

## Ergebnisse\*).

### Schädigungen durch die jetzt gebräuchlichen Syphilismittel.

Übersichtsreferat

von

Professor Dr. Fritz Juliusberg, Braunschweig.

Auch bei der Beschränkung des Themas auf die gerichtlich-medizinisch wichtigen Nebenwirkungen konnte in der folgenden räumlich begrenzten Darstellung eine Vollständigkeit nicht erstrebt werden. Die Mannigfaltigkeit der Schädigungen veranlaßte mich, beim Quecksilber die Errungenschaften der letzten Jahre lediglich zu berücksichtigen (die Quecksilberschädigung der Niere als schon länger abgeschlossenes Gebiet ganz außer acht zu lassen), beim Salvarsan und Wismut nur die wichtigsten und häufigsten schweren Nebenerscheinungen darzustellen.

Unter den Quecksilberpräparaten geben am häufigsten die sog. grauen Öle (Suspensionen fein emulgierten metallischen Quecksilbers in öligem Grundlagen) Anlaß zu schweren Nebenerscheinungen resp. letal verlaufenden Vergiftungen. Die Gefährlichkeit dieser Präparate, die in therapeutischer Hinsicht durch die geringe Schmerhaftigkeit der Injektion, die Möglichkeit relativ große Hg-Mengen (in einem kleinen Volumen injiziert) nach und nach zur Resorption gelangenzulassen und so nachhaltige Wirkungen auszulösen (ein im Gegen-satz zur Salvarsanbehandlung immer erstrebtes Ziel der Hg-Kuren), recht wertvoll sind, beruht auf der Tatsache, daß die sehr langsame Hg-Abgabe der Depots auch nach beendeter Kur noch fortdauert und ev. auftretende Vergiftungerscheinungen weiter unterhält. Die bei der hohen Konzentration der grauen Öle besonders kleinen Depots machen die öfters empfohlene Excision derselben bei Beginn einer Intoxikation schwer ausführbar. Die hohe Zahl von tödlichen Hg-Vergiftungen nach grauen Ölen zeigt die Zusammenstellung von Mansson<sup>82)</sup> — über 100 Todesfälle —, der selbst einen Todesfall dieser Art mitteilt; weitere Todesfälle nach grauem Öl aus den letzten Jahren von Björling<sup>83</sup>, Lenormant<sup>70</sup>, Frank<sup>41b</sup>, Lopez Muéldedes<sup>84</sup>). Bei den meisten dieser Fälle wurde die Intoxikation durch eine progrediente Stomatitis eingeleitet, zu der dann die weiteren Vergiftungerscheinungen, meist Colitis ulcerosa und Nephritis hinzutrat. Der von Muéldedes mitgeteilte Todesfall steht bezüglich der direkten Todesursache einzig da: die schwere mercurielle Stomatitis führte zu einer unförmlichen Auftreibung der Zunge; die Sektion ergab an Zungenbasis und Pharynx Schwellungszustände, die zu Luftabschluß und zum Erstickungstode geführt hatten; an den inneren Organen keine Veränderungen.

Viel seltener als das graue Öl führt das heroisch wirkende Calomel zu schweren Intoxikationen. Bäcker<sup>5)</sup> berichtet 2 derartige Fälle, beide mit schweren Darmerscheinungen: bei dem ersten läßt die Kombination mit Neosalvarsan die Möglichkeit einer Salvarsanschädigung offen [Lomholz<sup>78</sup>]. Auf die auch bei Calomeldarreichung per os zum Zwecke antisyphilitischer Kuren mögliche Gefährdung wies jüngst Korach<sup>61a)</sup> hin. Von 2 Fällen von scharlachartigem Exanthem nach Calomel per os ging der eine an Darmerscheinungen zugrunde. Klinisch können nach Korach diese skarlatiniformen Exantheme von der wahren Scarlatina durch den Beginn des Exanthems im Gesicht mit besonders starkem Hervortreten der bei Scarlatina völlig freibleibenden Mund- und Lippenpartie, dem Fehlen der charakteristischen Angina und Himbeerzung, der diffusen Purpurröte an Stelle des punktförmigen, bei genauerer Zusehen von schmalen weißen Höfen umgebenen Ausschlages, dem Fehlen des Juckreizes, der frühzeitigen und raschen Desquamation, der Polymorphie des Exanthems abgegrenzt werden. Einen Todesfall nach dem im allgemeinen harmloseren Hg. salicylicum teilt Frank<sup>41b</sup>) mit. Mehrere Todesfälle schlossen sich an Injektionen löslicher Hg-Salze an [Oestergaard<sup>100</sup>, Laborde<sup>65</sup>, Lakaye<sup>67</sup>]). Der Fall Marlinger<sup>85)</sup> (Tod im Anschluß an eine einzige intragluteale Novasurolinjektion von 2 ccm) ist nicht als Intoxikation zu bezeichnen, vielmehr verdeutlicht er sehr drastisch die Gefährdung durch die Jarisch-Herxheimer-sche Reaktion an bestimmten Organen: Die Patientin mit einer 1½ Jahre alten Lues hatte schon vor der Injektion viel an Kopfschmerzen gelitten; diese steigerten sich nach der Injektion; es trat Erbrechen hinzu; 5 Tage nach der Injektion wies die benommene Patientin mäßige Nackensteifigkeit und klonische Zuckungen der rechten Gesichtshälfte auf; 2 Tage später Exitus. Bei Lakayes Patientin traten nach der 3. intravenösen Injektion von Hg. cyanatum profuse Blutstühle auf, die in 12 Stunden unter Kollaps zum Tode führten. Bei

\*) Die Schriftleitung glaubt, daß der Ergebnisbericht, der die große Literatur auf diesem Gebiete kritisch zusammenfaßt, den Lesern willkommen sein wird, wenn auch der Stoff vielleicht nicht unmittelbar mit der „gerichtlichen Medizin“ im engen Zusammenhange steht.

den Fällen von Laborde und Oestergaard liegen die Verhältnisse komplizierter, weil es sich um nicht nur mit Hg behandelte Patienten handelte. Bei Oestergaards Patientin ist das morbilliforme, später skarlatiniforme Exanthem vielleicht durch Neosilversalvarsan bedingt; die zum Tode führenden Magen-Darmerscheinungen und die Nephritis sind wohl eher auf das Novasurol zu beziehen. Labordes Fall liegt zu kompliziert, um zu entscheiden, ob das Salvarsan oder Hg. bijodatum die Ursache des tödlichen Ausgangs war. Immerhin zeigt der Fall mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine Überempfindlichkeit der Haut sowohl gegen Hg wie gegen Salvarsan. Er erinnert in dieser Hinsicht an den Fall Vercellinos<sup>128</sup>): Erythrodermie nach der ersten Neosalvarsaninjektion in 3 Monaten abgeheilt; 2 Jahre keine Behandlung; dann Calomelkur; nach der 3. Calomelinjektion schwere mercurielle tödlich endigende Erythrodermie. Vielfach wird in der Literatur die Ansicht vertreten, daß die Widerstandsfähigkeit gegen Hg nach dem Kriege — besonders wird als Ursache auf die jahrelange minderwertige Ernährung hingewiesen — ganz erheblich abgenommen hat. Werther<sup>135</sup>) sah allein in den letzten Jahren 3 solche letal endigende Fälle nach mäßigen Hg-Dosen. Vielfach handelt es sich um schwere mercurielle Erythrodermien; meist wurden die schweren Quecksilberintoxikationen durch Stomatitiden eingeleitet, zu denen dann die Erscheinungen einer ulcerösen, zu Hämorrhagien neigenden Colitis traten; seltener werden schwere Nierenerscheinungen erwähnt.

Besonders sorgfältig hat in einer Reihe von Arbeiten Almkvist<sup>12</sup>) die Pathogenese der Quecksilberstomatitis behandelt und die Rolle des Quecksilbers einerseits, der Bakterien andererseits sowohl bei der Quecksilberstomatitis, wie auch bei der mercuriellen Colitis klargestellt. Er kommt zu folgenden Ergebnissen: Die bei der mercuriellen Stomatitis und Colitis wirksamen Bakterien sind keine spezifischen Formen, sondern Eiweißersetzer verschiedener Arten. Sie veranlassen einerseits durch ihre Zersetzungprodukte örtliche Schleimhauterosionen und örtliche Entwicklung von  $H_2S$ , welche zu einer lokalen  $H_2S$ -Resorption führt, die zusammen mit dem Hg des Gewebes lokale Gewebsnekrosen erzeugt; andererseits wandeln sie die entstandenen Gewebsnekrosen in fortschreitende Geschwüre um. Das Hg bildet mit dem örtlich resorbierten  $H_2S$  in den Endothelien der Capillaren interzelluläre Schwefelquecksilberniederschläge; diese Niederschläge hemmen durch Schädigung der Zellen die Gewebsaftbildung und rufen dadurch lokale Gewebsnekrosen hervor; in dem nekrotischen Gewebe finden die Bakterien einen guten Nährboden, vermehren sich massenhaft und erhalten eine erhöhte Virulenz, so daß sie auch gesundes Gewebe angreifen können. Es sei hier schon bemerkt, daß auch die später zu erwähnende, viel harmloser verlaufende Wismutstomatitis sich offenbar chemisch und bakteriologisch auf ganz gleicher Grundlage entwickelt. Im Gegensatz zu der Wismutstomatitis, die nur selten unter ganz bestimmten ungünstigen Umständen (besonders durch das Dazutreten anderer infektiöser Prozesse der Mundhöhle) zu schweren Alveolarnekrosen führt, werden solche schweren Zerstörungen nach der mercuriellen Stomatitis viel häufiger beobachtet [Gresset<sup>40</sup>), Faber<sup>31</sup>)]; besonders eingehende Darstellung des Quecksilberalveolarnekrosenverlaufes bei Faber: nach geschwürigem Zerfall der entzündeten Schleimhaut gehen die Ulcerationen in die Tiefe, greifen dann auf das Knochenperist über, worauf unter weiterem jauchenden Zerfall oft ausgedehnte Knochenpartien freigelegt werden; manchmal ragt der ganze Alveolarfortsatz nackt in die Mundhöhle hinein. Die Abstoßung vollzieht sich langsam; im Gegensatz zu den infektiösen Alveolarnekrosen und entsprechend der Arsennekrose fehlen periostale Wucherungen fast ganz. Solche Kiefernekrosen kommen seltener nach Schnierkuren, häufiger nach Injektionen ungelöster Salze vor. Auch Faber nimmt, wie Almkvist, an, daß nicht die Fäulnisvorgänge allein und nicht die Quecksilberwirkung für sich in Betracht kommen, sondern daß beide Faktoren mit der Infektion zusammenwirken; dafür spricht der Beginn der mercuriellen Stomatitis an den Stellen reichlicherer Fäulnis, eine Beobachtung, die auch für die Wismutstomatitis gilt. Die Quecksilberstomatitis ist nicht nur das erste Zeichen weiterer schwerer lokaler Schädigungen; sie dient auch als Eingangspforte für infektiöse Keime und kann eine allgemeine Sepsis einleiten; sie kann in dritter Linie von mercuriellen Intoxikationserscheinungen an anderen Organen gefolgt sein. Seltener werden Fälle von schwerer Hg-Intoxikation vor dem Auftreten der Stomatitis durch Erkrankung des Darms und Exantheme eingeleitet [Backer<sup>5</sup>), Frank<sup>11b</sup>), Werther<sup>135</sup>)]. Vorübergehende blutige Diarröen als einziges Vergiftungssymptom nach Injektion löslicher Hg-Salze wurden auch früher schon mehrfach gesehen; Rosenthal<sup>107</sup>) und Brock<sup>11</sup>) erwähnen solche Vorkommnisse nach Novasurol. Bei dem Todesfall Redlichs<sup>106</sup>) nach einer Injektion von 1 ccm Novasurol intravenös (zur Hebung der Diurese) wurde der Krankheitsverlauf durch eine schwere Stomatitis und ulceröse Enteritis eingeleitet.

