

(Aus der hirnhistologischen Abteilung der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: Prof. Dr. *Karl Schaffer*.])

Beiträge zum anatomischen Bilde der mit Malaria behandelten Paralysis progressiva sowie zur Frage der Pigmente bei der Impfmalaria.

Von

Dr. Tibor v. Lehoczky,
Assistent der Abteilung.

(Mit 12 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 14. Dezember 1928.)

Die Beiträge zur Malariabehandlung der Paralysis progressiva vermehren sich im Laufe der Jahre immer mehr. Dies gilt besonders von den Arbeiten über die klinischen Resultate, während die anatomische Grundlage bzw. die Wirkungsweise der Malariabehandlung betreffenden Forschungen verhältnismäßig in geringerer Zahl vertreten sind. Dies läßt sich jedoch nicht damit erklären, als ob auf diesem Gebiete die problematischen Fragen endgültig gelöst worden wären. Der größere Teil der Untersucher bekräftigt zwar die bahnbrechende Beobachtung von *Sträußler* und *Koskinas*, denen einzelne Verfasser sogar in übertriebener Weise beipflichten, doch führt keiner derselben vollständig schlagende Beweise an. Namentlich gibt es zwei Momente in der Pathologie der Paralysis progressiva, die gegenüber all den Versuchen zu besonderer Vorsicht mahnen, welche die anatomischen Veränderungen mit den vorausgegangenen Behandlungen in Zusammenhang zu bringen versuchen. Das eine Moment betrifft den Umstand, daß der anatomische Prozeß im allgemeinen mit dem klinischen Krankheitsverlauf nicht notwendigerweise innig verbunden sein muß; der andere Umstand bezieht sich darauf, daß das histologische Bild der Paralyse auch ohne jedwede Behandlung ungemein abwechslungsreich ist. Wenn man diese beiden Grundthesen vor Augen hält, so lassen sich vom Gesichtspunkte irgendeiner Behandlung (so z. B. von dem der Malariabehandlung) nur diejenigen Veränderungen verwerten, die regelmäßig und ständig, d. h. in sämtlichen Fällen oder zumindest in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu beobachten sind, bei denen es also mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, daß es sich um eine der bei Paralyse auch sonst vorkommenden Variationen handelt. Betrachten wir nun die Resultate der Forscher von diesem Standpunkte aus, so

ersehen wir, daß sie miteinander durchaus nicht übereinstimmen. *Spielmeyer*, *Forster*, *Bielschowsky* sowie *v. Lehoczky* finden z. B. gegenüber der „Heilentzündung“ von *Sträußler* und *Koskinas* keinen Stützpunkt zur Annahme einer Entzündungsexazerbation; auch die nach Malariabehandlung eintretende qualitative Änderung des entzündlichen Infiltrats ist von einzelnen Verfassern (*Nakamura*) festgestellt, von anderen dagegen (*v. Lehoczky*) auch in Spuren nicht beobachtet worden. *Forster*, *Silva* und *Passos* fanden im Gehirn der mit Malaria behandelten Individuen Spirochäten, *Kirschbaum*, *Bratz* und *Bielschowsky* dagegen nicht. Die Anwesenheit der Spirochäten hat natürlich die erstgenannte Gruppe der Forscher (*Forster*, *Silva*, *Passos*) zur Feststellung bewegt, daß der paralytische Prozeß unter Malariaeinwirkung keine Besserung bzw. Heilung zeigt; demgegenüber hüten sich die der zweiten Gruppe angehörenden Forscher — nämlich die Beobachter der negativen Befunde — entweder vor weitgehenden Schlußfolgerungen (*Kirschbaum*) oder sie beurteilen die Wirkung der Malariakur sehr optimistisch (*Gerstmann*).

Da also einerseits die anatomische Grundlage der Malariabehandlung keineswegs als ein abgeschlossenes Kapitel der Wissenschaft gelten kann, andererseits die erwähnten zwei Grundthesen die Sammlung eines je größeren Materials erfordern, dürfte es nicht ohne Interesse sein, uns mit dieser Frage auf Grund unserer neueren Fälle wieder zu befassen.

Unser Untersuchungsmaterial umfaßt 12 Fälle, von denen 10 mit Malaria, 2 dagegen mit Milch behandelt wurden. Die gemeinsame Erörterung der Milchinjektions- und Malariafälle erscheint deswegen begründet, weil die Wirkungsweise der beiden Behandlungen der in unserer früheren Arbeit angeführten Auffassung nach miteinander im wesentlichen übereinstimmen. Außerdem werden sämtliche Fieberbehandlungsfälle, die in unserer Klinik seit Juni 1926 bis heute verstorben bzw. zur Sektion gelangt sind, in den Bereich unserer Untersuchungen einbezogen.

Bevor wir die histologischen Befunde der einzelnen Fälle möglichst kurz besprechen, erscheint es erforderlich, diejenigen allgemeinen Gesichtspunkte vor auszuschicken, nach denen die Gruppierung der histologischen Daten erfolgt ist. Zur Bildung der Gruppen bewegte uns die Einsicht, daß bei der Histologie der Malariabehandlung *vor allem das Wesen des Grundprozesses, d. h. des paralytischen Prozesses geklärt werden muß*. Wenn man sich nämlich mit der Wirkung der Malariabehandlung befaßt, so erhebt sich (wie bei jeder Behandlung) die sehr schwierige Frage, welche der vorgefundenen Veränderungen dem Grundprozeß und welche der Malariabehandlung zuzuschreiben sind, d. h. welche Veränderungen mit der Paralyse und welche mit der Malariakur in Zusammenhang gebracht werden können? Bei der Beurteilung der Frage muß in Betracht gezogen werden, daß die pathologischen Veränderungen, die durch die *Impf-*

malaria (Tertiana und Quartana) im Zentralnervensystem *allein* hervorgerufen werden können, nicht genau bekannt sind; somit sind wir bei ihrer Beurteilung darauf angewiesen, die bei Malaria tropica (Dürck u. a.) und tertiana (Alexejeff) erfolgten Feststellungen mutatis mutandis auf die Impfmalaria anzuwenden. Zwischen beiden werden natürlich gewisse Unterschiede bemerkbar, so z. B. der Umstand, daß bei der Impfmalaria die Todesursache meistens in der Erschöpfung des Herzens, eventuell in den akzessorischen Infektionen (auf deren Häufigkeit Adelheim aufmerksam gemacht hat) zu suchen ist, während nach Dürcks Meinung der akute Malariatod immer ein Gehirntod ist. Ein solcher Unterschied besteht ferner in der Verschiedenheit des Malariastammes selbst, denn es sind bei der mit milden toxischen Erscheinungen einhergehenden Tertiana und Quartana sicherlich nicht dieselben schweren Veränderungen zu erwarten wie bei der zu Tode führenden Tropica. Diesbezüglich scheint Dürcks Feststellung von Wichtigkeit zu sein, wonach der einzige Tertianafall seines Untersuchungsmaterials keine der in Tropicafällen vorgefundenen Veränderungen (Gliaknötchen, Neuronophagie usw.) aufgewiesen hat. Demgegenüber fand Alexejeff in seinen Tertianafällen zwar nicht die Dürckschen Granulome, doch jedenfalls encephalitische Veränderungen. Auf Grund dessen können unseres Erachtens die durch die Impfmalaria (Tertiana und Quartana) verursachten Veränderungen (mit Ausnahme der akuten Malariatodesfälle) im allgemeinen nur geringfügig sein, obwohl sie sich qualitativ von Dürcks Beobachtungen vermutlich nicht unterscheiden; somit kann man bei der Impfmalaria höchstens mäßige Gliavermehrung oder z. B. die Vorstadien der Neuronophagie, eventuell geringfügigere Nervenzellveränderungen bzw. geringere perivasculäre Blutungen erwarten, und zwar insbesondere dann, wenn im Laufe der Malariakur eine auffallende (psychische oder somatische) Verschlimmerung im Zustande des Kranken zu beobachten war. Es kann natürlich auch die Möglichkeit auftauchen, daß die beobachteten Veränderungen mit dem paralytischen Grundprozeß in Verbindung stehen, der gerade durch die Malariabehandlung aufgeflackert ist. Man muß ferner auch in Betracht ziehen, daß einige der Dürckschen Veränderungen von den entsprechenden histologischen Daten (Ganglien-, Gliazellveränderungen usw.) der Paralysis progressiva nicht wesentlich abstechen, weswegen sich die etwaigen Malariaveränderungen (besonders wenn sie nicht stark ausgesprochen sind) von den erwähnten paralytischen Veränderungen nicht genau differenzieren lassen.

Da somit einesteils die durch die Impfmalaria eventuell hervorgerufenen histologischen Veränderungen nicht genau bekannt sind, andernteils die Malariaveränderungen von den paralytischen nur schwerlich getrennt werden können, wogegen die Differenzierung der durch die beiden Erkrankungen verursachten Veränderungen zum Verständnis des Krankheitsgeschehens als unumgänglich notwendig erscheint, muß

man danach trachten, in jedem einzelnen Fall solche histologischen Kriterien aufzufinden, die den Charakter und die Schwere des paralytischen Grundprozesses klären können.

Aus diesem Grunde haben wir unsere histologischen Daten auf die Art eingeteilt, daß es sich daraus ergeben soll, welche Veränderungen die *Spuren* des länger bestehenden paralytischen Prozesses vorstellen, die wir als *bleibende* oder *stationäre* Veränderungen bezeichnen, im Gegensatz zu denen, welche mit dem im Gang befindlichen anatomischen Prozeß in Verbindung stehen und die wir *vorübergehende* oder *ephemere* Veränderungen nennen wollen. In die erste Gruppe können wir die fibröse Hirnhautverdickung, ferner die durch den Nervenzellausfall und den Untergang der Markfasern verursachten Defekte sowie die gliösen Vermehrungen einreihen; zur zweiten Gruppe gehören die entzündlichen Infiltrationen, die verschiedenen Nervenzellveränderungen, Markfaserdegenerationen und Gliaveränderungen. Es ist schon daraus ersichtlich, daß die Einteilung in zwei Hauptgruppen notwendigerweise durch die Gliederung in je eine meso- und ektodermale Unterabteilung ergänzt wird, so daß wir dementsprechend *bleibende meso-* und *ektodermale* sowie *vorübergehende meso-* und *ektodermale* Veränderungen unterscheiden.

Bei den beiden Hauptgruppen müssen wir vor allem darüber im reinen sein, daß diese Begriffe bloß einen relativen Wert besitzen, daß sie also nur im Verhältnis zueinander einen Sinn haben. So kann z. B. die fibröse Hirnhautverdickung nur gegenüber den eventuell in einigen Tagen zerfallenden Infiltrationen als stationär bezeichnet werden, während sie für sich allein gewiß nicht bleibend ist, da ja auch die Verfaserung weiteren Umwandlungen ausgesetzt ist und sich mit der Zeit stark vermindern kann. Dasselbe gilt auch von den Nervenzellausfällen, deren Spuren — die Vakatuwucherungen der Glia — infolge von Schrumpfung sich gleichfalls verkleinern können, doch bedürfen sie dazu gewiß verhältnismäßig mehr Zeit als wieviel z. B. zum Verschwinden der Spuren der Markzerfälle erforderlich ist. Die Abtrennung der beiden Gruppen voneinander erfolgt also eigentlich nicht auf streng prinzipieller Basis.

Der praktische Nutzen der Einteilung ergibt sich, wenn man in Betracht zieht, daß *der Malariabehandlung als einer akuten Infektionskrankheit in der Erzeugung der bleibenden Veränderungen keine wesentliche Rolle zufallen kann*; so läßt es sich z. B. nicht denken, daß die aus 8 bis 10 Fieberanfällen bestehende Krankheit fibröse Hirnhautverdickung oder einen auffallenderen Nervenzellausfall hervorrufen könnte. Begegnet man also solch „bleibenden“ Veränderungen, so sind diese im voraus dem mehr oder minder lang bestehenden paralytischen Grundprozeß zuzuschreiben. Gerade so können wir mit großer Wahrscheinlichkeit behaupten, daß die Malariabehandlung diese bleibenden Veränderungen nicht nur nicht hervorrufen, sondern auch nicht wesentlich beeinflussen

kann, eben weil diese eigentlich die Relikte eines chronischen Prozesses darstellen, deren *vollständige* Reparation bzw. Restitution schwer denkbar ist.

Betrachten wir nun die andere Gruppe, namentlich die der „vorübergehenden“ Veränderungen, so stehen wir viel komplizierteren Verhältnissen gegenüber, denn dabei ist irgendeine Wirkung der Malariatherapie schon im voraus mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Der Umstand, daß die Malaria im allgemeinen keine auffallenden perivaskulären entzündlichen Infiltrationen verursacht — was aus *Dürcks* Feststellungen bekannt ist — erleichtert unsere Aufgabe bei der *mesodermalen* Gruppe, denn solcherart können wir aller Wahrscheinlichkeit nach annehmen, daß die eventuell vorliegenden Infiltrationen der Paralyse zuzuschreiben sind. Somit kann natürlich auch die auf die entzündlichen (d. h. paralytischen) Infiltrationen ausgeübte Wirkung der Malariabehandlung den Gegenstand unserer Erwägungen bilden. Diese Wirkung ist nach einzelnen Forschern (*Spielmeyer*, *Bielschowsky*, *v. Lehoczky*) prinzipiell mildernd, während sie nach anderen (*Sträußler* und *Koskinas*: „Heilentzündung“) anfangs steigernd ist und sich erst später vermindert.

Bei den vorübergehenden *ektodermalen* Veränderungen stehen wir dagegen einer schwereren Aufgabe gegenüber, denn ein Teil derselben kann eventuell auf die Malariabehandlung zurückgeführt werden. Hier denken wir in erster Reihe an die geringfügigeren Veränderungen der Nervenzellen, so z. B. an ihre Auftreibungen, während die irreversiblen Veränderungen (schwere Verfettung, Markzerfall) mit den Malariafieberanfällen wahrscheinlich nicht in Verbindung gebracht werden können. Wir halten es ferner auch für denkbar, daß die bereits vorhandenen Parenchymveränderungen unter Malariaeinwirkung sich verschlimmern; die Annahme jedoch, wonach die Wirkung der mit akuten Fieberanfällen verbundenen Behandlung in der Verminderung des Parenchymprozesses zum Ausdruck kommt, ist unseres Erachtens als problematisch zu betrachten. Die Malariatherapie vermag also eventuell einen Teil der vorübergehenden Parenchymveränderungen hervorzurufen, den anderen Teil zu verschlimmern, doch sind bezüglich des Umstandes, ob sie diese vermindern oder den Parenchymprozeß zum Stillstand bringen kann, die Resultate weiterer Untersuchungen erforderlich.

Auf Grund des Gesagten können wir behaupten, daß die Wirkung der Malariatherapie — darunter verstehen wir die im Laufe der Behandlung (oder nur kurze Zeit danach) entstehende und nicht die viel später zustande kommende Wirkung — aller Wahrscheinlichkeit nach nur die „vorübergehende“ Gruppe der histologischen Veränderungen betreffen kann, ferner daß Qualität und Grad der Wirkung überhaupt nicht als geklärt gelten können. Daraus folgt, daß im Falle man die durch die Malariabehandlung und den paralytischen Prozeß hervorgerufenen Veränderungen

in einem und demselben Fall voneinander nach Möglichkeit differenzieren will, vor allem der anatomisch wohl bekannte paralytische Prozeß geklärt werden muß; dies kann bei Malariabehandlungen am besten auf Grund der „bleibenden“ Veränderungen erfolgen, da diese mit der akuten Malariakrankheit nicht in Verbindung gebracht werden können und somit den Charakter des paralytischen Grundprozesses klar widerspiegeln. Aus demselben Grunde kann man auch einen Teil der „vorübergehenden“ Veränderungen verwenden, doch ist dabei bereits eine größere Umsicht vonnöten, denn besonders bei den *geringfügigeren* ektodermalen Veränderungen ist es auch anzunehmen, daß diese unter Malariaeinwirkung entstanden sind.

Zusammenfassend: Zwecks Verwertung der histologischen Befunde der mit Malaria behandelten Paralysefälle teilen wir die histologischen Veränderungen in „bleibende“ und „vorübergehende“ ein, indem wir die Relativität und die praktische Bedeutung dieser Einteilung uns vor Augen halten. Auf Grund der Einteilung, die noch durch eine Gruppierung der Veränderungen in meso- und ektodermale Unterabteilungen ergänzt wird, werden wir nachfolgend in sämtlichen Fällen 1. den Charakter des paralytischen Grundprozesses und 2. die Wirkung der Malariabehandlung auf den Grundprozeß berücksichtigen.

Die Einteilung unserer Malariafälle erfolgt nach den aus untenstehender Tabelle ersichtlichen Gruppen, bei deren Zusammenstellung die Zeitdauer zwischen dem letzten Malariafieberanfall und dem Eintritt des Todes maßgebend war. In den einzelnen Fällen ist auch die Zahl der überstandenen Anfälle verzeichnet.

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V	Gruppe VI
Eintritt des Todes					
während d. Fieberanfalls	1 Tag nach dem Fieberanfall	3 Tage nach dem Fieberanfall	8—10 Tage nach dem Fieberanfall	3—4 Wochen nach dem Fieberanfall	6 Monate nach dem Fieberanfall
1 Fall, 9 Fieberanfälle	2 Fälle: 1. 2 Anf. 2. 3 „	1 Fall, 7 Fieberanfälle	3 Fälle: 1. 12 Anf. 2. 7 „ 3. 1 „	2 Fälle: 1. 2 Anf. 2. 10 „	1 Fall, 10 Fieberanfälle

Aus der Tabelle ergibt sich, daß der Tod nur in einem Fall unseres Untersuchungsmaterials längere Zeit ($\frac{1}{2}$ Jahr) nach Beendigung der Malariabehandlung eintrat; alle übrigen starben innerhalb eines Monats. Nachdem auch in diesem einen Fall nach der Malariakur klinisch eine bedeutende Verschlimmerung zu beobachten war, *kann unser Untersuchungsmaterial* — gleich dem Material unserer vorausgegangenen Mitteilung — *gleichfalls nur über den Wirkungsmechanismus der Malariabehandlung, also nicht über das pathohistologische Bild der sog. gut remittierten Malariafälle Aufschluß geben.*

Unser einziger *während des Fieberanfalles verstorbener Fall* (Fall 1 unseres Untersuchungsmaterials) rührt — von allen übrigen Fällen abweichend — nicht von unserem klinischen Material her, sondern wurde aus der neurologischen Abteilung des St. Stephansspitals zwecks histologischer Untersuchung des Gehirns an uns gewiesen. Die klinischen Aufzeichnungen sind Herrn Prof. *Artur v. Sarbó*, die Sektionsdaten Herrn Doz. *Edmund v. Zalka* zu verdanken.



Abb. 1. Fall 1. *Spielmeyers* Markscheidenfärbung. Konvexität des Frontallappens. Herdförmige Lichtungen in den radiären und interradiären Geflechtwerken.

I. L., 43jähriger Mann, litt $1\frac{1}{2}$ Jahre lang an klinisch ausgesprochener schwerer Paralyse (lichtstarre Pupillen, Dysarthrie, Wassermannreaktion im Blut und Liquor positiv). Die innere Untersuchung ergab Aortitis luica; eine geringfügige Vergrößerung des Aortenbogens und der linken Herzhälfte war auch dem Röntgenbefund nach feststellbar. Patient ertrug die Malariabehandlung nach der einige Tage lang dauernden Digitaliskur gut, doch wurde ihm während des 9. Fieberanfalls ohne vorausgegangene Symptome plötzlich unwohl und er starb trotz der sogleich verabreichten Stimulantia.

Sektion: Frontalgyri des Gehirns atrophisch, erweiterte Furchen, chronische Leptomeningitis; Aortitis syphilitica; geringfügige Hypertrophie der linken Herzkammer, chronische Myokarditis; parenchymatöse Herz- und Leberdegeneration; septische Milz. Die *histologische Untersuchung* ergab folgende *bleibende mesodermale* Veränderungen: Diffus ausgebreitete, besonders im Vorderteil des Gehirns starke fibröse Piaverdickung, adventitielles Bindegewebe der Gefäße vermehrt, daselbst hyaline Entartung, die Endothelzellen der Capillaren des Nervengewebes sind vermehrt; für Paralysis progressiva charakteristische, diffus ausgebreitete, perivaskuläre Eisenablagerungen. *Bleibende ektodermale* Veränderungen: Diffuse herd-

förmige Marklichtung, die aus Abb. 1 deutlich ersichtlich ist (die Herde sind teils in der Rinde, teils im Mark zu sehen); ausgesprochene Lichtung und laminäre Unordnung der Nervenzellen; Vermehrung und Verfaserung der Glia; zahlreiche typische Stäbchenzellen. *Vorübergehende mesodermale Veränderungen:* Diffus ausgebreitete starke Pia-infiltration, im Nervengewebe gleichfalls diffus ausgebreitete, starke perivaskuläre (3—4reihige) entzündliche Infiltrate; die infiltrativen Elemente bestehen aus Lymphocyten, Plasmazellen und in geringerer Anzahl aus Wanderzellen; um die Capillaren des Nervengewebes herum „Plasmazelltapet“; gegenüber den in den weichen Hirnhäuten vorgefundenen häufigen degenerativen Zellformen (Karyorrhexis der Lymphocyten, Russel-Körperchen der Plasmazellen) zeigen die entzündlichen Elemente des Nervengewebes nur hier und da Degenerationen; in den perivaskulären Lücken des Nervengewebes viel Fett. *Vorübergehende Parenchymveränderungen:* Verschiedene schwere Degenerationen der Nervenzellen (Zellschatten, vakuoläre Entartung, Verfettung); häufige Schwellungen, knotige Verdickungen, Vakuolen der Markfasern; Hypertrophie und geringfügige Verfettung der Glia.

