

(Aus dem anatomisch-histologischen Laboratorium des Bechterewinstituts für Hirnforschung [Leningrad].)

Zur Frage des Salvarsantodes.

Von

L. Pines und J. Prigonikow.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Januar 1930.)

Der Kampf um das Salvarsan hat heutzutage nicht die so heftigen Formen wie ehemals. Doch finden auch heute die Salvarsanschäden des Nervensystems noch eine verschiedene Beurteilung. Während die einen in ihnen schwere Vergiftungserscheinungen erblicken infolge cumulativer Wirkung des Arsen oder Umsetzung des Salvarsans, sehen die anderen darin den Ausdruck einer besonderen Überempfindlichkeit, sei es im Sinne einer Anaphylaxie oder Idiosynkrosie, deren weiterer Grund nicht bekannt ist. Dann werden die Veränderungen beim Salvarsantod als luisch gedeutet und Prozesse, die mit der Syphilis in Zusammenhang zu bringen seien an den schweren Erscheinungen beschuldigt, nämlich das sog. Neurorezidiv oder die *Herxheimersche Reaktion*, wobei dem Salvarsan ein provokatorischer Einfluß auf die vorher als bestehend angenommene Hirnlues zukommt; bei der *Herxheimerschen Reaktion* handelt es sich um lokale Überempfindlichkeit syphilischer Herde infolge des Freiwerdens von Endotoxinen aus den durch das Salvarsan abgetöteten Spirochäten, also um eine durch rapiden Spirochätenzerfall bedingte Intoxikation.

Schließlich wird von manchen an den Vergiftungserscheinungen eine Insuffizienz der Ausscheidungsorgane oder der Organe, in denen das Arsen abgelagert und unschädlich gemacht wird (Niere, Leber usw.), beschuldigt.

Die außerordentliche praktische Bedeutung, welche die Salvarsanbehandlung erlangt hat, läßt auch die Aufklärung der Bedingungen, unter denen der Salvarsanhirntod eintritt, als praktisch wertvoll erscheinen. Da wir aber noch davon entfernt sind, diese Bedingungen zu übersehen, so ist darum ein Studium weiterer Fälle sicherlich angezeigt. Wir erlauben uns darum einen uns zur Beobachtung gelangten Fall hier zu schildern.

Anamnesis vitae et morbi. D. D., 41 Jahre alter Arbeiter. Vater ist an Tuberkulose gestorben, 72jährige Mutter leidet an Carcinoma mammae. 4 Schwestern leben und sind gesund. Raucher. Braucht viel Alkohol. Ist verheiratet, hat 4 gesunde Kinder: 16-, 14-, 12- und 6jährig.

1914 infizierte er sich luetisch: Ulcus durum, nachher Hautausschlag. Während 1914, 1915, 1916 wurde er von einem Arzte behandelt, wobei er 95 Hydrargyrum-injektionen bekam. Hatte sonst keine weiteren Klagen.

Im Dezember 1927 wurde er während der allgemeinen Dispensärisation der Arbeiter an den Eisenbahnwerken von einer Ärztekommision untersucht, wobei folgender Status entnommen wurde:

Status. Wuchs 161 cm. Gewicht 58 Kilo. Brustumfang beim Einatmen 86, in der Pause 83 cm. Rachitischer Brustkorb; Index 29,9. Spirometrie 5500. Dynamometrie: rechts 35, links 30. Schleimhäute und Haut blaß. Muskulatur schwach entwickelt. Knochensystem normal. Zähne cariös. Zunge etwas belegt. Abschwächung der Atmung oberhalb der Schultern. Blutdruck 125—90. Puls 82.

Trägt Lichtreaktion der Pupillen. Lebhafte Conjunctivalreflexe. Tremor der Lider und der ausgestreckten Finger. Muskelwulst. Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits schwach ausgeprägt.

Klagen über Stuhlderung. Reizbarkeit. Schlaf mäßig.

Blut: Hämoglobin 70%; Färbeindex 0,8; Erythrocytenzahl 4 100 000; Leukozyten 6800; leukozytäre Formel: Neutrophile 70%, Lymphocyten 25%, Monozyten 3%, Eosinophile 2%. Da noch außerdem bei der serologischen Blutuntersuchung eine stark positive Wassermann- und Sachs-Georgireaktion (+ + +) festgestellt wurden, so wurde eine spezifische Kur eingeleitet.

Vom 16. Dezember 1927 bis zum 20. Februar 1928 erhielt Patient 11 Injektionen einer 10%igen Hydrarg.-Salicyl.-Lösung, also jede 6 Tage eine Injektion. Außerdem bekam Patient am 4. Januar eine intravenöse Einspritzung von 0,3 Neosalvarsan, am 27. Januar von 0,45 Neosalvarsan, am 22. Februar von 0,6 Neosalvarsan.

Schon nach der zweiten Injektion fühlte sich Patient etwas unwohl, erholte sich aber bald. Nach der dritten Neosalvarsaneinspritzung aber bekam Patient Kopfschmerzen, die nicht nachlassen wollten, sein Zustand verschlimmerte sich. Es traten cerebrale Symptome auf. So bekam er am nächsten Tag einen epileptiformen Anfall mit Bewußtseinsverlust. Patient wurde benommen. Am 24. 12. wurde Patient ins Krankenhaus eingeliefert.

Status praesens am 24. 2. 1928. Patient ist bewußtlos. Antwortet nicht auf Fragen. Anisokorie. Pupillenreaktion auf Licht erhalten. Conjunctival- und Cornealreflexe beiderseits auslösbar.

Unwillkürliche, zuckungsartige Bewegungen der linken Extremitäten: Beugung der Hand und des Fußes. Tonus der oberen und unteren Extremitäten leicht erhöht. Parese der rechten unteren Extremität. Babinski und Oppenheim beiderseits positiv. Nackenstarre. Kernig links positiv.

Herzgrenzen normal, Herzton rein. Leberrand vom 6. Intercostalraum durchfühlbar. Urin angehalten: Harnblase voll. Unwillkürlicher Stuhlabgang. Blutdruck 130—65° (an der Radialarterie gemessen). Temp. 37,8°.

Harn: Spezifisches Gewicht 1,019; saure Reaktion; Eiweiß 0,33%; kein Zucker; 5—8—10 Erythrocyten im Gesichtsfeld; 1—2—3 Leukocyten; 3—4 hyaline Zylinder; Oxalate in kleiner Menge.

In den nächsten Tagen stieg die Temperatur bis auf 38,8°. Der Allgemeinzustand verschlimmerte sich.

28. 2. Anisokorie: d > s. Pupillenreaktion auf Licht (?). Keine Cornealreflexe auslösbar. Nystagmusartige Augenzuckungen. Strabismus divergens: Das linke Auge weicht nach außen ab. Nackenstarre. Kernig beiderseits. Bauch-

deckenreflexe nicht auszulösen. Parese der rechten oberen Extremität; Tonus erhöht; Reflexe abgeschwächt. Paraparesis inferior; Patellar- und Achillessehnenreflexe abs. (?); Babinski beiderseits positiv. Harnverhaltung.

