

Nißls Paralysestudien und der heutige Stand der Metasyphilislehre.

Von

G. Steiner, Heidelberg.

(Mit 29 Textabbildungen.)

Meine Damen und Herren! Das Geburtsjahr der speziellen Histopathologie der Psychosen liegt fast ein Vierteljahrhundert zurück¹. Vor 24 Jahren, 1904, erschien *Nißls* Werk „Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung“, im selben Band vereinigt mit den Studien *Alzheimers*. Hier finden sich die histologischen Merkmale der progressiven Paralyse ein für allemal begründet. Ich erwähne nur die Erkennung der Infiltrationszelle als *Unna-Marschalkosche* Plasmazelle, das Verbleiben der Infiltrationszellen innerhalb der adventitiellen Lymphscheide, die ausschlaggebende Bedeutung der diffusen Plasmazellinfiltration, den fehlenden Parallelismus zwischen Meningeal- und Rindengefäßwandinfiltration, die Auffindung der Stäbchenzellen als eines der charakteristischen Zellelemente des Krankheitsprozesses, die typische lokale Verteilung des histologischen Vorgangs, wonach die Hirnrindenerkrankung zwar nur *ein*, aber „freilich das wichtigste Glied in der Kette der pathologisch-anatomischen Veränderungen“ darstellt, die Feststellung des unabhängigen Nebeneinandervorkommens von infiltrativen und degenerativen Prozessen, die sich in einem Untergang von nervöser Substanz und in einer Störung der Rindenarchitektur geltend machen.

Grundlegend war dabei die Auffassung *Nißls* vom Gesamtvorgang, den er als diffuse, chronische Entzündung bezeichnet, mit der Reserve,

¹ Ich spreche hier absichtlich von einer Histopathologie der *Psychosen*, weil in *Nißls* Werk immer wieder der Gedanke zum Ausdruck kommt, durch eine histopathologische Erforschung der Hirnrinde zu einer anatomischen Differenzierung der *Psychosen* zu gelangen. Wenn auch ein solcher Versuch nicht oder noch nicht zum Ziele geführt hat, wenn nach den heutigen Darlegungen von *Spatz* die ursprünglichen diagnostischen Hoffnungen *Nißls*, die sich auf seine Färbung der Nervenzellen gründeten, von ihm selbst bald aufgegeben wurden, wenn heute *Schröder* uns dargelegt hat, daß die histopathologische Diagnose wohl bei allen hirnatrophischen Prozessen wesentliche Fortschritte gemacht hat, nicht aber bei der Schizophrenie, beim manisch-depressiven Irresein usw., so sollten wir doch an dem von unseren Meistern der Histopathologie, *Nißl* und *Alzheimer*, aufgestellten und von *Kraepelin* für eine Reihe *psychischer* Krankheiten verteidigten Prinzip der Möglichkeit differentialdiagnostisch entscheidender histopathologischer Erkenntnisse nicht ohne Grund abgehen.

die dem allgemein-pathologischen Begriff der Entzündung gegenüber überhaupt zu gelten habe, und besonders bedeutungsvoll war sein Versuch, die bei der Paralyse vorliegende Form der Encephalitis abzugrenzen gegenüber anderen *syphilitischen* Erkrankungen, unter denen er ja schon 1903 die Endarteriitis der kleinen Hirnrindengefäße entdeckt hatte, und gegenüber sonstigen nicht syphilitischen, darunter auch tierischen Encephalitiden.

Was für eine wissenschaftliche Leistung das Werk *Nißls* bedeutete, wird erst klar, wenn wir uns den damaligen Stand der ätiologischen und pathogenetischen Syphilisforschung überhaupt vergegenwärtigen: Mitte der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts hatte zwar schon *Hirschl* 9 Paralytiker, bei denen nicht der geringste Anhaltspunkt für eine syphilitische Infektion gefunden werden konnte, mit sehr infektiösem Material frisch exzidierten Sklerosen und Papeln geimpft, und bei einer 180-tägigen Beobachtung keinerlei syphilitische Veränderungen konstatiert, das Jahr 1903 brachte die einwandfreie Beweisführung der Überimpfbarkeit syphilitischer Produkte auf das Tier durch die *Metschnikoff-Roux*schen Affenexperimente, und erst im Jahre 1905 wurde die Pallida durch *Schaudinn* unter Mitarbeit von *E. Hoffmann* entdeckt. Dabei hatte *Nißl* auf klinischem und pathologischem Gebiet mit der Gegnerschaft *Klippels* zu kämpfen, der die Krankheitseinheit der progressiven Paralyse bestritt und die verschiedensten Krankheitsursachen, wie etwa die Arteriosklerose oder den Alkoholismus für die klinischen und anatomischen Erscheinungen verantwortlich gemacht haben wollte. Noch im Jahre 1905 spricht *Klippel* ja von einer Paralyse générale tuberculeuse.

Wenn wir vom damaligen Stand der anatomischen Paralyseforschung, wie er durch *Nißls* Werk gekennzeichnet ist, ausgehen und uns fragen, was ist seitdem auf diesem Gebiet an neuen Tatsachen hinzugekommen, so dürfen wir vorweg erklären: Nichts, was die *Nißls*chen Befunde erschüttert hätte¹. Es haben sich zwar zahlreiche Atypien feststellen lassen, wir sind in der Abgrenzung und der Erkenntnis anderer syphilitischer Prozesse des Zentralnervensystems weiter vorangekommen, wir haben durch die histopathologische Forschung eine Reihe neuer, histologisch gut definierter Encephalitiden kennen und miteinander vergleichen gelernt, diese neuen Ergebnisse haben aber immer wieder bestätigt, was uns *Nißl* schon 1904 gezeigt hatte. Wenn *Alzheimer* 1912 in seinem Referat über die pathologische Histologie der Geistesstörungen, in dem er die progressive Paralyse behandelt, darauf hinweist, daß manche nebensächlichere Annahmen sich nicht als stichhaltig erwiesen und nach mancher Richtung hin neue Fragestellungen

¹ Ich gehe hier auf die Frage der hämatogenen Herkunft der Infiltratzellen, die *Nissl* und *Alzheimer* bejaht haben, sowie auf das Problem der mesodermalen oder ektodermalglösen Natur der Stäbchenzellen, das entgegen der Auffassung *Nissls* zugunsten der glösen Abstammung entschieden schien, heute aber wieder in Frage gestellt ist (*Hortega*), nicht ein.

und Erkenntnisse sich ergeben haben, daß aber durch zahlreiche Nachuntersuchungen die „Hauptergebnisse“ der *Nißl*schen Arbeiten und seiner eigenen „so vielfach bestätigt worden sind, daß sie jetzt als sicherer Besitzstand der Wissenschaft gelten können“, so gilt dasselbe auch noch heute nach über 16 Jahren.

Lassen Sie mich nun im einzelnen kurz auf die seit 1904 erhobenen Resultate eingehen! Zunächst die *Atypien*! An atypischen histologischen Befunden haben wir das Vorkommen des Status spongiosus in der Hirnrinde, bzw. in einzelnen Schichten derselben, und an anderen Stellen des Paralytikerhirns zu verzeichnen (*Lissauer, Fischer, Bieschowsky, Köppen, Borda, Probst, Sträußler* und *Koskinas*), wir kennen die sog. kolloid-hyaline Degeneration (*Mignon* und *Marchand, Witte, Sioli, C. Schröder, Dürck, Löwenberg, Sträußler* und *Koskinas, Kuß*) zum Teil mit dem Status spongiosus als Endresultat des Prozesses verknüpft, wir kennen die miliaren nicht gummosen Nekrosen und Abscesse, die schon *Nißl* zuerst gesehen und nach ihm *Sträußler* als erster beschrieben hat (später *Hauptmann, Herrschmann, Schob*, bei *Dürck* sowie bei *Sträußler* und *Koskinas* in Kombination mit hyaliner Degeneration). Bei den langsam verlaufenden Paralysen, bei den Spontan- und den therapeutischen Remissionen lassen sich der gewöhnlichen Paralyse gegenüber atypische Befunde erheben, die vor allem eine Veränderung der Infiltrate sowohl nach Art der Infiltrationszellen, wie nach ihrer Stärke zeigen, statt Plasmazellen Lymphocyten (*Sträußler*), Rückbildung der Infiltrationen, Auswanderung der Infiltratzellen aus den Lymphscheiden ins Gewebe hinein. Bei den therapeutischen Remissionen vermissen wir daneben noch frische proliferative Neurogliaveränderungen und frische degenerative Erscheinungen an der nervösen Substanz. Ich darf hier auch auf den von mir beschriebenen Fall von Paralyse mit Salvarsandermatitis hinweisen, der die eigentümliche Erscheinung einer Abwanderung der Infiltratzellen ins Mark zeigte: äußerst starke Infiltrationen im subcorticalen Mark, verschwindend geringe an den Hirnrindengefäßen; Überwiegen der Infiltrationszellen lymphocytären Charakters neben Plasmazellen, Neigung zur Überschreitung der Adventitialgrenzen ins Parenchym hinein (Abb. 1—4a). Es ist dies Verhalten deshalb besonders beachtenswert, weil auch *Sträußler* bei seinen Beobachtungen malariabehandelter und remittierter Paralysen auf das Vorwiegen der Lymphocyten bei Spärlichkeit der Infiltrationszellen überhaupt, ferner aber auch auf ihr im Vergleich mit der Hirnrinde zahlreicheres Vorkommen in den Adventitialräumen der Markgefäße hinweist. Lassen Sie mich hier auch auf die *Spielmeyerschen* imperfekten Paralysefälle mit spärlichen Infiltrationen in den Meningen und an den einstrahlenden Gefäßen, mit endarteriitischen Wucherungen und mehr oder weniger diffusen Ausfällen nervöser Substanz hinweisen. Mag es bei diesen Fällen schon recht schwierig, in manchen Fällen unmöglich sein, zu einer

sicheren Differentialdiagnose zwischen Hirnsyphilis und progressiver Paralyse zu kommen, so besitzen wir andererseits Erfahrungen, die uns mit Sicherheit Kombinationen von progressiver Paralyse mit anderen syphilitischen Prozessen innerhalb des Zentralnervensystems beweisen. Solche Kombinationen gehören, an ihrer Häufigkeit gemessen, zweifellos auch zu den Atypien. Es handelt sich hier um die Verbindung von progressiver Paralyse mit größeren Gummen und miliaren gummösen Prozessen (*Jakob, Sträußler* sogar bei einem Fall juveniler Paralyse!), endarteriitische nach Art der *Heubnerschen* Endarteriitis, wie auch im

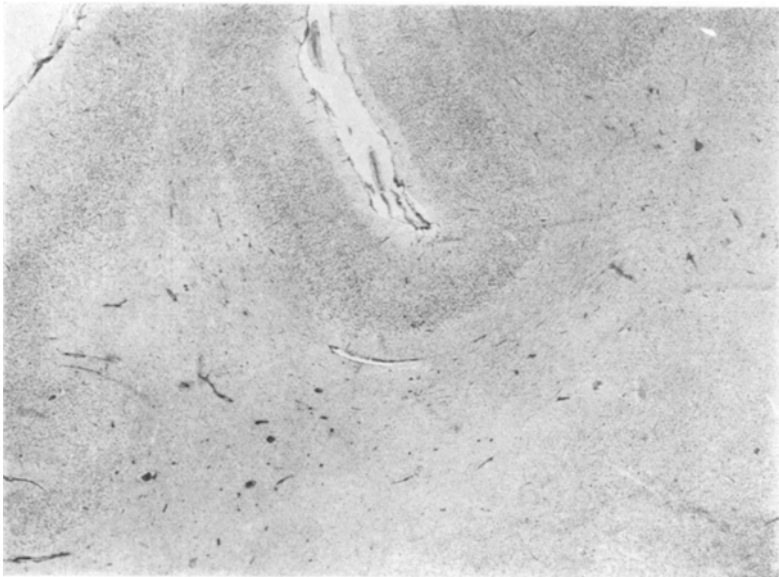


Abb. 1. Fall RITS. Progressive Paralyse. Salvarsandermatitis, Übersichtsbild. Starke Gefäßwandinfiltration im Mark, fehlende in der Rinde. Meningen mäßig infiltriert.

Sinne der *Nißlschen* Endarteriitis der kleinen Hirngefäße. Endlich kennen wir noch eine Gruppe von topischen Atypien schon seit *Lissauers* Forschungen mit der von ihm nachgewiesenen ungewöhnlichen Verteilung des paralytischen Prozesses, wir wissen insbesondere, daß der Thalamus opticus nicht nur sekundär, sondern auch primär am paralytischen Prozeß stärker beteiligt sein kann, wir kennen die Erfahrungen von *Cécile* und *Oskar Vogt*, wonach bei zwei Paralysen mit choreatischen Erscheinungen ein Schwund im Stratum ähnlich wie bei der *Huntington-*Chorea zu verzeichnen war. Wir kennen eine auffallend starke Beteiligung des Kleinhirns (*Raecke, Sträußler*). Selbst in tieferen Hirnteilen kann, wie *Fünfgeld* angibt, eine besondere Akzentuation des paralytischen Prozesses vorliegen.