Auf Grund des Vorhergehenden stellt also der Fall sowohl *klinisch als auch anatomisch eine schwere, ausgesprochene Paralyse dar*, die von zwiefacher Bedeutung ist. Klinisch litt der Patient an Aortitis luica und der Tod trat ohne irgendwelche bedrohlichen Symptome trotz der zuvor angewandten Digitaliskur während eines Fieberanfalles plötzlich ein. Demzufolge ist also die Malariakur bei krankhaften Veränderungen der Zirkulationsorgane *absolut kontraindiziert und auch bei gleichzeitiger Anwendung von Stimulantia zu vermeiden*. — Die anatomische Bedeutung des Falles besteht darin, daß der Tod während des 9. Malariafieberanfalles erfolgte, wogegen unter den Entzündungserscheinungen keine Spuren einer „Charakterveränderung“ oder einer solchen Schwere des Entzündungsprozesses zu beobachten war, die mit dem anatomischen Bild sonst nicht übereingestimmt hätte. Zieht man nämlich bei der Feststellung des Entzündungscharakters die schweren stationären mesodermalen Veränderungen (starke bindegewebige Hirnhautverdickung, Gefäßvermehrung) in Betracht, so lassen diese auf die Schwere des Grundprozesses schließen; dasselbe gilt auch von den bleibenden Parenchymveränderungen (herdförmige Marklichtung, Nervenzelllichtung), was hinwiederum von der Schwere des ektodermalen Prozesses zeugt. Da somit der ganze paralytische Grundprozeß als sehr schwer gelten kann, liegt kein Grund vor, die schweren vorübergehenden meso- und ektodermalen Veränderungen mit der Malariabehandlung in Zusammenhang zu bringen, um so weniger, als die Impfmalaria — wie erwähnt — keine perivaskulären entzündlichen Infiltrationen hervorrufen pflegt. Die vorübergehenden Parenchymveränderungen — ausgebreitete Nervenzellverfettung, vakuoläre Entartung, lokale Schwellungen der Markfasern — weisen auf den subakuten bzw. akuten Charakter des ektodermalen Prozesses hin, doch würde dies auch dann, wenn man es mit der Malariabehandlung in Verbindung bringen würde, keinen Vorteil, sondern einen Nachteil der Behandlung bedeuten. Die anatomischen Veränderungen entsprechen also einesteils der „Heilentzündung“ nicht, andernteils sind sie

viel zu schwer, als daß es erwünscht wäre, sie durch die Behandlung hervorzurufen. Der Umstand, daß die von uns als „bleibend“ bezeichneten Veränderungen sehr schwer sind, läßt es als wahrscheinlich erscheinen, daß die ephemeren Veränderungen in ihrer Gesamtheit ebenfalls dem Grundprozeß zuzuschreiben sind, d. h. daß die beiden Veränderungsgruppen die zeitliche Nacheinanderfolge desselben Grundprozesses, nämlich die bleibenden Veränderungen den abgeklungenen, die ephemeren dagegen den im Gang befindlichen paralytischen Prozeß zum Ausdruck bringen.

Einen Tag nach dem Fieberanfall starben zwei Fälle, von denen der eine (L. S.) zwei, der zweite (I. D.) drei Fieberanfälle überstand. Die klinischen und serologischen Befunde weisen in beiden Fällen auf einen typischen paralytischen Prozeß hin; dagegen weichen die anatomischen Befunde voneinander so stark ab, daß sie deswegen getrennt behandelt werden müssen.

Der eine Fall (Fall 2 unseres Materials) betrifft einen 44jährigen Mann. Die Anfangssymptome reichen auf 7 Jahre zurück; die manifesten Symptome (Reizbarkeit, Schwindel) traten 3 Monate vor der Aufnahme in die Klinik auf. Patient lag 2 Wochen lang in der Klinik. Somatische Symptome: Anisokorie, träge Pupillenreaktion, positiver Romberg, fehlende Knie- und Achillessehnenreflexe; psychische Symptome: Demenz, Reizbarkeit, verlangsamte Assoziation und geschwächte Auffassung. Wassermann-, Sachs-Georgi- und Meinicke-Reaktionen im Blut und Liquor positiv.

Sektion: Atrophia brunea cordis; Mesaortitis et Aortitis luica; punktförmige epikardiale Blutungen; blutreiche Nieren; vergrößerte Milz; beide Nebennieren haben sich in toto in käsige Massen verwandelt; am rechten Nebenhoden haselnußgroßer, käsiger Herd. Die käsigen Herde der Nebenniere und des Nebenhodens erweisen sich bei der histologischen Untersuchung als tuberkulös. *Histologische Hirnuntersuchung:* Geringfügige, auf die Konvexität der Frontallappen und auf die Temporalgegend lokalisierte Hirnhautverdickung; geringfügige, diffus ausgebreitete, lymphocytäre und plasmazellige Piafiltration; an den Lymphocytenkernen Einkerbung und Karyorrhexis. Um die Gefäße der Nervensubstanz herum finden sich nur sehr selten einzelne infiltrative Elemente (hauptsächlich nur in der weißen Substanz); demgegenüber sind die Wandelemente der kleinen Rindengefäße stark vermehrt, so daß sie bei schwacher Vergrößerung als infiltriert erscheinen. Dies ist in sämtlichen Gegenden so ausgesprochen, daß die Gefäßlichtungen durch die vermehrten Wandelemente stellenweise fast vollständig verschlossen sind. Die capillaren Endothelzellen haben sich ebenfalls stark vermehrt (siehe Abb. 2); capillare Plasmazellinfiltration ist auch in Spuren nicht zu finden. Rechnet man noch die schweren Parenchymveränderungen (diffuser und kleinschieriger Nervenzellausfall in den Pyramidenschichten, Markfaserlichtung, Nervenzellverfettung), ferner das Fehlen der Stäbchenzellen und die negative Eisenreaktion hinzu, so ist der Fall anatomisch nicht als Paralyse, sondern als eine luetische Endarteritis der kleinen Hirngefäße zu betrachten.

In diesem Falle liegt also ein klinisch als Paralyse imponierender, anatomisch sich als eine luetische Erkrankung der kleinen Hirngefäße erweisender Prozeß vor. Der plötzliche Tod des zwei Malariafieberanfälle überstandenen Patienten läßt sich entweder auf die bei der Sektion vorgefundene Aortitis luetica oder auf die Verkäsung beider Nebennieren zurückführen. Die sehr geringfügigen, fast vollständig

fehlenden Entzündungserscheinungen des Nervengewebes lassen darauf schließen, daß die Malariafieberanfälle zur Steigerung der geringfügigen Entzündung nicht geeignet waren. Dafür spricht auch die geringe Infiltration der weichen Hirnhäute, während die hier vorliegenden regressiven Formen der entzündlichen Elemente eher auf eine Verminderungstendenz des Entzündungsvorganges hinweisen. Somit fanden wir also in einem Falle vonluetischer Erkrankung der kleinen Hirngefäße keine Anzeichen einer durch Malaria hervorgerufenen Entzündungssteigerung; dabei sind die geringzahligen infiltrativen Elemente

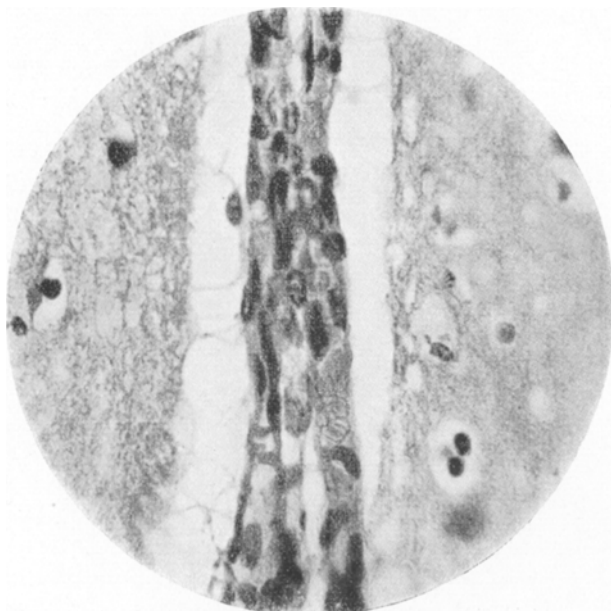


Abb. 2. Fall 2. Alkohol-Toluidinblaufärbung. Homogene Ölimmersion. Die Endothelzellen der Rindencapillaren sind stark vermehrt.

geradeso im Zerfall begriffen, wie wir es in den mit Malaria behandelten Paralysefällen unserer vorausgegangenen Arbeit beschrieben haben. Da die Parenchymveränderungen sehr schwer sind, ja zum Teil einen akuten Charakter haben (ausgebreitete Nervenzellverfettung), berechtigt dieser Fall auch zur Feststellung, daß die Malariatherapie die Veränderungen des Nervengewebes nicht beeinflussen konnte.

Der andere, einen Tag nach dem Malariafieberfall verstorbene Patient (Fall 3 unseres Materials) ist ein 44jähriger Mann. Gesamtdauer des Krankheitsverlaufes 6 Wochen, wovon Patient die zweite Hälfte (3 Wochen) in der Klinik verbrachte. Klinisch und serologisch typische Paralysis progressiva (lichtstarre Pupillen, Dysarthrie, Facialisparese usw.); nach 3 Malariafieberanfällen plötzlicher Tod unter Symptomen der Herzwäche.

Die *Sektion* ergab Herzmuskelentartung, beiderseitige hypostatische Pneumonie, vergrößerte Milz. Am Gehirn keine auffallende Atrophie, weiche Hirnhäute geringfügig verdickt. *Histologisch zeugen sowohl die entzündlichen als auch die Parenchymveränderungen von typischer, schwerer Paralyse. Bleibende mesodermale Veränderungen:* Mittelmäßige fibröse Piaverdickung; Adventitia der Hirnhautgefäße sowie Wandelemente der Nervensubstanzgefäße vermehrt; Proliferation der Capillarendothelien; für Paralyse charakteristische Eisenbilder; *ektodermale Veränderungen:* Häufiger kleinherdiger Nervenzellausfall in der Lamina pyramidalis der Frontoparietalgegend, Nervenzellamination gestört, apolare Gliaelemente stark vermehrt, ausgesprochene Randgliose (siehe Abb. 3). Auf den *Cajals* Gold- und

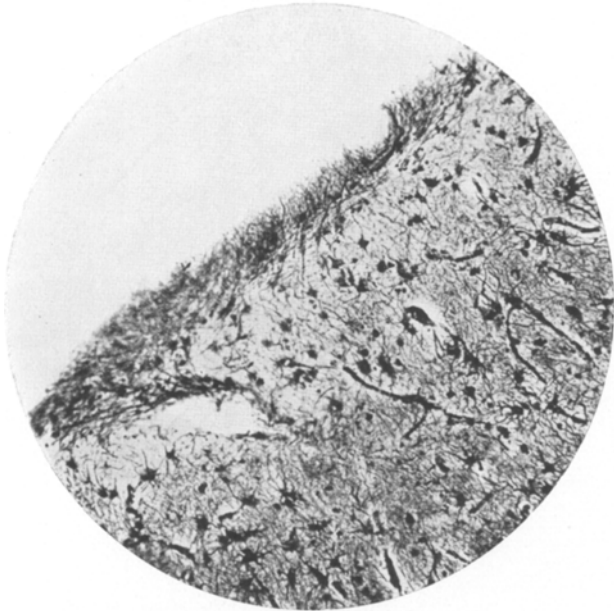


Abb. 3. Fall 3. *Cajals* Silbercarbonatimprägnation. Gyrus front. I. Randgliose und hypertrophische, verfaserte Makrogliazellen.

Silberimprägnationsbildern und auf *Hortegabildern* sind die Stern- und Stäbchenzellen stark vermehrt; mit Markfärbung ist die zonale Faserung sehr spärlich, super- und intraädiäre Markfasern gelichtet. *Vorübergehende mesodermale Veränderungen:* Diffuse, mittelstarke Piainfiltation; Gefäße der Nervensubstanz mittelstark infiltriert; die Capillaren sind mit Plasmazellmänteln umgeben, aus denen die Plasmazellen in einzelnen Gegenden (Konvexität und Basalfläche der frontalen Region, Zentralgegend, Ammonshorn) auch ins umliegende Nervengewebe hineinwandern, an einer Stelle (im Praesubiculum des Ammonshorns) kleiner Herd von lockerem Aufbau, dessen Elemente außer einigen Plasmazellen und Lymphocyten hauptsächlich aus Gliazellen bestehen; zwischen den Zellen des Herdes sind degenerierende Nervenzellen ersichtlich (siehe Abb. 4). Die infiltrativen Elemente zeigen oft regressive Veränderungen (Lymphocyten mit unregelmäßigem, eckigem Kern, vakuoläre und Russel-Körperchen enthaltende Plasmazellen); *ektodermale Veränderungen:* Verschiedene schwere Veränderungen der Nervenzellen (Nervenzellschwellung, staubiger Zerfall der Nifßstruktur, häufige Zellschatten,

Nervenzellverfettung, in einem Teile der Zellen unversehrte fibrilläre Struktur, in dem anderen Teil silberkörnige Degeneration und spongiöse Struktur); Neuronophagie, „Umklammerung“, Hypertrophie der Makro- und Mikroglia; häufige lokale Auftreibung der Markfasern, insbesondere in der zonalen Schicht.

In diesem Fall ist also sowohl der meso- als auch der ektodermale Prozeß gleicherweise sehr schwer. Bei den mesodermalen Veränderungen ist die große Zahl der Plasmazellen auffällig, was der Auffassung stark widerspricht, wonach sich die Zusammensetzung der Infiltrate unter

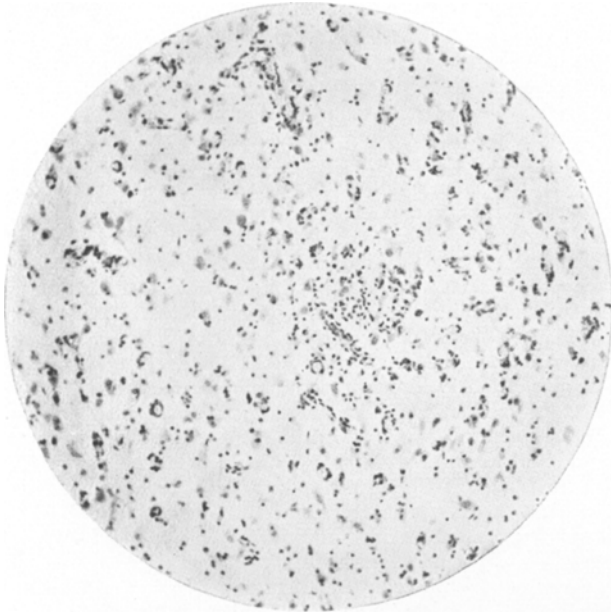


Abb. 4. Fall 3. Alkohol-Toluidinfärbung. Locker aufgebautes gliöses Herdchen in der Präsubikulargegend des Ammonshorns.

Malariaeinwirkung qualitativ verändert. Auch die Auswanderung der Plasmazellen ins Nervengewebe deutet nur die Schwere des Prozesses an; das eine locker aufgebaute Herdchen kann überhaupt nicht als ein gummöses Gebilde gelten. Die mesodermalen bleibenden Veränderungen (fibröse Hirnhautverdickung usw.) weisen auf einen längeren Bestand des Vorganges hin, während die ephemeren mit der Malariabehandlung in keinen innigen Zusammenhang gebracht werden können. Unserer Meinung nach kommt also in diesem Fall in der Schwere der mesodermalen Veränderungen die Schwere des paralytischen Grundprozesses zum Ausdruck. Damit stimmen auch die Parenchymveränderungen überein, deren stationäre und ephemere Komponenten gleicherweise sehr schwer sind und auf einen Krankheitsvorgang stark progressiven Charakters hinweisen.

Demnach besteht also zwischen den beiden, *einen Tag nach dem Fieberanfall* verstorbenen Fällen ein sehr großer Unterschied, denn der erste stellt nur klinisch, der andere auch anatomisch Paralyse dar; im ersteren ist der Entzündungsvorgang sehr geringfügig, im Nervengewebe fehlt er sogar fast vollständig, während er im anderen Fall sowohl in den Hirnhäuten als auch im Nervengewebe sehr schwer ist. Der Parenchymprozeß ist in beiden Fällen schwer, doch besteht auch hier ein qualitativer Unterschied: im ersteren fehlt die für den zweiten Fall so charakteristische intensive Gliareaktion.

Am dritten Tage nach dem letzten Malariafieberanfall starb ein Patient (I. P., Fall 4), 37 jährig, 2 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik letus paralyticus, klinisch beginnende Paralyse (reagierende Pupillen, Dysarthrie, vermindertes Erinnerungsvermögen, mangelhafte Intelligenz). Nach 7 Malariaanfällen schwindet die Malaria spontan, der körperliche Zustand des Patienten verschlimmert sich während der Behandlung stark; am 3. Tage nach dem letzten Fieberanfall Exitus.

Sektion: Schlaffes, parenchymatös degeneriertes Herz; in den Lungen alter Tuberkuloseprozeß; ferner vergrößerte Milz, die viel Brei ergibt. Am Gehirn makroskopisch Piaverdickung an den typischen Stellen, ferner mäßige Atrophie der Windungen und erweiterte Furchen. Die *histologische Untersuchung* ergab folgende *bleibende* a) *mesodermale Veränderungen*: Starke fibröse und zellige Piaverdickung, insbesondere in den Fronto-, Temporo- und Parietalgegenden; die Wand der Hirnhautgefäße ist bindegewebig verdickt und mitunter hyalinös entartet; im Nervengewebe häufige hyaline Gefäßwände; im Hilus des Ammonshorns sowie in der Fimbria hippocampi umschriebene starke Gefäßvermehrung, woselbst die Gefäße hyalinös und dickwandig sind; diffus verteilte perivaskuläre Eischollen. b) *Parenchymveränderungen*: Diffuse Nervenzellichtung in den pyramidalen, ganglionären und multiformen Schichten; Schiefstellung der Nervenzellen, typische Stäbchenzellvermehrung, die Gliaelemente der zonalen und zuweilen die der ganzen molekularen Schicht stark vermehrt; supra- und interstriäre Markfasern diffus gelichtet (am ausgesprochensten in den Fronto-, Zentro- und Parietalgegenden), in der konvexen Frontalgegend umschriebener, herdförmiger Faserausfall. *Vorübergehende* a) *mesodermale Veränderungen*: Diffuse, sehr starke Piainfiltation, auch im Nervengewebe starke (1—2reihige) perivaskuläre Infiltration; die infiltrativen Elemente bestehen hauptsächlich aus Plasmazellen sowie aus wenigen Lymphocyten und Wanderzellen. Zuweilen sind die aus den Hirnhäuten in die Rinde verlaufenden Gefäße sehr stark infiltriert; daselbst (konvexe Frontalgegend) kommt auch die Auswanderung der Plasmazellen ins Nervengewebe vor. Unter den infiltrativen Elementen sind die degenerierenden Exemplare häufig (vakuoläre, hyalinkugelige Plasmazellen, Lymphocyten mit unregelmäßigem und zerbröckeltem Kern), um die Gefäße herum findet sich oft Fett, im capillaren Endothel und in den Makrophagen manchmal auch massenhafte Fettanhäufung. b) *Ektodermale Veränderungen*: Nervenzelleib stark aufgebläht, Nifilstruktur zerfallen, vakuoläre Zellen, silberkörnige Entartung. Auf *Bielschowsky*-Bildern ist die fibrilläre Struktur der Dendriten zuweilen erhalten, der Zelleib ist spongiös, an den Rändern silberkörniger Kranz, währenddessen auch verhältnismäßig gesunde Zellen vorkommen. Mitunter Neuronophagie, häufige Nervenzellverfettung; an den Markfasern oft ballonartige Auftreibung und Markzerfall, wie es aus Abb. 5 deutlich ersichtlich ist; Gliazellen stark hypertrophisch.

