

(Aus der Bukarester Nervenklinik [Prof. Dr. *Jonescu-Sisesti*]
und aus dem Militärkrankenhaus Königin Elisabeth.)

Neue Beiträge zur Pathogenese der progressiven Paralyse¹ auf Grund von Spirochätenuntersuchungen.

Von
G. Stroescu, Bukarest.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 14. März 1941.*)

Eines der dunkelsten Probleme der Syphilisforschung ist auch heute immer noch die Frage: Unter welchen besonderen Bedingungen kommt bei einem alten Syphilitiker eine luische Encephalitis, mit anderen Worten das Krankheitsbild der progressiven Paralyse, zur Entwicklung? Es sei daran erinnert, daß die progressive Paralyse von *Bayle*, der damals noch Student war, im Jahre 1822 entdeckt worden ist.

Auf Grund klinischer, statistischer und experimenteller Untersuchungen wurden von verschiedenen Verfassern eine Reihe von Hypothesen aufgestellt, um die besonderen Bedingungen, die zum Auftreten der progressiven Paralyse führen, zu erklären. Teils wurden die Bedingungen in besonderen Eigenschaften der *Spirochaeta pallida* gesucht, teils in Besonderheiten des von der Syphilis befallenen Organismus, teils wurde an einen Zusammenhang mit der angewandten Behandlung gedacht. *Levaditi* und seine Mitarbeiter haben die Hypothese eines neurotropen Erregers, der dem dermotropen Erreger gegenübergestellt wird, aufgestellt. Zugunsten dieser Theorie, die ziemlich weit verbreitet ist, lassen sich einige zweifellos richtige Beobachtungen anführen, so die Tatsache, daß viele später an progressiver Paralyse erkrankten Syphilitiker nichts von einem Primäraffekt wissen und daß die meisten von ihnen keine Syphilide gehabt haben. Auf Grund dieser Beobachtung ist *Gärtner* zu dem Schluß gekommen, daß es nicht empfehlenswert sei, mit der Behandlung eines Syphilitikers zu beginnen, ehe die *Roseola syphilitica* aufgetreten ist, eben damit den Spirochäten Zeit gegeben werde, Immunisierungserscheinungen im Organismus auszulösen.

Die Theorie *Gärtners*, nach der die progressive Paralyse (p. P.) nur bei zivilisierten Völkern auftrete, sowie die Theorie von *Wilmanns*, der den Grund zur Entstehung der Krankheit in der Behandlung und zwar in einer ungenügenden Behandlung sieht, wurden beide durch die Ergebnisse der russisch-deutschen wissenschaftlichen Expedition in der

¹ Nach einem Vortrag, gehalten am 10.3.41 in der Berliner Psychiatrischen und Neurologischen Gesellschaft.

Mongolei bei den Burjeten widerlegt. Die Veröffentlichung von *Beringer* über die Ergebnisse dieser Expedition zeigt, daß weder Zivilisation noch ungenügende Behandlung mit Quecksilber für das Auftreten der p. P. verantwortlich gemacht werden kann, da bei den Burjeten, bei welchen die Syphilis erst seit kurzem eingedrungen ist, Neurolues fast ebenso häufig vorkommt, wie bei zivilisierten Völkern.

Levaditi und *Lepine*, welche in der Spirochaete selbst die besondere Ursache der progressiven Paralyse suchen, sind auf Grund zahlreicher Beobachtungen zu dem Ergebnis gelangt, daß es zweierlei Arten von Spirochäten gebe: Eine sichtbare, die uns bekannt ist, und eine unsichtbare; beide Arten sollen sich in einem Zyklus fortentwickeln. *Lepine* behauptete, daß der Krankheitserreger der progressiven Paralyse in der unsichtbaren Art zu suchen sei, während die sichtbare Art nur nebenbei dabei vorkomme.

Ich habe während mehrerer Jahre, zuerst im Laboratorium von Herrn Prof. *Levaditi* in Paris und sodann in Bukarest, Forschungen über das Syphilisproblem betrieben.

Die Ergebnisse dieser Forschung, die teilweise schon veröffentlicht worden sind, zeigen einmal, daß die syphilitische Infektion im menschlichen und im tierischen Organismus in verschiedener Weise vor sich geht, und sodann, daß die besonderen Bedingungen der Paralyseentstehung nicht nur in der Biologie der *Spirochaeta pallida*, sondern auch in der Konstitution des erkrankten Organismus zu suchen sind.

Folgende Punkte liegen meinen Untersuchungen zugrunde:

1. Aus der erscheinungslosen syphilitischen Infektion bei Mäusen lassen sich keine sicheren Beweise für die Existenz einer unsichtbaren Art der *Spirochaeta pallida* ableiten. Bei denselben Tieren werden wir die biologischen Eigenschaften des Erregers kennen lernen.

2. Die syphilitische Infektion bei Meerschweinchen gibt Aufschluß über die Gewebsimmunität.

3. Beim Menschen kommt es nicht zur progressiven Paralyse ohne vorausgegangene chronische luische Meningitis.

4. Die *Spirochaeta pallida* kann nicht in das Gehirn — sei es im Tierversuch, sei es beim Menschen — eindringen, so lange dieses histologisch normal ist.

5. Endlich müssen wir auf die Rolle der Konstitution des Syphilikers beim Zustandekommen der p. P. eingehen.

I. Die erscheinungslose Syphilis der Mäuse.

Uhlenhut und *Mulzer* glaubten, daß Mäuse gegenüber der Ansteckung mit Syphilis unempfindlich seien, bis *Schloßberger* im Jahre 1926 nachwies, daß auch diese Tiere infiziert werden können, daß aber die Infektion bei ihnen ohne klinische Krankheitsscheinungen verläuft, also erscheinungslos bleibt.

