

Aus dem Anatomischen Laboratorium der Staatskrankenanstalt
Hamburg-Friedrichsberg. (Direktor: Professor Weygandt.)

Ueber das Wesen der progressiven Paralyse.¹⁾

Von Prosektor Dr. A. Jakob.

Die Paralyse ist klinisch ein ausgesprochen chronisches Leiden mit gelegentlichen Remissionen und akuten Schüben, welche letztere sich vornehmlich an starke psychische Erregungszustände und Anfälle psychischer, sensorischer und motorischer Art anschließen.

Die anatomische Eigenart dieser Geisteskrankheit ist durch die klassischen Arbeiten Nissls²⁾ und Alzheimers³⁾ festgelegt, die nachgewiesen haben, daß sie als eine chronische diffuse Entzündung des Nervenparenchyms anzusehen ist, bei der neben den infiltrativen Entzündungserscheinungen am Gefäßbindegewebsapparat eine im weitesten Sinne von diesem unabhängige Degeneration des Nervenparenchyms einhergeht. Gerade die Entwicklung unserer Anschauungen von der Pathogenese der progressiven Paralyse ist ein beredter Zeuge für die Leistungen der pathologischen Histologie auf dem Gebiete der Geisteskrankheiten; denn schon Jahre vor der Wassermannschen Ära war der anatomische Grundcharakter der Paralyse sichergestellt, der einerseits ihre Verwandtschaft mit den echten syphilitischen Prozessen betonte, andererseits ihre Abgrenzung von diesen Erkrankungen gestattete. Auch der weitere Beweis, daß es sich bei der paralytischen Gehirnkrankung um ein direktes Einwirken der Syphilisspirochäten auf das Hirngewebe handelt, ist durch die bekannten Arbeiten Noguchis⁴⁾ 1913 erbracht worden, Feststellungen, die seitdem durch zahlreiche weitere Forschungen sowohl bei Untersuchungen im Dunkelfeld (Forster und Tomaczewski⁵⁾, A. Jakob⁶⁾, Jahnel⁶⁾ u. a.), als auch in Schnittpräparaten (Marinesco und Minea⁷⁾, A. Marie, Levaditi und Bankowski⁸⁾, Jahnel⁶⁾, Schmorl⁹⁾, Versé¹⁰⁾, Sioli¹¹⁾, Hauptmann¹²⁾, Hermel¹³⁾ u. a.) bestätigt wurden. Namentlich eine sehr wertvolle, durch Jahnel eingeführte Verbesserung der Färbungstechnik, welche die Mitimprägung der Neurofibrillen im Nervensystem vollkommen unterdrückt, hat uns in den Stand gesetzt, sichere Aufschlüsse über die Beziehungen der Spirochäten zu den paralytischen Krankheitsvorgängen zu gewinnen; Jahnel verdanken wir über dieses Problem bereits mehrere gründliche Arbeiten, ebenso hat uns Hauptmann über eine besondere herdartige Spirochätenverteilung in der Rinde von Paralytikern eingehend berichtet.

Jahnel konnte an einem großen Material unter anderem nachweisen, daß sich bei den im Anfall verstorbenen Paralytikern in der Regel große Mengen von Spirochäten in der Großhirnrinde zeigen. Er betonte dabei, daß dem paralytischen Anfall parasitologisch „eine starke und ausgebreitete Spirochätenwucherung im Gehirn entspricht und daß der Tod im paralytischen Anfall nicht nur ein Hirntod ist, sondern auch ein Spirochätentod; wir haben hier einen jener Fälle vor uns, wo der Syphiliserreger zur unmittelbaren Todesursache wird.“

Durch solche Tatsachen sind die paralytischen Anfälle und ihre Äquivalente erneut bei der Betrachtung des ganzen Krankheitsbildes in den Vordergrund gerückt; sie bedeuten ja auch klinisch eine akute Steigerung des paralytischen Krankheitsvorganges und begründen, wie dies namentlich Ehrlich¹⁴⁾ bei seinen biologischen Betrachtungen über das Wesen der Paralyse ausgeführt hat, neben den Remissionen den Charakter einer Infektionskrankheit.

Auch die Untersuchungen auf Spirochäten in meinem Laboratorium, die im Dunkelfelde schon seit Jahren von mir

¹⁾ Vortrag, vorgesehen für die Jahresversammlung des „Deutschen Vereins für Psychiatrie“, aus äußeren Gründen nicht gehalten. — ²⁾ Histologische und histopathologische Arbeiten 1. 1904. — ³⁾ M. m. W. 1913 und B. kl. W. 1913. — ⁴⁾ u. ⁵⁾ D. m. W. 1914. — ⁶⁾ Arch. f. Psych. 57 u. Ueber einige Beziehungen der Spirochäten zu dem paralyt. Krankheitsvorgang. Habil.-Schrift 1918. — ⁷⁾ Rev. neur. 1913. — ⁸⁾ Ann. de l'Inst. Past. 27. — ⁹⁾ B. kl. W. 1913. — ¹⁰⁾ M. m. W. 1913. — ¹¹⁾ Arch. f. Psych. 59. 1918 u. 60. 1919. — ¹²⁾ Mschr. f. Psych. 45. 1919. — ¹³⁾ M. m. W. 1919. — ¹⁴⁾ Allg. Zschr. f. Psych. 71. 1914.

