

(Aus dem Anatomischen Laboratorium [Leiter: Prof. Dr. A. Jakob] der Psychiatrischen Universitätsklinik Hamburg-Friedrichsberg
[Dir.: Prof. Dr. Weygandt].)

Zur Histopathologie der mit Malaria behandelten progressiven Paralyse.

Von

Walter Kirschbaum,

Assistent der Klinik.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Dezember 1924.)

Die klinischen Nachprüfungen der Wagner-Jaureggschen Malaria-therapie der progressiven Paralyse haben fast durchgängig bestätigen können, daß infolge dieser Infektionskrankheit ein höherer Prozentsatz von Remissionen erzielbar ist als durch jede andere Behandlung¹⁾. Die Häufigkeit und Güte der erreichten Besserungen ist nach dem den einzelnen Beobachtern zur Verfügung stehenden Krankenmaterial verschieden. Todesfälle sind als direkte Folge der Malaria-behandlung bei geeigneter Auswahl der Patienten recht selten; doch weist deren gelegentliches, manchmal ganz unerwartetes Vorkommen auf gewisse Gefahren der Behandlung hin, die von verschiedenen Seiten deutlich hervorgehoben worden sind. Die mikroskopischen Untersuchungen der Körperorgane werden einer späteren Mitteilung vorbehalten sein. — Hier soll uns besonders der histopathologische Befund am Zentralnervensystem interessieren, einmal von solchen Fällen, die unmittelbar nach der Malaria zum Exitus gekommen sind und ferner von verschiedenen Patienten, die kürzere oder längere Zeit nach der Malaria in gebessertem oder ungebessertem Verlauf ihrer klinisch eindeutigen progressiven Paralyse akut oder interkurrent verstorben sind. Es handelt sich im wesentlichen darum, ob durch die Malaria eine Veränderung des gewöhnlichen Hirnbefundes der progressiven Paralyse hervorgerufen wird, eine Möglichkeit, die bei den relativ häufig zur Beobachtung kommenden deutlichen klinischen Besserungen nach Malaria wohl in Betracht gezogen werden kann. Um dieser Frage nachzugehen, wird es sich zunächst darum handeln, festzustellen: Welcher Art ist der *histopatho-*

¹⁾ Daß neben der Malaria auch Recurrensinfektionen (*Plaut u. Steiner*) angewandt worden sind, ist bekannt, doch soll in dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen werden.

logische Befund der progressiven Paralyse im *Malariafieber* selbst? Zur Klärung dieser Frage stehen uns 7 Fälle zur Verfügung, von denen 3 mit einer Malaria tertiana, 3 mit einer Malaria tropica, 1 Fall mit einer Malaria quartana zur histologischen Untersuchung gekommen sind. Sodann kann gefragt werden: Tritt nach dem Fieber eine irgendwie regelmäßige Veränderung im paralytischen Gehirnbefunde auf, die uns Anzeichen dafür gibt, daß in bestimmten Fällen eine Neigung zur Abschwächung des schweren histopathologischen Befundes bzw. zu besonderen reparatorischen Vorgängen besteht? Dabei werden Fälle, die offenbar in deutlicher Remission interkurrent eingegangen sind, zur Klärung dieser Frage von besonderer Bedeutung sein; aber auch die Fälle, die nach der Behandlung ungebessert starben, können einen Aufschluß geben.

Ehe wir den genannten Fragestellungen nähertreten, ist es erforderlich, kurz auf den histologischen Befund bei *stationären* Paralysen einzugehen. Remissionen sind bei progressiver Paralyse seit langem bekannt. In ihrem Auftreten und in ihrem Verlauf unterscheiden sie sich prinzipiell in nichts von den infolge der Malariatherapie erzielten kürzeren und längeren Besserungen. Nur die Häufigkeit wirklich guten Remissionen hat unter der Infektionskrankheit-Therapie deutlich zugenommen. Es ist demnach von vornherein nicht wahrscheinlich, wenn man in den Gehirnen malariabehandelter Paralytiker grundsätzlich andere Befunde erwarten will, als bisher bei wirklich guten, lange dauernden Remissionen ohne voraufgegangene Behandlung zur Beobachtung gekommen sind.

Nissl und *Alzheimer* und nach ihnen *Ranke*, *Jakob*, *Bielschowsky* u. a. verdanken wir eingehende Untersuchungen über die pathologische Anatomie atypischer, chronisch verlaufener Paralysefälle. Ihre Befunde betreffen einige Patienten, deren Krankheit in Jahre dauernden Remissionen nahezu symptomlos klinisch praktisch geheilt zu sein schien, deren Tod durch ein interkurrentes Leiden erfolgte. Andere Patienten dieser Autoren sind nach anscheinend jahrelangem Stillstand bzw. besonders langsamer Progression ihrer Paralyse zum Exitus gekommen und haben klinisch infolge von Halluzinationen, paranoiden oder katatonen Symptomen ein von der gewöhnlichen Paralyse abweichendes Bild geboten.

Der von *Alzheimer* in solchen Fällen erhobene Befund stellt sich in einem besonders geringgradig entwickelten wenig progredient erscheinenden Krankheitsprozesse dar. Die entzündlichen Infiltrationen der Pia und der Gehirngefäße treten sehr zurück. Die degenerativen Erscheinungen am nervösen Parenchym sind allenthalben spärlich. Die Rindenarchitektonik ist verhältnismäßig gut erhalten, nur im Gebiet des Schläfenlapppens soll man Rindenverschmälerungen und partielle

Windungsatrophien bemerken. Wenn es auch stellenweise schwer sein kann, in diesen relativ geringfügigen Befunden histologisch die Paralyse zu erkennen, so geben doch auch einige zarte lymphocytäre Gefäß-infiltrate, Plasma-, Mastzellen usw. leichte chronische Meningitis, chronische Ganglien- und Gliazellveränderungen mit einigen akuten Degenerationserscheinungen immer noch genügenden Anhalt zur Sicherung der Diagnose. In den Fällen, bei denen nach relativ weitgehender Besserung oder nach längeren Stillstand der krankhaften Erscheinungen mit erneut einsetzenden schweren Symptomen wieder ein deutliches Fortschreiten des Prozesses einsetzt, soll der bis dahin anscheinend ruhende Prozeß in typischer Weise auch histopathologisch alle die Befunde bieten, die zum gewöhnlichen anatomischen Bilde akuter Paralyse gehören. Ein von *Jakob* in seiner Arbeit über die stationäre Paralyse mitgeteilter Fall gibt recht guten Aufschluß, wie das Rindenbild im stationären Verlauf und wie es vier Jahre später nach völligem körperlichen und geistigen Verfall sich darstellt. Trotzdem ist es, wie unsere Untersuchungen zeigen werden, nicht immer möglich, aus einem relativ milden paralytischen Hirnbefund mit Sicherheit auf eine Remission bzw. stationäre Paralyse zu schließen, wenn wir auch umgekehrt annehmen dürfen, daß die Reduktion des psychischen Besitzstandes der erkrankten Persönlichkeit mit irreparablen Zerstörungen im nervösen Parenchym des Paralytikers in fester Abhängigkeit steht.

Die Arbeiten verschiedener vorwiegend italienischer Autoren, aber auch deutscher Pathologen *Dürck*, *Oesterlin* u. a. haben dargetan, daß die Malaria als solche zu eigentümlichen Gehirnveränderungen Anlaß geben kann. An den in der Malaria gestorbenen Fällen wäre demnach auch zu prüfen, in welcher Weise sich im Zentralnervensystem die *der Malaria eigenen Befunde mit denen der Paralyse* verbinden.

Zurzeit liegt mir eine Reihe von 22 Fällen malariabehandelter Paralysen vor, deren Obduktionsbefund und histologische Untersuchung die klinische Diagnose eindeutig rechtfertigen. Dieses Material, das im folgenden nach den obengenannten Gesichtspunkten kritisch besprochen werden soll, enthält zunächst 7 Fälle, in denen die *Malaria als wesentliche Todesursache* mit in Betracht gezogen werden muß. Es sind das jene Patienten, die *im Fieber selbst* starben und demgemäß bis zum Tode Plasmodien beherbergten (3 Malaria tropica-, 1 Malaria quartana-, 3 Malaria tertiana-Patienten). 3 Fälle, die ca. 3—7 Tage nach der Entfieberung, schon parasitenfrei an einer komplizierenden interkurrenten Erkrankung zum Exitus kamen, stehen den zuerst genannten „Plasmodienträgern“ nahe, ohne daß man sie in deren Gruppe aufnehmen kann. Es folgt eine Reihe von 6 Fällen, die gleichfalls *parasitenfrei ca. 8—14 Tage nach der Coupierung* der Malaria an verschiedenen Todesursachen (Marasmus, Pneumonien, Darm- und Leber-