Kolle und *Schloßberger* zeigten, daß bei mit Syphilis infizierten Mäusen nach einer gewissen Inkubationszeit die Lymphdrüsen und das Zentralnervensystem, transplantiert unter die Haut von Kaninchen, wieder Syphilis erregen, also virulent sind. Da das Blut dieser Tiere nicht virulent war, schlossen die Verf., daß die Virulenz des ZNS. auf der Anwesenheit von Krankheitserregern in demselben zurückzuführen sei. *Kolle* und *Schloßberger* waren aber nicht imstande, durch histologische Untersuchungen das Vorhandensein von Spirochäten im ZNS. oder in den Lymphdrüsen nachzuweisen, bis es *Jahnel* im Jahre 1929 gelang, die Spirochäten in Lymphdrüsen, Milz, Nieren und Nebenrinde darzustellen. Dies wurde auch von anderer Seite bestätigt, aber niemand war imstande, die Spirochäte im ZNS. nachzuweisen mit Ausnahme von *Bessemanns* und *van Haelst*, welche sie im Ultramikroskop gesehen haben wollen. Dieser Widerspruch führte *Levaditi* und seine Mitarbeiter zur Annahme, daß die Spirochäten im ZNS. in einer *unsichtbaren Form* vorkommen können, die sie als ein besonderes Entwicklungsstadium betrachten. Unsere Forschungen widerlegen die obengenannte Hypothese, indem sie zeigen, daß die Beobachtungen, auf denen sie aufgebaut ist, nicht einwandfrei sind. Anfangs gingen wir von der Idee aus, daß die bekannten Methoden der Silberimprägnation nicht alle im Gewebe vorkommenden Spirochäten sichtbar machen, worauf auch *Jahnel* aufmerksam gemacht hat. Es gelang uns dann aber, eine neue Silberimprägnationsmethode, die auf dem Prinzip der doppelten Imprägnation beruht, zu finden, mit deren Hilfe wir zu einem anderen Schluß gelangten¹.

Es wurde aus dem syphilitisch veränderten Hoden eines Kaninchens ein Transplantat Mäusen unter die Haut verpflanzt. Die Mäuse wurden in zunehmend längeren Zeitabständen getötet und bei der histologischen Untersuchung konnte festgestellt werden, daß die Spirochäten gleich in den ersten Tagen das Transplantat zu verlassen beginnen, um in das benachbarte entzündete Gewebe einzudringen, während die nichtausgewanderten Spirochäten Degenerationsformen aufweisen und schließlich körnig zerfallen. Am 10. Tage ist es den Spirochäten gelungen, in die benachbarte Epidermis einzudringen und sich im subcutanen Gewebe weiter auszubreiten. Innerhalb der Epidermis gelangen sie nur zwischen die Zellen des Stratum basale, wo sie sich vermehren und fast um jede Zelle herum einen Filz bilden. Im subcutanen Gewebe dringen die Spirochäten auf dem Wege der Nerven weiter vor und gelangen bis zu den Spinalganglien. Nach dem 36. Tag können die Spirochäten an den von der Impfstelle entferntesten Orten der Haut aufgefunden werden, in den Schleimhäuten, im peripheren Nervensystem bis zu den Spinalganglien und in den weichen Häuten des ZNS. Nach dem 55. Tag der

¹ Die Methode wurde in Ann. Inst. Pasteur 59, 403 (1937) veröffentlicht.

Infektion begegnet man den Spirochäten im Stratum basale der Epidermis und der Schleimhäute, in den Speicheldrüsen, im Periost, im Knochenmark, in den Spinalganglien und in den weichen Häuten des ZNS. und neben den glatten Muskelfasern des Darms. Während die glatten Muskelfasern ihnen den besten Nährboden bieten, kann man sie nirgends zwischen den quergestreiften Muskelfasern entdecken (Abb. 2).

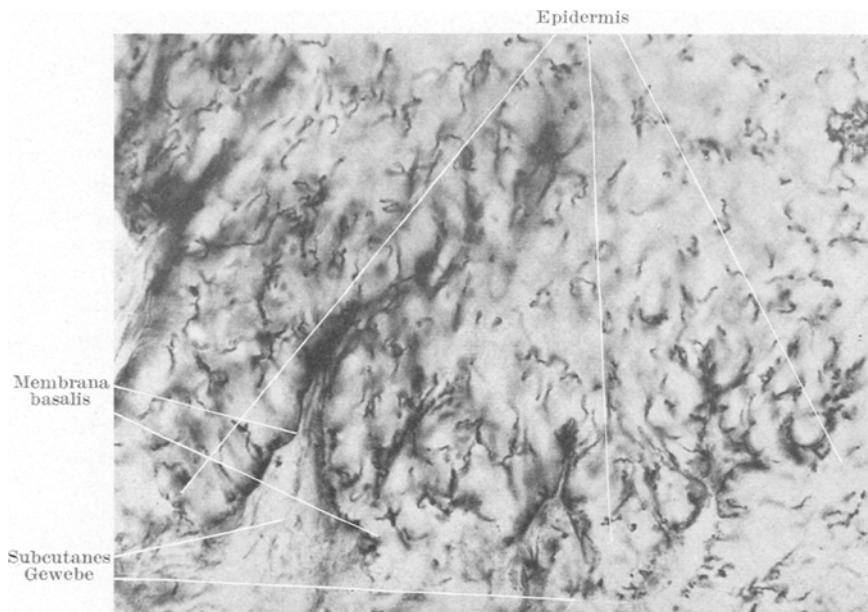


Abb. 1. Mundschleimhaut der mit Syphilis infizierten Maus. Die Spirochäten dringen zwischen den Zellen des Stratum basale ein. (Aufnahme Fr. Eversbusch.)

Die durch das Transplantat überimpften Spirochäten verbreiten sich also im Organismus auf dem Wege der peripheren Nerven und der Lymphgefäß.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Haut der Mäuse, auf Kaninchen übertragen, virulent ist. Hieraus ist auch zu entnehmen, daß die Epidermis und hauptsächlich das Stratum basale und die Haarfollikel, also junge teilungsfähige Gewebszellen, den Spirochäten den besten Nährboden bieten. In den Schleimhäuten finden sich Infektionsherde sogar in noch größerer Zahl als in der Epidermis (Abb. 1). In der Zungenschleimhaut erreichen sie die Geschmacksknospen. In der Schleimhaut des Mundes, der Nase und in der Bindehaut des Auges sind die Infektionsherde dort häufiger, wo sich Schleimhaut und Epidermis berühren. Dieselben Beobachtungen kann man an der Genitalschleimhaut machen. Auch die Schleimhaut der Urethra und der Harnblase, die Harnkanälchen,

die Nebennierenrinde, die Prostata und die Nebenhoden werden trotz ihres verschiedenen embryologischen Ursprungs von den Spirochäten befallen. Nur die Hoden außer der Tunica vaginalis und albuginea bleiben frei.