Viel seltener als die Quecksilberstomatitis, aber eine Nebenwirkung, die leicht mit anderen Krankheiten verwechselt werden kann, ist die mercurielle Angina, über die uns mehrere Arbeiten Almkvists<sup>12</sup>) unterrichten. Sie ist nach A. nur eine besondere Form der mercuriellen Stomatitis und entsteht in Analogie zur Quecksilbergingivitis aus der durch eiweißersetzende Bakterien infizierten Tonsillarkrypten. Sie entspricht in ihrer Entstehungsweise der Tonsillenaffektion durch Wismut. Seltener führt die allgemeine Quecksilberbehand-

lung zu ulcerösen-gangränösen Veränderungen an der Vagina, wie sie nach örtlicher Eingriffung von Sublimat- und Oxycyanatpastillen in die Vagina mehrfach beschrieben wurden. Jaeger<sup>56)</sup> teilt 2 Fälle von Vaginitis ulcerosa-gangraenosa mit letalem Ausgang mit, den einen nach der Behandlung mit Oleum cinereum, den anderen nach einer Kur mit Hg. salicylicum.

Die sehr mannigfaltig auftretenden [Wright<sup>139)</sup>] mercuriellen Dermatosen hat jüngst Almkvist<sup>14)</sup> unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur und auf Grund seiner eigenen Erfahrungen zum Gegenstand einer ausführlichen Abhandlung gemacht. Er stellt im Einklang mit Fournier u. a. fest, daß die durch Hg bedingten Hautveränderungen in der Regel allein, ohne Veränderungen an anderen Organen auftreten; die häufig gleichzeitig auftretende Mundhöhlenaffektion ist nicht zu verwechseln mit der bekannten Stomatitis mercurialis, sondern sie ist ein Exanthem, welches die Charaktere des Hautexanthems aufweist und nur als eine Fortsetzung des dermatologischen Prozesses zu betrachten ist; das Exanthem kann auch auf Larynx, Bronchien und Nasenschleimhaut, vielleicht öfter auch auf den Gastrointestinaltraktus übergehen und ist gekennzeichnet durch eine Rötung der Schleimhaut, ab und zu außerdem durch Bläschen und Hämmorrhagien. Auf der Grundlage der klinischen und histologischen Untersuchungen lassen sich nach A. die mercuriellen Dermatosen in 2 große Gruppen einteilen: das leichtere Exanthema mercuriale simplex und das schwere Exanthema mercuriale complicatum seu infectum. Bei dieser zweiten Gruppe tritt zu der reinen Quecksilberwirkung die Bakterienentwicklung als neues Moment hinzu und diese Komplikation bestimmt den schweren Verlauf dieser Fälle. Pathogenetisch ruft die Quecksilberwirkung Gefäßerweiterungen mit Ödembildung und Zellvermehrung hervor; die hinzutretende Bakterienentwicklung gibt zu entzündlichen Veränderungen von wechselndem Aussehen Anlaß; die Wirkung der Bakterien ist in den verschiedenen Fällen je nach der Art und der Virulenz der sich entwickelnden Bakterien sehr verschieden; demnach können die Fälle der zweiten Gruppe unter recht verschiedenen Bildern erscheinen. Schließlich kann die Infektion der Haut auch zu einer Allgemeininfektion führen. Die Folgerungen dieser Anschauungen auf die Diagnose, Prognose und Therapie sollen hier nicht weiter ausgeführt werden, nur kurz sei bemerkt, daß die ungünstige Beeinflussung des arzneilichen Exanthems durch Infektion sich ganz ähnlich zu verhalten scheint, wie bei den Salvarsanexanthemen, bei denen ebenfalls die Sekundärinfektionen die Gefährdung erheblich erhöhen.

Das Auftreten der mercuriellen Exantheme (das gilt auch für die Toxidermien nach Salvarsan und Wismut und nach kombinierter Behandlung) unter dem Bilde scharlachartiger Ausschläge bedingt differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber den akuten Exanthemen, insbesondere gegenüber der Scarlatina. Diese Schwierigkeiten sind so oft behandelt worden, es sind die klinischen Merkmale kritisch beleuchtet worden, die einen wahren Scharlach von den scarlatiniformen Exanthemen der verschiedensten Ursache zu trennen gestatten, es ist auch wiederholt darauf hingewiesen, daß die klinischen Unterscheidungsmerkmale einen nur relativen Wert besitzen, daß hier diese Differentialdiagnose, die nur ausführlich zu entwickeln einen Zweck hätte, nicht noch einmal zur Sprache kommen soll. Vielleicht verringern Blutuntersuchungen diese oft bedeutenden Schwierigkeiten. Nach den Untersuchungen von Nathan<sup>93b)</sup> besteht eine große Ähnlichkeit des Blutbildverlaufes bei den toxischen Exanthemen und den Masern; bei beiden Formen findet sich im Exanthemstadium eine Leukopenie, die bei den Toxidermien wesentlich bedingt ist durch Abnahme der polynukleären Leukocyten, bei den Masern allerdings meist durch eine Verminderung der Lymphocyten. Der Blutbildverlauf beim Scharlach dagegen zeigt dem bei den toxischen Exanthemen gegenübergestellt große Unterschiede, während in dieser Hinsicht zwischen den Dermatitiden, also den Toxidermien vom Typus des akuten Ekzems, und dem Scharlach gewisse Analogien bestehen. Lediglich im Eruptionsstadium — und auf dieses kommt es hier vor allem an — findet sich bei der Dermatitis zu Anfang zumeist eine Leukopenie oder wenigstens keine wesentliche Erhöhung der Leukocytenzahl, Verminderung der polynukleären Leukocyten und normale Lymphocytenwerte, während der Scharlach schon bei Beginn des Exanthemstadiums durch eine Leukocytose mit fast ausschließlicher beträchtlicher Vermehrung der polynukleären Leukocyten charakterisiert ist. Auf dem Höhepunkte der Dermatitis sind die Unterschiede allerdings völlig verwischt und nur gelegentlich erlaubt die beim Scharlach im allgemeinen beträchtlichere Hyperleukocytose und die bei der Dermatitis meist erheblichere Eosinophilie eine Unterscheidung. Diesen Blutuntersuchungen kommt bei der Ähnlichkeit der klinischen Bilder der beginnenden Toxidermien, sowohl nach Hg wie nach Bi und Salvarsan und des frischen Scharlachfalles eine praktische Bedeutung zu.

Offenbar selten führt auch die reine Quecksilberbehandlung zu schweren Blutschädigungen, wie sie häufiger — s. später — nach Salvarsan- und Salvarsan-Quecksilberkuren beobachtet wurden. Heyn<sup>51)</sup> teilt einen derartigen Fall mit: nach einer mit Calomelinjektionen begonnenen und mit Hg salicylicum weitergeführten Kur traten erst Hautblutungen auf, dann eine ausgesprochene Purpura haemorrhagica, die in eine schwere hypoplastische Anämie überging.

Zwei örtliche mit den intramuskulären Quecksilbereinspritzungen in Zusammenhang

stehende Nebenerscheinungen verdienen eine Erwähnung. Abgesehen von den in direktem Anschluß an die Injektionen sich bildenden Infiltrate, die je nach der Wahl des Hg-Präparates mit verschiedener Häufigkeit auftreten, kommt es — längere Zeit nach der Injektion, oft durch Jahre von der Injektionzeit getrennt, zu Knotenbildung an den Injektionstellen, die nicht einheitlich gedeutet wurden und offenbar auch das Ergebnis pathogenetisch verschiedener Vorgänge sind. Bei einem Teile dieser Fälle, die auch gelegentlich, wie ein Fall von Schmidt<sup>110</sup> zeigt, unfallrechtliche Bedeutung haben können, handelt es sich wohl um syphilitische Gumm — Schwielengumm —, eine Form der Beziehungen zwischen Traumen und syphilitischen Krankheitprodukten [B u quicchio<sup>113</sup>] u. a.]. Zwischen der Injektion und dem Auftreten der als Gumma aufgefaßten Knotenbildung liegen durchschnittlich 3—4 Jahre, gelegentlich auch 6—10 Jahre, das Intervall kann aber auch viel kürzer sein. Außer diesen gummösen Bildungen, die durch ihre prompte Reaktion auf Jodkali in gewisser Hinsicht gekennzeichnet sind, kommen aber an den Injektionstellen noch knotenartige Bildungen nicht syphilitischer Natur vor, die nicht einheitlich erklärt werden. Nach der Auffassung der verschiedenen Autoren handelt es sich teils um persistierende bindegewebige abgekapselte Geschwülste, die als reine Wirkung der Injektion aufgefaßt werden, ferner bei Injektionen von paraffinhaltigen Suspensionen um Paraffintumoren [Schamberg<sup>111</sup>), Fox<sup>29), Pozzo<sup>104</sup>]), um Geschwülste vom Bau der cutanen und subcutanen sarkoiden Tumoren [Rusch<sup>109</sup>]), also eigenartige Granulationstumoren mit evtl. ätiologischer Beziehung zur Tuberkulose.</sup>

Die zweite Gruppe teils örtlich sich abspielender Nebenwirkungen, teils an anderen Stellen des Körpers zu Folgeerscheinungen führend, hängt mit dem unbeabsichtigten Eindringen der Injektionsmasse in die Blutbahn zusammen. Die Verhältnisse beim Eindringen der Injektionsmasse in eine Vene sind wohlbekannt: der medikamentöse Thrombus, in zentripetaler Richtung durch den Blutstrom fortgerissen, gelangt ohne Widerstand zu finden in das rechte Herz und von da in die Lungen, um dort die bekannten Erscheinungen der Lungenembolie hervorzurufen. Vielfach wird der Symptomenkomplex der sog. „Quecksilbergruppe“ (kurz nach der Injektion auftretender Symptome, die in ihrem Gesamtkarakter an die Grippe erinnert und in ähnlicher Weise nach intramuskulären Wismutinjektionen beobachtet, zur Prägung des Ausdruckes der „Wismutgrippe“ geführt haben) mit dem Begriffe der Lungenembolie identifiziert. Wahrscheinlich aber kommt ein ganz ähnlicher Ablauf von Erscheinungen sowohl als Folge der Lungenembolien vor — für diese Gruppe ist neben dem Gefühl der Influenza noch die Schmerzempfindung an bestimmten Stellen der Pleura und das Auftreten schwer stillbarer Hustenstoße kennzeichnend —, als auch ohne Folge einer anzunehmenden Lungenembolie, d. h. ohne Erscheinungen von seiten der Lunge, manchmal nach jeder Injektion auftretend, also eine Art Überempfindlichkeitsreaktion. Nach Lacapère<sup>66)</sup> gelingt es, diese regelmäßig auftretenden Formen der „Arzneigrippe“ bei den dazu prädisponierten Individuen durch präventive Adrenalingaben zu verhüten. Aber auch die Lungenembolien scheinen zu gefährlichen Folgen nicht zu führen, wenn auch manchmal unerklärte Todesfälle nach Injektionen ungelöster Antisyphilitica (Hg und Bi) mit solchen Lungenembolien in Zusammenhang gebracht werden; aber immer mangelt der klinische und pathologische Nachweis für derartige Erklärungsversuche.