Was das Striatum betrifft, so dürfen wir das Vorkommen des paralytischen Prozesses in ihm nicht als topische Atypie betrachten, dazu findet es sich zu häufig mit der Hirnrindenerkrankung vergesellschaftet vor im Gegensatz zum Verhalten des Globus pallidus. Ob aber die

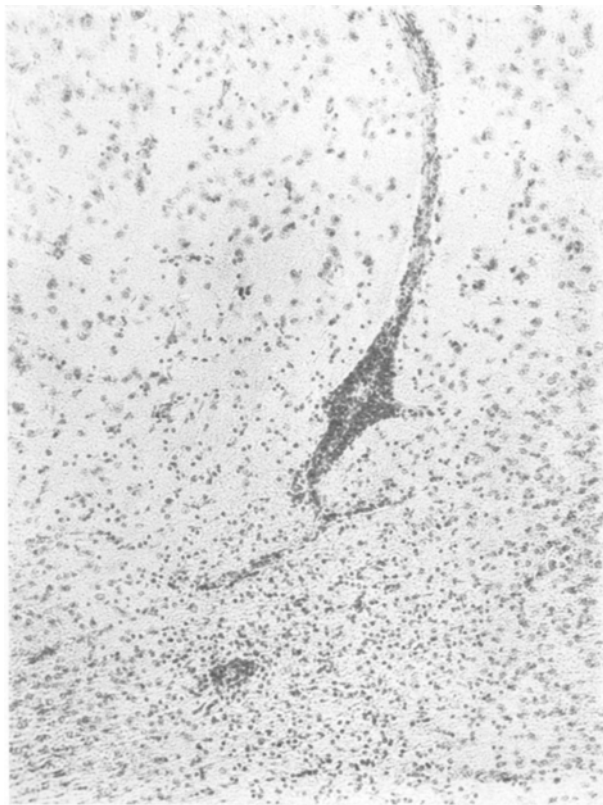


Abb. 2 und 3. Fall Rrrs. Progressive Paralyse. Salvarsandermatitis. Stärkere Vergrößerung. Rindenmarkgrenze: Oben Rinde, unten Mark. Die adventitiellen Infiltrate lassen noch deutlicher ihre Beschränkung auf die Markzone erkennen.

auf der Ontogenese fußende Erklärung von *Spatz* richtig ist, daß die gleichzeitige Akzentuierung des paralytischen Prozesses in Hirnrinde und Striatum deshalb erfolge, weil es sich bei beiden Hirngebieten um entwicklungsgeschichtlich gleichartige, dem Endhirn zugehörige Teile handle, wissen wir nicht. Sehen wir doch bei Fällen mit Status spongiosus keineswegs Hirnrinde und Striatum gleichartig erkranken; ich verfüge beispielsweise über 2 Fälle von Paralyse mit Status spongiosus der Hirnrinde, wo in beiden Fällen weder im Pallidum noch im Nucleus caudatus ein Status spongiosus zu erkennen war, im einen Fall dagegen außer in der

Hirnrinde auch in der Kleinhirnrinde und im Gebiet des Nucleus dentatus des Kleinhirns. Dabei wäre der Gegeneinwand nicht stichhaltig, daß es sich beim Striatum um ein seiner Textur nach nicht zum Status spongiosus neigendes Gebiet handle; ich verweise auf die *Spielmeyer*-

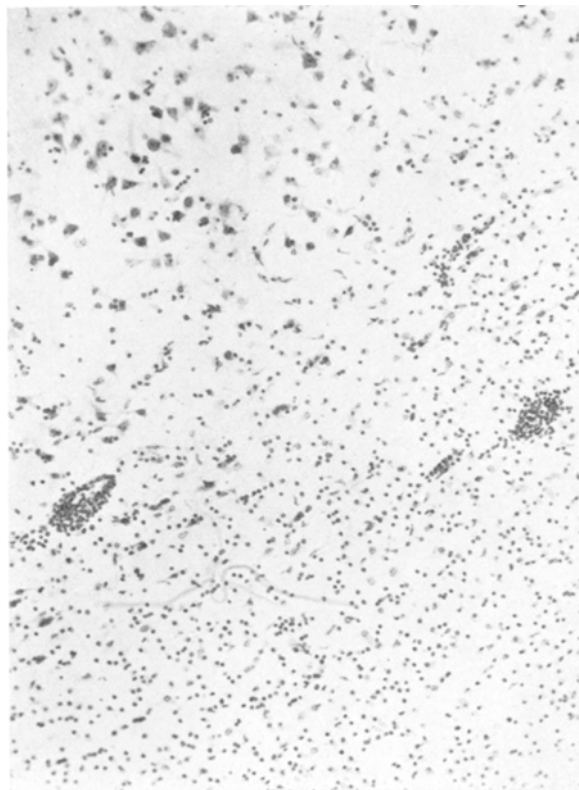


Abb. 3.

schen Untersuchungen bei *Wilson*scher Krankheit mit ausgesprochenem Status spongiosus im Putamen.

Außer den bisher genannten Atypien ließen sich noch einige Sonderbefunde nennen, so z. B. die Wucherungen des adventitiellen Bindegewebes, das Gliastrauchwerk, das Auftreten von Füllkörperchen, wie ich es in einem Fall sehr akuter Paralyse beobachten konnte, der Nachweis von zwei- oder mehrkernigen Purkinjezellen, besonders bei der Paralyse der kongenital-syphilitischen, sowie die kugeligen Anschwellungen an den Fortsätzen der Purkinjezellen bei dieser Form (*Sträußler*) und sichere Entwicklungshemmungen anderer Art, die *Ammonshorn*-sklerose, die *Spielmeyer* genauer erforscht hat und bei der nach den

Untersuchungen seiner Mitarbeiter *Metz* und *Neubürger* Kreislaufstörungen ursächlich in Betracht kommen. Ganz neuerdings werden von *Spielmeyer* gewisse Veränderungen in der paralytischen Großhirnrinde in Form umschriebener Verödungen und Sklerosen ebenfalls auf zentrale Kreislaufstörungen bezogen, wobei mir hier der Hinweis gestattet sei, daß schon 1912 *Alzheimer* in seinem Referat davon spricht, man

könne, „allerdings nur als Ausnahme von der Regel“ auch bei der Paralyse nervöse Ausfälle in herdförmiger Anordnung beobachten, die von Gefäßveränderungen abhängig seien.

Wegen ihrer Häufigkeit lassen sich die herdförmigen Markscheidenausfälle, die unzweifelhaft mit entsprechenden Herden bei der multiplen Sklerose Ähnlichkeit haben, nicht den Atypien zurechnen. *Siemerling*, *Borda*, *Fischer*, *Kufs* haben auf solche Herde hingewiesen, darunter finden sich auch Herde von recht großer Ausdehnung und *Spielmeyer* hat uns gezeigt, daß die histologische Textur dieser Herde, ihre Neigung zu faseriger Gliawucherung bzw. zum Ausbleiben derselben von lokalen, normal präformierten Gewebsverhältnissen der Glia abhängt, und daß dieser lokale Faktor auf die gewebliche Gestaltung

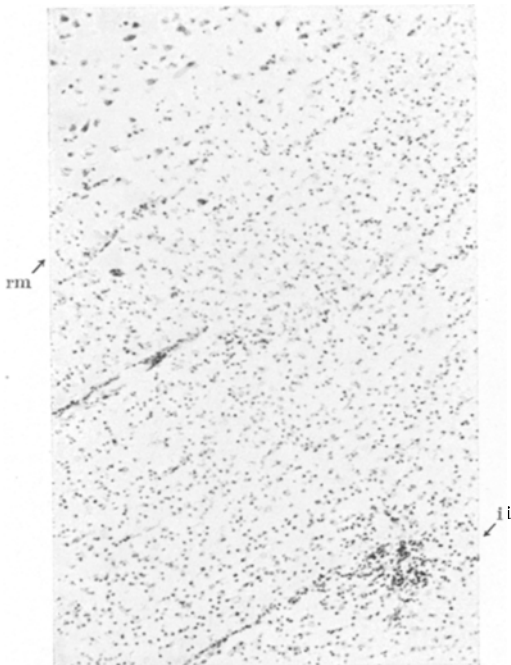


Abb. 4. Fall RITS. Progressive Paralyse. Salvarsandermatitis. Rindenmarkgrenze (rm). Infiltrationsherd i in Abb. 4a stärker vergrößert. Man sieht hier die Ausschwärmung von Lymphocyten und spärlichen Plasmazellen (pl) ins Parenchym des Markes.

der Herde bei progressiver Paralyse wie bei multipler Sklerose einen wesentlichen Einfluß hat (Substantia gelatinosa Rolandi, Putamen und Pallidum, Hirnrinde und Mark).

Die Abgrenzungsschwierigkeiten zwischen progressiver Paralyse und anderen syphilitischen zentralnervösen Prozessen sind aber nicht nur durch unsere bessere Kenntnis der anatomischen Paralyseatypien verringert worden, sondern auch dadurch, daß wir seit *Nißls* Forschungen die nicht paralytischen syphilitischen Prozesse besser kennen gelernt haben; ich darf hier auf die Untersuchungen von *Ranke* an kongenitaler Syphilis, auf die *Spielmeyerschen* Befunde der Koagulationsnekrose bei

aiter Hirn- bzw. Gefäßlues, auf die wertvollen *Krauseschen* Untersuchungen, die *Schrödersche* Arbeit aus dem Jahre 1915 hinweisen. Auch die histopathologischen Befunde am Zentralnervensystem der experimentell-syphilitischen Kaninchen gehören hierher.

Es bleibt uns noch der Vermerk übrig, daß die histopathologische Forschung durch die neuerdings erhobenen Befunde bei einer ganzen Reihe ätiologisch verschiedener, nicht syphilitischer Enzephalitiden sich Bausteine zu einer verfeinerten Differentialdiagnose der progressiven Paralyse und anderer syphilitischer Prozesse geschaffen hat. Schon 1904 hat ja *Nißl* zum Zwecke einer histopathologischen Differentialdiagnose gefragt: „Wie verhält es sich mit der Schlafsucht oder Kongorkrankheit

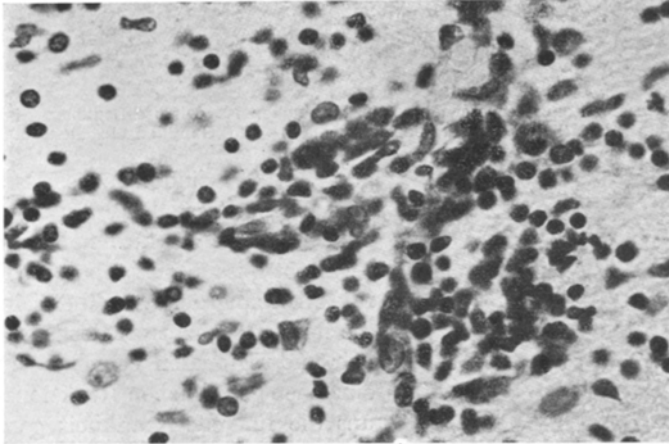


Abb. 4a. pl

der Neger?“ und *Spielmeyer* hat uns dann in seinen Trypanosomenstudien 1906—1908 den Weg gewiesen, wie die histologische Differentialdiagnose vorzugehen hat, er hat uns gezeigt, wie die experimentell-pathologische Forschung hier bahnbrechend wirken kann. Seitdem haben wir die Befunde bei der Encephalitis lethargica kennen gelernt, ich selbst habe die experimentelle Encephalitis herpetica des Kaninchens studiert und auf eigentümliche schichtenförmige Destruktionsprozesse in den seltenen chronischen Stadien hinweisen können (Abb. 5—11b). Wir wissen, daß es eine Vaccineencephalitis gibt, wenn auch deren Genese noch lange nicht klar ist. *Klarfeld* hat bei experimenteller Blastomykose Untersuchungen angestellt. Histopathologische Veränderungen des Zentralnervensystems bei einer Reihe von wohlbekannten Infektionskrankheiten, von denen ich nur die Malaria (*Dürck*), den Typhus (*Schröder*, *Spielmeyer*, *Wohlwill*), den Flecktyphus (*Spielmeyer*, *Fraenkel*), die Lyssa (*Klarfeld*, *Schükri*), die Dysenterie (*Lotmar*), den Scharlach, ganz neuerdings die

Masern (*Wohllwill*) nenne, haben uns für die Abgrenzung der einzelnen Krankheiten doch recht viel interessantes und wichtiges Tatsachenmaterial

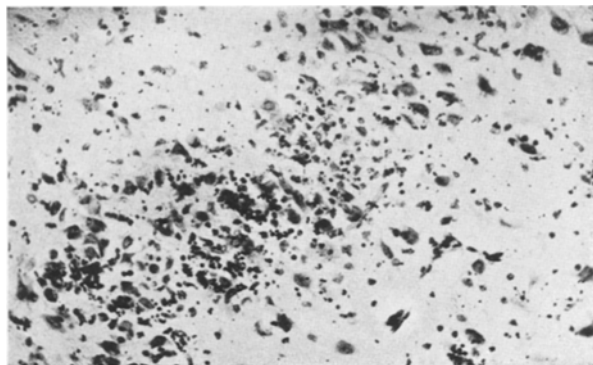


Abb. 5. Experimentelle Herpesencephalitis. Kaninchen 70. Diffuse Leukocyteninfiltration mit Zerfall derselben in basalen Rinden- und Ganglienzellschichten.