Der histologischen Untersuchung nach liegt hier also ein sehr schwerer, typischer paralytischer Prozeß vor. Die Schwere der bleibenden und vorübergehenden Veränderungen spricht dafür, daß es sich hier um einen

sehr schweren paralytischen Grundprozeß handelt. Da im Gegensatz zur Feststellung von *Sträußler* und *Koskinas*, wonach nach 7 Fieberanfällen die von ihnen vorgefundenen Veränderungen zustande kommen müssen, in diesem Falle weder die qualitative Veränderung noch eine solche Aufflackerung des Entzündungsprozesses zu finden war, die dem Grundprozeß nicht entsprochen hätte, scheint auch dieser Fall vom Gesichtspunkte der Malariabehandlung den Beobachtungen dieser Forscher zu widersprechen. Bezüglich der Natur der Entzündung



Abb. 5. Fall 4. *Spielmeyers* Markscheidenfärbung. Parietale Region. Homogene Öl-immersion. Perlartig geordnete Markballen im Verlauf der Markradien der Rinde.

konnte in unserem Falle nicht nur von keinem Vorherrschen der Lymphocyten die Rede sein, sondern sie lagen im Verhältnis zu den Plasmazellen sogar in geringerer Zahl vor. Die sehr schweren und zum Teil akuten Parenchymveränderungen des Falles, die zum überwiegenden Teil sicherlich mit dem paralytischen Vorgang zusammenhängen (siehe unsere den Markzerfall darstellende Abb. 5), lassen darauf schließen, daß die Malariatherapie auf die parenchymatöse Komponente des schweren paralytischen Vorganges keinerlei vermindernde Wirkung ausgeübt hat.

Von den der Gruppe IV angehörenden drei Fällen stehen zwei einander anatomisch nahe, da bei beiden neben geringfügigen; doch für Paralysis progressiva charakteristischen mesodermalen Veränderungen ein sehr schwerer, zum Teil subakuter Parenchymprozeß vorlag.

Erster Fall: I. O., 44jährig (Fall 5). Anfangssymptome 3½ Monate vor der Aufnahme in die Klinik (Ictus paralyticus). In der Klinik bleibt Patient 2 Monate lang; typische beginnende Paralysis progressiva (lichtstarre Pupillen, Dysarthrie, fehlende Patellar- und Achillessehnenreflexe, Vergesslichkeit, gute Orientierung, Krankheitseinsicht vorhanden). Klinische Behandlung: In den ersten 2 Wochen 3 Milchinjektionen (Temperatur 38,7—39,7°), nach 13 Tagen Malariakur (Temperaturen bis 41°). Während der Kur Unruhe, Halluzination, gesteigerte Dysarthrie; 12 Malariafieberanfälle, eine Woche nach dem letzten Anfall Exitus.

Sektion: Konfluierende Bronchopneumonie in beiden unteren Lungenlappen; Arteriosklerose (an der Aorta, den peripheren Schlagadern und Kranzarterien des

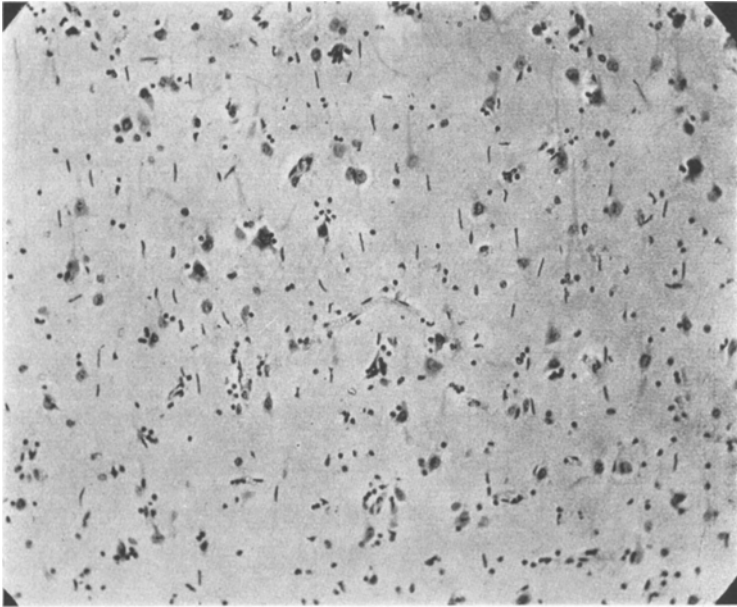


Abb. 6. Fall 5. Alkohol-Toluidinblaufärbung. Gyrus hippocampi. Das Bild ist von den langen Kernen der Stäbchenzellen regentropfenartig eingestreut.

Herzens); chronische, fibröse Myokarditis, parenchymatöse Leber- und Nierenentartung; akute, hyperplastische Splenitis; eitrige Gingivitis.

Die *histologische Hirnuntersuchung* ergab folgende *bleibende a) mesodermale Veränderungen*: Starke fibröse Piaverdickung in den für Paralysis progressiva charakteristischen Gegenden; die Endothelzellen der Nervengewebscapillaren sind mäßig vermehrt und angeschwollen; capillare Plasmazellinfiltration; Wandelemente der mittelgroßen Gefäße vermehrt; für Paralyse charakteristische perivaskuläre Eisenschollen. *b) Ektodermale Veränderungen*: Diffuser Nervenzellausfall in der Lamina pyramidalis, in den Fronto-, Parieto- und Temporalgegenden, häufige Verbiegung der Nervenzellachse; super- und interradiäre Markfasern vermindert, stellenweise (Frontoparietalgegend) fehlen sie sogar vollständig, die zonalen Fasern sind selbst in den zentralen Regionen kaum zu erkennen. Markradien spärlich, apolare Gliaelemente stark vermehrt (häufige Umklammerung); die starke Hyperplasie und die Hypertrophie der Stäbchenzellen ist aus Abb. 6 ersichtlich. *Vorübergehende a) mesodermale Veränderungen*: Diffus ausgebreitete, geringfügige

Plainfiltration und gerade solche perivaskuläre Infiltration des Nervengewebes; infiltrative Elemente: Lymphocyten, Plasma- und Wanderzellen gemischt. Plasmazellen der Hirnhaut fein vakuolisiert, an den Lymphocyten sind keine auffallenden degenerativen Veränderungen ersichtlich; um die Gefäße sämtlicher Gegenden herum mehr oder weniger Fettkörnchen. *b) Ektodermale Veränderungen:* Ein Teil der Nervenzellen ist aufgetrieben, Zelleib meistens blaß, mit feinem Netz versehen oder körnig, Kern exzentrisch gelagert; häufige Zellschatten, sehr häufige Neurono-phagie (besonders in der konvexen Frontalgegend), mitunter atrophische (schmale, dunkle) Nervenzell Exemplare. Auf *Bielschowsky*-Bildern neben Nervenzellen von unversehrter fibrillärer Struktur auch körniger Zerfall der Fibrillen; an den Markfasern sind in sämtlichen Gegenden (sogar in der Occipitalgegend) krankhafte Auftreibungen, ja selbst ballonartige Gebilde und Vakuolen (fenestrierte Schwellungen) ersichtlich. In der Frontoparietalgegend schwere fettige Degeneration der Nervenzellen (kugelförmig aufgetriebene fettkörnige Nervenzellen mit exzentrischem Kern), die in weniger schwerer Form auch in den übrigen Gegenden anzutreffen ist; in den Gliazellen gleichfalls mehr oder weniger Fettkörnchen.

Der Fall stellt also sowohl klinisch als auch anatomisch eine typische Paralysis progressiva vor, deren klinische Bedeutung in der durch die Malariatherapie verursachten Verschlimmerung und deren anatomische Merkwürdigkeit darin besteht, daß der Tod eine Woche nach dem 12. Fieberanfall eintrat und die entzündlichen Veränderungen nicht nur nicht gesteigert, sondern im Gegenteil ausgesprochen geringfügig waren, so daß auch dieser Fall gegen die Theorie von Sträußler-Koskinas spricht. In Anbetracht dessen, daß sowohl die bleibenden meso- und ektodermalen Veränderungen (starke fibröse Hirnhautverdickung, Nervenzellausfall usw.) als auch die vorübergehenden ektodermalen Veränderungen sehr schwerer Natur waren, muß in diesem Falle der paralytische Grundprozeß selbst für sehr schwer, teilweise für akut gehalten werden. Da nun bei einem derartigen Prozeß die vorübergehenden mesodermalen Veränderungen (Infiltrationen) sehr schwer sein sollten, können wir behaupten, daß der geringfügige Entzündungsprozeß unseres Falles aus dem anatomischen Gesamtbild gleichsam hervorsticht.

Der zweite Fall (*Gy. M.*, 44jährig, Fall 6) weist klinisch und anatomisch eine so auffallende Ähnlichkeit zum ersten Fall auf, daß wir ihn nur ganz kurz behandeln wollen. Der seit 5 Jahren bestehende Krankheitsvorgang stellt klinisch eine ganz typische schwere Paralyse vor. Patient erhält in der Klinik zuerst 3 Milchinjektionen (Maximaltemperatur 39,3° C), nach einer Woche Malariakur (Maximaltemperatur 40,8° C), bei der er 7 Fieberanfälle übersteht. Wegen der im Laufe der Anfälle beobachteten Körperschwäche Coupiierung mit Chinin; am 9. Tage nach dem 7. Fieberanfall infolge Lungenentzündung und Herzschwäche Exitus.

Sektion: Disseminierte, stellenweise konfluierende beiderseitige Bronchopneumonie; Mesaortitis luetica; Atrophia brunea cordis; subakute Splenitis; Windungen der vorderen Hirnpartie atrophisch, weiche Hirnhäute ödematös. Die histologische Untersuchung ergab folgende bleibende *a) mesodermale Veränderungen:* Fibröse, zellige, mittelstarke Hirnhautverdickung in einer für Paralyse kennzeichnenden Lokalisation; die Wände einiger kleinen Hirnhautgefäße verdickt und hyalinös degeneriert; in der Konvexität der Frontalregion an umschriebener Stelle geringe bindegewebige Narbe, um die herum die Nervenzellen fehlen und die

Gliazellen vermehrt sind; die Endothelzellen der Nervengewebscapillaren sind vermehrt; für Paralysis progressiva charakteristische Eisenbilder. *b) Ektodermale Veränderungen:* Diffuser und kleinherdiger Nervenzellausfall, insbesondere in der Lamina pyramidalis; häufige Achsenverbiegungen der Nervenzellen; auf *Cajalschen* Gliabiltern starke Faserbildung und Vermehrung, hauptsächlich in den zonalen und molekularen Schichten; in *Hortega*-Schnitten starke Vermehrung der Stäbchen- und Sternzellen; für Paralyse kennzeichnende Marklichtungen. *Vorübergehende a) mesodermale Veränderungen:* Diffus ausgebreitete mittelstarke bzw. geringfügige Piainfiltration; die perivaskuläre Infiltration des Nervengewebes ist geringfügig bzw. mittelmäßig, häufige capillare Plasmazellinfiltration; die infiltrativen Elemente sind die bei Paralysis progressiva üblichen; Lymphocytenkerne häufig unregelmäßig, Plasmazellen atypisch; die Lymphocyten bilden in den Hirnhäuten um einzelne Gefäße herum oder in der Tiefe der Furchen größere Knötchen, die Plasmazellen sind in etwas geringerer Anzahl sichtbar, in den perivaskulären Lücken zahlreicher Gefäße der Frontalgegend geringe Blutungen; perivaskuläre Fettanhäufung. *b) Ektodermale Veränderungen:* Nervenzellen bedeutend verändert (angeschwollen, spongios, vakuolär, Kernwandauflösung oder Pyknose, Zellschatten, intracellulärer Fibrillenzerfall, selten Neuronophagie); Makro- und Mikrogliaelemente hypertrophisch und teilweise degeneriert (auf *Hortega*-Bildern knotenartige Anschwellungen); an den Markfasern knotige Schwellungen und starke Auftreibungen (zuweilen vakuolär); diffus ausgebreitete schwere Nervenzellverfettung, insbesondere in den vorderen Hirnpartien.

Der Fall stellt also sowohl klinisch als auch anatomisch eine schwere, typische Paralyse dar. Vom Gesichtspunkte der Malariabehandlung ergibt dieser Fall dieselben Resultate und Schlüsse wie der vorherige, denn auch hier ist ein auffallender Gegensatz zwischen den geringfügigen mesodermalen und den schweren, meso- und ektodermalen Veränderungen zu finden. Die Schwere der stationären meso- und ektodermalen Veränderungen weist auch in diesem Falle auf den hohen Grad des Grundprozesses hin und da unter den vorübergehenden Veränderungen nur die parenchymatöse Komponente schwer ist, *sticht der geringe Grad der mesodermalen Veränderungen vom anatomischen Gesamtbild in bedeutendem Maße ab.* In Anbetracht dessen, daß der Tod 9 Tage nach dem 7. Malariafieberanfall eingetreten war und die entzündlichen Veränderungen ausgesprochen geringfügig sind, spricht auch dieser Fall gegen die Lehre der „Heilentzündung“.

Die qualitative Veränderung des Entzündungscharakters läßt sich weder in diesem noch im früheren Fall feststellen: Im früheren Fall sind die Lymphocyten und Plasmazellen ungefähr in demselben Verhältnis zu sehen (ausgenommen die capillare Infiltration, die ausschließlich plasmazellig ist), im zuletzt besprochenen Fall enthält die Hirnhautinfiltration massenhaft Lymphocyten, doch sind dabei auch die Plasmazellen vorhanden und in der Nervensubstanz sind beide beiläufig in gleichem Verhältnis vertreten.

Der letzte Fall der vierten Gruppe (*I. M.*, Fall 7 unseres Untersuchungsmaterials) ist 40jährig; manifeste Symptome seit einem halben Jahr, klinisch ausgesprochene, schwere Paralyse (lichtstarre Pupillen, lebhafte Reflexe, positive Blut- und Liquorreaktionen, Demenz, vollständige Desorientierung über Raum und Zeit,

Dysarthrie). Nach dem einzigen Malariafieberanfall starker körperlicher Verfall, 10 Tage danach Exitus, 3 Tage vor dem Tode atypische Temperatursteigerungen zwischen 38—39,2°.

Sektion: Beiderseitige Bronchopneumonie; septische Milz; parenchymatöse Leber- und Nierendegeneration; im Plexus prostaticus Thrombose und von da ausgehende Emboli in den Lungenarterien. In der Frontoparietalgegend des Gehirns Piaverdickung, erweiterte Furchen; atrophische Gyri. *Die histologische*

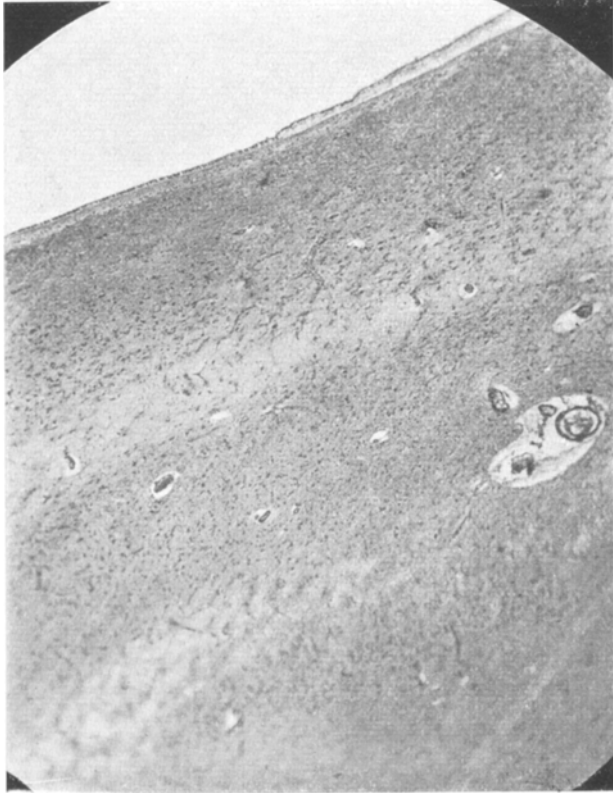


Abb. 7. Fall 7. Hämatoxylin *van Gieson*. Ammonshorn. Streiförmiger Nervenzellausfall im *Sommerschen* Sektor, daselbst Proliferation der Gliazellen und bedeutende Gliafaserbildung.

Untersuchung ergab folgende bleibende a) mesodermale Veränderungen: Im Vorder-
teil des Gehirns starke fibröse bindegewebige Piaverdickung, adventitielles Bindegewebe der Hirnhautgefäße vermehrt und geradeso wie die Wände einiger größeren Gefäße des Nervengewebes hyalinös degeneriert; capillare Endothelvermehrung; um die Gefäße herum für Paralysis progressiva charakteristische Eisenablagerungen.
b) Ektodermale Veränderungen: Diffuser und kleinherdiger Nervenzellausfall in der Lamina III und VI; Nervenzellen des *Sommerschen* Sektors des Ammonshorns vollständig ausgefallen, an ihrer Stelle spongiöse Struktur und fibröse Gliavermehrung (siehe Abb. 7); typische Stäbchenzell- sowie Makroglia vermehrung (hauptsächlich in der Lamina I), mitunter residuale Gliaknötchen; für Paralysis progressiva charakteristische diffuse Markfaserlichtungen (in den super-, interradiären

und zonalen Fasern, insbesondere in den vorderen Gehirngegenden). *Vorübergehende a) mesodermale Veränderungen:* Starke bzw. mittelstarke Hirnhautinfiltration; im Nervengewebe starke perivaskuläre (5—6reihige) entzündliche Infiltration mit den bei Paralyse üblichen infiltrativen Elementen; die Lymphocytenkerne sind zuweilen im Zerfall begriffen (maulbeerartig); vakuoläre und hyalinkugelige Plasmazellen; um zwei Gefäße der temporalen Gegend herum sind einzelne Elemente der perivaskulären Plasmazellinfiltration auch ins Nervengewebe hineingewandert; perivaskuläre Fettanhäufung. *b) Ektodermale Veränderungen:* Sehr schwere Nerven-

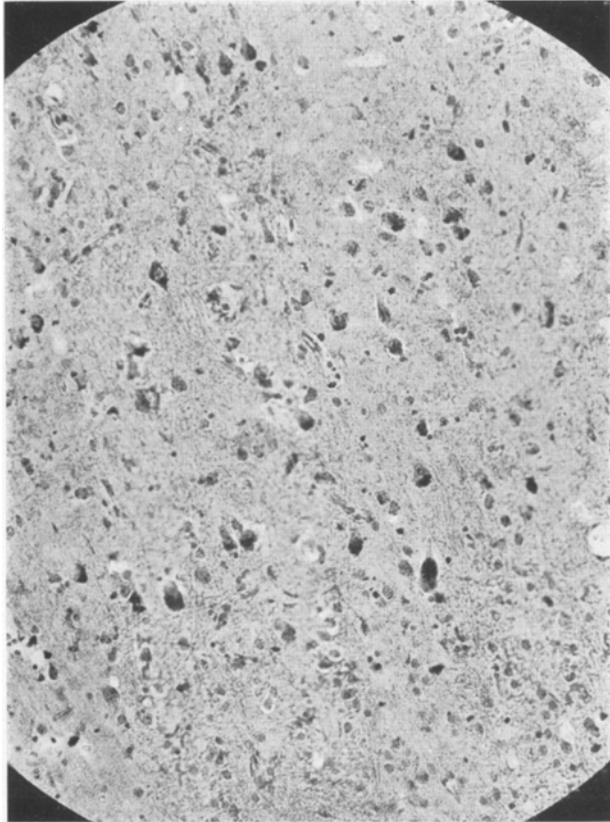


Abb. 8. Fall 7. Sudan-Hämatoxylinfärbung. Rinde der Parietalgegend. Schwere fettige Degeneration und Schwellung der Nervenzellen.

zellveränderungen (auf *Nißl*- und *Bielschowsky*-Bildern Nervenzellaufreibung, vakuoläre Nervenzellschatten, silberkörnige Degeneration, mitunter Neuronophagie); in Sudanpräparaten schwere Nervenzellverfettung (siehe Abb. 8); auch in den Gliazellen, hauptsächlich in den zonalen Elementen — ist Fett vorhanden; auf *Spielmeyerschen* Bildern kugelförmige Markauftreibungen und Ausfressungen.

Die Diagnose der klinischen Paralyse wird also auch durch die histologische Untersuchung bekräftigt. Es ergibt sich gleichzeitig, daß dem schweren klinischen Krankheitsbild ein schwerer meso- und ektodermaler Prozeß

als Grundlage dient. Die meso- und ektodermalen Komponenten stimmen miteinander bezüglich ihrer Schwere vollständig überein. In diesem Fall liegt also ein sehr schwerer paralytischer Prozeß vor, bei dem die Malariakur keine augenfällige Veränderung herbeigeführt hat. Die starken Entzündungserscheinungen sowie die Auswanderung der Plasmazellen ins Nervengewebe lassen sich — selbst bei Annahme der Heilentzündung — mit der Malariaimpfung nicht in Zusammenhang bringen, da sie nach *Sträußler* und *Koskinas* erst nach mehreren Fieberanfällen

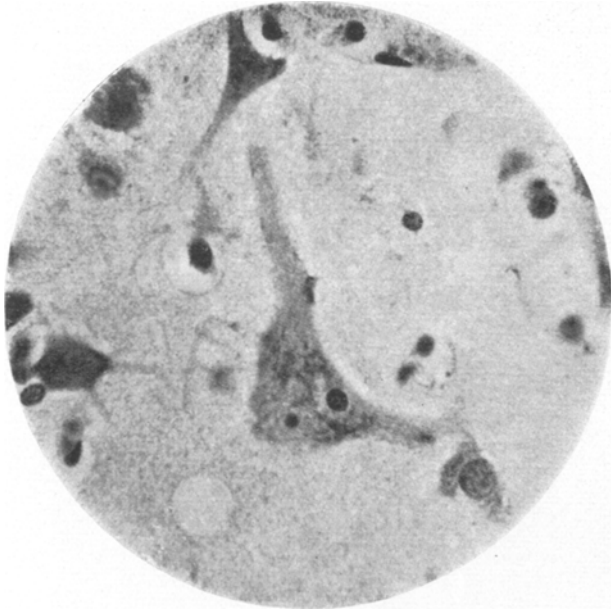


Abb. 9. Fall 8. Alkohol-Toluidinblaufärbung. Lamina pyramidalis der Frontalgegend. Neuronophagie einer krankhaft veränderten Nervenzelle.

zu beobachten sind, während unser Patient nur einen einzigen Malariafieberanfall überstanden hat.