29. 2. Die Bewußtlosigkeit hält an. Unter allgemeiner Verschlimmerung des Zustandes tritt um 3 Uhr 10 Minuten Nachmittags Exitus ein.

Klinische Diagnose: Meningoencephalitis acuta postsalvarsanica (haemorrhagica ?).

Aus dem Sektionsprotokoll des Gehirns. Die harte Hirnhaut ist gespannt, durchscheinend; die Innenfläche ist trocken, glänzend. Die weiche Hirnhaut hyperämisch; an der Basalfläche nur stellenweise verdickt, milchig getrübt und undurchsichtig, sonst aber zart.

Die Gehirnsubstanz ödematos, matschig; die Gefäße stark gefüllt. Die Windungen sind aber nicht abgeflacht, noch sind die Furchen verstrichen. Die Basalarterie und ihre Verzweigungen sind zartwandig. Auch sonst weisen die Oberflächengefäße keine Verdickungen oder atherosklerotische Veränderungen auf. Die Plexus chorioidei sind blutreich.

Das Gehirn wurde in Horizontalschnitte zerlegt. Dabei erweist sich das Marklager feucht-glänzend und es treten zahlreiche Blutpunkte hervor, die sich nicht abspülen lassen; es handelt sich um zahlreiche punktförmige Blutungen, Petechien. Diese Petechien sind ziemlich symmetrisch in beiden Hemisphären angeordnet, und zwar im Thalamus opticus, Striatum und innerer Kapsel, wobei die mehr nach außen (lateral) gelagerten Teile weniger betroffen sind. Dagegen sind die in der Nähe der Ventrikel gelagerten Teile mehr ergriffen. Besonders sind die Petechien im Balken gedrängt; im Mittelstück finden sich hier größere hämorrhagische Herde. Auch lässt sich eine hämorrhagische Durchsetzung des hinteren Drittels der inneren Kapsel feststellen; es findet sich hier ein Herd von 0,75 cm Durchmesser. Weniger zahlreich sind die Petechien nach außen von der Einstrahlungsstelle des Balkens; die Markstrahlen der Konvexität sind völlig frei. Nach hinten nehmen die Petechien besonders in der Umgebung der Ventrikel zu; Petechien und kleine Blutungen finden sich auch im anliegenden Hemisphärenmark. Das Splenium corporis callosi ist ziemlich frei. Besonders auffällig ist eine starke hämorrhagische Durchsetzung der Außenwand der Ventrikel, und zwar am Übergang des Seitenventrikels in das Hinterhorn; sonst ist das Mark im Scheitel- und Hinterhauptslappen ziemlich frei, die Blutungen konzentrieren sich fast ausschließlich in der Ventrikelwand.

Außerhalb des Großhirns sind Petechien noch besonders im Pons speziell Tegmentum pontis beachtenswert.

Sämtliche Hämorragien scheinen per diapedesin entstanden zu sein; nirgends ist eine Berstung oder Zerreißung der Gefäßwand zu konstatieren. Auch die größeren hämorrhagischen Herde zeigen sich beim näheren Zusehen aus kleineren, dicht gedrängten Petechien zusammengesetzt.

Sonst ist das Großhirn, ebenso wie die basalen Teile und das Kleinhirn, mit Ausnahme einer ziemlich starken feuchten Durchtränkung und Hyperämie, intakt. Keine Erweichungsherde.

Mikroskopische Untersuchung. Bei der mikroskopischen Untersuchung lassen sich vielfach multiple Blutungen um die Gefäße feststellen. An Stelle der größeren Blutungen ist auch das Gewebe vielfach erweicht. Meistens sieht man in der Mitte des hämorrhagischen Herdes ein Gefäß, in der Regel eine Capillare oder ein Gefäß von präcapillarem Typus. In den typischen Fällen handelt es sich um Ringblutungen, die nach außen eine scharfe Grenze aufweisen (Abb. 1). Bei den kleinsten Blutungen sind die roten Blutkörperchen nur im perivasculären Lymphraum angesammelt. Bei den größeren Hämorragien erstreckt sich die Blutung außerhalb der Lymphscheide verschieden weit an verschiedenen Stellen, oft auch unregel-

mäßig um das zentral liegende Gefäß. Die extravasierten roten Blutkörperchen zeigen gewöhnlich keine Zerfallserscheinungen. Man sieht meistens im Zentrum der Blutung noch die Gefäßwand. Wir finden vielfach Endothelschädigungen, Anschwellung und Aufquellung der Endothelzellen, Kernzerbröckelung bis zur Verklumpung und Nekrotisation der Gefäßwand. Es kommen auch hyaline Thromben in den Präcapillaren vor. Möglicherweise dürfen wir die hyalinen Thromben als Anzeichen der Gefäßschädigung betrachten. Somit bildet der hyaline Ppropf in einem endothelgeschädigten Gefäß vielfach den Mittelpunkt der Blutung. An solchen Stellen ist das Nervengewebe um das obliterierte Gefäß aufgequollen, koaguliert, kernlos, oder es weist auch dunkle karyorrhexische Kerne auf, schollig zerfallen; ihre Struktur ist zugrunde gegangen und es ist manchmal eine reaktive



Abb. 1. Ringblutung. Hämatoxylin-Eosin. Hyalin thrombosiertes Gefäßchen, nekrotische perivasculäre Zone, Ringblutung herum. Mikrophotogr.

Zellvermehrung am Rand zu konstatieren. So legt sich um das Gefäßchen ein ödematischer, fibrinös durchtränkter, krümelig aufgequollener, blutkörperchenfreier Hof, der vereinzelt auch Leukocyten und einkernige Zellen aufweist; also es handelt sich um eine Zone nekrotischen Hirngewebes, um eine Koagulationsnekrose. Erst dann folgt ein Ring dicht gelagerten roter Blutkörperchen. Außer Erythrocyten finden sich ganz vereinzelt Monocyten und meistens aber sehr spärlich polynukleäre Leukocyten, sowohl in der perivaskulären Lymphscheide als zwischen dem in das Gewebe herausgetretenen roten Blutkörperchen; doch nirgends sind dieselben so reichlich, daß man von einer eitrigen Infiltration sprechen darf.

Die Gefäßschädigung findet sich in den von Blutung freien ebenso wie in den von Blutung durchsetzten Teilen. Sie besteht in Aufquellung und Nekrose von Endothelzellen der Präcapillaren und anderer Gefäße, ferner in perivaskulärer Zellanhäufung und endlich in hyalinen Thromben, die oft das Gefäß eine Strecke verstopfen; manchmal lassen sich an den Thromben die für dieselben charakteristischen Befunde wie Schichtungen, Riffelbildungen, Anlagerungen jüngerer Gerinnselformationen an ältere rote Einschlüsse in Fibringerinnseln feststellen.