erkrankung) eingingen, während wir in einer letzten Gruppe *6 Fälle vereinigen*, die *mehrere Monate bis Jahre nach der Malaria* gestorben sind. Mit Ausnahme der in der ersten Gruppe (der mit Parasiten eingegangenen Patienten) u. a. enthaltenen 3 Tropica- und 1 Quartana-Fälle sind alle übrigen Paralytiker mit Malaria tertiana behandelt worden, davon 2 Fälle in wiederholter Malaria. Bei 3 Fällen ist im Gefolge der Infektionsbehandlung eine längere Remission aufgetreten, die bei 2 Patienten nach ca. einem Jahre mit dem Einsetzen schwerer psychischer Störungen aufhörte und in einem Falle nach ca. 5 Monaten durch eine tödliche Herzerkrankung (Aortenaneurysma) ihr vorzeitiges Ende fand. Unter den verschiedenen Patienten finden sich fast alle Altersstufen, eine juvenile Paralyse, die mit 17 Jahren starb, als jüngster, ein 66-jähriger Paralytiker als ältester Fall. In paralytischen Anfällen starben keine der plötzlich in der Malaria Gestorbenen, wohl aber mehrere der ungebesserten Anstaltsinsassen Monate bzw. Jahre nach der Malaria. Als besondere Todesursache verdient von vornherein ein Fall Erwähnung, der mit multiplen Haut- und Schleimhautblutungen infolge Chininidiosynkranie und einer schweren Aortitis zu Tode gekommen ist. In diesem Falle fanden sich keine Blutungen im Gehirn und seinen Häuten. Aus den Sektionsbefunden sei hervorgehoben, daß bei *20 vollständig obduzierten Leichen* (bei 2 unserer 22 Fälle fand nur Gehirnsektion statt) 12mal eine vergrößerte, mehr oder minder typische *Malariaamilz* gefunden wurde. Ein *Ikterus mit Leberparenchymtrübung* wurde siebenmal vermerkt. Diese Befunde betrafen vorwiegend die in und bald nach der Malaria Gestorbenen. Aortenerkrankungen fanden sich in 12 Fällen als *luische Aortitis* oder *Aortenaneurysma* vermerkt. Die Beziehungen zwischen der Syphilis des Zentralnervensystems und der Aorta hat *Löwenberg*¹⁾ in einer besonderen Arbeit mit Bezugnahme auf die Malariatherapie behandelt.

Der *makroskopische Gehirnbefund* aller unserer Fälle ist mit mehr oder weniger stark ausgebreiteter chronischer Leptomeningitis, gelegentlichen Rindenatrophien besonders im Frontal- und Temporalhirn, sehr regelmäßiger Ependymitis granularis, vereinzelten hämorrhagischen Pachymeningitiden der zum gewöhnlichen Bilde der progressiven Paralyse gehörige. Es erübrigt sich demnach, näher darauf einzugehen; nur insofern kommt diesen Befunden Bedeutung zu, als sie trotz der Malariatherapie mehr oder weniger ausgedehnt vorhanden waren, sich also hierin behandelte von unbehandelten Fällen nicht unterscheiden.

Bei der Darstellung der *mikroskopischen Untersuchungen* werden wir in einigen Fällen auch den klinischen Verlauf kurz schildern, damit

¹⁾ Ich danke dem Herrn Kollegen *Löwenberg* herzlich für seine Mithilfe bei der histologischen Bearbeitung des vorliegenden Materials.

die Art des histologischen Befundes mit dem klinischen Krankheitsbilde in Beziehung gesetzt werden kann.

Von den 22 Gehirnen der malarial behandelten Paralytiker wurden bei 7 Fällen besonders schwere Veränderungen beobachtet. Es waren stärkste perivasculäre Gefäßinfiltrate der bekannten Art in Pia, Gehirnrinde, Marklager, manchmal auch endarteriitische Prozesse, mitunter über die verschiedensten Gehirnterritorien verteilt. Solche Fälle ließen mehr oder minder reichlich den Austritt mesodermaler Elemente (Lymphocyten, Plasmazellen) durch die defekte gliöse Grenzmembran in das nervöse Parenchym hinein erkennen. Hochgradig ausgebildet waren schwerste Ganglienzellerkrankungen aller Art, Gliawucherungen, Markfaserausfälle, Schichtstörungen und -verwerfungen usw. 6 Fälle wiesen im Gegensatz hierzu auffallend geringgradige, mehr den Befunden der stationären Paralyse entsprechende Befunde auf. Der Rest von 9 Paralytikergehirnen kann nach dem anatomischen Bilde als in etwa mittlerer Schwere befallen bezeichnet werden.

Unter die 7 Gehirne mit stärkster paralytischer Veränderung zählt ein Fall, der direkt im Malaria tropica-Fieber, und ein Fall, der in der Malaria tertiana gestorben ist. Eigenartigerweise sind unter den 6 Fällen, deren histopathologischer Befund mehr der stationären Paralyse zu entsprechen scheint, gleichfalls 2 Fälle, von denen der eine im Tropica-, der andere im Tertianafieber gestorben ist. Wie stellt sich nun in diesen Fällen, die im anatomischen Bilde so auffallend entgegengesetzte Befunde bieten, der klinische Krankheitsverlauf dar? Können die auffälligen Differenzen der histopathologischen Befunde als Folge oder Wirkungen der Malaria angesehen werden?

1. Fall: Lüb. Schiffszimmermann, 55 Jahre alt, syphilitische Infektion um 1900, mit Schmierkuren behandelt, seit 1923 vergeßlich, interesselos. Seit einigen Wochen vor der Aufnahme nicht mehr berufsfähig. Bei der Aufnahme August 1923 hochgradig gedächtnisschwach, rechnet schlecht, gleichgültig. Körperlich sehr kräftiger großer Mann mit etwas gedunsem Gesicht. Pupillen entrundet, gleichweit, eng, die linke träge, die rechte nicht auf Licht reagierend. Pat., Achill.-Sehnenrefl. re.-li. lebhaft, starke artikulatorische Sprachstörung, Gang schwerfällig. Wa.R. i. Blut und Liquor +++, etc.

2. X. 1923. Impfung mit Malaria tropica. Vom 13. bis 19. X. 1923 Fieberanstiege über 40°. Sehr schlechtes Allgemeinbefinden, Subikterus, Milztumor, Chininkur eingeleitet. 21. X. 1923 Exitus.

Autopsie: 13 St. p. m. typisch paralytischer Hirnbefund. Subdurales Haematom über dem linken Parietalhirn, Aortitis syphilitica, Malaria milz, beginnende Phlegmome des linken Armes.

Mikroskopische Untersuchung des Gehirns: Besonders in den kleineren und kleinsten Gefäßen des Gehirnmarklagers und der Markrindengrenze finden sich reichlich Plasmodien. Vereinzelt liegen in der gleichen Gegend capilläre Blutungen, teils reaktionslos im Gewebe, teils von einem Wall von plasmatischen Gliazellen umgeben. Hier und dort sind einzelne Gefäße von dünnen Reihen von Gliazellen eingescheidet. Spärlich finden sich um einige Marklagergefäßé kleine typische

Gliaknötchen, die wohl auch vereinzelt mesodermale Zellen enthalten, ohne daß man irgendein Zeichen für Blutungen an dieser Stelle wahrnimmt. In der weichen Hirnhaut liegen einige Hämmorrhagien verstreut. Zu diesen auf die Malaria tropica zu beziehenden Veränderungen gesellen sich solche, die auch dem paralytischen Prozeß zur Last gelegt werden können: Endothelschwellungen, Verfettung einiger Endothel- und anderer Gefäßwandelemente. Vorwiegend zur Paralyse gehören wohl: Schwerste akute und chronische Ganglienzellveränderungen, Gefäßinfiltrate stellenweise auf das nervöse Parenchym übergreifend. Dazu kommen alle die gewöhnlichen histologischen Befunde schwerster paralytischer Rinden- usw. Veränderungen (siehe Abb. 1). Fettpräparate ergeben nichts Ungewöhnliches. Markfaserbilder zeigen diffuse Ausfälle der zarten Rindenstrahlungen. Spirochäten wurden in Präparaten verschiedener Blöcke nicht aufgefunden.

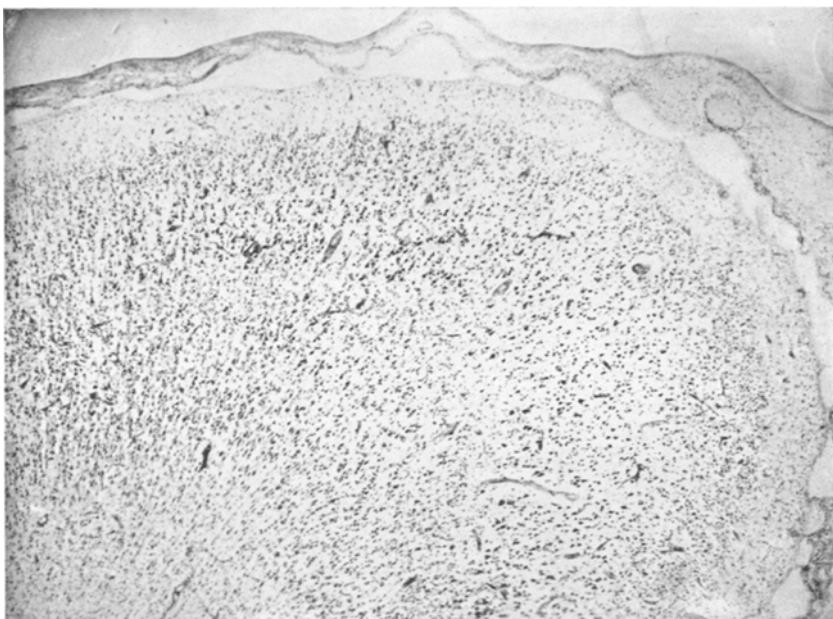


Abb. 1. (Fall Lüb.) Sehr schwere paralytische Veränderungen im Temporalhirn. Gefäßinfiltrate, Schichtverwerfungen, chronische Leptomeningitis usw. Im Tropicafeieber nach dem 7. Fieberanstieg gestorben. Toluidinblaufärbung. Mikrophotogramm.

