

I.

Aus der psychiatrischen und Nervenlinik (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Wollenberg) und dem Institut für Hygiene und Bakteriologie (Direktor: Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Uhlenhuth) in Strassburg.

Moderne Syphilisforschung und Neuropathologie. **Mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Histologie des Zentralnervensystems syphilitischer Kaninchen.**

Von

Dr. G. Steiner.

(Hierzu Tafeln I—VIII.)



Seit 1905, dem Jahre der Entdeckung der *Spirochaete pallida*, hat die Erforschung der Syphilis und der mit ihr pathogenetisch in Zusammenhang stehenden Krankheiten eine Reihe von wichtigen Ergebnissen gezeitigt, deren zusammenfassende Darstellung zu geben unterlassen werden darf. Ich verweise auf die Ausführungen von E. Hofmann über die Aetiologie der Syphilis und von Landsteiner über die experimentelle Syphilis, beide im Handbuch der Geschlechtskrankheiten von Finger, Jadassohn, Ehrmann und Gross, weiter auf die Beiträge zur experimentellen Pathologie und Therapie der Syphilis von Uhlenhuth und Mulzer in den Mitteilungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes 1913, endlich auf das Nonnesche Werk „Syphilis und Nervensystem“, das im Jahre 1909 in 2. Auflage erschienen ist. Hier kommt es uns nur darauf an, diejenigen Tatsachen anzuführen, die für das Verständnis der auf Syphilis zurückzuführenden oder nach ihr auftretenden pathologischen Prozesse am Zentralnervensystem unbedingt notwendig sind.

Die Kochschen Forderungen für die Anerkennung eines Krankheitserregers sind bezüglich der *Spirochaete pallida* noch nicht alle erfüllt; so ist z. B. die Reinkultur des Krankheitserregers und die Erzeugung der Erkrankung mit Hilfe solcher Reinkulturen bis jetzt noch nicht Allgemeingut der Wissenschaft geworden. Nachprüfungen der auf diesem Gebiete erzielten Noguchischen Erfolge haben andere Forscher zu keinem positiven Resultat geführt. Trotzdem dürfen wir wohl annehmen, dass der Schaudinnnschen *Spirochaete pallida* eine wesentliche ursächliche Bedeutung für die Syphilis zukommt.

I.

Wie verhält es sich nun mit dem mikroskopischen Nachweis dieses Krankheitserregers? Sehr häufig finden sich die typischen Spirochäten im Sekret des Primäraffektes und in den sekundären Effloreszenzen, sie sind ferner nachweisbar in den Lymphdrüsen und den inneren Organen, im Blut und in der Blutgefäßwand. Die Parasiten wurden weiter gefunden bei der Hellerschen Aortitis. Bei der tertiären Syphilis machte der Nachweis der *Spirochaete pallida* Schwierigkeiten; es gelang jedoch auch hier, freilich nicht in allen Fällen, sie aufzufinden. In einer relativ früh auftretenden Gummigeschwulst der Leber fand Hofmann den Krankheitserreger. Besonders häufig und zahlreich findet er sich in den inneren Organen syphilitischer Föten.

Wie verhält es sich nun mit dem Nachweis von Spirochäten im Zentralnervensystem? In der Zerebrospinalflüssigkeit bei kongenitaler und bei frischer Syphilis (Papeln) wurde, wenn auch selten, der Krankheitserreger aufgefunden. Bei Syphilitikern ohne Erscheinungen von seiten des Nervensystems ist in der Rückenmarksflüssigkeit selten der Krankheitserreger gefunden worden: es ist aber im Hinblick auf später zu nennende Ergebnisse einer von mir gemeinsam mit Mulzer unternommenen Versuchsreihe wahrscheinlich, dass die Spirochäten schon früh nach der Infektion in der Rückenmarksflüssigkeit vorhanden sein können. Bei syphilitischer Hemiplegie fanden Sézary und Paillard den Krankheitserreger in der Rückenmarksflüssigkeit. Im Zentralnervensystem selbst konnten bei Gehirnsyphilis die Krankheitserreger aufgefunden werden. Benda u. a. fanden die *Spirochaete pallida* bei Arteriitis cerebialis in der Media und Adventitia und im Bereich des Krankheitsherdes. Dem interessanten Befund von Strasmann, der in einem Fall von Syphilis des Zentralnervensystems in den Hirnhäuten und den grossen Gefässen im Gehirn und Rückenmark massenhaft die Schaudinnschen Spirochäten nachweisen konnte, sind bis jetzt nur wenig weitere Mitteilungen ähnlicher Beobachtungen gefolgt. Wir können hier noch die Namen Levaditi, Beitzke und Dunlap nennen, die ebenfalls bei syphilitischer Erkrankung des Zentralnervensystems im Gehirn oder Rückenmark den Krankheitserreger fanden. Ausführlicher ist hier noch auf die Befunde von Ranke einzugehen, der in zwölf Gehirnen von Fällen angeborener Syphilis bei totgeborenen Früchten oder bei Frühgeburten, die entweder gleich nach der Geburt starben oder nur einige Tage lebten, neunmal Spirochäten nachweisen konnte. In den Gefässen der Pia fanden sich zwischen den Endothelien massenhaft Spirochäten und bei hochgradiger Infiltration war das piale Gewebe voll

von Spirochäten, die auch in die oberen Schichten der Hirnrinde eindringen. Auch in der Muskularis und der Adventitia der erkrankten Gefässe fanden sich Spirochäten. Infolge Anwesenheit der Spirochäten kam es zu einer starken Wucherung der Gefässwandelemente und an solchen Stellen wurden massenhafte Auswanderungen der Spirochäten beobachtet. Auch im Plexus chorioideus fand sich Spirochätenauswanderung, die dann infiltrativ-entzündliche Veränderungen herbeiführte. Ranke spricht diesen letztbeschriebenen Veränderungen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des syphilitischen Hydrocephalus zu. Aehnliche Befunde wie Ranke konnte Weyl an mehrmonatigen Kindern und Toyofuku am Rückenmark syphilitischer Neugeborener feststellen. Bezüglich des Strasmannschen Befundes ist noch mitzuteilen, dass in seinem Fall 8 bis 9 Monate nach der Infektion die ersten nervösen Störungen und nach 18 Monaten der Tod eintrat. Die Spirochäten lagen in den Lymphscheiden der Adventitia und der Muskularis, spärlich in der gewucherten Intima der grossen Arterien, ferner überall in und um die Wände der kleinen entzündlich gewucherten Gefässe der myelischen und enzephalitischen Herde. In den Hirnhäuten lagen sie frei. Von den Gefässen und ihren Scheiden drangen sie streckenweise frei ins Gewebe. Die Verbreitungsweise im Zentralnervensystem war an den Lymphstrom und damit an den Gefässverlauf geknüpft.

Im Zentralnervensystem der Paralytiker oder Tabiker hat sich die Spirochaete pallida mit gleich zu nennenden Ausnahmen bisher ebenso wenig wie im Blut oder in der Rückenmarksflüssigkeit der Metasyphilitiker nachweisen lassen; sie wurde auch in den Baueingeweiden, Muskeln und Lymphdrüsen bei progressiver Paralyse vergebens gesucht. Berichte über Misserfolge finden sich gelegentlich bei Nonne (Paralyse und Tabes), bei Marinesco (Tabes) u. a. Stanziale berichtet in einer ausführlichen Arbeit über den vergeblichen Versuch, die Spirochäten bei Paralyse nachzuweisen. Alzheimer weist darauf hin, dass viele ihre negativen Resultate wohl nicht der Veröffentlichung wert gehalten haben. Nach Plaut darf aber aus dem bei Paralyse und Tabes bisher nicht gelungenen Nachweis der Spirochäten nicht gefolgert werden, dass dieser Krankheitserreger nun nicht mehr vorhanden sei, vielmehr spreche vieles dafür, dass die Paralytiker als Spirochätenträger anzusehen seien. Auch Spielmeyer schliesst sich der Plautschen Ansicht an, wenn er sagt, es sehe so aus, als wenn der paralytische Prozess sich nur in einem solchen Organismus entwickle, in dem noch Spirochäten anwesend sind. Ganz neuerdings ist nun von Noguchi und Moore die Mitteilung gemacht worden, dass ihnen in einer Reihe von Paralysefällen der mikroskopische Nachweis von typischen Spirochäten mit Hilfe einer modifizierten

Levaditi-Methode geglückt sei. Auffälligerweise findet sich die Pallida in allen Schichten der Hirnrinde mit Ausnahme der äussersten. Sie findet sich nicht in den Gefässwänden und zeigt auch keine Beziehung zu diesen. Zwischen der Schwere des paralytischen Prozesses und der Spirochätenzahl lässt sich kein Zusammenhang erkennen. In einer zweiten Mitteilung über den Nachweis der Spirochaete pallida im Zentralnervensystem bei der progressiven Paralyse und bei Tabes dorsalis berichtet Noguchi allein über eine Untersuchung von 200 Gehirnen bei progressiver Paralyse und 12 Rückenmarken von Tabes dorsalis. Die von ihm angewandte Färbemethode war die von Levaditi in einer Modifikation, aber auch mit der älteren Methode von Levaditi ergaben sich in einigen Fällen ganz gute Resultate. Unter den 200 paralytischen Gehirnen liess sich die Spirochaete pallida 48 mal nachweisen, einmal sogar auch bei einem frischen Paralytikergehirn im Dunkelfeld. Nach Anfertigung von Längsschnitten des Rückenmarkes konnte Noguchi in einem von den 12 Tabesfällen im Hinterstrang des Dorsalmarkes das Vorhandensein von spärlichen Spirochäten feststellen. Bei der Paralyse kommt nach Noguchi die Pallida häufiger und zahlreicher in der Hirnrinde als in der weissen Substanz vor. Manchmal finde man sie in Gruppen von mehr oder weniger zahlreichen Individuen regelmässig zwischen den Nervenzellen und den Neurogliafasern verteilt. Zuweilen sollen die Krankheitserreger in den perineuralen Räumen längs des Verlaufes der Achsenzylinderfortsätze liegen; nur ganz selten sehe man die Pallida in der Nähe von Blutgefässen und fast niemals in den Gefässwänden. In der Pia konnte Noguchi das Vorhandensein der Pallida nicht mit Sicherheit feststellen. Eine vielfache Nachprüfung dieser Noguchischen Untersuchungen wird bei der Wichtigkeit seiner Befunde dringend nötig sein; ich habe selbst nach Veröffentlichung der von Noguchi modifizierten Levaditi-Methode mit dieser den mikroskopischen Nachweis im Schnitt versucht, bis jetzt konnte ich jedoch noch kein positives Resultat gewinnen.