Alle Drüsen der Epidermis werden infiziert und manchmal dringen die Spirochäten zwischen die Drüsenzellen vor und gelangen sogar bis in das Lumen. Von den inneren Organen werden Milz und Pankreas ständig infiziert. In der Lunge findet sich keine Spirochäte. Vom Magen-Darmkanal werden sowohl die Muskelfasern als auch die Schleimhaut betroffen; in der Leber entwickeln sich die Spirochäten im zugehörigen Peritoneum.

Wir haben gezeigt, daß die Spirochäten von der infizierten Epidermis aus auf dem Wege der Nerven des subcutanen Gewebes bis zu den Spinalganglien vordringen, wo wir sie im Bindegewebe zwischen den Kapseln der Ganglien verteilt antreffen und um die Satelliten herum, ohne daß sie aber in Berührung mit den Ganglienzellen kommen. Von den Spinalganglien aus können wir sie weiter verfolgen bis in die Spinalwurzeln und bis in die *weichen Hämme* des ZNS. Hier finden sie sich vorzugsweise in der Arachnoidea und in der Pia mater. Mit keiner Methode aber konnten wir sie im ZNS. selber entdecken, wenn sie sich auch überall in den Ganglien der Rückenmarks- und Hirnnerven und in den gesamten Hämten des ZNS. reichlich vorfanden. *Das beweist unseres Erachtens, daß die Spirochäten im gesunden zentralen Nervensystem im Gegensatz zum peripheren Nervensystem nicht leben können.*

Diese Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß die Virulenz des Gehirns bei syphilitischen Mäusen nicht auf dem Vorhandensein der Spirochaeta pallida innerhalb des zentral-nervösen Gewebes zurückgeführt werden kann. Bei den Versuchen von *Kolle* und *Schloßberger* sowie von *Levaditi* und seinen Mitarbeitern muß die Virulenz des Gehirns so erklärt werden, daß die Spirochäten in den Hirnhäuten waren oder daß sie von Zeit zu Zeit in den Kreislauf eingedrungen sind; man findet ja häufig Spirochäten in den Gefäßen des Knochenmarkes und besonders in dem venösen Sinus.

Die Hypothese einer unsichtbaren Art von Spirochäte muß also fallen gelassen werden, da durch unsere Forschungen der Aufenthaltsort der Spirochäten, welche die Virulenz des Mäusehirns bei der Übertragung auf Kaninchen hervorrufen, aufgeklärt worden ist. Unsere Untersuchungen über die Syphilis der Mäuse liefern auch Beiträge zur Frage des Zustandekommens der syphilitischen Infektion. Trotz der großen Anzahl von Spirochätenherden in Epidermis, Schleimhäuten usw. reagiert der Organismus der Mäuse weder mit entzündlichen noch mit andersartigen histologischen Veränderungen. Der Organismus der Mäuse wehrt sich nicht gegen die syphilitische Infektion, er stellt einen wahren Nährboden für die Spirochäten dar, ohne selber darunter zu leiden.

Das will heißen, daß die Spirochäten an sich nicht notwendig toxische Eigenschaften dem Organismus gegenüber besitzen müssen, und daß die Art, mit welcher der menschliche Organismus reagiert, eine Besonderheit darstellt. Wenn der menschliche Organismus, wie der der Mäuse, unter der syphilitischen Infektion nicht leiden würde, so wäre die Infektion ohne Bedeutung, sie würde nicht zur Krankheit führen; in diesem Falle brauchten auch die Abwehrreaktionen nicht in Kraft zu treten. Interessant ist auch, daß bei der syphilitischen Infektion der Mäuse die Ausbreitung keine Rücksicht auf die Abstammung des Gewebes von bestimmten Keimblättern nimmt; die Infektion ergreift Organe verschiedenen embryologischen Ursprungs; Organe des gleichen embryologischen Ursprungs werden nicht im gleichen Maße betroffen.

Von besonderer Wichtigkeit ist ferner die Tatsache, daß die Spirochäten sich besonders in der Nähe junger und vermehrungsfähiger Zellen vermehren (Abb. 1 und 2). Je stärker die Proliferation dieser Zellen ist, einen desto besseren Nährboden stellen sie für die Spirochäten dar. Das läßt sich auch aus der Beobachtung ersehen, daß die Spirochäten zwar in die weichen Hämre eindringen, aber nicht das Gehirn erreichen, daß sie also die Liquor-Hirn-Schranke und die Blut-Hirn-Schranke nicht zu überschreiten vermögen. Wenn wir ein syphilitisches Transplantat unmittelbar ins Gehirn übertragen, so wird das Gehirn nicht virulent, die Spirochäten sterben ab oder wandern in andere Gebiete des Organismus aus. *Levaditi* und seine Mitarbeiter kommen bei ihren Versuchen auch zu diesem Ergebnis, was unsere Überzeugung stützt, daß die Spirochäten nicht imstande sind, im normalen Hirngewebe zu leben.

Dieselbe Erscheinung finden wir bei Mäusen, wenn wir die Leber untersuchen. Solange dieses Organ normal bleibt, dringen die Spirochäten nicht in dasselbe ein, sie halten sich nur in dem Peritoneum, welches dieses Organ bekleidet. Wird die Leber aber krank oder weist sie parasitäre Cysten auf, so dringen die Spirochäten in die erkrankten Zonen ein, besonders findet man sie in der Nähe von parasitären Cysten. *Damit ist der Beweis erbracht, daß Organe, die im normalen Zustand sich gegenüber der Einwanderung und der Vermehrung der Spirochäten als refraktär erweisen, diese Eigenschaft verlieren, wenn sie sich in einem pathologischen Zustand befinden.* Wie wir sehen werden, lassen sich diese tierexperimentellen Ergebnisse auch auf die menschliche Pathologie übertragen.