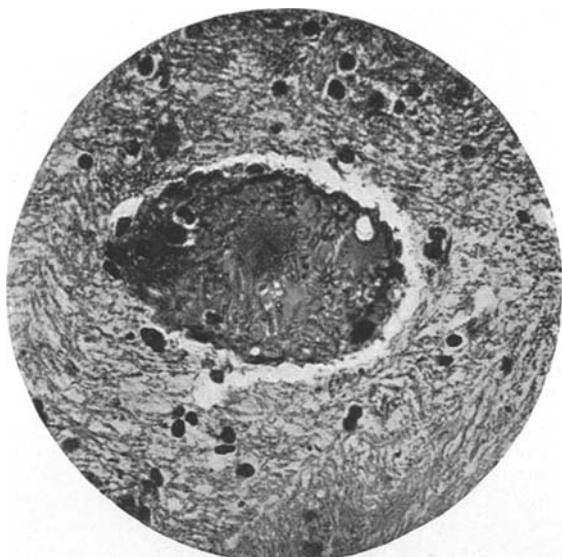


Abb. 2. Hyaliner Gefäßthromb. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößer. 400.
Mikrophotogr. Ob. Apochrom Leitz 4 mm. Oc. 0 Gugens.

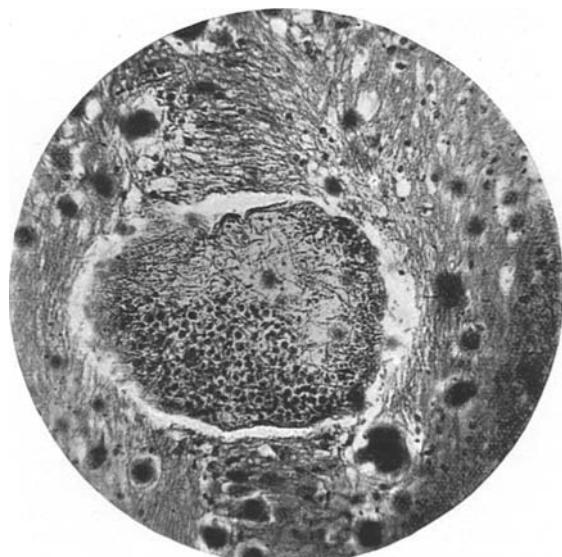


Abb. 3. Leukocytenthromb. in Pons. Hämatoxylin-Eosin. Mikrophotogr. Vergrößer. 400
Ob. Apochrom Leitz 4 mm. Oc. 0 Gugens.

Die Gefäßchen, um die sich die Blutungen bilden, haben wohl den Typus der Präcapillaren; sie lösen sich in feinere Ästchen auf. Bei ihrem Verschluß werden noch die Ästchen ausgeschaltet, so daß eine Störung sich im weiteren Umkreis geltend machen kann. Die Gefäßthromben finden sich vielfach auch in den von den Blutungen verschonten Partien; speziell ließ sich dies im Pons und auch im Thalamus beobachten. Dabei handelt es sich sowohl um volle Gefäßverstopfung, wie auch nur um Wandthrombose (Abb. 2). Am häufigsten gelangen hyaline Thromben zur Beobachtung; doch manchmal sind auch weiße Leukocytenthromben speziell im Pons festzustellen (Abb. 3). Dabei sieht man ein dichtes Filzwerk feiner Fibrinfäden das Gefäß verschließen und darin die körperlichen Bestandteile, vor allem Leukocyten, aber auch rote Blutkörperchen, abgelagert.

Die Gefäße, Arterien wie Venen, sind überall sehr stark gefüllt. Das Blut zeigt oft Schichtung, Scheidung von Plasma und Blutkörperchen, kleine Anhäufungen von Leukocyten. Gelegentlich findet man kleine Gefäße lediglich mit Plasma gefüllt, Blut in der Gefäßscheide, auch außerhalb der Adventitia. In der Adventitia sieht man stellenweise eine recht mäßige Vermehrung der Kerne. Veränderungen arteriitischer und endarteriitischer Art, wie sie für Lues charakteristisch sind, fehlen gänzlich.

Die typischen Ringblutungen sind relativ spärlich. Sie soll bewirkt sein durch ein Abdrängen der roten Blutkörperchen von dem Gefäß infolge eines nachfolgenden Exsudatstromes. Dieser veranlaßt eine Quellung des Gewebes, der Nervenfasern und tiefgreifende Schädigung bis zur Nekrose infolge der toxischen Wirkung des Exsudates; wir bekommen auf diese Weise den Hof mit Aufquellung der Gewebs-elemente (Glia wie Achsenzylinder), die teils schollig zerfallen, teils zusammengeflossen und von geronnenen Massen durchtränkt erscheinen; teils sind noch einzelne Kerne erkennbar, meist aber fällt die Kernlosigkeit auf. Wir haben also nach außen vom endothelbeschädigten Gefäß und innerhalb des Erythrocyten-walles eine amorphe, nach *van Gieson* blaß gefärbte, fast strukturlose Masse, die einzelne mehr oder weniger gut gefärbte Glia oder Gefäßwandkerne enthält. Blutkörperchen können im Zentrum völlig fehlen, dagegen finden sich hier, wenn das Zentrum relativ groß ist, ziemlich zahlreich bald besser, bald schlechter erhaltene Markfasern. Die Blutaustritte sind offenbar verschiedenen Alters; man findet nicht selten solche mit abgeblaßten, undeutlich begrenzten Erythrocyten. Außer den Ringblutungen finden sich häufig einfache Blutaustritte. Ringblutungen sind nach *Dietrich* ein späteres Bild der Diapedesisblutung, ein abgeschlossener Zustand, zu dem sich auch bald reaktive Vorgänge besonders an der Grenze von Blutung und Innenhof gesellen. Andererseits hat *Gröndahl* den Innenhof der Blutungen bei Fettembolie als eine primäre Gewebsnekrose angesehen, als einen Infarkt durch den abschließenden Fettropfen, woran sich erst die Blutung aus den umgebenden Gefäßchen anschließt.

Außer den Ringblutungen finden sich einfache Blutaustritte in den *Virchow-Robinschen* Raum, innerhalb der Gefäßwand, in die perivasculären Lymphräume, solide Kugelblutungen; die Blutung kann sektorenartig und überhaupt von unregelmäßiger Form sein. Die Form dieser zumeist sich kombinierenden Blutungen dürfte von dem Zusammenwirken einzelner örtlicher und allgemeiner Bedingungen abhängen. Am Markscheidenpräparat treten diese Bezirke vielfach als helle Flecke auf; dieses schon lange festgestellte Versagen der Markscheidenfärbung erscheint eigentlich. Zwar enthalten diese Bezirke vielfach variköse und im Zerfall begrißene Markfasern; doch ist der Myelinzerfall nicht soweit fortgeschritten, könnte auch in so kurzer Zeit nicht zum völligen Verlust des Markes geführt haben. Im *van Gieson*-präparat sieht man vielfach ein gelockertes, wabiges Gewebe mit gut erhaltenen Gliakernen und bereits beginnender Körnchenzellbildung. Nebst diesen ödematösen Herden mit beginnender Nekrose finden sich auch Herde, in denen vor

allem starke Quellungserscheinungen an den Gewebelementen geltend machen, während die Lückenbildung zurücktritt.