und jetzt im Jahnelschen Schnittpräparate von Herrn Dr. Hermel an einem reichen Material ausgeführt werden, bestätigen durch zahlreiche positive Befunde die Jahnelsche Anschauung und lassen die Anfälle in parasitologischer Hinsicht als sehr wichtige Episoden im Krankheitsverlaufe erscheinen.

Deshalb, glaube ich, dürften auch erneute histologische Untersuchungen, welche die den paralytischen Anfällen oder einer raschen Steigerung des paralytischen Krankheitsprozesses zugrundeliegenden feineren Gehirnveränderungen abhandeln, einem größeren Interesse begegnen, um so mehr, als die bisherigen in der Literatur darüber niedergelegten Angaben recht dürftig sind.

Solche Studien beschäftigten mich schon seit mehreren Jahren vor dem Kriege, da mich von jeher der entzündliche Charakter der Paralyse als Infektionskrankheit und in seiner Verwandtschaft mit den echten luischen Prozessen und mit anderen Infektionskrankheiten interessierte. Wenn ich in Folgendem nur jene Fälle berücksichtige, die sich auch im anatomischen Sinne nicht als atypische Fälle erweisen, so bleiben im ganzen 50 Paralyse übrig, die sich durch eine rasche Steigerung des Krankheitsverlaufes kennzeichnen und von denen die Hälfte besonders reichliche Anfälle zeigte und die meisten im Status paralyticus endeten. Es ist zu betonen, daß sich alle diese Fälle klinisch und serologisch als gewöhnliche Paralyse erwiesen und daß der paralytische Grundcharakter auch im histologischen Bilde trotz aller Auffälligkeiten stets gewahrt blieb.

In einer Reihe dieser Fälle konnten wir sowohl bei der Dunkelfelduntersuchung des frischen Gehirns wie auch im Jahnelschen Schnittpräparate — diese Untersuchungen sind zurzeit durch Herrn Dr. Hermel noch im Gange — Spirochäten nachweisen, nicht selten in geradezu überraschend großer Menge. Ja, es befinden sich Fälle darunter, bei denen sich im Dunkelfelde in allen Gehirngegenden so zahlreiche Spirochäten fanden, wie man sie bisher nur bei Primäraffekten zu sehen gewohnt war, und bei denen auch im Schnittpräparat das Rindengewebe überschwemmt war von einer Unmenge von Parasiten.

Die den Anfallsparalyse zugrundeliegenden histologischen Erscheinungen¹⁾ zeichnen sich auf der einen Seite durch starke Parenchymveränderungen (Ganglienzellendegeneration, Marchischollenbildung, reaktive Gliawucherungen) aus, auf der anderen Seite betonen sie eine akute Steigerung des Entzündungsprozesses; nur in einem Falle zeigten sich daneben noch zahlreiche kleine Blutaustritte.

Die Steigerung der entzündlichen Vorgänge findet ihren anatomischen Ausdruck in einer hochgradigen Betonung der Infiltrationserscheinungen an der Pia wie in den Rindengefäßen. Die Infiltrationszellen sind, wie immer bei der Paralyse, Lymphozyten und Plasmazellen. Gegenüber der prinzipiellen Zurückhaltung dieser Infiltrationszellen bei der gewöhnlichen Paralyse finden wir bei den Anfallsparalyse regelmäßig ein Auswandern der Infiltrationsselemente ins Nervenparenchym, wobei es zu schweren, räumlich begrenzten enzephalitischen Vorgängen und zur Bildung von kleinen Lymphozytenherden kommt. Nicht selten trifft man dabei kleinere oder selbst größere Granulationsherde, die sich durch eine unscharfe Abgrenzung gegen ihre Umgebung und einen unorganisierten Aufbau auszeichnen und die ich deshalb als unorganisierte Granulationsherde bezeichnen möchte; in ihnen unterscheiden sich die Entzündungszellen mit den degenerierenden und proliferierenden nervösen Parenchymzellen, wobei namentlich die glösen Elemente erhebliche reaktive Wucherungserscheinungen erkennen lassen. Schließlich fand ich in einem hohen Prozentsatz dieser Fälle noch echte gummöse Gefäßwandveränderungen an den Rindengefäßen und kleinere organisierte Granulationsherde von dem typischen Aufbau miliarer Gummien.