II. Syphilis der Meerschweinchen und die Gewebsimmunität.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Maus als der beste Nährboden für Spirochäten unter der Infektion nicht leidet und daß die Infektion auch zu keinerlei Gewebsreaktion führt. Nur ausnahmsweise findet man manchmal kleine entzündliche Herde. Die Maus kann lange

Zeit mit dieser Infektion leben und es kommt niemals zu Immunitätserscheinungen.

Beim Meerschweinchen verläuft die Syphilis etwas anders wie bei der Maus. Wir haben eine Anzahl von Meerschweinchen auf dieselbe Art und Weise geimpft wie die Mäuse und haben die infizierten Tiere dann in verschiedenen Zeitabständen getötet und untersucht. Es hat sich dabei herausgestellt, daß die Spirochäten aus dem Transplantat auswandern und die benachbarten Gewebe infizieren. Sie haben wieder

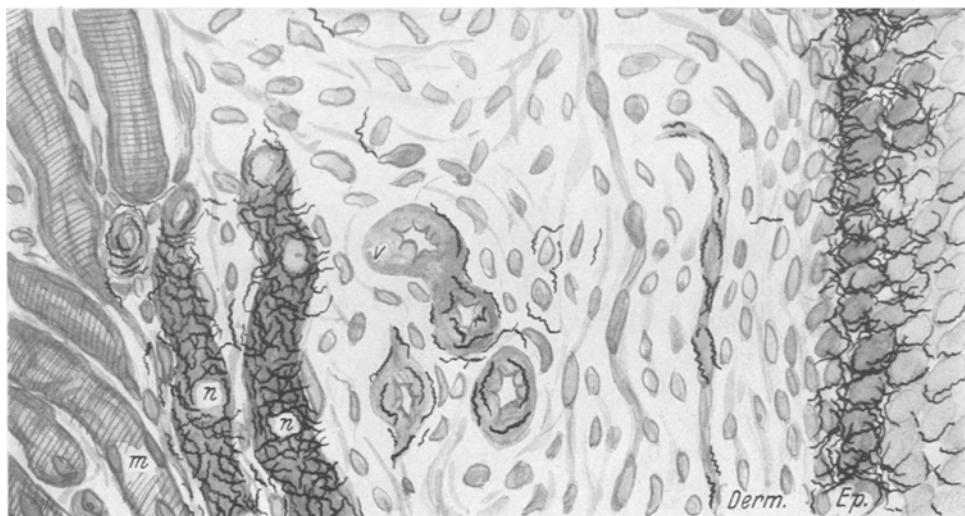


Abb. 2. Meerschweinchen, seit 3 Monaten mit Syphilis infiziert. Spirochätendarstellung nach unserem Verfahren. Schnitt aus der Haut und subcutanen Gewebe. (Ep.) Epidermis, (Derm.) subcutanes Gewebe, (n) die Nerven des subcutanen Gewebes, (m) gestreifte Muskelfasern, (v) die Gefäße. Die Ausbreitung der Spirochäten ist eindeutig zu sehen. (Zeichnung.)

eine besondere Vorliebe für das Stratum basale der Haut und dringen längs der peripheren Nerven wieder bis zu den Spinalganglien vor (Abb. 2). Die Ausbreitung innerhalb der Haut schreitet von der Impfstelle ohne Hindernis bis in weit entfernte Stellen vor; so lange, bis an einer Stelle der Haut spezifische entzündliche Veränderungen im Sinne des Schankers auftreten. Mit der Entwicklung des Schankers hören die Spirochäten auf, sich in der Haut weiter zu verbreiten, sie zeigen Rückbildungerscheinungen und endlich verschwinden sie in der Haut völlig mit Ausnahme des Primäraffektes. Dagegen dringen die Spirochäten auf dem Wege der peripheren Nerven weiter vor, bis sie die Spinalganglien und die weichen Hämme des ZNS. erreichen. Daraus folgt, daß die Bildung des spezifischen Schankers eine Abwehrerscheinung des Organismus ist, die der Haut neue Eigenschaften gegenüber den Spirochäten verleiht, so daß sie nicht weiter ein guter Nährboden für die Spirochäte

bleibt. In der Haut treten also Immunitätserscheinungen auf, die aber auf dieselbe beschränkt bleiben; sie beeinflussen keineswegs die Verbreitung der Spirochäten auf dem Wege der peripheren Nerven und der Lymphbahnen.

III. Die chronische syphilitische Meningitis ist ein unvermeidliches Vorstadium beim Zustandekommen der progressiven Paralyse.

Als *Bayle* 1822 zum erstenmal die p. P. beschrieb, fand er als histologische Merkmale Verdickungen der Hirnhäute und Ependymgranulationen an den Ventrikelwänden. Seit der Anwendung der serologischen Reaktionen im Liquor wissen wir, daß schon nach dem Roseola-Stadium, manchmal sogar schon früher, Veränderungen im Liquor auftreten, welche eine Infektion der Liquorräume beweisen.

Wir haben in allen Stadien der syphilitischen Infektion bis zum Auftreten der p. P. histologische Untersuchungen des Gehirns vorgenommen und dabei regelmäßig an den Hirnhäuten und an den Ventrikelwänden, also in den äußeren und inneren Liquorräumen, sowohl akute als auch chronische Veränderungen gefunden, die nur durch das Vorhandensein von Spirochäten in den Liquorräumen erklärt werden können. In einer vor 2 Jahren veröffentlichten Arbeit zusammen mit *Thea Hasenjäger* habe ich nachweisen können, daß sowohl die Ependymgranulationen als die diffuse Ependymitis dadurch zustande kommen, daß Gliazellen aus den Ventrikelwänden in ein im Ventrikel befindliches Exsudat auswandern und durch Organisation desselben zu den bekannten gliösen Neubildungen an der Ventrikelwand führen.