Der mikroskopische Nachweis von Spirochäten ist deshalb so erschwert, weil wir immer nur ein verhältnismässig kleines Gebiet durchsuchen können und weil sehr häufig das Material von Leichen stammt, in denen die Spirochäten schon zum Teil wenigstens zugrunde gegangen sein können. Deshalb sind die Chancen für den Nachweis von Spirochäten bei der Tierimpfung erheblich günstiger. Mit der von Nicolle im Jahre 1873 berichteten und 1903 dann Metschnikoff und Roux einwandfrei gelungenen Ueberimpfung menschlicher Syphilis auf Affen tritt die tierexperimentelle Methode ihren Einzug in das Gebiet der Syphilisforschung an. Eine genaue Darstellung des bis jetzt Erreichten

kann hier nicht gegeben werden, zu erwähnen ist jedoch, dass abgesehen von Menschenaffen auch andere Tiere sich für die Syphilis empfänglich erwiesen (niedere Affen, Schweine, Kaninchenhornhaut) und dass Gummien, Blut, Sperma von Syphilitikern, ferner Organe von angeboren-syphilitischen Kindern mit Erfolg auf Affen überimpft wurden, Blutserum und Milch dagegen ohne Erfolg. Die von Uhlenhuth und Mulzer seit November 1908 auf breitester Basis ausgeführten experimentellen Verimpfungen von menschlichem und tierischem Syphilismaterial auf Kaninchen (intratestikular und intravenös, bei jungen Tieren auch intrakardial) haben zu einer Reihe von wertvollen Resultaten geführt und versprechen auch weiterhin noch eine reiche Ausbeute. Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass diesen beiden Forschern mit Hilfe der schon von Parodi inaugurierten Hodenimpfung des Kaninchens keineswegs selten eine Haftung menschlichen syphilitischen Materials gelang und dass so zum ersten Male in systematischer Weise an einem relativ billigen und sehr geeigneten Versuchstier die experimentelle Erforschung der Syphilis ermöglicht war. Weiter bedeutet die systematische Erzeugung einer Allgemeinsyphilis des Kaninchens mit Struppigwerden des Felles, Verminderung der Fresslust, allgemeiner Abmagerung und kurz nachher auftretender Geschwulstbildung an Nase, Ohr, Gesicht und Schwanz, intensiver Konjunktivitis mit starker Sekretion, kolbiger Auftreibung der Endglieder verschiedener Zehen und Erkrankung des Nagelbettes einen grossen Fortschritt in der experimentellen Syphilisforschung. Uhlenhuth und Mulzer konnten ferner bei Kaninchen, die mit dem Leber-Milz-Knochenmark-Brei eines lokal an beiden Hoden syphilitisch erkrankten Kaninchens intratestikular geimpft worden waren, nach der Impfung typische Orchitis und Periorchitis syphilitica feststellen. Mit mikroskopisch spirochätenfreiem Blut, Blutserum und Sperma von syphilitischen Menschen der sekundären Periode vorgenommene Kaninchenhodenimpfungen ergaben positive Impfergebnisse (Orchitis und Periorchitis syphilitica). Gemeinsam von Mulzer und mir unternommene Versuche, Blut und Rückenmarksflüssigkeit der Fälle von primärer und sekundärer menschlicher Syphilis auf Kaninchen zu verimpfen, ergaben positive Impfergebnisse bezüglich des Blutes. Bei zwei Kranken konnte auch durch Ueberimpfung der Rückenmarksflüssigkeit beim Kaninchen eine Orchitis syphilitica erzeugt werden, in der mit Hilfe der Punktion und bei mikroskopischer Untersuchung des fadenziehenden Sekretes im Dunkelfeld typische Spirochäten nachgewiesen wurden. Weitere Ueberimpfungen, vor allem auch der Zerebrospinalflüssigkeit und des Blutes von tertiärsyphilitischen Personen mit besonderen Affektionen des Zentralnervensystems und von Tabes und Paralysefällen sind auf Anregung von Uhlenhuth

hin im Gange. Es werden auch im Hinblick auf die Noguchischen Mitteilungen (von gelungenem Spirochätennachweis im Gehirn von Paralytikern) Impfversuche mit Gehirnbrei von Paralytikern vorgenommen und so der Nachweis des Vorhandenseins der *Spirochaete pallida* mit dem allem Anschein nach gegenüber der mikroskopischen Methode feineren Nachweis der Verimpfung auf Kaninchen zu führen gesucht.

Abgesehen von der Tierimpfung und dem mikroskopischen Spirochätennachweis spielt in der Pathologie der Syphilis und in der Wertung der Beziehungen zwischen Syphilis und bestimmten Erkrankungen des Nervensystems die Untersuchung der Spinalflüssigkeit und des Blutes nach gewissen Methoden die wichtigste Rolle. Blutuntersuchungen bei Syphilitikern sind in einer grossen Anzahl von Fällen nach den verschiedensten Richtungen hin schon vorgenommen worden; ich erwähne einzelne nur ganz nebenbei, da sie für uns hier nicht von grosser Bedeutung sind: Untersuchungen über Fibrinogen- und Globulingehalt des Blutes, über das lipolytische Ferment, über Agglutinationswirkung des Serums, über die hämolytischen Eigenschaften des Blutserums der Syphilitiker und Metasyphilitiker, wonach das inaktive Syphilitiker- und Metasyphilitikerblutserum weit häufiger als das nicht syphilitische seine hämolytische Fähigkeit einbüsst. Wichtiger sind für uns die von Nonne so genannten vier Reaktionen, erstens die Zellvermehrung der Rückenmarksflüssigkeit, zweitens der Globulinnachweis oder die Phase I der Rückenmarksflüssigkeit, drittens die Wassermannsche Reaktion im Blut und viertens die Wassermannsche Reaktion in der Rückenmarksflüssigkeit. Bezüglich der Zellvermehrung in der Spinalflüssigkeit ist zu erwähnen, dass Ravaut bei 54 latent Syphilitischen in der Sekundärperiode siebenmal Zellvermehrung, bei 55 sekundär Syphilitischen mit Papeln und anderen Hauterscheinungen 41 mal Zellvermehrung fand. Bei der Syphilis des Zentralnervensystems findet sich ebenfalls sehr häufig eine ziemlich bis sehr starke Zellvermehrung, vornehmlich der Lymphozyten. Nach Ravaut entwickelt sich die Lymphozytose zugleich mit nervösen Erscheinungen bei Syphilitikern, sie verschwindet, wenn diese Erscheinungen zurücktreten. Erwähnenswert ist auch der Fall von Sicard, der bei einem früher Syphilitischen deutliche Zellvermehrung fand. Dieser Kranke hatte die Erscheinungen der Neurasthenie. 18 Monate später jedoch erwies er sich als unverkennbarer Paralytiker. Aehnliche Beobachtungen geben Nageotte und Ravaut. Erwähnenswert ist hier auch, dass in dem einen der vorhin berichteten Fälle von sekundärer Syphilis, bei denen wir durch Ueberimpfung der Rückenmarksflüssigkeit auf Kaninchen eine syphilitische Hodenerkrankung erzeugen konnten, auch in der Spinalflüssigkeit eine mässige, immerhin aber doch deutlich vermehrte

Zellenzahl der Lymphozyten festgestellt werden konnte. Die Wassermannsche Reaktion kann im strengen Sinn nicht als spezifisch für Syphilis gelten, sie muss aber doch für die Syphilisdiagnose als unentbehrlich bezeichnet werden, da sie für Syphilis charakteristisch ist. Was die sogenannte Hämolysinreaktion von Weil und Kafka anbelangt, so ist sie darauf zurückzuführen, dass in die Rückenmarksflüssigkeit bei Paralyse Stoffe übergehen, die sonst nur im Blutserum (und nicht in der Rückenmarksflüssigkeit) des normalen Menschen vorkommen, Stoffe, die man als Hammelblutambozeptoren bezeichnet. Der Nachweis dieser Stoffe gestaltet sich relativ einfach. Man bringt gewaschene Hammelblutkörperchen mit Spinalflüssigkeit zusammen, lässt Bindung im Brutschrank eintreten und fügt als Komplement Meerschweinchen Serum hinzu. Die Reaktion ist positiv, wenn eine Hämolyse der roten Hammelblutkörperchen eingetreten ist. Interessant ist nun, dass diese Ambozeptoren ausser bei Paralyse sich auch bei epidemischer und eitriger, sowie bei tuberkulöser Hirnhautentzündung in der Spinalflüssigkeit bilden. Dementsprechend konnte Hauptmann bei einem autoptisch sicher gestellten Fall von tuberkulöser Hirnhautentzündung bei einem Syphilitiker eine positive Wassermannsche Reaktion finden. Diese erklärt Hauptmann als unspezifisch, sie komme dadurch zustande, dass die durch den meningitischen Krankheitsprozess abnorm durchlässigen Plexus- und Meningealgefäße die im Blut des Syphilitikers vorhandenen syphilitischen Antikörper in den Liquor übergehen liessen. Bei der Paralyse müssen wir auf Grund der Hämolysinreaktion eine abnorme Durchlässigkeit der zerebralen Gefäße (Meningeal-, Plexus- und intrazerebralen Gefäße) für bestimmte Stoffe annehmen, eine Durchlässigkeit, die bei Syphilis wohl noch nicht vorhanden ist. In entsprechender Weise ist von Kafka nachgewiesen worden, dass Uranin in erhöhter Menge aus dem Blut in den Liquor der Paralytiker übertritt. Versuche, die ich in Gemeinschaft mit Mulzer bei syphilitischen Kaninchen ausgeführt habe und die auf der von Goldmann angegebenen Methodik der Injektion von Trypanblau in die Blutbahn von Kaninchen beruhen, haben bis jetzt noch ein durchaus normales Verhalten der Tiere bezüglich der Permeabilitätsverhältnisse ergeben. Bei intravenösen Injektionen von Trypanblau an Kaninchen hatte Goldmann nachgewiesen, dass das Plexusepithel ein Arretierungsorgan für den Farbstoff darstellt und dass das übrige Zentralnervensystem auch nach wiederholten Einspritzungen in die Blutbahn ungefärbt bleibt, während bei direkter Heranbringung des Farbstoffes an das Zentralnervensystem stürmische nervöse Erscheinungen auftreten und eine Färbung des eigentlichen Parenchyms sich zeigt. Bei unseren allgemeinen syphilitischen Kaninchen zeigte sich nun bis jetzt das Plexusepithel noch

ebenso undurchlässig, der Schutz gegenüber dem Eintritt von Farbstoff in das Nervengewebe bestand fort. Es scheint also, wie wenn das syphilitische Gift oder überhaupt die Giftstoffe, die durch die syphilitische Infektion hervorgerufen werden, zunächst nicht genügen, um die Gefässe so zu schädigen, dass sie für bestimmte Stoffe durchlässig werden, es gehören offenbar zur Durchlässigkeit noch gewisse entzündliche Veränderungen der Gefässwand selbst dazu, wie sie bei der Paralyse ja vorhanden sind.

