

III.

Die Behandlung der progressiven Paralyse.¹⁾

Von

Dr. Walther Spielmeyer,

Priyatdozent und Assistent an der psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Freiburg i. B.

M. H.! Zur Frage der Behandlung der progressiven Paralyse gehört die Erörterung der allgemeinen Heilungsaussichten, die diese Krankheit hat. Das Thema des Referates gliedert sich also in zwei Teile: nämlich erstens in die Diskussion über die Heilbarkeit der Paralyse überhaupt und zweitens in eine Besprechung alles dessen, was heute schon gegen sie therapeutisch getan werden kann. Ich habe hier den ersten Teil, die prinzipielle Seite der Frage zu erörtern. Es ist dabei wohl selbstverständlich, dass ich nicht alles das im einzelnen auführen kann, was aus der Klinik, der pathologischen Anatomie, der Aetiologie usw. von Bedeutung sein könnte. Es wäre das auch überflüssig, weil gerade im letzten Jahrzehnt z. B. über die Verlaufseigentümlichkeiten der Paralyse eine sehr ausführliche Diskussion (Gaupp, Alzheimer) stattgefunden hat und weil auch über die Luesparalysefrage gerade auf dieser Versammlung von Plaut und Fischer ein Referat erstattet worden ist. Ich kann die meisten Dinge deshalb als bekannt voraussetzen, brauche sie nur summarisch zu erwähnen und werde daran Erwägungen knüpfen, die vielleicht geeignet erscheinen könnten, die allgemeinen Richtlinien für den Versuch einer systematischen Behandlung der Paralyse zu bilden.

In der Klinik der Paralyse hat die Diskussion über die Prognose, speziell über das Stationärwerden dieser Krankheit gezeigt, dass an sich eine Heilung nicht so absolut ausgeschlossen erscheint, wie es nach dem Gros der Fälle scheinen könnte. Allein die Tatsache, dass es ja in vielleicht 10 pCt. der Fälle zu einer Remission

1) Erster, allgemeiner Teil des auf der Kieler Versammlung des „Deutschen Vereins für Psychiatrie“ erstatteten Referates (31. V. 1912).

kommt und dass diese in etwa $\frac{1}{2}$ bis 1pCt. der Paralyzen eine besonders vollständige und langdauernde sein kann, gibt ja von vornherein der Vermutung eine gewisse Berechtigung, es könnte eine solche Remission auch einmal Dauercharakter annehmen und die Krankheit so zum Ausheilen kommen. Gerade in Anbetracht der Erfahrungen, die wir bei der Schwesterkrankheit der Paralyse, der Tabes, gemacht haben, erscheint eine solche Möglichkeit ja nicht ausgeschlossen; es ist eigentlich nicht einzusehen, weshalb nicht auch einmal die Paralyse schon früh stationär werden oder in der abgekürzten Art einer forme fruste vorkommen sollte. Und deshalb wird man wohl den Begriff der „Progression bis zum Tode“ nicht ohne weiteres in die Definition der Krankheit nehmen dürfen.

Aber die Untersuchungen über die stationäre Paralyse, wie sie von Alzheimer und Gaupp geführt worden sind, lehren wiederum, dass ein dauernder Stillstand der Krankheit mindestens ausserordentlich selten ist. Die Fälle „geheilte“ oder „stationär“ gewordener Paralyzen wie die von Schüle, Tuczek, Nasse, Jahrmärker, Halban, Jurmann, Wickel u. a. sind aus der Literatur ja genugsam bekannt. Sie wissen, dass ein grosser Teil dieser Fälle doch nur Remissionen darstellte und dass der Prozess auch nach sehr vollkommener Rückbildung und sehr langer Pause schliesslich doch wieder aufflackerte und das tödliche Ende herbeiführte. Ein anderer grosser Teil der „geheilten Paralyzen“ hält aber einer Kritik nicht Stand; es bestehen — wie das besonders Gaupp gezeigt hat — berechnete Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose, und wir wissen aus Alzheimers Darlegungen, dass hier vor allem verschiedene Formen der Hirnlues und wohl auch andere eigenartige Rindenprozesse untergelaufen sind. Dass es sich hier vielfach um Fehldiagnosen handelte, kann um so weniger Wunder nehmen, als solche Fälle grösstenteils aus der Zeit stammen, in welcher die modernen Mittel zur Sicherung der Frühdiagnose noch nicht gegeben waren, nämlich die Untersuchung des Liquors und die serologische Analyse.

Nun bleiben aber doch einige ganz wenige Fälle übrig, bei denen sich auch wieder der Beweis des Gegenteils nicht führen lässt, bei denen wir also mindestens die Möglichkeit zugeben müssen, dass das geheilte oder stationär gewordene Paralyzen sind. Ich erinnere daran, dass Wernicke betont hat, er habe unter Tausenden von Paralyzen einige Fälle heilen sehen. Bekannt ist weiter der Schülesche Fall; ebenso hat Leredde einige Mitteilungen in dieser Richtung gemacht; und dann vor allem sind in dem Nonneschen Lehrbuch vier Fälle beschrieben, welche wohl auch jeder andere Sachverständige als geheilte

Paralysen ansprechen würde — soweit man eben dazu ohne nachträgliche anatomische Untersuchung überhaupt berechtigt sein kann. Dabei erscheint es bemerkenswert, dass sowohl die Fälle mit Seitenstrang-, wie solche mit Hinterstrangerscheinungen zu einer solchen (fraglichen) Heilung gelangen können.

Jeder Skepsis wird man freilich, wie eben angedeutet, nur dann begegnen können, wenn diese Fälle mit allen modernen Hilfsmitteln der Diagnostik, speziell auch hinsichtlich des Verhaltens des Liquors und des Serums, untersucht sind und wenn der anatomische Befund vorliegt. Solche Fälle aber, die diesen Anforderungen genügen könnten, liegen bisher nicht vor, und es hat keinen Zweck, heute bereits wieder ausführlicher diese Frage der geheilten und stationären Paralysen zu erörtern oder die hier in Betracht kommenden differentialdiagnostischen Erwägungen anzustellen.

So wie die Dinge heute liegen, werden wir aus den klinischen Erfahrungstatsachen vor allem zweierlei lernen müssen. Erstens besteht die Aufgabe, die Bedingungen kennen zu lernen, unter welchen es natürlicherweise zu einer Heilung oder zu einem langdauernden Stillstand der Erkrankung kommt. Es ist bekannt, dass bei vielen jener oft genannten Fälle fieberhafte Erkrankungen wie Erysipel, Pneumonie, schwerer Dekubitus eine Rolle spielen, und es kommt nun darauf an, die Einflüsse im einzelnen kennen zu lernen, welche hier wirksam sind. Nach Metschnikoffs Untersuchungen ist man ja heute geneigt, neben der Hyperthermie vor allem die Hyperleukozytose als wirksames Moment anzusehen, und Sie wissen, dass die therapeutischen Versuche mit Tuberkulin, Natrium nucleicum usw. vor allem auf solche Erwägungen zurückgehen (von Wagner). Ob nun ausser dieser Hyperleukozytose vielleicht noch andere Einflüsse im Spiele sind, muss — wie das O. Fischer neuerdings auseinandergesetzt hat — im einzelnen ermittelt werden, damit wir das Agens kennen lernen, das die Paralyse in dieser günstigen Weise beeinflusst, und damit wir so gleichsam ein Vorbild für unsere therapeutischen Bemühungen gewinnen.