Das klinische Krankheitsbild des ersten Falles der Gruppe V (Frau A. W., 49jährig; Fall 8) zeigt den interessanten Befund, daß im ersten Teil des etwa 5monatigen Krankheitsverlaufs neben typischen paralytischen körperlichen Symptomen eine ausgesprochen expansive Symptomengruppe zu beobachten war (alberne, megalomanische Wahnideen), während im zweiten Teil depressive Erscheinungen (Kleinheits- und Verarmungswahn) dominierten. Patient erhielt in der expansiven Periode 10 Milchinjektionen; seine Wahnideen verblaßten sodann allmählich, so daß er im 3. Monat des Krankheitsverlaufes zufolge seines ruhigen, zwar etwas euphorischen Verhaltens nach Hause geschickt werden konnte. Nach einmonatigem Aufenthalt zu Hause neuerliche Aufnahme mit sehr schwerem depressivem Krankheitsbild. Die nun eingeleitete Malariabehandlung ergab zwei regelmäßige Fieberanfälle; danach unregelmäßige Temperatursteigerungen, hochgradige Unruhe, zunehmende Demenz, körperlicher und psychischer Verfall

(nihilistische Wahnideen), sodann 20 Tage nach dem 2. Fieberanfall Herzschwäche und Tod. Da zwischen der Milch- und Malariakur ein Intervall von 3 Monaten liegt, läßt sich der Fall vom Gesichtspunkte der Malariabehandlung verwerten.

Sektion (nur das Gehirn wurde seziert): Weiche Hirnhäute diffus verdickt und milchig getrübt, intermeningeale Flüssigkeit etwas vermehrt, Gyri der Frontoparietalgegend schmäler als gewöhnlich, Furchen erweitert. *Histologisch ergaben sich folgende bleibende a) mesodermale Veränderungen:* Mittelmäßige bzw. geringfügige zellige und fibröse Piaverdickung in den für Paralyse kennzeichnenden Gegenden; Wandelemente einiger Rindengefäße vermehrt. *b) Ektodermale Veränderungen:* Diffuser Nervenzellausfall in der Pyramidalschicht, die tangentiellen

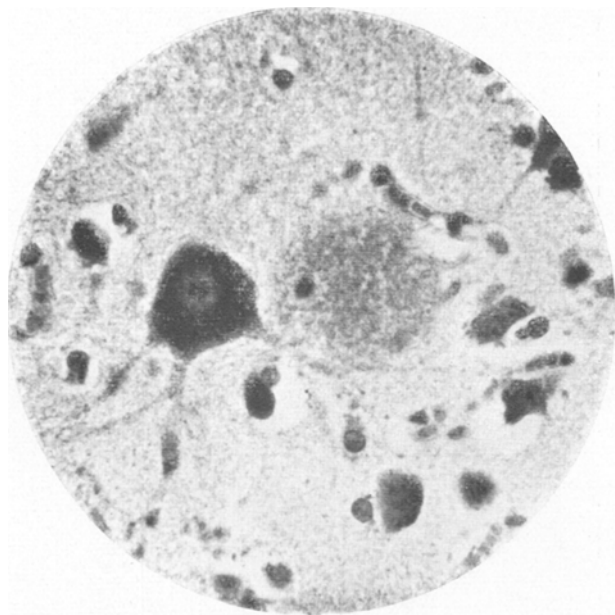


Abb. 10. Fall 8. Alkohol-Teinidinblau. Lamina pyramidalis der Zentralregion. Schwellung und feinkörniger Zerfall der Nervenzellen.

super- und interradiären Markfasern stark gelichtet, radiäre Faserung spärlich; apolare Gliavermehrung mit Neuronophagie (siehe Abb. 9), (Umklammerung und residuale Gliaknötchen); Randgliose (auf den Heidelberger Gliafaserbildern). *Vorübergehende a) mesodermale Veränderungen:* Diffus ausgebreitete, geringfügige Piainfiltration, geringe perivaskuläre Nervengewebsinfiltrationen; den Capillaren entlang finden sich nur zerstreut einzelne Plasmazellen; die infiltrativen Elemente bestehen im allgemeinen aus Lymphocyten, Plasmazellen und wenigen Wanderzellen; die Plasmazellen sind zuweilen vakuolär; Lymphocytophagie; um die Gefäße herum in sämtlichen Gegenden geringzählige Fettkörnchen. *b) Ektodermale Veränderungen:* Nervenzelleib aufgebläht, Nißsubstanz körnig zerfallen (siehe Abb. 10), spongiöse und vakuoläre Nervenzellen; Zellschatten; schwere Nervenzellerkrankung; Kernwandauflösung und Pyknose; all diese Nervenzellveränderungen sind in den Fronto-, Temporo-Parietalgegenden am schwersten, während in den zentralen Regionen (in der Lamina ganglionaris und zwischen den Betz'schen Riesopyramidenzellen) auch Nervenzellen mit vollständig unversehrter Nißstruktur vorliegen. Auch unter den Purkinjezellen finden sich viele krankhafte Formen

(aufgetriebener Zelleib, pyknotischer Kern, Zellschatten); auf *Bielschowskyschen* Bildern silberkörnige Degeneration der Nervenzellen, deren häufigste Form um den Kern herum einen hellen Hof aufweist, wobei die argentophilen Schollen an den Zellrändern gelagert sind; geringfügige, ausgebreitete Nervenzellverfettung; unregelmäßige Markaufblähung mit Vakuolenbildung. Obzwar in diesem Fall die typischen langen Stäbchenzellen fehlten und auch das Eisenbild für Paralyse nicht besonders charakteristisch war, sprach das histologische Gesamtbild im ganzen doch unzweifelhaft für Paralyse.

Das augenfälligste Merkmal des klinischen Krankheitsbildes besteht in der Umwandlung der ausgesprochenen expansiven Krankheitsform in ein depressives Zustandsbild sowie in der infolge der Malariakur eingetretenen somatischen und psychischen Verschlimmerung. Anatomisch stehen den mittelmäßigen bzw. geringfügigen mesodermalen Veränderungen sehr schwere ektodermale Veränderungen gegenüber. Der Grundprozeß ist an der Hand der bleibenden Veränderungen als schwer zu betrachten, während die vorübergehenden Veränderungen auf einen sehr leichten meso- und sehr schweren ektodermalen Vorgang hinweisen. *Die mit dem schweren Grundprozeß nicht in Einklang stehenden geringfügigen Infiltrationsercheinungen* lassen — in Anbetracht dessen, daß zwischen den Malariafieberanfällen und dem Tod eine genügend lange Zeit (3 Wochen) vergangen war — auf die etwaige entzündungsvermindernde Wirkung der Malariabehandlung schließen. Der Fall ist zwar zur exakten Widerlegung der „Heilentzündung“ wegen der geringen Zahl der Fieberanfälle und der bis zum Eintritt des Todes verstrichenen langen Zeit nicht geeignet, doch kann man daraus die Konsequenz ziehen, daß die Entzündung unter der Einwirkung der Malariabehandlung keine qualitative Veränderung zeigt.

Zweiter Fall der Gruppe V (Fall 9): I. D., 47jährig; seit 2 Jahren bestehende, klinisch typische, schwere Paralyse. Patient liegt 2 Monate lang in der Klinik; unterdessen 10 Malariafieberanfälle; 3 Tage nach dem letzten Anfall Pyodermie, gegen die 10 cem Milchinjektion und Hypermanganbäder angewandt werden. Während der Malariabehandlung wird Patient unruhig und äußert nihilistische Wahnideen. Trotz der Besserung der Pyodermie tritt einen Monat nach dem letzten Malariafieberanfall der Tod ein.

Sektion: Ausgedehnter Decubitus in den Sakral- und Glutäalgegenden; akute hyperplastische Splenitis; parenchymatöse Degeneration der Herzmuskulatur und der Nieren; Hepar adiposum moschatum; geringfügigere Arteriosklerose an der Aorta ascendens; Lungenemphysem; erbsengroßer Absceß in der rechten Tonsille; Thrombosis Venarum femoralium et inde Embolia rami III ordinis Arteriae pulmonalis; Kachexie; geringfügige chronische Leptomeningitis in den Frontoparietalgegenden. *Histologisch waren folgende stationäre a) mesodermale Veränderungen zu beobachten:* Geringfügige fibröse Piaverdickung im vorderen Gehirnteil; die Intima der Hirnhautgefäße geringfügig verdickt, die intimalen Elemente angeschwollen; Endothelzellen der kleinen Gefäße des Nervengewebes stark vermehrt; für Paralysis progressiva charakteristische perivasculäre Eisenschollen. *b) Ektodermale Veränderungen:* Diffuser und kleinherdiger Nervenzellausfall in den Fronto-Parietalgegenden; die apolare Glia ist nicht wesentlich vermehrt; in sämtlichen Gegenden sehr viele Stäbchenzellen (ihr Leib ist auch auf Nißlbildern ersichtlich); im Gyrus dentatus und im Subiculum des Ammonshorns einzelne locker aufgebaute, peri-

vasculäre kleine Gliaherde; starke Markfaserlichtung in der Frontoparietalgegend. *Vorübergehende a) mesodermale Veränderungen:* Diffuse, geringfügige Pia-infiltration, im Nervengewebe gleichfalls diffuse, geringfügige perivasculäre Infiltration; infiltrative Elemente: Lymphocyten, Plasmazellen und Wanderzellen; den Capillaren des Nervengewebes entlang Plasmazellvermehrung, um die Gefäße herum häufig einige Fettkörnchen. *b) Ektodermale Veränderungen:* Die Nervenzellen sind stark verändert (fehlende Nüßelstruktur, Zelleib fein durchlöchert, etwas geschwollen, mitunter Zellschatten, homogener Zelleib mit massiver Randfärbung, Kernwandauflösung, wobei nur der Nucleolus als dunkler Punkt sichtbar ist, zerstreut Neuronophagie). Auf *Bielschowsky*-Bildern teils unversehrte fibrilläre Struktur, teils silberkörnige und vakuoläre Nervenzellen; sowohl in den zonalen als auch in den tieferen Schichten knotige oder kugelförmige Markauftreibungen; mit Sudanfärbung enthalten die Nervenzellen sämtlicher Gegenden — mit Ausnahme der Occipitalgegend — wenig feinkörniges Fett; auch in den Gliazellen befindet sich etwas Fett.

Der Fall erwies sich also sowohl klinisch als auch anatomisch als Paralysis progressiva. Im klinischen Krankheitsbild darf man den Umstand nicht unberücksichtigt lassen, daß nach der Malariakur Pyodermie auftrat, die bis zum Tode unregelmäßige Temperatursteigerungen verursachte, ferner daß zur Heilung derselben eine Milchinjektion verabreicht wurde, die mit einem Temperaturanstieg von 40,8° einherging. Auf Grund dieser klinischen Daten lassen sich nämlich die Resultate der anatomischen Untersuchung nicht nur mit der Malariakur allein in Verbindung bringen, sondern es ist auch die nach der Malaria auftretende fieberhafte Erkrankung in Betracht zu ziehen. Da die bleibenden Veränderungen geringfügig (fibröse Hirnhautverdickung) bzw. mittelstark sind (Nervenzellausfall) und auch unter den vorübergehenden Veränderungen die mesodermale Komponente ausgesprochen geringfügig (wenig Infiltration), dagegen die ektodermale Komponente mittelschwer ist, scheint es wahrscheinlich, daß in diesem Fall ein solcher paralytischer Grundprozeß vorliegt, dessen mesodermale Komponente aus leichteren, die ektodermale hingegen aus schwereren Veränderungen besteht. Die Annahme, wonach der geringe Grad der vorübergehenden mesodermalen Veränderungen eventuell durch die Malariabehandlung verursacht wurde, wäre nur unter Berücksichtigung der nach der Malariakur aufgetretenen fieberhaften Erkrankung annehmbar.

Unser letzter Malariafall (F. H., 49jährig, Fall 10) hatte 7 Jahre vor seiner Aufnahme in die Klinik mehrere mit Bewußtseinsverlust einhergehende Anfälle; der klinischen Untersuchung nach sind die körperlichen Symptome für Paralyse kennzeichnend: Pupillen ungleichmäßig, reagieren auf Lichteinfall träge, rechtsseitiger Facialis paretisch, rechter Patellarreflex sowie beiderseitige Achillessehnenreflexe fehlen, Wassermann-, Sachs-Georgi- und Meinicke-Reaktionen im Liquor und Blut positiv. Psychische Symptome: Dementia simplex, keine Krankheitseinsicht. Patient liegt 7 Monate in der Klinik, im ersten Monat Malariakur mit 10 Fieberanfällen; während dieser Zeit hochgradige Unruhe, die nach Abschluß der Kur schwindet. Nach Beendigung der Malariabehandlung Demenz etwas gesteigert, einen Monat später Ictus paralyticus, sodann zunehmende Demenz und Dysarthrie, Halluzinationen, Verfolgungs- und Vergiftungswahnideen, körperlicher

Verfall, die linke untere Extremität wird ödematös, Cystitis, in beiden unteren Lungenlappen Rasselgeräusche, Exitus.

Sektion: Beiderseitige hypostatische Pneumonie; Cystitis purulenta inde pyelonephritis purulenta; Aortitis syphilitica; in der linken Vena iliaca und femoralis roter Thrombus; Gehirn atrophisch, chronische Leptomenigitis. *Histologisch* ergaben sich folgende *bleibende* a) *mesodermale Veränderungen:* Mittelstarke fibröse Hirnhautverdickung (nur in der frontalen Konvexität starke Verdickung); adventitielles Bindegewebe der Hirnhautgefäße mäßig vermehrt; das Endothel der Nervengewebscapillaren geschwollen und vermehrt; Wandelemente der Gefäße hyperplastisch. b) *Ektodermale Veränderungen:* Kleinherdige und diffuse Nervenzelllichtungen; apolare Gliavermehrung in der Frontoparietalgegend; Markfaserlichtung in den super- und interradiären Markfasern, insbesondere in der frontalen Konvexität, daselbst umschriebener herdförmiger Markausfall. *Vorübergehende* a) *mesodermale Veränderungen:* Geringfügige, diffus ausgebreitete Hirnhautinfiltration und gerade solche perivaskuläre Infiltration des Nervengewebes; die bei Paralyse üblichen infiltrativen Elemente, unter denen mitunter auch vakuoläre Plasmazellen vorkommen; um die Gefäße herum geringes feinkörniges Fett. b) *Parenchymatöse Veränderungen:* Aufgetriebene, spongiöse, vakuoläre Nervenzellen; zuweilen schwere Nervenzellerkrankung, häufige „Umklammerung“, Neuronophagie, Zellschatten; in sämtlichen Gegenden Markauftreibungen (kugelförmig, löcherig, vakuolär); die fibrilläre Struktur eines Teiles der Nervenzellen ist unversehrt, im anderen Teil silberkörnige Degeneration; in den Nervenzellen selten geringfügiges Fett.

Der Fall erweist sich also auch auf Grund des anatomischen Bildes als Paralyse. Es ist klinisch von Interesse, daß der Patient ein halbes Jahr nach der Malariabehandlung noch am Leben blieb, während welcher Zeit sein psychischer und somatischer Zustand sich fortwährend verschlimmerte. Der anfangs affektlose, demente Kranke begann zu halluzinieren, es traten Wahnvorstellungen auf, die Demenz nahm zu, Patient verfiel körperlich, sodann trat infolge interkurrenter Erkrankung (Cystitis und Bronchopneumonie) der Tod ein. Vom Gesichtspunkte der Malaria-therapie besteht zwischen den mittelstarken bleibenden Veränderungen und den schweren, doch nicht akuten vorübergehenden ektodermalen Veränderungen (keine Nervenzellverfettung) einerseits und den ausgesprochen geringfügigen, vorübergehenden mesodermalen Erscheinungen, namentlich dem geringen Grad der entzündlichen Infiltrate andererseits ein scharfer Gegensatz. Da solcherart das histologische Gesamtbild für einen schweren paralytischen Grundprozeß spricht, lassen sich die von diesem Bilde abstechenden geringfügigen entzündlichen Veränderungen eventuell mit der vorausgegangenen Malariabehandlung in Zusammenhang bringen. Demzufolge wären also die leichten Entzündungsercheinungen dieses Falles auf die entzündungsvermindernde Wirkung der Malariabehandlung zurückführen, während der schwere Parenchymprozeß als unbeeinflußt zu betrachten ist.

Von den beiden Milchinjektionsfällen stellt der erste (F. B., 47jährig, Fall 11) klinisch Taboparalyse dar (träg reagierende Pupillen, Ataxie, Romberg positiv, fehlende Patellar- und Achillessehnenreflexe, Dysarthrie; psychisch: Expansion, Unruhe, Aggression). Nach 7 Milchinjektionen nahm die Unruhe zu, es traten massenhaft Halluzinationen auf, dann folgte septisches Fieber in Verbindung mit

Decubitus und einen Monat nach der letzten Milchinjektion Exitus. In diesem Falle müssen also die in der letzten Woche vor dem Tod aufgetretenen Temperatursteigerungen (bis 39,2° C) der septischen Erkrankung zugeschrieben werden, d. h. man muß bei der Bewertung des anatomischen Bildes darüber im reinen sein, daß hier die Gesamtwirkung der Milchkur und der darauffolgenden fieberhaften Erkrankung vorliegt.

Sektion: In sämtlichen Lappen der rechten Lunge konfluierende Bronchopneumonie; hämorrhagische, stellenweise diphtherische Cystitis; Arteriosklerose; Aortitis syphilitica; mannshandflächengroßer Decubitus in der Sakralgegend; fettige Degeneration der Herzmuskulatur, der Nieren und Leber; Frontalgryi des Gehirns atrophisch, chronische Leptomeningitis. *Die histologische Untersuchung ergab folgende bleibende a) mesodermale Veränderungen:* Starke fibröse Piaverdickung, besonders in der Frontalgegend; das adventitielle Bindegewebe der Hirnhaut und Nervengewebsgefäße vermehrt, stellenweise hyalinös degeneriert, mitunter Intimawucherung. *b) Ektodermale Veränderungen:* Diffuse Nervenzelllichtung in der Frontoparietalgegend; Gliavermehrung, insbesondere im Stratum moleculare, Stäbchenzellen vermehrt; Markfasern gelichtet bzw. fehlen vollständig (super-, interradiäre und radiäre Faserung). *Vorübergehende a) mesodermale Veränderungen:* Diffus ausgebreitete geringfügige Piainfiltation, auch die perivascularären Infiltrate des Nervengewebes sind geringfügig; infiltrative Elemente hauptsächlich Lymphocyten, Wanderzellen, wenige Plasmazellen, zerstreut capillare Plasmazellinfiltration. *b) Ektodermale Veränderungen:* Nißlstruktur der Nervenzellen körnig zerfallen, häufige Achsenverbiegungen, vakuoläre Nervenzellen, Zellschatten, ausge dehnte, nicht hochgradige fettige Degeneration der Nervenzellen; fenestrierte Aufblähung der Markfasern; Hypertrophie und verschiedenartige Degenerationen der Mikroglia (auf *Hortega*-Bildern). Mit Markfärbung in den hinteren Rückenmarksträngen Markfaserlichtung; Fettfärbung daselbst negativ.

Demnach wird die klinische Diagnose durch die histologische Untersuchung in jeder Beziehung bekräftigt. Zur Beurteilung des Grundprozesses dienen als Anleitung die schweren bleibenden und die gleichfalls schweren parenchymatösen vorübergehenden Veränderungen. Dagegen sticht vom anatomischen Bild der geringe Grad der vorübergehenden mesodermalen Veränderungen dermaßen ab, daß man auch in diesem Fall an die etwaige entzündungsvermindernde Wirkung der angewandten Milchbehandlung (bzw. der Milchkur und der darauffolgenden fieberhaften Erkrankung) denken muß. In diesem Fall fanden wir also in Übereinstimmung mit dem schweren klinischen Krankheitsbild einen schweren paralytischen Grundprozeß; zur Erklärung der vom gesamten Krankheitsbild abstechenden *sehr leichten Entzündungserscheinungen* supponieren wir die Wirkung der Fieberbehandlung (und der spontanen Fieberanfälle).