Es geht aus dieser Darstellung genügend hervor, daß nicht alle flohstichähnlichen Blutungen den Bau der Ringblutungen haben müssen. Interessant ist, daß wenn man eine Ringblutung an einer Serie verfolgt, so treten alsdann die Blutkörperchen, die sonst durch den Innenhof von der Gefäßwand abgedrängt erscheinen, an das Gefäß heran und umschließen es so innig, daß der Eindruck der Diapedese sich überzeugend darstellt.

Wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, handelt es sich hier um Stase, hyaline Thrombose und Diapedesisblutungen im Bereich der geschädigten kleinsten präcapillaren Gefäße und der Capillaren selbst ohne alle Merkmale der Entzündung. Die Ringblutung allein gehört noch nicht zum Begriffe der Entzündung, wie es auch *Dietrich* betont. Sie kommt vor bei entzündlichen wie nichtentzündlichen Hirnerkrankungen aus verschiedenen Anlässen. Dabei führt die örtliche Gefäßschädigung zur Bildung eines hyalinen Ppropfes, eines nekrotischen Hofs um das Gefäß. Um diesen Hof legt sich die Blutung, die aus den angrenzenden Gefäßabschnitten durch Diapedese im Zustand der Stase bzw. Prästase erfolgt. Gefäßschädigung und Hofbildung können auch ohne Blutung auftreten. Das Alter einer Blutung wäre nicht in der Ringbildung zum Ausdruck gekommen, sondern in der reaktiven Randzone am Hof erkennbar.

Epikrise.

Es handelt sich um einen 41 Jahre alten Arbeiter, Alkoholiker, der vor 14 Jahren sich luetisch infizierte, damals 3 Schmierkuren durchgemacht hat und seitdem sonst keine weiteren Klagen hatte. Bei dieser etwas schwächlichen und anämischen Person wurde während einer zufälligen Ärzteuntersuchung nebst einer etwa trügen Pupillenreaktion eine stark positive *Wassermann* und *Sachs-Georgi*-Reaktion im Blute festgestellt. Infolgedessen wurde auch eine regelrechte spezifische Kur eingeleitet. Diesmal bekam Patient nebst Quecksilberinjektionen intravenöse Einspritzungen von Neosalvarsan: am 4. Januar bekam er 0,3, am 27. Januar 0,45, am 22. Februar 0,6 Neosalvarsan. Innerhalb 2 Tagen nach der letzten Injektion entwickelte sich ein schwerer Allgemeinzustand mit epileptiformen Anfällen, Bewußtseinverlust und cerebralen Symptomen. Am 7. Tag nach der Injektion trat unter dem Bilde einer akuten Meningoencephalitis Exitus ein.

Makroskopisch wurde bei der Sektion nebst einer mehr oder weniger hochgradigen ödematösen Durchtränkung der Hirnsubstanz vor allem das Vorhandensein zahlreicher kleinsten, flohstichähnlicher Blutungen festgestellt, deren Prädilektionsstelle in erster Linie der Balken, dann die weiße Substanz der Hemisphären besonders in der Nähe der Ventrikeln und das Centrum semiovale, ebenso wie die innere Kapsel, die Großhirnganglien und die Brücke, während die graue Rindensubstanz frei bleibt. Bei besonderer Dichte und großer Zahl der kleinen Blutungen kommt das Bild der roten Erweichung zustande, deren Charakteristikum im Gegensatz zu den großen Blutungen infolge Berstung eines Gefäßes die Konfluenz zahlloser gleichzeitig oder annähernd gleichzeitig entstandener kleinsten Blutungen ist. Es besteht eine ziemliche Symmetrie.

Mikroskopisch ließen sich Stase und Thrombose der Gefäße feststellen und vielfach Ringblutungen. Es handelt sich um örtliche Gefäßwandschädigungen, die zur Thrombose und nachträglicher Diapedese von Blutkörperchen führen. Es fehlen die Erscheinungen, die wir für die syphilitische Entzündung des Gehirns als charakteristisch ansehen, wie stärkere plasmacelluläre Infiltrate um die größeren Arterien, Endarteritis usw. Das Bild dieses durch Salvarsan geschädigten Gehirnes könnte eigentlich nicht unter die Entzündungen der Hirnsubstanz im engeren Sinne einverlebt werden; die Bezeichnung „Salvarsanencephalitis“ würde man hier zugunsten des rein morphologischen Ausdruckes „*Purpura cerebri*“ fallen lassen.

Das mikroskopische Bild der „hämorrhagischen Salvarsanencephalitis“ unterscheidet sich hier nicht grundsätzlich von dem, wie man es bei den mannigfachsten physikalischen und toxisch-chemischen Schädigungen des Gehirns vielfach antreffen kann. Die *Purpura cerebri*, im besonderen die Ringblutung, kommt durchaus nicht allein bei der Salvarsanschädigung des Gehirns, sondern auch bei den mannigfachsten anderen Schädigungen, wie z. B. bei Sepsis, Influenza, Vergiftung mit Kampfgas, Phosgen (*Ricker*) und Kohlenoxydgas, bei Fettembolie (*Gröndahl*) und einfacher Gehirnerschütterung (*Ricker*). Die Frage der entzündlichen und nicht entzündlichen Grundlage der Ringblutungen hat bisher viel zu sehr die Erörterung beherrscht (*Oeller*). Was die Bedingungen, die bei Zustandekommen der Blutungen wirken, so waren hier bis zuletzt die Untersuchungen von *M. Schmidt* grundlegend. Er führte alle diese Blutungen auf Diapedese aus einer geschädigten Capillare, mit einem Abdrängen der roten Blutkörperchen von dem Gefäß infolge eines nachfolgenden Exsudatstromes zurück. Erklärungsversuche sind auch von *Ricker*, neuerdings von *Kirschbaum* und namentlich von *Dietrich* gegeben worden. *Dietrich* und *Kirschbaum* kommen vielmehr zur Ansicht, daß man es mit dem Bilde anämischer Infarkte zu tun habe. Nach *Dietrich* handelt es sich um ein Zusammenwirken örtlicher Gefäßschädigung und örtlicher oder allgemeiner Gefäßschädigung, die Stase und Diapedese verursachen und damit zum Bilde der Ringblutungen führen. Den Mittelpunkt der Blutung bildet der hyaline Ppropf, die Endothelschwellung bis zur völligen Nekrose. Im Bereiche der geschädigten Stelle des präcapillaren Gefäßes führt Aufquellung, Exsudation und Gewebsnekrose zur Bildung des Hofes, der je nach der Ausdehnung ringförmig oder sektorähnlich sein kann. Um diesen Hof legt sich die Blutung, die aus den angrenzenden Abschnitten des gleichen Gefäßes durch Diapedese im Zustand der Stase oder Prästase erfolgt. Somit haben wir es nach dieser Auffassung mit einer Art von anämischen Infarkt zu tun. Bei allgemeinen toxischen, infektiös-toxischen Erkrankungen, sowie bei örtlichen Gehirnveränderungen wirken vielfach Bedingungen zusammen, aus denen eine örtliche Gefäßschädigung und allgemeine oder örtliche Kreislaufstörung

(Stauungszustände, vasomotorische Einflüsse) hervorgehen und die bei all diesen verschiedenen Anlässen das Bild der Ringblutungen hervor-gehen lassen. Daß „Purpura cerebri“ oder nach allgemeiner Bezeichnung die „hämorrhagische Encephalitis“ als anatomische Grundlage unglück-licher Todesfälle nach Salvarsaneinspritzung gelten kann, dies wurde bald nach Einführung des Mittels festgelegt; *B. Fischer, Kannengießer, Almkvist*, die gleichzeitig an verschiedenen Orten die ersten einschlägigen Fälle beobachtet haben, schildern das gleiche mikroskopische Bild, Ringblutungen um capilläre Gefäße; und seitdem wurde dieser Befund in einer ganzen Anzahl von Fällen erhoben.