Diesem Tropicafalle mit schwerster paralytischer Gehirnerkrankung steht ein gleichfalls in der Tropicainfektion zum Exitus gekommener Fall mit außerordentlich geringgradigem Paralysebefund gegenüber.

2. Fall: Eis. Ingenieur, 55 Jahre alt. syphilitische Infektion nicht bekannt. Schon vor einigen Jahren Klagen über Nachlassen seines Gedächtnisses, damals sanatoriumsbedürftig, dann wieder über 5 Jahre berufstätig. Seit einigen Monaten aufgereggt, äußerst unsinnige Pläne, verschenkt enorme Summen, begeht verkehrte Handlungen, äußert Wahnideen, ist gewalttätig. Bei der Aufnahme August 1923 völlig einsichtslos, motorisch unruhig. Körperlich sehr kräftig, Pupillen re.=li.

reagieren wenig prompt und ausgiebig. Pat. Refl. re.=li. normal. Achillessehnenrefl. fehlen bds. Sprache kaum gestört, Wa.R. i. Blut und Liquor +++. Lymphocytose, Phase I. op. Mastixreaktion abgeschwächte Paralyse- oder Lues cerebri-Kurve.

5. X. 1923: Impfung mit *Malaria tropica*, 5 Fieberattaken um 40°, im 6. Fieberanfall bei 39,3° Herzschwäche. Exitus letalis.

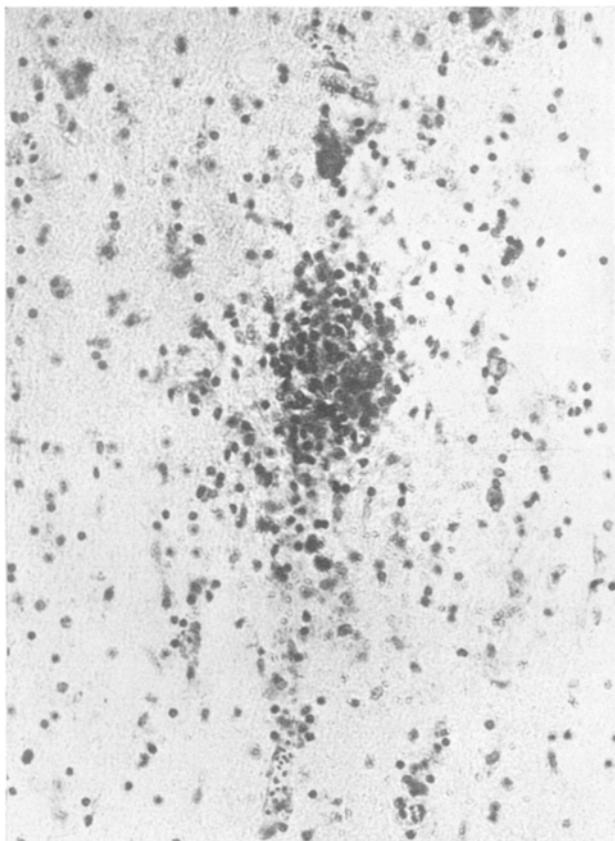


Abb. 2. (Fall Eis.) Malariagranulom an einem reichlich Tropica-Plasmodien enthaltenden Gefäß der Mark-Rinden-grenze. Toluidinblaufärbung. Mikrophotogramm.

Autopsie: 12 St. p. m. Paralytischer Hirnbefund voll ausgesprochen. Aortitis syphilitica, Aneurysma aortae, Cor bovinum, Aortenklappen stark verdickt, an den Rändern verwachsen. Malariamilz, glatte Atrophie des Zungengrundes, Lungenödem, Lungenemphysem.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Gehirns finden sich zahllose Tropica-plasmodien bis in die kleinsten Kapillaren verstreut. Einige kleinere Gehirngefäße sind von dichten Mengen von Plasmodien, phagozytierenden Endothelzellen und einigen lymphocytären Elementen fast ganz verschlossen. Einige Muskularis-

und Adventitzzellen sind stark verfettet. Recht reichlich sind um kleine Gefäße des Marklager typische Gliaherdchen, wie Abb. 2 ein solches zeigt. Blutungen sind selten. Gliawälle um kleine Hämorrhagien sind nicht bemerkbar. Außer diesen sicheren Tropicaveränderungen bietet das Gehirn nur wenig mehr auf eine Paralyse zu beziehende zarte lymphocytäre Elemente in adventitiellen Lymphräumen, einige chronische Ganglienzellveränderungen, protoplasmatische Gliawucherungen,

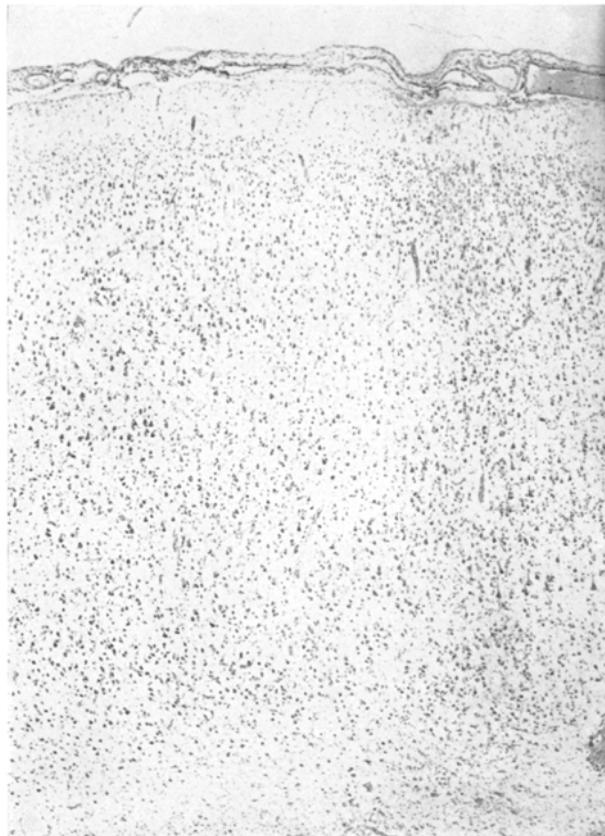


Abb. 3. (Fall Eis.) Malaria tropica-Paralyse im 6. Fieberanstieg gestorben. Sehr gut erhaltene Rindenarchitektonik im Stirnhirn. Spärliche Gefäßwandinfiltrate. Leichte chronische Meningitis. Toluidinblaufärbung, Mikrophotogramm.

Stäbchenzellen usw. An einigen Gefäßen der Hirnrinde sieht man recht erhebliche Endarteriitis syphilitica. Reichliche Verfettungen finden sich auch an den ektodermalen Elementen; stellenweise Markfaserlichtungen, wenig Eisenpigmente im Verlauf der Rinden- und Markgefäß. Spirochätenpräparate ganz negativ. Die beigegebene Abbildung zeigt im Übersichtsbild über die Stirnhirnrinde eine sehr geringe chronische Leptomeningitis und sehr wenig veränderte Rindenarchitektonik (Abb. 3).

Es dürfte sich in diesem Falle um eine mit Endarteritis verbundene atypische Paralyse + Tabes handeln, wofür neben anderem auch der Nachweis der Eisenpigmente in der Umgebung der Gefäße spricht. Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß das Zurücktreten der Infiltrationserscheinungen am Gefäßapparat nicht eine Folge der Malariainfektion ist. Der Fall hat schon in seinem klinischen Verlaufe — die ersten Erscheinungen liegen 6 Jahre zurück, die Mastixreaktion war uncharakteristisch — manches Eigenartige geboten, das der histopathologische Befund genügend bestätigte.

Der dritte Malaria tropica-Fall ist der Patient, der infolge Chininidiosynkrasie an multiplen Blutungen starb. Im Zentralnervensystem fanden sich ganz vereinzelt Halbmonde in den Gefäßen. Malariagranulome fehlten. Es handelte sich um einen paralytischen Prozeß von mittlerer Schwere, der als Besonderheit einzelne miliare Gummen und Lymphocytenherde darbot.

Von den 3 Malaria tertiana-Fällen, die im Zusammenhang mit der Behandlung starben, zeigt der eine Patient einen mittelschweren paralytischen Hirnbefund. Dieser Fall ging an Herzschwäche im dritten hohen Fieberanstieg zugrunde. Malariaparasiten finden sich nur äußerst spärlich, herdförmige Gliawucherungen waren nicht auffindbar. Spirochätenbefund negativ. Wesentlich interessanter sind die Ergebnisse eines Vergleiches der klinischen und histopathologischen Befunde bei den beiden anderen Malaria tertiana-Paralytikern.

3. Fall: Flei. Kellner, 56 Jahre alt, syphilitische Infektion um 1886, nicht spezifisch behandelt. Seit Anfang 1924 lassen seine Leistungen nach, er wird stellungsbilos, findet sich nicht mehr in der Stadt zurecht, bekommt Erregungszustände, wird April 1924 aufgenommen. Körperlich kräftig, Pupillen ungleich, etwas entrundet, rechte fast lichtstarr, li. reagiert schwach. Pat. Sehnenrefl. li. ganz schwach, re. Θ, beide Achillessehnenreflexe fehlen, Silbenstolpern, Gang ataktisch, Wa.R. in Blut und Liquor +++, alle übrigen serologischen Reaktionen positiv für Paralyse.