Das unbeabsichtigte Eindringen der Injektionsmasse in eine Arterie scheint noch häufiger vorzukommen und hat erst in letzter Zeit durch die Untersuchungen Freudenthal<sup>42)</sup>, veranlaßt durch mehrfache derartige Erscheinungen nach Bismogenolinjektionen, eine Erklärung gefunden, die schon mehrmals bestätigt wurde; ich erwähne besonders die Mitteilungen und Versuche von Nicola<sup>98</sup> und Brack<sup>10</sup>). Die intraarterielle Injektion führt ebenfalls zu Bildung eines Thrombus. Dieser, zentrifugal fortgeschleppt, gelangt in immer engere Gefäße, die schließlich seine Weiterwanderung verhindern und einen Symptomenkomplex auslösen, der mehrfach als „arterielle Embolie“ bezeichnet wurde. Freudenthal hat in dem befallenen Gewebe die Füllung der kleinen Arterien mit Bismogenolkristallen festgestellt und damit auch das viel häufiger beobachtete Erscheinen der arteriellen Embolie nach Quecksilbersalzen erklärt. Bald nach der Injektion kommt es zu heftigen Schmerzen an der befallenen Seite, die in das betreffende Bein ausstrahlen und das Gehen zunächst unmöglich machen. Der Schmerz kommt nach Brack wahrscheinlich durch den Druck des eingekleilten Embolus auf die Gefäßwände und die Reizung der perivaskulären Nerven zustande. Bald tritt eine starke Schwellung der Gesäßbacke und eine eigentümliche, an eine Livedo oder Kältemarmorierung erinnernde netzartige Zeichnung oder Marmorierung der Haut mit purpur gefärbten Partien auf. Die eigenartige purpurne Verfärbung kommt nach Nicola durch die Lösung des Hämoglobins in den thrombosierten Gefäßen und die Imbibition der Umgebung mit dem gelösten Hämoglobin zustande. Meist werden die ergriffenen Hautpartien nekrotisch und heilen manchmal langsam nach Abstoßung der Nekrosen mit Narben ab. Derartige Vorgänge wurden sowohl nach Wismutinjektionen ins Gesäß, wie nach intramuskulären Injektionen ungelöster und gelöster Quecksilberpräparate beobachtet. Nicola konnte die gleichen Vorgänge beim Kaninchen durch lösliche Hg-Salze und ungelöste Präparate hervorrufen und bemerkt, daß die viel schwereren Vorgänge nach löslichen Hg-Präparaten (Sublimat usw.) dadurch zustande kommen, daß in diesem Falle eine kaustische Arteriitis und Capillaritis mit Nekrose

des Endothels und folgender Thrombose entsteht. Freudenthal hat die früher schon mitgeteilten und vorher unerklärten Fälle dieser Art nach Quecksilberpräparaten zusammengestellt: seine Veröffentlichung gab Anlaß zur weiteren Mitteilung gleicher Beobachtungen nach den verschiedensten Quecksilber- und Wismutpräparaten, die offenbar viel häufiger vorkommen, als man früher angenommen hatte.

**Salvarsan.** Wenn ich von Fälschungen von Salvarsanpräparaten absehe [Schlossberger<sup>112</sup>]), die jetzt kaum mehr eine Rolle als Ursache von Nebenwirkungen spielen dürften, so hat doch eine Zeitlang die Tatsache, daß auch an einwandsfreien Stellen hergestellte Präparate und zwar, wie sich nach und nach herausstellte, ganz bestimmte Herstellungsnummern besonders häufig, manchmal geradezu serienweise zu Nebenwirkungen Veranlassung gaben, beängstigend gewirkt und auch bei nicht eigentlichen Salvarsangegnern Bedenken gegen die Anwendung der Salvarsanpräparate hervorgerufen. Ich verweise auf den Vortrag von Arndt<sup>3</sup>) und die sich an diesen anschließende Diskussion in der Berliner Medizinischen Gesellschaft. Die Klagen über die Ungleichmäßigkeit der Salvarsanpräparate gerade bezüglich ihrer toxischen Wirkungen wurden gleichzeitig in verschiedenen Ländern laut — es wurden Nummern bekannt, die besonders häufig oder regelmäßig zu Leberstörungen, andere, die zu Exanthemen, andere die zum angioneurotischen Symptomenkomplex Veranlassung gaben — und diese Beanstandungen veranlaßten, die Salvarsanpräparate vor der Freigabe eingehenderen Prüfungen als früher zu unterziehen. Die im Georg-Speyer-Haus jetzt gebräuchliche biologische Prüfung der Salvarsanpräparate ist von Schlossberger<sup>112</sup>) (S. 231 ff.) ausführlich angegeben, ebenso die in anderen Ländern eingeführten Prüfungsmethoden [cf. auch Moreau und Pontoizeau<sup>87</sup>]). In den letzten Jahren sind solche gehäuft auftretenden Salvarsanschädigungen nicht mehr mitgeteilt worden. Es ist aber auch auf der anderen Seite ganz sicher, daß recht häufig technische Fehler die Ursache solcher Salvarsanschädigungen waren. Die vom Reichsgesundheitsamt festgelegten Grundlinien für die Anwendung der Salvarsanpräparate geben die besten Anhaltspunkte für die Vermeidung dieser Fehler. Daneben wäre es aber auch heute noch zweckmäßig, daß ärztlicherseits die Bezeichnungen der angewendeten Ampullen notiert werden, um bei Auftreten schwerer Schädigungen die betreffende Nummer der Fabrik melden zu können. Es fehlen auch Angaben darüber, wie lange aufbewahrte Ampullen noch verwendbar sind.

Von der Gefahrquote der Salvarsanbehandlung gibt der Bericht des Allgemeinen ärztlichen Vereins zu Köln [Meirowsky<sup>85</sup>)] eine ungefähre Vorstellung. Der Bericht berücksichtigt 225780 Injektionen von Alt-, Natrium- und Neosalvarsan; von der Gesamtzahl der gemeldeten Todesfälle, 20, wurden 12 als sicher, 5 als fraglich und 3 als indirekt durch das Salvarsan hervorgerufen bezeichnet. Auf 162792 Injektionen von Neosalvarsan, bei denen die Dosis von 0,6 nicht überschritten wurde, kommen 3 sichere, 2 zweifelhafte Todesfälle; von den 3 sicheren Todesfällen wurden aber nach den heutigen Erfahrungen 2 als vermeidbar angesehen, so daß nach dieser Statistik die Gefahrquote beim Neosalvarsan beim Nicht-überschreiten der Dosis von 0,6 1:162792 betragen würde. Ich möchte aber hinzufügen, daß vielfach schwere Unfälle nach differenten Präparaten überhaupt nur per os bekannt werden, daß also aller Grund vorhanden ist, das unersetzliche Salvarsan nur mit der erforderlichen Vorsicht und mit völliger Kenntniss der notwendigen Technik anzuwenden. [Vorschriften der Verhütung und Behandlung der Salvarsan Nebenwirkungen bei Schumacher<sup>114a</sup>), Spiethoff<sup>120</sup> und Dietel<sup>24</sup>.) Nach der Kölner Statistik wurde als Todesursache bei der Mehrzahl der Fälle die sog. Encephalitis haemorrhagica festgestellt; an zweiter Stelle stand die Salvarsandermatitis mit ihren Folgeerscheinungen. Das stimmt mit den allgemeinen Erfahrungen überein; an dritter und vierter Stelle haben die Leberschädigungen und die im allgemeinen noch nicht genügend gewürdigten Blutschädigungen zu stehen.

Das Wesen der sog. Encephalitis haemorrhagica, besser als Purpura cerebri bezeichnet, ist trotz zahlreicher klinischer Beobachtungen und eingehender pathologisch-anatomischer Untersuchungen noch nicht ganz geklärt. Sie tritt meistens nach der 2. Injektion, selten nach der ersten oder mehreren Einspritzungen auf, und zwar nach den verschiedensten Salvarsanpräparaten, allerdings mit nicht gleicher Häufigkeit. Wichtig ist die Tatsache, daß von den 10 Encephalitisfällen der Kölner Statistik 6 Fälle als überdosiert bezeichnet wurden. Die Dosis bei der ersten Einspritzung war bei den bisher bekannten Fällen meist eine relativ hohe, selten eine niedrige. Etwa 1½—2 Tage nach der meist 2. Injektion treten plötzlich oder nach vorausgehenden Kopfschmerzen oder Unruhegefühl oder Temperaturerhöhungen Aufregungs-, Verwirrungs- und Dämmerungszustände auf, begleitet von tonisch-klonischen Krämpfen. Nach wenigen Stunden tritt tiefes Koma ein und der Patient stirbt nach einigen Stunden bis 2—6 Tagen. Die Krämpfe halten auch nach eingetretener Bewußtlosigkeit noch an; die Sehnenreflexe sind gesteigert; die auch im Koma noch auftretenden klonisch-tonischen Krampfzustände sind oft einseitig, manchmal auch abwechselnd auf beiden Seiten auftretend; ev. auch Krämpfe der ganzen Rumpfmuskulatur und fibrilläre Zuckungen der Gesichtsmuskeln; die Pupillen können anfangs weit sein und reagieren, während im Stadium des Komas die Pupillen lichtstarr werden, die Corneal- und Lidreflexe teilweise erlöschen. Ausführliche Darstellung des Symptomenkomplexes bei Pinkus<sup>102a</sup>). Manche Kranke erwachen

aus der Bewußtlosigkeit von selbst wieder entweder ganz klar ohne weitere Störungen oder es bleiben noch eine Zeitlang wenigstens Lähmungserscheinungen oder sensible Reizerscheinungen zurück. Pathologisch-anatomisch finden sich eine mehr oder weniger hochgradige Schwellung der Hirnsubstanz und zahlreiche flohstichähnliche, meist symmetrisch verteilte Blutungen, vor allem am Balken, in der weißen Substanz der Hemisphären, der Großhirnganglien, der Brücke. Bei besonderer Dichte und Zahl der Blutungen kommt das Bild der roten Erweichung zustande. Histologisch charakteristisch sind die Auflösterung des Gewebes, die Weite und strotzende Blutfülle der kleinsten Arterien und Capillaren und die sog. Ringblutungen, schalenförmige Blutungen, welche eine nekrotische Zone umgeben; diese Zone entspricht der Nekrotisierung eines ganzen Endothelrohres, wobei das Gefäß oft schwer erkennbar ist. Linda<sup>175</sup>) unterscheidet die wahrscheinlich im capillaren Auflösungsgebiete liegenden Lichtungsbezirke, die bei der Purpura cerebri als anämische Nekrosenherde im Anschluß an eine Aufhebung oder Verschlechterung der Blutzufuhr zu deuten sind und die Ringblutungen, deren nekrotische Zone als ein anämischer Infarkt, modifiziert durch eine Reizwirkung infolge toxischer oder mechanisch schädigender Momente, zu bezeichnen ist. Die Purpura cerebri, auch die Ringblutungen, finden sich nicht nur als Ausdruck einer Salvarsanschädigung des Gehirnes, sondern auch nach Sepsis, Influenza, verschiedenen Gasvergiftungen usw. Frische entzündliche Vorgänge fehlen bei der Purpura cerebri im Gegensatze zur Encephalitis. Die Ursache der Purpura cerebri nach Salvarsan ist noch nicht geklärt. Von den beiden Annahmen Wechselmanns<sup>131, 132</sup>) ist die eine: das Auftreten der Purpura cerebri als Folge einer Thrombose der Vena magna Galeni wohl als widerlegt zu betrachten [Hart<sup>49</sup>), Hahn und Fahr<sup>48</sup>), Henneberg<sup>50a</sup>)]; seine zweite Vermutung: die P. c. ist eine urämische Intoxikationserscheinung als Folge einer — meist durch Hg bedingten — Niereninsuffizienz, konnte schon darum keine allgemeine Gültigkeit haben, weil Nierenreizungen meist nicht nachzuweisen waren. Pinkus betrachtet die Hirnschwellung als Reizung einer syphilitischen Zustandsveränderung im Gehirn durch zu starke Salvarsandosen; die relativ zu große Dosis ruft die Schädigung hervor; er empfiehlt aus diesem Grund den Beginn der Behandlung mit nach und nach gesteigerten allerkleinsten Gaben, ein Verfahren, das sowohl dann als das vorsichtiger zu bezeichnen ist, wenn es sich bei diesen Vorfällen um eine Reizerscheinung latenter syphilitischer Herde handeln sollte, als auch, wenn wie andere annehmen, eine reine Intoxikation vorläge. Loeb<sup>77</sup>) macht für seine während einer Grippe-epidemie epidemieartig auftretenden Salvarsanschädigungen vom Typus der P. c. eine in die Zeit der Behandlung fallende Grippe-epidemie verantwortlich. Manche Autoren nehmen an, daß allein das Salvarsan die schweren Hirnschädigungen bewirkt, andere sprechen von einer Vielheit der Ursachen [Maerz<sup>90</sup>]). Es liegt natürlich nahe, anzunehmen, daß eine gewisse Überempfindlichkeit des Gehirns, vielleicht auf Grund vorausgegangener Erkrankungen, einschließlich der Lues, das Zustandekommen der P. c. erst ermöglicht; daß es sich um anaphylaktische Vorgänge handelt [Stühmer<sup>125</sup>)] wird bestritten. Wie man sich aber auch das Entstehen der P. c. vorstellt, in jedem Falle sprechen die Theorie und die praktischen Erfahrungen dafür, daß der Beginn mit kleinen Salvarsandosen und die allmähliche Steigerung derselben den größten Teil dieser schweren Vorfälle vermeiden läßt. Jadassohn<sup>54</sup>) verneint die Zunahme der P. c. gegen früher; die Literatur der letzten Jahre scheint sogar für eine Abnahme zu sprechen. Von den sofort zu ergreifenden Maßnahmen erscheint die Vornahme einer Lumbalpunktion und die Injektion von Adrenalin am aussichtsreichsten zu sein.

