspezifischen Pathergie, die beim Zustandekommen der Salvarsanschäden beachtet werden müssen, anschließen. Wir kennen eine große Reihe von krankhaften Zuständen, bei denen der normale Zustand der Blut- und Gewebeskolloide verändert ist. Die Experimente von *Kritschewsky* und *Friede* sowie die Untersuchungen von *Freundlich*, *Stern* und *Zocher* haben die Abhängigkeit der Toxizität des Salvarsans von den Verhältnissen der Kolloide des zur Injektion verwandten Lösungsmittels, des Blutes und der Gewebe dargelegt. Die unter bestimmten Umständen (Erkrankungen der Niere oder der Leber, Gravidität usw.) vorhandenen Störungen des Kolloidgleichgewichtes können also die Grundlage jenes Zustandes von Allobiose (*Heubner*) darstellen, unter dem eine Salvarsaninjektion eine ungewöhnliche Giftwirkung entfalten kann. Wie weit solche Störungen des Kolloidgleichgewichtes auch die Grundlage der spezifisch-allergischen Reaktionen (*Kritschewsky* und *Friede*) darstellen, soll hier nicht erörtert werden.

Die Salvarsanschäden sind also Ausdruck und Folge pathergischer Reaktionsformen, wobei wir folgende Gruppen unterscheiden können:

1. Eine spezifische Pathergie = Allergie. Auslösung einer allergischen Reaktion durch Endotoxine unter der Salvarsanwirkung zerfallener Spirochäten in einem vorher durch die luische Infektion gegen die Spirochätentoxine sensibilisierten Organismus (*Herzheimer-Reaktion*).

2. Eine unspezifische Pathergie mit folgenden Formen:

- a) Parallergische Reaktionen. Sensibilisierung durch infektiöse oder sonstige Allergene, Auslösung der allergischen Symptome durch die Endotoxine von Spirochäten, die unter der Salvarsanwirkung zugrunde gegangen sind.

- b) Arzneimittelallergie gegen Salvarsan.
- c) Erhöhte Giftwirkung des Salvarsans bei Störungen des normalen Zustandes der Blut- und Gewebeskolloide bei Erkrankungen der Niere und der Leber, bei Gravidität usw.

Es ist unbedingt notwendig, sich in jedem einzelnen Fall über die verschiedenen möglichen Faktoren Rechenschaft zu geben, unter denen die Salvarsanwirkung zustande gekommen ist; denn hiervon wird die einzuschlagende Therapie abhängen. Am schwierigsten prognostisch zu beurteilen und kaum beeinflussbar sind zweifellos die Fälle unserer ersten Gruppe. Die Fälle der zweiten Gruppe sind wohl wenigstens teilweise leichter zu erfassen. Man wird bei neben der Lues bestehenden oder kurz vorher überstandenen Infektionskrankheiten eine Salvarsankur vorsichtig beginnen, bei Überempfindlichkeitserscheinungen verschieben und damit die Zwischenfälle der Gruppe II a verringern oder wenigstens mildern können. Der Verdacht auf Arzneimittelallergie wird sich durch entsprechende Methoden (*v. Herff*) bestätigen oder ausschließen lassen. Liegt eine solche vor, so kann in geeigneten Fällen vielleicht durch Desensibilisierung oder andere bei allergischen Reaktionen bewährte therapeutische Verfahren ein Erfolg erzielt werden. Die Salvarsanschäden der Gruppe IIc lassen sich wohl dadurch vermindern, daß Salvarsankuren in diesen Fällen besonders vorsichtig eingeleitet und durchgeführt werden. Vielleicht führen hier auch weitere Versuche zum Ziel, die Toxizität des Salvarsans durch Zusätze bestimmter kolloidaler Stoffe zu den Salvarsanlösungen herabzusetzen (s. oben).