5. V. 1924: Mit Malaria tertiana geimpft. 10 hohe Fieberanstiege zwischen dem 17. V. und 28. V. 1924, an welchem Tage der Pat. im hohen Fieber kollabiert. Obwohl er seit 20 Stunden unter Chinin steht, noch nicht ganz parasitenfrei. 28. V. 1924: Exitus letalis.

Autopsie: 15 St. p. m. Paralytischer Hirnbefund, schlaffes Herz, große Malariamilz, Leber braunrot, trübe, verwachsene Zeichnung. Obliteration beider Pleuraöhlen usw.

Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns ergibt schwerste paralytische Veränderungen, gleichzeitig endarteriitische Gefäßprozesse, Lymphocytenherde. Mit hochgradigen Infiltrationen vieler Gefäße, mit stärksten Schichtverwerfungen und einzelnen laminären Ausfällen muß dieser Befund als besonders hochgradig bezeichnet werden. Auf die Malaria können mit Sicherheit nur spärliche Plasmoiden, die meistens schon von phagocytären Elementen aufgenommen sind, bezogen werden. Spezifische Malariagranulome finden sich nirgends. Einige reaktionslos im Gewebe vorhandene Blutungen können agonal entstanden ein.

Dieser in jeder Beziehung typischen schweren Tabesparalyse steht ein im klinischen Bilde nicht minder einwandfreier Fall gegenüber, der in seiner Erscheinungsform, nach Lebensalter, ungefährer Dauer der klinischen Erscheinungen, seinem psychischen Zustandsbilde und den neurologischen Symptomen (ebenfalls Tabesparalyse) weitgehend dem vorigen Patienten gleicht, der aber, nach gleich langer Malariakur ebenso akut im Fieber gestorben, einen besonders geringgradigen histologischen Befund darbietet.

Aus der Krankengeschichte dieses Falles verlohnt es nicht, Einzelheiten zu bringen. Dieser *Fall 4*, Hes., fieberte an Malaria *tertiana* zwischen dem 2. und 12. III. 1924 regelmäßig bis zu 40,8°. Als sich am 10. III. Subikterus und Herzschwäche einstellten, wurde mit der Chininkur begonnen. Der Pat. erbrach viel, bekam Luftmangel, wurde zunehmend schwächer, fieberte weiter und starb am 12. III. 1924 unter bronchopneumonischen Erscheinungen.

Autopsie: 18 St. p. m. Paralytischer Hirnbefund, schlaffes Herz, hypostatische Pneumonie, Malariamilz.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* finden sich in einigen Gehirngefäßen malariaplasmodienenthaltende Phagocyten, reichlich Malariapigment in verschiedenen Gefäßwandelementen. Nirgends auffällige Gliarosetten, vereinzelte capilläre Blutungen. In der Hirnrinde einige akute und chronische Ganglienzellveränderungen, hypertrophische Glia, sehr spärliche zarte Gefäßinfiltrate, keine Störungen der Architektonik. Wenig ausgeprägte chronische Meningitis. Der Befund im Hirnstamm ist etwa der gleiche, nur in der Gegend der Brücke sind die Gefäßinfiltrate und meningealen Veränderungen erheblicher. An Fett-, Markfaser-Eisen- usw. Präparaten nichts von den bei gewöhnlichen Paralysen Abweichendes. In mehreren Blöcken wurden keine Spirochäten aufgefunden.

Bei diesem Patienten, dessen Krankheitsverlauf reichliche Übereinstimmung mit dem des anderen Malaria *tertiana*-Paralytikers aufweist, liegt also im Gegensatz zu jenem mehr ein Bild stationärer Paralyse vor. Nach den schweren klinischen Erscheinungen hat der relativ geringgradige histopathologische Befund überrascht.

Die erheblichen *Unterschiede des histologischen Befundes* ähnlich verlaufener Fälle mahnen zu großer Vorsicht bei einem Versuche der Beurteilung des pathologischen Geschehens während der Malaria. Es ist unseres Erachtens nicht ohne weiteres gerechtfertigt, wenn man in den geringgradigen Befunden, wie sie zwei der an der Malaria Gestorbenen boten, die Wirkung dieser Infektion sehen will. Ebenso erscheint es uns bei den gegensätzlichen Befunden gewagt, die besonders akuten Fälle mit stärksten Infiltraten usw. als die abwehrkräftigsten zu bezeichnen. *Sträußler* und *Koskinas* haben bei 3 von 4 direkt im Anschluß an die Malariainfektion gestorbenen Paralytikern einen besonders intensiven paralytischen Befund (u. a. zellreichste Exsudate in den Lymphräumen mit Übertritt einzelner Zellen in das rein nervöse Gewebe usw.) beobachtet und in so hochgradigen Entzündungserscheinungen den Hinweis auf gesteigerte Abwehr- und Heilbestrebungen infolge der Malaria ver-

mutet. Wir sind diesen besonders schweren paralytischen Veränderungen bei 2 Fällen in der Malariaikur ebenfalls begegnet, haben aber ähnlich geartete Befunde bei einigen ungebesserten Patienten Monate und Jahre nach der Behandlung beobachtet. Das zeigt zur Genüge die Schwierigkeiten, die sich ergeben, wenn man einen derartigen Befund für die Beurteilung der Heilwirkung verwenden will. Nach unseren klinischen Erfahrungen müssen wir auf Grund einer nicht geringen Zahl nach der Malaria beobachteter guter Remissionen nach den ersten schweren Erscheinungen recht geringgradige, mehr den Bildern stationärer Paralyse entsprechende Veränderungen annehmen. Der Weg aber, auf dem sich diese mutmaßlich der Remission zugrunde liegenden geringgradigen Befunde ausbilden, *wie sich ein möglicherweise mehr oder minder lange bestehendes akut entzündliches Stadium in ein mehr stationäres Bild umwandelt, ist bei den in der Malaria Gestorbenen ebensowenig mit Sicherheit zu erkennen wie bei der größeren Zahl der später zum Exitus gekommenen Patienten.*

Es wird aus naheliegenden Gründen immer schwierig sein, aus Sektionsergebnissen sich ein Bild der Wirkungsweise der Malariatherapie zu machen. Will man die beiden mit relativ leichten, besonders geringen entzündlichen Veränderungen in der Malaria gestorbenen Patienten als Fälle mit unzureichenden, bzw. schon abgelaufenen Gewebsreaktionen ansehen, so würden auch derartige Befunde den von *Sträußler* und *Koskinas* geäußerten Ansichten nicht widersprechen. In der Tat würde es am besten in den Rahmen der zur Zeit geläufigen Vorstellungen passen, wenn eine Art „Heilentzündung“ im Sinne *Biers* vorläge, wenn die *Wirkung der Malariatherapie in einer vorübergehenden Steigerung der Entzündungsvorgänge mit nachfolgendem Rückgang und Stillstand des Prozesses* bestände.

Nur bei den beiden oben besprochenen *Tropicafällen* wurden die Dürkschen *Malariagranulome* beobachtet, 2 *Malaria tertiana*-Fälle haben keine derartigen Herdchen gezeigt. Mit Ausnahme gelegentlicher protoplasmatischer Gliazellen im Verlauf einiger Markgefäß und lebhaften Endothelproliferationen sind keine mit Sicherheit für die Malaria als solche sprechende histologische Veränderungen gefunden worden. Die gleichzeitig bestehende Paralyse erschwert in jeder Weise eine sichere Entscheidung darüber, was Malaria- oder Paralysebefund ist. Der im folgenden zu schildernde, mit Plasmodien zum Exitus gekommene *Malaria quartana*-Paralysefall scheint aber in der Besonderheit ganz *atypischer Gliareaktionen* darzutun, daß eine langdauernde Malariainfektion — der Patient beherbergte ca. 2 Monate lang die Quartanaparasiten — zu eigenartigen Reaktionsweisen Anlaß geben kann. Da es sich aber bei diesem Falle um einen Ausnahmebefund handelt, so kann aus ihm kein irgendwie weiterer Schluß auf die Wirkungsweise der Malaria als Paralysetherapie abgeleitet werden.

5. Fall: Bec. Kaufmann. 37 Jahre alt, syphilitische Infektion 1908. Seit ca. einem Vierteljahr durch unklare Reden auffällig, heiter gestimmt, in den letzten Tagen Größenideen, gewalttätig, gemeingefährlich. Aufnahme 2. XII. 1920. Körperlich: Pupillen reagieren träge, unausgiebig, Patellar-Achillessehnenreflexe rechts gleich links, sehr lebhaft, Sprache artikulatorisch gestört. Wa.R. im Blut und Liquor stark positiv wie alle übrigen serologischen Reaktionen. Psychisch typische agitierte Paralyse mit großer motorischer Unruhe, örtlicher und zeitlicher Desorientierung.