Zweitens haben wir uns von den früheren klinischen Erfahrungen vor allem warnen zu lassen vor einer Täuschung durch Scheinheilungen. Es ist gewiss zuzugeben, dass wir heute in der Frühdiagnose wesentlich weiter sind als vor 10 und 20 Jahren, und dass lange nicht mehr so häufig wie früher die Gefahr der Fehldiagnosen besteht. Aber man wird sich doch auch heute hüten müssen, wieder in den früheren Fehler zurückzuverfallen und eine Paralyse rascher zu diagnostizieren, als das erlaubt erscheint. Gerade bei der Prüfung des

Effektes neuerer Heilmittel sollte man das im Auge behalten. Bonhoeffer hat das in prinzipiellen Ausführungen dargelegt und Beispiele dafür gebracht, dass unsere Hilfsmittel für die Frühdiagnose nicht immer ausreichen und dass selbst das Vorhandensein des Wassermann im Liquor keineswegs in jedem Falle die Differentialdiagnose zwischen Hirnluës und Paralyse ermöglicht. Auch Oppenheim hat auf der Frankfurter Tagung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte im Vorjahre die noch heute bestehenden Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zwischen einer Remission bei Paralyse und Pseudoparalyse bei Hirnluës betont. Auch er bemerkt, dass die Unsicherheit der Diagnostik doch gerade in den Fällen besteht, welche die „wetterleuchtende Bedingung von Alt erfüllen.“ Man wird deshalb Nonnes Forderung unterstützen müssen, wonach die Autoren, welche ein Stationärwerden oder eine weitgehende Rückbildung des paralytischen Prozesses feststellen zu können meinen, von Zeit zu Zeit über solche Fälle berichten sollten, damit sich eben herausstellt, ob die Diagnose richtig war, ob es sich etwa lediglich um eine jedem Praktiker bekannte weitgehende Remission oder tatsächlich um eine Heilung der Paralyse handelte. Dabei wird in den betreffenden Mitteilungen — was ja eigentlich selbstverständlich ist — der Gesamtzustand gleicherweise in allen seinen Symptomen gewürdigt werden müssen. Es ist das deshalb hier ausdrücklich hervorzuheben, weil sich bei manchen Autoren die Gepflogenheit eingebürgert hat, den vier Reaktionen, vor allem dem Verhalten des „Wassermann“ eine ungebürende Bedeutung zuzumessen; gar nicht so wenige verfallen in eine grosse, aber leider unbegründete Begeisterung, wenn sie sehen, dass nach Anwendung dieses oder jenes Mittels der Wassermann negativ wird. Es ist gewiss bei der Beurteilung des Effektes irgend einer therapeutischen Massnahme das Verhalten des Reaktionsbildes in Rücksicht zu ziehen. Aber Nonne hat in seinen umfassenden Untersuchungen dargelegt, dass das Reaktionsbild keineswegs immer dem Krankheitszustande sonst entspricht und dass gerade bei der progressiven Paralyse sehr häufig eine Aenderung dieses Reaktionsbildes nicht einer Wandlung des krankhaften Gesamtzustandes parallel geht. Wir haben in dem Wassermann wie in den anderen Reaktionen eben auch nur Symptome der Erkrankung zu sehen, die unter Umständen wieder schwinden können, ohne dass doch der Gesamtzustand und der Verlauf des Prozesses dabei eine Aenderung erführe. —

Auch vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus erscheint das Ausheilen des paralytischen Prozesses möglich. Selbstverständlich wird niemand eine vollkommene Restitution erwarten. Jeder weiss, dass zugrunde gegangenes zentrales Gewebe nicht ersetzt wird

und im besten Falle könnte es nur zur Heilung mit Defekt kommen. Die Tatsache, dass wir auch in verhältnismässig späten Stadien und nach schweren Krankheitserscheinungen sehr weitgehende Remissionen beobachten, gibt wieder ein Beispiel dafür, wie gross die Kompensationsfähigkeit des Zentralorgans ist; auch bei diesem diffusen Prozesse vermögen die erhaltenen Gewebsteile den Funktionsausfall zugrundegegangener in weitgehendem Masse zu decken. Nicht alles, was wir an Erscheinungen bei der progressiven Paralyse in einer Remission zurücktreten sehen, beruht vielleicht auf solcher Ersatzleistung anderer zentraler Gebiete, sondern manches von den Veränderungen, besonders in den akuten Schüben, dürfte an sich wohl noch reparabel sein wie z. B. manche Ganglienzellveränderungen. Und dann glaube ich, dass vor allem auch das blosse Zurücktreten der akuten Veränderungen ein Nachlassen der klinischen Krankheitserscheinungen und damit eine Besserung der Leistungsfähigkeit des Zentralorgans bewirkt, weil eben das restierende Gewebe an den Stellen, wo der akute Prozess etabliert war, nicht mehr durch die krankhaften Vorgänge in Mitleidenschaft gezogen wird.

Ganz ähnlich liegen die Dinge ja wohl auch bei anderen zentralen Erkrankungen, besonders bei der multiplen Sklerose, die ja im allgemeinen auch die Tendenz zur Progression hat und bei der es ebenfalls häufig zu einem Fortschreiten in Schüben und mit weitgehenden Remissionen kommt. Auch hier wird die Wiederherstellung nervöser Funktionen wohl nicht nur aus der Kompensation durch erhaltene Bahnen und Zentren zu erklären sein, sondern es dürften auch hier Reparationserscheinungen an diesen und jenen nicht definitiv geschädigten Elementen und vor allem eben das Zurücktreten der akuten groben Veränderungen mitwirken. Wir sehen dann ja auch gerade bei der multiplen Sklerose, wenn sie lange Zeit stationär blieb, dass die akuten Vorgänge in den Herden abgelaufen, das Zerfallsmaterial fortgeschafft und nur die gliösen faserigen Wucherungen in den Herden neben den erhaltenen Achsenzylindern und Nervenzellen vorhanden sind. Dieser Vergleich mit der multiplen Sklerose darf hier wohl auch deshalb geführt werden, weil diese Krankheit gewisse anatomische Aehnlichkeiten mit der progressiven Paralyse zeigt, auf die ich vor kurzem hingewiesen habe, nicht zum wenigsten, weil eben bei der Paralyse auch fleckförmige Ausfälle von Marksubstanz bei im wesentlichen erhaltenen Achsenzylindern häufig vorkommen und weil andererseits bei der multiplen Sklerose ziemlich regelmässig Infiltrationen mit Plasmazellen, zumal in den akuten Schüben, beobachtet werden.

Wichtiger ist natürlich auch in anatomischer Hinsicht wieder der

Vergleich mit der *Tabes dorsalis*. Bei den früh zum Stillstand gekommenen Fällen und überhaupt dort, wo der Prozess klinisch lange Zeit schon stationär schien, finden wir keine akuten Veränderungen im Rückenmarke mehr, infiltrative Vorgänge sind in solchen Fällen auch in den Meningen äusserst spärlich und vielfach finden sich nur degenerierte Elemente als Reste von Lymphozyten und Plasmazellen. Vor allem zeigen sich keine frischen degenerativen Zerfallerscheinungen, weder bei der Marchischen Methode noch bei den eigentlichen Fettfärbungen, und die Neuroglia weist keine akuten Reaktionen auf, sondern es lässt sich lediglich die gliöse Ersatzwucherung feststellen.

Am bedeutungsvollsten sind natürlich die histologischen Beobachtungen, welche wir bei der Paralyse selbst machen können. In gar nicht so seltenen Fällen sehen wir bei älteren Paralysen, dass der Prozess in diesen oder jenen Abschnitten des Grosshirnmantels zum Stillstande und zu einer Art „Ausheilung“ gekommen ist. In deutlich veränderten Gebieten bemerkt man nichts mehr oder doch nur Spuren von Infiltraten in den Gefässcheiden; in den meist aufgelockerten adventitiellen Räumen liegen noch vereinzelte degenerierte Plasmazellen und Reste ihrer Kerne; im übrigen finden sich dort nur mit Pigmentstoffen und Lipoidsubstanzen beladene Zellen. Im Gewebe selber fehlen freiliegende oder in akut veränderten Gliazellen gelegene Abbaustoffe. An den Gliazellen selber sehen wir keine der gerade jetzt durch Alzheimers Untersuchungen bekannt gewordenen frischen Reaktionen. Es haben sich im Gegenteil progressiv veränderte Gliaelemente regressiv umgewandelt, und es überwiegt die faserige gliöse Wucherung um die Gefässe und gegen die pialen Grenzzonen. Auch unter den Nervenzellen finden wir vor allem solche Typen, die wohl auf eine chronische Erkrankung hindeuten. Ähnlich wie bei der alten ausgeheilten *Tabes* sieht man im paralytischen Rückenmark vielfach nur die „narbigen“ Resterscheinungen im Gebiete ursprünglicher Hinterstrang- und Seitenstrangerkrankungen.

Nach alledem müsste man, wie Alzheimer bei der Besprechung der Anatomie der sogenannten stationären Paralyse dargelegt hat, die Möglichkeit einräumen, dass auch einmal im ganzen Gehirn ein solcher Krankheitsstillstand eintritt. Nur sind eben in allen Fällen, welche in dieser oder jener Region Heilungstendenzen aufweisen, wieder anderwärts sichere Zeichen eines Krankheitsfortschrittes festzustellen. Wir können aber anatomisch den wirklichen Stillstand einer Paralyse nur dann verzeichnen, wenn eben lediglich die irreparablen Erscheinungen festzustellen sind, nirgends aber der zentrale Prozess weiterschreitet. Man hat sich eben bei der Definition der stationären

Paralyse in anatomischer wie in klinischer Beziehung an die Begriffsbestimmung zu halten, welche Alzheimer und Gaupp dafür gegeben haben.