Es wurden auch ebenso zahlreiche Fälle von Hirnlues in verschiedenen Stadien untersucht und dabei gleichfalls Veränderungen an den Hirnhäuten und an den Ventrikelwänden als ständiger Befund festgestellt. In allen Stadien der Hirnlues einschließlich der p. P. findet man neben narbigen Veränderungen in den weichen Häuten, die man mit *Spatz* auf eine durchgemachte Meningitis beziehen kann, auch frische Entzündungsherde, die darauf hinweisen, daß die Meningitis sich noch in weiterer Entwicklung befindet. Diese Beobachtungen drängen zu dem Schluß, daß bei einem alten Syphilitiker sich mehr oder weniger erhebliche Veränderungen in den Liquorräumen vorfinden und daß es keinen Fall von p. P. gibt, der nicht längere Zeit eine chronische Meningitis durchgemacht hat. *D. h. also: Die p. P. kann nicht entstehen, ohne daß eine chronische luische Meningitis vorgelegen hat.*

IV. Die *Spirochaeta pallida* kann das tierische und menschliche Gehirn nicht heimsuchen, solange dessen Struktur normal ist.

Wir zeigten, daß bei der Syphilis der Mäuse die Spirochäten, die sonst nicht in die Leber einzudringen vermögen, sich in dieser häufig vorfinden, wenn das Organ durch irgendeine Ursache erkrankt, besonders

wenn, wie dies ja oft geschieht, parasitäre Cysten in ihm entstehen. Wir suchten nun diese Erfahrung auf das Gehirn zu übertragen und haben zu diesem Zwecke bei Mäusen, die seit Monaten mit Syphilis infiziert waren, Verletzungen am Gehirn durch Nadelstiche hervorgerufen. Die Tiere wurden dann nach verschieden langer Zeit getötet und histologisch untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß sich an den Stellen,



Abb. 3. Schnitt aus dem Gehirn der p. P., nach unserer Mikroglia- und Spirochätenmethode behandelt. Man sieht, wie die Spirochäten die Mikrogliafortsätze verfolgen. (Zeichnung.)

an welchen 3—6 Tage nach der Verletzung *frische* Gliareaktionen entstehen, einige Spirochäten finden lassen, und zwar meistens in der Nachbarschaft von Mikrogliazellen. Sobald die Bildung einer Glianarbe beginnt, verschwinden diese Spirochäten wieder aus dem Hirn. Eine andere Reihe von Untersuchungen haben wir mit der experimentellen Tierkohle-Meningitis angestellt. Wir haben bei einer Reihe von Hunden jeden 10. Tag eine kleine Menge von Tierkohlesuspension in den Liquor eingespritzt. Einige Tage nach der Einspritzung tritt eine Vermehrung der Zellen im Liquor auf und nach 24 Stunden ist bereits eine so heftige Meningitis im Gange, daß die Zellzahl mehrere Hundert beträgt. An den Stellen, wo sich die Kohlekörnchen festsetzen, entwickeln sich im äußeren Liquor meningitische und im inneren Liquor ependymitische

Veränderungen. Bei Tieren, bei welchen solche Einspritzungen öfters wiederholt wurden, begegnet man neben den meningeitischen und ependymitischen Veränderungen auch einer Reaktion der Mikroglia, besonders in den oberen Schichten der Rinde. Diese ist um so erheblicher, je hochgradiger die meningeitischen Veränderungen sind. Da die Tierkohle keine toxische Wirkung ausübt, glaube ich, daß es ein Fremdkörperreiz ist, welcher diese Reaktion der Mikroglia in der Rinde hervorruft, oder daß winzige Kreislaufstörungen im Spiele sind im Bereich der kleinen Zweige, welche von den Ästen der Hirnhäute ausgehen und die Hirnrinde ernähren.

Endlich habe ich Versuche angestellt mit dem Ziel, das gegenseitige Wechselsehverhältnis zwischen den Spirochäten und den verschiedenen Gewebsbestandteilen der Rinde zu erforschen. Ich habe erst nach einer Methode gesucht, die es ermöglichen würde, gleichzeitig mit den Spirochäten auch die Hirnzellen zu imprägnieren. Dies gelang mir endlich so, daß Schnitte, die vorher (ohne daß sie mit Gold in Berührung kamen) auf Mikroglia oder auf Makroglia imprägniert worden waren, wieder für 24 Stunden in Formol fixiert und hernach nach der Vorschrift meiner Spirochätenmethode weiterbehandelt wurden. Auf diese Weise gelang es, auf ein und demselben Schnitt Mikrogliazellen und Spirochäten darzustellen.

Die auf diese Art und Weise imprägnierten Schnitte zeigen, daß die Spirochäten in der Hirnrinde in sehr enge Beziehungen zu den Mikrogliazellen und in weniger enge Beziehungen zu den anderen Gliazellen treten, während sie zu den Nervenzellen gar keine Nachbarschaftsbeziehungen aufweisen (Abb. 3). Bei der Untersuchung einer Anzahl so imprägnierter Schnitte aus den Gehirnen von Paralytikern ließ sich feststellen, daß die Spirochäten in solchen Herden, in welchen sie in geringer Zahl auftreten, sich meistens neben den Mikrogliazellen bzw. deren Fortsätzen befinden. In den perivasculären Herden treten sie auch wieder zunächst in der Umgebung der Mikrogliazellen auf. Nur in Herden mit sehr großen Spirochätenmengen, wo sie fast neben jeder Mikrogliazelle erscheinen, kommen sie auch in der Nachbarschaft von anderen Gliazellen vor. Während bei den gewöhnlichen Spirochätenmethoden öfters der Eindruck erweckt wird, als ob die Spirochäten auch bis zu den Ganglienzellen vordringen, kann durch unsere Methode bewiesen werden, daß sich die Spirochäten nicht in der unmittelbaren Nachbarschaft von Nervenzellen finden, sondern nur in der Umgebung der Fortsätze der Mikrogliazellen, die allerdings mit den Nervenzellen in Berührung kommen können. Will man an einem so imprägnierten Schnitt die Spirochätenherde schnell auffinden, so braucht man nur bei schwächerer Vergrößerung nach Stellen zu suchen, wo die Mikrogliazellen stark vermehrt sind und größere Herde bilden; da wird man dann mit Hilfe der Ölimmersion auch Spirochäten finden (Abb. 4).