8. XII. 1920: Malaria *quartana*-Infektion. Der Patient bekommt trotz nach ca. 8 Tagen nachweisbaren Parasiten kein Fieber, geht aber körperlich in-

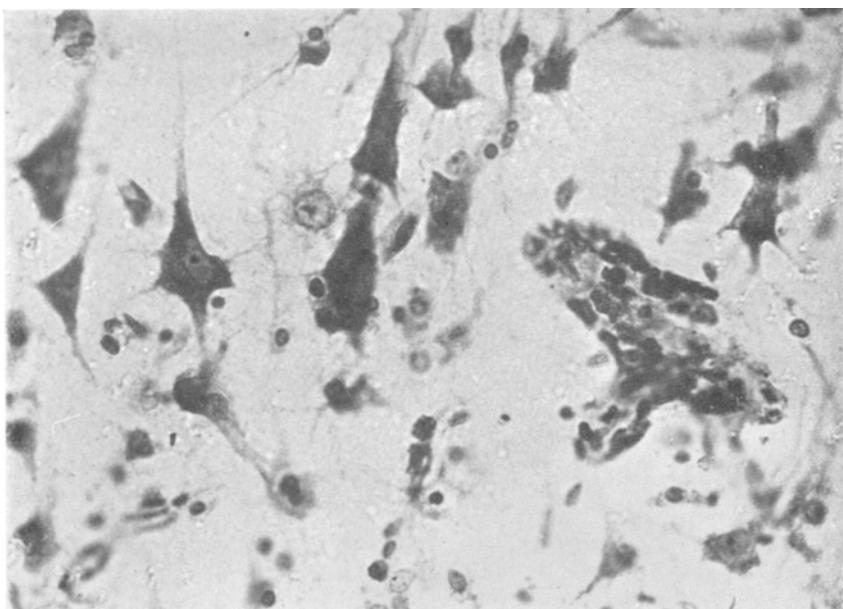


Abb. 4. (Fall Bec.) Malaria quartana-Paralyse. Typische Gefäßwandinfiltrate, schwere Ganglienzellveränderungen. Atypische große Gliazelle neben einer chronisch erkrankten Ganglienzelle. 5. Rindenschicht. Toluidinblaufärbung, Mikrophotogramm.

folge dauernder schwerster Erregungszustände immer mehr zurück; bekommt Vergiftungsideen und hat akustische Halluzinationen. Am 1. II. 1921 wird die Malaria, die in fast 9 Wochen kein irgendwie wesentliches Fieber hervorgerufen hat, durch Chinin zu beseitigen versucht, doch stirbt der hochgradig abgemagerte Patient am folgenden Tage an Marasmus.

Autopsie: 18 St. p. m. Paralytischer Hirnbefund, schlaffes Herz, weiche wenig vergrößerte Milz, subseröse Blutaustritte, hochgradig reduzierter Ernährungszustand.

Der mikroskopische Befund lässt in einigen Gehirngefäßen vereinzelte Quartanaplasmodien auffinden. Die chronische Leptomeningitis ist mittleren Grades. An den Ganglienzellen liegen die gewöhnlichen Befunde vor. Sehr schwer sind die meisten Rindengefäße durch dicke Mäntel der gewöhnlichen Infiltrationen umschei-

det. stellenweise treten Lymphocyten und Plasmazellen in das ektodermale Gewebe schrankenlos über. Einige kleine Gehirnrindengefäße, deren Endothel geschwollen und deren Lumen durch kleine Thromben verschlossen ist, geben Anlaß zu einigen keilförmigen Erweichungsherden, die in der ersten und zweiten Rindenschicht hier und dort gelegen sind. Das ganze Rindenbild, aber auch die tieferen Gehirnbezirke machen durch Schichtverwerfung, laminäre partielle Schichtausfälle, Markfaserverarmung einen sehr schwer paralytisch erkrankten Eindruck. Das Auffälligste in diesem Falle sind jedoch zahlreiche meistens in den drei unteren Rindenschichten ziemlich regellos verstreute übergroße plasmatische Gliazellen. Es sind das Elemente, die die Größe etwa einer mittleren Ganglienzelle erreichen, einen weit überganglienzellkerngrößen meistens runden, aber auch manchmal eingebuchten Kern besitzen. Dieser Kern ist von sehr wenig chromatischer Substanz erfüllt und enthält 2—3 kleine Nucleolen, die meist der glatten Kernmembran nahe liegen. Das Protoplasma greift weit verzweigt in die Umgebung. Mitunter liegen derartig übergroße Gliazellen zu kleinen Verbänden vereinigt, sie sind von den Gefäßen durchaus unabhängig, liegen meistens in der Nachbarschaft schwer veränderter Ganglienzellen. Abb. 4 zeigt eine besonders große Gliazelle der eben besprochenen Art aus der fünften Rindenschicht. Was sonst dieser Fall an Besonderheiten bietet, bleibt im Rahmen des bei Paralyse gewöhnlichen Bildes. Spirochätenfärbungen gaben negative Resultate.

Es handelt sich hier demnach um eine sehr rasch verlaufende, besonders schwere progressive Paralyse, die nach einer Malaria quartana-Infektion trotz reichlicher Plasmodien im Blute kein Fieber bekam, durch schwerste Erregungszustände, u. U. aber auch durch die subakute Malariainfektion rasch verfiel. Es wäre möglich, die außergewöhnlichen Gliareaktionen dieses Falles dem Reiz der latenten Quartanaerreger zuzuschreiben. Im Bilde der im übrigen vorliegenden schwersten paralytischen Gehirnveränderungen ist der Befund derartiger *Riesengliazellen* ganz ungewöhnlich.

So viel läßt sich an den Fällen, bei denen die Malaria wesentlich zum Tode mit beitrug, feststellen. Ihnen gegenüber stehen *3 Fälle, die nach der Malariabehandlung eine die Entlassung und Berufssarbeit ermöglichte Remission bekommen haben*, von denen *2 rückfällig wurden und bald darauf an der Paralyse starben, während der dritte Patient in der Remission einem Herzleiden erlag*.

6. Fall: Gri. Stewardsfrau, 36 Jahre alt, syphilitische Infektion nicht bekannt, seit Monaten vergeßlich, depressiv, suicidal. Erste Krankenhausaufnahme September 1921, einwandfreier paralytischer Befund.

Erste Malariakur (*Tertiana*) 31. VIII. bis 10. IX. 1922 danach sehr gebessert entlassen, wieder berufsfähig. Etwa 1 Jahr später Rückgang der Remission, wieder ängstlich verstimmt, sehr affektlabil. Die körperlichen Zeichen der Paralyse (ungleichweite, aber ziemlich prompt reagierende Pupillen, artikulatorisch gestörte Sprache, Wa.R. im Blut und Liquor stark positiv usw.) sind einwandfrei.

Vom 17. bis 30. X. 1923 zweite Malaria *tertiana*-Behandlung, bei der sich die Patientin nach 9 Fieberattacken über 40° selbst immunisiert. November 1923 sehr deutlicher Rückgang des körperlichen Zustandes. Ende November 1923 knapp einen Monat nach Abbruch der Malariatherapie Exitus letalis in paralytischen Anfällen.

Autopsie: 16 St. p. m., nur Gehirnsektion, die ein gewöhnliches paralytisches Bild ergibt.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* chronische Piaveränderungen mit sehr wenigen Infiltraten. Auch in der Rinde sind entzündliche Gefäßinfiltrationen sehr spärlich. Rindenarchitektonik recht gut erhalten. Akute und chronische Ganglien- und Gliazellveränderungen. In den tieferen Gehirnteilen, Marklager, Hirnstamm bis zur Medulla oblongata fehlen alle stärkeren Gefäßinfiltrate bis auf wenige Lymphocyten und Plasmazellen an einigen Gefäßwänden. Eisenreaktion spricht für Paralyse, Markfaserausfälle sehr spärlich, Spirochätenuntersuchungen negativ.

Der zuvor mitgeteilte Fall hat sich also nach der ersten Malariakur für ein Jahr so weit gebessert, daß er als arbeitsfähig aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte. Dem Zustandsbilde nach ist diese Paralyse der depressiven Form zuzurechnen. Nach dem Wiedereinsetzen schwerer psychischer Symptome führt eine zweite Malariabehandlung, in der sich die Patientin selbst immunisiert, nicht zur Besserung. Einen Monat danach plötzlicher Tod in paralytischen Anfällen. Das diesem zuletzt anscheinend recht akuten paralytischen Bilde zugrunde liegende histopathologische Substrat am Zentralnervensystem ist auffällig milde. Aus der geringen Leptomeningitis und den spärlichen zarten Gefäßinfiltraten im Gehirn, relativ gut erhaltener Rindenarchitektonik, nicht besonders reichlichen und schweren Ganglienzellerkrankung, verhältnismäßig geringen degenerativen Veränderungen darf man einen mehr stationären Prozeß diagnostizieren. Die ca. 2 Monate vor dem Tode neu einsetzende psychische Störung und der rasche tödliche Ausgang stehen damit in einem schwer erklärbaren Gegensatz, da man bei Exacerbationen gewöhnlich stärkere Entzündungs- bzw. degenerative Vorgänge zu sehen gewohnt ist. Auch in diesem Falle haben sich keine Spirochäten nachweisen lassen, die gerade bei Anfallsparalysen (*Jahnel, Jakob*) reichlich beobachtet werden. Soll man da die eiweißtoxische Komponente *Hauptmanns* für das Auftreten der Anfälle verantwortlich machen? — Es kann erwogen werden, ob nach der zweiten Malaria ähnlich, wie man es bei Fall 2 (Eis.) und Fall 4 (Hes.) zu bedenken hat, akute Entzündungsprozesse wieder abgeklungen sind; doch ist das vorläufig nur ein unbeweisbarer Erklärungsversuch. (Mit Vermutungen dieser Art muß man um so zurückhaltender sein, als auch un behandelte akut zum Exitus gekommene Anfallsparalysen, wie kürzlich *Förtig*¹⁾ eine solche beschrieb, histopathologisch überraschend spärliche Infiltrationserscheinungen aufweisen können.) Mit viel stärkerer Berechtigung kann man in dem histologischen Bilde dieser mehr stationären Paralyse das Substrat erkennen, dem die bis zwei Monate vor dem Tode dauernde Remission der Patientin zugrunde gelegen hat. Gerade Bilder dieser Art sind es, die wir Remissionen der Paralyse und stationären Formen zuzuschreiben berechtigt sind. Auch die fol-

¹⁾ Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 89.

genden beiden, etwas ausführlicher darzustellenden Fälle 7 und 8, die ebenfalls Remissionen bekommen haben, können das bestätigen.