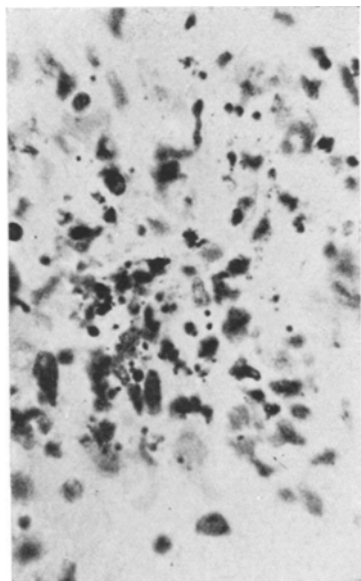


Abb. 6. Experimentelle Herpesencephalitis. Kaninchen 313. Dasselbe wie bei Kaninchen 70, nur in stärkerer Vergrößerung.

gebracht. Wir finden da Gesichtspunkte von allgemeiner Bedeutung, nämlich eine — wie ich es kurz nennen möchte — histotypische und topotypische Charakterisierung der Krankheitseinheiten, die immer wieder trotz der Reichhaltigkeit und regionalen Verschiedenheit der einzelnen geweblichen Reaktionsformen uns die für jede Krankheit gesonderte gewebliche Art und Verteilung des histologischen Gesamtprozesses vor Augen führt und die Abgrenzung all dieser Prozesse gegenüber der progressiven Paralyse leicht macht. Dabei war es besonders reizvoll, zu sehen, wie mit der Erweiterung unserer Kenntnis all der Encephalitiden die von *Nißl* zuerst erkannte Unabhängigkeit der degenerativen Erscheinungen am funktionstragenden Gewebe von den infiltrativen Erscheinungen am Gefäßbindegewebe kein Reservatrecht der progressiven Paralyse blieb, sondern für eine ganze Reihe anderer Encephalitisformen gilt,

ohne daß dadurch die Differentialdiagnose der progressiven Paralyse irgendwie erschwert worden wäre.

Meine Damen und Herren! Sie werden bei meiner bisherigen

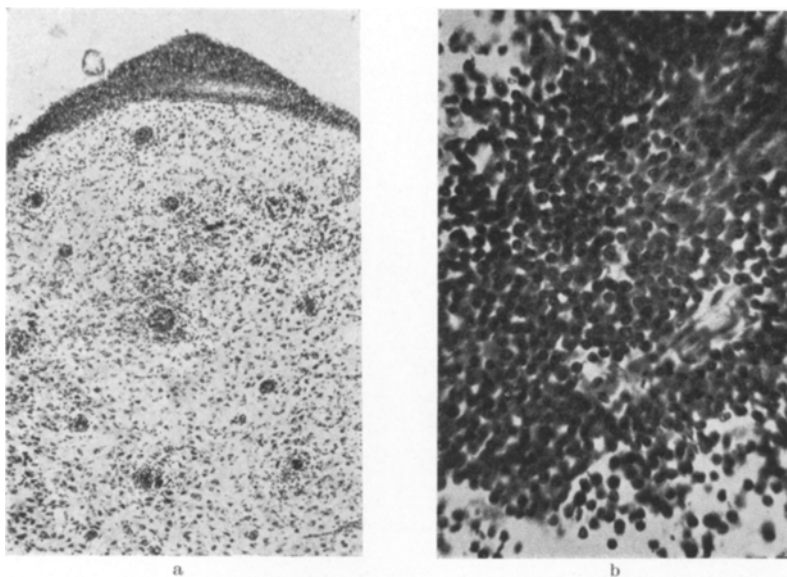


Abb. 7a u. 7b. Experimentelle Herpesencephalitis. Kaninchen 70. Basales Hinterhauptgebiet. Starke meningeale, lymphocytäre Infiltration, in der Hirnrinde Auswanderung der Infiltratzellen aus den adventitiellen Räumen.

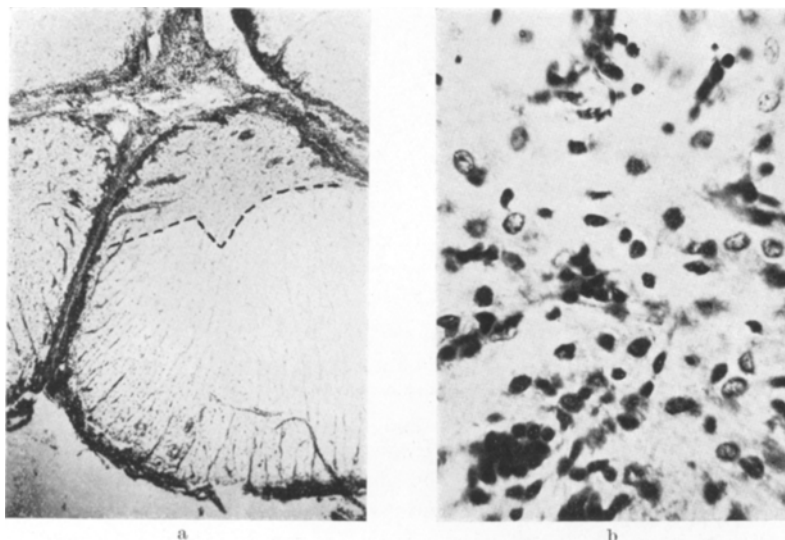


Abb. 8a u. 8b. Experimentelle Herpesencephalitis. Kaninchen 74. Hirnbasis mit Opticus. Intraneurale Infiltratbildung mit parallelgehender Gliawucherung. Die Grenzlinie im Opticus zwischen Infiltratbildung und glöser Wucherung einerseits und normalem Gewebe andererseits ist punktiert.

Aufzählung zwei Punkte vermißt haben, die für die histologische Diagnose und die Auffassung des paralytischen Prozesses von größter Bedeutung geworden sind. Ich habe diese Unterlassung deshalb begangen, weil wir

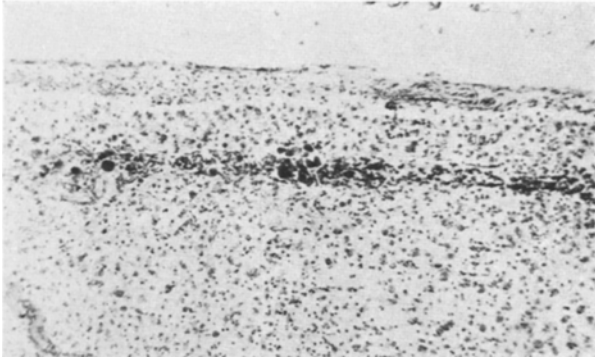


Abb. 9. Experimentelle Herpesencephalitis. Kaninchen 65. Pseudolaminärer Prozeß. Infiltration und beginnende Erweichung. Chronisches Stadium der Infektion.

sowohl die bei Paralyse vorkommende histochemische Reaktion des Eisen anzeigenden Hämosiderins als auch die parasitologischen Ergebnisse entsprechend ihrer Wichtigkeit gesondert betrachten müssen.

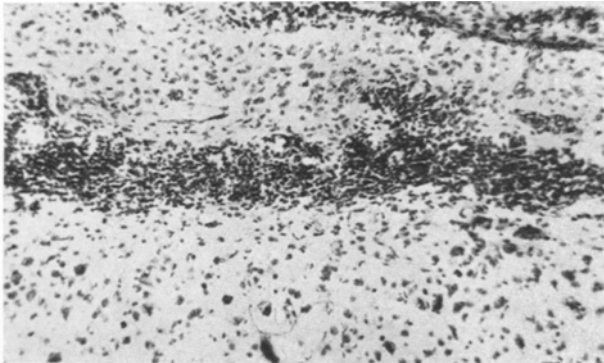


Abb. 10. Experimentelle Herpesencephalitis. Katze. Annähernd der gleiche Prozeß wie beim Kaninchen 65.

Was der Stoff, den wir als Hämosiderin bezeichnen, chemisch ist, wissen wir noch nicht; daß er eisenhaltig ist, ist wohl sicher, ebenso daß er mit bestimmten Reagenzien eine spezifische Färbung gibt. Es hat sich nun gezeigt, daß bei der progressiven Paralyse *gesetzmäßig* in den adventitiellen Lymphräumen der Hirnrindengefäße, seltener in den Markgefäßwänden und in den Blutgefäßwänden anderer Hirngebiete

haemosiderinhaltige Stoffe, meist in Zellen (Makrophagen) gelagert vorkommen und daß dieses Vorkommen histotypisch und topotypisch ist, insofern die stärker am paralytischen Prozeß beteiligten Rindengebiete des Vorderhirns auch stärkere Hämosiderinablagerungen in der Adventitiatscheide zeigen. Außer bei Paralyse findet sich Hämosiderin in ähnlicher Lagerung nach *Spatz* nur noch bei der als afrikanische Schlafkrankheit bezeichneten Trypanosomiasis, höchst selten bei anderen Prozessen (*Ostertag*). Allerdings muß ich hier erwähnen, daß atypische

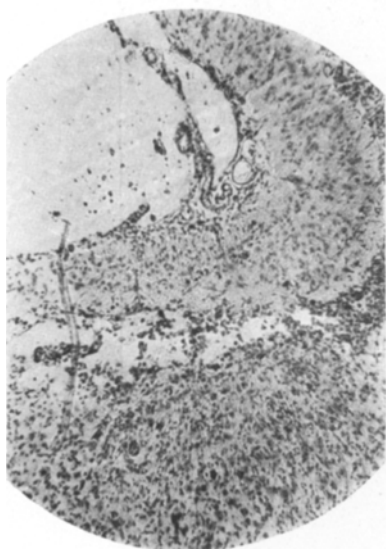


Abb. 11a. Experimentelle Herpesencephalitis. Katze. Pseudolaminäre Erweichung und Infiltration.

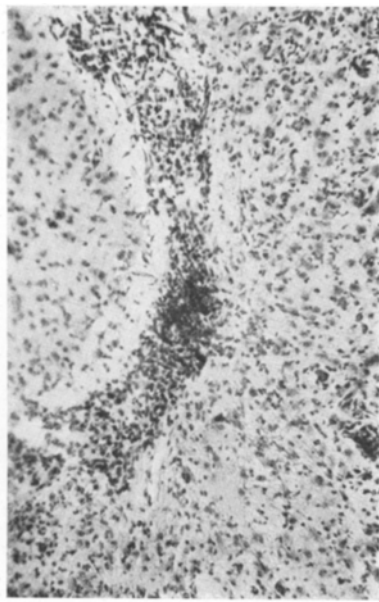


Abb. 11b. Experimentelle Herpesencephalitis. Katze. Dasselbe wie bei Abb. 11a, nur in stärkerer Vergrößerung.

Paralyseformen auch in der Anordnung und Form der Hämosiderinablagerungen vom gewöhnlichen Verhalten abweichen können. Ich weise darauf hin, daß ich beim spongiösen Schichtenschwund der Paralytiker die Ablagerung von hämosiderinhaltigen Schollen intra- und extracellulär, im Parenchym selbst und nicht mehr in den adventitiellen Lymphräumen gefunden habe. Auch bei den remittierten Paralyseformen treten die Hämosiderinablagerungen zurück, ja sie können völlig verschwinden. Besonders interessant ist aber, daß in dem vorhin von mir erwähnten Fall von Paralyse mit Salvarsandermatitis, bei dem die Plasmazellen- und Lymphocyteninfiltrate aus der Rinde in das Mark abgerutscht waren, die Hämosiderinablagerungen sich ebenso verhielten, in Markgefäßwänden vorlagen, und in der Rinde fehlten. Es besteht also hier

ein eigentümlicher Parallelismus, den wir ja auch sonst im Gleichlauf des Verhaltens des paralytischen Gewebsprozesses mit dem der Hämosiderinablagerung bei den gewöhnlichen Paralysen finden (Abb. 12). Ich habe mich nun bemüht, festzustellen, wie diese Hämosiderinablagerungen durch die einzelnen Stadien der Syphilis hindurch sich gestalten und



Abb. 12. Autochrom-Mikrophotogramm. Fall Rrrs. Progr. Paralyse. Salvarsandermatitis. Turnbullblaufärbung. Rindenmarkgrenze. Hämosiderinablagerung und Infiltratbildung nur im Mark.

konnte feststellen, daß wir sie in den Primäraffekten des Menschen, wie des Kaninchens, selbst bei intravenös erzeugten, multiplen Primäraffekten an Lid, Schnauze, Ohr und Hoden finden, ferner in den Sekundärpapeln des Menschen (Abb. 13 u. 14). Vielleicht ist mir der Hinweis gestattet, daß *Lubarsch* schon 1917 durch die Eigenart der Hämosiderinablagerungen bei der Aortitis productiva der Syphilitiker auf den Gedanken kam, im Gehirn bei progressiver Paralyse nachzusehen

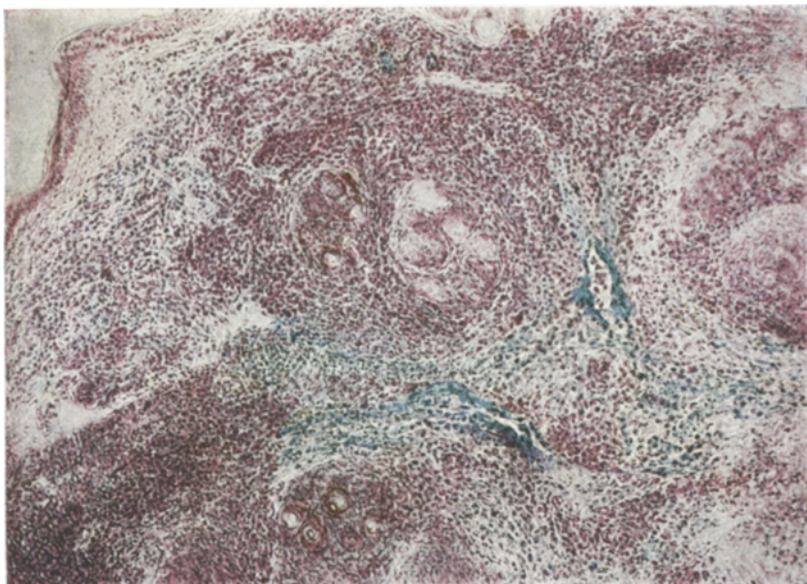


Abb. 13.