Daß in vereinzelt Fällen Fehler bei der Herstellung der Salvarsanpräparate bzw. ihrer Lösungen, die Verwendung zersetzter und damit schwer toxisch wirkender Präparate und ähnliche technische Fehler zu Salvarsanschäden führen können, steht außer Zweifel. Solche Vorkommnisse sind aber nach allem doch glücklicherweise als sehr selten zu bezeichnen.

Es wird im einzelnen Fall schwierig, in manchen Fällen sogar unmöglich sein, eine Einordnung des betreffenden Falles in eine dieser hier aufgestellten Gruppe vorzunehmen, selbst unter Heranziehung der autopsischen Befunde, zumal in zahlreichen Fällen wohl sicher auch eine Kombination der bei den einzelnen Gruppen angeführten Wirkungen vorliegt. Unter Berücksichtigung der verschiedenen in Frage kommenden Faktoren wird man in vielen Fällen aber doch zu einer Klärung kommen können.

Die Einordnung meiner eigenen Fälle in die aufgestellten Gruppen möchte ich nach den vorliegenden Befunden folgendermaßen vornehmen: Der erste Fall ist histologisch durch die Befunde einer akuten Entzündung gekennzeichnet, wie sie bei allergisch-hyperergischen Reaktionen vorkommen. Auch die klinischen Symptome sind im Sinne einer allergischen Reaktion zu verwerten. Wenn man berücksichtigt, daß Anhaltspunkte

für das Vorliegen einer Parallergie oder einer Arzneimittelallergie nicht vorhanden sind, liegt es deshalb nahe, diesen Fall in unsere erste Gruppe einzuordnen. Beim zweiten Fall ist die Annahme einer *Herxheimer*-Reaktion weniger wahrscheinlich, da man sich schwer vorstellen kann, daß es ausgerechnet nach der letzten Injektion der dritten Salvarsankur zu einem besonders starken Zerfall von Spirochäten und einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen die freiwerdenden Endotoxine gekommen ist. Auch für eine Arzneimittelallergie bestehen keine Anhaltspunkte. Das Wahrscheinlichste ist, daß dieser zweite Fall zu unserer Gruppe II c gehört. Vielleicht hat sich gegen das Ende der dritten Kur unter dem Einfluß des Salvarsans und seiner Wirkung auf die Grundkrankheit und unter Beeinflussung durch die autoptisch festgestellte katarrhalische Tracheobronchitis eine Änderung der Blut- und Gewebeskolloide entwickelt, auf Grund derer die letzte, verhältnismäßig hoch dosierte Salvarsaninjektion eine besonders toxische Wirkung entfalten konnte. Die bei dem dritten Fall nach allen Injektionen der letzten (zweiten) Salvarsankur aufgetretenen Überempfindlichkeitserscheinungen legen von vornherein die Annahme einer Arzneimittelallergie nahe. Da nach dem Sektionsbefund außerdem eine infektiöse Erkrankung angenommen werden kann, wird man für diesen dritten Fall eine unspezifische Pathergie, und zwar entweder eine Parallergie oder eine Arzneimittelallergie annehmen dürfen und somit den Fall in unsere Gruppe II a oder b einordnen. Der vierte Fall gehört nach Lage der Dinge wohl sicher zur Gruppe II c.

Mit der Einordnung einzelner Fälle von Salvarsanschädigungen des Zentralnervensystems in das oben aufgestellte System soll nun nicht der Standpunkt vertreten werden, daß bei jedem Fall nur die Wirkung eines einzigen Faktors die krankhaften Symptome auslöst. Die in den einzelnen Gruppen des Systems aufgeführten ätiologischen Momente wirken sicher oft zusammen. Die obigen Betrachtungen haben aber gezeigt, daß es häufig doch möglich und im Hinblick auf die einschlagende Therapie notwendig sein wird, eine Wirkung als die wichtigste und ausschlaggebende zu erkennen, neben denen die unterstützenden Hilfsfaktoren an Bedeutung zurücktreten. So soll die aufgestellte Einteilung kein starrer Schematismus sein, sondern einen Versuch darstellen, die für die verschiedenen Formen von Salvarsanschädigungen jeweils wichtigsten pathogenetischen Faktoren in einer übersichtlichen Form zu ordnen.