7. Fall: Tho. Bei Beginn der Erkrankung 48 Jahre alt, Müllergeselle, syphilitische Infektion 1896, erkrankt ziemlich plötzlich mit Wahnideen, psychomotorischer Unruhe, ist desorientiert. Daraufhin Juni 1921 in die Heilanstalt Lüneburg aufgenommen. Der Zustand bessert sich wenige Tage darauf so, daß er Fragen einigermaßen sinngemäß zu beantworten vermag. Wenig einsichtsvoll für seine Lage, ziemlich gleichgültig. Blut- und Liquorbefund: Wa.R. +++, Lymphocytose, Ph. I: +. Pupillen re. weiter als li., beide sehr weit, entrundet, lichtstarr, Patellarsehnenreflex re. stärker als li. Achillessehnenreflex re.-li. normal. Sprache artikulatorisch gestört. Therapie: Hg. Kur, 120 g, 6 Neosalvarsaninjektionen 0.3—0.6 g. Dezember 1920 konnte der Pat. in guter Besserung entlassen werden.

Mai 1922 Aufnahme in Friedrichsberg. Pat. war verwahrlost und desorientiert von der Polizei aufgegriffen. Wieder über die Gründe seiner Einlieferung unklar, ziemlich stumpf, macht einen intellektuell erheblich geschwächten Eindruck. Der körperliche Befund spricht wie der oben mitgeteilte Status für progressive Paralyse, das psychische Bild läßt ihn der dementen Form zurechnen.

10. VI. bis 25. VI. 1922: Malaria *tertiana*, Fieber, 12 Fieberanfälle um 40°. In den Wochen darauf Besserung des psychischen Bildes, Pat. zeigt mehr Teilnahme, beantwortet eine Auswahl von Intelligenzfragen einigermaßen geschickt, viel besser als in den ersten Wochen seines hiesigen Aufenthaltes. Er hilft bei der Hausarbeit, hat Lust dazu, ist aber noch vergeßlich, umständlich. Ende Oktober soweit gebessert, daß ihm auf Wunsch der Angehörigen Lohnarbeit vermittelt werden kann. Daraufhin in Remission (27. X. 1922) entlassen.

14 Monate später in einem Verwirrungszustande sehr aufgeregt, völlig desorientiert wieder der Anstalt zugeführt. Schon seit einigen Wochen habe er sich mit der Arbeit nicht mehr abfinden können und seinen Verwandten zur Last gelegen. Körperlicher Befund etwa derselbe, nur macht der Pat. einen wesentlich schlafferen Eindruck. Nach Abklingen des Erregungszustandes stumpf, muß zur Arbeit angehalten werden, kann aber außerhalb der Station beschäftigt werden. Allmäßlicher geistiger und körperlicher Rückgang, seit April 1924 gelegentlich epileptiforme Anfälle; äußerlich soweit geordnet, daß er hin und wieder zu Verwandten beurlaubt werden kann. 4. IX. 1924 plötzlicher Tod im Status paralyticus.

Autopsie: 26 Std. p. m. Paralytischer Hirnbefund (leicht atrophische Windungen, Rinde verschmälert, Marklager leicht geschrumpft und der gewöhnliche typische Befund). Die übrige Körpersektion hat außer einer erheblich vergrößerten Milz nichts für unsere Fragen Wesentliches ergeben.

Mikroskopische Untersuchung: Chronische Leptomeningitis leichten Grades. Hirnrinde vorwiegend mit degenerativen Zellerkrankungen. Fast völliges Fehlen stärkerer Gefäßinfiltrationen. Keine wesentlichen Schichtstörungen usw. Im Gegensatz zu den recht geringen corticalen Veränderungen ist das Striatum aufs schwerste mit mächtigen Gefäßwandinfiltraten und den verschiedenen akuten Prozessen am Gefäßapparat (Endothelschwellungen, Gefäßneubildungen) durchsetzt. Gleichzeitig besteht ein sehr viel stärker als in der Rinde ausgesprochener degenerativer Prozeß an den großen und kleinen Ganglienzellen. Die Glia ist teils progressiv, teils regressiv erkrankt. In den unteren Gehirnteilen finden sich stellenweise entzündliche und degenerative Störungen vermischt. Markfaserbilder und Eisenreaktionen sind für Paralyse typisch. Spirochätenfärbungen: negativ.

Fall Tho. ist eine Paralyse von etwa 3½-jähriger Dauer, die bald nach dem Einsetzen schwerer psychischer Störungen einer energischen

Quecksilber- und Salvarsankur unterzogen wurde. 6 Monate nach der ersten Anstaltsaufnahme (Heilanstalt Lüneburg) wurde der Patient sehr gebessert entlassen. Wenige Monate später, Mai 1922, kam er in Friedrichsberg zur Aufnahme (körperlich und psychisch typische Paralyse, demente Form) und wurde 4 Monate nach einer Malaria tertiana-Behandlung in guter Remission berufstätig entlassen. Hat dann etwa 1 Jahr lang einfache Lohnarbeiten verrichten können. 14 Monate nach seiner Entlassung aus Friedrichsberg als geistig sehr geschwächter, zeitweilig verwirrter, gleichgültiger Kranker wieder aufgenommen. In den letzten Monaten, in denen er noch tageweise in Begleitung auf Urlaub gehen kann, treten mehrmals paralytische Anfälle auf. Der Tod erfolgt September 1924 im Status paralyticus. Histopathologisch finden sich im ganzen Cortex bei fast völligem Zurücktreten der infiltrativ entzündlichen Komponente degenerative Zellveränderungen, im Striatum jedoch schwerste Entzündungs- und Degenerationsvorgänge, stellenweise auch im Hirnstamm bis zur Medulla oblongata herab. Wenig ausgeprägte chronische Leptomeningitis. Auch in diesem Falle könnte der gerade in der Rinde relativ geringgradig ausgeprägte Prozeß das bis kurz vor dem Tode noch einigermaßen gewahrte äußerlich geordnete Verhalten ermöglicht haben und uns in mancher Hinsicht auch einen Einblick in das histopathologische Substrat zur Zeit seiner Remission gewähren. Möglicherweise hat sich mit den mehrere Monate vor dem Tode beginnenden Anfällen der entzündliche Prozeß im Hirnstamm eingestellt; doch sei wieder darauf hingewiesen, daß es sich bei dieser Annahme nur um einen bloßen Deutungsversuch handeln kann.

Die Schwierigkeiten in der Bewertung unserer Befunde ergeben sich auch aus der folgenden Betrachtung: Unter sechs 8—14 Tage nach der Malariakur gestorbenen Patienten sind bei fünf Fällen histopathologisch durchaus gewöhnliche mittelschwere paralytische Befunde erhoben worden. Ein Fall aber kam mit besonders schweren Erregungszuständen durch besonders rapiden körperlichen und geistigen Verfall wie die anderen interkurrent (Pneumonie, Herzschwäche) zum Tode, und dies Gehirn zeigte einen auffällig geringgradigen Gehirnbefund, bei dem die degenerative Komponente den wenig erheblichen Entzündungsprozeß kaum überwog. In diesem Falle kann man mit Hauptmann an das Vorwalten eiweißtoxischer Schädigungen denken. Ob der relativ milde histopathologische Befund dieses Patienten dem einer Remission ähnlich ist oder noch hätte werden können, ist gar nicht zu entscheiden.

Wie sich der histopathologische Befund in einer nach der Malariakur eingetretenen recht günstigen Besserung des psychischen Befundes darstellt, zeigt uns die folgende Beobachtung, die jenen Patienten betrifft, der aus relativ guter psychischer Gesundheit an einem Aortenaneurysma mit schweren Kreislaufstörungen zugrunde ging.

8. Fall: Cars. Tischlergeselle, 65 Jahre alt. Syphilitische Infektion 1902. Leidet seit 1921 an Herzbeschwerden, Stauungsscheinungen, Kurzatmigkeit. Deshalb Ende 1921 wegen Aortenaneurysma im St. Georg-Krankenhaus behandelt. Mitte 1922 stellen sich unsinnige Größenideen, Erregungszustände ein, deshalb Mai 1922 Aufnahme in Friedrichsberg. Körperlich: Pupillen re. rund, gute Lichtreaktion, li. verzogen, lichtstarr; sonst keine wesentlichen Reflexstörungen. Herz nach li. und re. verbreitert, Aorteninsuffizienz, Aneurysma aortae. Lebvergrößerung, Ödeme beider Beine. Wa.R. in Blut und Liquor stark positiv, Lymphocytose, Ph. I., Kolloidreaktionen für Paralyse typisch. Psychisch: Zeitlich und örtlich falsch orientiert, schwer besinnlich, leicht erregbar, drängt fort, Wahnideen.