Deshalb sind auch die beiden Fälle, welche Alzheimer seinerzeit mitgeteilt hat — nach seiner eigenen Meinung — nicht als stationäre Paralyzen anzusehen. Aber wichtig sind die beiden Fälle in diesem Zusammenhange natürlich. Denn der eine von 32jähriger Dauer zeigt ja, dass sich auch die Paralyse einmal ähnlich wie die Tabes als ein Prozess von sehr geringer Intensität darstellen kann. Die Veränderungen in jenem Falle waren kaum intensiver und ausgedehnter wie die bei einer Paralyse von halbjähriger Dauer. Aber es handelte sich hier nicht nur um alte, sondern auch um frische Veränderungen, und nur auf die ausserordentlich geringe Progression des anatomischen Prozesses ist es zu beziehen, dass der Fall klinisch wie eine wirkliche stationäre Paralyse aussah und durch Jahrzehnte keine wesentliche Veränderung des Symptomenbildes zeigte. Vielleicht sind es nach Alzheimers Untersuchungen gerade die Fälle mit vorwiegend degenerativen Erscheinungen, welche eigenartig und atypisch im Verlaufe sind. Der zweite Fall, den Alzheimer damals beschrieb, war nämlich ganz besonders ausgezeichnet durch das Vorherrschen selbständiger Degenerationen im Zentralorgan bei ausserordentlich geringer Ausbildung infiltrativer Veränderungen. Das bringt, meine ich, solche Fälle in nahe Beziehungen zur Tabes dorsalis, bei der ja auch die infiltrativen Vorgänge so gering sind, dass sie, zumal im Rückenmark selber, lange Zeit übersehen wurden; und gerade bei der Tabes dorsalis hat ja, wie wir eben erörterten, der Prozess viel eher die Neigung zum Stationärwerden, resp. es kommen hier viel häufiger unausgebildete Formen der Erkrankung zur Beobachtung. Diese Feststellungen scheinen mir auch deshalb wichtig, weil manche Autoren a priori erklären, man könne sich wohl eine therapeutische Beeinflussung und eine Ausheilung der entzündlichen Vorgänge bei der Paralyse vorstellen, nicht aber das Zurückgehen des degenerativen Prozesses. Ich sagte ja schon, dass natürlich an eine Restitution degenerierter Nervenelemente nicht gedacht werden kann, aber ein Haltmachen gerade der selbständigen degenerativen Vorgänge erscheint doch nach solchen Beobachtungen durchaus möglich.

So verfügen wir denn heute noch über keinen anatomisch bewiesenen Fall geheilter Paralyse. Und es muss einer späteren Zeit vorbehalten bleiben, klinisch exakt untersuchte und besonders hinsichtlich der „vier Reaktionen“ analysierte Fälle, die zu einer Heilung

gekommen sind, zu sammeln und deren Klärung durch die anatomische Untersuchung zu erstreben. Man wird sich dabei bewusst bleiben müssen, dass auch in anatomischer Hinsicht der Beweis, es habe früher eine Paralyse bestanden, freilich nicht immer leicht sein dürfte — wenigstens dann nicht, wenn der Prozess in verhältnismässig frühen Stadien zum Stillstande gekommen war, ehe noch gröbere Veränderungen im Hirn erzeugt worden waren. Man bedenke nur, wie schwierig es ist, bei einer sicher erwiesenen, später geheilten Hirnlues von mehr diffuser Art den anatomischen Beweis zu führen, dass diese Krankheit früher vorgelegen hat.

Leider bringt auch der viel genannte Fall von Tuczek keine Klärung dieser Frage. Knoblauch hat in seinem „Atlas der chronischen Nervenkrankheiten“ diesem Falle ein besonderes Kapitel gewidmet, und er zeigt darin, dass jener Tuczecksche Kranke, nachdem die Paralyse 22 Jahre vorher in „Heilung“ ausgegangen war, nur noch die Zeichen der Tabes bot und dann kurze Zeit vor seinem Tode in einen Zustand von seniler Verwirrtheit geriet. Bei der Sektion zeigte sich das Gehirn normal, mikroskopisch fanden sich keine für die Paralyse sprechenden Veränderungen. Im Widerspruche dazu schien mir die Bemerkung in dem Kraepelinschen Lehrbuche zu stehen, wonach Nissl in dem Tuczeckschen Falle mikroskopisch paralytische Veränderungen fand. Da es sich ganz offenbar um den gleichen Fall handelte, so habe ich versucht, den Widerspruch in den anatomischen Feststellungen zu ergründen, habe jedoch bisher nur ermitteln können, dass nach Nissls Feststellungen (über die mir Herr Prof. Nissl gütigst briefliche Mitteilung gemacht hat) an der anatomischen Diagnose der Paralyse kein Zweifel sein konnte. Leider sind aber die Nisslschen Präparate in der Zwischenzeit vollkommen abgeblasst und das Material, das Herrn Prof. Nissl zur Verfügung gestellt war, bestand nur aus zwei Stücken und ist verbraucht. In jenen beiden Rindenstücken aber fanden sich Veränderungen, wie sie für die paralytische Rinde typisch sind. Nur waren nach der mir von Herrn Prof. Nissl gewordenen Mitteilung die Infiltrate verhältnismässig spärlich und sehr viele in den Lymphscheiden befindlichen Infiltratzellen waren weitgehend degeneriert. Stäbchenzellen waren in typischer Weise vorhanden. Die Gliazellkerne schienen auffallend klein und dunkel, der Zellleib vielfach mit grünlichgelblichen und bräunlichen Massen angefüllt. Etwas reichlicher als in den adventitiellen Scheiden der grösseren Gefässe waren Infiltratzellen (zum Teil sehr degeneriert) in den Kapillaren zu finden. Die Nervenzellen zeigten fast durchweg die sog. chronische Veränderung in verschiedenen Graden

der Ausbildung. Die Gliazellkerne im Mark waren deutlich vermehrt¹⁾. —

Ich erwähnte schon eingangs, dass die Lehren, welche die Aetiology der Paralyse für deren Behandlung geben könnte, hier deshalb nicht im einzelnen erörtert zu werden brauchen, weil gerade in dieser Versammlung die „Lues-Paralyse-Frage“ vor wenigen Jahren von Plaut und O. Fischer in ihrem Referat ausführlich besprochen worden war. Plaut hat damals auch die verschiedenen endogenen und exogenen Momente erwähnt, welche neben der Syphilis in der Pathogenese der Paralyse wirksam sein könnten. Und auch heute dreht es sich ja im wesentlichen um das Problem, was eben zur Syphilis hinzukommen muss, dass sich eine Paralyse entwickelt. Wir sind inzwischen in einer Beantwortung dieser Frage nicht wesentlich weiter gekommen, denn auch die in den letzten Jahren viel erörterte Möglichkeit, dass hier spezielle Eigentümlichkeiten der Kulturvölker mitspielen, steht noch zur Diskussion. Was aber die Vorbeugung, speziell die durch antisiphilitische Behandlung angeht (Matauscheck und Pilcz), so wird davon in dem Vortrage meines Herrn Mitreferenten die Rede sein.

Wenn wir sehen, dass die Bedeutung der sog. accidentellen Schädlichkeiten bisher keine wesentliche Klärung erfahren hat, so liegt der Gedanke nahe, auf experimentellem Wege eine Lösung dieses Problems anzustreben. Nach einer Infektion mit Spirochäten ist es jedoch bisher bei Tieren nicht möglich gewesen, der Paralyse ähnliche Veränderungen zu erzeugen. Und deshalb wird man zunächst hier den Weg vergleichender Krankheitsforschung beschreiten müssen und diese Frage bei den Trypanosomenkrankheiten zu beantworten versuchen; denn diese Trypanosomenkrankheiten haben ja, wie ich ausführlich gezeigt habe, zahlreiche Aehnlichkeiten mit der Syphilis und den syphilogenen Nervenkrankheiten.