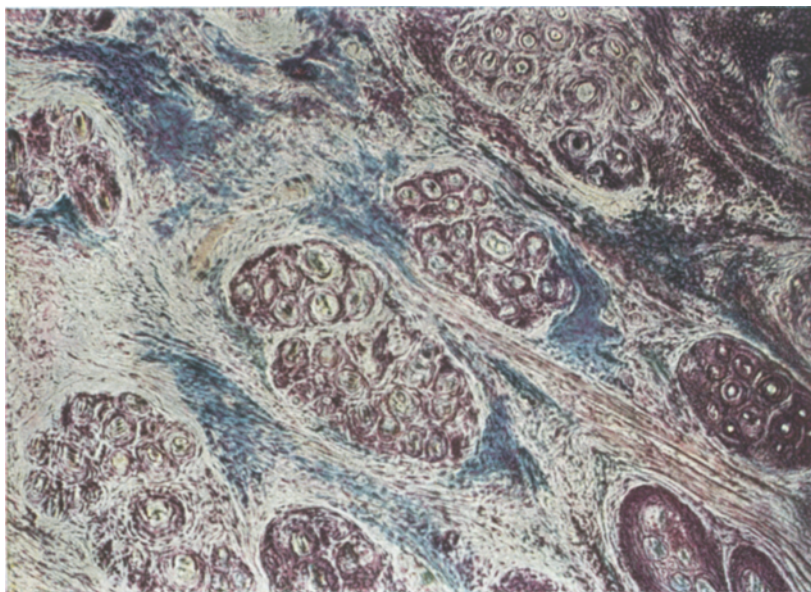


Abb. 14.

Abb. 13. u. 14. Autochrom-Mikrophotogramme. Kaninchen 228. Experimentelle Syphilis.
Intravenös erzeugte Schanker an Ohrwurzel und Schnauze. Turnbullblaufärbung.

und so die Gesetzmäßigkeit des Hämosiderinvorkommens mit der Prädilektion in der Hirnrinde bei Paralyse entdeckt hat.

Die anfängliche Skepsis der Entdeckung *Noguchis* gegenüber, als handle es sich bei den Fällen, in deren Gehirn er 1913 Syphilisspirochäten gefunden hatte, um Mischformen von cerebraler Syphilis und progressiver Paralyse, war durchaus unberechtigt. Bedenken wir, daß *Landsteiner* schon 1907 durch Überimpfung von paralytischer Gehirnsubstanz auf Affen einen positiven Impferfolg erzielt hatte, den er jedoch für nicht sicher genug hielt, weil ihm trotz des histologisch syphilisartigen Charakters der Impfeffekte der Nachweis von Spirochäten in ihnen nicht gelang. 1909 erklärt *Plaut*, daß der Paralytiker höchstwahrscheinlich Spirochätenträger sei, und aus dem Jahre 1912 stammt die Äußerung *Spielmeyers*, das vergebliche Suchen nach der Spirochäte im paralytischen Gehirn könne nicht beweisen, daß sie auch wirklich nicht vorhanden sei. Mit dem einwandfreien *Noguchischen* Nachweis der Spirochäten im paralytischen Gehirn war der letzte noch fehlende Beweis für die syphilitische Ätiologie der progressiven Paralyse erbracht; die pathogenetischen Problemstellungen erhielten damit einen neuen, gewaltigen Antrieb. Es war, wie *Hoche* 1913 sagte, die Aufstellung einer neuen Inventur unseres Wissens in der Paralysefrage und die Sonderung der gelösten von den ungelösten Fragen notwendig geworden.

Jetzt mußte es gelingen, auch die Pathogenese der Paralyse zu entschleiern, jetzt mußte es ein leichtes sein, die Beziehungen zwischen dem Erreger und den von ihm hervorgerufenen Krankheitsprozessen endgültig zu klären. In den 15 Jahren seit der Entdeckung der Pallida im paralytischen Gehirn ist nun zwar dank der Arbeiten von *Jahnel*, *Valente*, *Sioli*, *Jakob*, *Hauptmann*, *Igersheimer*, *Hermel* und anderer ein gewaltiger Tatsachenstoff erhoben worden. Trotzdem mußte *Nißl* 1919, kurz vor seinem Tode, in seinem Aufsatz „Histopathologie und Spirochätenbefunde“ vor allzu voreiligen pathogenetischen Schlüssen warnen, er weist nachdrücklich darauf hin, daß da, wo histopathologisch ein unabhängiges Nebeneinandervorkommen von infiltrativen Vorgängen und degenerativen Prozessen einwandfrei festgestellt werden könne, das nachträgliche Auffinden von Spirochäten keinerlei Änderung an diesen anatomischen Feststellungen hervorzurufen vermöge. Sehen wir aber einmal zu, was die Spirochätenforschung seit *Noguchis* Entdeckung zutage gefördert hat!

Zunächst einmal eine Reihe von Daten über den Ort, die Art und die Zahl des Vorkommens der Parasiten! Wir kennen ein besonderes Prädilektionsgebiet des Spirochätenvorkommens in der Hirnrinde, im Stirnhirngebiet, Stirnhirnpol, basalen Teilen des Stirnhirns, wie überhaupt in den vorderen Teilen des Hirnmantels. Daneben finden sich Spirochäten, wenn auch seltener in der Kleinhirnrinde, Molekular- und Körnerschicht, in der Nähe von Purkinjezellen, im Corpus striatum,

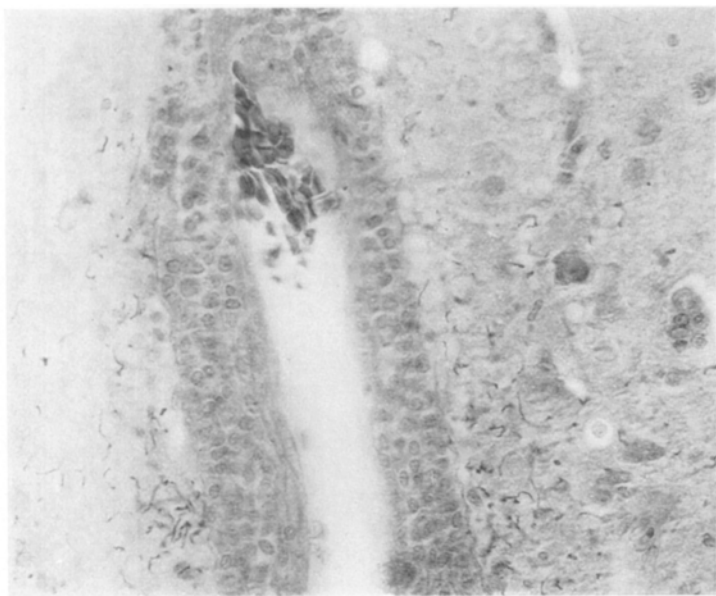
im Thalamus, selten in tieferen Hirnstammteilen, ferner in den Meningen und meningealen Gefäßwänden über dem Kleinhirn und der Brücke, in den Wandungen der Arteria basilaris, in den Meningen nahe am Opticus und Chiasma. In der weißen Marksubstanz sind die Erreger äußerst selten nachweisbar (*Noguchi* und *Moore, Jahnel*). *Jahnel* hat über den Befund von sehr vereinzeltten Spirochäten in den perivascularären Räumen der weißen Substanz von Groß- und Kleinhirn und außerhalb der Gefäßwandumgebung berichtet, wobei die über diesen Fundorten liegenden Rindenteile zahlreiche Spirochäten enthielten. Bemerkenswert ist auch, daß in den subcorticalen Ganglien, in denen ja die graue Substanz häufig von Nervenfaserbündeln unterbrochen wird, gelegentlich eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennbar wird: Nach *Jahnel* kommen nämlich in den Zügen weißer Substanz der subcorticalen Ganglien einzelne Parasiten vor, „namentlich in den kleineren Inseln von weißer Substanz“, man findet die Erreger aber „zahlreicher an der Grenze dieser Inseln“, d. h. also an der Grenze von grauer und weißer Substanz. Auch der Liquor enthält Spirochäten. Außerhalb des Zentralnervensystems sind Spirochäten bei Paralyse bisher nur in der Aortenwand gefunden worden.

Vielleicht vermöchte ein Vergleich des regionalen Vorkommens der Erreger bei der Paralyse mit den Fundorten bei anderen Formen der Syphilis des Zentralnervensystems uns zu pathogenetischen Anhaltspunkten verhelfen. Wie wäre es, wenn auf der einen Seite bei den verschiedenen Formen der cerebrospinalen Syphilis es sich um einen vorwiegend mesodermalen und interstitiellen Prozeß handelte, bei der Paralyse dagegen um einen primär ektodermalen und parenchymatösen Krankheitsvorgang und dieser Unterscheidung auch die Aufenthaltsorte der Erreger entsprächen? Die histologische Forschung spricht allerdings unbedingt gegen diese früher gern verfochtene anatomische Gegenüberstellung und auch, was wir über das Spirochätenvorkommen bei der Paralyse in den Meningen soeben gehört haben und was bei der cerebrospinalen Syphilis in den wenigen bisher bekannt gewordenen Fällen (*Straßmann, Fahr, Versé, Pirilae, Nonne*) gefunden worden ist, spricht nicht für eine prinzipielle Scheidung der Spirochätenprädisposition, einmal im mesodermalen Gewebe bei der Syphilis des Zentralnervensystems, das andere Mal im ektodermalen Parenchym bei der Paralyse. Der *Straßmannsche* Fall zeigte anatomisch eine Meningomyeloencephalitis syphilitica und eine *Heubnersche* Endarteriitis. Neben dem Vorkommen von Spirochäten im mesodermalen Gewebe fanden sich die Erreger auch im Parenchym, allerdings in einer Ausbreitungsform, die Beziehungen zu den mesodermalen Prädispositionsstellen erkennen ließ. Auch im *Verséschen* Fall von Phlebitis syphilitica cerebrospinalis konnte ein Eindringen der sonst nur in den Venenwänden und in den weichen Rückenmarkshäuten liegenden Spirochäten in die *Lissauersche* Randzone und in die weiße Rückenmarkssubstanz festgestellt werden. *Benda,*

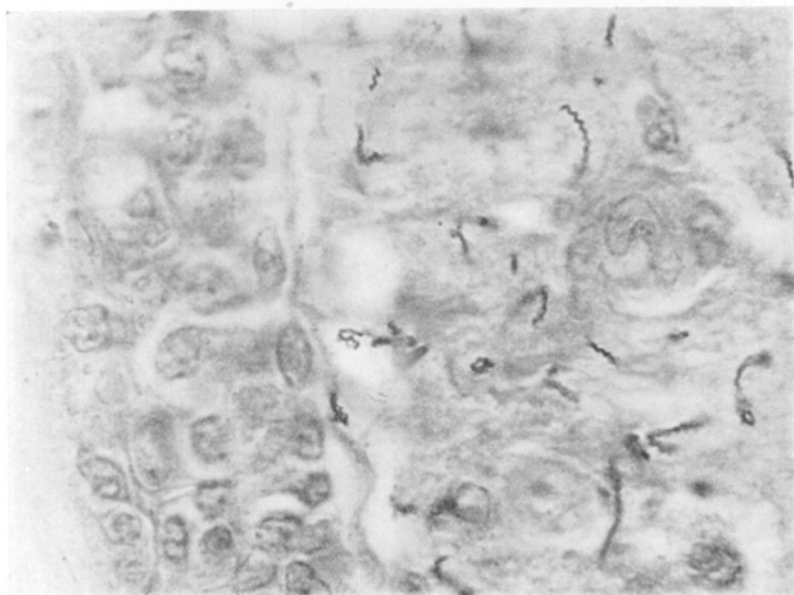
Sézary, Krause fanden Spirochäten bei der syphilitischen Arteriitis des Gehirns im Mesoderm. In *Hendersons* Fall von basaler Meningitis mit miliaren Gummen und leichter Endarteriitis, Erweichung im Nucleus caudatus fanden sich Spirochäten in den mesodermalen Wucherungen über der Fossa Sylvii, in dem von *Dunlap* berichteten frühgummösen Fall ebenfalls im Granulationsgewebe. *Jahnel* hat in einem Fall von cerebrospinaler Syphilis Spirochäten in rein mesodermaler Anordnung feststellen können; er erwähnt diesen Fall nur kurz, nach einer mündlichen Mitteilung an *Scharnke* fanden sich bei allergenauester Untersuchung im Parenchym keine Spirochäten. Bei einer Durchsicht der Präparate des *Petteschen* Falles von Spirochätenvorkommen bei cerebraler Syphilis (frühsyphilitische Meningitis) hat *Spielmeyer* die Krankheitskeime, wie *Pette* selbst, im Mesoderm, daneben aber auch im nervösen Parenchym des Rückenmarks nachweisen können und *Jahnel* hat sie beim selben Fall sogar in der Molekularschicht des Kleinhirns gefunden. „Sie lagen dabei teils in der unmittelbaren Umgebung von infiltrierten Gefäßen, teils aber auch abseits davon, z. B. im Hinterhorn und vereinzelt frei in weißen Strängen“ (*Spielmeyer*). Häufig werden die Spirochäten auch bei der cerebrospinalen Syphilis völlig vermißt. Über einen Spirochätenbefund bei der Endarteriitis der kleinen Hirnrindengefäße berichtet 1922 *Sioli*. Fundorte waren die Wandung der Arteria basilaris (unter der Brücke), die basalen Meningen, Pia und Rinde des Hirnmantels (Gyrus rectus und 1. Frontalwindung, spärlicher in der Zentralwindung). Die Lagerung der Spirochäten zeigte häufig, aber nicht immer deutliche nachbarliche Beziehungen zu Gefäßen, indem die Erreger auch in der Hirnrinde teils in der Wand von Gefäßen, teils in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft lagen. *Scharnke* hat gegen die Beweiskraft dieses *Siolischen* Falls eingewendet, daß er klinisch als Paralyse imponiert habe und wohl auch histologisch als Fall von syphilitischer Endarteriitis mit beginnender Paralyse aufzufassen sei. Man könne auch die diesen Fall komplizierende Dysenterie des ganzen Dickdarms vielleicht als Ursache der Endarteriitis ansprechen.