In der nebenstehenden Tabelle sind in übersichtlicher Weise die bis jetzt bekannten Resultate betreffs der vier Reaktionen, der Hauptmannschen Liquorauswertungsmethode und der Weil-Kafka-Hämolyse-reaktion bei primärer, sekundärer und tertiärer Syphilis, bei latenter Syphilis und bei Tabes und Paralyse zusammengestellt.

Als weniger wichtiges Moment, das aber hier auch Erwähnung verdient, ist die Beeinflussung aller der eben genannten Reaktionen durch die antisiphilitischen Behandlungsmethoden zu nennen. Ueber diese kleine Sonderfrage ist eine grosse Literatur entstanden, deren Ergebnisse natürlich hier nicht ausführlich geschildert werden können. Zunächst muss darauf hingewiesen werden, dass Schwankungen im Ausfall der Reaktionen auch ohne alle therapeutische Beeinflussung bei der Syphilis auftreten. Gewöhnlich gehen diese Schwankungen einher mit einer Aenderung im klinischen Krankheitsbild, sodass beim Wiederaufflackern des Krankheitsprozesses pathologische Liquor- bzw. Blutreaktionen auftreten, beim Schwinden der klinischen Krankheitserscheinungen dagegen ebenfalls ein Schwinden der pathologischen Liquor- bzw. Blutreaktionen stattfindet. Für die Wassermannsche Reaktion im Blut ist bei gewöhnlicher Syphilis ein solches Verhalten mit Sicherheit erwiesen. Nach Ravaut verschwindet die zugleich mit nervösen syphilitischen Erscheinungen auftretende Wassermannsche Reaktion in der Spinalflüssigkeit dann, wenn diese Erscheinungen zurückgehen. Zusammengefasst lässt sich wohl so viel sagen, dass, während durch Quecksilber- wie durch Salvarsankuren bei den syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems in früher wie in später Erkrankungsperiode eine Aenderung der pathologischen Blut- und Liquorbefunde im Sinne einer Annäherung an das normale Verhalten festzustellen war, bei den metasiphilitischen Erkrankungen dagegen nur selten eine geringe, häufig sogar keine Beeinflussung des Blutes und der Spinalflüssigkeit zu erzielen war. Wir haben hier eine ähnliche Erscheinung, wie sie uns bei der therapeutischen Behandlung der psychischen und neurologischen Symptome der Syphilis bzw. Metasyphilis auch sonst entgegentritt; die zerebrospinale Syphilis ist den Heilmassnahmen viel eher zugänglich, bei Tabes und Paralyse

	Syphilis I		Syphilis II		Frühsyphilis mit neurolog. Symptomen	Syphilis III ohne neuro- logische Symptome	Syphilis III mit neurolog. Symptomen	Kon- genitale Syphilis	Latente Syphilis	Tabes	Paralyse
	ohne neurologische Symptome	Syphilis II	Syphilis I	Syphilis II							
1. Zelluntersuchung des Liquor cerebro- spinalis	Gelegentlich mässige Pleocytose (10 bis 40 pCt.)	Selten positiv	etwas häufig. Pleocytose	gewöhnl. negativ	fast aus- nahmslos Pleocytose	gewöhnl. negativ	gelegentl. geringe Pleocytose	Pleocytose in ca. 90 pCt.	Pleocytose ca. 95 pCt.		
2. Globulinreaktion (Phase I)	Selten positiv		etwas häufig. positiv	gewöhnl. negativ	fast aus- nahmslos positiv	gewöhnl. negativ	negativ	positiv (90 bis 95 pCt.)	positiv (95 — 100 pCt.)		
3. Wassermann-Re- aktion im Blut- serum	nach kurz. Zeit po- sitiv	positiv	positiv	positiv	positiv (80 bis 90 pCt.)	häufig positiv	gewöhnl. positiv	positiv (60 bis 70 pCt.)	positiv (fast 100 pCt.)		
4. Wassermann-Re- aktion im Liquor cerebrospin. (Ori- ginalmethode)	gewöhnlich negativ	negativ	gewöhnlich negativ	negativ	meist negativ (ca. 10 pCt. positiv)	gewöhnl. negativ	negativ	meistens negativ	positiv (85 — 90 pCt.)		
5. Wassermann-Re- aktion im Liquor cerebrospin. (Aus- wertungsmethode)	negativ (einzelne Fälle positiv)	negativ	gewöhnlich negativ	negativ	fast stets positiv	negativ	negativ	gewöhnl. positiv	positiv (100 pCt.)		
6. Hämolysereakt. von Weil-Kafka	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv (bei 77 pCt.)

versagt dagegen unsere Therapie, bei Tabes oft, bei Paralyse immer. Ein anderes Analogon zu dem Verhalten des Blutes und der Spinalflüssigkeit einerseits und den übrigen klinischen Symptomen andererseits können wir darin erblicken, dass nach zu schwacher Salvarsandosierung eine Veränderung der Reaktionen nach der pathologischen Seite hin sich einstellt, was wir mit der sogenannten Jarisch-Herxheimerschen Reaktion bzw. der Entstehung der sogenannten Neurorezidive zu vergleichen haben.

Die wissenschaftliche Erforschung der Beziehungen zwischen Syphilis und Metasyphilis gelangt also nach den obigen Darlegungen zu einer Reihe von Forderungen. Nicht für die Diagnose, sondern für die weitere wissenschaftliche Klärung ist zu verlangen, dass eine möglichst grosse Anzahl von Syphilisfällen in allen Stadien der Erkrankung nach einer bestimmten Methode untersucht wird. Als Untersuchungsmethoden sind vor allem zu nennen die Prüfung der sogenannten vier Reaktionen; als weitere wichtige Untersuchungsarten würden noch die Weil-Kafkasche Hämolysinreaktion und die Verimpfung auf Kaninchen nach Uhlenhuth und Mulzer in Betracht kommen. Werden die Syphilisfälle nicht nur einmal, sondern öfter, vor und nach der Behandlung, in Remissionen und bei akuten Schüben des Krankheitsprozesses verfolgt, so wird sich in Zukunft möglicherweise eine Anzahl von Fällen ausfindig machen lassen, die schon von Anfang an bestimmte Kennzeichen tragen, aus denen auf ein späteres Auftreten von metasyphilitischen Erkrankungen geschlossen werden darf.

II.

Darüber, wie die Erkrankungen des Zentralnervensystems, die man als metasyphilitische bezeichnet, aus der Syphilis entstehen, herrscht noch eine völlige Unsicherheit.

Die Vorfrage allerdings, ob bei den als metasyphilitisch bezeichneten Krankheitsbildern des Zentralnervensystems, also besonders der Tabes dorsalis und der progressiven Paralyse, eine Syphilis vorausgegangen sein muss, ist wohl unbedingt zu bejahen. Krankheiten mit ähnlichem Symptomenkomplex, jedoch ohne syphilitische Aetiologie, also eine Reihe von Hinterstrangserkrankungen, die klinisch grosse Aehnlichkeit mit der Tabes dorsalis haben, und Pseudoparalysen alkoholischer, arteriosklerotischer, traumatischer oder anderer Aetiologie, müssen ohne weiteres von den metasyphilitischen Krankheitsprozessen getrennt werden.

Ohne vorausgegangene Syphilis gibt es keine Paralyse und keine Tabes. Darüber herrscht im grossen und ganzen heutzutage Einigkeit.

Dringen wir aber weiter in die Pathogenese der metasymphilitischen Erkrankungen ein, so begegnen uns überall zahlreiche Meinungsverschiedenheiten. Es ist vielleicht nicht ohne Interesse, die einzelnen Punkte des Syphilis-Tabes-Paralyse-Problems aufzuführen.

Zwei grosse Fragestellungen sind es, die immer wieder auftauchen und deren Beantwortung zur Zeit noch nicht möglich ist, da das empirische Tatsachenmaterial zur Lösung dieser Fragen viel zu klein ist.

Wir fragen uns:

1. Ist die Paralyse oder Tabes eine Nachkrankheit der Syphilis, mit anderen Worten, was für eine Ursache nicht syphilitischer Art muss zur Syphilis noch hinzukommen, dass ein Syphilitiker späterhin paralytisch oder tabisch erkrankt?
2. Ist die Metasyphilis eine besondere eigenartige Form rein syphilitischer Späterkrankung?

Die beiden Unterscheidungen beziehen sich also im wesentlichen darauf, dass das eine Mal in der Pathogenese der Metasyphilis ein in der Syphilis selbst gelegenes wirksames Moment angenommen wird, das andere Mal nicht.