Ich möchte hier jedoch dem Einwande begegnen, als überschätzte ich die Beweiskraft der Schaudinnnschen Hypothese, von der meine

1) In der Diskussion zu meinem Referate bemerkte Herr Geheimrat Tuczek, dass der von ihm beschriebene Fall nach neueren Anschauungen vielleicht doch nicht jedem Einwande gegen die Diagnose standhalten könne; „es müsse die Paralyse bei diesem Falle wohl in Anführungsstriche gesetzt werden“, vielleicht habe es sich doch um eine Hirnlues gehandelt. Die vor dem Tode beobachtete psychische Veränderung habe nicht die Züge einer Paralyse getragen. Mit Rücksicht auf die besondere Bedeutung gerade dieses Falles schlug ich in meinem Schlusswort zur Diskussion vor, es möchte etwa noch vorhandenes anatomisches Material von neuem einer histologischen Analyse unterworfen werden.

früheren Untersuchungen nicht zum wenigsten mitausgegangen waren. Nach dieser Schaudinn'schen Hypothese ist das Trypanosoma der Spirochäte nahe verwandt, und Schaudinn glaubte bei einem trypanosomenähnlichen Protozoon des Steinkauzes und in der entsprechenden Stechmücke Uebergangsformen zwischen Trypanosomen und Spirochäten gefunden zu haben, nämlich fadendünne veränderte Trypanosomen, welche Spirochäten gleichen. Soviel ich sehe, hat Schaudinn diesen letzten Teil seiner Lehre nicht aufrecht erhalten, dagegen die Verwandtschaft zwischen Trypanosoma und Spirochäte auch weiterhin betont. Von den meisten Protistenkennern, ganz besonders von einem Protozoenforscher wie Doflein wird aber betont, dass die Spirochäten viele Beziehungen zu den Bakterien haben und monerenähnliche Gebilde darstellen; auch die früher behauptete Längsteilung der Spirochäten ist nicht immer zu erweisen, sondern es gibt offenbar auch eine Querteilung dieser Lebewesen; vor allem aber wäre die Längsteilung kein sicheres Beweisstück für den Protozoen- und gegen den Bakteriencharakter. Die Spirochäten lassen sich jedenfalls nach Doflein nicht einer der bekannten Protozoengruppen einordnen, sie müssen vorläufig in einer besonderen Gruppe zusammengefasst werden. Aber auch Doflein betont, dass die Spirochäten andererseits zahlreiche Beziehungen zu den Flagellaten haben, damit also auch zu den Trypanosomen, und er stellt deshalb die Spirochäten als „Proflagellaten“ der Gruppe der Mastigophoren unter den Protozoen voraus.

Ich selber habe in meinem Buche über die Beziehungen der Trypanosomenkrankheiten zu den syphiligen Nervenkrankheiten hervorgehoben, dass meine Studien über die Verwandtschaft dieser beiden grossen Krankheitsgruppen vielleicht in etwas überwertiger Weise von der noch nicht als richtig erwiesenen Schaudinn'schen Lehre beeinflusst waren, dass aber, ganz abgesehen davon, diese Vergleichung der Syphilis und der Trypanosomiasis für die Klärung mancher klinischer und zumal pathologisch-anatomischer Fragen von Nutzen sein dürfte. Vor allem aber hat ja in den letzten Jahren die experimentelle Chemotherapie gerade auf dem Wege einer solchen vergleichenden Krankheitsforschung die allergrössten Fortschritte gemacht. Ich erinnere daran, dass Uhlenhuth nach seinen Versuchen bei Trypanosomiasis die Arsenotherapie auch auf die Spirillosen übertrug. Und Ehrlich betont in seinem mit Hata veröffentlichten Werke, dass es nahe gelegen habe, die bei Trypanosomen gewonnenen Erfahrungen auf die Spirochätenkrankheiten zu übertragen, und seine therapeutischen Versuche mit verschiedenen Arsenpräparaten basieren nach seiner ausdrücklichen Bemerkung nicht zum wenigsten auch auf der Schaudinn'schen Hypothese.

Deshalb ist wohl auch der Vorschlag zu rechtfertigen, den ich hier mache, nämlich die in der Aetiologie der Paralyse wichtigen Fragen einer Lösung näherzuführen durch das Studium der entsprechenden Verhältnisse bei Trypanosomenkrankheiten. Die Bedeutung solcher Untersuchungen für den späteren Versuch einer Behandlung erhellt ohne weiteres.

Ich meine, dass man da besonders der systematischen Erforschung zweier Fragen nachgehen könnte, nämlich der Frage nach besonderen Eigentümlichkeiten der Erreger und der nach der individuellen Disposition.

Es ist ja sehr häufig darüber diskutiert worden, ob es vielleicht Spirochäten gäbe, die eine spezielle Affinität zum Nervensystem haben. Ich erinnere an die bekannten und in der Literatur viel besprochenen Beobachtungen von Erb, Nonne, Brosius u. a., die speziell für die Annahme einer Syphilis à virus nerveux zu sprechen scheinen. Aber viele Forscher lehnen eine solche Form der Syphilis mit spezieller Tendenz das Nervensystem zu ergreifen ab und bezeichnen die eben erwähnten Fälle als Raritäten; es handle sich nicht um besondere Eigenschaften der Erreger, sondern um eine eigenartige Reaktionsweise des Infizierten (Plaut).

Vom allgemein biologischen Standpunkte aus erscheint mir die Annahme einer besonderen Spirochätenart mit vorwiegender Affinität zum Nervensystem keineswegs so unbegründet zu sein. Ich erinnere daran, dass die pathogenen Trypanosomen sich ausserordentlich verschieden verhalten, je nach ihrer Virulenz für die einzelnen Tierarten und vor allem je nach den pathologischen Veränderungen und klinischen Symptomen, welche sie erzeugen; sie sehen sich aber alle morphologisch ausserordentlich ähnlich, resp. es lassen sich die pathogenen Trypanosomen, wie vor allen Dingen Robert Koch betont hat, nach ihren morphologischen Eigentümlichkeiten nicht voneinander unterscheiden; eine Ausnahme machen davon nur einige hier weniger interessierende Trypanosomen (wie z. B. das *Trypanosoma Theileri*). Diese pathogenen Trypanosomen lassen sich vielleicht alle auf eine genetische Einheit zurückführen, jedenfalls stehen sie in engsten genetischen Beziehungen zueinander und ihre verschiedenen physiologischen Eigenschaften haben sie offenbar auf dem Wege ihrer Geschichte erlangt: die gegenwärtig als Seuchen verbreiteten Trypanosomen sind wohl auf gelegentlich entstandene hochvirulente Stämme zurückzuführen, die sich unter gewissen, für ihre Verbreitung besonders günstigen Umständen herausgebildet haben. Und man darf wohl nach Doflein annehmen, dass diese Trypanosomenwerdung sich immer noch von neuem vollzieht. Die

Trypanosomen können auch jetzt in ihren Eigentümlichkeiten durch alle möglichen Einflüsse (besondere Züchtungen u. a.) umgewandelt werden, sie besitzen labile physiologische Charaktere, und es ist möglich, eine der scheinbaren Arten in die andere überzuführen. Wie die Spirochäten, so sind auch die Trypanosomen Blutparasiten, welche den ganzen Organismus überschwemmen; aber nur ein Teil davon hat die besondere Neigung, nervöse Erkrankungen hervorzurufen — am regelmässigsten ist das beim *Trypanosoma gambiense* der Fall, welches beim Menschen in einem hohen Prozentsatz des sog. Trypanosomenfiebers die Schlafkrankheit auslöst —; die meisten anderen Trypanosomen erzeugen vorwiegend Erkrankungen des Blutes, der Blutdrüsen, der Haut und Knochenhaut. Aber unter Umständen ändert sich der pathologische Effekt, den die Infektion mit einem bestimmten Trypanosoma macht, und es werden dann die Krankheitserscheinungen wesentlich andere.

So konnte ich vor einigen Jahren mit einem Stamme arbeiten, der nach besonderen Tierpassagen wesentlich andersartige Erscheinungen bei Hunden hervorrief als anfangs und nach dessen Ueberimpfung gerade auch degenerative nervöse Veränderungen beobachtet wurden, nämlich die Veränderungen, die ich „Trypanosomentabes“ nannte. Es war das ein Stamm von *Trypanosoma Brucei* (Tsetse-Trypanosomen), welcher ursprünglich im Hamburgischen Tropeninstitut gehalten worden war, und der Hunde schon nach 5 bis 8 Tagen tötete. Bei weiterer Zucht, vorwiegend auf weissen Mäusen und Kaninchen, änderte sich (im Freiburger hygienischen Institut) jener Stamm in der Art, dass der Tod bei den Hunden erst 10—12—15 Wochen nach der Infektion erfolgte. Bei diesen Hunden fanden sich in 70—80 pCt. meiner zahlreichen Versuchstiere systematische degenerative Veränderungen an den hinteren Wurzeln und der Trigeminuswurzel (einige Male am Opticus); und auf diese Art und Verteilung der Degenerationen bezog ich mich, als ich hier von einem der Tabes des Menschen prinzipiell gleichartigen Prozess sprach. Diese Trypanosomentabes der Tsetse-Hunde wurde aber nur innerhalb eines Zeitraumes von etwa 10 bis 12 Monaten bei meinen Versuchen beobachtet. Später wurden die zentralen Veränderungen immer seltener gefunden, trotzdem die Tiere ebenso lange am Leben blieben. Eine Aenderung der Versuchsbedingungen war selbstverständlich nicht eingetreten, auch das Material der Hunde, das sich aus allen möglichen Rassen zusammensetzte, war kein anderes geworden.