Kombinationen von Paralyse mit tertiärer gummöser Syphilis im Gehirn sind schon mehrfach (Sräussler²⁾, Landsberger³⁾, Ranke⁴⁾, Fischer⁵⁾) erwähnt. Während es sich aber bei allen bisherigen Veröffentlichungen um Ausnahmefälle handelt, muß ich auf Grund meiner Feststellungen die auffallende Häufigkeit von miliaren Gummien oder gummösen Gefäßwandveränderungen im Gehirn der gewöhnlichen Paralyse, besonders aber bei den Anfallsparalyse, betonen. Die Granulombildung selbst, deren histologische Einzelheiten sich in meiner ausführlichen Veröffentlichung finden, lassen ihren Zusammenhang mit den Gefäßen stets nachweisen, verdanken offenbar schwereren

¹⁾ Die anatomischen Befunde und die daraus zu folgernden Ergebnisse werden ausführlich veröffentlicht in der Zschr. f. d. ges. Neurol. Dieser Arbeit sind auch zahlreiche Textfiguren zur Erläuterung der histologischen Details beigegeben. — ²⁾ Mschr. f. Psych. 19 u. 27. Zschr. f. d. ges. Neur. 12. 1912. — ³⁾ Mschr. f. Psych. 29. — ⁴⁾ Nissl's Beitr. 1. 1913. — ⁵⁾ Neurol. Zbl. 1914.

end- und periarteriitischen Gefäßwandveränderungen ihre Entstehung und zeichnen sich durch reichliche Bildung von Mesenchymalstrukturen aus. Hervorzuheben ist, daß auch die Fälle, die derartige Gummien in besonders großer Menge im Gehirn aufwiesen, zum Teil wenigstens eine bedeutende Parasitenmenge im Gehirn beherbergten.

Auffallend war noch, daß sich bei genauer anatomischer Untersuchung der Anfallsparalyse viele Fälle derartig histologisch mit spezifisch syphilitischen Veränderungen im Gehirn untermischten, daß ich sie als atypische Fälle nicht mehr in dem Rahmen der jetzigen Untersuchungen zulassen konnte.

Wenn ich die wichtigsten Resultate meiner Untersuchungen überblicke, so charakterisiert sich die durch Anfälle bedingte Steigerung des paralytischen Krankheitsbildes neben den regressiven und progressiven Erscheinungen am nervösen Parenchym vornehmlich in hochgradigen entzündlichen Vorgängen am Gefäßbindegewebsapparat, die sich in vermehrter Infiltration der Pia, der Rinden- und auch Markgefäße, in Auswandern der zelligen Infiltrationsselemente ins Nervengewebe, in Bildung von Lymphozytenherden und enzephalitischen Prozessen und nicht selten zudem in Entwicklung gummöser Gefäßwandveränderungen und miliarer Gummien in der Großhirnrinde kundtun. Außer den infiltrativen Gefäßerscheinungen sind ganz regelmäßig auch endarteriitische Proliferationsvorgänge an den Rindengefäßen festzustellen, deren Intensität jedoch stark wechseln kann.

Die den Anfallsparalyse zugrundeliegenden histopathologischen Bilder betonen auf der einen Seite namentlich bei Berücksichtigung der Entzündungskomponente die nahe Verwandtschaft mit den spezifischen syphilitischen Prozessen, auf der anderen Seite die Ähnlichkeit mit Infektionskrankheiten anderer Genese. In dieser Beziehung denke ich vornehmlich an die Poliomyelitis anterior, an die Schlafkrankheit (Spielmeyer¹⁾), an die akuten Herde der multiplen Sklerose, die durch ganz ähnliche enzephalitische und Entzündungsvorgänge ausgezeichnet sind.

Sie weisen m. E. mit Bestimmtheit darauf hin, daß die Paralyse als Infektionskrankheit aufzufassen ist und daß die durch die Anfälle bedingten akuten Schübe mit lebenden Krankheitskeimen, also mit den Spirochäten, in ursächlichen Zusammenhang zu bringen sind. So, glaube ich, geben auch meine histologischen Feststellungen einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der Jahnelschen, aus seinen Spirochätenbefunden erschlossenen Behauptung, daß dem paralytischen Anfall parasitologisch eine starke und ausgebreitete Spirochätenwucherung entspricht, eine Annahme, die übrigens auch Ehrlich mit allem Nachdruck vertreten hat.

Bekanntlich stehen sich vom rein histologischen Standpunkte aus in der Auffassung des paralytischen Gewebeprozesses zwei Ansichten gegenüber: die von Nissl und Alzheimer streng formulierte und auch von Spielmeyer²⁾ scharf vertretene Ansicht des unabhängigen Nebeneinanders der Entzündungserscheinungen und des degenerativen Parenchymprozesses und die in neuerer Zeit namentlich von Stargardt³⁾ und Raetcke⁴⁾ betonte Anschauung, wonach sich alle Vorgänge aus der Entzündung ableiten lassen. Nissl⁵⁾ hat erneut seine Ansicht begründet und auf die Kompliziertheit des Problems hingewiesen. Auf Grund eigener Untersuchungen schließe auch ich mich den Nissl-Alzheimer'schen Anschauungen an.