Als Momente nicht syphilitischer Art, die bei der Entstehung der Paralyse mitwirken sollen, werden eine endogene Disposition, eine psychopathische Konstitution bzw. eine hereditäre Belastung genannt. Man hat auch diese besondere endogene Disposition dadurch nachzuweisen versucht, dass man Gehirn und Rückenmark von Paralytikern und Tabikern auf Entwicklungsanomalien oder andere Abnormitäten, die nicht auf syphilitischer Basis entstanden sein konnten, untersuchte. Ich nenne hier nur Naecke, der in einer grösseren Arbeit den Nachweis zu erbringen versuchte, dass die Furchen- und Windungsbildung des Paralytikergehirns schon vor der Erkrankung gewisse Abweichungen von der Norm aufweise. Das Naecke'sche Vergleichsmaterial von normalen Gehirnen ist aber noch zu gering und bietet auch nicht genügend Anhaltspunkte für die Naecke'sche Ansicht. Wertvoller ist die Arbeit von Sibelius, der nach inneren Degenerationszeichen im Rückenmark der Paralytiker forschte. Nach ihm hatte jedes normale Rückenmark 0,93, jedes paralytische 2,71 Anomalien. Auch bei der Tabes ist neuerdings vielfach von Entwicklungsanomalien die Rede.

Zu der Annahme einer endogenen Disposition nicht ohne Beziehung ist ein Problem, das in den letztvergangenen Jahren vielfach besprochen wurde. In manchen Ländern findet sich nämlich die Syphilis sehr häufig, die Paralyse dagegen sehr selten, und es ist dann die Vermutung nicht von der Hand zu weisen, dass die Verschiedenheit der Reaktion gegenüber dem syphilitischen Gift auf Rassen- bzw. allgemeinen kultu-

rellen Unterschieden beruht. Kraepelin spricht vor allem dem Alkoholkonsum der Kulturvölker und der hierauf beruhenden allgemeinen Schädigung der Volksgesundheit gegenüber dem alkoholfreien Leben der für die Paralyse nicht empfänglichen Völker eine wesentliche Bedeutung als Hilfsursache in der Pathogenese der Paralyse zu. Eine ganz andere, mehr mit exogenen Bedingungen rechnende Theorie, jedoch ebenfalls solchen, die mit der syphilitischen Infektion an sich nichts zu tun haben, ist die Edinger'sche Lehre vom Aufbrauch. Nach Edinger sind die Tabes und Paralyse den Aufbrauchskrankheiten anzureihen. Die für das Nervensystem eigenartige Elektivität des syphilitischen Giftes beruhe darauf, dass innerhalb des syphilitisch geschädigten Nervensystems der Ersatz für das Verbrauchte dann eine schwere Störung erleide, wenn eine hochgradige, aber nicht für alle Funktionen gleichmässig geltende, sondern ausgewählte Steigerung der Anforderungen über das normale Mass hinaus auftrete oder wenn an minderwertige Zellkomplexe normale Leistungsansprüche gestellt werden. Nach Edinger ist die Tabes ein Additionsbild, das bei früher syphilitisch Infizierten durch Inanspruchnahme einzelner Nervenbahnen und frühes Erliegen derselben auftritt. Die Paralyse ist als postsyphilitisches Aufbrauchsbild auf vorwiegende Inanspruchnahme der Grosshirnrinde zurückzuführen. Es ist nicht zu leugnen, dass für manche Fälle von Tabes die Edinger'sche Erklärung des mangelhaften Ersatzes und dadurch des Aufbrauches sehr einleuchtend ist, bei der Paralyse aber beruht das elektive Moment doch wohl viel weniger auf Verschiedenheiten der persönlichen Ueberfunktion, als auf anderen, grösstenteils noch unbekanntem Dingen. Weiter sind dann noch eine Reihe von schädigenden Einflüssen für die Entstehung der Metasyphilis genannt worden, denen jedoch, wenn überhaupt, nur eine mehr nebensächliche Rolle zukommt: chronischer Alkoholmissbrauch, Schädelverletzungen, allgemeine körperliche Schädigung durch Krankheiten, besonders infektiöser Art, Bleivergiftung, Sonnenstich, andauernde Wärmestrahlung des Kopfes usw.

Neuerdings ist wieder mehr die Auffassung, allerdings in verschiedenen Modifikationen, hervorgetreten, die in der Paralyse und Tabes nur eine besondere Form rein syphilitischer Späterkrankung sieht. Nach dieser Auffassung werden Paralyse und Tabes in eine Reihe mit anderen syphilitischen Nervenerkrankungen der früheren oder späteren Periode, den gummösen, meningitisch-enzephalitischen und endarteriitischen Formen der zerebrospinalen Syphilis gestellt. Man hat dies auch dadurch zum Ausdruck gebracht, dass man allen diesen Erkrankungen den gemeinsamen Namen der syphiligen Nervenerkrankungen gab. Natürlich stellen sich einer solchen Anschauung auch viele Schwierigkeiten ent-

gegen. Abgesehen von der langen Zeit, die zwischen syphilitischer Infektion und dem Auftreten der ersten tabischen oder paralytischen Symptome verstreicht, erkrankt nur ein ganz geringer Prozentsatz der syphilitisch infiziert Gewesenen an Paralyse oder Tabes. So erkrankten nach Matthes 1—2 pCt. aller Syphilitiker innerhalb von 20 Jahren an Paralyse. Heiberg findet, dass etwa $2\frac{1}{2}$ pCt. der angemeldeten Kopenhagener Syphilitiker später Paralyse bekamen. Die Gläser'sche Arbeit über die Häufigkeit von Tabes nach syphilitischer Infektion ist leider nicht verwendbar, da die Zeit zwischen Primäraffekt und Abschluss der Beobachtung bei der grössten Anzahl der untersuchten Fälle (607 von 759) viel zu kurz war, maximal drei Jahre. Von den übrig bleibenden 152 Fällen mit einer von 4 bis zu 30 Jahren zurückliegenden syphilitischen Infektion waren 3 = 1,9 pCt. an Metasyphilis erkrankt. Nach einer von Pick und Bandler aufgestellten Statistik erkrankten von den syphilitischen Männern 2,1 pCt. an Paralyse, 1,6 pCt. an Tabes, von den syphilitischen Frauen 0,33 pCt. an Paralyse, 0,22 pCt. an Tabes. Mattauschek und Pilez konnten 1911 an einem Material von 4134 früher syphilitisch erkrankten Offizieren 195 Erkrankungen an Paralyse (= 4,7 pCt.) feststellen, Tabiker fanden sich unter diesem Material 86 = 1,6 pCt., Syphilis des Zentralnervensystems 114, gesund verfolgte 3165. Erwähnenswert sind hier auch die Statistiken, die sich mit dem Auftreten von Paralyse bzw. Tabes bei früheren Sekundär- und Tertiär-Syphilitischen befassen. Nach Hudovernig und Guszman sind von 50 Tertiärsyphilitischen mit einer Beobachtungsdauer von 3 bis 30 Jahren nach der Infektion 44 pCt. gesund geblieben, während 14 pCt. an Paralyse, 8 pCt. an Taboparalyse und 24 pCt. an Tabes erkrankten. Ueber die Erfahrungen Fournier's, der unter 243 sehr schweren Fällen von Syphilis keinen einzigen später paralytisch erkranken sah, soll nachher im Zusammenhang bei Gelegenheit der Erörterung über den Einfluss der anti-syphilitischen Behandlung auf das Auftreten der Metasyphilis berichtet werden.

Es erkrankten nach Erb im ganzen kaum mehr als 10 bis 15 pCt. aller syphilitisch Infizierten an Tabes, Paralyse und anderen syphilo-genen Affektionen des Zentralnervensystems. Dass nur ein relativ kleiner Prozentsatz der Syphilitiker Metasyphilis erwirbt, darf keinen Gegenbeweis gegen die Anschauung von der kausalen Abhängigkeit der Metasyphilis von der Syphilis bilden. Erkranken doch in ganz analoger Weise wie bei Metasyphilis nach Marschalkó nur 7,4 pCt. aller Syphilitiker an tertiären Erscheinungen und nach den Aufstellungen der Charité in Berlin ergibt sich nur ein Prozentsatz von 3,3 Tertiärismus. Nach Kraepelin schwanken die Angaben anderer Beobachter, die auf

die Häufigkeit der nach syphilitischer Infektion auftretenden tertiären Erscheinungen Bezug nehmen, zwischen 6, 8 und 22 pCt. Worauf diese Verschiedenheit im Verhalten der Syphilitiker beruht, von denen also späterhin nur ein relativ geringer Bruchteil tertiäre oder metasymphilitische Erscheinungen aufweist, wissen wir nicht. Erklärungsversuche liegen wohl vor, sie bewegen sich nach zwei einander entgegengesetzten Richtungen. Die eine Theorie setzt eine besondere Disposition des syphilitisch Infizierten gegenüber dem syphilitischen Gift voraus, die andere nimmt eine eigenartige Varietät des Virus an, das eine besondere neurotrophe Tendenz besitze. Bezüglich der ersten Anschauung lässt sich wieder eine Einteilung in zwei Untergruppen vornehmen:

1. Gewisse Individuen besitzen primär eine abnorme Abwehrreaktion des Gesamtorganismus gegenüber dem syphilitischen Virus.
2. Gewisse Individuen vermögen eine spezielle Beeinflussung der Syphiliserreger in der Weise herbeizuführen, dass der Erreger eine besondere Affinität zum Nervengewebe erlangt.

In erster Linie sei betont, dass das, was wir über die abnorme Abwehrreaktion wissen, nur hypothetisch ist. Unser Wissen gründet sich zwar auf eine Reihe von Erscheinungen, die tatsächlich beobachtet werden können, trotzdem ist uns aber der vermittelnde Vorgang zwischen diesen Tatsachen und der geforderten abnormen Abwehrreaktion des Organismus unklar.

Zunächst sei auf ein Ergebnis der Ueberimpfung hingewiesen. Finger und Landsteiner konnten bei Tertiärsyphilitischen durch Einimpfung eines Materiales, das von primären oder sekundären Herden herstammte, Impfprodukte von völlig tertiärsyphilitischem Charakter erzielen. Damit ist eine andere Abwehrreaktion des Tertiärsyphilitischen gegenüber dem Krankheitserreger festgestellt. Es ist wohl auch als sicher anzunehmen, dass der eigenartige Verlauf der sogenannten Syphilis maligna auf einer eigenartigen Disposition der Infizierten beruht. Eine Spirochätenart mit besonderer Tendenz, den Syphilisinfektionen malignen Charakter zu verleihen, gibt es wohl kaum. Dafür sprechen auch die Erfahrungen von Superinfektionen bei an maligner Syphilis Erkrankten, wo auch die Superinfektionsstellen malignen Charakter zeigen, ferner die Erfahrungen, die man mit kutanen Pirquet-Impfungen gemacht hat, weiter die Erscheinung, dass eine sichere Reinfektion bei einem Fall von Syphilis maligna auch wieder ganz denselben malignen Typus zeigte (Kuznitzky).