Nachdem wir diese Ergebnisse kurz dargestellt haben, wollen wir uns ein Bild von dem Hergang zu machen suchen, der zum Bilde der p. P. führt. Bei der Syphilis der Mäuse haben wir nachgewiesen, daß die Vermehrung und Ausbreitung der Spirochäten sich nicht nach der embryologischen Abstammung der Gewebe und Organe hält und daß

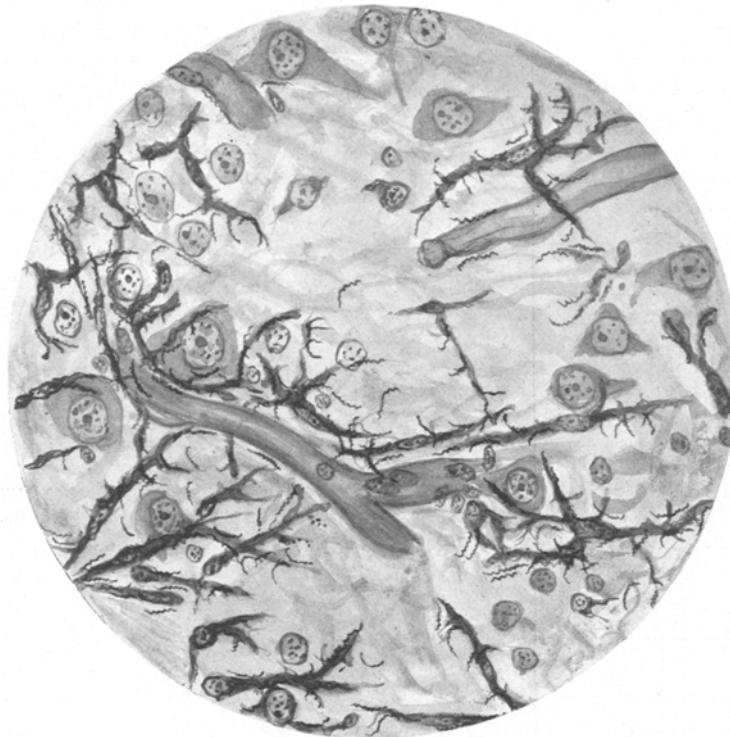


Abb. 4. Schnitt aus dem Gehirn eines Paralytikers nach unserer Mikroglia- und Spirochätenmethode behandelt. Die Spirochäten vermehren sich um die Mikrogliazellen herum, auch wenn sie perivasculäre Ausbreitung zeigen. (Zeichnung.)

die Spirochäten weder dermatropische noch neurotropische Eigenschaften haben, sondern daß ihre Vermehrung vielmehr lediglich vom Vorhandensein jüngerer und proliferationsfähiger Zellen abhängt. Die Berührung mit solchen Zellen bietet den Spirochäten den besten Nährboden zu ihrer Entwicklung. Wir zeigten, daß die Zellen eines Organes nur so lange einen guten Nährboden darstellen, bis Immunisierungskräfte sich in diesem Gewebe entwickeln. Wir haben gesehen, daß die Haut des Meerschweinchens, die anfangs der Vermehrung und Ausbreitung der Spirochäten günstig ist, während und nach der Bildung des Primäraffektes der Spirochätenausbreitung entgegenarbeitet. Wir haben oben ferner nachgewiesen, daß sich die Spirochäten im tierischen

Hirn nicht entwickeln können, daß das Gehirn in normalem Zustand für sie kein günstiger Nährboden ist. Wir können dem Gehirn aber keine angeborene Immunität zusprechen, denn es besitzt diese Eigenschaft bereits, wenn wir ein syphilitisches Transplantat direkt ins Hirn überimpfen, also zu einer Zeit, wo man von Immunisierungsvorgängen noch nicht sprechen kann. Auch die Blut-Gehirn- oder die Liquor-Gehirn-Schranke kann keine Rolle spielen, denn beide Schranken werden bei diesem Experiment ja umgangen. Wir sind zu der Überzeugung gelangt, daß das normale Gehirn deswegen nicht infiziert werden kann, weil die Nervenzellen im Gehirn sich nicht mehr, die Gliazellen nur unter pathologischen Umständen vermehren können. Wir sahen ja, daß die Spirochäten nur in ein Organ mit proliferationsfähigen Zellen einzudringen vermögen. Wir zeigten ferner, daß durch chronische fortschreitende Veränderungen der Hirnhäute eine Proliferation der Gliazellen im zentralnervösen Gewebe hervorgerufen wird. Wir können 3 Stadien, die zur p. P. führen, unterscheiden:

a) Das Stadium der chronischen syphilitischen Meningitis, die oft gleich nach dem Auftreten der Erscheinungen des Sekundärstadiums beginnt. Während dieses Stadiums entstehen immer neue Veränderungen an den Hirnhäuten und an den Ventrikelwänden. Bei der Sektion geben die Ependymgranulationen einen Maßstab für diese Vorgänge.

b) Das 2. Stadium, in dem in der Rinde, wahrscheinlich im Gefolge von umschriebenen kleinen Kreislaufstörungen, Wucherungen der Mikroglia beginnen. In diesem Stadium sehen wir den Beginn der progressiven Paralyse.

c) Im 3. Stadium ziehen die Mikrogliazellen Spirochäten aus dem ganzen Organismus an sich. Die Spirochäten sammeln sich um die Mikrogliazellen an, vermehren sich und verursachen die bekannten entzündlichen Veränderungen, welche dem Bilde der chronischen syphilitischen Encephalitis der Paralyse zugrunde liegen. Wir glauben also nicht, daß die Spirochäten ihre Eigenart verlieren und neurotrop werden, sondern wir nehmen an, daß das Gehirn in seiner histologischen Struktur verändert wird und nach dieser Veränderung der Entwicklung der Spirochaeta pallida einen günstigen Nährboden darbietet.