Wir erlauben uns hier an die Frage der Salvarsanschädigung über-haupt näher zu treten. Faßt man die Literaturberichte zusammen, so ergeben sich verschiedene Veränderungen, die man als Salvarsanschäden zu beobachten bekommt. Zunächst haben wir scheinbar negative Fälle, wo bei der Sektion Ödem und Stauung (*Löwy*), Hyperämie (*Bernadot*) oder Hirnschwellung (*Kerl*) festgestellt wurden. *Fleischmann* hat einen Fall beobachtet, bei dem sich etwa 13 Tage nach der zweiten Salvarsaninjektion ein Bild der Paralysis Landry entwickelt hat, wobei bei der Sektion eine schwere akute Degeneration der Vorder-hornzellen festgestellt wurde; eine solche Parenchymsschädigung ganz akuter Art ohne irgendwelche entzündliche Veränderungen scheint überhaupt für die *Landrysche Paralyse* typisch zu sein und wurde von uns (*Pines* und *Maiman*) in einem Falle beobachtet. *Nonne* hat nach zwei intraspinalen Injektionen von Salvarsan bei einem Luetiker eine Myelitis degenerativer Natur beobachten können. Einige Male wurde nach intravenöser Injektion von Salvarsan eine kombinierte Form von Myelitis beobachtet: entzündliche Prozesse nebst Erweichungsprozessen; die letzteren äußerten sich in anämischen Infarkten und malacisch-nekrotischen Herden, wohl infolge von Gefäßverschluß (*Wolf* und *Mulzer, Newmark, Socin, Oseki*).

Trembur hat einen Fall von Meningitis und Polioencephalitis beob-achtet. *Mingazzini* hat einen Fall von Meningomyelitis haemorrhagica nach endospinaler Stovarsolinjektion beschrieben. *Jakob* hat bei Tabiker endarteriisch-luetische Prozesse nach Salvarsaninjektion beobachtet und meint, es handle sich um Syphilis, welche auf die Salvarsaninjektion reagiere; damit stellt er sich in absoluten Gegensatz zu *Fleischmann* und wohl auch zu *Obermüller*, welche eigentlich in der Arsenschädigung die Ursache des Exitus erblicken. Nach *Wechselmann* und *Bielschowsky* soll eine primäre Nierenschädigung und nicht die Arsenschädigung daran schuld sein; sie deuten den Salvarsantod dahin, daß er durch Stasen und Thrombosen in der Vena magna Galeni bedingt wäre.

Schließlich soll nach den Berichten des Salvarsan-Committee of the British Med. Researches Council ungefähr die Hälfte der Todesfälle nach intravenösen Salvarsaninjektionen auf eine Encephalitis haemor-

hagica zurückzuführen sein. So wurden Fälle von Purpura cerebri außer von *Fischer*, *Kannengießer* und *Almvist* auch von *Löwy*, *Kerl*, *Busse* und *Merian*, *Ceelen*, *Hahn* und *Fahr*, *Hennenberg*, *Klienberger*, *Schmorl*, *Rindfleisch*, *Süssig*, *Wechselmann*, *Dietrich* u. a. beobachtet. Die Folgeerscheinungen von Salvarsanbehandlung sind also verschieden. Wir werden auch die Salvarsanschäden verschieden auffassen müssen, je nachdem es sich um ein schon vorher krankes Nervensystem handelt oder um ein vorher gesundes. Fälle wie die von *Westphal* (Tabes + syphilitische Meningitis), *Hoffmann* (Gumma des Rückenmarkes), *Jakob* (Tabes) bieten an sich schon die Möglichkeit der Entzündung. Es kann dabei zu einer Steigerung des Prozesses oder besser zu einer reaktiven Reizung kommen, die den Tod herbeiführen kann. Dagegen geht es nicht an, in der zweiten Gruppe von Fällen, wo sich vorher keine syphilitischen Manifestationen zeigten, die Veränderungen auf Syphilis zu beziehen, selbst wenn sie einen entzündlichen Charakter tragen oder eine Kombination eines entzündlichen und eines thrombotisch-malacischen Prozesses darstellen; man müßte annehmen, daß die gleiche Noxe, welche den thrombotischen Prozeß bedingt, gleichzeitig auch einen entzündlichen Reiz setzt.

Es wurde auch die Vermutung ausgesprochen, daß durch das Salvarsan eine akute Steigerung der bestehenden Entzündungsvorgänge hervorgerufen und durch diese erst Veränderungen der Endothelien mit nachfolgender Stase und Thrombose erzeugt werden kann. Das Salvarsan führt eben in einem schon vorher entzündlich veränderten Gebiet zu frischen ausgedehnten Stasen und Thrombosen. Als letzte Ursache der Stasen und Thrombosen kommt in Frage die Wirkung eines toxischen Salvarsanderivates auf die Endothelien und auf die Blutbewegung, begünstigt durch die alten entzündlichen Veränderungen oder akute Steigerung des Entzündungsvorganges mit folgender Schädigung der Endothelien, Stase und Thrombose. Doch sprechen die bisher veröffentlichten Sektionsbefunde bei Salvarsanhirntod keineswegs für die Annahme, daß luische Veränderungen hier irgendeine Rolle spielen, was bereits *Bruhns*, *Hahn* u. a. betont haben. Fälle von typischer Salvarsanpurpura mit schweren syphilitischen Hirnveränderungen sind kaum veröffentlicht worden. Doch fand *Jakob* neben den charakteristischen frischen Veränderungen ältere in Form lymphocytärer und plasmacellulärer Infiltrate in den Leptomeningen und um die Gefäße der Hirnrinde und meinte daher, durch das Salvarsan werde eine syphilitische Meningealaffektion, wie sie bei Frühsyphilis als oft vorkommend anzunehmen sei, sensibilisiert. *Jakob* hat eben die Veränderungen als luisch gedeutet und dem Salvarsan nur einen provokatorischen Einfluß auf die schon vorher als bestehend angenommene Hirnlues im Sinne der *Herxheimerschen* Reaktion zugeschrieben. Eine ähnliche Annahme machte *Pinkus*. *Ceelen* fand neben Purpura Rundzellen und Plasmazellinfiltrate und