Dass eine angeborene Disposition oder eine durch die Infektion selbst erzeugte „Umstimmung der Gewebe“ Verschiedenheiten im Verlauf von Syphilisinfektionen bedingen können, darauf weisen auch die

Erfahrungen hin, nach denen verschiedene Personen, die sich fast zur selben Zeit und an derselben Infektionsquelle infiziert haben, schon in ganz frühen Stadien der Erkrankung verschiedenartige Verlaufsformen zeigen. Die Umstimmung¹ der Gewebe ist ein Hilfsbegriff, den die Syphilidologen schon lange zur Erklärung aller dieser Erscheinungen brauchen. Die Möglichkeit, dass eine Gewebsumstimmung (in ähnlicher Weise wie diejenige, die bei dem eben genannten Versuch von Finger und Landsteiner an Tertiärsyphilitischen die Produktion ausgesprochen tertiärsyphilitischer Manifestationen hervorruft, und die auch bei wirklichen Neuinfektionen, deren Vorkommen wir heute wohl als sicher anerkennen müssen, aus anderen Infektionsquellen am gleichen Individuum den Verlauf der zweiten Infektion der der ersten ähnlich macht) auch bei einem kleinen Teil von Syphilitikern die Bedingungen für die Entstehung einer Paralyse oder Tabes herzustellen vermag — diese Möglichkeit ist bis auf weiteres nicht von der Hand zu weisen.

Es gibt zweifelsohne Fälle, die von Anfang an eine gewisse neurotrope Tendenz zeigen. Vielleicht sind diese Fälle besonders disponiert zu syphilogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Hier ist die Wichtigkeit der Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit hervorzuheben. Nicht allzu selten finden sich Fälle von Frühsyphilis (1. und 2. Stadium), wo eine Vermehrung der Lymphozyten und eine positive Wassermann'sche Reaktion in der Spinalflüssigkeit sich vorfindet. Die Behandlung solcher Fälle ergibt häufig, wie schon oben erwähnt, ein Schwinden der pathologischen Liquorreaktion, nachdem manchmal bei Beginn der Behandlung eine Provokation, eine rasch vorübergehende Verschlechterung im Verhalten der Reaktion aufgetreten war. Schwindet das pathologische Verhalten der Spinalflüssigkeit, so lässt sich vielleicht annehmen, dass eine Erkrankung des Zentralnervensystems nicht eintreten wird. Es gibt aber auch sicher Fälle, bei denen sich der krankhafte Befund in der Rückenmarksflüssigkeit der energischen antisyphilitischen Behandlung gegenüber refraktär verhält. Hier ist vielleicht (ein sicheres Urteil wird erst nach Sammlung eines grossen Materials möglich sein) eine spätere schwere Erkrankung des Zentralnervensystems zu erwarten. Dreyfuss vertritt die Anschauung, dass in derartigen Fällen mit grösster Wahrscheinlichkeit das Zentralnervensystem schon erkrankt ist oder noch erkranken wird.

Es ist ja vielfach behauptet worden, dass der später paralytisch oder tabisch werdende Syphilitiker sich gegenüber dem von diesen Krankheiten frei bleibenden Syphilitiker bezüglich des ganzen Verlaufs seiner Syphilis anders verhalte. Diese Erscheinung kann natürlich darauf beruhen, dass der Krankheitserreger selbst ein anders gearteter ist, d. h.,

dass die *Spirochaete pallida* des später paralytischen oder tabischen Syphilitikers eine andere ist, wie diejenige des Syphilitikers, der nicht an Paralyse oder Tabes erkrankt. Es kann aber auch der Fall sein, dass der späterhin metasymphilitische Syphilitiker gewisse Bedingungen für die Entstehung seiner Metasyphilis selbst, d. h. von sich aus, auf Grund der Reaktionen seines Organismus mitbringt.

Es ist angenommen worden, der später paralytische Syphilitiker zeige einen auffallend milden Verlauf seiner Syphilis. Dementsprechend sollte in den Fällen von relativ schwerer Syphilis mit ausgesprochenen Haut- und Knochenhautaffektionen das spätere Auftreten von Tabes oder Paralyse ein seltenes sein. Von 83 Paralytikern konnte Fournier, der hauptsächlich diese Ansicht vertrat, nur 3 mit früheren, kurze Zeit vorhandenen tertiären Erscheinungen nachweisen und dementsprechend fand sich unter 243 schwer verlaufenen Syphilisfällen kein einziger, der paralytisch geworden war. Für den Vergleich zwischen tertiärer Syphilis und Paralyse, auch nach anderen Richtungen hin, ist die Tatsache von Belang, dass Hirschl bei einer grösseren Anzahl von Tertiärsymphilitischen nur in 36,5 pCt. der Fälle positive Angaben über stattgehabte Infektion bzw. primäre und sekundäre Erscheinungen erhielt. Nach Fournier wissen 50 pCt. aller Tertiärsymphilitiker nichts von ihren Primäraffekten, nach Marschalkó können 26,2 pCt. der Männer und 57,4 pCt. der Frauen überhaupt nichts von einer syphilitischen Infektion angeben. Es muss also auch hier, wenn wir von den Fehlerquellen, die in anamnesticen Erhebungen überhaupt liegen, absehen dürfen, bei einer grossen Zahl Tertiärsymphilitischer ein milder Verlauf der früheren Erkrankungsstadien angenommen werden.

Als Gegenstück zu dem milden Verlauf der Syphilis bei später Metasyphilitischen sei hier noch folgendes angeführt: Wenn die Syphilis in ein bisher unberührtes Land eingeschleppt wird, so zeigt sie besonders schwere Formen. In entsprechender Weise aber findet sich dann bei einer Reihe von Völkern, vor allem der Tropen und anderen aussereuropäischen Ländern aber auch noch in Europa, z. B. in Bosnien, der Türkei, in Persien, Algier, Aegypten, bei den Negern Afrikas, in Abessinien, in China und Japan und in Niederländisch-Indien ein deutliches Missverhältnis zwischen verbreiteter schwerer Syphilis und überhaupt nicht oder sehr selten vorkommender Paralyse bzw. Tabes. Bei den Arabern scheint dieses Missverhältnis nicht zu bestehen. Die Tatsache, dass es eine ganze grosse Zahl von Ländern mit häufiger Syphilis und sehr wenig Metasyphilis gibt, sucht Plaut in folgender Weise zu erklären:

Die Syphilis gäbe erst dann Anlass zur Entstehung der Paralyse, wenn sie durch mehrere Generationen innerhalb eines Volkes hindurch-

gegangen sei, Volksstämme, in denen die Syphilis noch eine neuartige Krankheit darstelle, seien weniger in Gefahr, an Metasyphilis zu erkranken. Kraepelin ist ebenfalls der Ansicht, es könne eine jahrhundertelange Durchseuchung mit Syphilis eine Umstimmung des Volkskörpers in dem Sinne bewirken, dass sich dem Gifte neue Schädigungsmöglichkeiten eröffnen und dass damit Anlass zur Entstehung der Paralyse gegeben wird. Er weist jedoch auf eine der eben gemachten Annahme widersprechende Tatsache hin, nämlich, dass die Paralyse bei den Negeren und den Indianern Nordamerikas sich auffallend rasch verbreite und dagegen in Süditalien und Spanien, wo doch die Syphilis älter sei als bei uns, die Paralyse verhältnismässig selten sei. Neuerdings hat Westhoff die Ansicht geäußert, dass die Paralyse eine Rassekrankheit sei, insofern nämlich vor allem die Germanen ausserordentlich häufig an Paralyse erkranken und dass alle anderen Rassen von der Paralyse verschont bleiben, wenn sie die gefährliche Blutmischung mit der germanischen Rasse vermeiden, auch dann, wenn die Syphilis noch so sehr unter ihnen verbreitet ist. Wir werden diese Ansicht als zu extrem ablehnen dürfen. Hoches Kritik derartigen Forschungen gegenüber ist sehr am Platz. Er weist darauf hin, dass man in fremden Ländern einen Massstab für die Häufigkeit der Geisteskranken und damit auch der Paralytiker nur in der Frequenz der Irrenanstalten besitze, ohne irgendwelche Wahrscheinlichkeit für die Annahme zu haben, dass diese Ziffer in einer mit unseren Verhältnissen vergleichbaren Weise als Ausdruck der wirklichen Krankheitshäufigkeit angesehen werden dürfe. Unter den fremden Völkern könnten die Paralysen anders verlaufen und die Notwendigkeit einer Einweisung in eine geschlossene Anstalt nicht bestehen. Schwierigkeiten in der Beherrschung der fremdländischen Sprache und eine Verschiedenheit in den Untersuchungsgrundsätzen und der Diagnosenstellung schaffen neue Fehlerquellen, so dass die statistischen Untersuchungen bei fremden Völkern für unsere Frage bedeutend an Wert verlieren.

Vielleicht in ähnlicher Weise ist die Ansicht zu beurteilen, dass in früheren Jahrhunderten die Paralyse nur in sehr bescheidenem Masse bestand. Wir können uns vorläufig nicht der Ansicht von Mönkemöller anschliessen, der auch bei Berücksichtigung aller Fehlerquellen ein Anschwellen der Paralysehäufigkeit annehmen zu können glaubt, das sich am Ende des 18. und Beginn des 19. Jahrhunderts bemerkbar mache.

Auch bezüglich der Tabes ist von einem Missverhältnis zwischen der Häufigkeit von Syphilis und Seltenheit dieser metasyphilitischen Erkrankung in verschiedenen Ländern die Rede. In den Kirgisländern

Zentralasiens, in Arkansas, unter den Negern, in Bosnien und der Herzegowina, in Abessinien, in Indo-China, in Kleinasien und in tropischen Ländern soll nach einer Zusammenstellung Nonnes Syphilis stark verbreitet, Metasyphilis dagegen ausserordentlich selten oder gar nicht vorhanden sein. Einzelne dieser Beobachtungen sind jedoch nicht unwidersprochen geblieben.