Bei der Tabes fand *Noguchi* vereinzelte Spirochäten im Hinterstrang des Dorsalmarkes (einmal bei 12 Fällen), *Richter* im Granulationsgewebe der hinteren Wurzeln an der *Nageotteschen* Stelle, *Jahnel* an verschiedenen Stellen des arachnoidealen Gewebes und in den Hüllen der hinteren Wurzeln.

In den Gefäßbahnen der paralytischen Hirne, also im Lumen der Gefäße sind Spirochäten äußerst selten, *Jahnel* sieht hierin eine postmortale Erscheinung (*Sioli* fand Spirochäten im Gefäßlumen bei seinem Fall von Endarteriitis). Auffällig ist überhaupt die *Bevorzugung des Rindengraues* gegenüber dem Markweiß, das Aufhören an der Rindenmark- oder allgemeiner Grauweißgrenze. — Die Art der Lagerung zeigt bei Paralyse Verschiedenheiten; es gibt nach *Jahnel* einen disseminierten



a



b

Abb. 15a u. 15b. Akute progressive Paralyse. Eigene Gefrierschnittversilberungsmethode mit Nachfärbung. Wallbildung von Spirochäten an der Grenze zwischen infiltrierter Adventitialaußenwand und Parenchym. Bei der Immersionsvergrößerung sind zahllose Degenerationsformen der Spirochäten zu sehen.

(oder diffusen), herdförmigen und vasculären Verteilungstypus; ich möchte folgende Formen unterscheiden: den feldförmigen, mit annähernd gleichmäßig in einem Rindenterritorium verteilten Erregern, den mit Wallbildung und drittens den der massiven Verfilzung, wo für das Gewebe kaum mehr Platz bleibt. Die Wallbildung steht dabei gewöhnlich in Beziehung zu den Gefäßwänden, entweder sind alle Schichten der Gefäßwand dicht mit Spirochäten durchsetzt oder es findet sich nur eine

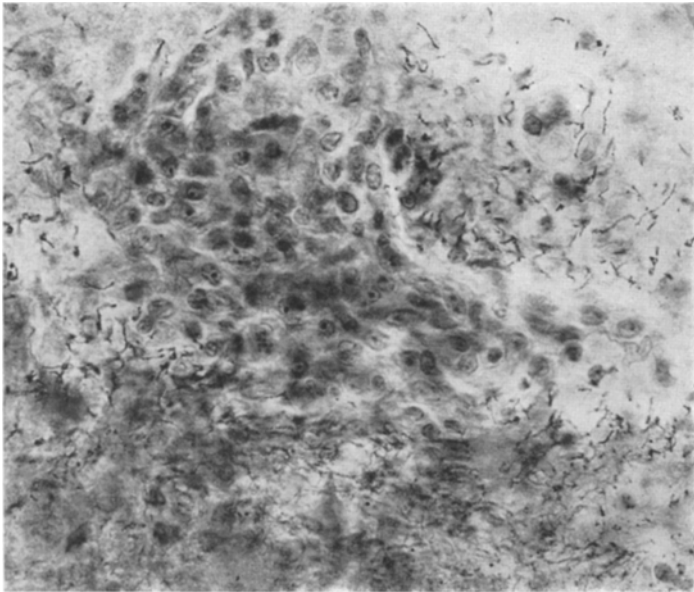


Abb. 16. Akute progressive Paralyse. Eigene Gefrierschnittversilberungsmethode mit Nachfärbung. Stark cellulär (Plasmazellen) infiltriertes Gefäß. Auf der einen Seite desselben (oben) Wallbildung an der Grenze zwischen infiltrierter Adventitialscheidenaußenwand und Parenchym, auf der anderen Seite (unten) ebenfalls mit der Adventitialscheidengrenze abschneidend, Typus der massiven Spirochätenverfilzung mit schwächerer (im Original hellbrauner) Spirochätenansilberung und beginnender Nekrosenbildung im Gewebe.

Stauung der Spirochäten an der Parenchym-Adventitialgrenze, so daß die adventitiellen Infiltrate spirochätenfrei hervortreten. Gleichzeitig gibt es auch eine Wallbildung um Ganglienzellen (Abb. 15a—17b). Bemerkenswert ist, daß nach meinen Erfahrungen diese Typen ineinander übergehen können und daß an einzelnen Rindenstellen desselben Hirns verschiedene Verteilungstypen vorkommen. Wir können hieraus vielleicht schließen, daß die biologische Entwicklung der Spirochäten, ihre Fortpflanzung und ihr Untergang in den verschiedenen Hirnrindengebieten des gleichen Hirns ungleichzeitig vor sich geht. Hierauf weist auch das Aussehen der Einzelexemplare hin, wir finden Stellen mit auffallend viel degenerierenden Exemplaren, mit Agglomerations- und Autoagglomerations-

neigung, angefangen von der Unregelmäßigkeit der Windungen und Streckung bis zur völligen Windungslosigkeit, Köpfchenbildung, Einrollung, Verkürzung, Ring- und Knäuelbildung. Daneben kommt

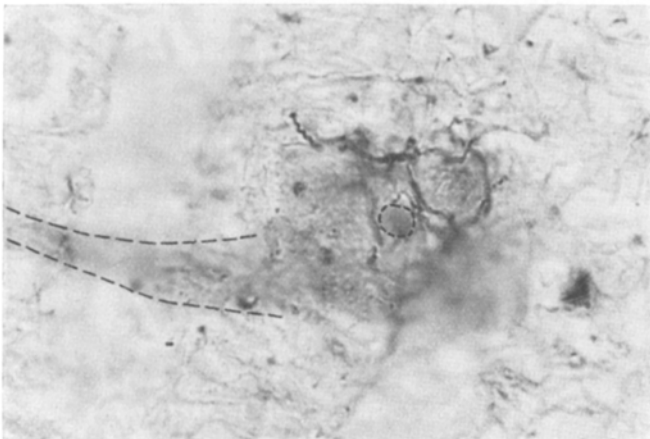


Abb. 17a u. 17b. Progressive Paralyse. Eine Stelle in zwei verschiedenen optischen Querschnitten. Wallbildung der Spirochäten um eine Riesenpyramidenzelle (motorische Zentralregion).

gleichzeitig mit der Ring- auch eine eigentümliche Bündelbildung vor (Abb. 18 u. 19). Auch hier wechseln die Degenerationstypen sowohl am selben Ort, wie besonders beim Vergleich mit anderen Rindenstellen desselben Gehirns.

Es wird nach den bisherigen Darlegungen nicht weiter auffallen, daß die Zahl des Spirochätenvorkommens außerordentlich schwanken muß.

Ich darf mich hier auf *Jahnel* beziehen, der sich dahin äußert, „daß es Fälle gibt, wo eine gründliche Untersuchung des ganzen Gehirns nur *eine* Spirochäte zutage fördert und andere, deren Parasitenzahl so groß ist, daß sie im ganzen Gehirn auf viele Milliarden beziffert werden muß“.

Eines Wortes bedarf die manchmal sich zeigende Tendenz der Spirochäten, bestimmte Richtungen einzunehmen. Ob wir hier von

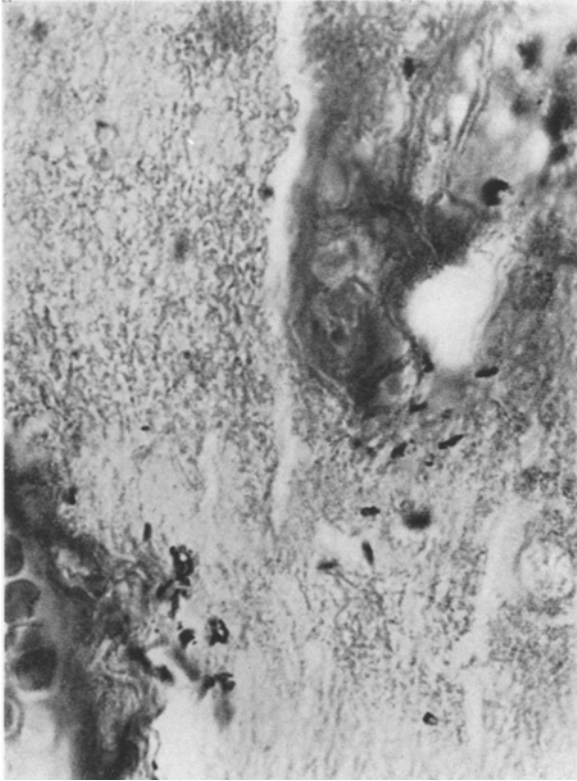


Abb. 18. Fall HANNIC. Progressive Paralyse. LISSAUERSche Atypie. Aus einem Enttarnungsherd. Nur Degenerationsformen der Spirochäten, vor allem Ringformen.

Tropismen sprechen dürfen, ist noch durchaus unklar. Wir sehen jedenfalls zirkuläre Anordnungen um die Gefäße, oder — worauf *Jahnel* hingewiesen hat — in *eine* gleiche Richtung gerichtete Spirochäten in der Molekularschicht des Kleinhirns, parallel, senkrecht oder schief zum Verlauf der Oberfläche. Solche Richtungstendenzen der Spirochäten sind uns auch von anderen Stadien der Syphilis und an anderen Organen bekannt (Abb. 20a, 20b, 21).

Ein Eindringen von Spirochäten in Zellen des Gewebes ist im

Paralysehirn im allgemeinen nicht nachweisbar. In Plasmazellen oder Nervenzellen sehen wir keine Spirochäten oder Spirochätentrümmer, gelegentlich stoßen wir in Herden starken Spirochätenzerfalls auf fein argentophil gekörnte Zellen entweder im Gewebe oder im Adventitialraum (Abb. 22). Eine der Phagocytose nahestehende Erscheinung ist nur gelegentlich beobachtet worden (*Spielmeyer*), vor allem bei den als Nekrosen bezeichneten Herden. Leukozyten und Makrophagen nehmen dann in ihr Inneres die Spirochäten auf, wo eine Zerbröckelung und ein weiterer Abbau der Parasiten stattfindet. Viel häufiger ist aber bei der Paralyse ein extracellulärer Untergang der Erreger, wie überdies auch sonst bei der Syphilis. Daß in allen Stadien der Syphilis auch ein intracellulärer Abbauvorgang nachweisbar ist, darf uns dann, wenn es sich um massenhafte und rasch entstandene Spirochätenansammlungen handelt, nicht wundernehmen, vor allem in Lymphdrüsen und inneren Organen, wie Leber, Milz und Knochenmark, deren Zellen jedenfalls eine innigere Verwandtschaft zu den hämatogenen Phagocyten besitzen, als die ektodermalen Hirnzellen. Anlagerungen von Spirochätentrümmern sehen wir gelegentlich an Capillarwänden und an Ganglienzellen, es muß sich manchmal, wenn Bündel

degeneriert-konglomerierter Spirochäten auffallen, um ein rasches Zerfallen mehrerer Parasitenexemplare gehandelt haben. Überhaupt ist die vergleichende Pathologie der Spirochätendegeneration (Pallida, Recurrens-, Hühnerspirochäte, Spirochäte der *Weilschen Krankheit*) besonders interessant und verspricht wertvolle Resultate für die Pathogenese anderer Krankheiten.