Bei den Exanthemen nach Salvarsan, welche in zweiter Linie eine Gefährdung durch diese Behandlung bedeuten, hat eine Abnahme, wie es scheint, nicht stattgefunden. Von den verschiedenen Ursachen für das Zustandekommen dieser Exantheme hat die Annahme, daß eine spezifische Idiosynkrasie der Haut gegen das Salvarsan vorliegt [Jadassohn<sup>54</sup>), Pick<sup>101</sup>]), die größte Wahrscheinlichkeit. Das polymorphe Bild, unter dem die Salvarsanschädigung der Haut auftritt, hat mehrfach Grund zu einer Klassifizierung dieser Hauterscheinungen gegeben. Ich berücksichtige hier die Formen nicht, welche keinen Anlaß zu schweren Folgen geben, den Herpes zoster, die „fixen Salvarsanexantheme“, die relativ schnell ablaufenden urtikariellen Ausbrüche, die Lichen ruber-ähnlichen Exantheme, sondern beschränke mich auf die scharlachartigen Eruptionen, die universellen Erythrodermien, welche die lebensgefährdenden Salvarsanfolgen darstellen. Stühmer<sup>125</sup>) bezeichnet sie in seiner Einteilung der Salvarsanexantheme als chronische Salvarsandermatitis und unterscheidet als Frühformen dieser Salvarsandermatitis die gegen Ende der Salvarsankur, etwa bei der 5. bis 6. Injektion, auftretenden Fälle, als Spätformen die Fälle, welche mindestens mehrere Wochen nach Beendigung der Kur in die Erscheinung treten, aber eine solche scharfe Trennung in Früh- und Spätformen wird nicht ganz den praktischen Erfahrungen gerecht; nur im allgemeinen treten die leichteren Fälle meist schon im Beginn der Kur auf, die bedrohlicheren erst bei weiter fortgeschritten Behandlung; Pinkus<sup>132a</sup>) sah bedrohliche Ausschläge immer erst nach mehr als 2 g Salvarsan erscheinen. Die Mehrzahl der leichten und schweren Dermatitiden nach Salvarsan beginnen in gleicher Weise als morbilliforme oder scarlatiniforme Exantheme, um bei den leichten Fällen nach einigen Tagen, bei den mittelschweren Fällen nach einigen Wochen unter indifferenter Behandlung abzuheilen. Die schweren Fälle,

die dem Salvarsanexanthem den Stempel einer prognostisch so oft ungünstigen Nebenwirkung aufdrücken, beginnen wie die leichten Fälle, nehmen, wie die mittelschweren das Bild einer subakuten universellen exfoliativen Erythrodermie an, neigen aber im Gegensatz zu diesem Typus auffallend zu oft stark in den Vordergrund tretenden Näsungerscheinungen. Vielleicht bestehen zwischen den leichteren Formen und den schwereren ganz ähnliche Gegen-sätze, wie zwischen dem Exanthema mercuriale simplex und complicatum nach Almkvist. In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß diese schweren Fälle neben einer Reihe schwerer Allgemeinstörungen auffallend oft schwere sekundäre Infektionen der Haut aufweisen; Jadassohn<sup>54)</sup> betrachtet die Neigung zu schweren Pyodermien geradezu als bezeichnend für die Salvarsanexantheme; nach Pinkus bedeutet das Auftreten des ersten Furunkels den Beginn der großen Gefahr. Mehrfach wurde bemerkt, daß nach dem Kriege ein Anstieg der schweren zum Bilde der exfoliativen Erythrodermie führenden Exantheme erfolgte. Zieler und Birnbaum<sup>149)</sup> führen als Ursachen hierfür an: 1. Unzureichende Ernährung in und nach dem Kriege und dadurch herabgesetzte Widerstandsfähigkeit; 2. die Mitwirkung des Quecksilbers, das unter den veränderten Ernährungsverhältnissen schlechter vertragen wurde; 3. relative und absolute Überdosierung; 4. nicht einwandfreie Salvarsanpräparate. Ganz sicher haben alle diese Bedingungen eine Zeitlang ihre Wirkung geäußert, aber sie können jetzt wohl im großen ganzen als überwunden betrachtet werden bis auf Punkt 3, und doch ist die Salvarsan-erythrodermie nicht wesentlich geringer geworden; nur scheinen die schweren tödlichen Fälle weniger häufig zu sein. Die größte Rolle scheint die relative Überdosierung zu spielen; das entspricht den Erfahrungen der Kölner Statistik und der letzten Arbeit von Stümpke<sup>126)</sup>. Leider ist die Feststellung der relativen Überdosierung für die Salvarsandermatitis viel schwieriger, als für die Purpura cerebri. Letztere läßt sich für den größten Teil der Fälle bei Beginn mit kleinen Dosen und allmählichem Anstieg vermeiden; die schwere Salvarsandermatitis beginnt nach der Zufuhr einer bestimmten Menge von Salvarsan, und zwar nach einer Menge, die für eine Kur nicht als ausreichend betrachtet werden kann. Als Prophylaxe der Salvarsandermatitis kommt nur die genaueste Beobachtung des Patienten während der Kur in Betracht und die Unterbrechung der Kur bei Auftreten einer Schädigung der Eliminationsorgane, vor allem aber bei Auftreten auch nur unscheinbarer Krankheiterscheinungen an der Haut, wie sie vielfach die schweren Salvarsandermatitiden einleiteten. Das häufige Auftreten dergleichen Exantheme im Laufe einer kombinierten Quecksilber-Salvarsanbehandlung hat vielfach Anlaß zu Erörterungen darüber gegeben, ob zwischen den Salvarsan- und Hg-Exanthenen differentialdiagnostisch verwertbare Verschiedenheiten bestünden; Zieler<sup>140)</sup> zweifelt die von Ed. Hofmann<sup>53)</sup> und von Mayer und Thieme<sup>54)</sup> aufgestellten Unterscheidungsmerkmale mit Stühmer<sup>125)</sup> an. Sicher ist ferner, daß das Auftreten eines Hg-Exanthems auch zu einer Empfindlichkeit gegenüber dem bisher gut vertragenen Salvarsan führen kann und umgekehrt [Jadassohn<sup>54)</sup>] und ebenso wie Salvarsan und Hg kann auch das Wismut dem Salvarsan gegenüber die Empfindlichkeit erhöhen und umgekehrt. Zieler nimmt an, daß bei den letal verlaufenden Fällen meist dem Quecksilber die für den schweren Verlauf ausschlaggebende Rolle zufällt.

Für die Behandlung der schweren Salvarsanexantheme gelten natürlich in erster Linie dieselben örtlichen Behandlungsvorschriften, wie für die universellen exfoliativen Erythrodermien resp. ausgedehnten Ekzeme; Stern<sup>122)</sup> und auch Zieler<sup>140)</sup> empfehlen Kochsalzinfusionen nach vorherigem Aderlaß. Über die Bewertung des Natriumthiosulfats herrschen verschiedene Ansichten. Jadassohn<sup>54)</sup>, Kuznitzky und Langner<sup>63)</sup> raten nach Entfieberung zu Röntgenbestrahlungen, die den Juckreiz vermindern und dem Auftreten der Eiterungen entgegenarbeiten. Zieler hält es notwendig, zur Verhütung dieser Exantheme neben den oben schon erwähnten Momenten auf das Auftreten der leichtesten und flüchtigsten Hauterscheinungen zu fahnden; besonders die Gegend der Ellenbogen ist vor jeder Neu-einspritzung zu untersuchen.

Kein Gebiet der Salvarsan Nebenwirkungen hat in der Folge eine so reichliche Kasuistik und so verschiedene Beurteilung erfahren, wie der Salvarsanikterus, vor allem, nachdem mehrfach Fälle dieses sog. Salvarsanikterus nicht den leichten Verlauf des katarrhalischen Ikterus zeigten, sondern in das Bild einer Leberatrophie mit tödlichem Ausgang übergingen. Die ausgezeichneten Zusammenfassungen von Birnbaum<sup>7)</sup>, Tachau<sup>130)</sup>, Zieler und Birnbaum<sup>140)</sup> ermöglichen es mir, die Frage der Beziehungen zwischen dem Salvarsan und dem Ikterus kurz zu behandeln. Daß während und nach dem Kriege eine, wie es scheint, jetzt rückgängige Zunahme der Gelbsucht überhaupt erfolgte, wird von den Internisten zugegeben und zum Teil mit der quantitativ und qualitativ minderwertigen Kriegskost, zum Teil mit infektiösen Ursachen in Zusammenhang gebracht. Diese Tatsache der veränderten Lebensbedingungen wird auch zur Erklärung der Zunahme des sicher syphilitischen Ikterus herangezogen. Ebenso wie die Ikterusfälle haben auch die Fälle von akuter gelber Leberatrophie zugenommen, für welche unter den in Betracht zu ziehenden Ursachen die Frühsyphilis sicher eine besondere Rolle spielt. Nach Zieler und Birnbaum sprechen die histologischen Untersuchungen der zur Autopsie gekommenen Fälle von akuter gelber Leberatrophie dafür, daß alle kurze oder längere Zeit nach einer Salvarsanbehandlung auftretenden Leberatrophien

als Syphilisrückfälle zu betrachten sind. Diese beiden Autoren stellen zwar nicht in Abrede, daß giftig wirkende Salvarsanummmern, die ernstlich kaum mehr in Betracht kommen, Häufung von Fällen von Gelbsucht verursachen können, aber es liegen bisher noch keine Beweise dafür vor, daß einwandsfreies Salvarsan in den üblichen Dosen eine akute gelbe Leberatrophie erzeugt hat. Bauer<sup>6</sup>) nimmt für den Salvarsanikterus an, daß die schon vorher geschädigte Leber des Syphilitikers durch die neue Noxe des Salvarsans so weit geschädigt werden kann, daß jetzt ein sog. Parenchymikterus auftritt. Viele Fälle von Ikterus catarrhalis mit Übergang in subakute oder akute Leberatrophie sind durch Lues allein oder durch Lues und Salvarsan bedingt; doch kommen noch andere Möglichkeiten vor. Jadassohn nimmt für die Lebererkrankungen einen Zusammenhang irgendwelcher Art mit dem Salvarsan an, ohne ihn allerdings einheitlich und befriedigend erklären zu können. Es kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht: Zufällige Koinzidenz, Icterus syphiliticus, Jarisch-Herxheimer-sche Reaktion einer syphilitisch erkrankten Leber, toxischer Ikterus nach Salvarsan. Für den letzten Fall kommen bei „normalen Dosen“ durch Zersetzung toxisch gewordene Präparate, nicht fehlerfreie Fabrikationsnummern und schließlich eine individuelle Überempfindlichkeit in Betracht. Klinisch ist nach J. eine Unterscheidung zwischen diesen verschiedenen Möglichkeiten mit unseren gewöhnlichen Hilfsmitteln meist nicht möglich. Bei dieser Unsicherheit unserer Erkenntnisse der Pathogenese des Ikterus empfiehlt es sich auf jeden Fall, auf die Salvarsanwiederanwendung zu verzichten, welche bei der überwiegenden Mehrzahl der vorhandenen Möglichkeiten zum mindesten schädigen kann; zunächst kommt eine gründliche Ikterusbehandlung in Betracht, ev. in Kombination mit Novasurol. Erst nach völligem Schwinden des Ikterus darf die Salvarsanbehandlung zunächst mit kleinen Dosen und unter sorgfältiger Kontrolle der Leber, der Haut und des Urins wieder aufgenommen werden.