Bis wir weiteres, nach einheitlichen Prinzipien gesammeltes Material besitzen, können wir nur vermutungsweise davon sprechen, dass die nicht nur der Anzahl, sondern auch der Generationsdauer nach möglichst ausgedehnte syphilitische Durchseuchung eines Volkes eine Bedingung für ein gehäuftes Auftreten von Paralyse oder Tabes sei.

Nun hat sich auch die Familienforschung mit der Untersuchung der Ehehälften und der Kinder von syphilitisch Gewesenen und metasyphilitisch Erkrankten befasst und unter anderem feststellen können, dass bei anscheinend ganz gesunden Angehörigen solcher Familien in auffallend hoher Prozentzahl eine positive Wassermannsche Reaktion sich fand (Nonne, von Sarbó, Hauptmann). Es besteht die Möglichkeit, dass solche Individuen einer (erneuten?) syphilitischen Infektion gegenüber anders sich verhalten, wie vollständig syphilisfreie. Möglicherweise sind derartige Personen besonders dazu prädisponiert, eine Umstimmung der Gewebe nach der Richtung der Metasyphilis hin zu erleiden, jedoch ist die Beantwortung dieser Frage vollkommen der Zukunft überlassen. Die Untersuchungen an Familienangehörigen metasyphilitischer Personen in ausgedehntester Weise fortzusetzen, ist jedenfalls von grosser Wichtigkeit, denn die Möglichkeit liegt vor, — darin ist Nonne durchaus beizustimmen — dass die Lösung der Frage, wer Paralyse oder Tabes bekommt, auf diesem Gebiet der Familienforschung liegt.

Bedeutsam ist auch, was wir heutzutage über die Möglichkeit des Syphilitikers, seine Krankheit zu verbreiten, wissen. Die Infektiosität der Syphilis (auch der latenten) ist eine viel grössere, als man bisher annahm. Damit ist die Ausbreitungsmöglichkeit einer Infektionsquelle ebenfalls als eine bedeutendere anzusehen. Wir kennen Fälle, in denen ein Individuum Syphilis erworben und übertragen haben kann, ohne selbst etwas davon zu wissen. Auch besitzen wir Erfahrungen genug, die eine Uebertragung der Syphilis bis in die dritte Generation beweisen (vergl. die Zusammenstellung von Fournier und Finger). Nicht übergangen soll auch hier die Beobachtung werden, dass in Fällen von infantiler Tabes und Paralyse bei den Aszendenten häufig ein Vorkommen von Metasyphilis sich findet. Interessant ist eine Mitteilung Riegers über eine Familie, in der der Vater, Sohn, Tochter und En-

kelin an Paralyse erkrankten. Fröhlich fand bei juveniler Paralyse in 16,4 pCt. Paralyse eines der Aszendenten, ausserdem in 13 pCt. noch Tabes oder sonst organische Hirnerscheinungen (Hemiplegie, Apoplexie). Nach Frey lassen sich bei der Heredotabes zwei Formen von Tabes unterscheiden, erstens die juvenile bzw. virginelle Tabes und zweitens die Heredotabes, bei deren Zustandekommen ausser der Heredotabes noch die tabische Belastung der Aszendenz mitspielen. Die syphilogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wozu ausser Paralyse und Tabes auch noch die verschiedenartigen Formen der zerebrospinalen Syphilis zu rechnen sind, zeigen also vor allem, was die eigentlich metasyphilitischen Formen Paralyse und Tabes angeht, in gewissen Fällen, jedoch nicht in allen, die Tendenz zu gleichartiger Verbreitungsweise der syphilitischen Nacherkrankungen auf die Nachkommen. Nach Nonne darf man heute wohl sagen, dass die Fälle von Paralyse und Tabes auf hereditär-syphilitischer Basis in der Mehrzahl der Fälle nicht isoliert in ihrem Milieu sind.

Nach Rumpf ist der Prozentsatz der Erkrankung an Heredosyphilis des Zentralnervensystems bei Kongenitalsyphilitischen überhaupt 13 pCt.

Wie die Erscheinung der gleichartigen Weiterverbreitung der Erkrankung auf die Nachkommen zu erklären ist, darüber lässt sich nichts Bestimmtes sagen. Eines steht jedenfalls fest, dass die familiäre neuropathische Belastung, die Familiendisposition für eine Erklärung nicht ausreicht. Wir verfügen nämlich auch über eine ganze Reihe von Berichten über metasyphilitische Gruppenerkrankungen nicht familiärer Entstehung. Während die Fälle von konjugaler Metasyphilis noch zu den familiären Erkrankungen gerechnet werden können, so gilt dies in keiner Weise für die Fälle von mehrfachen syphilogenen Nervenkrankheiten bei miteinander gar nicht verwandten Personen, die sich an derselben Infektionsquelle angesteckt haben. Erb erwähnt, dass, während im ganzen kaum mehr als 10—15 pCt. aller syphilitisch Infizierten von syphilogenen Nervenkrankheiten befallen werden, bei gewissen Gruppenerkrankungen, die nachweisbar von einer Infektionsquelle ausgehen, 40—60 pCt. aller Infizierten von syphilogenen nervösen Erkrankungen befallen werden, wenn überhaupt solche Nervenkrankheiten auftreten. Es wird später bei Erörterung der Frage der Syphilis à virus nerveux noch näher auf diese verschiedenen Beobachtungen einzugehen sein.

Wir verlassen das zunächst nur kurz gestreifte Problem einer Spirochätenvarietät, die die syphilogenen Nervenerkrankungen hervorrufen soll, und wenden uns wieder der Frage zu, ob nicht eine primär bei bestimmten Individuen bestehende Abwehrreaktion des Gesamtorganismus

gegenüber dem syphilitischen Gift die syphilogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems hervorrufen könne. Wir haben oben ausführlich die Anschauung dargelegt, die denjenigen, bei dem die Syphilis mild verläuft, für Metasyphilis besonders gefährdet hält und die in dem milden Verlauf der Syphilis eine besondere individuelle und für Metasyphilis prädestinierende Reaktion eines Organismus sieht. Hier ist eine Analogie zu erwähnen, auf die Plaut in seinem Syphilis-Paralyse-Referat des Jahres 1909 Bezug nimmt. Der im Greisenalter erworbenen Syphilis soll die Tabes bzw. die Paralyse auffallend schnell folgen und dementsprechend soll bei Greisen die Syphilis auffallend milde verlaufen, was allerdings nicht von allen Syphilidologen anerkannt ist. Weiter wird von Plaut darauf hingewiesen, dass bei Greisen die Schwellung der regionären Drüsen sehr gering sei oder sogar ganz fehle, ein Verhalten, das vielleicht im Sinne einer herabgesetzten Reaktionsleistung des lymphatischen Apparates zu deuten sei.

Zu den Theorien von der abnormen Abwehrreaktion des zur Metasyphilis befähigten Syphilitikers gehört auch die Kraepelinsche Anschauung von der Möglichkeit eines biologischen Zwischengliedes zwischen Syphilis und Paralyse. Besteht doch gerade eine mangelhafte Abwehrreaktion des Organismus darin, dass nun in ihm gegen den Infektionserreger Quellen sich eröffnen, aus denen schwere Schäden für Bau und Getriebe des Gesamtorganismus hervorgehen. Kraepelin weist darauf hin, dass bei der progressiven Paralyse nicht nur krankhafte Prozesse am Zentralnervensystem, sondern auch Gefäßveränderungen, Krankheitsvorgänge am Herzen und an den Nieren, sogenannte trophische Störungen der Haut, Erkrankungen der Knochen und sonstige allgemeine Ernährungs- und Stoffwechselstörungen (Störungen im Verhalten des Körpergewichts und der Wärmeregulierung) häufig sich finden. Die progressive Paralyse sei dann möglicherweise als eine Stoffwechselerkrankung aufzufassen, die zwar durch die Syphilis innerhalb längerer Zeiträume entstehe, aber ihr nicht mehr angehöre und die auch ihrerseits jenes Gift erzeuge, in dem wir die letzte Ursache der paralytischen Veränderungen zu sehen haben. Damit wird für die progressive Paralyse eine nicht rein neurogene, sondern eine heterotope Lokalisation der primären Schädigung angenommen. Ich erinnere hier auch an die von den Franzosen, besonders von Klippel, angenommene insuffisance hépatorenale, die bei der Entstehung der Paralyse eine wesentliche Rolle spielen soll. Die Kraepelinsche Theorie von einem biologischen Zwischenglied in der Pathogenese der Paralyse hat Beziehung zu der von Hoche u. a. vertretenen Meinung, dass die eigenartigen Gewebsveränderungen im Zentralnervensystem der Paralytiker gar nicht mehr auf den Kontakt

mit den Spirochäten, die aber wohl im Körper der Paralytiker noch anwesend seien, sondern auf eine direkte oder indirekte Giftwirkung zu beziehen seien. Bei tertiär syphilitischen Gewebsveränderungen des Zentralnervensystems seien die Parasiten in den kranken Stellen oder in ihrer Nachbarschaft nachweisbar, bei der progressiven Paralyse dagegen überhaupt nicht, darauf sei möglicherweise der Unterschied zwischen diesen Gewebsveränderungen zurückzuführen.

Fällt mit der Theorie der abnormen Abwehrreaktion grösserer Wert auf die individuelle Komponente im Verlauf einer syphilitischen Erkrankung, so ergibt sich in der Annahme einer besonderen individuellen Beeinflussung des syphilitischen Virus mehr die Betonung desjenigen Momentes, das sich auf die Veränderung des Virus selbst kürzere oder längere Zeit nach der Infektion bezieht. Natürlich ist auch bei dieser Anschauung eine wesentliche individuelle Reaktion vorauszusetzen und damit wird eine scharfe Trennung dieser beiden Theorien, der abnormen individuellen Abwehrreaktion gegenüber dem unveränderten syphilitischen Virus und der Veränderung des syphilitischen Virus auf Grund einer besonderen individuellen Organisation, die auch durch äussere Momente, therapeutische Vernachlässigung und dergleichen herbeigeführt werden könnte, unmöglich.