Ich sehe darin einen Beweis dafür, dass man auch bei solchen Trypanosomen, die im allgemeinen keine Affinität zum Nervensystem haben, durch besondere Züchtungen bestimmte Eigentümlichkeiten herauszubilden vermag, auf die im letzten Grunde die Entstehung der-

artiger selbständiger Systemdegenerationen zurückzuführen. ist. Jedenfalls wüsste ich heute keine andere Erklärung dafür, und ich möchte diese Fälle von Tsetsetabas, welche in einem so hohen Prozentsatz nach der Impfung mit einem bestimmten Stamme auftreten, mit den Massenerkrankungen an zentralen syphiligen Störungen aus einer Infektionsquelle vergleichen. Es handelt sich also gewissermassen um eine „Trypanosomiasis à virus nerveux“. Durch besondere Passagen ist hier, wie ich meine, diese Eigenschaft in den Trypanosomen ausgebildet worden, die dann später in weiteren Tierpassagen verschwand. Leider ist es mir bisher nicht wieder gelungen, von neuem diese Eigenschaften herauszuzüchten. Vielleicht sind diese Beobachtungen auch mit Rücksicht auf die Geschichte der Paralyse von Interesse; es wäre nicht unmöglich, dass die Paralyse, wie sie erst nach jahrhundertlangem Bestehen der Syphilis auftrat, auch wieder verschwindet.

Die Spirochäten selber scheinen ebenfalls ausserordentlich leicht biologische „Rassen“ zu bilden. Doflein betont, dass die verschiedenen europäischen, nordamerikanischen, ost- und westafrikanischen Rückfallfieber besondere Eigentümlichkeiten haben; sie werden durch Spirochäten erregt, welche ebenfalls morphologisch nicht unterscheidbar sind. Jedoch sind sie in ihren Immunitätsreaktionen deutlich different und verschiedene Tierarten sind für diese einzelnen Spirochätenrassen in verschiedenem Grade empfänglich. Es sind also auch diese Spirochäten trotz ihrer morphologischen Gleichartigkeit in ihren biologischen Reaktionen weit voneinander getrennt. Doflein, der auf diesem Gebiete zurzeit wohl das massgebendste Urteil hat, betont, dass hier wieder bemerkenswerte Aehnlichkeiten bestehen zwischen Trypanosomen und Spirochäten. Er meint, dass die Verschiedenheit der einzelnen Rassen wohl durch die Art und Weise, in welcher die Spirochäten ihre pathogenen Eigenschaften erworben haben, bedingt ist. Offenbar sind die Spirochäten noch viel empfindlicher gegen Einflüsse des sie umgebenden Mediums als die Trypanosomen.

Sehr wichtig erscheint mir für unsere Frage die Beobachtung, dass beim Rückfallfieber während des ersten Anfalles Immunstoffe auftreten, welche von denen des zweiten Anfalles abweichen; die Spirochäten des zweiten werden durch das Serum des ersten Anfalles nicht geschädigt. Bei der gleichen Erkrankung treten demnach zwei verschiedene Rassen von Spirochäten auf, von denen die zweite aus der ersten entstanden ist. Es hat sich also in einer ganz kurzen Zeit unter dem Einflusse der geänderten äusseren Bedingungen der chemische Charakter der Spirochäten vollständig geändert. Man wird auch diese Anpassungs- und Umbildungsmöglichkeiten der Spirochäten bei der

Frage nach den Beziehungen zwischen Syphiliserreger und Paralyse in Rücksicht ziehen müssen. Denn es ist gewiss nicht von der Hand zu weisen, dass auch die Syphilisspirochäten bei ihrer weiteren Entwicklung im infizierten Organismus andere physiologische Eigenschaften in neuer Generation annehmen könnten.

Das Zweite, was vielleicht experimentell auf diesem Wege geklärt werden könnte, ist die Frage der besonderen Disposition des infizierten Individuums. Auch bei den Trypanosomenkrankheiten sehen wir, dass scheinbar regellos nur in diesen und jenen Fällen eine spätere zentrale Erkrankung auftritt. Keineswegs bekommt jeder Mensch, der an Trypanosomenfieber nach der Infektion mit dem Trypanosoma gambiense erkrankt, auch die Schlafkrankheit; das Trypanosomenfieber heilt gar nicht so selten unter entsprechender Behandlung ab. Vor allem aber sehen wir bei Tieren, die mit Trypanosomen infiziert sind, dass nur ein sehr geringer Prozentsatz später einen der Schlafkrankheit gleichenden und damit der Paralyse ähnlichen Prozess im zentralen Nervensystem aufweist. Durchschnittlich waren es nur 1—2 pCt. meiner sehr zahlreichen Versuchstiere, bei denen sich solche Veränderungen fanden. Besonderen Wert möchte ich auf die Beobachtung bei einem mit Trypanosoma gambiense infizierten Hunde legen, bei dem es überhaupt zum allerersten Male gelang, eine der menschlichen Schlafkrankheit durchaus gleichartige zentrale Erkrankung zu erzeugen, während alle meine anderen Versuchstiere und auch die ungemein zahlreichen, von anderen Autoren mit Trypanosoma gambiense infizierten Tiere nicht oder nur in Andeutungen derartige Veränderungen zeigten. Trotz der genauesten Kontrolle der Versuchsbedingungen, der Rassenverhältnisse usw. habe ich leider nicht ermitteln können, was hier nun den Anlass zu dem Auftreten der charakteristischen Hirnerkrankung gegeben hat.

Man wird gerade hier am ehesten an eine individuelle Disposition denken wollen, und es käme darauf an, diesen unbestimmten Begriff in seinem Wesen zu ergründen. Ich denke dabei nicht an die Lehre von Nücke, wonach gewisse Individuen durch eine besondere Anlage für derartige zentrale Erkrankungen prädestiniert sind, und meine nicht, dass diesen Tieren etwa die Schlafkrankheit „eingeboren“ sei. Es käme vielmehr darauf an, zu erforschen, ob solche Organismen etwa eine eigenartige Gesamtreaktion auf die Infektion zeigen, und ob sie vielleicht nicht über entsprechende Schutzvorrichtungen verfügen wie das Gros der Infektionsträger (Plaut). Es könnte ja auch sein, dass solche Individuen den Parasiten in der Weise beeinflussen, dass es dabei zur Herausbildung spezieller Eigenschaften der

Erreger kommt, oder dass andererseits eben gerade der Organismus selber mehr als andere zu einer „Umstimmung der Gewebe“ neigt, welche sich (nach Ansicht mancher Syphilidologen) bei der Syphilis z. B. im Tertiariusmus und in den sog. „Nachkrankheiten“ zeigen würde. Die Beobachtung, dass gerade die Fälle von Syphilis später weit weniger zur Tabes und Paralyse inklinieren, bei welchen es zu ausgesprochenen Haut- und Knochenhautaffektionen gekommen war, gibt manchen Autoren zu der Vermutung Anlass, dass hier diese äusseren Erkrankungen gewissermassen einen Schutz abgeben gegen das Auftreten syphilogener zentraler Prozesse. Gerade weil wir ja auch nach Trypanosomeninfektionen vielfach lediglich Haut-, Schleim- und Knochenhautveränderungen und Drüsenerkrankungen finden und nur in einem Teil der Fälle auch zentrale Erkrankungen, so wäre vielleicht zur Klärung auch der eben aufgeworfenen Fragen dieser Weg vergleichender Krankheitsforschung gangbar. Es kommt eben vorwiegend darauf an, zu ermitteln, ob es sich hier um besondere Reaktionsweisen eines bestimmten Organismus bei unverändert gebliebenem Erreger handelt, oder ob spezielle, von vornherein gegebene oder während der Infektion erworbene Eigentümlichkeiten des Erregers wirksam sind. Man sollte, meine ich, nicht ohne weiteres die Bedeutung bestimmter Eigentümlichkeiten der Erreger ablehnen und auf der anderen Seite auch die individuelle Disposition nicht unterschätzen; wenn die einen Fälle der ersten Möglichkeit vielleicht widersprechen, während die anderen gerade beweiskräftig dafür zu sein scheinen, so ist es doch gewiss nicht von der Hand zu weisen, dass hier eben neben anderen diese beiden ätiologischen Faktoren mitwirken. Die ätiologischen Faktoren stellen vielleicht eine Summe dar, in welcher neben der Syphilis auch die besonderen Eigenschaften des Erregers und des Individuums (neben möglichen anderen Schädlichkeiten) aufgehen und bald hat wohl das eine, bald mehr das andere der sich addierenden Momente den Vorrang.