Die Tatsache, daß die Spirochäten mit Vorliebe in der Rinde bleiben, kann man damit erklären, daß die Mikrogliazellen bekanntlich gerade in der Rinde in großer Anzahl vorkommen, und daß die Zirkulationsstörungen von den veränderten Gefäßen der weichen Hämäte ausgehen. Im Kleinhirn vermehren sich die Spirochäten in senkrechter und in wagerechter Richtung, also ebenso, wie die Fortsätze der Mikroglia angeordnet sind.

Eine weitere Stütze für unsere Vorstellungen bringt uns das Studium der Mikroglia beim chronischen Alkoholismus, von dem wir wissen, daß er bei syphilitischer Infektion die Entstehung der progressiven Paralyse begünstigt. Bei Fällen von chronischen Alkoholikern, die wir

genau untersucht haben, konnten wir feststellen, daß die Mikrogliazellen leicht wuchern können, in manchen Fällen in einem derartigen Ausmaß, daß die Bilder ähnlich aussehen, wie diejenigen bei der progressiven Paralyse. Bei einem syphilitischen Alkoholiker werden also die Mikrogliazellen unter der toxischen Wirkung des Alkohols und unter dem Einfluß der chronischen Veränderungen der syphilitischen Meningitis besonders leicht reagieren und unter diesen Umständen besonders früh eine Prädilektionsstelle für das Einwandern der Spirochäten bilden. Unsere Feststellungen stimmen mit der Erfahrung überein, daß bei den Paralytikern keine eigentlichen syphilitischen Veränderungen auftreten, weil die Immunisierung der Haut und vielleicht auch anderer Organe, die im Laufe der Krankheit ergriffen werden, noch nicht verschwunden ist. Eine Immunität des ZNS. ist im Verlaufe der syphilitischen Durchseuchung nicht zustande gekommen und es scheint, daß sie *auch im Verlaufe der p. P. nicht eintritt*. Die letztgenannte Behauptung wird besonders durch klinische Beobachtungen gestützt: Es gibt Fälle, bei welchen infolge der Behandlung die serologischen Reaktionen negativ werden und die klinischen Symptome verschwinden und bei welchen später die Krankheit doch wieder manifest werden kann, wenn die Behandlung nicht bis zur vollständigen Sterilisierung geführt hat. Man kann also die multiplen Spirochätenherde im Paralytikergehirn nicht als multiple Schanker auffassen, wie einige Verfasser wollen, da im Gehirn durch diese Herde keinerlei Immunitätserscheinungen ausgelöst werden. Auch wenn die Spirochäten durch die Behandlung im Gehirn vollständig vernichtet werden, so bleiben doch weiterhin leichte Mikroglieveränderungen, und wenn jetzt neuerdings Spirochäten in den Organismus eindringen, so benötigen sie nicht mehr so lange Zeit, um in das Gehirn zu gelangen, da dieses ja jetzt nicht mehr normal ist¹.

Um zu beweisen, daß das ZNS. keinerlei Immunitätserscheinungen aufweist, haben wir unbehandelten Paralytikern Emulsionen von Spirochäten eingespritzt, und zwar an zahlreichen Stellen in die Epidermis. Diese Injektionen wurden 2 Monate jeden 10. Tag wiederholt. Während dieser Zeit wurden die 5 Kranken, die in dieser Weise gespritzt worden waren, mit keinem anderen Mittel behandelt. In dieser ganzen Zeit haben wir bei diesen Kranken keine klinische oder serologische Besserung beobachtet, bei 3 von ihnen verschlimmerten sich die klinischen Symptome. An den Stellen, wo die Spirochätenemulsion eingespritzt

¹ *Nachtrag zur Korrektur.* Bei 20 Paralytikern wurde nach Beendigung der Behandlung und Negativierung der serologischen Reaktionen $1/2$ ccm von einer 10%igen Tierkohlesuspension eingespritzt. Nach einigen Stunden folgt eine leukozytäre Reaktion, die doch nach 2—3 Tagen vollständig verschwindet. Wenn wir jetzt und selbst noch 10—20 Tage später die Wa.R. im Liquor anwenden, bekommen wir ein positives Bild. Nach einem kürzeren oder längerem Zeitabstand zeigt die Untersuchung wieder ein negatives Bild.

Wir betrachten einen Paralytiker nur dann als geheilt, wenn die Wa.R. auch nach der Reaktivierung des Liquors mit Tierkohle ein negatives Bild gibt.

wurde, bestand keine lokale Reaktion und überhaupt keine neuen Erscheinungen. Daraus ist zu schließen, daß die Haut der an p. P. leidenden Syphilitiker immun gegen Syphilis ist, während sich das ZNS. gegenüber der Spirochaeta pallida nicht immunisieren ließ.

V. Die individuelle Konstitution und die Entwicklung der syphilitischen Infektion.

Bei Mäusen, bei welchen die obengenannten Versuche angestellt worden waren, habe ich die Zahl der Spirochätenherde der Haut mit denen der Hirnhäute verglichen. Der Vergleich hat gezeigt, daß nicht alle Mäuse die gleiche syphilitische Infektion aufweisen und daß sich nicht alle Mäusearten gleich verhalten. Es gibt Tiere, bei denen die Haut sehr stark infiziert ist und die Hirnhäute sehr wenig. Zwischen diesen Extremen gibt es alle Übergänge. Die Mäuse der schwarzen Rasse neigen mehr zu einer Einwanderung der Spirochäten in die Haut als in die weichen Hämpe, während bei den Mäusen der weißen Rasse regelmäßig Spirochäten in den Hirnhäuten vorkommen. Bei 1000 syphilitisch gemachten Mäusen haben wir jedes Organ histologisch untersucht. Aus der Gesamtheit dieser Untersuchungen geht soviel hervor, daß die individuellen Schwankungen sehr groß sind. Es scheint doch eine Veranlagung vorzuliegen, der es zuzuschreiben ist, daß bei manchen Menschen der Primäraffekt und die sekundären Erscheinungen nicht auftreten. Vielleicht ist bei diesen Individuen die Immunkraft der Haut besonders groß, vielleicht genügt ein mikroskopisch kleiner Schanker, um die ganze Haut zu immunisieren und die Entstehung anderer sichtbarer Hautveränderungen zu verhindern. Diese Auffassung findet darin eine Stütze, daß wir bei Kranken, die keinen Primäraffekt und keine Sekundärerscheinungen gehabt hatten, nach der Injektion einer großen Menge einer Spirochätenemulsion in die Haut auch keine Hautveränderungen feststellen konnten.