Verhältnismäßig spät fanden die sich in starken Blutungen und in Krankheiten der blutbildenden Organe äußernden Nebenwirkungen eine größere Aufmerksamkeit. An die zunächst vereinzelten Fälle von unter einer Salvarsanbehandlung verstärkten physiologischen Blutungen (schwere Genitalblutungen bei Frauen) [Weinberger<sup>136</sup>), Kuznitzky und Fuchs<sup>62</sup>)] und an das von verschiedenen Seiten erwähnte Wiederauftreten von lokalen Blutungen bei sonst dazu neigenden Personen, auch an lokale Blutungen aller Art (Nasenbluten, Zahnfleischblutungen, Harnbluten, Bluthusten) und an die zunächst nur vereinzelt mitgeteilten Fälle von schweren Blutkrankheiten durch Frank<sup>41a</sup>) und Gorke<sup>45</sup>) schlossen sich relativ zahlreiche klinische Beobachtungen an, so daß diese Gruppe der Schädigungen wegen ihrer Häufigkeit und Schwere in der Tat eine besondere Aufmerksamkeit verdient [Jadassohn<sup>54</sup>]. Von den Grundlagen der blutschädigenden Wirkung des Salvarsans hat die Prüfung des „Endothelsymptoms“ (der Nachweise einer Capillarschädigung durch mittels Stauung erzeugte capilläre Blutungen) nach H. Hoffmann<sup>52</sup>) nicht die prognostische Bedeutung, die Stephan<sup>124</sup>) und Schrader<sup>114</sup>) annahmen, dagegen zeigen die Untersuchungen Leders<sup>69</sup>), daß die Salvarsanbehandlung bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine Thrombocytenbeschädigung hervorruft, bei 40% sogar eine starke Verminderung der Blutplättchen, die sich aber im allgemeinen schnell wieder ausgleicht. Gerade diese Befunde haben für die uns hier beschäftigende Schädigung eine große Bedeutung. Wenn wir zur Beurteilung und Klassifizierung der blutschädigenden Wirkung der Salvarsanpräparate auf die Einteilung der Blutübel durch Glanzmann<sup>43</sup>) zurückgreifen und demgemäß zwischen der Werlhofgruppe (Blutungen bei Anämien und Leukämien, klinisch gekennzeichnet durch flächenhafte, regellos auftretende Hautblutungen, pathogenetisch durch eine Verminderung der Blutplättchen) und der anaphylaktoiden bzw. angiopathischen Gruppe der Purpurakrankheiten mit Gefäßschädigungen, sei es des Endothels oder der Capillarwand, sei es der Gefäßnerven mit Veränderungen des Gefäßtonus, welch letztere Gruppe nach manchen Autoren der Purpura cerebri nahesteht, unterscheiden, — so sehen wir, daß der ersten Gruppe fast alle die schweren Fälle angehören, die als Purpura haemorrhagica nach Salvarsan beschrieben wurden. Gorke<sup>45</sup>) teilt als erster unter Hinzuziehung einer früheren Beobachtung von Frank<sup>41a</sup>) 3 Fälle von aplastischer Anämie nach Salvarsan mit, von denen 2 tödlich verliefen. Die 3 Fälle erkrankten im Anschluß an eine antisyphilitische Kur (bei 2 Fällen kamen nur Salvarsanpräparate zur Anwendung) an einem skorbutartigen Morbus Werlhoffi mit schweren Haut- und Schleimhautblutungen. Das Krankheitsbild entspricht dem ähnlichen Vorkommen nach Benzolvergiftung, so daß Gorke sich fragt, ob nicht neben der arsenotoxischen Wirkung des Salvarsans auch die Benzolkomponente hierbei eine Rolle spielt. Gorke bezeichnet das Krankheitsbild als Aleukia haemorrhagica arsenobenzolica; sie ist gekennzeichnet durch eine Hämato-Myelopathie mit extremster Neutropenie und Thrombopenie im Blutbild, mit hämorrhagischer Diathese und weitgehender Zerstörung des Knochenmarks. Diese schwere Nebenwirkung ist offenbar viel häufiger als Gorke ursprünglich annahm. Tödlich verlaufende Fälle dieser Art teilten Vill<sup>129</sup>) (bei dessen Fällen allerdings gleichzeitig eine intravenöse Kollargolbehandlung einer Gonorrhöe stattfand, die nach Vill die aplastische Anämie bedingte), Moore und Keidel<sup>88</sup>), Rabut und Oury<sup>105</sup>) [2 Fälle], Callomon<sup>14</sup>), Chatellier<sup>15</sup>), Nicolas, Gaté, Lebeuf<sup>97</sup>), Leredde<sup>71</sup>), Buist<sup>12</sup>) mit. Einige Fälle der gleichen Art enthalten keine Angaben über den Ausgang resp. weiteren Verlauf, so solche von Moore und

Keidel<sup>88</sup>), Vedel und Giraud<sup>127</sup>), Florand, Nicoud und Forment<sup>27</sup>), Heyn<sup>51</sup>). Bei nur wenigen Fällen war der Verlauf günstiger [Sicard<sup>115</sup>), Juliusberg<sup>59</sup>), Emile-Weil und Isch-Wall<sup>133</sup>), Stern<sup>122</sup>), Citron und Hirschfeld<sup>17</sup>), Felugo<sup>83</sup>]). Bei einigen ganz leichten Fällen ist die Zugehörigkeit zu dieser Sondergruppe nicht sicher [Feit<sup>32</sup>), Stern<sup>122</sup>), Jarecki<sup>65</sup>]). Die Häufigkeit dieser Fälle beleuchtet die Angabe von Emile-Weil und Isch-Wall<sup>133</sup>), daß sie 10 derartige Fälle sahen. Diese Autoren bemerken, wie auch andere Beobachter, wie auch Görke schon vermutet hatte, daß sich bei diesen Fällen häufig schon vorher Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese: unregelmäßige reichliche Menstruation, Neigung zu Nasenblutungen, verlängerte Blutungszeit, Verminderung der Blutplättchen feststellen lassen. Diese Hinweise deuten an, in welcher Richtung sich eine Prophylaxe dieser Nebenwirkung zu erstrecken hätte. Therapeutisch kommt neben einer Arsenbehandlung vor allem eine Eigenblutbehandlung in Betracht, auf die manche Autoren den schließlich günstigen Ausgang bei ihren Fällen zurückführen. Emile-Weil und Isch-Wall, die bei leichten und mittelschweren Fällen subcutane Injektionen von menschlichem Blut bei schweren Bluttransfusionen vornahmen, empfehlen nach Féron und Wyjdooghe<sup>22</sup>) eine Auflösung von 0,5 Pepton Witte in Serum oder Hémoplatine Parkes-Davis und geben innerlich eine gezuckerte Maceration von Schweinsleber und Adrenalin. Jüngst teilt Neuburger<sup>86</sup>) einen schweren Fall von hämorrhagischer Diathese nach Salvarsan mit. Er nimmt für diese Fälle eine „funktionelle Permeabilitätschwankung der Capillarwand auch für rote Blutkörperchen“ (Walterhöfer), ausgelöst durch einen Reiz auf das gegen Salvarsan — vielleicht durch die Syphilis — bei manchen Individuen überempfindlich gewordene Zentralnervensystem an. Er empfiehlt in solchen Fällen eine schonende Wismutbehandlung mit kleinen Dosen, die eine besondere roborierende Zwischenbehandlung überflüssig macht und den Vorzug der Weiterführung einer spezifischen Kur vor dieser voraus hat. Wie bei Salvarsanschädigungen anderer Art läßt es auch Neuburger ratsam erscheinen, auf ev. auftretende auch flüchtige Überempfindlichkeitserscheinungen, wie Kopfschmerzen, Fieber, vor allem Schüttelfrost, zu achten und nicht erst die schwereren Erscheinungen abzuwarten.

Unter den Nebenwirkungen der Salvarsanbehandlung, die auch nach anderen Antisyphiliticis vorkommen, aber nach Salvarsan besonders häufig in die Erscheinung treten und unter Umständen eine Gefährdung des Patienten darstellen, bedürfen die als Jarisch-Herxheimersche Reaktion bekannte Herdreaktion syphilitischer Krankheitsherde und die sog. Neurorezidive einiger Worte. Die J.-H.-R., mag man sie, ebenso wie Temperaturerhöhungen im Anschluß an Salvarsaninjektionen, als den Ausdruck eines vermehrten Spirochätenfalls und einer plötzlichen Überschwemmung mit den dabei freierwerdenden Endotoxinen auffassen, mag man ihr Wesen mit einer durch die chemischen Reize bedingten Steigerung der entzündlichen Vorgänge und sekundärer Einschmelzung des arteigenen Gewebes, die ihrerseits zu einer vermehrten Überschwemmung des Organismus mit toxischen Krankheitsprodukten führt, erklären, oder mag man schließlich sich vorstellen, daß das Salvarsan gerade diejenigen Gefäße angreift, deren Wand schon durch das syphilitische Gift geschädigt ist und so den dilatatorischen Wirkungen des Medikamentes geringen Widerstand gegenübersetzt — ist bei den Exanthemen der Haut ungefährlich (vielleicht sogar ein guter Gradmesser der Einwirkung der Behandlung), kann aber bei Erkrankungen der Zunge, des Kehlkopfes, des Nackens, vor allem des Gehirns das Leben bedrohen (ein Teil der Salvarsanhirntode gehört wohl sicher hierher), an anderen Organen: Nieren usw. schwere Zustände auslösen. Die Gefährdung ist abhängig von der Schwere und Ausdehnung der zum Teil vorher latenten syphilitischen Krankheitsprozesse und ist besonders groß bei frischer Allgemeinsyphilis. Der vorsichtige Beginn mit kleinen Dosen, evtl. eine vorausgeschickte Hg-, Bi- oder Jodkalibehandlung, letztere bei älteren Prozessen, vermindert die Gefährdung durch die J.-H.-R.

Die Monorezidive kommen dadurch zustande, daß ein Spirochätenherd zu größerem Umfange sich ausbildet in einem Organismus, der im frühen Stadium nicht genügend behandelt ist. Unter den Monorezidiven haben die Neurorezidive die weitaus größte Bedeutung. Es ist bekannt, daß solche Neurorezidive bei Beginn der Salvarsanära in solcher Menge zur Beobachtung kamen, daß ihr Auftreten besondere Besorgnis erregte, daß sie vielfach als toxische Nebenwirkungen aufgefaßt wurden, daß schließlich die Ehrlich'sche Anschauung<sup>29</sup>) allgemeine Anerkennung fand [siehe auch besonders die Arbeiten von Finger<sup>34</sup>), Dreyfus<sup>26</sup>], nach der diese Neurorezidive dadurch zustande kommen, daß Zentralnervensystem und Meningen als schlecht durchblutete Organe vom Salvarsan am spätesten getroffen werden, so daß es hier nicht zu einer völligen Vernichtung des Virus kommt; diese Virusreste finden dann die besten Bedingungen zu ihrer Vermehrung. Kyrie<sup>64</sup>), dem wir eine vorzügliche Zusammenfassung der Hauptpunkte der Neurorezidivfrage verdanken, unterscheidet als Hauptgruppe die Fälle, bei denen Hirnnervenausfälle vorhanden sind, am häufigsten am Nervus octavus, aber auch an den Augen- und anderen Hirnnerven, und eine zweite Gruppe, bei der heftige Kopfschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl, Schwindel, Krampfzustände von epileptiformem Charakter und hemiplegische Phänomene die Symptome bilden. Beide Formen der Neurorezidive, die wir auch nach Hg und nach Bi beobachten, sind die Folgen einer

relativ kräftigen, aber nicht ausreichenden Behandlung der Lues im Frühstadium. Wir haben es offenbar nach und nach gelernt, [die Kuren den Erfordernissen entsprechender, also energetischer zu gestalten, denn die Neurorezidive nach Salvarsan haben nach der vorliegenden Literatur eine beträchtliche Verminderung erfahren. Die Neurorezidive reagieren der Erklärung Ehrlichs entsprechend gut auf eine antisyphilitische Behandlung, die evtl. wo eine Jarisch-Herxheimersche Reaktion Gefährdung veranlassen könnte, mit Vorsicht einzuleiten ist.