Nach vorbereitender Digitalisbehandlung Malaria *tertiana* Fieber, 11. VI. bis 20. VI. 1922 10 Fieberattacken bis 40°, nach Chinin glatt entfiebert. 14 Tage später kann der Patient, auch bezüglich seiner Kreislaufstörung durch entsprechende Medikationen gebessert, im Stuhl außerhalb des Bettes sitzen. Die Ödeme sind aber nur vorübergehend zurückgegangen, stellen sich im Laufe der nächsten Wochen wieder ein. Geistig ist der Pat. viel geordneter, hat volle Krankheitseinsicht für seinen Verwirrungs- und Erregungszustand. Er wird auf Wunsch der Angehörigen mehrere Wochen nach Hause beurlaubt. Ende November bringen ihn die Angehörigen wegen Verschlechterung allein des körperlichen Zustandes (hochgradige Stauungsscheinungen, Ascitis, allgemeine Ödeme usw.) wieder auf unsere Krankenabteilung zurück. Trotz aller entsprechenden Behandlungsmaßnahmen stirbt der Pat. unter den Erscheinungen schwerster kardialer Dekompensation, die letzten 14 Tage dauernd somnolent. Exitus 10. XII. 1922.

Autopsie: 21 St. p. m. Paralytischer Gehirnbefund (chronische Leptomeningitis, Windungen deutlich atrophisch, Seitenventrikel erweitert, Ependymitis granularis, Rinde nicht nennenswert verschmälert), glatte Atrophie des Zungengrundes, Aortitis syphilitica, Aneurysma aortae, Cor bovinum, Atelektase des rechten Mittel- und Unterlappens. Hydrothorax, Hydroperikard, Stauungsorgane, Cystitis haemorrhagica, Hydrops anasarca, sehr großer Milztumor.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ist die Pia über den meisten Rindengebieten zart, einige Stellen zeigen bindegewebige Verdickungen unter Einlagerung einiger Rundzellen. Das Rindenbild ist überall bis auf k' eine Ze.lauffälle im Schichtenbau deutlich erhalten. An den Ganglienzellen finden sich in mittlerer Häufigkeit die verschiedenen Formen akuter Erkrankung und einige chronisch sklerosierte Elemente. Die Glia zeigt einige typisch protoplasmatisch gewucherte Zellen, reichlich Faserbildner besonders in den äußeren Rindenschichten, daneben aber auch regressive Formen, Stäbchenzellen usw. Am Gefäßapparat finden sich fast gar keine arteriosklerotischen Veränderungen. Die Endothelen der kleinen Arterien sind häufig gewuchert, man begegnet einigen Gefäßneu- und Sprossenbildungen. Im adventitiellen Lymphraum kleinerer Gefäße liegen recht selten in zarter Reihenanordnung einzelne Lymphocyten und sehr selten einmal eine Plasmazelle. Die Veränderungen sind wie gewöhnlich im Stirn- und Schläfenhirn deutlicher als in den übrigen recht uncharakteristisch veränderten Gehirnteilen. Abb. 5 zeigt ein Übersichtsbild über die außerordentlich gut erhaltene Schläfenrindenformation, wobei auch die ganz unerheblich verdickte Pia Beachtung verdient. In den Stammganglien sind die Veränderungen von etwa gleich geringer Intensität, und auch in den übrigen Gebieten des Hirnstamms bis zur Medulla oblongata lassen sich ganz wenig entzündliche Reaktionen, deutlicher jedoch mäßig stark entwickelte degenerative Vorgänge erkennen. Die Eisenreaktion zeigt in der Umgebung einiger Gefäße deutliche Hämosiderinablagerungen. Fettpräparate ergeben wenig eindrucksvolle Befunde der üblichen Fettspeicherung,

am Markscheidenbilde sind die feinen Rindenstrahlungen gelichtet, größere Herde von Markfaserausfällen finden sich nicht. Spirochäten haben sich in verschiedenen Rindengebieten nicht feststellen lassen.

Es handelt sich also um einen an schwerer Aortitis syphilitica und deren Folgen, schwersten kardialen Dekompensationsstörungen leiden-



Abb. 5. (Fall Cars.) Paralyse-Remission nach Malaria tertiana. Temporalrinde mit einigen Zellausfällen in den unteren Rindenschichten. Fast völliges Fehlen aller Zellinfiltrate, zarte Hirnhaut. Toluidinblaufärbung. Mikrophotogramm.

den Patienten in höherem Lebensalter, der unter den Erscheinungen der Paralyse erkrankt ist. Nach dem Sektionsbefund und der histopathologischen Untersuchung hat sich mit Sicherheit ergeben, daß Paralyse vorgelegen hat. Das mikroskopische Bild entspricht aber einer besonders geringgradigen Form dieses Leidens, einer stationären Para-

lyse, die uns im klinischen Bilde als deutliche Remission entgegentreten ist. Über großen Gebieten des Stirn- und Schläfenlappens fehlen stärkere meningiale Veränderungen fast völlig, stellenweise ist der Aufbau der Rinde so wenig gestört und die speziellen Zellerkrankungen sind oft so spärlich, daß man aus dem mikroskopischen Bilde in vielen Territorien die Diagnose nicht bestimmt zu stellen vermag. Keiner der von uns mitgeteilten Paralysen zeigte so geringgradige histopathologische Störungen. Und doch ist auch im Fall Cars. unter Berücksichtigung des neurologischen, psychischen, serologischen Untersuchungsergebnisses unter Zugrundelegung des makroskopischen Gehirnbefundes die Diagnose Paralyse gegeben, die durch jene Stellen in mikroskopischen Präparaten gesichert wird, wo zarte lymphocytäre Zellinfiltrate und Eisenpigmente die Gefäße umgeben und die typischen Ganglien- und Gliazellerkrankungen, geringe Verlagerungen, Gefäßwucherungen usw. anzutreffen sind. Damit ist die Möglichkeit, daß es sich um eine schwere Psychose bei Kreislaufstörung gehandelt haben könnte, mit Sicherheit auszuschließen. Jedoch kann angenommen werden, daß die schwere Herzinsuffizienz, die einige Monate vor dem Anfang der Paralyse einzetzte, für den Ausbruch und gewisse Eigenarten der klinischen Erscheinungsform der Psychose mit verantwortlich zu machen ist. Auffällig ist, wie gut dieser bejahrte schwer herzleidende Patient im Gegensatz zu einigen ähnlichen Fällen die Malariabehandlung überstand. Ob man die darauffolgende psychische Besserung der Malaria zuschreiben darf, ist nicht zu entscheiden. Die Remission setzte mit einer gleichzeitigen Besserung der bedrohlichen kardialen usw. Symptome ein. Bis zu dem fünf Monate später an allen Erscheinungen schwerster Dekompensation des Herzens usw. erfolgenden Tode haben sich für Paralyse sprechende psychische Störungen nicht wieder eingestellt. Der Patient konnte vier Monate lang als psychisch sehr gebessert angesehen werden.

Einen gleichfalls in einer seit 4—5 Monaten bestehenden, nach Malariabehandlung aufgetretenen Remission interkurrent zum Exitus gekommenen Fall von progressiver Paralyse beschreiben *Sträußler* und *Koskinas*. Auch bei diesem Patienten wurden recht geringgradige histologische Veränderungen erhoben, wie man sie bei Formen stationärer Paralyse anzutreffen pflegt. Die Ähnlichkeit des histopathologischen Substrates dieses Falles mit unserem ist sehr auffällig und gibt einen deutlichen Hinweis, wie man sich den Befund während der Remission vorzustellen hat. Es ist natürlich, daß man schwerlich ein größeres Material in Remission gestorbener Paralytiker zur anatomischen Untersuchung bekommen kann, da die wirklich weitgehend gebesserten Patienten, wenn sie zufällig interkurrent sterben, nicht in die Hände des Psychiaters bzw. Neuropathologen kommen. Um so

wertvoller erscheinen uns die Beobachtungen von *Sträußler* und *Koskinas* und unser Fall Cars.

Spirochäten haben sich bei ausgiebigen Untersuchungen ebenso wenig bei Fall Cars. gefunden wie bei 12 anderen bis heute untersuchten in und bald nach der Malaria gestorbenen Paralytikern.