Auch für die Prüfung der Kraepelinschen Hypothese wäre vielleicht das Studium der Trypanosomenkrankheiten von Wert. Kraepelin meint bekanntlich, dass die Paralyse als eine Stoffwechselkrankheit aufzufassen sei und dass irgend eine Organerkrankung das Zwischenglied darstelle zwischen Syphilis und Paralyse. Möglicherweise gelingt es, auf diesem Wege die vermittelnde Organerkrankung aufzufinden. —

Von Bedeutung für die Behandlung der Paralyse ist schliesslich das, was wir über das Wesen dieser Krankheit wissen oder wissen werden.

Oppenheim hat jüngst darüber Klage geführt, dass in den therapeutischen Anschauungen und Bestrebungen seit der Entdeckung Wassermanns Wandel eingetreten sei, indem man zu energisch und gradlinig die Tabes und die Paralyse mit spezifischen Mitteln behandle. Man folge blindlings der Erwägung, die Syphilis hat das Leiden verschuldet, und nun muss es mit Quecksilber, Jod und, wenn dieses nicht helfen will, mit Salvarsan ausgerottet werden. Oppenheim wendet sich speziell dagegen, dass die Wassermannsche Reaktion vielfach irrtümlich als Kriterium und Indikation für die spezifische Behandlung angesehen wird. Damit, dass heute unsere Kenntnis von der syphilogenen Natur jener Krankheiten gesichert erscheint, ist doch noch nicht der Beweis dafür geliefert, dass nun die spezifische Behandlungsmethode, die ja bisher leider regelmässig genug mit negativem Erfolge angewendet wurde, auch helfen müsste.

Das Urteil gerade dieses Sachverständigen wird gewiss Beachtung beanspruchen dürfen und den allermeisten werden ja auch heute die Tabes und die Paralyse als eigenartige, von den gewöhnlichen syphilitischen Erkrankungen abzusondernde Prozesse erscheinen. Denn die, die anderer Ansicht sind, dürften doch nur eine sehr kleine Minderzahl der Forscher darstellen. Es zeigt sich eben die Eigenart dieser beiden Krankheiten auch darin, dass sie sich im Gegensatz zu den gewöhnlichen syphilitischen Prozessen refraktär gegen Quecksilber, Jod und auch gegen Salvarsan verhalten.

Aber mit dieser Feststellung ist doch nicht gesagt, dass es sich bei der Paralyse und der Tabes um eine Nachkrankheit in dem Sinne handelte, als seien sie überhaupt nicht mehr syphilitischer Natur. Manche Autoren verfallen in den entgegengesetzten Fehler, wie jene von Oppenheim gerügten Aerzte. Sie halten sich zu eng an den Vergleich Strümpells, nach welchem die Paralyse und die Tabes eine Nachkrankheit der Syphilis darstellt, wie die postdiphtherische Lähmung nach einer Diphtherie. Dafür aber haben wir doch wohl keine Beweise. Die Tatsache, dass die Paralyse erst längere Zeit nach der Infektion einsetzt, dass die Zeitspanne zwischen dem Ausbruch der Erscheinungen und der Infektion eine wesentlich grössere zu sein pflegt als auch bei der tertiären Syphilis (Kraepelin), beweist ja schliesslich auch nur, wie die Erfolglosigkeit unserer bisherigen Kuren, dass es sich bei der Paralyse um einen eigenartigen Prozess auf dem Boden der Syphilis handelt, aber nicht, dass hier die Wirkung eines meta-syphilitischen Giftes vorliege und dass die Spirochäte für den paralytischen Prozess nicht mehr wirksam sei, eine Bekämpfung des Erregers deshalb auch keinen Erfolg für die Heilung dieser „Nachkrank-

heit“ verspräche. Gegen eine solch enge Fassung des Begriffes der Metasyphilis wird ja mit Recht angeführt, dass der Prozess bei der Paralyse wie bei der Tabes ein fortschreitender ist und dass dieses Fortschreiten nicht etwa gleichmässig erfolgt. Und die Besserungen der Erkrankung, die Remissionen sowie das Weiterschreiten in Schüben sprechen ja entschieden dagegen, dass etwa nur während der Zeit, wo das Individuum noch syphilitische Erscheinungen aufwies, jenes Gift in den Organismus geworfen wurde oder Anlass zu seiner Bildung gegeben war.

Gerade unter dem Einfluss der Wassermannschen Entdeckung mehren sich jetzt die Stimmen, wonach der Paralytiker recht wahrscheinlich noch „Spirochätenträger“ ist. Plaut hat Ihnen hier seine Argumente auseinandergesetzt. Sie erinnern sich, dass der Paralytiker sich serologisch wie der Syphilitiker im floriden Luesstadium verhält, nicht wie der symptomtlose Spätluetiker. Das weist nach der Ansicht der meisten Sachverständigen auf eine aktivere Tätigkeit der Spirochäten hin, als das früher angenommen wurde; denn die Wassermannsche Reaktion und die Tätigkeit des syphilitischen Virus stehen wohl in engsten Beziehungen (Plaut). Dass wir aber die Spirochäten bisher bei der Paralyse nicht fanden, beweist ja keineswegs, dass sie nicht doch im Körper wären. Auch in sehr vielen tertiärsyphilitischen Produkten ist sie trotz vielen Suchens nicht zu entdecken, in manchen Fällen wird sie erst bei der Ueberimpfung solcher Gummien auf Affen entdeckt. Es ist ja sicher, dass die Spirochäte wesentlich schwieriger nachzuweisen ist wie etwa das Trypanosoma. Und es liegt wohl noch kein zwingender Grund vor, das scheinbare Fehlen der Spirochäte im Paralytikerkörper damit zu erklären, dass sie vielleicht in anderer Form in irgend einem Organ versteckt liege. Möglich wäre das immerhin; jedoch sind für die Spirochäten Dauerformen noch nicht einwandfrei beschrieben — manche derartige Bilder sind vielleicht als Absterbeerscheinungen zu deuten — und Doflein meint, dass Dauerformen gerade für die pathogenen Spirochätenarten wohl nicht notwendig seien.

Man wird sich meines Erachtens die Veränderungen bei der Paralyse wohl überhaupt nicht in der Weise zustande gekommen denken dürfen, dass nun, wie etwa bei den primären und sekundären Produkten der Syphilis, die Spirochäte an Ort und Stelle wirksam sein müsste. Wenn wir sie vielleicht auch niemals in den Infiltrationen der Hirngefässe finden können, so wäre es doch sehr wohl möglich, dass sie eben von anderer Stelle aus ihre pathogene Wirksamkeit auf das Gehirn entfalte, zumal ja alle möglichen Erfahrungen dafür sprechen, dass die Paralyse eine schwere Allgemeinerkrankung des Organismus

darstellt. Auch bei der Schlafkrankheit stellt man sich etwas zu rasch die Sache oft so vor, als wären die Veränderungen im Zentralorgan durch die unmittelbare Einwirkung des Trypanosoma an Ort und Stelle hervorgerufen. Ich habe sehr oft — nicht etwa nur, wo es schwierig ist, am gefärbten Schnitt — sondern auch an Ausstrichen von Rindengewebe, das auf das schwerste infiltriert war, bei experimenteller Schlafkrankheit keine Trypanosomen auffinden können. Und von besonderer Wichtigkeit in dieser Diskussion erscheint mir die Beobachtung, die ich früher machen konnte, dass der Ausbruch der zentralen Erkrankung keineswegs mit einer besonders starken Ueberschwemmung des Organismus mit Trypanosomen in Zusammenhang steht. Ja, ich konnte in dem schon vorhin angeführten Falle von experimenteller Schlafkrankheit beim Hunde zeigen, dass hier schon längere Zeit vor dem Ausbruch der zentralen Erkrankung Trypanosomen im Blute und im Liquor (selbst nach Ueberimpfung auf empfindliche Tiere) nicht nachweisbar waren. Sie wurden speziell auch auf der Höhe der geradezu foudroyant verlaufenden Hirnerkrankung nicht gefunden. Es erscheint deshalb, wie ich früher schon betonte, der mir seinerzeit gemachte Einwand gegen meinen Vergleich zwischen Paralyse und Schlafkrankheit hinfällig, dass man nämlich bei der Paralyse den Erreger nicht mehr fände, während er bei der Schlafkrankheit regelmässig vorhanden sei.