**Wismutnebenwirkungen:** Der Wismutsaum und die sonstigen Imprägnationen der Mundschleimhaut nach Bi haben insofern ein gerichtsärztliches Interesse, als die Feststellung dieser Imprägnationen mit Wismutsulfid den Schluß gestattet, daß der Träger vor einer gewissen Zeit eine Wismutkur durchgemacht hat. Allerdings haben diese Wismutsulfideinlagerungen nicht einen so unverwüstlichen Bestand, wie dies Lumme<sup>79)</sup> befürchtete, denn mehrere Mitteilungen (Müller<sup>80</sup>), Dietel<sup>24)</sup> belehrten uns, daß die verräterischen blauschwarzen oder schiefergrauen Verfärbungen meist nach einigen Monaten allmählich wieder verschwinden; bei einem Falle Jugelts<sup>58)</sup> gestattete die Feststellung eines Wismutsaumes den Nachweis einer vor  $\frac{3}{4}$  Jahr stattgehabten Wismutkur. Der Wismutsaum und die sonstigen Wismutverfärbungen der Mundhöhle, die sich an vorher geschädigten Stellen des Zahnfleisches, der Mandeln und der Wangen (Zahnsteinansatz und beginnende Caries, defekte Zähne und Zahntümpfe — Tonsillarabscesse — Druckstellen durch Prothesen) [Boelsen<sup>9</sup>], Lacapère<sup>66</sup>], Milian und Périn<sup>66</sup>] anschließen, bilden den Ausgangspunkt für entzündliche und ulceröse Prozesse. Im allgemeinen weichen die Wismutstomatitiden viel schneller einer geeigneten Behandlung, als die prognostisch viel ungünstigeren Quecksilberstomatitiden, obwohl ihre Pathogenese auf ganz ähnlicher Grundlage beruht; nur ganz selten schließt sich an eine Wismutstomatitis eine schwerere Erkrankung der Mundhöhle mit Alveolarnekrose und Verlust eines Teiles des Gebisses an [Smechula<sup>18</sup>], Seedorf<sup>17</sup>), Nadel<sup>191</sup>]. Es scheint, als ob hinzutretende infektiöse Prozesse, wie Tonsillarabscesse, Anginen, Influenza, den Übergang der an und für sich gutartigen Wismutstomatitis in solche schweren gefährlichen Nebenwirkungen unterstützen resp. bedingen.

Den Nebenerscheinungen der Mundhöhle gegenüber spielen Schädigungen der Magen- und Darmschleimhaut durch Wismutkuren eine bescheidene Rolle. Abgesehen von einigen schweren tödlichen Diarröen bei Säuglingen kamen die wenigen mitgeteilten Fälle von Colitis ulcerosa mit blutigem Stühlen in wenigen Tagen zu Abheilung [Ducrey<sup>28</sup>], Evening<sup>30</sup>), Laroche, Guy und Bodson<sup>68</sup>]. Das gilt auch für den schwersten bisher bekannten Fall von Fischer<sup>35</sup>. Dieser Autor nimmt an, daß gelegentliche Vermehrung des Schwefelwasserstoffgehaltes im Darm bei entsprechend hohen Wismutdosen die Ursache für diese Nebenwirkung abgibt.

Die anfangs bestehende Befürchtung, daß die Wismutbehandlung eine besondere Gefährdung der Nieren darstelle, erwies sich als nicht berechtigt. Die für Wismut charakteristische Nierenstörung, die „Nephropathia bismutica“ [Kollert, Strasser und Rosner<sup>61</sup>], die sich bei den meisten Fällen klinisch nur durch den Sedimentbefund: Epitheliurie und Zylindrurie äußert und nur selten bei vorher gesunden Nieren zu einer meist geringfügigen Albuminurie führt, bei der noch dazu bei der Mehrzahl der Fälle eine Gewöhnung der Niere an das Wismut stattfindet [Heimann-Trossien<sup>50</sup>] ist im allgemeinen eine kaum schwer zu bewertende Nebenwirkung. Über einige auch nicht zu schwere eigentliche Nephritiden berichtet Neuendorf<sup>95</sup>. Der schwerste Fall ist der von Nadel<sup>191</sup>), der aber auch zur Abheilung kam. Der letal endigende Fall von Munter und Steinitz<sup>90</sup>) betraf einen alten Nephritiker, bei dem nach Bisuspen und Neosalvarsan zuerst eine schwere Blutschädigung (Hämolyse *in vivo* mit Methämoglobinurie) auftrat; erst nach Schwinden der Symptome der Blutschädigung trat die Nierenerkrankung in den Vordergrund und führte unter urämischen Erscheinungen zum Tode. Dieser Fall, wie auch einige andere, zeigen, daß bei vorher geschädigten Nieren Wismut nur mit großer Vorsicht anzuwenden ist; das gilt natürlich nicht in diesem Maße für die Nephritiden syphilitischer Ätiologie, die nach den vorliegenden Berichten durch eine Wismutbehandlung, wie zu erwarten stand, gut beeinflußt werden. Ebenso prinzipiell zu unterscheiden von der Bi-toxischen Nephritis ist die Jarisch-Herxheimersche Reaktion einer schon bestehenden syphilitischen Nephritis (oft schwierige Differentialdiagnose gegenüber einer Bi-toxischen Nephropathie!), aber auch die hämatogene Infektion der Niere von einer Wismutstomatitis oder Wismutenteritis aus; mehrere Fälle der letzteren Art als indirekte Wismutschädigungen sind mit Sicherheit von Engelhardt<sup>29a</sup>) nachgewiesen worden. Wir wissen heute, daß eine vorausgegangene Schädigung der Mundhöhle oder des Verdauungstraktus in zweifacher Beziehung eine ungünstige Einwirkung auf die Nieren haben kann, erstens wie eben erwähnt als Eintrittspforte für infektiöse Keime, zweitens durch die stärkere Belastung der Niere als Ausscheidungsorgan.

Eventuell diagnostische Bedeutung für den Gerichtsarzt hat die nicht allzuhäufige Dunkelfärbung des Harnes nach der Wismutbehandlung; sie wird nach Fournier und Guénot<sup>38</sup>) durch die Bakterienflora des Urins verursacht; nach Démelin<sup>23</sup>) wird das Wismut als Indoxylsulfat ausgeschieden; die Bakterien zersetzen diesen Körper und schlagen das Wismut als Wismutsulfat nieder; vielleicht gewinnt auch der Nachweis der „Wismutzellen“

im Urin eine gewisse Bedeutung; es sind dies große polymorphe Zellen mit lichtbrechenden Einschlüssen, die sich mikrochemisch durch 30 proz. Jodkalilösung und Essigsäure als wismuthaltig erweisen: gelbgrüne Verfärbung; sie kommen nach Grünblatt<sup>47)</sup> durch die Einwirkung des Wismuts auf die Nucleinsäure des Zellkerns zustande.

Die Nebenwirkungen des Wismuts auf der Haut, wie sie in Form der verschiedenartigsten Exantheme nicht so selten vorkommen, als Urticaria, als Purpura [hierher gehören auch die einer Stauungsdermatose ähnelnden Fälle, Sternberg<sup>128)</sup>], als skarlatiniforme, morbilliforme oder lichenoide Eruptionen haben eine geringere Bedeutung als die sehr seltenen schweren exfoliativen Erythrodermen nach Wismut, die in ihrem Aussehen und ihrem Verlauf an die schwersten Salvarsanexantheme erinnern [Ker<sup>160)</sup>] und dann gefährliche Nebenwirkungen darstellen; auch bei diesen Fällen gestaltet das Hinzutreten einer Furunculose das Krankheitsbild bedrohlicher.

Von Interesse ist es, daß eine Wismutbehandlung Anlaß zu stärkeren Pigmentierungen abheilender syphilitischer Exantheme und Toxidermien geben kann; in diesen Pigmentniederschlägen wurde durch Neuber<sup>44)</sup> Wismut nachgewiesen.

Die Nebenwirkungen des Wismuts auf das Nervensystem tragen ein durchaus verschiedenes Gepräge, je nach ihrer Pathogenese. Nicht ganz selten sind Neurorezidive nach reiner Wismutbehandlung und auch nach Wismut-Salvarsankuren beschrieben worden, mehrfach Meningorezidive, andere Fälle wieder mit Ausfallserscheinungen einzelner Hirnnerven; nach Nathan<sup>93a)</sup> treten die Neurorezidive nach Wismutkuren erst 3—6 Monate nach der Beendigung der Kur auf und entwickeln sich erst noch längere Zeit, bis die Notwendigkeit einer Behandlung eintritt. Die Mehrzahl dieser Fälle reagierte gut auf eine energetische antisyphilitische Behandlung, auch auf eine Wismutkur. Eine weitere Gruppe von Nebenwirkungen gehört in das Gebiet der Jarisch-Herxheimerschen Reaktion. Besonders schwere Erscheinungen dieser Art stellen 2 Beobachtungen von Simon und Bralez<sup>118)</sup> dar: nach 11 Injektionen von Wismuthydroxyd akute Neuritis optica, die rechts zur völligen Sehnervenatrophie führt; nach 12 gleichen Injektionen paraplegische Erscheinungen, 14 Tage später Exitus; der Sektionsbefund ergibt: Meningitis cerebralis et spinalis; myelitischer Erweichungsherd im 6. und 7. Cervicalsegment. Görl und Voigt<sup>44)</sup> teilen mehrere Fälle von Nebenwirkungen am Nervensystem mit; bei dem einen dieser Fälle handelte es sich wohl um eine ganz eigenartige Herxheimersche Reaktion an den der Herzzerregung dienenden Überleitungsfasern; bei diesem Falle folgte einer sehr milden Wismutbehandlung ein bedrohlicher Zustand von Herzangst, Herzschwäche und Dissoziation der Herzaktivität, die durch Strophantin und kalte Umschläge beseitigt wurde; bei den sonstigen Fällen von Görl und Voigt handelte es sich wohl um Intoxikationserscheinungen verschiedener Art, wie sie auch von anderen Autoren mitgeteilt wurden: Hinterkopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Depressionszustände usw. Daß die Wismutbehandlung zu teils rheumatoiden, teils neuralgischen Beschwerden der verschiedenen Muskeln, Nerven und Gelenke geben kann, zeigen zahlreiche Beobachtungen [Decrop<sup>22)</sup>, Wolf<sup>188)</sup> u. a.]. Sie gehören nicht ins Gebiet der Herxheimerschen Reaktion und sind, soweit sie an den unteren Extremitäten vorkommen, nicht örtliche Folgen der Injektionen, sondern wohl wirkliche Intoxikationserscheinungen. Daß die Wismutbehandlung (sowohl die innere Bi-Darreichung wie die Wismutinjektionsbehandlung der Lues) eine toxische Wismutpolyneuritis verursachen kann, wissen wir aus den Beobachtungen von Rosnik<sup>108)</sup>, Criado<sup>19)</sup> und Critchley<sup>20)</sup>.

Die Einwirkungen des Wismuts auf das Blutbild und die blutbildenden Organe sind im allgemeinen zu geringfügig, um forensisches Interesse zu besitzen; die Literatur kennt nur einen Fall [Citron und Hirschfeld<sup>17)</sup>] von aplastischer Anämie nach einer kombinierten Salvarsan-Wismutkur.

Dagegen sind die folgenden Beobachtungen von größerer Bedeutung. Bei 2 Fällen von Civatte<sup>18)</sup> trat im Anschluß an eine intramuskuläre Injektion von Wismuthydroxyd in wässriger Lösung 1—2 Minuten später folgender beängstigender Symptomenkomplex auf: Angstgefühl, Schwäche der Herzaktion, sehr ausgesprochene Cyanose; der 2. Fall zeigte diese Erscheinungen in noch bedrohlicherer Weise; nach 20 Minuten war die Gefahr vorüber. Seinen 1. Fall hielt C. zunächst für eine nitritoide Krise, also den sog. angioneurotischen Symptomenkomplex (der nach der intravenösen Injektion der Salvarsanpräparate sehr viel gesehen wurde), später erklärte er beide Fälle für eine akute Wismutintoxikation. In der Aussprache werden die Fälle neben den gleich zu erwähnenden Fall von Magnus gestellt; es wird das Eindringen von Bi in die Blutbahn angenommen, was natürlich einen kolloidal-klasischen Schock nicht ausschließt, vielmehr nach meiner Ansicht als Ursache der folgenden Erscheinungen einen solchen Schock viel wahrscheinlicher macht, als eine akute Wismutintoxikation, von der ich mir in dieser Form schwer eine Vorstellung machen kann. Gleichfalls nach einer intramuskulären Injektion von Neotrépol trat der von Chénay<sup>16)</sup> mitgeteilte Todestfall auf: Nach der Injektion Schmerzen im Thorax und Wadenkrämpfe, dann Herzpalpitationen und Erstickungsgefühl, Lähmung beider Beine und Bewußtlosigkeit, ausgesprochene Dyspnoe; Puls und Atmung auffallend schwach; Tod  $1\frac{3}{4}$  Stunde nach der Injektion. Kein Sektionsbefund. Die 2 von Fraenckel<sup>40)</sup> mitgeteilten Fälle von Magnus<sup>81)</sup>

und Dr. L. seien hier nur erwähnt, da sie in dieser Zeitschrift ausführlicher dargestellt wurden. Auch Fraenckel hält sie nicht für geklärt; in der Aussprache über den Fall Magnus in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft<sup>81)</sup> dachten die meisten Diskussionsredner an die Folgen eines kolloido-klasischen Schocks. Buschke warnt mit Recht davor, dort Einspritzungen von Arzneimitteln in die Blutbahn vorzunehmen, wo uns die subkutane und manchmal sogar die wirksamere intramuskuläre Anwendung zur Verfügung steht (vgl. die Warnungen von Handoovsky und Hanzlick vor der intravenösen Injektion).