chronisch-fibröse Leptomeningitis, Veränderungen die als präexistierend und vielleicht als luisch zu erachten seien. In der Tat sind bei Salvarsan-Hirntod ältere histologische Veränderungen der Nervensubstanz oder der weichen Hämäte oft genug gefunden worden; Leptomeningitis chronicā wird in den Sektionsprotokollen des öfteren vermerkt. Doch ist dieser Befund nicht besonders zu verwerten; auch die Befunde von *Jakob* und *Ceelen* scheinen nicht genügend eindeutig zu sein. Was den Fall von *Hoffmann* anbelangt, so handelte es sich um eine tödliche Hemiplegie nach Salvarsaninjektion bei Gumma des Rückenmarkes, wobei der Erweichungsherd seine Entstehung einer Gefäßverstopfung verdankte; das Lumen der Gehirnarterien war durch Intimawucherungen verengt. Also es handelte sich hier nicht um Purpura cerebri. Bei der letzteren kommt schon die *Herxheimersche* Reaktion als auslösendes Moment darum nicht in Betracht, weil in den zur Sektion gekommenen Fällen gewöhnlich keine luetische Veränderungen im Gehirn anzutreffen sind. Will man der Vorstellung *Jakobs* folgen, so muß man gemäß der Definition der *Herxheimerschen* Reaktion als einer eigentümlichen mit Hyperämie und Ödem einhergehenden lokalen Überempfindlichkeitsscheinung syphilitischer Herde, die durch die spezifische Behandlung mit Quecksilberpräparaten oder solchen der Salvarsangruppe ausgelöst wird, annehmen, daß bei syphilitischen Herden im Bereich des Zentralnervensystems und seiner Hämäte in leichteren Fällen Ödem, in schwereren Blutungen auftreten als Ausdruck einer starken örtlichen Reaktion, einer Überempfindlichkeit infolge des Freiwerdens von Endotoxinen aus den durch das Salvarsan abgetöteten Spirochäten. Vor der Salvarsan-ära verstand man unter *Herxheimerscher* Reaktion das innerhalb 24 Stunden nach erstmaliger Quecksilbereinverleibung stärkere Hervortreten syphilitischer Hauteruptionen und zwar vornehmlich der Frühperiode. Ein nach Salvarsan verspätetes Eintreten der *Herxheimerschen* Reaktion muß um so befremdender wirken, als ja Salvarsan weit schneller und energischer spirochätentödend wirken soll und auf Spirochätentod die Reaktion von *Herxheimer* selbst neuerdings zurückgeführt wird. *Hart* ist nicht abgeneigt, die Definition der *Herxheimerschen* Reaktion dahin zu erweitern, daß auch die entzündliche zellige Reaktion und selbst die Bildung spezifischer Granulome infolge erhöhter Wirksamkeit einzelner lebengebliebener Spirochäten nach Salvarsaneinverleibung unter ihr verstanden wird.

Es ergeben sich aus dieser Vorstellung gewisse Beziehungen auch zum Begriff der Neurorezidive. Nach *Ehrlichs* Auffassung handelt es sich bei den Neurorezidiven um übriggebliebene Spirochätennester an ungünstigen Stellen bei Sterilisation des übrigen Organismus; um dies zu beweisen, führt *Ehrlich* den günstigen Einfluß einer erneuten Salvarsan-injektion an. Es kommen auch erfahrungsgemäß in den meisten Fällen die Neurorezidive nicht früher als 6 Wochen nach der Salvarsanzufuhr

zur Beobachtung. Durch die Salvarsanbehandlung ist aber vor allem eine Häufung der Hirnnervenrezidive im Frühstadium eingetreten, nicht im Spätstadium; um dies zu erklären, muß man annehmen, daß ein Locus minoris resistantiae durch das Salvarsan zur Ansiedlung der Spirochäten geschaffen wird.

Es ist möglich, daß manche Fälle von Neurorezidive auf eine direkte Schädigung durch das Arsen zurückzuführen sind; nach einer Arbeit von *Finger* ist ein Teil der Neurorezidive auf Arsenwirkung zu beziehen, worauf auch *Schmorl* sich bezieht.

Was die Hirnpurpura anbelangt, so steht heute wohl die Mehrzahl der Autoren (auch *Fischer*, *Obermüller*, *Chiari*, *Busse* und *Merian* u. a.) auf dem Standpunkt, daß dieselbe den Ausdruck einer spezifischen Salvarsanschädigung darstellt. Die Hirnveränderungen entsprechen hier vielfach der toxischen alterativen Encephalitis, wie wir sie bei verschiedenen toxischen und infektiös-toxischen Erkrankungen und vor allem auch experimentell durch Arsen am Zentralnervensystem (*Popow*, *Kryssig*, *Eichhorst* u. a.) erzeugt worden sind. Auch durch Salvarsan konnten *Marschalko* und *Veszpremi* experimentell an Kaninchen Encephalitis haemorrhagica erzeugen, wobei Stase, hyaline Thrombose und Diapedesisblutungen gefunden wurden. Das Arsen wirkt blutdrucksenkend, ebenso das Salvarsan; vielleicht spielt diese Blutdrucksenkung auch bei der Entstehung der Purpura eine Rolle. Arsen und Salvarsan sind in gleicher Weise Capillargifte, und Salvarsanschäden des Zentralnervensystems sind im wesentlichen auf den Arsenbestandteil des Salvarsans zurückzuführen; gerade bei Arsenvergiftungen sind im Gehirn und Rückenmark Blutungen gefunden worden, die durch Auftreten von Thromben erklärt worden sind. Nach Angaben der Literatur wirkt das Arsen ebenso individuell verschieden wie das Salvarsan. Wichtig ist die experimentelle Feststellung von *Ricker* und *Knape*, daß Salvarsan in einem durch andere Reize empfindlich gemachten Gefäßgebiet Stase und Blutungen hervorrufen kann. Salvarsan entfaltet also eine vasomotorische und, wie wir sehen werden, auch unmittelbare gefäßschädigende Wirkung bei Zusammentreffen mit anderen gleichsinnigen Bedingungen. Daraus ergibt sich, daß Salvarsan bei Individuen, die einen irgendwie bedingten Locus minoris resistantiae im Gehirn aufweisen, stärkere Wirkungen auf den Gefäßnervenapparat entfalten kann, die zur Lähmung der Gefäßwandungen, zur Stase, zu Blutungen und Thrombenblutungen führen kann. Die mehrtägige Latenz zwischen Salvarsaneinverleibung und dem Ausbruch der cerebralen Erscheinungen, die gelegentlich gegen einen hier bestehenden ursächlichen Zusammenhang ins Feld geführt wurde, entspricht nach den Angaben *Obermillers* durchaus dem, was auch als charakteristisch bei der Arsenvergiftung beschrieben ist. Übrigens kennen wir eine ganze Anzahl Gifte, speziell Nervengifte, die erst nach einer gewissen Inkubationszeit klinische Erscheinungen machen. Es ist auch erwiesen,

daß noch Monate nach einer intravenösen Injektion Arsen ausgeschieden wird und nach Untersuchungen von *Frenkel-Heiden*, *Navossart*, *Ullmann* u. a. ist eine Aufspeicherung des Arsenpräparates in der Leber wahrscheinlich gemacht; so könnten noch nach Monaten bei wiederholter Injektion infolge Cumulation toxische Wirkungen in Erscheinung treten.