Ziehen wir wieder das pathologisch-anatomische Substrat der Paralyse in Betracht, so ist gewiss sicher, dass es sich bei der Paralyse, ähnlich wie bei der Tabes, um einen eigenartigen anatomischen Prozess handelt, der abweicht von den verschiedenen Formen der sogenannten Hirnsyphilis und den wir deshalb von ihr auch anatomisch differentialdiagnostisch zumeist abzugrenzen vermögen. Aber wir können nicht sagen, es handle sich hier „nicht mehr“ um einen syphilitischen Prozess. Nissl hat ja als den springenden Punkt in der Diskussion über die Paralyse und Hirnlues die Frage bezeichnet, „auf welcher anatomischen Grundlage wir die Zugehörigkeit der entzündlichen und nichtentzündlichen Form der Hirnsyphilis zur Syphilis behaupten dürfen.“ Und Nissl erklärt, es wäre unverantwortlich, wollten wir uns in dieser Beziehung über die einfache Tatsache hinwegtäuschen, dass wir die histologischen Veränderungen, welche wir heute als diejenigen der Hirnlues bezeichnen, nur auf Grund klinischer Erfahrungen alsluetische charakterisieren. Das gelte schon für das Hirngumma, noch mehr natürlich für die mehr diffusen meningo-enzephalitischen Erkrankungen, für die Heubnersche Gefässveränderung und für die nichtentzündlichen Vorgänge an den kleinen Hirngefässen. Es gibt zweifels-

ohne alle möglichen zentralen Erkrankungen auf der Basis der Syphilis, ähnlich wie ja auch in anderen Organen eigenartige infiltrative, proliferative und degenerative Prozesse syphilitischer Genese beobachtet werden. Es fragt sich da, wo fängt die Metasyphilis an und wo hört die Syphilis auf. Wie sollen wir uns bei dieser Betrachtungsweise etwa zu der von Schröder neuerdings beschriebenen funikulären Erkrankung verhalten?

Auch Erb hat mit grosser Energie für die Tabes betont, dass eine Entscheidung derartiger Fragen bei der pathologischen Anatomie nicht gesucht werden könne. Man dürfe ihr füglich nicht die Berechtigung zuschreiben, dass sie proklamiert, was syphilitisch sei und was nicht. Ich meine, man wird auch heute mit Erb erklären müssen, dass wir nicht mit Sicherheit zu sagen vermögen, was pathologisch-anatomisch syphilitisch ist, noch viel weniger aber, dass gewisse Veränderungen nicht mehr syphilitisch sind.

Um es nochmals zu betonen, an der Eigenart der Paralyse kann kein Zweifel sein. Ebenso wenig daran, dass sie sich gegenüber den bekannteren Formen der Hirnlues anatomisch anders ausnimmt. Aber, dass sie nun kein syphilitischer Prozess mehr sei, der Beweis ist doch anatomisch nicht zu führen, auch wenn man etwa das Vorherrschen von rein degenerativen Vorgängen¹⁾ in manchen Fällen von Paralyse oder in manchen Regionen des paralytisch veränderten Gehirns in Betracht zieht. Auch die selbständigen Parenchymdegenerationen können ebenso gut von der Syphilis verursacht werden wie die sog. spezifischen zelligen Infiltrationen. Und man erinnere sich in diesem Zusammenhange noch besonders daran, dass bei den eigenartigen Fällen ausgehnter Hirnsyphilis, welche Nissl untersuchte, auch solche unterliefen, in denen degenerative Vorgänge vorherrschten. Nissl schrieb deshalb auch: „Sollte es nur ein Zufall sein, dass bei der Paralyse, in deren Aetiologie die Syphilis eine wesentliche Rolle spielt, neben den entzündlichen Vorgängen solche degenerativer Natur einherlaufen, und dass sich die Hirnlues in einem Teile der Fälle als entzündliche Form, bei anderen Fällen als nichtentzündlicher Prozess manifestiert. Und welche

1) Ich möchte dazu nebenbei bemerken, dass ein Zweifel an der Selbstständigkeit degenerativer Veränderungen der nervösen Substanz bei Paralyse und Tabes nicht sein kann, und dass die neuerdings wieder auftretenden Bestrebungen, die Degenerationen bei der Paralyse und bei der Tabes für etwas Sekundäres und von primären Entzündungserscheinungen Abhängiges hinzustellen, irrtümliche sind; ich verweise auf das Tatsachenmaterial, das Alzheimer zur Klärung dieser Frage beigebracht hat, und auf meine Untersuchungen über das „Wesen der paralytischen Hirnerkrankung“.

Beziehungen bestehen zwischen dem degenerativen histopathologischen Prozess, der bei der Paralyse neben den entzündlichen Veränderungen einherläuft, und den degenerativen Formen der Hirnluës.“

Alles in allem lassen sich also keine zwingenden Beweise dafür finden, dass die Paralyse nur als eine Nachkrankheit der Syphilis und nicht mehr als eigenartiger syphilitischer Prozess aufgefasst werden müsste. Wir bleiben uns bewusst der alten Unterschiede gegenüber den sog. spezifisch syphilitischen Prozessen. Und wenn man heute noch den Ausdruck „Metasyphilis“ gebraucht, so sollte man sich dabei gegenwärtig halten, dass damit kein Urteil über die Pathogenese der bisher so bezeichneten Krankheiten ausgesprochen werden soll. Es handelt sich hier um eine gewiss einfach zu lösende Frage der Nomenklatur.

Solche Betrachtungen über das Wesen der Paralyse sind deshalb von Wichtigkeit, weil eine Klärung dieser Dinge massgebend sein wird für eine rationelle Therapie. Für die Bekämpfung der Syphilis selber gilt es ja natürlich — wie bei jeder anderen Infektionskrankheit —, den Erreger zu treffen, d. h. spezifisch und ätiologisch wirkende Heilmittel zu finden (Ehrlich). Sie wissen aus Ehrlichs Darlegungen über eine zielbewusste Chemotherapie, dass es darauf ankommen muss, ein vorwiegend spirillotropes Mittel zu entdecken. Für viele, welche die Paralyse als eine Nachkrankheit der Syphilis im Sinne des Strümpellschen Vergleichs auffassen, konnte natürlich die Entdeckung eines neuen spirillotropen Mittels keine Hoffnungen auf eine Therapie der Paralyse erwecken. Und die Erfahrungen mit dem Mittel 606 scheinen ja diesen Forschern zunächst Recht zu geben. Aber wenn nun auch dieses Mittel ebenso in der Behandlung der Paralyse versagt, wie früher Jod und Quecksilber, so ist damit doch gewiss nicht der Beweis erbracht, dass der Erreger tatsächlich nicht mehr vorhanden sei. Es könnte ja z. B. so sein, wie sich das Hoche neuerdings vorstellt, dass die Spirochäten an Stellen sitzt, wo unsere Mittel sie schwer erreichen, oder dass sie sich derart umgewandelt hat, dass die sonst spezifischen spirillotropen Mittel sie nicht mehr treffen. Vielleicht käme es darauf an, den Erreger erst durch andere Mittel so zu präparieren, dass die spirillotropen Stoffe wirksam werden können, ähnlich wie wir Beizen anwenden, damit ein Farbstoff an einem Gewebe haftet (Hoche).

Von besonderer Bedeutung ist die Erfahrung, dass es auch echte syphilitische Veränderungen, z. B. solche geschwüriger Natur, gibt, die der spezifischen Behandlung trotzen. Man erinnert sich, dass gerade auch in dieser Hinsicht die Entdeckung des Salvarsans einen Fortschritt bedeutet, weil hier möglicherweise quecksilberfeste Spirillenstämme vorliegen, die durch das Arsenmittel dann rasch mit Erfolg bekämpft

werden können. Von dem Hirngumma aber wissen wir, dass es häufig durch Quecksilber und Salvarsan nicht günstig beeinflusst wird.