Örtlich geben die Wismutsalze bei Wahl geeigneter Präparate nur selten zu Infiltraten und anderen Nebenwirkungen Anlaß. Die Folgen der Injektion in die Blutbahn wurden schon oben bei den örtlichen Nebenwirkungen der Quecksilberpräparate erwähnt. Die in Frankreich in großer Zahl beobachteten aseptischen Absceßbildungen nach bestimmten Wismuthydroxyden seien hier nur erwähnt; nach Feststellung der Ungeeignetheit dieser Präparate wurden diese ausgeschaltet.

Die endolumbare Salvarsanbehandlung, deren Wert von Gennrich und Nast<sup>92)</sup> noch immer behauptet wird, während sie von den meisten Neurologen und vielen Syphilidologen, nachdem sie versucht wurde, wieder verlassen ist, teilt mit der diagnostischen Lumbalpunktion ihre unangenehmen Nachwirkungen, führt aber darüber hinaus, wie es scheint, recht oft zu schweren Rückenmarksreizungen und veranlaßte eine Reihe von Todesfällen [Schönfeld<sup>113</sup>], Nonne und Petto<sup>99)</sup>]. Was die Malariabehandlung betrifft, so ist diese Behandlungsweise in ihrer Gefährlichkeit ganz verschieden zu bewerten, je nachdem es sich um eine Behandlung Sekundärsyphilitischer mit intaktem Herzgefäßsystem oder um die Behandlung von Paralytikern mit ihrer hohen Mortalität an und für sich und mit den häufigen gleichzeitig bestehenden Herzveränderungen handelt. Kyrtle hatte nur 2 Todesfälle bei 250 Patienten. Die Paralysebehandlung mit Malaria muß mit einer viel höheren Zahl von Todesfällen rechnen. Weygandt verzeichnet bei 600 Tertianafällen 38 Todesfälle durch die Methode, eine Zahl, die er bei der hohen Mortalität der Paralyse in den ersten 2 Jahren als nicht zu hoch bezeichnet. Nach Weygandt<sup>137)</sup> ist (neben der Allgemeingefährdung durch Übertragung der Impfmalaria auf andere Personen) die größte Gefahr der Behandlung die Anwendung der Tropica oder Quartana an Stelle der milderden Tertiana; daher soll man nur Tertiana gebrauchen, die schon eine größere Zahl von Menschenpassagen durchgemacht hat. Seltener ist die Gefährdung durch eine Chininidiosynkrasie. Mehrere Fälle gingen an Milzruptur zugrunde, wobei wohl die Malaria die primäre Milzschädigung verursachte. Vor allem gefährdet sind Patienten mit krankem Herz- und Gefäßsystem (Mesaortitis syph.), Unterernährte und Darmleidende. Eingehende Darstellung der Paralytikermalaria bei Plehn<sup>103</sup>).

Ein großer Teil der antisyphilitischen Kuren wird kombiniert ausgeführt. Die einseitige Salvarsan-Hg-Behandlung lasse ich außer Betracht. Die hierbei vorkommenden Nebenerscheinungen fallen wohl im wesentlichen dem Salvarsan zur Last. Bei der allgemein üblichen Kombinationsbehandlung werden aber die beiden verwendeten Mittel, das Salvarsan auf der einen Seite, das Hg und Bi auf der anderen Seite in Dosen verwendet, die bei beiden Medikamenten Intoxikationen möglich machen. Manchmal ist es bei auftretenden Nebenerscheinungen toxischer Natur schwierig zu entscheiden, auf welches Medikament die Nebenerscheinungen zurückzuführen sind. Im allgemeinen läßt sich eine Entscheidung mit einiger Sicherheit bei den Nebenerscheinungen treffen, die für das eine oder andere Mittel charakteristisch sind; aber das gilt nicht für die Exantheme, bei denen wir immer mehr die Erfahrung machen, daß alle 3 Antisyphilitica zu Formen führen können, die sowohl beim Hg, wie beim Bi, wie beim Salvarsan allein vorkommen; nur müssen wir zugeben, daß schwere Exantheme beim Bi sehr viel seltener beobachtet wurden als beim Salvarsan. Andererseits werden Nierenstörungen leichter nach Hg und nach Bi gesehen, als nach Salvarsan; die Lebererkrankungen scheinen häufiger durch Salvarsan verursacht zu werden, ebenso die Erkrankungen der blutbildenden Organe. Es ist ferner sicher, daß Störungen durch das eine der Medikamente auch den Patienten empfindlicher gegen ein anderes machen können.

Eine gedrängte Zusammenstellung über die sehr schweren Nebenerscheinungen der Antisyphilitica könnte die Meinung aufkommen lassen, daß wir es mit besonders gefährlichen Heilmitteln zu tun haben. Eine Bewertung der gefährdenden Eigenschaften dieser Mittel kann aber nicht ohne gleichzeitige Beurteilung der Bedrohung durch die Krankheit geschehen. Schon zu einer Zeit, als uns nur das Hg und JK zur Verfügung standen, ermöglichte uns die nach heutigen Begriffen ganz unzulängliche Behandlung wenigstens einen Teil der Gefährdung des Kranken auszuschalten, eine Herabminderung der Gefahr, die immerhin recht groß war im Vergleich zu den möglichen Schädigung durch das Hg. Heute liegen die Verhältnisse viel günstiger. Die Gefahrquote durch eine nach heutigen Begriffen energische Behandlung ist kaum größer geworden, sie ist aber sehr gering, viel geringer als früher durch das, was wir mit der heutigen Behandlung erreichen können. Allerdings ist die moderne Luestherapie schwieriger geworden; sie erfordert eine gründliche Kenntnis der Wirkung der Antisyphilitica und ihrer Nebenwirkungen, um auf der einen Seite die zu schwache Behandlung („Anbehandlung“) und ihre gefürchteten Folgen, auf der anderen Seite etwaige toxische Nebenwirkungen zu vermeiden. Daß aber schon heute die Wirkungen einer besseren Luesbehandlung offen-

sichtlich sind, lehrt die Tatsache, daß insbesondere durch die konsequente Salvarsanwendung trotz der vorübergehenden Zunahme der Syphilis in der Kriegszeit die Lues bereits so eingedämmt ist, so daß wir vielleicht in absehbarer Zeit mit einer Ausrottung der Krankheit rechnen können [Pinkus<sup>102a</sup>].

### Literatur.

- Zbl. = Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten.
- <sup>1)</sup> Almkvist, a) Acta dermato-venereol. **1**, 312, H. 3/4. 1921, Zbl. **4**, 200; b) Hygiea **83**, 657, H. 20. 1921, Zbl. **4**, 201; c) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**, 14. 1921 u. **141**, 342. 1922. — <sup>2)</sup> Anwyl-Davies, Brit. journ. of dermatol. a. syph. **33**, 264. Nr. 7. 1921, Zbl. **2**, 311. — <sup>3)</sup> Arndt, Med. Klinik 1922, Nr. 8, 9, 10, 12, 13, S. 231, 266, 320, 386, 420. — <sup>4)</sup> Azoulay, Presse méd. **30**, 134, Nr. 13. 1922, Zbl. **5**, 255. — <sup>5)</sup> Backer, Hospitalstidende **64**, Nr. 47, S. 737. u. Nr. 51, S. 814. 1921, Zbl. **5**, 527 u. 80. — <sup>6)</sup> Bauer, Med. Klinik **22**, 1558, Nr. 41. 1925. — <sup>7)</sup> Birnbaum, Zbl. **14**, 137. — <sup>8)</sup> Björling, Acta dermato-venereol. **2**, 171. H. 2. 1921, Zbl. **3**, 499. — <sup>9)</sup> Boelsen, Med. Klinik **19**, 757, 793, Nr. 22/23. 1923. — <sup>10)</sup> Brack, Schweiz. med. Wochenschr. **55**, 681, Nr. 30. 1925. — <sup>11)</sup> Brock, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1051. — <sup>12)</sup> Buist, Journ. of the roy. army med. corps **45**, 299, Nr. 4. 1925, Zbl. **19**, 542. — <sup>13)</sup> Buquicchio, Giorn. ital. d. malatt. vener. e. d. pelle 1923, S. 701, Zbl. **10**, 108. — <sup>14)</sup> Callomon, Dermatol. Wochenschr. **75**, 1197, Nr. 49. 1922. — <sup>15)</sup> Chatellier, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. **30**, 51, Nr. 1. 1923, Zbl. **8**, 479. — <sup>16)</sup> Chenoy, Indian med. gaz. **61**, 234, Nr. 5. 1926, Zbl. **21**, 106. — <sup>17)</sup> Citron und Hirschfeld, Med. Klinik **21**, 805, Nr. 22. 1925. — <sup>18)</sup> Civatte, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. **31**, 423. 1924, Zbl. **16**, 928. — <sup>19)</sup> Criado, Actas dermo-sifiliogr. **17**, 131, Nr. 3. 1925, Zbl. **19**, 91. — <sup>20)</sup> Critchley, Brit. journ. of venereol. dis. **2**, 83, Nr. 5. 1926, Zbl. **20**, 494. — <sup>21)</sup> Daviot, Les purpuras arsénobenzoliques au cours du traitement de la syphilis. Diss. Paris 1923, Zbl. **11**, 264. — <sup>22)</sup> Decrop, Ann. des maladies vénér. **18**, 858, Nr. 11. 1923, Zbl. **11**, 363. — <sup>23)</sup> Démelin, Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse de Paris, nach Levaditi, — <sup>24)</sup> Dietel, Dtsch. med. Wochenschr. **51**, 1778, Nr. 43. 1925. — <sup>25)</sup> Dietrich, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1921, S. 351. — <sup>26)</sup> Dreyfus, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 29, 30, 33, 34. — <sup>27)</sup> Drouet, Journ. de méd. de Paris **45**, 11, Nr. 1. 1923, Zbl. **9**, 143. — <sup>28)</sup> Ducrey, Policlinico, sez. prat. **29**, 473, Nr. 15. 1922, Zbl. **5**, 529. — <sup>29)</sup> Ehrlich, Abhandl. üb. Salvarsan 1911, 1912, 1913. — <sup>29a)</sup> Engelhardt, Dermatol. Wochenschr. **80**, 338, 372. 1925. — <sup>30)</sup> Evening, Dermatol. Wochenschr. **77**, 1234, Nr. 42. 1923. — <sup>31)</sup> Faber, Zeitschr. f. Stomatol. **21**, 538, Nr. 9. 1923, Zbl. **11**, 175. — <sup>32)</sup> Feit, Münch. med. Wochenschr. **69**, 1345, Nr. 37. 1923. — <sup>33)</sup> Felugo, Policlinico, sez. prat. **32**, 1750, Nr. 50. 1925, Zbl. **19**, 542. — <sup>34)</sup> Finger, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 47, 51; Nr. 2, 1911; Wien. med. Wochenschr. 1911, Nr. 2; 1912, Nr. 1. — <sup>35)</sup> Fischer, Dermatol. Wochenschr. **82**, 268, Nr. 8. 1924. — <sup>36)</sup> Förtig, Handb. d. Salvarsantherapie Bd. 2, S. 303. 1925. — <sup>37)</sup> Florand, Nicoud, Forment, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **38**, 1266, Nr. 26. 1922, Zbl. **7**, 120. — <sup>38)</sup> Fournier und Guénot, Ann. de l'inst. Pasteur **38**, 14, Nr. 1. 1922, Zbl. **6**, 393. — <sup>39)</sup> Fox, Arch. of dermatol. a. syphili. **10**, 806, Nr. 6. 1924, Zbl. **16**, 923. — <sup>40)</sup> Fraenckel, Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. **5**, 5, H. 1. 1925. — <sup>41)</sup> Frank, a) Berlin. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 37, 41; b) Münch. med. Wochenschr. **68**, 1098, Nr. 34. 1921. — <sup>42)</sup> Freudenthal, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 155. 1924. — <sup>43)</sup> Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. 1916. — <sup>44)</sup> Görl und Voigt, Münch. med. Wochenschr. **70**, 143, Nr. 5. 1923 u. **71**, 904, Nr. 27. 1924. — <sup>45)</sup> Gorke, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1226. — <sup>46)</sup> Gresset, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris **18**, 81, Nr. 1. 1921, Zbl. **2**, 220. — <sup>47)</sup> Grünblatt, Venerol. u. Dermatol. 1924, Nr. 3, S. 84. Zbl. **16**, 725. — <sup>48)</sup> Hahn und Fahr, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43. — <sup>49)</sup> Hart, Med. Klinik 1922, Nr. 13, 14, S. 411, 444. — <sup>50)</sup> Heimann-Trossien, Klin. Wochenschr. **4**, 1963, Nr. 41. 1925. — <sup>50a)</sup> Henneberg, Berlin. klin. Wochenschr. 1922, S. 207. — <sup>51)</sup> Heyn, Zbl. **14**, 21. — <sup>52)</sup> Hoffmann, H., Med. Klinik 1922, Nr. 49, S. 1558. — <sup>53)</sup> Hofmann, Ed., Dermatol. Zeitschr. **31**, 1. 1920. — <sup>54)</sup> Jadassohn, Klin. Wochenschr. **1**, 108, 1193, 1243. 1922; S. 1680, 1734. 1923; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 1. — <sup>55)</sup> Jaffé, Handb. d. Salvarsantherapie Bd. 2, S. 259. 1925. — <sup>56)</sup> Jaeger, Schweiz. med. Wochenschr. **51**, 139, Nr. 6. 1921. — <sup>57)</sup> Jarecki, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, 1173, Nr. 35. 1922. — <sup>58)</sup> Jugelt, Dermatol. Wochenschr. **82**, 480. 1926. — <sup>59)</sup> Juliusberg, Med. Klinik **18**, 1341. 1922. — <sup>60)</sup> Kerl, Wien. med. Wochenschr. **15**, 352, Nr. 6. 1925. — <sup>61)</sup> Kollert, Strasser, Rosner, Wien. klin. Wochenschr. **36**, 49, Nr. 3. 1923. — <sup>61a)</sup> Korach, Dtsch. med. Wochenschr. **51**, 1190. Nr. 29. 1925. — <sup>62)</sup> Kuznitzky und Fuchs, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 222. 1922. — <sup>63)</sup> Kuznitzky und Langner, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 1534. — <sup>64)</sup> Kyrle, Handb. d. Salvarsantherapie Bd. 2, S. 355. 1925. — <sup>65)</sup> Laborde, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **3**, 425, Nr. 8/9. 1922, Zbl. **7**, 226. — <sup>66)</sup> Lacapère, Le traitement de la syphilis. 4. Aufl. Paris 1925. — <sup>67)</sup> Lakaye, Arch. méd. belges **74**, 1129, Nr. 12. 1921, Zbl. **5**, 258. — <sup>68)</sup> La-