Im zweiten mit Milch behandelten Fall (*K. L.*, 50jährig, Fall 12) bestand 1 Jahr vor der klinischen Aufnahme Ictus paralyticus. Klinisch schwere Paralyse (neben ausgesprochenen körperlichen Symptomen Demenz, Kritiklosigkeit). In der Klinik werden 10 Milchinjektionen gegeben; während dieser Zeit ist Patient unruhig, reizbar, die Dysarthrie nimmt zu, später wird seine Rede vollständig unverständlich. Somnolenz und 7 Monate nach den Milchinjektionen Exitus.

Sektion (nur das Gehirn wurde seziiert): Fibröse Leptomeningitis, atrophische Gryi und klaffende Furchen, insbesondere in der Frontalgegend. *Histologisch waren folgende bleibende a) mesodermale Veränderungen zu beobachten:* Mittelstarke

bzw. geringfügige fibröse Piaverdickung, adventitielles Bindegewebe der Hirnhautgefäße etwas vermehrt und hyalinös degeneriert; für Paralyse charakteristische perivaskuläre Eisenablagerungen. *b) Ektodermale Veränderungen:* Diffuser und kleinherdiger Nervenzellausfall in der Frontoparietalgegend; in der Pyramidal-schicht der linken Temporalgegend schichtenförmiger Nervenzellausfall; diffuse Markfaserlichtung in den Fronto-Zentro-Parietalgegenden, in der linken Temporalgegend ist an Stelle der Lamina supracriata und dysfibrosa eine spongiöse Struktur zu sehen; Makro- und Mikrogliavermehrung (zuweilen in der ganzen Breite der molekularen Schicht eine große Menge von großen, runden, hellen oder kleineren dunklen, unregelmäßig geformten Gliakerne; zahlreiche lange Stäbchenkerne). *Vorübergehende a) mesodermale Veränderungen:* Diffus ausgedehnte, geringfügige Piafiltration, infiltrative Elemente: Plasmazellen, Lymphocyten, in geringer Anzahl Wanderzellen; in sämtlichen Gegenden des Nervengewebes geringfügige perivaskuläre Infiltration (maximal einreihig); den Capillaren entlang sehr oft große, typische Plasmazellen; sowohl in den Plasmazellen des Nervengewebes als auch in denen der Hirnhäute mitunter feine Vakuolen; um die Gefäße herum ziemlich viel Fett, das meiste in der Temporalgegend. *b) Ektodermale Veränderungen:* In den Nervenzellen ist die Nisslsubstanz körnig zerfallen, der Zelleib etwas geschwollen, vakuolisiert; Zellschatten, zuweilen einzelne Neuronophagien; in den tieferen Rindenschichten der linken Temporalgegend und in der weißen Substanz opake, monströse Gliazellen; daselbst verschiedenartig degenerierende Achsenzylinder und zahlreiche Markauftreibungen; die intracelluläre fibrilläre Struktur der Nervenzellen ist zum Teil körnig zerfallen; in sämtlichen Gegenden Markauftreibung und -zerfall; in den vorderen Gehirnteilen schwere, in den hinteren geringfügigere Nervenzellverfettung, von den Gliazellen enthalten besonders die Randelemente viele Fettkörnchen.

Die klinische Diagnose ist also auch in diesem Fall durch die histologische Untersuchung bekräftigt worden. In Anbetracht der starken parenchymatösen und der mittelstarken bleibenden mesodermalen Veränderungen stechen die geringfügigen Entzündungserscheinungen auch in diesem Falle vom anatomischen Gesamtbild ab. Rechnet man noch die ständige Verschlimmerung des klinischen Krankheitsbildes (steigende Reizbarkeit, in den letzten Wochen völlig unverständliche Rede) hinzu, die mit den schweren ektodermalen Veränderungen (schichtenförmiger Nervenzellausfall und spongiöse Struktur der linken Temporalgegend) gut übereinstimmt, so ist entweder anzunehmen, daß es sich hier um einen eigentümlichen paralytischen Grundprozeß handelt, der neben geringfügigen Entzündungserscheinungen sehr schwere bleibende und vorübergehende Erscheinungen herbeiführt, oder daß die Milchbehandlung auch in diesem Fall eine etwaige entzündungsvermindernde Wirkung ausgeübt hat.

Bei Übersicht der histologischen Befunde unserer Fälle erhebt sich die Frage: Ist in diesen irgendein Stützpunkt zu finden zur Annahme der von *Sträußler* und *Koskinas* inaugurierten „Heilentzündung“, der Veränderung des Entzündungscharakters oder der Verschiebung des Prozesses nach der spezifischen gutartigen Richtung hin? Die *Heilentzündung* wird von den genannten Forschern bekanntlich als die erste

Phase der Malariawirkung betrachtet und ihre Entwicklung bereits nach einigen Malariafieberanfällen erwartet. Zur Erörterung der Frage können wir streng genommen 7 Fälle unseres Untersuchungsmaterials heranziehen, bei denen nämlich wegen der zwischen dem letzten Fieberanfall und dem Tod vergangenen kurzen Zeit (maximal 10 Tage) die Erwägung ausgeschlossen werden kann, daß die Heilentzündung etwa vorhanden gewesen wäre, sich jedoch in der Zwischenzeit zurückgebildet hätte. Unter den 7 Fällen waren die Entzündungserscheinungen 4mal (in den Fällen 1, 3, 4 und 7) stark ausgesprochen, in 3 Fällen wanderten die Plasmazellen aus den stark infiltrierten Gefäßen auch ins Nervengewebe aus. Da indes in diesen 4 Fällen sowohl die bleibenden meso- und ektodermalen Veränderungen (starke fibröse Piaverdickung, Gefäßwandvermehrung, Nervenzellausfall usw.) als auch die vorübergehenden parenchymatösen Veränderungen (Nervenzellverfettung, Markzerfall: siehe die Abb. 5 und 8) sehr schwer waren, mußten wir also auf dieser Grundlage in sämtlichen Fällen den paralytischen Grundprozeß selbst für schwer halten. Unter solchen Umständen läßt sich die Schwere der vorübergehenden mesodermalen Veränderungen (namentlich der Entzündungserscheinungen) ins anatomische Gesamtbild harmonisch einfügen, um so mehr, als der Grad der Veränderungen in keinem Fall die Grenze überschreitet, innerhalb welcher Variationen des paralytischen histologischen Bildes vorzukommen pflegen. In diesen 4 Fällen ist also der Entzündungsvorgang zweifellos als stark zu betrachten, doch liegt in Anbetracht des schweren Grundprozesses kein Grund vor, die starke Entzündung mit der Malariabehandlung in Verbindung zu bringen. Von den anatomischen Veränderungen weisen besonders die sehr schweren bleibenden Veränderungen auf diesen Umstand hin, da bei diesen von einer etwaigen Malariawirkung keine Rede sein kann, so daß diese Veränderungen den Charakter des paralytischen Prozesses klar widerspiegeln. Doch zeugen unseres Erachtens auch die vorübergehenden Parenchymveränderungen davon, denn auch diese sind viel schwerer (siehe die den Markzerfall darstellende Abb. 5), als daß eine etwaige Malariawirkung in Betracht kommen könnte. Außerdem ist in einem unserer Fälle (7) auch in Betracht zu ziehen, daß der Patient im ganzen einen einzigen Malariafieberanfall überstanden hat, so daß ein Zusammenhang zwischen den starken Entzündungserscheinungen und der Malariabehandlung schon aus diesem Grunde zu verwerfen ist. Die starken Entzündungserscheinungen lassen sich also in 4 Fällen widerspruchslös mit dem schweren paralytischen Grundprozeß in Verbindung bringen. Bezüglich der 3 Fälle (2, 5, 6), in denen der Entzündungsvorgang entschieden als geringfügig betrachtet werden konnte, können wir vor allem feststellen, daß der eine Patient am Tage nach dem 2. Fieberanfall, der zweite 1 Woche nach dem 12. Fieberanfall und der dritte 9 Tage nach dem 7. Fieberanfall gestorben war. Die Verwertbarkeit des ersten Falles (2)

wird dadurch erschwert, daß er sich anatomisch nicht als Paralyse, sondern als eineluetische Erkrankung der kleinen Hirngefäße erwies. Nachdem jedoch geringe Infiltrationserscheinungen auch in diesem Fall zu beobachten waren (hauptsächlich in den weichen Hirnhäuten), die übrigens bei dieser Krankheitsform nicht zu den Seltenheiten gehören (*Jakob*), können wir feststellen, daß wir in einem Falle vonluetischer Erkrankung der kleinen Hirngefäße trotz der Malariabehandlung die geringfügigen Entzündungserscheinungen nicht vermehrt fanden. Die anatomischen Veränderungen der beiden anderen Fälle (5, 6) gleichen einander so stark, daß wir sie gemeinsam behandeln können. Diese Fälle sind deshalb bemerkenswert, weil ihre bleibenden und vorübergehenden Veränderungen gleicherweise für einen sehr schweren paralytischen Grundprozeß sprechen, während ihre Entzündungserscheinungen sowohl in den weichen Hirnhäuten als auch im Nervengewebe auffallend geringfügig sind. In diesen Fällen kann also nicht nur von keiner Entzündungssteigerung oder „Heilentzündung“ gesprochen werden, sondern der Entzündungsvorgang ist sogar so geringfügig, daß er gegen das im übrigen sehr schwere meso- und ektodermale Veränderungen aufweisende anatomische Bild gleichsam absticht. Dieser Umstand könnte natürlich die Möglichkeit dessen zulassen, daß der Widerspruch eventuell gerade mit der Malariabehandlung in Verbindung zu bringen ist; dies steht jedoch einesteils mit der Lehre der Heilentzündung in diametralem Widerspruch, andernteils wird es unter Verwendung unseres gesamten Untersuchungsmaterials den Gegenstand einer weiteren Erörterung bilden.

Aus unserem Untersuchungsmaterial ergibt sich also, daß zur Annahme der „Heilentzündung“ kein Stützpunkt vorliegt; in 2 Fällen, in denen auf Grund der Zahl der Anfälle, ferner der bis zum Tod verstrichenen kurzen Zeit sowie der schweren anatomischen Veränderungen eine starke Entzündung zu erwarten gewesen wäre, lag nicht nur keine Steigerung, sondern im Gegenteil eine ausgesprochene Verminderung des Entzündungsvorgangs vor.

Bezüglich der *Veränderung des Entzündungscharakters* und der Verschiebung der Entzündung nach der gutartigen Richtung hin lassen sich unsere sämtlichen Malariafälle verwenden, denn bei der Erörterung dieser Fragen ist die zwischen dem letzten Fieberanfall und dem Tod vergangene Zeitdauer von keiner größeren Bedeutung. Auf Grund unserer 9 mit Malaria behandelten Paralysefälle stellen wir vor allem fest, daß die Zusammensetzung der entzündlichen Infiltrate vom gewohnten Bild der paralytischen Infiltrate in keinem Falle abwich. Die infiltrativen Elemente sind Lymphocyten, Plasmazellen und in geringerer Anzahl Wanderzellen, deren lokale Verteilung innerhalb weiter Grenzen schwankt, doch läßt sich in keinem Falle ein ausgesprochenes Übergewicht der Lymphocyten feststellen. In einem Falle (6) bildeten zwar die Lymphocyten

um einzelne Gefäße herum und in der Tiefe der Furchen größere Ansammlungen und die Zahl der Plasmazellen schien etwas vermindert, doch halten wir diesen Befund nicht für bedeutsam, da einesteils eine derartige Schwankung die gewohnten Variationsgrenzen nicht überschreitet und andernteils diese Beobachtung nur einen einzigen Fall unseres Untersuchungsmaterials betrifft. In unseren Fällen war jedoch nicht nur das Vorherrschen der lymphocytären Elemente nicht zu beobachten, sondern es war sogar in 4 Fällen (1, 3, 4, 7), in denen sich der Entzündungsvorgang als viel stärker erwies als in den übrigen Fällen, eine sehr große Zahl der Plasmazellen und in 3 Fällen (3, 4, 7) auch ihre Auswanderung ins Nervengewebe zu sehen. *Unsere Fälle bekräftigen also die Charakterveränderung des Entzündungsprozesses nicht*, insofern das massenhafte Vorhandensein der Plasmazellen in keinem Falle fehlte und in einigen Fällen das Übergewicht, ja selbst die Auswanderung der Plasmazellen ins Nervengewebe festgestellt werden konnte.

Bezüglich der *Verschiebung des Entzündungsprozesses nach der spezifischen gutartigen Richtung hin*, können wir behaupten, daß miliare Gummen oder gummöse Gebilde in keinem unserer Fälle zu beobachten waren; in einem Falle (3) bestand ein an einer Stelle des Ammonshorns vorgefundenes, locker aufgebautes Herdchen aus einigen Plasmazellen, Lymphocyten, Gliazellen und degenerierenden Nervenzellen (siehe Abb. 4), es erwies sich also als ein nicht organisierter Granulationsherd. Ein ähnliches Gebilde haben wir in einem Falle unserer vorausgegangenen Arbeit gleichfalls beschrieben und gleichzeitig hervorgehoben, daß wir weder darin noch in den bei Paralysis progressiva häufigen sog. „gummösen Gefäßwandveränderungen“ eine spezifische Erscheinung erblicken. Wenn wir in Betracht ziehen, daß die Herdbildung nur in einer Gegend eines einzigen Falles zu finden war, können wir dem Befund keine besondere Wichtigkeit beimessen. Demnach war also in unseren Fällen die Verschiebung der Entzündung nach der gutartigen Richtung hin nicht zu beobachten, insofern weder das Übergewicht der Lymphocyten noch die Bildung von miliaren Gummen festgestellt werden konnte.

Auf Grund unserer bisherigen Resultate können wir sagen, daß unser Untersuchungsmaterial weder die Lehre der „Heilentzündung“ noch die Veränderung des Entzündungscharakters und dessen Verschiebung nach der gutartigen Richtung hin zu bekräftigen scheint.

Auch im Anschluß an 6 mit Malaria behandelte Fälle unserer vorausgegangenen Mitteilung sind wir zu demselben Ergebnis gelangt, so daß unser neues Material zur Bekräftigung unserer damaligen Resultate dient. Im Gegensatz zu unseren Feststellungen pflichten einzelne Forscher in der neueren Literatur der Theorie von *Sträußler* und *Koskinas* bei. So fand *Adelheim* um die Hirngefäße herum gewaltige lymphocytäre, in einem Falle reichliche leukocytäre Infiltration; er betrachtet die Annahme der „Heilentzündung“ und „Umstimmung“ auf Grund des

besonders akuten entzündlichen Rindenprozesses der während der Malaria-behandlung Verstorbenen als erwiesen. Nach *Gurevitch* entspricht die Wirkung der Malariawirkung im wesentlichen der Auffassung von *Sträußler* und *Koskinas*: der Grundprozeß nimmt zuerst quantitativ zu, worauf sich die Infiltration qualitativ verändert (Vorherrschen der Lymphocyten), sodann folgt die Remission und das anatomische Bild nähert sich der stationären Paralysis progressiva an. *Schusterowna* beobachtete in 3 innerhalb 6 Wochen verstorbenen, mit Malaria behandelten Paralysefällen die Exazerbation der Entzündung und das Übergewicht der Lymphocyten.

Im Gegensatz zu den vorerwähnten Autoren will ich darauf aufmerksam machen, daß von einer infolge der Malariainpfung entstandenen Exazerbation des Entzündungsvorganges nur dann gesprochen werden kann, wenn sich die Möglichkeit ausschließen läßt, daß die Exazerbation mit dem paralytischen Grundprozeß in Verbindung steht. Die Beurteilung dessen kann nur unter Berücksichtigung der Gesamtheit der anatomischen Daten erfolgen, mit deren Hilfe vor allem der Charakter des Grundprozesses geklärt werden muß. Die Klärung des Charakters des Grundprozesses muß also der Bewertung der einzelnen Fälle vom Gesichtspunkte der Malariabehandlung stets vorausgehen, denn nur in dieser Weise kann man von solchen Daten Besitz ergreifen, mit deren Hilfe sich bei der Erwägung der Malariawirkung grobe Irrtümer vermeiden lassen. Aus diesem Grunde teilten wir in unseren Fällen die bleibenden und vorübergehenden anatomischen Veränderungen in besondere Gruppen ein und versuchten durch den Vergleich derselben den Grundprozeß zu klären. Unserer Meinung nach ist dieses sorgsame Verfahren einesteils deshalb berechtigt, weil dadurch die Einseitigkeit vermieden wird, die sich aus der von den übrigen anatomischen Veränderungen unabhängigen Beurteilung des Entzündungsvorganges ergeben kann, andernteils wird auf diesem Wege der Charakter des paralytischen Grundprozesses aus dem anatomischen Bild selbst konstruiert, wobei die mehrere Fehlerquellen enthaltenden klinischen Daten nur als Ergänzung dienen. Die konsequente Klärung des Grundprozesses vermag viele Irrtümer der Literatur auszuschalten. So weisen z. B. die minimalen bleibenden Veränderungen der sog. gut remittierten Fälle (fehlender Nervenzellausfall usw.) darauf hin, daß in diesen Fällen *der paralytische Grundprozeß selbst sehr mild war; somit stellen die zu gleicher Zeit vorgefundenen minimalen entzündlichen Veränderungen nicht die Wirkung der Malaria-behandlung vor, sondern sie müssen mit dem Grundprozeß in Zusammenhang gebracht werden.* Als solche sind ferner auch diejenigen „starke“ Entzündungserscheinungen aufweisenden Fälle zu betrachten, bei denen sich der Grundprozeß selbst — unter Verwendung der erwähnten Daten — als sehr schwer erweist, so daß bei diesen von keiner unter Malariaeinwirkung entstehenden „Aufflackerung“ der Entzündung, sondern von

ihrer mit dem Grundprozeß verbundenen Schwere gesprochen werden muß. Ziehen wir die Gesamtheit des paralytischen Grundprozesses auch bei den Fragen des Übergewichts der Lymphocyten und der Umstimmung in Betracht, so müssen wir darauf verweisen, daß die infiltrativen Elemente der Paralysis progressiva in einer regionär und örtlich verschiedenen Vermischung von Lymphocyten und Plasmazellen bestehen, und daß *die lokale Aufhäufung der Lymphocyten um einzelne Gefäße herum oder in der Tiefe der Furchen nicht hinreicht, um daraus auf ihr Übergewicht im anatomischen Gesamtbild schließen zu können*. Die in unserer früheren Arbeit angeführte Beobachtung, wonach wir nämlich in einem mit *Milch* behandelten Fall das Übergewicht der Lymphocyten ersahen, können wir auf Grund unseres gegenwärtigen Materials dahin ergänzen, daß in einem Malariafall (6) sowie in einem Milchfall (11) gleichfalls ein gewisses lymphocytäres Übergewicht festgestellt werden konnte. In Anbetracht dessen, daß eine derartige Schwankung zwischen dem Mengenverhältnis der beiden Zellarten auch in unbehandelten Paralysefällen vorkommt, da wir dies ferner unter 23 Fällen (unsere erste Arbeit umfaßt 11, die vorliegende 12 Fälle) im ganzen in 1 Malariafall und in 2 Milchfällen beobachteten, können wir das Übergewicht der Lymphocyten und die „Umstimmung“ für keine erwiesene Annahme halten.

Wenn wir uns nun die Theorie von *Sträußler-Koskinas* auf Grund unserer Untersuchungen nicht aneignen können, so fragt es sich, ob wir über Daten verfügen, die einer anderen Auffassung mehr Wahrscheinlichkeit verleihen könnten. In unserer früheren Arbeit sind wir zum Schluß gelangt, daß die Wirkungsweise der Malariabehandlung im wesentlichen in einer Entzündungsverminderung besteht, die ohne vorausgegangene Entzündungssteigerung infolge des Zerfalls der infiltrativen Elemente zustande kommt, ferner daß „die Malariabehandlung nicht auf den gesamten Prozeß, sondern hauptsächlich auf dessen mesodermale Komponente eine mildernde Wirkung ausübt“. Unsere diesbezüglichen Feststellungen beruhten auf der histologischen Untersuchung von 5 Fällen, in denen dem rapiden klinischen Verlauf ein sehr geringfügiger Entzündungsprozeß gegenüberstand, „während im Parenchym ein ausgesprochen schwerer, ja sogar teilweise akuter Prozeß zu finden war“. Es erhebt sich die Frage, ob diese Feststellungen durch unser neueres Untersuchungsmaterial bekräftigt werden, d. h. ob wir auch darunter zwischen den entzündlichen und parenchymatösen Komponenten einen solchen Gegensatz finden, der einer weiteren Erklärung bedarf.