Ich sagte schon vorhin bei der Besprechung der Aetiologie, es sei nicht so glatt von der Hand zu weisen, dass es besondere Spirochätenformen, vielleicht auch solche mit einer speziellen Affinität zum Nervensystem geben könnte, und dass gerade diese Eigentümlichkeiten des Erregers ebenso gut in der Aetiologie der Paralyse eine Rolle spielen könnten wie die individuellen Dispositionen, bzw. dass sie zusammen mit der persönlichen Eigenart einen ursächlichen Faktor darstellen. Man hat ja auch sehr häufig auf die Eigentümlichkeit (die oben schon erwähnt wurde) hingewiesen, dass bei Paralytikern und Tabikern die sekundären Erscheinungen an der Haut und Schleimhaut auffallend selten und unbedeutend sind. Man wird das ebenso auf eine spezielle Disposition des Individuums wie auf Eigenarten des Erregers oder wohl nicht mit Unrecht auf beides beziehen können. Was aber gerade die Frage spezieller, gegen bestimmte Arzneimittel eigenartig reagierender Erreger anlangt, so ist ja von Ehrlich auf Grund der Untersuchungen, die Breinl, Mesnil, Lavérand, Broden, Raven u. a. bei Trypanosomen gemacht haben, betont worden, dass „die Verschiedenheit der Rassen dieser Erreger ein ausserordentliches Hemmnis für die Auffindung einer einheitlichen Therapie ist.“ Es stellte sich bei den in verschiedenen afrikanischen Ländern ausgeführten Versuchen heraus, dass die betreffenden Trypanosomenarten eine ganz verschiedene Resistenz gegen Arsenikalien besitzen und dass von Natur aus arsenfeste Stämme vorkommen können. Es sind z. B. die Trypanosomen, die in Togo die menschliche Trypanosomiasis verursachen, wesentlich leichter durch Arsenophenylglyzin zu beeinflussen als die ostafrikanische und die Kongoform. Deshalb ist die Trypanosomiasis beim Menschen in Togo der Therapie viel zugänglicher und das Individuum eher dauernd zu sterilisieren als nach den Untersuchungen Brodens in Ostafrika und am Kongo. Ich meine, dass man auch diese Dinge in der Frage der therapeutischen Beeinflussung der Paralyse nicht ausser acht lassen darf, und dass man jedenfalls aus der Erfolglosigkeit der bisherigen Anwendung von spirillotropen Mitteln keine Schlüsse darauf ziehen soll, dass die Paralyse überhaupt jemals durch die chemotherapeutische Bekämpfung des Erregers mit Erfolg behandelt werden könnte. Auch die Spirochäten könnten ja, wie manche Trypanosomen bei der menschlichen Schlafkrankheit von Natur aus eine höhere Arsenfestigkeit haben (Ehrlich).

Wenn man sich mit Kraepelin die Paralyse als eine Stoffwechselerkrankung vorstellt, so wird man doch auch nicht, aus theoretischen

Erwägungen etwa, einer zielbewussten Behandlung mit parasitotropen Mitteln von vorn herein jeden Erfolg absprechen können. Denn wenn man ein Zwischenglied zwischen Syphilis und Paralyse annimmt, und wenn man dieses in der Erkrankung irgend einer Drüse mit innerer Sekretion sucht, so wird man doch auch dann die eben gemachten Ueberlegungen chemotherapeutischer Art nicht ablehnen. Es wäre ja gewiss möglich, dass es sich — um den Kraepelinschen Vergleich zu gebrauchen — auch bei der Paralyse um etwas Aehnliches handelt wie etwa bei einem Myxödem, das bei einem Syphilitischen nach einer spezifischen Erkrankung der Schilddrüse auftritt. Dann liesse sich doch wohl der Verlauf in Schüben und das Zurücktreten der Krankheitserscheinungen zusammen mit dem Vorhandensein der Wassermannschen Reaktion nur so erklären, dass die vermittelnden Organe in ihren Veränderungen abhängig sind von den noch im Organismus befindlichen Erregern, die in ihren Lebensäusserungen wandelbar sind.

Es kommt schliesslich darauf an, das Mittel so im Körper zu verteilen, dass es den Erreger trifft, oder falls es sich nicht um ein spirillicides Mittel handeln sollte, dass es gewisse organische Veränderungen wie z. B. die entzündlichen Erscheinungen resorbieren hilft. Nun besteht dabei im Nervensystem die grosse Schwierigkeit, dass die Meningen nicht oder nur schwer durchlässig sind. Es sind ja gerade im letzten Dezennium eine ganze Reihe von Untersuchungen darüber gemacht worden, und es hat sich dabei gezeigt, dass normaler Weise Jod und Quecksilber nicht durchgelassen werden und dass das Gleiche auch für die Tabes und die Paralyse gilt. Allerdings sind die in dieser Richtung vorgenommenen Untersuchungen noch spärlich. Auch bei der Schlafkrankheit hat Magalhaes weder Jod noch Methylenblau von der Blutbahn in den Liquor übergehen sehen. Und Ehrlich hat die mangelnden Erfolge einer Behandlung ausgesprochener Schlafkrankheit auch damit zu erklären gesucht, dass es eben bislang nicht gelinge, jenen Grenzwall zu überwinden, welchen die Meningen darstellen. Es würden Mittel mit hohem Molekulargewicht nicht durchgelassen. Man hat deshalb bei der Behandlung der Schlafkrankheit versucht, das Atoxyl intraspinal zu geben, allerdings, soviel ich sehe, nur mit dem gleichen Effekte wie bei der gewöhnlichen Injektion.

Vielleicht erklärt sich tatsächlich die Unzulänglichkeit unserer bisherigen Behandlungsmethoden bei der Paralyse zu einem grossen Teile auch daraus, dass die Grenzen der Meningen nicht wohl zu überwinden waren. Es besteht ja auch anatomisch ein wesentlicher Unterschied zwischen den bisher sogenannten „echten syphilitischen“ Erkrankungen des Nervensystems und der Paralyse, insofern nämlich die Grenzschichten

bei den ersteren in viel intensiverer Weise verwischt und zerstört werden, während sie bei der Paralyse im grossen und ganzen erhalten bleiben. Für die Schlafkrankheit hat man wiederholt erklärt, dass sie deshalb nicht erfolgreich mit unseren Mitteln zu bekämpfen sei, weil das Trypanosoma im Liquor damit sehr schwer getroffen werden könne. Und trotz der wiederholten Mitteilungen über „geheilte Schlafkrankheit“ sieht es doch — so weit ich einen Ueberblick darüber habe — auch heute so aus, als gelänge es nicht, die wirkliche Schlafkrankheit zu heilen oder zum Stillstande zu bringen. Dagegen gelingt es sehr wohl das Trypanosomenfieber, d. h. die der Schlafkrankheit vorausgehenden Frühstadien der Trypanosomeninfektion mit Erfolg zu behandeln. Wir wissen längst, dass dieses Trypanosomenfieber ausheilen kann und Mott hat jüngst einen solchen geheilten Fall untersucht, bei dem sich dann auch gar keine zentralen Veränderungen fanden. Also ähnlich wie bei der Syphilis. Und auch darin liegt meines Erachtens wieder eine beachtenswerte Aehnlichkeit zwischen der ausgesprochenen Schlafkrankheit und der echten Paralyse, dass wir vorläufig beiden mit den gewöhnlichen parasitotropen Mitteln nicht beikommen können. Wie das Vorkommen des Trypanosoma in der Zerebrospinalflüssigkeit beweist, dass das zentrale Nervensystem von jener eigenartigen Veränderung, die der echten Schlafkrankheit zugrunde liegt, heimgesucht ist, so zeigt ja bekanntlich auch die Wassermannsche Reaktion im Liquor an, dass das Zentralorgan Sitz einer syphilogenen Erkrankung ist. Ich will natürlich keine Vergleiche zwischen der Bedeutung der Wassermannschen Reaktion im Liquor für den paralytischen Prozess und der Anwesenheit des Trypanosoma im Liquor für die echte Schlafkrankheit ziehen. Ich möchte auch die Frage nicht weiter berühren, ob das ziemlich regelmässige Vorkommen des „Wassermann“ im Liquor bei der Paralyse einen prinzipiellen Unterschied gegenüber der Hirnlues darstellt. Ich meine jedoch, dass ganz abgesehen von den Fällen von Hirnlues, wo auch bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung der Wassermann einmal positiv ist, doch durch die Untersuchungen von Hauptmann gezeigt worden ist, dass es sich hier im wesentlichen nur um quantitative Differenzen handelt, nicht um etwas qualitativ Anderes, da ja bei der „Auswertungsmethode“ mit grösseren Liquormengen auch eine Komplementablenkung bei Hirnlues mit Regelmässigkeit erhalten wird. Ich erwähne diese Dinge hier schliesslich, weil auch sie wohl für eine systematische Behandlung der Paralyse von Belang sein werden. Wir dürfen vielleicht erwarten, dass uns solche Untersuchungen, die sich mit dem Uebergang von Normalambozeptoren und Komplement in

den Liquor beschäftigen, wenn auch nicht über das Wesen des Prozesses, so doch gerade über das Verhalten des Liquors und die Durchlässigkeit der Meningen Aufschluss geben können. —

Es war vorauszusehen, dass ich bei diesen Erwägungen einen neuen Weg für die Behandlung der Paralyse nicht entdecken würde. Ich musste mich eben begnügen, aus der Klinik, der pathologischen Anatomie, der Aetiologie und aus unserem Wissen vom Wesen der Paralyse lediglich das hier zu besprechen, was für den Versuch ihrer systematischen Behandlung die Grundlage und die allgemeinen Richtlinien geben könnte.