Das ist ein sehr auffälliges Ergebnis, um so merkwürdiger, als außerdem auch 2 länger als $1\frac{1}{2}$ Jahr nach der Behandlung an paralytischen Anfällen gestorbene Patienten keine Spirochätenbefunde erheben ließen. Sollten das die Folgen der Malariabehandlung sein? Auch *Bielschowsky* hat, wie *Singer* mitteilt, bei 7 nach Malariabehandlung gestorbenen Paralytikern keine Spirochäten nachweisen können. Es wäre aber verfrüht, wenn hieraus jetzt schon bindende Schlüsse gezogen werden sollen, da bekannt ist, wie schwer spärliche Spirochäten im Gehirn zu entdecken sind, selbst dann, wenn bei bisher 15 unserer Fälle mindestens 3—6 verschiedene Rindenstücke untersucht sind. Mit den bisher negativen Befunden — Kontrollfälle haben gut darstellbare Spirochäten ergeben — sollen unsere Spirochätenuntersuchungen nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

Schon eingangs wurde darauf hingewiesen, wie *wechselnde Befunde man bei progressiver Paralyse überhaupt zu sehen bekommt*. Es finden sich an Fällen mit gleichlanger Dauer und in ihrer Symptomatologie recht gut vergleichbaren klinischen Formen überraschenderweise bald mehr entzündliche, bald vorwiegend degenerative Geweberkrankungen von sehr wechselnder Intensität. Wenn wir in dieser Arbeit die einzelnen histopathologischen Veränderungen unter dem Gesichtspunkt einer eventuellen Beeinflussung durch die Malaria zu betrachten versucht haben, so ist immer wieder zu bedenken, daß *spontane Abweichungen vom Durchschnittsbilde* der progressiven Paralyse durchaus im Bereiche der Möglichkeit liegen. Bei der kritischen Besprechung der einzelnen ausführlicher mitgeteilten Fälle ist diesen Verhältnissen weitgehend Rechnung getragen worden.

Die von uns beobachteten histopathologischen Befunde haben in keiner Weise einen Anhalt dafür gegeben, daß nach einer Malariabehandlung an Stelle der uncharakteristischen paralytischen chronischen Entzündungs- und Degenerationsvorgänge eine spezifisch syphilitische Gewebsreaktion sich einstellt. Es waren nur 2 Fälle von den 22 untersuchten Gehirnen, bei denen sich Veränderungen fanden, die als *miliare Gummen anzusehen sind*. Diese Bildungen eines mehr spezifischen Granulationsgewebes können in den betreffenden Gehirnen nur als Nebenbefunde gewertet werden. Es handelte sich um zwei nicht zur Besserung gelangte Paralytiker mit nicht atypischem psychiatrisch-klinischen Befund. Die Schwäche und Unvollkommenheit derartiger lokaler gummöser Gewebsreaktionen, die man mit *Jakob* u. a. als unzu-

reichende Abwehrvorgänge ansehen kann, zeigte sich besonders auch darin, daß der gewöhnliche paralytische Prozeß im weitesten Maße überwog.

Wo wir im klinischen Verlauf *Remissionen* beobachtet haben, zeigte der histopathologische Befund *geringgradige Veränderungen mehr vom Charakter stationärer Paralyse*; dabei ist aber beachtenswert, daß 2 im Fieber Gestorbene, ein ca. 2 Wochen und ein Monate nach der Malaria ebenfalls ungebessert gestorbener Patient auch recht geringgradige Veränderungen ergeben haben. In diesem Zusammenhange ist ferner von Bedeutung, daß in der oben erwähnten Arbeit von *Förtig* zwei akut verlaufene Paralysefälle der Würzburger Klinik enthalten sind, von denen nur der eine eine lange septische Fieberzeit durchgemacht hat. Beide Fälle ergaben trotz raschen ungünstigen Ablaufes nach *Jakobs* Untersuchungen Bilder, die mehr den Befunden stationärer Paralyse entsprachen. Es ist unmöglich zu sagen, ob auf Grund derartiger relativ milder Veränderungen noch eine Remission möglich gewesen wäre, wenn nicht eine andere Ursache den Tod herbeigeführt hätte. Die gleiche Frage läßt sich auch bei den ungebessert zu Tode gekommenen Malaria behandelten aufwerfen, die auffallend milde Parenchymkrankungen aufwiesen.

Die Feststellung, daß sich nirgends bei diesen Fällen mit auffällig milden histopathologischen Befunden spezielle, etwa durch die Behandlung mobil gemachte neue Abwehrreaktionen nach Art eines tertiar-syphilitischen Prozesses gezeigt haben, ist zur Beurteilung der Wirkungsweise der Malariatherapie insofern von Bedeutung, als danach anzunehmen ist, daß es sich bei dieser Therapie um *keine grundsätzliche Umstimmung des Gewebes zu spezifischen Reaktionen* handelt. Im besten Falle vermag die Malaria die diffuse chronische Entzündung zurückzudrängen und abzuschwächen. Demnach entsprechen die histopathologischen Befunde der Remissionen nach Malaria durchaus den spontan einsetzenden Besserungen und relativen Heilungen der progressiven Paralyse, wie sie seit langem in den Fällen von *Schulze-Alzheimer*, *Gruhle-Ranke*, *Plaut-Spielmeyer* u. a. beobachtet sind. Somit kann nach der Art der klinischen und histopathologischen Befunde nur mit großer Vorsicht von einem dauernden Ruhezustande gesprochen werden, da der Prozeß nach längerer oder kürzerer Zeit plötzlich wieder aktiv, progressiv werden kann. Das ist auch bei einigen unserer Patienten tatsächlich eingetreten; aber auch zu erwartende Rückfälle werden die Bedeutung der Malaria behandlung nicht herabsetzen, weil wir ihr viel häufigere und langdauernde Remissionen verdanken.

Was zu geschehen hat, um die einmal erzielten Stillstände stabil zu erhalten, ob spezifisch oder unspezifisch, ob überhaupt nachbehandelt werden soll oder nicht, ist aus den bis jetzt vorliegenden histopathologischen Befunden heraus recht schwer zu beantworten. Die Frage

liegt ähnlich wie bei der früheren Paralysebehandlung. Eine streng spezifische antisyphilitische *Nachbehandlung* scheint auch nach der Malaria beim Fehlen fast aller Neigung zu echt syphilitischen Gewebsreaktionen am wenigsten aussichtsreich; doch soll auf das Für und Wider nicht näher eingegangen werden. Über die verschiedenen klinischen Fragen habe ich an anderen Orten ausführlich berichten können¹⁾. Die große Mehrzahl unserer Fälle hat nur die Nochtschen Chininkuren durchgemacht, wobei der Prozentsatz günstiger Remissionen nicht niedriger geworden ist als bei allen den Patienten, die besondere spezifische und unspezifische Behandlung erfahren haben. Die Fälle, die nach Rückfällen zum zweiten Male mit Malaria behandelt worden sind, haben im histopathologischen Bilde keine anderen Befunde geliefert als nur einmal Malaria behandelte.

Damit kommen wir zu folgender

Zusammenfassung unserer Feststellungen.

1. Bei 20 malariabehandelten Paralytikern ergab die Körpersektion in 12 Fällen eine luische Aortitis bzw. ein Aneurysma aortae. Es fanden sich (meist bei den Fällen, die bald nach oder in der Malariabehandlung gestorben waren) 12 mal eine Vergrößerung der Milz, 7 mal ikterische Zeichen mit Leberveränderungen.
2. 22 Gehirne malariabehandelter Paralytiker zeigten bei der Obduktion für Paralyse charakteristische Veränderungen von verschiedener Intensität. Die histopathologische Untersuchung bestätigte in allen Fällen die Diagnose.
3. 7 im Malariafieber gestorbene Paralytiker (Malaria tropica-, quartana- und tertiana-Fälle) boten teils sehr schwere, anscheinend akute Steigerungen des paralytischen Prozesses, teils auffällig geringgradige Veränderungen. Ob diesen Befunden eine Regel zugrunde liegt, ob sie als Folge der Malariatherapie anzusehen sind, ist noch ungeklärt. Vielleicht entsprechen die Vorgänge bei der Malariatherapie denen, die Bier als „Heilentzündung“ zusammenfaßt.
4. Nur bei Malaria tropica wurden die Dürckschen Malariagranulome beobachtet. Bei einem Malaria quartana-Fall kam es zu außergewöhnlich großen atypischen Gliazellformen.
5. Den klinischen Remissionen entsprachen histopathologisch geringgradige Befunde nach Art stationärer Paralysen. Eine Umstimmung des Gewebes zu spezifischen Reaktionen findet nicht statt.

¹⁾ *Mühlens, Weygandt und Kirschbaum*: Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 29; *Kirschbaum*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 75. 1922; *Kirschbaum und Kaltenbach*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 84. 1923; *Mühlens und Kirschbaum*: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 94. 1921; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 28. 1924.

6. Auch bei ungebessert zu Tode gekommenen behandelten und unbehandelten Fällen fanden wir mitunter große Schwankungen in der Intensität des zugrunde liegenden paralytischen Prozesses, wodurch einer Beurteilung der verschiedenen nach Malaria beobachteten Befunde besondere Schwierigkeiten erwachsen sind.

7. Spirochäten wurden bei in und bald nach der Malaria gestorbenen Paralysen bisher nicht gefunden.

Literaturverzeichnis.

Alzheimer, A.: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Ref. 5. 1912. — *Hauptmann, A.:* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 70, 1921. — *Jakob, A.:* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 52. 1919; 54. 1920. — *Kirschbaum, W.:* Vortr. i. dtsc. Ver. f. Psychiatrie. Innsbruck 1924. — *Sträußler, E.:* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 12. 1912. — *Derselbe:* Monatsschr. f. Psychiatrie. 19. 1906; 27. 1910. — *Derselbe* und *Koskinas:* Wien. med. Wochenschr. 1923, S. 789. — *Löwenberg, K.:* Klinische Wochenschr. 1923, Nr. 13.