Schon oben ist von der Annahme die Rede gewesen, nach der die mild verlaufenen Fälle von Syphilis besonders zur Metasyphilis disponiert sein sollen. Es ist auch die Fourniersche Statistik angeführt worden. Fournier selbst erklärt aber die von ihm nachgewiesene Erscheinung, dass gerade die mild verlaufenen Spirochäteninfektionen ihren Träger zu metasyphilitischen Erkrankungen besonders geeignet machen, damit, dass in solchen milden Fällen die therapeutische Vernachlässigung eine sehr grosse Rolle spiele. In 95 pCt. der Fournierschen Fälle von Paralyse war die antisiphilitische Behandlung eine unzulängliche gewesen. Der Fournierschen Anschauung schliessen sich eine Reihe anderer Forscher an. Pilcz und Mattauschek berichten, dass die überwiegende Mehrheit ihrer paralytischen Offiziere eine ungewöhnlich leicht, d. h. ohne Rezidive, verlaufene Syphilis durchgemacht hatten und dass die Syphilis dieser Offiziere nur mangelhaft oder überhaupt nicht behandelt worden ist. Auch bezüglich der Tabes wird von diesen und manchen anderen Autoren ein ähnlicher Standpunkt vertreten. Redlich zum Beispiel berichtet über eine Statistik von 308 Tabesfällen, von denen 81,2 pCt. gar nicht oder mangelhaft spezifisch behandelt worden waren, nur bei 18,8 pCt. war eine regelrechte spezifische Therapie durchgeführt worden. Redlich ist der Ansicht, dass eine energische wiederholte Quecksilberbehandlung der

Syphilis zwar einen gewissen günstigen Einfluss auf die Verhütung einer Tabes hat, aber kein sicheres Prophylaktikum darstellt. Nach einer Neisserschen Statistik sind 53—57 pCt. von 445 Tabikern überhaupt nicht spezifisch behandelt worden. Schuster findet den Prozentsatz der mit zahlreichen Kuren (3—8—9) behandelten Tabiker bei seinem Material (75 Fälle) zwischen 17 und 19 pCt., ausserdem konnte er noch 35 Paralysefälle und 76 mit Syphilis des Zentralnervensystems untersuchen. Er findet bei allen diesen als Maximalzahl 23 pCt. unbehandelte Fälle. Für Schuster, Collins, Kron und neuerdings auch O. Fischer ist ein Nutzen der Quecksilberbehandlung hinsichtlich der Verhütung nervöser Nachkrankheiten nicht erweislich. O. Fischer zieht aus den von Mattauschek und Pilcz gegebenen Zahlen den Schluss, dass es für die Entwicklung der Paralyse wesentlich wichtiger ist, ob eine syphilitische Infektion leicht verlaufe oder ob eine gründliche Behandlung stattgefunden habe. Bei Durchsicht der Literatur wird man aber bei der Mehrzahl der Autoren die Ansicht vertreten finden, dass eine systematische Quecksilber- bzw. Jod- oder Arsenbehandlung des Syphilitikers durchgeführt werden muss, schon allein auf die Möglichkeit hin, dass eine energisch durchgeführte Behandlung das spätere Auftreten einer progressiven Paralyse oder Tabes oder anderer syphilogener Nervenerkrankungen hintanzubalten oder zu verzögern vermag. Die antisiphilitische Behandlung schadet auf keinen Fall, sie verhindert aber auch nicht in jedem Fall das Auftreten von Metasyphilis. Jeder Neurologe und Psychiater wird über Paralytiker oder Tabiker berichten können, bei denen die frühere antisiphilitische Behandlung den strengsten Anforderungen entsprochen hat. Jedenfalls aber abzulehnen ist die Annahme, dass eine systematische spezifische Behandlung eher zur Entwicklung und Verschlimmerung syphilogener Nervenkrankheiten beitrage. Wir können uns auch nicht der von O. Fischer und Anderen vertretenen Anschauung anschliessen, dass eine intensive antiluetiche Behandlung das Intervall zwischen Primäraffekt und Manifestwerden der Tabes oder Paralyse verkürze.

Ob seit der ausgedehnteren und auch vielleicht der intensiveren Behandlung vieler Syphilitiker die Veränderung, die sich in dem Krankheitsbild der Paralyse und in der Häufigkeit der Erkrankungen seit einigen Jahrzehnten zu zeigen scheint, auf die therapeutischen Massnahmen zurückzuführen ist, wage ich nicht zu entscheiden.

Die eigentümliche Unbeeinflussbarkeit metasyphilitischer Prozesse durch die spezifische Behandlung wird später noch zu besprechen sein, vielleicht ist uns aber hier ein kurzer Hinweis darauf gestattet, dass die fehlende therapeutische Beeinflussbarkeit metasyphilitischer

Prozesse nichts gegen den prophylaktischen Wert spezifischer Kuren beim Syphilitiker oder gegen die Spirochätenätiologie der Metasyphilis besagt.

Es ist ja schon mehrfach davon die Rede gewesen, dass verschiedene Autoren ein Vorhandensein der Spirochäten im Körper des Metasyphilitikers annehmen. Es wäre nun wohl möglich, dass die im Körper des Metasyphilitikers vorhandenen Spirochäten andere geworden sind, als die noch zur Zeit der manifesten Syphilis im Körper des gleichen Individuums vorhandenen Spirochäten. Ja, es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, dass, wenn die Spirochäten im Organismus des Paralytikers oder Tabikers überhaupt sich noch finden, worüber wir vorläufig ausser den Mitteilungen von Noguchi nichts Positives wissen, diese Spirochäten dann eine andere biologische Form, eine andere Existenzform (Hoche) erworben haben. Als Parallele hierzu möchte ich die von Hauptmann aufgestellte Hypothese anführen, dass die Spirochäten infolge ihrer Passage durch das Zentralnervensystem bei dem infizierenden Individuum so viel an Virulenz einbüßen, dass sie nicht mehr imstande sind, bei dem infizierten Individuum auffallendere Primär- oder Sekundärserscheinungen hervorzurufen. Wir erkennen in dieser Annahme wieder die merkwürdige Beziehung, die zwischen dem milden Verlauf der Syphilis und einer syphilitischen Erkrankung des Zentralnervensystems, diesmal jedoch bei einem anderen Individuum, dem Syphilisüberträger, und durch eine Beeinflussung der Spirochäten vor Eintritt der Infektion besteht. Hier ist auch auf die Fischerschen Mitteilungen hinzuweisen, nach denen aus dem Hauptmannschen Material ein anderer Schluss zu ziehen sei, nämlich der, dass die Paralytiker bzw. Tabiker, die meist eine „leichte“ Syphilis gehabt haben, auch ihre Frauen mit „leichter“ Syphilis infizieren, dass also nicht die Passage durch das Zentralnervensystem die syphilitische Infektion leicht macht, sondern dass eine besondere Spirochätenvarietät zunächst leichte syphilitische Erkrankung und dann Metasyphilis hervorruft, und zwar beim infizierenden Individuum genau so wie beim infizierten.

Möglicherweise kann auch eine besondere Lokalisation der Spirochäten im Organismus des Metasyphilitikers vorliegen (Hoche). Mit den Anschauungen von der Aenderung der Existenzform der Spirochäten oder einer besonderen Lokalisationsweise dieser Krankheitserreger bei bestimmten Individuen wohl zu vereinbaren ist das eigenartige refraktäre Verhalten solcher Menschen bei Anwendung von spezifischen antisiphilitischen Heilmitteln, ferner die Unmöglichkeit der Krankheitsübertragung seitens metasyphilitischer Individuen, die Unmöglichkeit der Ueberimpfbarkeit syphilitischen Materials auf Metasyphilitische, während doch

bei tertiär syphilitischen Menschen an den geimpften Stellen gewisse lokale Erscheinungen sich zeigen.

Dass durch die Behandlung überhaupt eine Beeinflussung der Spirochäten stattfindet, ist mit aller Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Welcher Art diese Beeinflussung ist, darüber lässt sich nichts Bestimmtes sagen, obwohl gerade experimentelle Untersuchungen über die Chemotherapie der Spirochätenerkrankungen (Uhlenhuth, Ehrlich) ausserordentlich wertvolle Resultate gebracht haben. Einige eigenartige Erscheinungen bei der Syphilisbehandlung kennen wir aber neuerdings, die wohl durch eine Reaktion der Syphiliserreger zustandekommen. Wir müssen hier zunächst der sogenannten Jarisch-Herxheimerschen Reaktion Erwähnung tun. Im Sekundärstadium der Syphilis, während des Bestehens der Hauteffloreszenzen, besonders der syphilitischen Roseola, tritt verhältnismässig rasch nach der Darreichung von Quecksilber eine Veränderung der Hauterscheinungen ein, die Zahl der Flecke wird grösser, sie erheben sich mehr über das Hautniveau, die Rötung wird intensiver, von urtikariellem Aussehen oder gar von kleinen Hämorrhagien begleitet. Nach kurzer Zeit verschwinden diese Erscheinungen wieder. Beachtenswert ist, dass diese Reaktion nur im Stadium des allgemeinen Hautexanths sich findet. Auch beim Salvarsan, nicht dagegen beim Arsazetin und anderen Arsenpräparaten konnte die Jarisch-Herxheimersche Reaktion beobachtet werden. Die Erklärung dieser Reaktion ist noch strittig. Auf der einen Seite besteht die Möglichkeit, dass das spezifisch erkrankte Gewebe dem eingeführten Medikament gegenüber in besonderer, stärkerer Weise reagiert, andererseits — die wahrscheinlichere Annahme — werden durch die Therapie mit Quecksilber oder Salvarsan plötzlich mehr Krankheitserreger abgetötet und ihre auf diese Weise freigewordenen Endotoxine tragen zu einer Vermehrung der spezifischen syphilitischen Giftstoffe bei und bringen eine stärkere Reaktion des erkrankten Gewebes hervor. Immerhin bleiben auch mit dieser zweiten Annahme noch einige Momente ungeklärt.

Auch über die Entstehung der sogenannten Neurorezidive herrscht noch durchaus nicht die Einigkeit, wie sie von einer ursächlich vollständig geklärten Erscheinung verlangt werden muss. Die Frage der Neurorezidive stellt heutzutage noch einen sehr unübersichtlichen Abschnitt der Syphilisforschung dar. Die Literatur darüber ist sehr gross und oftmals hat wohl ein allzu grosser Subjektivismus einen objektiven Standpunkt erschwert.