Das Eine muß heute als sicher gelten, daß wir es bei der Paralyse mit der direkten Einwirkung der lebenden Spirochäten auf das Gehirn zu tun haben und daß dabei außerordentlich vielgestaltige reaktive biologische Vorgänge und Endotoxinbildungen eine große Rolle spielen, die nicht zuletzt auch das histologische Bild beeinflussen und bedingen. Es gibt kaum größere Unterschiede bei genetisch verwandten Prozessen, als zwischen dem histologischen Bilde einer endarteriitischen Lues der kleinen Rindengefäße und der paralytischen Rinde, und doch muß man annehmen, daß bei beiden die Spirochäte das krankmachende Agens ist.

Auch sehr weitgehende histologische Differenzen sind uns bei unseren Syphiliskaninchen im Gehirn (Weygandt und Jakob⁶⁾)

¹⁾ Ergebn. der Neurol. und Psych. Herausgeg. von Vogt und Bing. 1911. — ²⁾ l. c. u. Zbl. f. Nervhk. u. Psych. 1906 u. Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1. 1910. — ³⁾ Arch. f. Psych. 51. 1913 Nr. 3. — ⁴⁾ Ebenda 58 u. 60. — ⁵⁾ Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1919. — ⁶⁾ Weygandt u. Jakob, Derm. Wschr. Erg.-H. zu 58. 1914.

aufgefallen, und es befindet sich ein Tier darunter, das im Gehirn eine schwere diffuse Parenchymartung zeigt, während entzündliche Gefäßerscheinungen fast ganz fehlen. Solche primären toxischen Gewebsschädigungen der Spirochäten sind aber auch in den peripherischen Organen bekannt. Ich habe schon seinerzeit auf die von Simmonds als Spirochätenwirkungen beschriebenen toxischen Gewebnekrosen in der Leber hingewiesen, Hauptmann erwähnt im gleichen Sinne die primären Gewebsschädigungen der Spirochäten in den Nebennieren (Aschoff, Marchand), in der Hypophyse (M. B. Schmidt), in der Wand der Nabelschnurgefäße (Sternberg) und in den Lungen (Schmorl).

Wir müssen also auch bei der Paralyse mit reinen Parenchymartungen als Folge der Spirochätenwirkung und ihrer Toxine rechnen. In dieser Hinsicht waren uns die schweren Ganglienzelldegenerationen so interessant, die sich nicht selten bei den Anfallsparalysen auch an entzündungsfreien Stellen zeigen und die namentlich in einem Falle mit reichlich Spirochäten im Gehirn auffielen. Es liegt die Annahme sehr nahe, daß auch derartige Befunde auf die direkte oder indirekte Einwirkung der Parasiten zurückzuführen sind; berücksichtigen wir noch die dabei nicht selten zutage tretende Hirnschwellung, so tritt bei der pathogenetischen Auffassung solcher Zustände und Gewebsalterationen die toxische Komponente sehr in den Vordergrund.

Die vornehmlichsten Erscheinungen beim paralytischen Rindenprozesse bleiben aber die entzündlich-infiltrativen Veränderungen, die — und das ist mit Nachdruck hervorzuheben — im allgemeinen einen diffus, kleinzelligen Charakter haben und daher von unspezifischem Bau sind. Dazu gesellen sich nun nicht selten echte spezifisch gebaute, entzündliche Granulome. Es war ja mit ein Zweck dieser Zeilen, zu betonen, daß die Gummibildungen keine seltene und zufällige Ausnahmerscheinung bei Paralyse darstellen, sondern daß sie sich häufig mit dem paralytischen Rindenprozesse vergesellschaften. Und ich glaube, die Beachtung und Bewertung dieser Verhältnisse hat große Bedeutung für die pathogenetische Auffassung des paralytischen Krankheitsbildes.

Wie die Syphilis überhaupt, so hat auch die Paralyse im histologischen Bilde wie im biologischen Geschehen manche Ähnlichkeiten mit einer anderen, leichter in ihren Einzelheiten zu übersehenden Infektionskrankheit, mit der Tuberkulose. Wir sehen bei der experimentellen wie menschlichen Tuberkulose sowohl im Gehirn (Nissl, Ranke u. a.) wie auch an den peripherischen Organen unspezifische, kleinzellige, diffuse Entzündungen neben solchen von typisch spezifischem Charakter.