Ferner wollte ich mit den obigen Darlegungen die Feststellung unterstreichen, daß es unter den Salvarsanschädigungen auch Formen gibt, denen einwandfreie entzündliche Prozesse zugrunde liegen. Ich betone das deshalb, weil in einer Reihe von Arbeiten über diesen Gegenstand die degenerativen Veränderungen zu sehr in den Vordergrund gestellt wurden. Daß es sich bei vielen Salvarsanschädigungen um Salvarsantoxikosen mit überwiegend oder ausschließlich degenerativen Prozessen

handelt, steht außer Zweifel. Aber es sind in der Literatur auch Fälle bekannt geworden, die ebenso sicher den Stempel eines entzündlichen Krankheitsprozesses tragen (*Oseki, Jakob, Mingazzini* u. a.). Wahrscheinlich gehört hierzu auch unser dritter und ganz sicher unser erster Fall, der zeigt, daß es unter den Salvarsanschädigungen auch allergische Reaktionen mit hyperergischen Entzündungsprozessen gibt. Bei diesen Formen sind deshalb die üblichen Bezeichnungen wie Salvarsantoxikose mit *Purpura cerebri* oder *Encephalomalacie* oder *Encephalopathie* zu wenig charakteristisch für die Art des Krankheitsprozesses. Zur Kennzeichnung der Natur dieser pathologischen Reaktionen werden wir zweckmäßigerweise die Bezeichnung *Encephalitis haemorrhagica* wählen.

Zusammenfassung.

1. Es werden 4 Fälle von Salvarsanschädigungen des Zentralnervensystems beschrieben, die zum Teil durch eigenartige histologische Befunde ausgezeichnet waren. Neben den bekannten und oft beschriebenen degenerativen Veränderungen fanden sich auch schwere entzündliche Prozesse, in einem Fall vom Charakter einer akuten, hyperergischen Entzündung.

2. An Hand der eigenen und der bisher veröffentlichten Fälle und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der einschlägigen Tierversuche werden die Probleme der Pathogenese der Salvarsanschädigungen, im besonderen die des Zentralnervensystems, besprochen.

Die Pathogenese der durch Salvarsaninjektionen gelegentlich ausgelösten krankhaften Reaktionen ist nicht einheitlich. In seltenen Fällen haben die Injektionen zersetzter Präparate mit giftigen Oxydationsprodukten, bakterielle Verunreinigung des injizierten Mittels oder eine zu hohe Dosierung zu schweren Zwischenfällen bei der therapeutischen Anwendung des Salvarsans geführt. Abgesehen von diesen durch technische Fehler verursachten, sehr seltenen Ereignissen ist die überwiegende Mehrzahl der Salvarsanschädigungen Ausdruck und Folge einer krankhaften Reizbarkeit, einer Pathergie. Es kann sich dabei um verschiedene Formen handeln, um eine spezifische Pathergie, d. h. um eine Allergie i. e. S. oder um eine unspezifische Pathergie, bei der zwei Unterformen zu unterscheiden sind, die Parallergie und die Heteroallergie (Pathergie i. e. S.).

Zu diesen verschiedenen Formen der Pathergie gehört also die *Herzheimersche* Reaktion, die Arzneimittelallergie gegen Salvarsan, parallele Reaktionen bei interkurrenten Infektionskrankheiten im Verlauf von Salvarsankuren und die erhöhte Giftempfindlichkeit gegenüber Salvarsan bei Störungen des normalen Zustandes der Blut- und Gewebekolloide, wie sie bei Erkrankungen der Niere und der Leber, während der Gravidität usw. vorkommen können. In vielen Fällen liegt wohl eine Kombination der eben genannten Einzelwirkungen vor.