Nach dieser Zusammenstellung unseres Wissens über Art, Ort und Zahl des Spirochätenvorkommens bei der Paralyse bleibt uns noch die Erörterung der pathogenetisch wichtigsten Frage übrig, was wir über die Beziehungen zwischen den Spirochäten und den Gewebsveränderungen bisher in Erfahrung gebracht haben. Es ist wenig sicheres, was ich

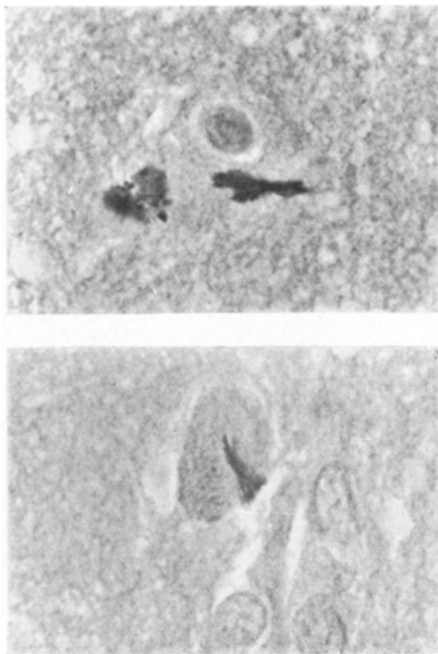


Abb. 19. Fall HANNIC. Auflagerung von degenerierten, konglomerierten Spirochätenbündeln auf Ganglienzellen.

hierüber zu sagen weiß. Eines steht fest: *Diejenige* Form des Spirochätenvorkommens, die ich die massive Verfilzung genannt habe, steht mit den miliaren, nicht gummösen Nekroseherdchen in unmittelbarem Zusammenhang. Hier handelt es sich um eine an Ort und Stelle der massenhaften Spirochätenwucherung und durch diese bedingte Gewebsveränderung in der Hirnrinde des Paralytikers. Schon *Niße* hatte ja diese nekrotische Gewebsveränderung vor Entdeckung der Pallida

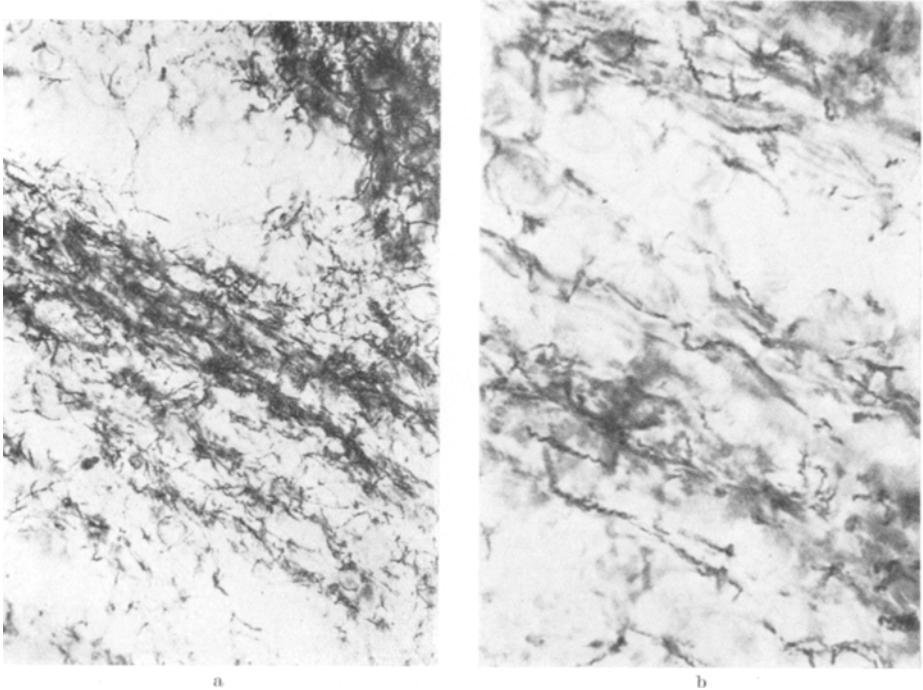


Abb. 20a u. 20b. Experimentelle Kaninchensyphilis. Hodensyphilom. Richtungstendenzen der Spirochäten. Gefäßwanddurchdringung der Erreger.

gesehen, *Sträußler* hat sie als erster beschrieben und *Hauptmann*, später *Herrschmann* und *Schob* haben den Nachweis des Zusammenhangs dieser Gewebsveränderung mit der massiven Spirochätenansammlung geführt. Die lokale Deckung des Spirochätenherdes und der Nekrose beweist den unmittelbaren Zusammenhang. Bemerkenswert ist die Parallele mit der kongenitalen Syphilis, bei der wir in den inneren Organen ebenfalls solche miliare Nekrosen kennen, die hier auch als miliare, nicht gummöse Granulome oder als absceßartige Miliarsyphilome bezeichnet werden und bei denen *Benda* zuerst ihren Zusammenhang mit der massiven herdförmigen Spirochätenwucherung erkannte. Besonders interessant ist, daß bei dieser Art des Spirochätenvorkommens

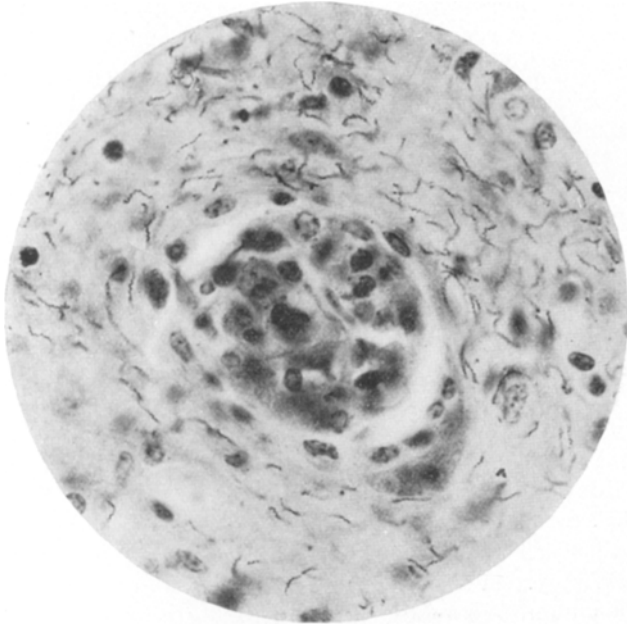


Abb. 21. Gehirn. Progressive Paralyse. Eigene Gefrierschnittversilberungsmethode und Nachfärbung mit polychromem Methylenblau. Eigentümliche zirkuläre Anordnung der Spirochäten, adventitieller Lymphraum ohne Spirochäten.

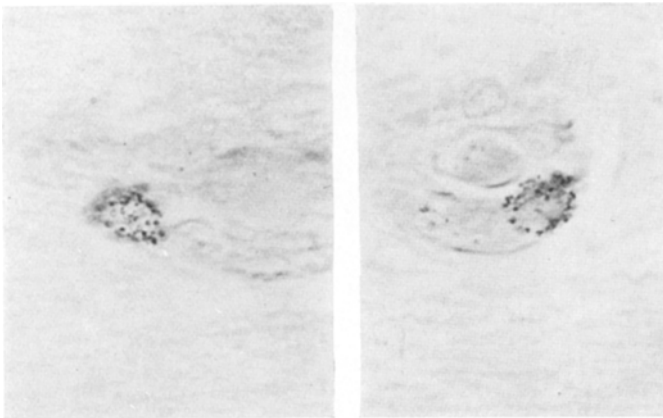


Abb. 22. Fall Soh. Progressive Paralyse. Eigene Gefrierschnittversilberungsmethode. Argentophil gekörnte Zellen in der Gefäßwand an der Grenze von und innerhalb von Spirochätenherden.

im paralytischen Gehirn wie in den inneren Organen des kongenital-syphilitischen Körpers eine geringergradige Argentophilie des Zentrums

des Spirochätenkonglomerats jedesmal sich zeigt, die sich in einer Braunfärbung im Gegensatz zu der sonst tiefschwarzen Ansilberung der Keime sich äußert. Ich kenne solche Vorkommnisse auch aus den Hodenschankern bei experimenteller Kaninchensyphilis. Auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft hat *Lubarsch* 1928 die braunen Klumpen wohl zu Unrecht eher für Leberzellbalkenbruchstücke angesprochen, bei der Paralyse kann man jedenfalls mit Sicherheit die braunen Konglomerate in den Nekroseherden als Spirochäten identifizieren.

Von den miliaren Nekroseherden bei der Paralyse abgesehen, kennen wir eigentlich keinerlei unmittelbare Beziehungen zwischen dem Vorkommen der Spirochäten und den Gewebsveränderungen.

Höchstensfalls ließe sich noch der Fall *Siolis* hierher zählen, in dem er neben hyaliner Degeneration in der Hirnrinde auch Spirochätenansammlungen in und an den Gefäßwänden in Form der oben schon erwähnten Wallbildung gefunden hat. In anderen Fällen mit Wallbildung wird freilich die hyaline Degeneration vermißt und andererseits ist bei der Atypie der hyalinen Degeneration, die gelegentlich im Paralytikerhirn nachweisbar war, der Spirochätennachweis nicht gelungen. Wir werden also vorläufig nur die Bildung miliarer Nekroseherdchen als unmittelbare Spirochätenwirkung ansehen dürfen. Vielleicht vermögen wir aber indirekt bezüglich des Zusammenhangs zwischen den Gewebsvorgängen und der Spirochätenwirkung einiges zu erschließen, wobei wir uns freilich immer der Unsicherheit solcher Schlußfolgerungen bewußt sein müssen? Handelt es sich doch beim Vergleich der Spirochäten- und der Gewebsbefunde gewissermaßen um zwei ganz ungleichartige Momentbilder: Die biologischen Phasen der Fortpflanzung und des Untergangs der Erreger und die Gewebsreaktionen hierauf verlaufen nach eigenen, voneinander getrennten Gesetzmäßigkeiten, so daß die Momentaufnahme zur Zeit des Todes des Paralytikers nicht vergleichbare Stadien der Gewebsreaktion und der Spirochätenansiedlung trifft. Und hierbei bleibt noch unberücksichtigt, daß den Spirochäten, über den Tod ihres Wirtes hinaus, eine Lebensfähigkeit und wohl auch Wanderungsfähigkeit zukommt. Daß wir unter solchen Umständen in den Plasmazellinfiltraten keinen Indikator für das örtliche Vorhandensein des Erregers erblicken dürfen, wie es *Jakob* tun will, dürfte ohne weiteres einleuchten. Es läßt sich auch leicht nachweisen, daß an Hirnrindenstellen mit Plasmazellinfiltraten oft keine Spirochäten sich finden und umgekehrt gelegentlich da, wo Spirochäten vorhanden sind, keine Plasmazellansammlungen. Wissen wir doch aus sonstigen histopathologischen Befunden, daß ein Plasmazellenvorkommen durchaus nicht gleichbedeutend ist mit dem Vorhandensein von Erregern irgend welcher Art an den infiltrierten Stellen. Auch mein Versuch, die herd- und fleckförmige Entmarkung in der Hirnrinde des Para-

lytikers mit dem Spirochätenuntergang oder gar einer bestimmten Form desselben in Zusammenhang zu bringen, ist nicht unbedingt schlüssig. Es fehlt bis jetzt an der nur statistisch feststellbaren Häufigkeit des Vorkommens bestimmter Formen des Erregeruntergangs in den entmarkten Herden der paralytischen Rinde. Über die Beziehungen zwischen Erregeranwesenheit und dem Hämosideringehalt der adventitiellen Räume wissen wir nicht das geringste. Bei den proliferativen Erscheinungen an der Neuroglia und am mesodermalen Gewebe in Form der Bildung mesenchymaler Netze geht es uns genau ebenso. Was sollen wir endlich über die Zusammenhänge zwischen den Erregern und den degenerativen Erscheinungen am funktionstragenden Nervengewebe, den Ganglienzellen, Achsenzylindern und Nervenfibrillen aussagen können, wo doch die Pathogenese degenerativer Erscheinungen überhaupt zu den schwierigsten Problemen der allgemeinen Histopathologie des Zentralnervensystems gehört. Aus diesem Grunde erscheint es mir aber auch nicht erlaubt, *jede* Abhängigkeit der degenerativen Erscheinungen am nervösen Parenchym von einer unmittelbaren Spirochätenwirkung abzulehnen. Auch wenn wir einen solchen Zusammenhang nicht kennen und im histologischen Bild nicht nachweisen können, besteht doch die Möglichkeit des Vorhandenseins einer solchen Beziehung, es gibt doch Vorbilder in der pathologischen Histologie des Zentralnervensystems, aus denen eine unmittelbar das Hirnparenchym degenerativ schädigende Wirkung von Mikroben und deren Giften hervorgeht. Meiner Ansicht nach ist es, auf Grund der bis jetzt vorliegenden *Tatsachen* wenigstens, nicht angängig, etwa für die adventitielle Zellinfiltration eine unmittelbare Spirochätenwirkung anzunehmen, für die Parenchymdegenerationen dagegen diese abzulehnen und eine Toxin- oder gar Autotoxinwirkung, die aus der Aufeinanderwirkung von Spirochätenabbaustoffen mit den Körpersäften hervorgehen soll, verantwortlich zu machen.