Von besonderer Wichtigkeit scheinen mir in dieser Hinsicht die experimentellen Untersuchungen über die Hauttuberkulose von F. Lewandowsky¹⁾. Lewandowsky hat bei intrakardialer Infektion von normalen und tuberkulösen (zwei bis fünf Monate alte Tuberkulose nach kutaner Infektion) Meerschweinchen den Verlauf der hämatogenen Infektion bei normalen und vorher tuberkulösen Tieren vergleichen können und ist dabei zu sehr bedeutungsvollen Resultaten gekommen. Uns interessieren hier am meisten die histologischen Unterschiede: Bei den vorher normalen Tieren fand Lewandowsky in der Haut wie in den Organen nicht sehr scharf begrenzte Infiltrate von unspezifischem Bau, aus Leukozyten, Lymphozyten und vermehrten Bindegewebszellen — ohne Riesenzellen — bestehend. Innerhalb dieser Infiltrate lagen große Mengen von Tuberkelbazillen. Dagegen zeigten sich bei den vorher tuberkulösen Tieren scharf abgesetzte Knötchen von deutlich tuberkuloidem Bau, aus Epitheloid und Riesenzellen zusammengesetzt, bei sehr seltenen Tuberkelbazillen im Gewebe. Die normalen Tiere erlitten die Infektion sehr bald, im Gegensatz zu den vorher tuberkulösen Tieren. Lewandowsky verwies auf die Analogien, welche die Versuche mit den Verhältnissen bei der miliären Hauttuberkulose und den Tuberkuloiden in der menschlichen Pathologie bieten. Wo keine Antikörper vorhanden oder nicht mehr vorhanden sind, wie bei der Säuglingstuberkulose, entstehen wenig charakteristische Hautläsionen mit sehr reichlichen Bazillen. Bei Individuen mit benigner Tuberkulose, wo reichlich Antikörper gebildet werden, antwortet die Haut auf die hämatogene Tuberkelbazilleninfektion mit Bildung tuberkuloiden Gewebes, in welchem Tuberkelbazillen nicht mehr nachweisbar sind. Hieraus ergibt sich ein allgemeines biologisches Gesetz: „Wo sich Bakterien im Organismus ungehemmt vermehren, reagiert dieser mit den Erscheinungen gewöhnlicher Entzündung; wo Bakterien unter der Einwirkung von Antikörpern zugrundegehen, wo Bakterieneiweiß unter

Einwirkung von Antikörpern langsam abgebaut wird, da entstehen Tuberkel und tuberkuloide Strukturen.“

Die Analogien dieser Feststellungen und der sich daraus ergebenden Schlußfolgerungen mit den bei der Lues obwaltenden Verhältnissen, insbesondere mit der Paralyse, liegen auf der Hand. Auch die Lues bildet für gewöhnlich spezifische Entzündungsreaktionen in Form von charakteristischen Granulomen bei verhältnismäßig geringem Spirochätengehalt. Im Gegensatz hierzu steht die gewebliche Reaktion auf die Spirochäten bei der Paralyse. Hier ist das histologische Bild charakterisiert durch eine unspezifische, diffuse, kleinzellige Entzündung und Parenchymzerfall, wobei eine Unmenge Parasiten das Gewebe überschwemmen.

Die, wie ich oben ausgeführt habe, so häufig bei Paralyse sich findenden gummösen Bildungen im Gehirn sind als ungenügende spezifische Gewebsreaktionen im Kampf gegen die Spirochäten aufzufassen; das Gehirn, i. e. der Körper, erlahmt aber bald, die Entzündungserscheinungen werden diffus und nehmen unspezifischen Charakter an; so zeigt die Syphilis hier im histologischen Bilde eine ausgesprochen als maligne zu bewertende Gewebsreaktion.

Ueber die weitere Frage, weshalb bei der Paralyse die Lues zu einer malignen Infektion wird, lassen sich heute trotz einiger wertvoller Feststellungen nur Vermutungen hegen; besseren Bescheid dagegen wissen wir bezüglich der Zeit, wann die Infektion des Zentralnervensystems erfolgt. Zahlreiche Erfahrungen der menschlichen Pathologie sprechen eindeutig für eine frühzeitige Infektion des Zentralnervensystems im ersten Sekundärstadium der Lues.

Die betreffenden Angaben sind zu bekannt und bereits zu häufig erwähnt, als daß sie hier nochmals ausführlicher gebracht werden sollten. So weise ich heute nur auf die auch schon durch ältere Liquoruntersuchungen feststehende Tatsache hin, daß bereits im Frühstadium der Lues das Zentralnervensystem in einem sehr hohen Prozentsatz sich intiziert erweist, selbst ohne daß klinische Erscheinungen darauf hindeuten.