3. In einem der eigenen Fälle lag in erster Linie eine *Herzheimersche* Reaktion am Zentralnervensystem, in einem zweiten wahrscheinlich eine Arzneimittelallergie, vielleicht in Verbindung mit einer parallergischen, Reaktion bei einer neben der Lues bestehenden Infektionskrankheit, und in den beiden letzten Fällen eine erhöhte Salvarsangiftempfindlichkeit bei Störung des normalen Kolloidgleichgewichtes vor.

Literaturverzeichnis.

- Almkvist, J.*: Münch. med. Wschr. 1911 II, 1809. — *Alwens*: Arch. exper. Path. 72, 177 (1913). — *Aschoff, L.*: Verh. dtsch. path. Ges. 1913, 160. — *Assmann, H.*: Berl. klin. Wschr. 1912 II, 2346, 2414. — *Chiari, H.*: Verh. dtsch. path. Ges. 1933, 155. — *Dietrich, A.*: Z. Neur. 68, 351 (1921). — *Doinikow, B.*: Münch. med. Wschr. 1913 I, 796. — *Fischer, B.*: Münch. med. Wschr. 1911 II, 1803. — *Freundlich, H., R. Stern u. H. Zocher*: Biochem. Z. 138, 307 (1923). — *Hansen, K.*: Die exogenen Allergene (Antigene) und Arzneimittelallergien. Allergie, herausgeg. von W. Berger u. K. Hansen. Leipzig 1940. — *Herff, v.*: Die klinische Bedeutung der Arzneimittel als Antigene. Leipzig 1937; zit. nach K. Hansen, s. d. — *Jaffé*: Zit. nach Kerl. — *Jakob, A.*: Z. Neur. 19, 189 (1913). — *Kannengießer*: Münch. med. Wschr. 1911 II, 1806. — *Kerl, W.*: Schädigungen durch Salvarsan. *Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 18. Berlin 1928. — *Kritschewsky, J. L.*: Biochem. Z. 126, 11 (1921). — Arch. f. Dermat. 144, 32, 46 (1923). — *Kritschewsky, J. L. u. K. A. Friede*: Arch. f. Dermat. 144, 60 (1923). — *Loewy, A. u. W. Wechselmann*: Berl. klin. Wschr. 1913 II, 1342. — *Luithlen, F.*: Z. exper. Path. u. Ther. 13, 495 (1913). — *Marschalko, Th. u. D. Veszpremi*: Dtsch. med. Wschr. 1912 I, 1222. — *Mingazzini, G.*: Dtsch. Z. Nervenklin. 104, 1 (1928). — *Moro, E. u. W. Keller*: Klin. Wschr. 1935 I, 1. — *Newmark, L.*: Amer. J. med. Sci. 6 (1912); zit. nach Oseki. — *Nonne, M.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 94, 158 (1926). — *Oseki, M.*: Arb. neur. Inst. Wien 25, 269 (1924). — *Petri, E.*: Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen. *Henke-Lubarschs Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 10. Berlin 1930. — *Pötzl, O. u. A. Schüler*: Z. Neur. 3, 139 (1910). — *Pollak, E. u. G. Riehl*: Jb. Psychiatr. 47, 99 (1930). — *Putschar, W.*: Virchows Arch. 265, 403 (1927). — *Ricker, G. u. W. Knappe*: Med. Klin. 1912, Nr 31, 1275. — *Rössle, R.*: Klin. Wschr. 1933 I, 574. — *Socin, Ch.*: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 1916, 1569. — *Staemmler, M.*: Med. Welt 1929, Nr 8, 269. — *Wechselmann, W. u. M. Bielschowsky*: Dermat. Wschr. 1919 I, 69, 763. — *Weigeldt, W.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 84, 121 (1925).