Andererseits muß man natürlich darauf hinweisen, daß das Salvarsan in der ganz erdrückenden Mehrzahl der Fälle ohne Schaden ertragen wird, also keine Arsenwirkung entfaltet und es ergibt sich daraus die Frage, welches denn die besonderen Umstände sind, unter denen nach Salvarsaneinverleibung die für gewöhnlich fehlende toxische Wirkung in Erscheinung tritt. Vom Salvarsan nehmen wir an, daß es als solches erst im Körper in eine andere wirksame chemische Verbindung umgesetzt wird. Es ist möglich, daß hierbei Eigenschaften oder Zustände der betreffenden Menschen eine Rolle spielen, welche in seltenen Fällen besonders giftige Produkte bei der Umsetzung des Salvarsans entstehen lassen. Man muß folglich die Möglichkeit einer individuellen Überempfindlichkeit gegenüber dem Salvarsan ins Auge fassen. Spricht man von Überempfindlichkeit im Sinne einer Anaphylaxie, so ist dagegen geltend zu machen, daß Mittel wie insbesondere Narcotica, die mit Sicherheit die experimentell erzeugte Anaphylaxie günstig beeinflussen, bei der Salvarsan-Gehirnschädigung wirkungslos bleiben; von Überempfindlichkeit im Sinne Anaphylaxie kann auch deshalb nicht die Rede sein, da kein artfremdes Eiweiß eingespritzt wurde. Spricht man aber von Überempfindlichkeit im Sinne von Idiosynkrasie, so wäre einzuwenden, daß die passive Übertragung bei Idiosynkrasie gegen Salvarsan nicht gelungen ist (*Bruck, Hoffmann*); dann tritt die Salvarsanschädigung zumeist erst nach wiederholter Infusion ein, was gegen eine Idiosynkrasie spricht; und überdies besagt das Wort Idiosynkrasie nichts anderes, als daß das Medikament bei dem betreffenden Individuum aus noch unbekannter Ursache toxisch gewirkt hat.

Man müßte sich nur die Frage vorlegen, warum es immer nur ganz vereinzelte Fälle sind, die diese Veränderungen aufweisen? Worin also bestehen die besonderen Bedingungen für das Auftreten der Hirnschädigung im allgemeinen und der Blutungen im besonderen? Wie ist nun das Auftreten dieser Veränderungen bei vorwiegend jungen, vielfach kräftigen syphilitischen Individuen und zwar am häufigsten nach der zweiten und dritten, seltener nach weiteren Salvarsaninjektionen zu erklären? (Doch weisen die Beobachtungen von *Schmorl* und *Hirsch* auf das Vorkommen auch von Spätschädigungen des Gehirns hin.) Andererseits muß natürlich darauf hingewiesen werden, daß das Salvarsan in der ganz erdrückenden Mehrzahl der Fälle ohne Schaden ertragen wird.

Man wird wohl immer zum Zustandekommen einer Salvarsanschädigung irgendeine somatische Disposition annehmen müssen. Die

verschiedenen Manifestationen des Salvarsanschadens sind vielleicht abhängig vom sonstigen Körperzustand. Findet sich z. B. im Körper irgendeine andersartige Infektion oder sind Veränderungen der Gefäße vorhanden, so kann sich im Anschluß daran z. B. das Bild der malacischen Entzündung entwickeln. Auch ist die Frage zu erwägen, ob nicht eine Insuffizienz der Ausscheidungsorgane oder der Organe, in denen Salvarsan oder Arsen abgelagert und unschädlich gemacht wird, den Salvarsanschaden begünstigt. Es ist eine Annahme, daß das Salvarsan im Körper gespalten und das Arsen lange Zeit in der Leber deponiert wird, und so erwägt z. B. *Fischer* in seinem Falle, wo eine beginnende Lebercirrhose zu konstatieren war, die Möglichkeit, ob nicht infolge der Herabsetzung der giftbindenden Eigenschaften der Leber es zu einer Arsenvergiftung nach Salvarsaninjektion kommen könne. Unter einem ähnlichen Gesichtspunkt läßt sich die Ansicht *Wechselmanns* darstellen, der es ablehnt eine Arsenvergiftung anzunehmen und die Bedeutung der Niereninsuffizienz betont. *Wechselmann* sondert eine Gruppe von Salvarsanschädigung des Hirnes ab, die er als „eklamptisch-urämische Zustände auf Grund einer Nierenschädigung, welche durch die schubweise erfolgende, die Niere stets sehr angreifende Ausscheidung des Quecksilbers verschuldet ist“ deutet. Auch *Hulst* nimmt einen urämisch bedingten Salvarsantod an. Zweifellos wurde Hirnpurpura bei schwerer Nierenschädigung beobachtet (*Kohrs, Neustadt*); danach sollten schwangere Frauen mit ihren nicht seltenen Störungen der Nierentätigkeit durch das Salvarsan besonders gefährdet sein. Doch weisen in der übergroßen Mehrzahl der Fälle die Nieren trotz sorgfältiger Untersuchung keine Veränderungen auf, und es kommt folglich der Insuffizienz der Nieren keine allgemeingültige Bedeutung zu.

Es liegt auf der Hand, daß die dem Salvarsanhirntod zugrunde liegenden Vorgänge durch allerlei Komplikationen begünstigt werden können. Da fast alle als *Encephalitis haemorrhagica* beschriebenen Salvarsantodesfälle auf Thrombose der Hirngefäße beruhen, so ist es verständlich, daß ein Bestehen derartiger Zustände der Thrombenbegünstigung (Chlorose, perniziöse Anämie, Syphilis, Infektionskrankheiten, Autointoxikation) durch Salvarsan verstärkt werden kann. *Wechselmann* sieht dabei die Thrombose der großen Gehirnvenen, vor allem der *Vena magna Galeni* als primäre an und die Schädigungen der Hirnsubstanz, die Purpura als Folgezustände vorwiegend durch die Stauung bedingt. Auch die gemeine Epilepsie und die Alkoholintoxikation sind für die Salvarsanvergiftung als prädisponierend angesehen worden, ebenso wie andere Autoren auf ein Schädeltrauma oder früher durchgemachte Meningitis hingewiesen haben. *Dietrich* und *Specks* berichten von zwei Fällen, in deren einem eine Grippepneumonie bestand, während im anderen gerade die Menstruation im Gange war; bei der letzteren ist ja die gesteigerte vasomotorische Empfindlichkeit des gesamten

Gefäßsystems bekannt. Die örtlichen Gefäßschädigungen allein genügen offensichtlich nicht, um die Blutungen zu erzeugen. Das Zusammenwirken allgemeiner und örtlicher Bedingungen, von vasomotorischer Beeinflussung und unmittelbarer Schädigung der kleinen Gefäße wird somit durch die Purpura bei Salvarsanintoxikation anschaulich vor die Augen geführt. Weiteren Beobachtungen, wie solchen über eine Insuffizienz des Plexus chorioidei, fehlt es völlig an genügenden Grundlagen. Für den von *Bielschowsky* und *Wechselmann* beschriebenen Fall soll die Bedeutung der Plexusveränderungen und der Thrombose der Plexusvenen keineswegs unterschätzt werden. Eine Verallgemeinerung der gezogenen Schlußfolgerungen erscheint jedoch unstatthaft.