In der Vorgeschichte des ersten hierher gehörigen Falles (5) kommt Ictus paralyticus vor; in dem sehr schweren Krankheitsbild zeigte sich während der Malariabehandlung eine ständige Verschlimmerung (große Unruhe, Halluzinationen) und auch die Dysarthrie des Patienten nahm

zu. In Übereinstimmung mit dem klinischen Krankheitsbild ergab die anatomische Untersuchung einen sehr schweren, zum Teil subakuten paralytischen Grundprozeß, von dem der geringe Grad des Entzündungsvorganges auffallend abstach. Im folgenden Fall (6) bot die seit 5 Jahren bestehende Paralyse ein sehr schweres Krankheitsbild dar, sodann wurde der Patient während der Malariabehandlung auch körperlich stark geschwächt; anatomisch bestand ein ausgesprochener Gegensatz zwischen den geringfügigen entzündlichen und den schweren, subakuten parenchymatösen Veränderungen. Da die Schwere des Grundprozesses auch hier festgestellt werden kann, stimmt auch in diesem Fall nur der geringe Grad der infiltrativen Erscheinungen mit der Gesamtheit des klinisch-anatomischen Bildes nicht überein. In unserem dritten hierher gehörigen Fall (8) war dem sehr schweren, anfangs expansiven, sodann depressiven, während der Malariabehandlung sich verschlimmernden Krankheitsbild entsprechend (zunehmende Unruhe) ein schwerer paralytischer Grundprozeß mit einer besonders schweren parenchymatösen Komponente zu beobachten (s. Abb. 9 und 10). Der geringe Grad des infiltrativen Vorganges sticht vom anatomischen Gesamtbild auch in diesem Falle ab. Im vierten Fall (9) war ein schweres depressives Krankheitsbild zu beobachten (Demenz, fehlende Krankheitseinsicht, hypochondrische Wahnideen), das sich während der Malariakur allmählich verschlimmerte (Unruhe); anatomisch zeigte die mesodermale Komponente des Grundprozesses leichtere, seine ektodermale Komponente dagegen schwere Veränderungen, obwohl der Gegensatz zwischen beiden nicht so scharf ist wie in den vorher besprochenen Fällen. In diesem Fall bedeutet es ferner eine gewisse Komplikation, daß nach der Malariabehandlung eine fieberhafte Krankheit, namentlich Pyodermie aufgetreten war, was bei der Bewertung des Falles gleichfalls in Betracht kommt. Das klinische Krankheitsbild des fünften Falles (10) war ebenfalls sehr schwer und wurde nach der Malariabehandlung noch schwerer (Ictus paralyticus, zunehmende Demenz, Halluzinationen usw.). Da auch das anatomische Krankheitsbild von einem schweren paralytischen Grundprozeß zeugt, läßt sich zwischen der Schwere des klinisch-anatomischen Bildes und der Geringfügigkeit der entzündlichen Veränderungen ein scharfer Gegensatz feststellen. Außerdem war dieser Gegensatz auch in zwei unserer Milchfälle (11 und 12) zu finden, zwischen denen nur der Unterschied bestand, daß im ersteren Fall nach der Milchinjektion septisches Fieber auftrat (ausgedehnter Decubitus), das natürlich zur etwaigen Wirkung der Milchinjektionsbehandlung hinzugerechnet werden muß. Dasselbe gilt von unserem früher besprochenen vierten Fall, bei dem, wie erwähnt, nach der Malariabehandlung Pyodermie auftrat, die eine Maximaltemperatur von 38,9° zur Folge hatte. Bei der Untersuchung des Wirkungsmechanismus halten wir diese beiden Fälle trotz der interkurrenten fieberhaften Erkrankung für verwertbar, denn das

„Wirkungsprinzip“ der fiebererregenden Therapie kommt unseres Erachtens — wie wir es in unserer vorausgegangenen Arbeit hervorgehoben haben — in der mit Fieber einhergehenden Reaktion des Organismus zum Ausdruck; somit müssen wir in den besprochenen Fällen nur darauf achten, daß in der Erzeugung der beobachteten Veränderungen nicht nur den Malaria- bzw. Milchbehandlungen, sondern gleichzeitig auch den fieberhaften Erkrankungen eine Rolle zugeschrieben werde.

Bei der Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse unserer 5 Malaria- und 2 Milchfälle können wir behaupten, daß der geringe Grad der Entzündungserscheinungen von dem sehr schweren klinischen und anatomischen Bild in sämtlichen Fällen dermaßen absticht und einen so scharfen Gegensatz zu den schweren, meistens subakuten Parenchymveränderungen bildet, daß dessen Erklärung als unumgänglich notwendig erscheint. Solcherart wird also die Zahl der mit Fiebertherapie behandelten Fälle, in denen zwischen dem mesodermalen und parenchymatösen Prozeß ein sehr scharfer Gegensatz festgestellt werden kann, durch unser neues Material um 7 Fälle vermehrt. Bei unserem neueren Material sind wir jedoch auf Grund einer feineren Analyse und Einteilung zum Ergebnis gelangt, daß sich der angeführte Gegensatz nicht auf sämtliche Faktoren des mesodermalen Vorganges, sondern einzig und allein nur auf den Entzündungsprozeß bezieht, während z. B. die andere Gruppe der mesodermalen Erscheinungen (fibröse Hirnhautverdickung usw.) sich in allen Fällen gleichfalls schwer erwies. *In dieser Weise war also in unseren Fällen nicht zwischen den meso- und ektodermalen Veränderungen untereinander, sondern zwischen den infiltrativen Erscheinungen und dem anatomischen Gesamtbild ein Gegensatz feststellbar.* Diese Feststellung ist aus dem Grunde wichtig, weil sich dadurch der Entzündungsprozeß vom anatomischen Gesamtbild noch mehr abhebt als wenn nur sein Gegensatz im Verhältnis zum Parenchymprozeß hervorgehoben wird; *unser neues Material bringt also den Umstand noch viel schärfer zum Ausdruck, daß im anatomischen Bild ein Gegensatz vorliegt, der einer weiteren Erklärung bedarf.*

Der Gegensatz ließe sich auch damit erklären, daß die Fälle in spontane Remission gelangt sind; somit wäre der geringe Grad der entzündlichen Erscheinungen auf diesen Umstand zurückzuführen. In Anbetracht dessen, daß sich der paralytische Grundprozeß in sämtlichen angeführten Fällen als schwer, ja selbst als subakut erwiesen hatte, läßt sich jedoch die Annahme der Remission mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen. Es wäre eine andere Möglichkeit, daß es sich im Hinblick auf die gegenseitige Unabhängigkeit zwischen den paralytischen und den meso- und ektodermalen Veränderungen (*Nißl-Alzheimer*) um eine solche Eigenart der paralytischen Prozesse handelte, bei der die mesodermalen Veränderungen leicht, die ektodermalen dagegen schwer sind. Dagegen spricht bis zu einem gewissen Grade der Umstand, daß in unseren Fällen

die eine, namentlich die bleibende Gruppe der mesodermalen Veränderungen gleichfalls schwer war, weswegen der paralytische Grundprozeß selbst für schwer gehalten werden mußte. Demgegenüber könnte man zwar noch immer vorbringen, daß die starke fibröse Hirnhautverdickung nicht notwendigerweise mit starken Infiltrationen einhergehen muß, d. h. daß in dem abweichenden Intensitätsgrad der beiden Veränderungen eigentlich eine Eigentümlichkeit des paralytischen Grundprozesses zum Ausdruck kommt. Diese Einwendung läßt sich streng genommen nicht widerlegen, doch in Anbetracht dessen, daß es sich um keinen zufälligen Befund, sondern um 7 bzw. die 5 Fälle unserer vorausgegangenen Arbeit mitgerechnet insgesamt um 12 Fälle handelt, die übereinstimmend dasselbe Bild zeigten, ferner da sämtliche vorübergehenden Parenchymveränderungen auf einen sehr schweren ektodermalen Prozeß hinwiesen und schließlich mit Rücksicht darauf, daß alle Fälle mit Fiebertherapie behandelt wurden, können wir auf Grund all dessen *mit großer Wahrscheinlichkeit behaupten, daß die auffallende Geringfügigkeit der sich vom anatomischen (und klinischen) Gesamtbild abhebenden infiltrativen Erscheinungen auf die angewandte Fiebertherapie (Malaria- bzw. Milchkur) zurückzuführen ist.*

Die Frage, auf welche Art diese Behandlungen die Verminderung der Infiltration herbeiführen wird, wird durch den Umstand beleuchtet, daß in unseren behandelten Fällen sehr häufig verschiedene Degenerationsformen der infiltrativen Elemente vorkommen, die offenbar zur zahlenmäßigen Verminderung der infiltrativen Elemente führen. Dafür spricht auch unsere Beobachtung, wonach in den stark entzündlichen Fällen (1, 3, 4, 7) die regressiven Zellformen häufiger zu finden waren, zum Zeichen, daß in diesen derjenige regressive Prozeß noch intensiver vorhanden war, dessen Endstadien durch die übrigen 7 Fälle unseres Untersuchungsmaterials dargestellt werden, in welchen nämlich geringfügige Entzündungserscheinungen beobachtet werden konnten. Für die obige Art der Entzündungsverminderung haben wir auch in unserer früheren Arbeit Stellung genommen, in der wir den Kernzerfall der Lymphocyten und die vakuoläre Degeneration der Plasmazellen beschrieben haben. Dasselbst haben wir auch den Umstand angeführt, daß die zerfallenden Elemente teils durch den beschleunigten Lymphstrom, teils durch die in unseren Fällen oft beobachtete Phagocytose weiterbefördert werden, wobei wir auch darauf verwiesen haben, daß auf diese Art der Entzündungsverminderung bereits *Spielmeyer* aufmerksam gemacht hat. Unsere neueren Untersuchungsergebnisse stimmen also mit unseren früheren Feststellungen auch in dieser Hinsicht überein.

Es ist eine weitere Frage, wie viele Fieberanfälle zum Zustandekommen der Wirkung erforderlich sind. Diese Frage können wir wegen der geringeren Zahl unserer Fälle nicht entschieden beantworten; soviel ist aber sicher, daß in unseren diesbezüglichen 7 Fällen eine größere

Anzahl der durch Malaria und Milch verursachten Fieberanfälle zu verzeichnen ist: in 1 Fall 12, in 3 Fällen 10, zweimal 7 und bloß in 1 Fall (8) 2 Fieberanfälle. Im letztgenannten Fall kamen bis zum Todeseintritt mehrere unregelmäßige, 38—39gradige Temperaturen, ja unmittelbar vor dem Tode sogar eine Temperatursteigerung von 40,6° C vor, so daß vom Gesichtspunkte der Fiebertherapie auch dieser Fall als ein Fall mit mehreren Fieberanfällen angesehen werden kann.

Dem von uns nun erörterten Wirkungsmechanismus widerspricht die Theorie von *Brütsch*, wonach bei Malariabehandlungen das Verschwinden der Infiltrate darin besteht, daß die infiltrativen Elemente, namentlich die Plasmazellen, während der Fieberanfälle ins Lumen der Gefäße hineinwandern. Zum Beweis seiner Behauptung führt er an, daß er in den sehr stark erweiterten Gefäßen Monocytenansammlung und Plasmazellen fand, welche letztere sich seiner Meinung nach auch an der Phagocytose der Malariaplasmodien beteiligen.

In einem der während der Malariafieberanfälle verstorbenen Fälle unseres Untersuchungsmateriales waren keine Spuren der von *Brütsch* hervorgehobenen Erscheinungen zu finden; dieser negative Befund ist um so eher von Bedeutung, als auch *Brütsch* auf Grund der Untersuchung eines *einigen Falles* seine Schlüsse gezogen hat. Von unseren übrigen Fällen heben wir den Malariafall Nr. 9 hervor, in dem zwar in einem Hirnhautgefäß der temporalen Gegend eine Anhäufung von weißen Blutzellen vorlag (diese bestand zum überwiegenden Teil aus Leukocyten, wenigen Lymphocyten und mononucleären Wanderzellen), doch starb dieser Fall einen Monat nach dem 10. Malariafieberfall, so daß in diesem Fall von einer Einwanderung der infiltrativen Elemente (insbesondere der Plasmazellen) *während des Fieberanfalles* keine Rede sein kann; überdies war es infolge der qualitativen Zusammensetzung in der Anhäufung der weißen Blutzellen sehr wahrscheinlich, daß es sich dabei einfach um eine durch kadaveröse Blutsenkung verursachte Veränderung handelte. Im Fall 7 waren im Lumen der Hirnhautgefäße gleichfalls Leukocyten zu finden, doch nicht mehr als bei kadaveröser Blutsenkung im allgemeinen vorkommen. Schließlich sahen wir in unserem Malariafall Nr. 6 in einigen Hirnhautgefäßen neben den roten Blutkörperchen ziemlich viele weiße Blutzellen, die etwa in 97% aus Leukocyten, in 2% aus Polyblasten und in 1% aus mononucleären Wanderzellen bestanden; im Ammonshorn desselben Falles waren ferner mehrere kleine Gefäße gedrängt voll mit Leukocyten. Da jedoch auch dieser Fall 9 Tage nach dem 7. Malariafieberanfall starb, wäre er zum Beweis der Zellauswanderung während des Fieberanfalls schon aus diesem Grunde nicht geeignet, ganz abgesehen davon, daß gleich den früheren Fällen auch in diesem Falle keine durch die Gefäßwände hindurchwandernden Elemente zu beobachten waren. Nachdem wir nun im Innern der Gefäßlichtungen in keinem der angeführten Fälle Plasmazellen fanden,

da ferner die Zusammenballung der weißen Blutkörperchen in den Gefäßen auch bei kadaveröser Blutsenkung vorkommt und wir in einem weder mit Malaria noch mit Milch behandelten Fall (*I. D.*, 66jährig, klinisch und anatomisch unzweifelhaft Paralysis progressiva) mehrere Hirnhautgefäße mit Leukocyten und mononucleären Elementen fast vollständig ausgefüllt fanden, ist die Theorie von *Brütsch* auf Grund all dieser Umstände als eine willkürliche und eine genügende histologische Grundlage entbehrende Annahme zu betrachten.

Aus der von uns angeführten Wirkungsweise der Fieberbehandlungen ergibt sich, daß die erwähnten Behandlungen den Grundprozeß selbst nicht wesentlich beeinflussen, denn sie können nur auf einen Teil desselben, namentlich auf die entzündlichen Veränderungen eine Wirkung ausüben. Auf diese Art muß also der Parenchymprozeß auf seinem Weg unaufhaltsam fortschreiten, was durch die sehr schweren, zum Teil subakuten Parenchymveränderungen unserer Fälle tatsächlich erwiesen wird. Es ist natürlich auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß der Parenchymprozeß nicht in jedem Fall für so schwer befunden wird wie in unseren besprochenen Fällen. Solche Fälle werden sich auch zur Erkennung des Gegensatzes zwischen den infiltrativen Erscheinungen und dem anatomischen Gesamtbild weniger eignen, gerade weil der Gegensatz nicht so augenfällig sein wird wie in unseren hierhergehörigen Fällen. Das Vorhandensein solcher Fälle supponieren wir deswegen, weil es vom Gesichtspunkte der Schwere des Grundprozesses sehr große Variationsmöglichkeiten gibt; somit ist es denkbar, daß auch solche mit Malaria behandelten Fälle zur Obduktion gelangen, in denen der paralytische Grundprozeß einen mildereren Charakter aufweist.

Mit der Frage, weshalb die Fieberbehandlungen nicht auch auf den ektodermalen Vorgang eine mildernde Wirkung ausüben, haben wir uns bereits in unserer früheren Arbeit befaßt. Wir haben dort darauf verwiesen, daß gerade durch diese Eigentümlichkeit der Fieberbehandlungen das Ausbleiben der endgültigen Heilung bei Malariabehandelten verständlich wird. Nimmt nämlich von den beiden Komponenten des paralytischen Vorganges *nur* die eine, namentlich die entzündliche ab, so schreitet natürlich die andere, nämlich die ektodermale weiter, wenn sie auch eventuell für kurze Zeit stehen bleibt. Mit diesem kurze Zeit lang dauernden Stillstand (der nämlich durch die vorläufige Entzündungsverminderung verursacht wäre) ließe sich eventuell eine gewisse Besserung des klinischen Krankheitsbildes erklären; somit bedeutet der „Stillstand“ unseres Erachtens nicht das endgültige Stehenbleiben des pathologischen Prozesses. An derselben Stelle haben wir auch auf folgendes aufmerksam gemacht: „Der Umstand, daß in *Sträußlers* und *Koskinas'* gut remittierten Fällen minimale Parenchymveränderungen zu finden waren, spricht nicht gegen meine vorigen Folgerungen. Diese Autoren fanden nämlich in ihren Fällen keine auffallenden Nervenzell-

lichtungen und Schichtenverwerfungen, welche aber unbedingt vorhanden gewesen wären, wenn die Malariabehandlung einen ursprünglich schweren Prozeß zum Stillstand gebracht hätte. Es spricht der Mangel an Ausfällen bzw. die Geringfügigkeit der Parenchymveränderungen dafür, daß diese Fälle auch ursprünglich eine gutartige Tendenz zeigten.“ Unsere diesbezüglichen Feststellungen halten wir auch jetzt für stichhaltig, doch können wir sie nun mit Hilfe der von uns eingeführten praktischen Einteilung und Gruppierung einfacher ausdrücken. Da nämlich sowohl die „bleibenden“ Parenchymveränderungen der Fälle von *Sträußler* und *Koskinas* als auch die übrigen Teile des anatomischen Prozesses für einen sehr milden Grundprozeß sprechen, *sind diese unseres Erachtens im Grunde genommen gutartige und nicht infolge der Malariabehandlung gutartig gewordene Fälle.*

Eine besondere Übertreibung der Theorie von *Sträußler* und *Koskinas* äußert sich in *W. Freemans* Arbeit, in welcher nach der Malariabehandlung nicht nur das vollständige Verschwinden des Entzündungsvorganges und des degenerativen Parenchymprozesses, sondern auch eine bedeutende Reparation der Rinde erörtert wird. Der Verfasser denkt sich die Reparation in der Weise, daß die Nervenzellen ihre normale Polarität wiedererlangen und in diejenige Schicht zurückwandern, in der sie sich ursprünglich befunden haben. So hört die eigenartige Lage („wind-blown“) der Nervenzellen auf, die gestörte Lamination wird wiederhergestellt und auch die Rindenarchitektonik wird eventuell durch die Rindenverdickung rekonstruiert. Der Verfasser gründet die aktive Verbreiterung der Rinde auf eigene und auf *Sträußlers* gut remittierte Fälle, in denen eine normal breite Rinde zu beobachten war, ferner darauf, daß die Rinde der Malariafälle breiter ist als die der unbehandelten Fälle von derselben Krankheitsdauer. Von diesen Feststellungen *Freemans* bildet das Aufhören der degenerativen Läsionen sowie die aktive Reparation der Rinde einen besonders scharfen Gegensatz nicht nur zu unseren histologischen Ergebnissen, sondern auch zur allgemeinen pathologischen Auffassung. So kann in unseren Fällen bezüglich der Reparation nicht nur vom Verschwinden des schweren Parenchymprozesses infolge der Malariakur nicht die Rede sein, sondern im Gegenteil, der Parenchymprozeß ist im allgemeinen sehr schwer, hat sogar in einem Teile der Fälle subakuten Charakter und bildet einen sehr scharfen Gegensatz zum geringfügigen Entzündungsprozeß. Hinsichtlich der Reparation der Rinde kann für uns im allgemeinen nur die Möglichkeit allein in Betracht kommen, daß die durch die vermehrten Glia- und Entzündungselemente verdeckte bzw. gestörte Rindenarchitektonik nach dem Zerfall bzw. der Fortschaffung der letztgenannten Elemente sich von neuem ordnen wird und somit *scheinbar* repariert werden kann. Inwiefern und in welchem Maße dies mit den Malariabehandlungen in Zusammenhang gebracht werden kann,

geht aus unseren früheren Erörterungen von selbst hervor. Was nun die relative Unversehrtheit des Nervenparenchyms betrifft, so vertreten wir diesbezüglich unter Berücksichtigung der schweren ektodermalen Veränderungen unserer mit Malaria behandelten Fälle die Ansicht, daß das als normal imponierende Rindenbild nicht zum Beweis dessen dient, daß die Achsen der Nervenzellen unter Malariaeinwirkung ihre Polarität wiedererlangen oder daß sich die Lamination ordnet, sondern daß *der Grundprozeß auch ursprünglich so mild war, daß aus diesem Grunde schwerere ektodermale Veränderungen überhaupt nicht zustande gekommen sind*. Zur Feststellung dessen, daß die Rinde der behandelten Fälle scheinbar dicker ist als die der unbehandelten Fälle von ähnlicher Krankheitsdauer, ist unseres Erachtens die Zahl der von *Freeman* angeführten Malariafälle — in Anbetracht der ungemein großen Mannigfaltigkeit der Paralysis progressiva — sehr gering. *Freeman* supponierte die etwaige aktive Verdickung des Cortex auf Grund solcher Rindenbilder (eigene und *Sträublers* Fälle), in denen die Rinde trotz des paralytischen Prozesses normal dick zu sein schien, bezüglich welcher Fälle wir unseren Standpunkt bereits früher klargelegt haben; wir halten sie nämlich für *ursprünglich gutartige*, d. h. für solche Fälle, in denen eine auffallende Verschmälerung des Cortex überhaupt nicht zustande gekommen ist. Wir müssen ferner auch in Betracht ziehen, daß zwischen dem anatomischen Prozeß der Paralysis progressiva und der Zeitdauer bekannterweise kein so inniger Zusammenhang besteht, daß aus dem einen Faktor notwendigerweise auf den anderen geschlossen werden könnte. Auf Grund des Gesagten weisen wir die Möglichkeit der „Rindenverdickung“ in Verbindung mit der Malariakur entschieden zurück. *Freeman* wäre gewiß nicht zu diesen Schlüssen gelangt, wenn er das anatomische Gesamtbild berücksichtigt und unter Verwendung desselben danach getrachtet hätte, die Beschaffenheit des *Grundprozesses* zu beurteilen.