- roche, Guy, Bodson, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **40**, 615, Nr. 15. 1924, Zbl. **14**, 392. — <sup>69</sup>) Leder, Med. Klinik **18**, 1320, Nr. 41. 1922. — <sup>70</sup>) Lenormant, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **5**, 1, Nr. 1. 1924, Zbl. **13**, 187. — <sup>71</sup>) Leredde, a) Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. **1922**, 363, Nr. 8. 1922, Zbl. **8**, 422; b) Rev. gén. de clin. et de therap. 1919, Nr. 3. — <sup>72</sup>) Lespinne, Wydooghe, Féron, Ann. des maladies vénér. **17**, 241, Nr. 4. 1922, Zbl. **7**, 121. — <sup>73</sup>) Levaditi, Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Paris 1924. — <sup>74</sup>) Levin, Arch. of dermatol. a. syphilol. **10**, 785, Nr. 6. 1924, Zbl. **16**, 824. — <sup>75</sup>) Lindau, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **30**, 271. 1924. — <sup>76</sup>) Linser, Handb. d. Salvarsantherapie Bd. 2, S. 229. 1925. — <sup>77</sup>) Loeb, Dermatol. Wochenschr. **73**, 951. 1921. — <sup>78</sup>) Lomholt, Hospitalstidende **64**, 781, Nr. 49. 1921, Zbl. **5**, 80. — <sup>79</sup>) Lumme, Med. Klinik, **19**, 1083, Nr. 31. 1923. — <sup>80</sup>) Maerz, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 14; 1924, Nr. 28. — <sup>81</sup>) Magnus, Klin. Wochenschr. **3**, 1275, Nr. 28. 1924; Zbl. **12**, 125. 1924. — <sup>82</sup>) Mansson, Hygiea **86**, 917, Nr. 24. 1924, Zbl. **18**, 132. — <sup>83</sup>) Marlinger, Med. Klinik **18**, 113, Nr. 4. 1922. — <sup>84</sup>) Mayr und Thieme, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 204. 1921. — <sup>85</sup>) Meirowsky, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 17, S. 477. — <sup>86</sup>) Milian und Périn, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. **29**, 7, Nr. 1. 1922, Zbl. **5**, 337. — <sup>87</sup>) Moreau und Pontoizeau, Arch. de méd. et de pharm. milit. **81**, 745, Nr. 6. 1924, Zbl. **18**, 270. — <sup>88</sup>) Moore und Keidel, Arch. of dermatol. a. syphilol. **4**, 169, Nr. 2. 1921, Zbl. **3**, 94. — <sup>89</sup>) Lopez Muéldedes, a) Progr. de la clin. **9**, 165, Nr. 116. 1921, Zbl. **4**, 390; b) Actas dermosifiliogr. **13**, 210, Nr. 5. 1921, Zbl. **5**, 80. — <sup>90</sup>) Müller, Münch. med. Wochenschr. **69**, 547, 1659. 1922 u. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**, 342. 1924. — <sup>90</sup>) Munter und Steinitz, Klin. Wochenschr. **5**, 263, Nr. 7. 1926. — <sup>91</sup>) Nadel, Dermatol. Wochenschr. a) **79**, 1418, Nr. 43. 1924; b) **82**, 433, Nr. 13. 1926. — <sup>92</sup>) Nast, Handb. d. Salvarsantherapie Bd. 2, S. 2. 1925. — <sup>93</sup>) Nathan, a) Münch. med. Wochenschr. **73**, 1420, Nr. 34. 1925; b) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 246. 1922. — <sup>94</sup>) Neuber, Dermatol. Wochenschr. **78**, 185, 237, Nr. 7/8. 1924. — <sup>95</sup>) Neuen-dorf, Dermatol. Wochenschr. **76**, 303, Nr. 14. 1923. — <sup>96</sup>) Neuburger, Dtsch. med. Wochenschr. **52**, 1853, Nr. 44. 1926. — <sup>97</sup>) Nicolas, Gaté, Lebeuf, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **4**, 705, Nr. 12. 1923, Zbl. **12**, 307. — <sup>98</sup>) Nicolau, Ann. des maladies vénér. **20**, 321, Nr. 5. 1925, ref. Zbl. **21**, 107. — <sup>99</sup>) Nonne und Pette, Med. Klinik **22**, 1520, Nr. 40. 1926. — <sup>100</sup>) Oestergaard, Ugeskrift f. laeger **85**, 379, Nr. 21. 1923, Zbl. **9**, 483. — <sup>101</sup>) Pick, Dermatol. Wochenschr. **78**, 15. 1924. — <sup>102</sup>) Pinkus, a) Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. Berlin 1920; b) Mitt. d. dtsch. Ges. z. Bekämpf. d. Geschlechtskrankh. **24**, 61. Nr. 6. 1926. — <sup>103</sup>) Plehn, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 56, Nr. 2. 1925. — <sup>104</sup>) Pozzo, Giorn. ital. d. malatt. vener. e. d. pelle **1925**, S. 909. — <sup>105</sup>) Rabut und Oury, Presse méd. **30**, 810, Nr. 75. 1922, Zbl. **7**, 120. — <sup>106</sup>) Redlich, Wien. klin. Wochenschr. **38**, 359, Nr. 13. 1925. — <sup>107</sup>) Rosenthal, Therapie d. Gegenw. **63**, 276, H. 7. 1922. — <sup>108</sup>) Rosnik, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **38**, 333, Nr. 5. 1926. — <sup>109</sup>) Rusch, Zbl. **17**, 131. — <sup>110</sup>) Schmidt, Monatsschr. f. Unfallheilk. u. Invalidenw. 1901, Nr. 8. — <sup>110</sup>) Schmidt, E., Handb. d. Salvarsantherapie Bd. 2, S. 207. 1925. — <sup>111</sup>) Schamberg, Arch. of dermatol. a. syphilol. **9**, 399, Nr. 3. 1924, Zbl. **14**, 118. — <sup>112</sup>) Schlossberger, Handb. d. Salvarsantherapie Bd. 1, S. 19. 1924. — <sup>113</sup>) Schönfeld, Handb. d. Salvarsantherapie Bd. **2**, S. 21. 1925. — <sup>114</sup>) Schrader, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **34**, 260, H. 2. 1921. — <sup>114</sup>) Schumacher, Zbl. **1**, 537. 1921. — <sup>115</sup>) Sicard, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **38**, 1419, Nr. 30. 1922, Zbl. **7**, 354. — <sup>116</sup>) Simon und Bralez, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. **1922**, 354, Nr. 8. 1922, Zbl. **8**, 80. — <sup>117</sup>) Seedorf, Dermatol. Wochenschr. **79**, 1300, Nr. 42b. 1924. — <sup>118</sup>) Smechula, Med. Klinik **20**, 821, 860, Nr. 24/25. 1924. — <sup>119</sup>) Smith, Arch. of dermatol. a. syphilol. **11**, 237, Nr. 2. 1925, Zbl. **11**, 227. — <sup>120</sup>) Spiethoff, Fortschr. d. Therapie **1**, 66, H. 3. 1925. — <sup>121</sup>) Stern, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 28, S. 1104. — <sup>122</sup>) Stern, Med. journ. a. record **119**, 87, Nr. 1. 1924, Zbl. **12**, 203. — <sup>123</sup>) Sternberg, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **148**, 28. 1924. — <sup>124</sup>) Stephan, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 14. — <sup>125</sup>) Stühmer, Dermatol. Zeitschr. **34**, 304. 1921. — <sup>126</sup>) Stümpke, Med. Klinik **23**, 124, Nr. 4. 1926. — <sup>127</sup>) Vedel und Giraud, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **4**, 712, Nr. 12. 1923, Zbl. **12**, 75. — <sup>128</sup>) Vercellino, Giorn. ital. d. malatt. vener. e. d. pelle **66**, 364. 1925. — <sup>129</sup>) Vill, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 52, S. 1675. — <sup>130</sup>) Tachau, Salvarsanbehandlungen. Halle 1923. — <sup>131</sup>) Wechselmann, a) Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Berlin 1913; b) Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 34, 1917, Nr. 11. — <sup>132</sup>) Wechselmann und Bielschowsky, Dermatol. Wochenschr. **69**, 763. 1919. — <sup>133</sup>) Emile-Weil und Isch-Wall, a) Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **38**, 1424, Nr. 30. 1922, Zbl. **7**, 354; b) Presse méd. **31**, 657, Nr. 60. 1923, Zbl. **10**, 105. — <sup>134</sup>) Emile-Weil und Lamy, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **41**, 473, Nr. 11. 1925. — <sup>135</sup>) Werther, Zbl. **14**, 27. — <sup>136</sup>) Weinberg, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 4. — <sup>137</sup>) Weygandt, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psychisch-gerichtl. Med. **84**, 442. 1926. — <sup>138</sup>) Wolf, Dermatol. Zeitschr. **45**, 306, H. 5/6. 1925. — <sup>139</sup>) Wright, Arch. of dermatol. a. syphilol. **10**, 507, Nr. 4. 1924, Zbl. **16**, 924. — <sup>140</sup>) Zieler und Birnbaum, Handb. d. Salvarsantherapie Bd. 2, S. 117. 1925.