Von neueren Untersuchungen sind hier die Befunde von Königstein²⁾ zu erwähnen, der in 5% von primärer Lues pathologischen Liquor feststellen konnte, in 41% von sekundärer Lues, ferner die Angaben von Königstein und Goldberger³⁾, wonach sich bei syphilitischer Alopezie in 73% und bei Leukoderma in 61% pathologischer Liquor fand, schließlich noch die Resultate der Liquoruntersuchungen von Werther⁴⁾, der in Frühfällen von Syphilis ohne Behandlung in 48% Lymphozytenvermehrung, in 35% positive Phase I, in 4% positive Wa.R., in solchen mit Behandlung in 50% Lymphozyten, in 38% Phase I und in 14% positive Wa.R. fand. Solche Erfahrungen drängen uns zu der Annahme, daß im Sekundärstadium der Lues die Spirochäten den ganzen Körper mit Einschluß des Zentralnervensystems überschwemmen. Hauptmann⁵⁾ macht mit Recht darauf aufmerksam, daß sich eine solche Infektion garnicht immer durch somatische Symptome, ja selbst durch Liquorveränderungen zu äußern braucht, da „wir in diesen Erscheinungen ja schon die Reaktion des Organismus oder der betreffenden Organe erblicken müssen“. Er sieht einen Beweis für diese Auffassung in dem Nachweis von virulenten Spirochäten im Liquor durch Kaninchenimpfung (Steiner) in einem Falle, bei dem weder somatische noch sonstige Liquorveränderungen vorhanden waren. So fand auch Versé⁶⁾ eine reiche Anzahl von Spirochäten in den Spinalganglien und Rückenmarksnerven eines Falles, in dem klinisch keine Erscheinungen einer Wurzelneuritis vorhanden waren. Sehr wertvolle pathologisch-anatomische Untersuchungen am Zentralnervensystem klinisch nervengesunder Syphilitiker verdanken wir noch Wohlwill⁷⁾, der an einem reichen Material in einem hohen Prozentsatz der Fälle luische Entzündungserscheinungen feststellen konnte. In diesem Zusammenhange ist ein von Fahr⁸⁾ berichteter Fall zu erwähnen, der neun Wochen nach einem Primäraffekt eine rasch tödlich verlaufende Meningitis luica aufwies.

Eine ganz besondere Betonung erfahren noch die frühzeitigen spezifischen Infektionen des Nervensystems bei der Aufklärung der Pathogenese der Salvarsanrezidive (Ehrlich, Dreyfus und Assmann, Zaloziecki, Wechselmann, Gennerich, A. Jakob u. a.), die ja gleichfalls als eine Steigerung des syphilitischen Prozesses aufzufassen sind. Ich⁹⁾ konnte in dem Gehirne eines Syphilitikers, der mit einem Primäraffekt an einem typischen zerebralen Herxheimer nach Salvarsaninjektion starb, neben anderem entzündliche Veränderungen im Gehirn feststellen, die sogar schon an einigen Stellen die Rindengefäße ergriffen hatten. Nichols und Hough erzielten durch Liquorimpfung

¹⁾ M. m. W. 1917 H. 15. — ²⁾ W. kl. W. 1917 H. 12. —

³⁾ D. Zschr. f. Nervhik. 57. 1917. — ⁴⁾ Mschr. f. Psych. u. Neurol. 42. 1917. — ⁵⁾ Zieglers Beitr. 56. 1913. — ⁶⁾ Arch. f. Psych. 59. 1918. —

⁷⁾ Derm. Wschr. 59. 1914. — ⁸⁾ Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 19. 1913.

¹⁾ M. m. W. 1914 Nr. 17 S. 961 und Tuberk. d. Haut (Springer).

eines Falles von Salvarsanneurorezidiv in den Kaninchenhoden spirochätenreiche Orchitis. Hoffmann konnte bei Ueberimpfungen von Spinalflüssigkeit frühspilitischer Personen auf Affen über positive Impfesultate berichten, ebenso erzielten Steiner und Mulzer¹⁾ drei positive Impfesultate durch Liquorüberimpfung von Fällen primärer und sekundärer Lues auf Kaninchenhoden. Schließlich sei noch auf die Untersuchungen des Zentralnervensystems bei experimenteller Kaninchensyphilis hingewiesen, die wenigstens in einem Teile der Fälle schwere, frühzeitig auftretende entzündliche Veränderungen zeigten (Steiner²⁾, Weygandt und Jakob³⁾).

Die weitere Frage nun, warum sich nur in einem Teil der Infizierten der syphilitische Prozeß zur Paralyse (oder Tabes) entwickelt, ist heute eindeutig noch nicht zu beantworten.

Weygandt³⁾ hat in unserem Aufsätze „Warum werden Syphilitiker nervenkrank?“ bei Beurteilung unserer tierexperimentellen Befunde die klinischen und dispositionellen Momente besprochen und dabei alle bereits schon vielfach diskutierten Punkte des Virus nervosum, der angeborenen Disposition, der Rassedisposition, der exogenen Schädigungen kritisch beleuchtet. Zwingende Tatsachen ergeben sich hier aber nach keiner Richtung hin.