Bei der histologischen Untersuchung der mit Malaria behandelten Paralysefälle kann sich auch die Frage erheben, *ob sich aus der histologischen Untersuchung der inneren Organe bezüglich des Wirkungsmechanismus nicht irgendwelche Richtlinien ergeben*. Diese Frage wurde in der Literatur zuerst von *W. L. Brütsch* aufgeworfen, der sich seine Meinung auf Grund der histologischen Untersuchung eines auf dem Höhepunkt des 7. Malariafieberanfalles verstorbenen Falles gebildet hatte. Seiner Ansicht nach scheinen unter den unspezifischen Behandlungsarten der Paralyse diejenigen am erfolgreichsten zu sein, die eine starke Reaktion des retikulo-endothelialen Systems hervorrufen können; in Übereinstimmung damit sah er in seinem Falle eine so starke Reizung des retikulo-endothelialen Apparates, die „jener bei Abdominaltyphus an Intensität gleichkommt“. Zwischen den Reaktionen des Typhus und der Malaria sieht er darin einen Unterschied, daß bei den ersteren in der Leber, bei den letzteren in der Milz eine stärkere Reizung des retikulo-endo-

thelialen Apparates zu beobachten ist. Die ausgesprochenen Wucherungen der capillaren Endothelzellen von Leber, Milz und Gehirn weisen darauf hin, daß die Malaria als eine intravasculäre Infektion den Hauptreiz auf die Capillaren des Gefäßsystems ausübt. Zusammenfassend: „Während der Malaria vollziehen sich im Gehirn histopathologische Veränderungen, die als ein Teil der Reaktion des retikulo-endothelialen Systems aufzufassen sind und die sich in proliferativen Vorgängen an dem Endothel der Capillaren äußern.“ Da wir in 5 Malariafällen unseres

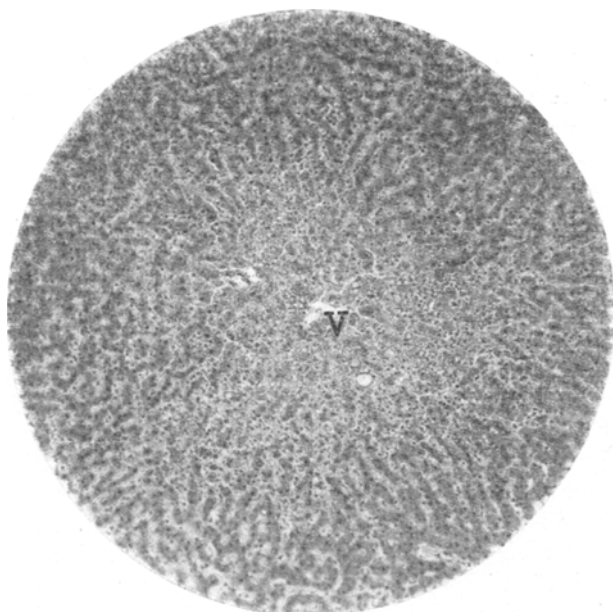


Abb. 11. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Zentrale Nekrose eines Leberläppchens.
V Vena centralis.

Untersuchungsmaterials (3, 5, 6, 7, 10) auch die inneren Organe untersucht haben, können wir die Beobachtungen von *Brütsch* überprüfen. Bei der histologischen Untersuchung der *Leber* fanden wir, daß die Gefäße des interacinösen Bindegewebes in sämtlichen 5 Fällen perivasculäre infiltrative Elemente enthielten, wobei die Infiltration im Falle 3 häufig und stark, im Falle 6 mittelstark, in den übrigen 3 Fällen geringfügig, doch ausgesprochen war. Die infiltrativen Elemente bestehen im allgemeinen aus Rundzellen, zum Teil aus Lymphocyten und Plasmazellen. Die Parenchymveränderungen der Leber sind einestheils hypostatisch (Fall 5 und 6), namentlich die infolge zentraler Blutfülle entstandene Atrophie der Leberbalken, die fettige Degeneration der Leberzellen (deren mildere Vorstufen in den Fällen 3 und 10 zu finden sind), andernteils degenerativ, wofür die zentrale Lebernekrose des Falles 7

ein schönes Beispiel abgibt (s. Abb. 11, um die Vena centralis herum sind die Leberzellen desintegriert, die Kernfärbung fehlt). In 2 Fällen (5 und 7) enthielten die zwischen den Leberzellen befindlichen Capillaren, die viel weiter als gewöhnlich waren, viele Leukocyten. Unsere Beobachtungen stimmen mit denen von *Brütsch* teils überein, teils weichen sie von ihnen ab. Die Übereinstimmung betrifft die Gegenwart der im interlobulären Bindegewebe befindlichen Zellansammlungen, wogegen sich die Abweichung auf die Beschaffenheit der Elemente bezieht. Letztere stellen nämlich nach *Brütsch* „Ansammlungen von großen Zellen mit rundem oder ovalem Kern“ vor, die seiner Meinung nach endothelialen Ursprunges sind; demgegenüber können wir dies in unseren Fällen nur von einzelnen Elementen der Zellansammlung feststellen, während sie sich zum überwiegenden Teil unzweifelhaft als Lymphocyten und Plasmazellen erweisen. Eine weitere Abweichung besteht darin, daß in einem unserer Fälle zentrale Lebernekrose vorliegt, die bei *Brütsch* fehlte; auf dieser Grundlage hielt er die durch Malaria hervorgerufene Reaktion für geringfügiger als die bei Typhus. Die erste dieser Abweichungen ist aus dem Grunde wichtig, weil die Anwesenheit der Lymphocyten und Plasmazellen in unserem Falle auf ein entzündliches Infiltrat hinweist; somit kann die Frage der Ähnlichkeit zwischen den interlobulären Zellansammlungen und den „typhösen Lymphomen“ (*Brütsch*) nicht als entschieden betrachtet werden. Überdies ließ *Brütsch* bei der Verwertung seiner Befunde den Umstand außer acht, daß die inneren Organe bei Paralyse im allgemeinen häufig perivasculäre Infiltrationen aufweisen; somit ist es fraglich, inwiefern die Infiltrationen dem paralytischen Grundprozeß und in welchem Maße sie der Malaria zuzuschreiben sind. *Adelheim*, der zweite Forscher, der sich mit der Histologie der inneren Organe der mit Malaria behandelten Fälle befaßte, fand in der Leber die kleinzellige Infiltration der *Glissonschen* Kapsel und des interstitiellen Bindegewebes sowie die Dissoziation der Leberzellbalken. Die in einem seiner Fälle beobachteten kleinen Leberzellnekrosen weisen darauf hin, daß die zentrale Lebernekrose unseres Falles 7 keinen alleinstehenden Befund der Literatur darstellt; auch nach *Guarnieri* und *Dürck* sind in der Leber der mit Malaria Behandelten lokale Gewebsnekrosen im allgemeinen nicht selten.

Die *Milz* war in sämtlichen 5 Fällen mehr oder minder blutreich. In einzelnen Fällen waren diffuse größere Blutungen zu sehen, wodurch auch die *Malpighischen* Körperchen verwaschen sind, während in anderen (5, 10) nur geringere Blutungen vorlagen. Die Milzkapsel und die Bindegewebsbälkchen waren in den Fällen 7 und 10 stark verdickt; im Fall 10 konnte auch die Wandverdickung der kleinen Arterien festgestellt werden. In unserem Fall 6 beobachteten wir die Vermehrung des follikulären Bindegewebes, während im Fall 10 die Follikel etwas atrophisch waren. Im Fall 5 fanden wir im zentralen Teil der Follikel

häufig sich mit Eosin rot färbende Gebiete, die nur in geringer Anzahl Zellkerne enthielten. Letztgenannte eigentümliche Veränderung der *Malpighi*-Körperchen wird in der Regel bei verschiedenen Infektionskrankheiten — so u. a. bei Diphtherie — beobachtet. *Brütsch* sah in seinem Fall das „Seltenwerden“ der Lymphocyten der *Malpighi*-Körperchen; diese wurden durch die vom Endothel herrührenden großen Zellen vertreten, die sich vermöge ihres reichlichen Pigmentgehaltes von den Lymphocyten differenzieren ließen. Demgegenüber enthielten in unseren Fällen die Elemente der *Malpighischen* Körperchen zum überwiegenden Teile keine Pigmentkörnchen (obzwar in der Milz in sämtlichen Fällen sehr viel Pigment zu finden war), so daß sie deswegen sowie auch auf Grund sonstiger Eigenschaften für Lymphocyten gehalten werden mußten. Unseren Beobachtungen nach wurden also die Lymphocyten der *Malpighi*-Körperchen durch „große Zellen“ nicht vertreten. Für die andere Beobachtung von *Brütsch*, wonach: „ . . . zeichnen sich . . . die Sinus bei der Malaria durch ihren Gehalt an abgestoßenen Retikuloendothelien aus“, fanden wir in unseren Fällen gleichfalls keinen Stützpunkt. In der Milz der mit Malaria Behandelten fand *Adelheim* oft Blutungen und Pigment, so daß unsere histologischen Feststellungen mit den seinigen übereinstimmen.

Das *Herz* wurde von uns in 3 Fällen (3, 7, 10) histologisch untersucht. Darunter waren in 2 Fällen (3, 7) unter dem Perikard an mehreren Stellen geringe rundzellige Infiltrationen, außerdem im Fall 3 um die Gefäße der Herzmuskulatur herum mitunter einige atypische Plasmazellen zu finden. Die Muskelfasern waren im Fall 7 parenchymatös degeneriert, während sich im Fall 10 das braune Pigment bei den Polen der Muskelkerne (*Atrophia brunea*) angehäuft hat. Die von *Brütsch* beschriebene Schwellung des Endothelkernes, die Ablösung der Monocyten sowie die Vermehrung der letzteren in den Venen sahen wir in keinem Falle.

Von den übrigen inneren Organen wurden in den einzelnen Fällen Lunge, Schilddrüse, Niere und Pankreas histologisch untersucht. Es waren in diesen verschiedene krankhafte Veränderungen zu beobachten; so z. B. in den Lungen Bronchopneumonie (Fall 3, 5 und 6), in der Schilddrüse Kolloidstruma (Fall 10), in den Nieren Nephritis papillaris (10), ein andermal chronische, herdförmige Nephritis (5) oder Stauung (7) sowie im Pankreas stellenweise mäßige Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes (3), doch war nirgends eine solche Veränderung zu finden, die mit der Malariabehandlung in Verbindung gebracht werden konnte.

Unsere Untersuchungen zusammenfassend lassen sich die histologischen Veränderungen der inneren Organe in zwei Gruppen einreihen. In die erste Gruppe gehören die verschiedenen parenchymatösen Veränderungen, so z. B. die Atrophie der Leberbälkchen, die Degeneration der Leberzellen, die parenchymatöse Degeneration und die *Atrophia*

brunea der Herzmuskulatur; in die zweite gehören die auf chronische Entzündung hinweisenden Erscheinungen, so z. B. die im interlobulären Bindegewebe der Leber vorgefundene infiltrative Zellvermehrung, die geringfügige rundzellige Infiltration des Herzperikards, ferner die Bindegewebsverdickung der Kapsel, Bälkchen und Gefäßwände der Milz. Die erste Gruppe steht mit großer Wahrscheinlichkeit zum überwiegenden Teile mit dem paralytischen Prozeß selbst in Verbindung, während sie zum geringeren Teile Folgeerscheinungen der übrigen krankhaften Vorgänge im Organismus (z. B. Bronchopneumonie, Decubitus) darstellt. Bei den Veränderungen der zweiten Gruppe kommt gleichfalls in erster Reihe die Paralyse als die Erkrankung des ganzen Organismus in Betracht, besonders aus dem Grunde, weil diese Veränderungen von den im Gehirn wahrnehmbaren Veränderungen der Paralyse im Prinzip nicht abweichen. Die Annahme von *Brütsch*, wonach die interstitiellen Zellvermehrungen der Leber mit der Malariabehandlung in Verbindung stehen, wäre also nur dann stichhaltig, wenn die Paralyse keine ähnlichen Veränderungen hervorrufen oder die Beschaffenheit der Zellvermehrungen von der Zusammensetzung der durch die Paralysis progressiva verursachten Infiltrationen vollständig abweichen würde. Nachdem nun die erste dieser beiden Suppositionen mit unseren allgemeinen pathologischen Kenntnissen, die zweite hingegen mit unseren Untersuchungen nicht in Einklang steht, *so könnte es sich höchstens darum handeln, daß eventuell neben der Paralyse auch die Malaria zur Entstehung der beobachteten Veränderungen beigetragen hat.* Was ferner die Hyperplasie des capillaren Gehirndothels anbelangt, darf man dabei nicht außer acht lassen, daß auch die Paralyse selbst in der Regel ganz typische Endothelzell- und Capillarwucherungen verursacht; somit können wir also hier von neuem höchstens von der akzessorischen und nicht von der ausschließlichen Wirkung der Malaria sprechen. Die etwaige Einwendung, daß die abweichenden Beobachtungen von *Brütsch* vielleicht damit zu erklären wären, daß in seinem Falle der Tod *während des Malariaanfalles* eingetreten war, läßt sich damit widerlegen, daß unser Fall 3 einen Tag nach dem Malariafieberanfall und Fall 5 eine Woche nach dem letzten Anfall starb, während welcher kurzen Zeit die Rückbildung bzw. das Verschwinden der Veränderungen nicht in Betracht kommen kann. Bezüglich der im Gefäßlumen vorliegenden Leukocytenanhäufung haben wir unseren Standpunkt schon oben klargelegt; wir haben ferner die Ablösung der capillaren Endothelzellen weder bei der histologischen Untersuchung der inneren Organe noch bei der des Gehirns beobachtet. *All dies zusammenfassend scheinen also unsere Untersuchungen die unter Malariaeinwirkung entstehende auffallende Reizung des retikulo-endothelialen Systems nicht zu bekräftigen, denn der paralytische Prozeß pflegt die Erscheinungen, die nach dieser Richtung hin verwertbar wären, auch für sich allein hervorzurufen.* Der Umstand,

daß bei der Bildung der behandelten Veränderungen eventuell auch die Malariakur irgendeine Rolle spielt, berechtigt zu keinen weitgehenden Schlüssen.

Es wird wohl nicht ohne Interesse sein, wenn wir uns im Anschluß an die Malariabehandlungen auch mit den *Pigmentablagerungen der Impfmalaria* befassen. Ein Teil der Forscher hat an verschiedenen Stellen starke Pigmentanhäufung beschrieben, so z. B. *Trétiakoff* unter 5 Fällen 2mal in der Kleinhirnrinde, *Seyfarth* sowie auch *Adelheim* in der Milz und Leber, andere — so z. B. *Brütsch* und *Gurewitsch* — verweisen nur auf die Gegenwart größerer Pigmentmassen, doch ohne diese zu identifizieren oder genauer zu lokalisieren. Wie wichtig die sorgsame Identifizierung des Pigments bei den mit Malaria behandelten Paralytikern ist, geht aus der Tatsache hervor, daß der paralytische Vorgang selbst mit reichlicher Pigment-, namentlich Eisenpigmentbildung einhergeht (*Hayashi*, *Lubarsch* usw.). Durch diesen Umstand wird nämlich die Abtrennung der beiden Pigmentarten voneinander erforderlich; erst nach erfolgter Differenzierung derselben kann vom Vorkommen des Pigments der Impfmalaria und von seinen übrigen Eigenschaften die Rede sein. Bei der Differenzierung ist es jedoch auch in Betracht zu ziehen, daß alle modernen Forscher des Malariapigments (*Seyfarth*, *Mayer*, *Kósa*) darin übereinstimmen, daß auch dieses Pigment chemisch und histologisch nachweisbares Eisen enthält; *Seyfarth* bewies sogar die spektroskopische Identität. Der Eisengehalt des Malariapigments kann indes erst nach vorausgegangener Abspaltung des Eisens nachgewiesen werden; aus diesem Grunde schreiben die Forscher eine Vorbehandlung mit verschiedenen Chemikalien vor (mit verdünntem salzsäurehaltigem Alkohol, Ammonsulfid kurze Zeit lang und mit verdünnten Laugenlösungen), deren Wirkung darin besteht, daß sie die Auflösung des Malariapigments langsam vollziehen, wodurch das zu Beginn der Auflösung frei gewordene Hämosiderin mit Eisenreaktion die entsprechende Färbung ergibt. Auf Grund all dessen stellen die Forscher das Malariapigment neben das Hämosiderin (*Kósa*) bzw. sie betrachten es als eine hämatinartige Substanz (*Seyfarth*).

All diese Feststellungen müssen wir in Betracht ziehen, wenn wir bei der Behandlung des Malariapigments der Impfmalaria dieses vom paralytischen Eisenpigment abtrennen wollen, denn nur auf diese Weise lassen sich die eventuellen Irrtümer vermeiden. So ist vielleicht die Feststellung *Adelheims*, wonach „ . . . die Bildung des Hämosiderins wir hier wohl der Malaria zuschreiben müssen, da wir wissen, daß beide Pigmente, Melanin wie Hämosiderin, ganz getrennt nebeneinander bei Malaria vorkommen können“, auf den Mangel an Differenzierung zurückzuführen; gegenüber dieser Feststellung steht die Beobachtung von *Lubarsch* über einige Malariafälle, wonach in den Capillaren reichliches Malariamelanin vorhanden war, doch „fehlten perivaskuläre Hämosiderin-

ablagerungen vollkommen“. Es muß als natürlich betrachtet werden, daß die Malaria als eine mit Blutzerfall verbundene Krankheit von den inneren Organen in der Milz und Leber zur Hämosiderinbildung führen kann. Es liegt jedoch überhaupt kein Grund vor, darauf zu schließen, daß auch das Gehirn den Sitz der Eisenablagerungen der Malaria abgeben könnte, um so weniger, da außer der vorerwähnten Feststellung von *Lubarsch* auch *Dürck*, der berufene Kenner der Histologie der Malaria keine diesbezügliche Erwähnung tut.

In unserem Material bietet sich zur Untersuchung der Pigmentablagerungen der Impfmalaria (Tertiana und Quartana) Gelegenheit dar. Hier sei vor allem auf die interessante Tatsache hingewiesen, daß wir in den Capillaren, Endothelzellen und Gefäßwänden des Gehirns der untersuchten Fälle auf Malariapigment verdächtige Körnchen oder Schollen auch in Spuren nicht beobachten konnten. Wir nahmen unsere diesbezüglichen Untersuchungen an nach *Nißl* gefärbten Schnitten (Alkoholfixierung) vor, bei denen sich die hellblaue Grundfarbe zur raschen Erkennung jedweder Pigmentablagerung und somit zur allgemeinen Orientierung sehr gut verwenden ließ. Auch im Innern der Gefäßlichtungen fanden wir nur in einem Falle (10) feine braune, Pigmentkörnchen, die sich bei genauerer Untersuchung (durch H_2O_2 werden sie gebleicht, durch alkoholhaltige Säure gelöst) als Malariapigment erwiesen. Da jedoch dies auch nur in einigen Gefäßen zu beobachten war, können wir mit Recht behaupten, daß *das Zentralnervensystem in unseren Fällen von Malariapigmentablagerungen in der Regel frei war*. Es sei hervorgehoben, daß die perivasculären Lücken in sämtlichen Fällen sehr oft mehr oder minder grobe Pigmentschollen enthielten; ihre charakteristische Farbe und Form, ferner der Umstand, daß sie nur in den perivasculären Lücken gelagert waren (in Gefäßwänden niemals!) sowie die Tatsache, daß sie die *regelmäßig* ausgeführte Turnbullreaktion ergaben, sprechen indes dafür, daß sie als charakteristische paralytische Eisenablagerungen zu betrachten sind. Unseren Beobachtungen nach pflegt also die Impfmalaria im Gehirn zu keinen regelmäßigen Malariapigmentablagerungen zu führen. Falls sie in einzelnen Fällen doch zu beobachten wären, so kann ihr eventuelles Vorkommen mit den kleinen Ringblutungen der Malaria erklärt werden.

In den Fällen, in denen auch die inneren Organe einer histologischen Untersuchung unterworfen wurden, waren insbesondere in der Milz und Leber massenhafte Pigmentablagerungen zu finden, deren kleinerer Teil sich auf Grund der positiven Eisenreaktion als Hämosiderin erwies, während beim größeren Teil schon auf Grund der groben morphologischen Erscheinung sowie der eisennegativen Eigenschaft Malariapigment anzunehmen war. Unsere Annahme wurde durch die genauere histochemische Untersuchung vollkommen bestätigt, denn diese Körnchen lösten sich weder in fettlösenden Mitteln noch in verdünnter Salzsäure;

dagegen trat die Auflösung unter der Einwirkung von salz- und schwefelsaurem Alkohol sehr rasch und leicht ein (*Hueck*), durch H_2O_2 wurden die Körnchen gebleicht bzw. gelöst; in dünnen Laugenlösungen lösten sie sich sehr rasch und leicht und schließlich schwärzten sie sich mit Silbernitrat nicht. All diese Eigenschaften sind für das Malariapigment charakteristisch, so daß wir uns deshalb an die Feststellungen von *Seyfarth* und *Adelheim* anschließen können, welche Verfasser in ihren mit Malaria behandelten Paralysefällen gleichfalls dieselben Organe als stark pigmenthaltig bezeichneten.