Müssen wir somit fast auf der ganzen Linie ein Versagen unserer Forschung konstatieren, so werden wir uns fragen, ob wir nicht unter Zuhilfenahme der klinischen Beobachtung weiter kommen? In welchen *klinischen* Fällen können wir auf den Nachweis von Spirochäten hoffen? In allen sicher nicht; die Zahlenangaben von Autoren, die viele Fälle untersucht haben, bewegen sich sogar meistens unter 70%. Es ist doch wohl so, daß die akuten und akut exzerbierenden Paralysen offenbar mehr Spirochäten enthalten, als die stationären, langsam progredienten, die einfachen dementen und die remittierten. Insbesondere erweisen sich auch die durch die Therapie remittierten und gut gebliebenen Fälle gewöhnlich als spirochätenfrei, soweit eine mikroskopische Untersuchung, die selbstverständlich unmöglich alle Teile des Hirns umfassen kann, hier ein Urteil abzugeben vermag. Finden wir aber vielleicht in den Frühstadien des paralytischen Prozesses eher und mehr Spirochäten,

als in den späten und Endstadien? Wie sind die paralytischen Anfälle in dieser Hinsicht zu verwerten? Mir scheint, daß es ein Frühstadium der Paralyse gibt, in dem gelegentlich oder häufig Anfälle auftreten, die dann ein Zeichen des Spirochätenzerfalls sind und bei denen der Nachweis von Spirochäten leicht gelingen mag. Hat doch auch *Kraepelin* in einer seiner letzten Arbeiten betont — und wie ich glaube mit Recht — daß 2 verschiedene Arten von Anfällen der Paralytiker zu unterscheiden seien, solche in den Frühstadien der Erkrankung und die in den späteren und Endstadien derselben. Nach meinen Untersuchungen vermute ich — mehr wage ich nicht zu sagen — daß diesen 2 nach den Phasen der Erkrankung verschiedenen Anfällen auch pathogenetische Differenzen entsprechen, nur in den Anfällen des Frühstadiums dürfen wir eine unmittelbare Spirochätenschädigung als auslösende Bedingung vermuten, während die Anfälle des späten Stadiums wohl eine andere, uns freilich noch ganz unklare Genese haben dürften. Daß etwa — dies sei beiläufig erwähnt — die Paralyse mit Anfällen — ich vermeide absichtlich den Ausdruck „Anfallsparalyse“ — besonders häufig auf einer Kombination des paralytischen Prozesses mit miliaren oder größeren gummösen Veränderungen beruhe, habe ich ebensowenig wie andere finden können. Ob die Liquorbefunde uns einen Anhaltspunkt für den Spirochätenreichtum eines paralytischen Gehirns geben, läßt sich auch noch nicht entscheiden.

Gerade *Nißl* hat sich für die Genese der Zellvermehrung bei der Syphilis des Nervensystems und überhaupt im Liquor besonders interessiert. Wenn wir seine Arbeit „die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie“ aus dem Jahre 1904 lesen, so sind wir erstaunt, wieviel neue Tatsachen er auch auf diesem Gebiet uns kennen gelehrt hat. *Nißl* hat als erster in Deutschland auf Anregung des Franzosen *Devaux*, der seit Ende 1902 im anatomischen Laboratorium der Heidelberger Irrenklinik arbeitete, an einem großen Beobachtungsstoff (218 Punktionen bei 166 Individuen) die Bedeutung der Liquordiagnostik für die Erkennung der Paralyse klar nachgewiesen, er zeigte als erster, daß „das Ergebnis der Cytodiagnostik uns gewisse Anhaltspunkte gewährt zur Auseinanderhaltung der Paralyse von den nicht entzündlichen Formen der Hirnlues“; er hält die Vermutung für „nicht unberechtigt, daß bei sehr langsam verlaufenden Paralysen auch die Menge der Elemente in der Cerebrospinalflüssigkeit abnimmt“. Er hat die *Esbachsche* Methode zur quantitativen Eiweißbestimmung in die Liquordiagnostik eingeführt, eine Methode, die wir auch heute noch immer mit Nutzen gebrauchen, er hat Liquoruntersuchungen auf Eiweiß mit konzentrierter Ammonsulfatlösung vorgenommen, die wir heute bei der *Nonneschen* Reaktion benutzen, er berichtet über Syphilis bei einem Schizophrenen mit Zellvermehrung im Liquor, sowie über katatonische Symptomenbilder bei Paralyse, die durch die Cytodiagnostik gesichert

wird, über Zellbefunde im Liquor bei Kombinationen von Syphilis mit nicht syphilitischen Geistesstörungen, ferner über diagnostisch schwierige Fälle von Hirnsyphilis, über das Vorkommen von Polynucleose bei tuberkulöser Meningitis usw. Es entsprach der kritischen Natur *Nißls*, daß er nun auch möglichst viel normales Vergleichsmaterial punktieren und untersuchen wollte. So kam es zu der in der Lokalgeschichte der Klinik berühmt gewordenen Massenpunktion von Assistenten und Volontärärzten, mit ihren Folgen im Sinne des Meningismus, worüber sich *Nißl* selbst in seiner obengenannten Arbeit äußert.

Trotz der wesentlichen Bereicherung unserer Liquordiagnostik seit der *Nißlschen* Arbeit des Jahres 1904, trotz der höchst wichtigen Liquor-Wassermannreaktion und der Kolloiduntersuchung mit Goldsol, Mastix usw. kennen wir keine Indikatoren für das Verhalten der Spirochäten, die aus der Liquoruntersuchung zu entnehmen wären.

Hat doch *Sioli* einen Fall von Paralyse mit völlig negativem Liquorbefund beschrieben, in dem er Spirochäten in der Hirnrinde nachweisen konnte; andererseits verfüge ich über einen Fall einer nach jahrelanger Tabes typisch, dabei aber ungemein akut progredient verlaufenden Paralyse, bei dem im Verlauf alle Liquorreaktionen erheblich abnahmen. Die histopathologische Erforschung des Gehirns ergab dann einen schweren Status spongiosus mit starkem Zurücktreten der infiltrativen Erscheinungen. Der Spirochätennachweis blieb trotz langem, immer wiederholtem Suchen negativ, in einem zweiten Fall von Status spongiosus übrigens auch.

Wie die Umwandlung des klinischen Bildes der Paralyse unter dem Einfluß der Therapie im Sinne der Ausbildung halluzinatorisch-para-noider oder katatonischer Symptomgruppierungen vor sich geht, wissen wir nicht. Noch weniger, ob hierfür überhaupt ein mit den Erregern in Zusammenhang stehender Vorgang in Betracht kommt. Ist doch auch die Annahme, man habe diese Umwandlung des klinischen Bildes auf eine restierende Akzentuierung des paralytischen Gewebsprozesses in der Temporalrinde zu beziehen, keineswegs bewiesen.

Es ist müßig, über die Beziehungen zwischen dem Spirochätenvorkommen einerseits, den Gewebsreaktionen und klinischen Erscheinungen andererseits zu reden, so lange wir über die *zeitliche Aufeinanderfolge* dieser Vorgänge so wenig unterrichtet sind. Zweifellos gibt es ein reaktionsloses Vorhandensein von Spirochäten, so z. B. im Liquor bei der Frühsyphilis, wo ich es nachweisen konnte, dann bei der Recurrensspirochätose in den verschiedensten Teilen des Zentralnervensystems der Impftiere (Großhirn, Kleinhirn, Opticus). Ist ein solches reaktionsloses Vorhandensein der Spirochäten auch in dem Stadium vor Ausbruch der Paralyse anzunehmen? Wenn wir nach dem Verhalten des Liquors, das natürlich kein sicherer Maßstab ist, urteilen dürfen, so gibt es Paralysefälle, die zur Zeit ihrer präparalytischen Syphilislatenz

positiven und solche die negativen Liquorbefund aufweisen. Also fehlt uns auch hier jede Entscheidungsmöglichkeit. Jedenfalls ist uns aber aus der Pathologie der Syphilis überhaupt geläufig, daß erst die Spirochätenwucherung auftritt, dann die Gewebsreaktionen und schließlich erst die klinischen Erscheinungen, es ist dies das von *G. Hoffmann* so benannte Phänomen des Nachhinkens. Wir müßten also Fälle auffinden können, in denen wir den anatomischen Befund der Paralyse erheben, ohne daß schon klinische Erscheinungen nachweisbar sind. Tatsächlich hat ja auch *Spielmeyer* anatomische Frühfälle von Paralyse ohne klinische Erscheinungen beschrieben.

So lange wir über die biologischen Bedingungen und Verhältnisse der Spirochäten im Gewebe kaum etwas wissen, muß es der pathogenetischen Forschung am Erfolg fehlen. Wissen wir denn etwas über die Lebensdauer der Erreger im Gewebe, über ihre Keimstätten oder gar über ihre Wanderung? Bedient sich die Pallida, dieser betont lymphophile Parasit, bei seiner Wanderung im Hirngewebe irgendwelcher geweblich präformierter Bahnen, der Liquorräume, Gefäßlymphscheiden, oder gar entgegen aller Erwartung der Blutbahnen? Wir haben keine Antwort hierauf.

Überblicken wir nochmals den Gesamtkomplex der Beziehungen zwischen Spirochätenfunden und Gewebsveränderungen, so mag *ein* Punkt vielleicht wesentlich erscheinen. Es ist der, daß die Bevorzugungen der geweblichen Krankheitserscheinungen beim paralytischen Prozeß und diejenigen der Spirochätenansiedlungen, wenn wir nicht auf den Einzelfall und die eine oder andere Gewebsreaktion uns beschränken, sondern die Mehrzahl aller Paralysen und den histopathologischen Gesamtbefund beachten, sich im großen und ganzen örtlich decken. Die vorderen Teile der Hirnrinde sind die bevorzugten Fundorte der Spirochäten bezüglich Häufigkeit und Massivität ihres Vorkommens, wie auch der paralytischen Gewebsveränderungen.

Trotz dieses einen Lichtblickes werden Sie, meine Damen und Herren, nach meinen bisherigen Ausführungen begreifen, daß die Metasyphilisgenese heute noch, wenigstens soweit ihre Erklärung auf die anatomische Forschung zurückgreift, uns unbekannt ist.

Unser Überblick über die seit *Nißls* Paralysestudien vorliegenden neuen histologischen und parasitologischen Tatsachen fordert aber die Frage heraus, was er selbst dazu sagen würde. Er freute sich gewiß über die neuen Erkenntnisse, wie er sich auch für die Spirochätenbefunde besonders interessiert hat. Aber der bis jetzt vorliegende histopathologische und parasitologische Tatsachenstoff würde ihm für die Aufstellung einer wirklich begründeten Theorie der Pathogenese noch lange nicht genügen. Er würde noch weitergegangen sein und ganz allgemein die Frage geprüft haben, ob die doch im wesentlichen auf eine zweidimensionale, höchstensfalls räumliche und bewegungslose Anschauung

gegründete mikroskopisch-anatomische Forschung in der Lage ist, pathogenetische, also räumlich-zeitlich gegliederte, dem biologischen *Geschehen* nachgehende Probleme zu erfassen.

Wer die Forscherpersönlichkeit *Nißls* gekannt hat, der weiß, wie sehr er sich gedanklich gerade mit den Grenzen der histopathologischen Wissenschaft vom Zentralnervensystem beschäftigt hat, wie er immer wieder von seinen Schülern und Mitarbeitern die strenge Unterscheidung der tatsächlichen, anschaulich gegebenen Feststellung von der daraus abgeleiteten Schlußfolgerung verlangt hat. Die hohe Ehrfurcht vor der Unantastbarkeit des Befundes war ihm ebenso eigen, wie die tiefe Mißachtung aller auf Schlüssen phantasievoll weiterbauenden Theorie. Ich glaube zwar, daß *Nißl* — und ich habe während meines Münchener Aufenthaltes Ende des Jahres 1918 und in der ersten Hälfte des Jahres 1919 gelegentlich einmal im Gespräch mit ihm die Möglichkeit gehabt, dies zu erkennen — für sich selbst gern theoretische Schlußfolgerungen aus den experimentellen und histopathologischen Befunden seiner Arbeiten gezogen hat, er äußerte aber immer, daß man für sich Gedanken über die pathologischen und physiologischen Vorgänge im Zentralnervensystem wohl machen dürfe, daß aber von diesen ad usum proprium geschaffenen Gedankengängen erst dann etwas zur Drucklegung und zur Bekanntgabe an andere reif werde, wenn die Stütze des theoretischen Aufbaues durch Tatsachen genügend weit gediehen sei. Diese Grenzmarkierung hat *Nißl* für sich leider so hoch gesteckt, daß sein Tod nicht nur viele stichhaltige Begründungen histologischer Vorgänge, sondern auch eine große Zahl unbekannter Befunde der histologischen Hirnforschung uns geraubt hat.

Nißls Art, sich auf dem Boden der Tatsachen zu halten und von der Veröffentlichung aller spekulativen Ansichten abzusehen, hat uns die Einsicht in seine Auffassung der Pathogenese der Metasyphilis verschlossen. Daß er eine Theorie der Paralyseentstehung anerkannt hätte, die weder mit den histopathologischen Ergebnissen noch mit Tatsachen anderer Forschungszweige im Widerspruch sich befinden würde, ist gewiß. Aber eine solche Theorie besitzen wir noch gar nicht. Die bis heute vorliegenden Ergebnisse der experimentell-pathologischen Forschungsrichtung, mit Einschluß der Immunitätsforschung, die dem pathologischen *Geschehen* doch an und für sich gewiß näher stehen, als die reine Histopathologie, würden ihm nicht ausgereicht haben, um die vor uns liegenden Fragen als nur einigermaßen geklärt anzusehen.