Aus dem oben Gesagten folgt es zur Genüge, daß man sich immer wieder genötigt gesehen hat, noch nach besonderen individuellen disponierenden Momenten zu suchen. Es bleibt folglich die Frage, in welchen Momenten die individuelle Disposition zu erblicken ist, noch ungelöst, und wir müssen hier Zuflucht zu der oben erwähnten somatischen Disposition nehmen. Man muß sich damit abfinden, daß das Salvarsan ebenso wie andere differente Heilmittel, z. B. das Chloroform unter einigen tausenden Fällen einmal ein Opfer fordert. Trotz der ansehnlichen Literatur über den Salvarsanhirntod, was leicht den Eindruck erwecken kann, als handle es sich um ein nicht allzu seltenes Vorkommnis, sind in der Wahrheit diese Fälle im Verhältnis zu der ungeheuren Verbreitung der Salvarsanwendung recht selten. So haben wir nach der Kölner Salvarsanstatistik auf 225 780 Injektionen von Altnatrium und Neosalvarsan überhaupt nur 12 sichere Todesfälle infolge Salvarsanschädigung, so daß also nach dieser Statistik etwa eine Gefahrenchance von 1: 18 815 bestand, worauf auch *Hart* hinweist. Wenn eine so große Anzahl von Salvarsaneinspritzungen ohne jeden Schaden ertragen wird, so „müssen die selten auftretenden üblichen Zufälle entweder auf ganz besonderen, erst aufzudeckenden Eigenheiten des befallenen Individuums, Kombinationen mit anderen Erkrankungen oder ähnlichen beruhen“ (*Fischer*).

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Almkvist*: Ein Fall von Encephalitis haemorrhagica nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Münch. med. Wschr. 1911, Nr 34, 1809. — ² *Busse u. Merian*: Ein Todesfall nach Neosalvarsaninfusion. Münch. med. Wschr. 1912, Nr 43, 2330. — ³ *Chiari*: Verh. dtsch. path. Ges. 1913. — ⁴ *Ceelen*: Über Encephalitis haemorrhagica bei Salvarsanbehandlung. Berl. klin. Wschr. 1921, Nr 40, 1195. — ⁵ *Dietrich*: Die Entstehung der Ringblutungen des Gehirns. Z. Neur. 1921, Nr 68, 351. — ⁶ *Fischer, B.*: Über einen Todesfall durch Encephalitis haemorrhagica im Anschluß an eine Salvarsaninjektion. Münch. med. Wschr. 1911, Nr 34, 1803. — ⁷ *Fischer, B.*: Über Todesfälle nach Salvarsan. Dtsch. med. Wschr. 1915, Nr 31/33. — ⁸ *Fleischmann, R.*: Z. Neur. Orig. 14 (1913). — ⁹ *Hahn u. Fahr*: Zur Frage der Salvarsanschädigung. Münch. med. Wschr. 1920, Nr 43, 1222. — ¹⁰ *Hoffmann, Aug.*: Münch.

- med. Wschr. 59. 1912. — ¹¹ *Hennenberg*: Über Salvarsan-Hirntod. Berl. klin. Wschr. 1922, Nr 5, 207. — ¹² *Jakob*: Über Hirnbefunde in Fällen von Salvarsantod. Z. Neur. 1913, Nr 19, 181. — ¹³ *Kannegießer*: Zur Kasuistik der Todesfälle nach Salvarsanbehandlung. Münch. med. Wschr. 1911, Nr 34, 1806. — ¹⁴ *Kerl*: Zur Kenntnis der Todesfälle nach intravenöser Salvarsaninjektion. Wien. klin. Wschr. 1916, Nr 39. — ¹⁵ *Kirschbaum*: Über capillare Gehirnblutungen. Frankf. Z. Path. 1920, Nr 23, 444. — ¹⁶ *Klienberger*: Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsaninfusionen. Dtsch. med. Wschr. 1912, Nr 36, 1691. — ¹⁷ *Löwy, R.*: Wien. klin. Wschr. 1914. — ¹⁸ *v. Marschalko u. Veszprémi*: Histologische und experimentelle Untersuchungen über den Salvarsantod. Dtsch. med. Wschr. 1912, Nr 26, 1222. — ¹⁹ *Mingazzini, G.*: Klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zum Studium der Myelitis haemorrhagica postsalvarsanica. Dtsch. Z. Nervenheilk. 104 (1928). — ²⁰ *Obermüller*: Berl. klin. Wschr. 1913, Nr 21. — ²¹ *Oseki*: Beiträge zur Kenntnis der Salvarsanschädigung des Rückenmarks. Arb. neur. Inst. Wien 25. Wien: Franz Deuticke. — ²² *Pines, L. u. Maiman*: Beitrag zur Lehre von der Paralysis Landry. Arch. f. Psychiatr. 79, H. 1/2 (1926). — ²³ *Ricker u. Knape*: Mikroskopische Beobachtungen am lebenden Tier über die Wirkung des Salvarsans auf die Blutströmung. Med. Klin. 1912, Nr 31, 1275. — ²⁴ *Schmidt, M. B.*: Über Gehirnporphyrin und hämorrhagische Encephalitis. Beitr. path. Anat. 1905. — ²⁵ *Schmorl*: Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsaninjektionen. Ges. Natur- u. Heilk. Dresden 26. April 1914. — ²⁶ *Socin*: Über Salvarsanmyelitis. Schweiz. Korresp. bl. Ärzte 1916, 46, Nr 47. — ²⁷ *Specks*: Über Gehirnveränderungen bei Salvarsanschädigung. Diss. Köln 1921. — ²⁸ *Spiethoff*: Arsenobenzol bei Syphilis. Münch. med. Wschr. 1910, Nr 35, 1822. — ²⁹ *Trembur*: Ehrlichs Abhandlungen über Salvarsan. 2. 1912. — ³⁰ *Ullmann, K.*: Mitt. Ges. inn. Med. Wien, Beiblatt 12 1913. — ³¹ *Wolf, H. u. P. Mulzer*: Münch. med. Wschr. 1912, 59. — ³² *Wechselmann*: Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Berlin 1913. Wien. u. Leipzig: Urban u. Schwarzenberg. — ³³ *Wechselmann*: Kritische Bemerkungen zur Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Münch. med. Wschr. 1914, Nr 34. — ³⁴ *Wechselmann*: Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Münch. med. Wschr. 1917, Nr 11, 345. — ³⁵ *Wechselmann u. Bielschowsky*: Thrombose der Vena magna Galeni als Grundlage von Salvarsantodesfällen. Dermat. Wschr. 1919, 69.