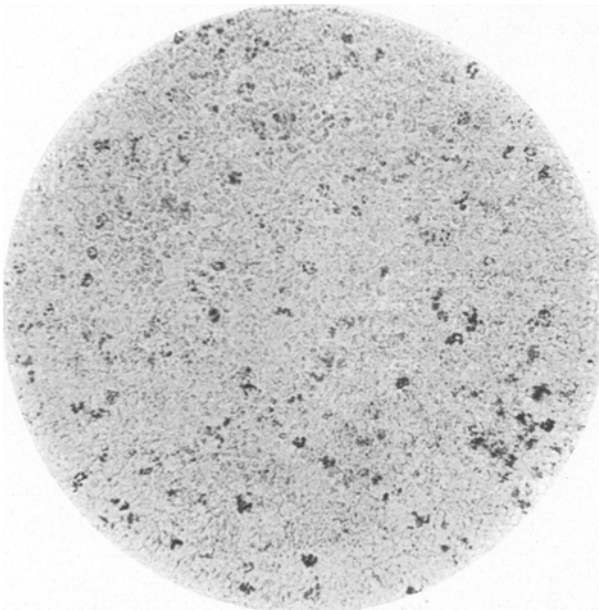


Abb. 12. Milz. Ungefärbter Paraffinschnitt.
Das Präparat enthält große Mengen von schwarzen Körnchen (Malariapigment).

Da also in unseren Fällen in der Milz und Leber, doch insbesondere in der Milz sehr viel Malariapigment und zugleich viel Eisenpigment zu finden war, richteten sich unsere weiteren Untersuchungen auf die Feststellung dessen, auf welche Art sich die beiden Pigmente voneinander exakt abtrennen lassen, ferner darauf, ob auch beim Malariapigment unserer Fälle der Eisengehalt nachgewiesen werden kann.

Bezüglich der Untersuchung der ersten Frage schien der Umstand sehr vorteilhaft zu sein, daß wir in einem Falle (3) von den übrigen abweichend sowohl in der Milz als auch in der Leber auffallend wenig Hämosiderin und große Mengen von Malariapigment fanden (s. Abb. 12). Somit konnte dieser Fall im Verhältnis zu den anderen, die außer dem Malariapigment viel Hämosiderin enthielten, gleichsam als Kontrolle

dienen. Unseren Untersuchungen nach wurde das Pigment des vorerwähnten Kontrollfalles (Fall 3) durch 4%ige Natronlauge innerhalb 2 Minuten *vollständig* gelöst, wogegen in den übrigen Fällen nach gerade so langer Zeit nur der größere Teil des Pigments verschwand, während der kleinere Teil in Form goldgelber Schollen ungelöst zurückblieb; ferner verblaßte das Pigment des ersten Falles unter der Einwirkung einer 3%igen H_2O_2 -Lösung binnen einigen Stunden vollständig, während es in den anderen Fällen nur zum Teil verschwand, zum großen Teil jedoch auch weiterhin in gelber Farbe ersichtlich war. Da nun die Menge dieser zurückgebliebenen gelben Schollen ungefähr der Hämosiderinmenge unserer Eisenpräparate entspricht und besonders da ihr mikrochemisches Verhalten für Eisen spricht, so sind sie als Hämosiderin zu betrachten, d. h. die erwähnten Verfahren lassen sich zur Differenzierung der beiden Pigmentarten gut verwenden. Bei der technischen Ausführung machen wir darauf aufmerksam, daß die Lösungsdifferenzen nur bei dünnen Lösungen augenfällig sind, denn durch konzentriertere Lösungen — so z. B. 30%iges H_2O_2 — verblaßt auch das Hämosiderin mehr oder weniger, so daß man deswegen bei der Mengenbeurteilung des Pigments Enttäuschungen ausgesetzt ist. Eine weitere Differenzierungsart besteht in der Anwendung dünner Salz- und Oxalsäure (*Seyfarth*), die das Eisenpigment lösen, dagegen das Malariapigment nicht beeinflussen, so daß auf diese Weise das Malariapigment rein gewonnen wird.

Zum *Nachweis des Eisengehaltes* des Malariapigments wandten die Forscher, wie erwähnt, die Wirkung der verschiedenen Lösungsmittel in der Weise an, daß sie die Eisenreaktion an dem *in Lösung begriffenen* Malariapigment ausführten. Unseren Beobachtungen nach bewährt sich die von *Seyfarth* empfohlene dünne alkoholhaltige Salzsäure geradeso gut wie die kurze Zeit lang dauernde Anwendung des Ammonsulfids; mit beiden Lösungsmitteln waren die „blauen Höfe“ sowie die vollständige Blaufärbung der feinen Pigmentkörnchen zu beobachten, was nach *Mayer* noch eher vom Eisengehalt des Malariapigments zeugt als die spektroskopische Untersuchung. In unserem Untersuchungsmaterial ergaben sich auch während der Lösung mit dem *Hueckschen* schwefelsauren Alkohol günstige Resultate (5 ccm Schwefelsäure zu 100 ccm absolutem Alkohol); die schönsten Bilder bot jedoch das von *Kósa* angegebene Verfahren dar, bei dem nach der längere Zeitlang erfolgten Vorbehandlung mit 1%iger Salzsäure (Lösung des Hämosiderins) die Lösung des Malariapigments mit 1%iger Laugenlösung erfolgt, wobei an dem sich lösenden Pigment die Berlinerblaureaktion auszuführen ist. Bei diesem Verfahren sind die eisenpositiven, mehr oder minder diffus abgegrenzten Malariapigmentkörnchen auch in den eisenpigmentreichen Fällen sehr schön beweiskräftig zu sehen. *Mayers* Beobachtung, wonach die *Seyfarthschen* „blauen Höfe“ durch die Diffusion des frei gewordenen

Eisens ins Cytoplasma entstehen, sehen wir dadurch bekräftigt, daß in unseren Fällen als Kerne der blauen Höfe häufig einzelne grünlichgelbe, noch ungelöste Pigmentkörnchen zu sehen waren. Auf Grund unserer Untersuchungen müssen wir also denjenigen Forschern beipflichten, nach denen das Malariapigment eisenhaltig ist, weil das Pigment die Eisenreaktion unter gewissen Modifikationen ergibt; es lassen sich also daraus eisenpositive Bestandteile abspalten.

Der Umstand, daß das durch das Ammonsulfid abgespaltene Malaria-pigment positive Eisenreaktion ergibt, kann bei regelrechter Turnbull-reaktion (bei der das Ammonsulfid gleichfalls das zuerst gebrauchte Reagens vorstellt) aus dem Grunde kein störendes Moment abgeben, weil wir bei dieser Reaktion die Wirkung des Sulfids so lange (1 bis 2 Stunden lang) ausüben lassen, daß sich das Malariapigment unterdessen *vollständig* auflöst, so daß zum Schluß nur die Reaktion des Hämosiderins übrig bleibt. Diese Feststellung scheint deshalb wichtig zu sein, da widrigenfalls zur Untersuchung der Eisenablagerungen der mit Malaria behandelten Paralytiker die Resultate der *Turnbullschen* Eisenreaktion unbrauchbar wären. Da jedoch bei der regelmäßigen *Turnbullschen* Reaktion von einer Verwechslung des Eisenpigments mit dem Malariapigment, wie erwähnt, nicht die Rede sein kann, läßt sich diese Reaktion zur Untersuchung der Eisenablagerungen der mit Malaria Behandelten geradeso verwenden wie die Berlinerblaureaktion.

Schließlich wollen wir noch auf zwei interessante Eigentümlichkeiten aufmerksam machen, die wir bei der Untersuchung des Malariapigments beobachtet haben. Die eine betrifft die Beobachtung, daß sich das Malariapigment in unseren Fällen in konzentrierter Salzsäure nicht löst, wogegen die Lösung in konzentrierter Salpeter- und Schwefelsäure bereits nach 2 Minuten rasch in Gang kommt; 20 Minuten lang behandelte Schnitte zeigten im Vergleich zu den überhaupt nicht behandelten die Auflösung des größten Teiles des Malariapigments. Dies bezieht sich besonders auf die gröberen Schollen, während die ganz feinen Körnchen in ziemlich großer Anzahl zu finden waren. Nachdem die sich mit dem Malariapigment befassenden Forscher darin übereinstimmen, daß es sich in konzentrierten Säuren nicht löst, bedeutet die erwähnte Eigenschaft unserer Fälle eine gewisse Abweichung. Da indes diese Differenz nur die beiden erwähnten Säuren, die Salzsäure jedoch nicht betrifft, so daß also auch diese Abweichung nicht als vollständig gelten kann, da ferner das Pigment in seinen übrigen Eigenschaften mit dem Malariapigment vollkommen übereinstimmt, kann der Unterschied als nicht wesentlich betrachtet werden. Die beobachtete Abweichung läßt sich vielleicht auf die große Variabilität der Pigmente der verschiedenen Malariaarten zurückführen, denn nach *Golgi* ist ja das Pigment bei den verschiedenen Malariaformen auch morphologisch nicht ganz gleichwertig (*Mayer*).

Die zweite Eigentümlichkeit besteht darin, daß das Malariapigment unserer Fälle in konzentrierten Laugenlösungen, so in 40%iger Natronlaugenlösung, selbst nach längerer Zeit (15—20 Minuten) keinerlei Lösungserscheinungen zeigt, während die Auflösung in dünnen Laugenlösungen (1—4%) in einigen Minuten eintritt und augenscheinlich sehr rasch vor sich geht. Zur Klärung dieses eigenartigen Verhaltens erprobten wir die lösende Wirkung verschieden konzentrierter Laugenlösungen und fanden, daß *von der 40%igen Lösung abwärts bis zur 10%igen Lösung keine Spuren der Auflösung ersichtlich waren*. Genauer ausgedrückt: durch die 10%ige Lösung wurde das Pigment in einem unserer Fälle (3) überhaupt nicht gelöst, wogegen in einem anderen Fall (5) nach 7 Minuten eine langsame Auflösung eintrat, die jedoch auch nach 15 Minuten nicht stärker wurde. Demgegenüber führte die 9%ige Natronlaugenlösung schon nach 2 Minuten ziemlich leicht eine Lösung herbei; die Lösung ging bei der 8%igen Lösung geradeso rasch und leicht vonstatten wie bei der 1—7%igen. Als wir die Konzentration verminderten, fanden wir, daß die 0,4%ige Lösung sehr rasch und leicht eine Lösung herbeiführte; auch die 0,04%ige Lösung brachte in einem Falle (5) nach 5 Minuten eine langsame Auflösung in Gang. *Demnach genügen also sozusagen Spuren von Lauge dazu, um die Auflösung des Malaripigments hervorzurufen, doch steigt die Lösungsfähigkeit mit der Konzentration nicht, denn die 9%ige Lösung führt nur mehr eine sehr langsame Lösung herbei und die 10%ige läßt das Pigment auch nach längerer Einwirkung vollständig unverändert*. Letztgenannte Eigentümlichkeit ist auch bei Lösungen von über 10%iger Konzentration regelmäßig feststellbar. Da wir all diese Feststellungen in mehreren Fällen unter ständiger mikroskopischer Kontrolle (am Objektisch) anstellten und sie mehrmals wiederholten, sind Irrtümer so gut wie ausgeschlossen; wir können also mit Recht behaupten, daß das Malariapigment unserer Fälle in Laugenlösungen höherer Konzentration (10—40%) auch nach längerer Zeit vollständig unverändert blieb, daß also diese Lösungen die Auflösung des Malariapigments nicht herbeiführen können. In unseren Fällen zeigte sich nur bezüglich der unteren Grenze eine gewisse Abweichung; in einem Falle brachte z. B. die 10%ige Lösung überhaupt keine Auflösung in Gang, während in einem anderen Fall bei derselben Konzentration eine langsame Auflösung erfolgte. Nachdem jedoch von 10% aufwärts in sämtlichen Fällen ein ganz gleichsinniges Verhalten zu beobachten war, spielt eine so geringfügige Grenzschwankung im wesentlichen wohl keine Rolle. Demnach hat sich also das Malariapigment unserer Fälle in dünnen Laugenlösungen rasch und leicht gelöst, während die Auflösung in konzentrierteren Lösungen (bei über 10%iger Konzentration) auch in Spuren nicht erfolgte.

Im Laufe unserer weiteren Untersuchungen war die überraschende Tatsache zu beobachten, daß, als wir aus den mit konzentrierter

Natronlauge behandelten Schnitten ständige Präparate bereiten wollten, weswegen wir sie mit destilliertem Wasser abspülten und in Alkohol versetzten, das Malariapigment auch in Spuren nicht vorhanden war. Dies erklärten wir damit, daß die Auflösung während der Abspülung mit Wasser — also infolge der Herstellung einer dünnen Laugenlösung — eingetreten war; zwecks Vermeidung dieser Möglichkeit wurden die Schnitte in der Folge ohne Abspülung, d. h. aus der Lauge unmittelbar in absoluten Alkohol versetzt. Das Resultat blieb gleich, d. h. die Schnitte enthielten gleichfalls keine Spuren von Pigment; auf Grund der Erwägung, daß das Pigment vielleicht in der Weise verschwindet, daß die Pigmentkörnchen durch die Lauge aufgelockert und sodann bei der Entwässerung mechanisch entfernt werden, führten wir die Entwässerung nun mit Hilfe eines in absoluten Alkohol getauchten Fließpapiers aus. Da trotz dieser vorsichtigen Behandlung an einzelnen Stellen verhältnismäßig ziemlich viel ungelöstes Pigment zu sehen war, wandten wir unsere Aufmerksamkeit von der mechanischen Erklärung dem chemischen Prozeß zu. Demnach ließe sich die Auflösung in absolutem Alkohol damit erklären, daß das noch nicht in wechselseitige Zersetzung begriffene, d. h. in Natriumalkoholat nicht verwandelte Natriumhydroxyd durch das bei der Wechselwirkung von Natronlauge und Äthylalkohol frei gewordene Wasser verdünnt wird, wodurch eine Lösung von solcher Konzentration entsteht, die die Auflösung des Pigments herbeiführen kann. *Demnach läßt sich also das besprochene eigenartige Verhalten des Malariapigments daraufzurückführen, daß die in den Schnitten befindliche geringe Laugenmenge infolge der erwähnten chemischen wechselseitigen Zersetzung verdünnt wird, wodurch sie sich zur Lösung des Pigments eignet.*

Die sich mit dem Malariapigment befassenden Forscher führen die erwähnte Lösungseigenschaft nicht an und haben im allgemeinen nur das Verhalten des Malariapigments gegenüber dünnen Laugenlösungen untersucht. Die etwaige Einwendung, daß in unseren Fällen das Pigment der Impfmalaria (Tertiana und Quartana) vorliegt, berührt das Wesen der Sache nicht, denn das von uns beobachtete Pigment stimmte in seinen wesentlichen Eigenschaften mit den Pigmenten der von den Forschern beschriebenen verschiedenen Malariaarten vollständig überein, so daß es auf Grund dessen mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß die behandelte Lösungseigentümlichkeit eine allgemeine Eigenschaft des Malariapigments vorstellt. Wenn die Richtigkeit dieser Annahme im Laufe der weiteren Untersuchungen erwiesen wird, so kann man daraus zwei Schlüsse ziehen: 1. die vorgefundene Lösungseigentümlichkeit läßt sich zur Identifizierung des Malariapigments verwenden und 2. zur Lösung des Malariapigments sind Laugenlösungen von unter 8—9‰iger Konzentration geeignet.

Zusammenfassung.

1. Als Grundlage unserer Untersuchungen dienen 12 Fälle, von denen 11 sowohl klinisch als auch anatomisch unzweifelhafte Paralysefälle sind; in einem Fall war nur das klinische Bild charakteristisch für Paralyse, während sich histologisch eineluetische Erkrankung der kleinen Hirngefäße ergab.

2. Von den 12 Fällen wurden 10 mit Malaria- und 2 mit Milchinjektionen behandelt; der sich histologisch nicht als Paralyse erwiesene Fall wurde einer Malariakur unterworfen.

3. Bei der Fieberbehandlung der Paralyse sind die histologischen Veränderungen mit größter Vorsicht zu beurteilen, weswegen man vor allem über den *Charakter des paralytischen Grundprozesses* ins reine kommen muß; die Klärung des Grundprozesses soll also stets unsere erste Aufgabe sein. Zu diesem Zwecke verwendeten wir zu unseren Untersuchungen das anatomische Bild selbst, indem wir dessen Veränderungen in „bleibende“ und „vorübergehende“ Gruppen einteilten und den Charakter des paralytischen Grundprozesses auf dieser Basis zu erkennen suchten. Die Daten des klinischen Krankheitsbildes wurden wegen der zuweilen vorkommenden Inkongruenz der klinischen und anatomischen Daten nur ergänzungsweise verwendet.

4. Die Entstehung der Heilentzündung und der qualitativen Veränderung des Entzündungsprozesses unter Malariaeinwirkung wird durch unsere Untersuchungen nicht erwiesen; in unseren von diesem Gesichtspunkt untersuchten Fällen begegneten wir starke Entzündungserscheinungen, doch überschritten diese den Grad nicht, der bei einem schweren paralytischen Grundprozeß auch sonst zu erwarten gewesen wäre.

5. In 7 Fällen unseres Materials (5 Malaria- und 2 MilCHFälle) fanden wir in scharfem Gegensatz zum schweren anatomischen Gesamtbild einen so milden Entzündungsprozeß, daß wir zu dessen Erklärung die entzündungsvermindernde Wirkung der Fieberbehandlungen supponierten. In denselben Fällen ließ der schwere, sogar subakute Charakter des Parenchymprozesses darauf schließen, daß dieser nicht beeinflusst wurde.

6. Unseren Untersuchungen nach läßt sich die unter Malariaeinwirkung entstehende etwaige Reparation der Nervensubstanz nicht feststellen; in sämtlichen Fällen zeugten die schweren Parenchymveränderungen von der Unbeeinflussbarkeit des Prozesses. Die von *Freeman* angenommene Rindenverdickung beruht unseres Erachtens auf Täuschung; wir erklären sie damit, daß die besprochenen Fälle auch *ursprünglich* gutartig waren und infolgedessen mit geringer Destruktion einhergingen.

7. Durch die histologische Untersuchung der inneren Organe der mit Malaria Behandelten findet *Brütsch's* Annahme, wonach die Wirkung der Malariabehandlung in einer ungewohnt starken Reizung des retikuloendothelialen Systems zum Ausdruck kommt, keine Bestätigung. In

Übereinstimmung mit *Adelheim* und *Seyfarth* fanden wir in der Milz und Leber massenhaftes Malariapigment. Bei den feineren Veränderungen (entzündliche Infiltrationen des Bindegewebes, Nekrosen) ist nicht nur die Wirkung der Malaria, sondern auch die der *Paralysis progressiva* in Betracht zu ziehen.

8. Im Zentralnervensystem der mit Malaria Behandelten fanden wir keine Ablagerungen von Malariapigment; zur Untersuchung des Malariapigments verwendeten wir die starken Pigmentanhäufungen von Milz und Leber. Die den Eisengehalt des Malariapigments betreffenden Daten von *Seyfarth*, *Mayer* und *Kósa* können wir auch bekräftigen: nach gewissen Vorbereitungen läßt sich vom Malariapigment eine Eisenreaktion ergebende Komponente abspalten. Das Malariapigment unserer Fälle löste sich nur in dünnen Laugenlösungen (unter 9—10⁰/₀); in Lösungen von über 10⁰/₀iger Konzentration blieb es vollständig unverändert.

Literaturverzeichnis.

Siehe das Literaturverzeichnis unserer vorausgegangenen Arbeit: *v. Lehoczky*: Arch. f. Psychiatr. **80**, 435 (1927).

Ferner: *Adelheim*: Wien. klin. Wschr. **39**, 912 (1926). — *Alexejeff*: Zit. nach *Adelheim*. — *Brütsch*: Z. Neur. **110**, 713 (1927). — *Freeman*: J. amer. med. Assoc. **88**, Nr 14, 1064 (1927). — *Gurevitch*: Z. Neur. **105**, 314 (1926). — *Jakob*: Z. Neur. **54**, 117 (1920). — *Kósa*: Virchows Arch. **258**, 186 (1925). — *Mayer*: Virchows Arch. **240**, 117 (1923). — *Schusterowna*: Zbl. Neur. **49**, 872 (1928). — *Seyfarth*: Zbl. Neur. **26**, 289 (1921). — *Silva et Passos*: Mem. Hosp. Iuquery (port.). **27**, 203 (1926). — *Trétiakoff*: Obersteiner-Marburgs Arb. **29**, 1 (1927).