Wenn wir ältere und neuere Anschauungen über die Entstehung der Metasyphilis betrachten, so finden wir immer wieder, daß die jeweilige Akzentuierung der als pathogenetisch wesentlich bezeichneten Merkmale nicht in der Sache selbst begründet ist, sondern willkürlich vorgenommen wird. Niemand erfährt, warum im Erklärungsversuch

ein Moment besonders hervorgehoben, andere dagegen bewußt vernachlässigt oder wenn sie nicht zur Theorie passen, überhaupt verschwiegen werden. Ich glaube gezeigt zu haben, daß eine erschöpfende Erfassung der Pathogenese der Metasyphilis heute noch nicht möglich ist, umso mehr sollten wir darauf ausgehen, wenigstens pathogenetische Einzelvorgänge soweit als möglich aufzuklären. Halten wir uns *Nißls* Vorbild vor Augen, wie er sich in der Zeit vor Entdeckung der Pallida um die Festlegung der histologischen Kriterien zwischen den verschiedenen Formen syphilitischer Hirnerkrankung einerseits und der Paralyse andererseits bemüht hat, wie er es für „unverantwortlich“ erklärt, „wollten wir uns über die einfache Tatsache hinwegsetzen, daß wir die histopathologischen Veränderungen, die wir heute als diejenigen der Hirnlues bezeichnen (das Hirngumma, viel mehr noch die *Heubnersche* Arteriitis) nur auf Grund klinischer Erfahrungen alsluetische charakterisieren“, wie er schließlich im Anschluß an Darlegungen *Erbs* in aller Kürze nur die *Möglichkeit* verschiedener Syphilisgifte zugibt, „die in ihrer Wirkung auf das Gewebe sich verschiedenartig äußern“. In diesen wenigen Worten ist eigentlich die auch heute noch gültige Kritik der Lehre vom neurotrophen Virus implizite enthalten: Es handelt sich eben um Möglichkeiten, nicht einmal um Wahrscheinlichkeiten. Wie es mit der Lehre vom „Virus nerveux“ geht, so ist es auch mit einer Anzahl anderer Theorien. Sie sind nicht bewiesen und auf Grund der zur Zeit vorliegenden Tatsachen auch nicht beweisbar. Ich darf hier etwa nur an die älteren pathogenetischen Auffassungen erinnern, so an die *Ehrlichsche* vom hohen Rezidivstamm, ferner an die Theorie der in der vererbten Anlage ruhenden Bedingtheit der Paralyseanfälligkeit, wie sie früher *Obersteiner*, *Binswanger*, *Naecke*, *Pilcz* und andere verfochten haben und neuerdings *Scharnke* unter Berufung auf anatomische Befunde von *Sträußler*, *Stein*, *Sibelius* und auf der Basis eigener klinischer, erbbiologischer und statistischer Untersuchungen betont, endlich an die alte, ebenfalls von *Scharnke* vertretene und modifizierte Anschauung, die Hirnlues sei „eine Lues interstitialis des Gehirns, die Paralyse aber eine Lues interstitialis und parenchymatosa, das Wesentliche des Unterschieds, das Entscheidende läge in der parenchymatösen Lagerung der Spirochäten bei der Paralyse“. Auch neuere Theorien leiden an der vorhin schon gerügten Überbewertung einer pathogenetischen Bedingung zu ungunsten anderer, sie sind ebensowenig einem sicheren Beweis zugänglich wie die früheren. *Nißl* selbst würde vielleicht manches von dem, was nach seinem Tode an pathogenetischen Theorien veröffentlicht worden ist, mit einem seiner Lieblingsausdrücke als „Makulatur“ bezeichnet haben.

Erlassen Sie mir, meine Damen und Herren, ein ausführliches Eingehen auf diese verschiedenen neueren Anschauungen von der Entstehung der Metasyphilis! Ich müßte sonst auf die Theorie von *Gennerich*

zurückgreifen, der eine piale Schädigung in der vorparalytischen Periode und eine damit zusammenhängende Liquorverwässerung im Innern des Parenchyms als Erklärung für die Entstehung der Paralyse annimmt. Ich müßte die *Jakobsche* Anschauung nennen, der die entzündlichen Infiltrationen bei der progressiven Paralyse als eine maligne, auf Reaktionsschwäche gegründete Syphilis auffaßt, während das benigne Verhalten sich in der Ausbildung gummöser Bildungen im Hirn zeige, wobei die Häufigkeit dieser gummösen Vorgänge zweifellos überschätzt (*Spielmeier, Sträußler*) und irrtümlich mit der klinischen Erscheinung paralytischer Anfälle oder anfallsartiger Symptome in Zusammenhang gebracht wird. Ich müßte ferner Ausführungen über die *Hauptmannsche* Theorie machen, die von der histopathologischen Zweiteilung in infiltrative und hiervon unabhängige degenerative Prozesse ausgehend, gewissermaßen 2 verschiedene Noxen annimmt, eine unmittelbar lokal spirochätenbedingte und eine indirekte. Gerade diese indirekte soll für die degenerativen Erscheinungen verantwortlich und dadurch hervorgerufen sein, daß infolge einer Immunschwäche der Paralysekandidaten schon vor oder im Zeitpunkt der sekundären Syphilis die Zerstörung der Krankheitserreger im ganzen Körper nicht wie es beim immunstarken Syphilitiker geschehe, durch intracelluläre Unschädlichmachung der Parasiten, durch Phagocytose geschehe, sondern extracellulär vor sich gehe. Hierdurch würden körpereigene Giftstoffe produziert, die zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Meningen führen und damit das Hirngewebe degenerativ schädigen, während nur die zellige, plasmacelluläre und lymphocytäre Infiltration eine örtlich und unmittelbar durch die Spirochätenanwesenheit bedingte Alteration darstellen soll. Ich müßte *Spatz* anführen, der von der Verschiedenheit der Lokalisation der diffusen syphilitischen Meningoencephalomyelitiden gegenüber dem paralytischen Hirnprozeß ausgeht. Er ist der Ansicht, die er durch seine Farbstoffversuche experimentell gestützt hat, daß das Eindringen der Noxe vom Liquor aus an der äußeren und inneren Oberfläche des Gehirns, also an den Liquorparenchymgrenzen bei der Syphilis vor sich geht, während bei der Paralyse der Prozeß von den Blutgefäßen ins Innere des Parenchyms eindringt. Weiter müßte ich hier noch auf die *Gärtnerschen* Anschauungen und auf die *Wilmannssche* Theorie hinweisen, der die Verschiedenheit des Syphilisverlaufs bei zivilisierten und nicht-zivilisierten Völkern und den sicher gestellten Antagonismus zwischen häufigem Vorkommen tertiär-syphilitischer Erscheinungen außerhalb des Zentralnervensystems, seltenem Vorkommen der Metasyphilis einerseits und Häufigkeit der Metasyphilis, Seltenheit gummöser Haut- und Knochenerscheinungen andererseits zum Ausgang seiner theoretischen Überlegungen nimmt, wobei er gestützt auf meine experimentellen Erfahrungen bei Recurrens in der Wirksamkeit unserer heutigen antisiphilitischen Therapie ein metasyphilisförderndes Moment sieht.

Ich selbst habe eigentlich nur das eigentümliche Problem der Spirochätenpersistenz im Zentralnervensystem der recurrensgeimpften Tiere zu klären gesucht, wobei ich mit Hilfe von Analogieschlüssen zu der Überzeugung gelangt bin, daß dieses Persistenzproblem bei der Pathogenese der Metasyphilis eine gewisse Rolle spielt. Die Neigung der Spirochäten im Zentralnervensystem zu verharren, während sie im übrigen Körper zugrunde gegangen sind, beruht auf einer generellen Eigenschaft der nervösen Substanz, die man nicht anders denn als eine besondere spezifische Reaktionsschwäche bezeichnen kann. Da es sich aber offenbar um eine allgemeine, auch in der Tierreihe sonst (Maus, Ratte, Kaninchen Mensch) vorhandene Eigenschaft handelt, kann die metasyphilitische Selektion unter den Syphilitikern hiermit nicht erklärt werden; denn dann müßten ja mit Ausnahme der abortiv geheilten alle Syphilitiker an Metasyphilis erkranken. Wir wissen auch, daß bei Recurrens im Gehirn ein Bindungsvorgang von außerhalb des Zentralnervensystems entstandenen und durch die Blutbahn heranfließenden, gegen die Spirochäten gerichteten Immunstoffen vor sich geht, der eine Ursache dieser Reaktionsschwäche ist. Die allgemeine Neigung der Syphilis, in den Spätstadien zentralnervöse Erkrankungen vom Typus der Metasyphilis zu schaffen, könnte mit diesem Bindungs- und Neutralisationsvorgang von Immunstoffen zusammenhängen; ob es so ist, steht freilich noch durchaus zur Diskussion.

Ganz neuerdings hat *Witebsky*, fußend auf der Klarstellung, die nach den Untersuchungen von *Sachs*, *Klopstock* und *Weil* die Entstehung der Wa.R. in Form einer Zusammenwirkung von Lipoidantikörpern und Lipoidantigenen gefunden hat, eine Theorie aufgebaut: Da die syphilitische Veränderung der Säfte, wie sie sich in der positiven Wa.R. des Serums und Liquors äußert, auf dem Vorhandensein von Lipoidantikörpern beruht, und die Lipoidantigene des Gehirns im Gegensatz zu dem Verhalten vieler anderer Organlipide in *disponibler* Form gespeichert sind, könnte entsprechend dieser unmittelbaren Zugänglichkeit der Gehirnlipide eine deletäre Einwirkung der die Wa.R. bedingenden Lipoidantikörper auf das Zentralnervensystem in Frage kommen. „Man ist auf Grund der experimentellen Untersuchungen in der Tat immer von neuem versucht, den Lipoidantikörpern im Liquor eine ätiologische Rolle zuzusprechen und demnach im wassermannpositiven Liquor zugleich eine Krankheitsursache oder einen das pathologische Geschehen fördernden Faktor zu erblicken“.

Nach den bisherigen Darlegungen glaube ich zu der Annahme berechtigt zu sein, daß wir schon etwas zu voreilig der Lösung des Gesamtproblems der Pathogenese der Metasyphilis zustreben, harren doch eine ganze Reihe von Teilfragen erst noch ihrer Klärung: Ist die in der Frühperiode der Syphilis ins Zentralnervensystem und in den Liquor eintretende Spirochäte für die Entstehung der Paralyse

verantwortlich zu machen, oder kommen erst in der Latenzperiode der Syphilis aus irgendwelchen Spirochätendepots außerhalb des Zentralnervensystems die die Metasyphilis erzeugenden Pallidae ins zentralnervöse Gebiet. Wenn der erste Fall zutrifft, wie erklärt sich die Latenzperiode und das inaktive Verharren der Spirochäten während dieser Zeit? Worin liegen die Verschiedenheiten begründet, die das eine Mal zur Lues cerebrospinalis in der Form einer Endarteriitis, einer Meningitis, eines Gumma, ein anderes Mal zur Tabes, ein weiteres Mal zur Paralyse führen? Wie ist der eigentümliche klinisch aufsteigende Prozeß, den wir in manchen Fällen von Tabes sehen, zu erklären? Wie die doch nicht seltene Erscheinung des späteren Hinzutretens der Paralyse zu einer schon jahrelang bestehenden Tabes? Wandern hier die Spirochäten innerhalb des Zentralnervensystems? Und warum geht dann die Wanderung kaum einmal von oben nach unten, sondern gewöhnlich von caudal nach oral vor sich, wo doch auch schon hier gewisse frühe klinische Anzeichen, Pupillenstörungen, Opticuserscheinungen auf eine frühzeitige Einwirkung von syphilogenen Noxen schließen lassen. Wie erklärt sich die eigentümliche Prädisposition der Spirochätenansiedlung bei der Paralyse in der Hirnrinde bzw. in der grauen Substanz und gerade in den vorderen Gebieten derselben und das relative Verschontbleiben des Markes? Lauter Fragen, die sich noch leicht vermehren ließen und keine Antworten! Es ist immer noch so, wie *Nißl* schon 1904 in den wenigen auf Ätiologie und Pathogenese bezugnehmenden Sätzen seines Werkes gesagt hat: „In der Ätiologie der Paralyse spielt die Syphilis eine wesentliche Rolle“ (S. 488) und einige Seiten vorher „wir kennen die Ätiologie der Paralyse noch nicht“ (S. 479).

Meine Damen und Herren! Ich habe mich bemüht, das Tatsächliche unter Anführung eigener neuer Befunde getrennt vom Hypothesischen darzustellen. Wenn ich mit einem unbefriedigenden Gesamtergebnis schließen muß, so liegt dies an der Schwierigkeit des Stoffes, zum Teil aber auch wohl daran, daß wir zu viel Zeit mit theoretischen Erwägungen verlieren, statt daß wir Beobachtungen sammeln und Versuche anstellen. Mehr Tatsachen, weniger Theorien! Nur, wenn wir uns an das Mahnwort *Nißls* gegen das unfruchtbare Theoretisieren halten, werden wir der wissenschaftlichen Überlieferung, die wir von dem Meister der histopathologischen Hirnforschung übernommen haben, uns würdig erweisen.