Aus allen obigen Ergebnissen kann der Schluß gezogen werden, daß man mit der Behandlung der Syphilis möglichst früh anfangen soll und daß sich schon mit der Bildung eines mikroskopischen Schankers eine Gewebsimmunität der Haut einstellt. Es ergibt sich ferner, daß bei einigen Personen diese Immunisierung niemals so stark ist, daß sie eine Entwicklung der sekundären und tertiären Erscheinungen verhindern könnte. Das Auftreten der Hauteruptionen kann auch nicht die p. P. verhindern, denn das Fehlen solcher Hautveränderungen beweist lediglich eine gute Immunität der Haut, welche für den Kranken Anlaß werden kann, den Ernst der Krankheit zu erkennen und die Behandlung zu vernachlässigen¹.

¹ Es sei hier nur erwähnt, daß wir bei Fällen mit postencephalitischem Parkinsonismus oder mit Parkinson-Krankheit sowie mit anderen encephalitischen Prozessen sehr gute Erfolge nach Röntgenbestrahlungen auf Stammganglien (d. h. auf dem Sitzort der Krankheit) erhalten haben. Dieselbe Methode wenden wir als Ergänzung der altbekannten Behandlung bei den verschiedenen Formen der Hirnlues an.

Zum Schluß sei noch ein Beispiel angeführt, das die Wichtigkeit der Rolle der individuellen Konstitution bei der Syphilisinfektion beweist. Es handelt sich um einen Kranken von 22 Jahren, bei dem seit mehr als 10 Jahren Hauterscheinungen von dem Charakter der tertiären Syphilis immer wieder von neuem auftraten. Bei der Untersuchung fanden sich an der Haut zahlreiche frische syphilitische Eruptionen von tertiärem Charakter und viele vernarbte Stellen; offenbar war es so, daß die Hauteruptionen kommen, verschwinden und an anderen Stellen wieder neu auftreten. Bei mehrfach wiederholten serologischen Untersuchungen fand sich, daß nur die Hautblasenflüssigkeit eine positive Wa.R. zeigt, wogegen die gleichzeitige Blut- und Liquoruntersuchung immer noch ein negatives Bild aufwies¹.

Es wurde von einer frischen Hautveränderung ein Transplantat entnommen und einem Freiwilligen unter die Haut verpflanzt. Trotzdem nach 25 Tagen keine sichtbaren Hautveränderungen erfolgten, zeigte die Wa.R. im Blut ein positives Ergebnis, worauf mit der ärztlichen Behandlung begonnen wurde.

Vorliegender Fall zeigt uns eindeutig, daß der Grund dieser syphilitischen Hautveränderungen in der Konstitution des Kranken liegt und keineswegs eine Eigenschaft der dermatropen Spirochäten ist, denn dieselben Keime haben bei dem Freiwilligen eine andere klinische Erscheinung hervorgebracht, was beweist, daß die syphilitische Infektion auf jeden menschlichen Organismus sich anders auswirkt.

Schriftum.

Bayle: Recherches sur l'arachnète chronique. Paris 1822. — *Beringer*: Nervenarzt 1934, 5. — *Bessmans, J., van Haelst et H. de Wilde*: Bull. Soc. Dipl. Pharmacie Nancy 9 (1934). — *Gärtner, W.*: Z. Hyg. 92, 341. — Dtsch. med. Wschr. 1920 I, 42. — *Hasenjäger u. G. Stroescu*: Arch. f. Psychiatr. 109, 46 (1938). — *Jahnel u. Prigge*: Dtsch. med. Wschr. 1927 I, 694. — *Kolle u. Schloßberger*: Dtsch. med. Wschr. 1926 II, 1245; 1928 I, 129. — *Zbl. Bakter.* 1927, 237. — *Lepine, P.*: C. r. Soc. Biol. Paris 101, 777 (1929). — *Levaditi, C., Schoen et Vaisman*: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 1669 (1933). — *Levaditi, C., Vaisman, Schoen et Manin*: Ann. Inst. Pasteur 56, 612 (1936). — *Patzig, B.*: Z. menschl. Vererbgslehre 23, 661 (1939). — *Spatz, H.*: Bumke u. Försters Handbuch, Bd. 7, S. 200ff. 1930. — *Z. Neur.* 101, 644 (1926). — *Schloßberger*: Zbl. Hautkrkh. 43, 369 (1932). — *Stroescu et Vaisman*: Bull. Acad. Méd. 115, 657 (1936). — Ann. Inst. Pasteur 59, 403 (1937). — *Ulenhut u. Mulzer*: Zbl. Hautkrkh. 19, 351. — *Wilmanns, K.*: Zbl. Hautkrkh. 22, H. 1. — *Klin. Wschr.* 1925 I, 1097. — Allg. Z. Psychiatr. 83, 71.

¹ *Nachtrag zur Korrektur*. Um die Verbindung zwischen der Entwicklung der Syphilis durchsuchung in den verschiedenen Geweben und den serologischen Reaktionen festzustellen, haben wir an 120 Kranken aller Stadien Untersuchungen vorgenommen, wobei wir gleichzeitig an jedem im Liquor, Blut und Hautblasenflüssigkeit (die Hautblasen entstanden durch Milanofliegen) die Wa.R. angewendet haben.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die demnächst veröffentlicht werden, beweisen uns, daß die serologischen Reaktionen dieser drei Körperflüssigkeiten unabhängig voneinander sind und daß die positive Wa.R. in der Hautblasenflüssigkeit eines Paralytikers einen günstigen Ausgang erhoffen läßt.