Positiv scheinen mir jedoch heute schon jene Feststellungen zu sprechen, welche die verminderte Reaktionskraft des Organismus bei der Pathogenese dieser Erkrankungen betonen. Wie bei jeder Infektionskrankheit, so hängt auch bei der Lues die Wirkung des Erregers auf den Organismus in letzter Linie ab von dem Verhältnis, in dem sich die Virulenz des Erregers und die Reaktionskraft des Infizierten begegnen.

Hinsichtlich der Virulenz der bei der Paralyse wirksamen Spirochäten haben die bisherigen klinischen und tierexperimentellen Erfahrungen noch keine eindeutigen Resultate gebracht. Ehrlich⁴⁾ spricht, von theoretischen Gesichtspunkten ausgehend, von der Bildung und Einwirkung höherer Rezidivstämme, die sich bei der Paralyse im Gehirne allmählich entwickeln.

Von besonderer Wichtigkeit sind hier die reichen Erfahrungen von Erb und Fournier, nach denen vor allem jene Fälle für die Paralyse prädisponieren, die einen milden Verlauf der Lues ohne besondere Hauterscheinungen im Sekundärstadium zeigen. Hoffmann und nach ihm viele Syphilidologen haben aber betont, daß gerade die Hauterscheinungen im Sekundärstadium zur Bildung und als Ausdruck von allgemeinen Immun- und Entgiftungsvorgängen sehr wichtig sind. Auch Nonne⁵⁾ schließt sich der Erb-Fournierschen Ansicht an und betont, daß auch die gründlich vorbehandelten Paralytiker zu der Gruppe der Syphilitiker mit geringem Sekundärstadium gehören. Gennerich⁶⁾ hat im gleichen Sinne auf die Bedeutung der Allgemeininfektion und der allgemeinen Immunkörperbildung bei der weiteren Entwicklung der Lues und der Entstehung der Paralyse hingewiesen.

Sprechen also schon die obigen Feststellungen dafür, daß sich die Syphilisfälle, die zur Paralyse werden, von vornherein im allgemeinen durch eine schwächliche Immunkörperbildung auszeichnen, so kennen wir noch verschiedene biologische Tatsachen, die auf ein weiteres Versagen des Paralytikers bei der Bildung spezifischer Antikörper im Körperhaushalt hinweisen.

Die Paralyse⁷⁾ zeigt häufig eine negative Wassermannsche Blutreaktion bei positiver Liquorreaktion; nicht selten kann man im Verlauf der zunehmenden Krankheitserscheinungen beobachten, wie bei positiver Liquor-Wa.R. das Blut negativ wird; diese Befunde haben eine Analogie in Fällen des Latenzstadiums, die ebenfalls nicht selten negative Blut-Wa.R. haben bei stark positiver Liquorreaktion ohne klinische Erscheinungen. Nun haben es neuere Feststellungen von Wassermann⁸⁾ sehr wahrscheinlich gemacht, daß die die Wa.R. hervorrufenden Stoffe außerhalb der Blutbahn durch Antwort der Körperzellen auf die syphilitische Infektion entstehen, sodaß wir auch bei der Paralyse die lokale Entstehung der Wa.R. im Gehirn annehmen müssen und die positive Blut-Wa.R. durch ein Uebertreten der Reagine aus dem Liquor ins Blut bedingt auffassen dürfen. So sprechen diese Befunde für die lokale Gehirnerkrankung bei der Paralyse, worin die fehlende oder zum mindesten mangelnde allgemeine Körperreaktion zum Teil ihre Erklärung finden kann.

Weiterhin sind die entzündlichen Liquorbefunde bei Paralyse im allgemeinen mittelstark, ziemlich gleichbleibend in den verschiedenen Stadien und nicht wesentlich reagierend auf die Behandlungsversuche. Dagegen finden wir bei der echten Lues cerebri im Anfange sehr starke entzündliche Veränderungen, die allmählich schwächer werden, selbst ohne Behandlung; dabei ist die Wa.R. bei sonstigen stärkeren Befunden durchschnittlich schwächer als bei Paralyse. Daraus ist zu schließen, daß die zelluläre Entzündungsreaktion bei der Paralyse gegenüber der echten Lues cerebri minderwertig ist. Auch der häufig im Paralytikerblut zu findende Komplementschwund

ist eine Reaktion, die die Paralyse mit dem Serum der malignen Lues gemein hat.

Schließlich sind noch die Befunde bei der Luetinreaktion sehr wichtig. Die Luetinreaktion tritt bei der Paralyse viel seltener und schwächer auf als bei der Lues cerebri und wird auch durch die Behandlung nicht beeinflusst. Wir müssen daraus ersehen, daß die allgemeinen spezifischen zellulären Abwehrkräfte bei der Paralyse in der Tat erheblich herabgesetzt sind.

Diese nur in Umrissen angedeuteten biologischen Feststellungen beweisen uns; daß bei der Paralyse die allgemeine Körperreaktion versagt und das infizierte Gehirngewebe im Kampf gegen die Spirochäten nur ungenügend unterstützen kann. Bei dem Mangel an ausreichenden Antikörpern kommt es zu der ungehemmten Vermehrung der Spirochäten im Gehirn und schließlich zu den reaktiven Geweberscheinungen einer gewöhnlichen Entzündung. Die häufig bei der Paralyse zu findenden echten gummösen Veränderungen sind untaugliche und ungenügende Ansätze und Versuche des Gewebes zur spezifischen Reaktion, um den Prozeß in einen benignen umzuwandeln. Das Gewebe erlahmt aber bald, die diffuse gewöhnliche Entzündung beherrscht das histologische Bild, und der Infektionsprozeß behält seinen malignen Charakter.

Viele pathogenetische Fragen bedürfen noch weiterer Klärung, und viele histologische Zusammenhänge sind noch zu erforschen; aber gerade bei Berücksichtigung der bindegewebigen Entzündungserscheinungen müssen wir, unterstützt durch die klinischen und biologischen Feststellungen, die Paralyse als eine maligne Syphilis des Gehirns ansehen, bösartig, weil das Gewebe bei der Spirochäteninfektion nur mehr eine unspezifische Entzündung leisten kann, weil — wohl als Folge davon — der Krankheitsprozeß diffus das Nervenparenchym wie den Bindegewebsapparat befällt, einen ausgesprochen progressiven Charakter hat und nur schwer therapeutisch anzugreifen ist.

Gerade die histologischen Tatsachen geben uns zudem einen Hinweis für unser therapeutisches Handeln. Wir müssen alles tun — und da wende ich mich vornehmlich an die Syphilidologen —, um die Syphilis völlig zur Ansheilung zu bringen und auch die restlichen Spirochätenherde (Liquorreaktion ohne klinische Erscheinungen!) zu vernichten und so die Entwicklung der Paralyse zu verhindern. Ist die Paralyse aber schon zum Ausbruch gekommen, dann gilt es auf der einen Seite, die Spirochäten selbst zu töten (endolumbale Salvarsanbehandlung, intravenöse Salvarsanbehandlung, eventuell kombiniert mit Utropin und Pilocarpin nach Hauptmann und Kafka, Knauersche Karotideninjektion), auf der anderen Seite müssen wir alles versuchen, um das Gewebe zu einer spezifischen Reaktion umzustimmen. Daß dies nur durch Anregung der Antikörperbildung und der Abwehrmechanismen geschehen kann, bedarf keiner weiteren Erklärung. Interessant ist, daß schon lange, von klinischen Erfahrungstatsachen ausgehend, sich in die Therapie der Paralyse Mittel eingeführt haben, wie das von Donath und Fischer empfohlene Natrium nucleicum oder die Tuberkulinkur Wagner von Jaureggs, die eine unspezifische allgemeine Abwehrreaktion bezwecken.¹⁾ Viel wichtiger aber wird es sein, eine spezifische Antikörperbildung im ganzen Körper durch passive oder aktive Immunisierung hervorzurufen. Daß dies bei der Spirochäte besondere Schwierigkeiten hat, darf uns nicht abhalten, diese Wege zu verfolgen.

In praktischer Auswertung dieser Gedankengänge habe ich therapeutische Versuche unternommen, indem ich zunächst inaktiviertes Serum von unbehandelter Lues II mit starker Hautprojektion in das Blut von Paralytikern injiziere, um so eine Anreicherung von spezifischen Antikörpern zu bewirken. Herr Dr. Nast von der Arningschen Abteilung des Krankenhauses St. Georg und die Herren der hiesigen Anstalt unterstützen mich dabei in liebenswürdiger Weise. Außerdem besteht die Absicht, Spirochätenkulturen, die Herr Prof. Mühlens die Gefälligkeit hat

¹⁾ Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 8. Ref. — ²⁾ Arch. f. Psych. 1913. — ³⁾ l. c. — ⁴⁾ l. c. — ⁵⁾ Syphilis u. Nervensystem. S. Karger. (3). 1915. — ⁶⁾ Mschr. f. Neurol. u. Psych. 38. 1915. — ⁷⁾ Herrn Dr. Kafka verdanke ich die folgenden Einzelheiten. — ⁸⁾ D. m. W. 1918.

¹⁾ Anm. bei der Korrektur. Vgl. auch die neueren Versuche Wagner v. Jaureggs mit Malariainfektionen und die Plaut-Steinerschen Rekurrensimpfungen (Zschr. f. d. ges. Neurol. Ref. 18. 1919).

herzustellen, solchen Zielen dienstbar zu machen. Es wird zudem auch der neue Weg, den Knauer bei seinen Salvarsaninjektionen in die Karotis verfolgt (Münchener medizinische Wochenschrift, 1919 Nr. 23), entsprechende Berücksichtigung finden.