Als Neurorezidive bezeichnet man Krankheitssymptome von seiten des Nervensystems, besonders der Hirnnerven (Akusticus, Fazialis, aber auch Optikus, Okulomotorius), die während einer spezifischen Behand-

lung auftreten. Möge es gestattet sein, zunächst die gesicherten Forschungsergebnisse zu berichten und dann auf die einzugehen, über die noch keine völlige Übereinstimmung herrscht.

1. Die Neurorezidive nach Salvarsanbehandlung sind bedeutend häufiger wie die nach Quecksilbertherapie.
2. Die Neurorezidive finden sich in überwiegender Anzahl im frühen Sekundärstadium der Syphilis (nach Benario in 94 pCt., nach Finger bei Salvarsan in 60 pCt. aller Neurorezidivfälle, in 12 pCt. aller überhaupt mit Salvarsan behandelten Fälle). Auch bei intravenöser Anwendung von Salvarsan gibt es Neurorezidive.
3. Das Auftreten der Neurorezidive steht in Beziehung zur Wirkung des Medikamentes.

Als sicher dürfen wir endlich wohl auch noch nebenbei erwähnen, dass nach Salvarsanarreicherung Todesfälle vorgekommen sind, die infolge schwerer Arsenvergiftung eingetreten waren. Ich erinnere hier an die von Chiari pathologisch-anatomisch untersuchten Fälle, die morphologisch Gewebsveränderungen erkennen liessen, wie sie bei schwerer Arsenvergiftung ein gewöhnliches Bild sind. Weiter sind hier die von Marschalkó berichteten Befunde an mit Salvarsan vergifteten Kaninchen zu erwähnen. Auch ich selbst habe die von Marschalkó bezüglich des Zentralnervensystems angegebenen Ergebnisse nachgeprüft und vollauf bestätigen können. Mit der anatomischen Untersuchung der Kaninchen und menschlicher Salvarsantodesfälle ist zugleich bewiesen, dass Salvarsan eigenartig toxisch wirken kann und dass diese toxische Wirkung nichts anderes als eine Arsenvergiftung darstellt.

Verschiedene Ansichten herrschen über das Zustandekommen der Neurorezidive nach Salvarsangebrauch. Ein Teil der Forscher sieht darin eine rein toxische Wirkung des Salvarsans, das eben eine besondere neurotrope Wirkung entfalten könne (Rille, Finger u. a.), die anderen sprechen davon, dass die Neurorezidive nach Salvarsangebrauch nichts anderes als Syphilisrezidive seien (Ehrlich, Benario, Sänger u. a.). Ehrlich selbst äussert sich folgendermassen: „Die beschriebenen, meist in Knochenkanälen eingeschlossene Hirnnerven betreffenden Störungen sind nicht toxischer Natur, sondern syphilitische Manifestationen. Sie rühren von vereinzelt, bei der Sterilisation der Hauptmasse übrig gebliebenen Spirochäten her und kommen auch nach Quecksilberbehandlung vor. Die auffallenden klinischen Symptome verdanken sie nicht ihrer Ausdehnung, sondern ihrem anatomischen Sitz . . . es handelt sich also um keine konstitutionellen Rezidive, sondern um letzte Ueberbleibsel aus der vorhergegangenen Sterilisation“. Nach Goerlitt scheint die Syphiliserkrankung an sich durch die Einwirkung des Salvarsans eine andere

Entwicklung anzunehmen, so sei es zu verstehen, dass wir schon in frühen Stadien der Erkrankung Symptome zu sehen bekommen, die früher erst in späteren Stadien aufzutreten pflegten.

Gerade die Annahme einer neurotrophen Tendenz des Salvarsans hat auch zur Aufstellung der Frage Anlass gegeben, ob die Salvarsanbehandlung der syphilitischen Primär-, Sekundär-, Tertiärserscheinungen in Zukunft das Auftreten von metasymphilitischen, tabischen oder paralytischen Prozessen begünstige, und andererseits haben die Anhänger der grossen Sterilisationstherapie die Hoffnung ausgesprochen, Syphilisfälle, die mit Salvarsan behandelt worden seien, würden von metasymphilitischen Erkrankungen frei bleiben. Die Zeit seit der Anwendung von Salvarsan ist noch viel zu kurz, um eine Entscheidung nach der einen oder anderen Richtung hin zu ermöglichen. Bis jetzt konnte ich aber doch schon zwei verhältnismässig früh nach der Infektion aufgetretene Fälle von progressiver Paralyse ermitteln, deren Syphilis mit Salvarsan (in ausreichendem Masse) behandelt worden war. Natürlich ist es vor Abgabe eines entscheidenden Urteils nötig, ein grosses Material zu sammeln, dazu ist die gemeinsame Arbeit aller Neurologen und Psychiater erwünscht; ausserdem müssen wir aber auch noch eine Anzahl von Jahren abwarten.

Vielleicht ergeben sich aus der Behandlungsweise, ob reine Salvarsan-, reine Quecksilber-, oder gemischte Salvarsan-Quecksilber-Therapie Differenzen bezüglich einer grösseren oder kleineren Tendenz zu metasymphilitischen Erkrankungen und damit ein Hinweis darauf, dass durch die Verschiedenheit der Behandlung eine verschiedene Weiterentwicklung der syphilitischen Erkrankung zustandekommt, sei es nun, dass eine individuelle Umstimmung der Gewebe des Krankheitsträgers oder dass eine Veränderung in der Existenzform des Krankheitserregers vor sich geht.

Schliesslich ist noch über eine wertvolle Erfahrungstatsache zu berichten, die ein eigentümliches Licht auf den Zusammenhang zwischen Syphilis und Paralyse zu werfen geeignet ist und die auch in das Gebiet der Beeinflussung des Krankheitserregers oder der Gewebsumstimmung des Krankheitsträgers gehört. Mattauschek und Pilcz berichten nämlich, dass bei einer grösseren Anzahl (157) von nicht paralytisch gewordenen Offizieren in den Krankheitsberichten Angaben über fieberhafte Infektionskrankheiten sich fanden, während dies bei keinem der später an Paralyse erkrankten der Fall war. Und sie schliessen: „Eine fieberhafte Infektionskrankheit während der ersten Jahre nach derluetischen Infektion scheint bis zu einem gewissen Grade die Wahrscheinlichkeit einer späteren Erkrankung an Paralyse zu verringern“.

Überall stossen wir also noch auf ungelöste Fragen und auf grosse Lücken in unserer Erkenntnis. Auch die Annahme einer besonderen Spirochätenvarietät, die für das Nervensystem schädlich sein und die Entstehung der syphiligen bzw. metasymphilitischen Erkrankungen bedingen soll, steht noch durchaus auf hypothetischem Boden. Schon vor der Entdeckung der *Spirochaete pallida* wurde der Begriff der Syphilis à virus nerveux geprägt, und auch nachdem die kausale Bedeutung der *Spirochaete pallida* für das Wesen der Syphilis über allen Zweifel sicher gestellt war, sind immer wieder Beobachtungen mitgeteilt worden, die die Vermutung einer besonderen neurotrophen Syphilis-spirochätenvarietät nahelegten. Bevor wir auf diese Mitteilungen eingehen, ist darauf aufmerksam zu machen, dass die Frage nach einer besonderen neurotrophen Spirochätenvarietät sich auflöst in eine ganze Reihe von einzelnen Problemen, die im folgenden genannt sind:

1. Gibt es eine experimentelle oder andere Beeinflussung der Spirochätenstämme in der Weise, dass der Stamm sich verändert?
2. Wenn 1. zu bejahen ist, in welcher Weise kommt dann die Beeinflussung zustande, auf pharmakochemischem Wege, auf biologischem Wege (Passagen) usw.?
3. Wenn ja, nach welcher Richtung hin zeigt sich die Veränderung? (Virulenzsteigerung überhaupt oder Virulenzabschwächung, Ausbildung besonderer histio- oder organotroper Affinitäten, Veränderungen morphologischer Art?)

Dann erst kann mit Erfolg an die Lösung der Probleme, die sich mit der Syphilis à virus nerveux im eigentlichen Sinne beschäftigen, herangegangen werden.

4. Ist die besondere neurotrope Spirochätenvarietät ein an und für sich unveränderlicher Stamm, eine besondere Abart, oder werden erst nach stattgehabter Infektion
 - a) von innen heraus,
 - b) durch äussere Einwirkungen (z. B. durch Uebergänge von einem Individuum auf ein bestimmtes anderes, das die Spirochäten im Sinne der Erzeugung der Metasyphilis verändert) die Bedingungen aktuell, die aus dem gewöhnlichen Spirochätenstamm einen solchen mit besonderer neurotroper Tendenz machen?
5. Welcher Art sind diese äusseren Einwirkungen oder diese inneren Bedingungen?

Das empirische Material ist zur Behandlung aller dieser Fragen im einzelnen nach den aufgezählten Punkten noch zu klein, es wird sich bei Besprechung der Hypothese von der neuraffinen Spirochätenvarietät

im allgemeinen Gelegenheit geben, über die bis jetzt bekannten, leider nur spärlichen Tatsachen zu berichten.

Die erste Frage ist schon in einer der vorhergehenden Erörterungen gestreift worden; wir besprachen ja das Problem, ob die Metasyphilis auf einer besonderen Beeinflussung des syphilitischen Virus durch das später metasyphilitisch erkrankende Individuum beruhe, wir gingen auf die Bedeutung der therapeutischen Beeinflussung der Spirochäten ein, wir betonten ferner, dass die Syphiliserreger selbst längere Zeit nach stattgehabter Infektion eine andere Existenzform angenommen haben könnten. Das Organeiwiss eines jeden Individuums ist ja von dem des anderen verschieden, der Krankheitserreger kommt also beim Uebergang von einem zum anderen Menschen immer in ein wenn auch nur wenig anderes Medium, in dem er lebt.

Ein wichtiges Ergebnis der experimentellen Impfsyphilis beim Kaninchen berichten Uhlenhuth und Mulzer: Bei ihren Kaninchenhodenimpfungen stieg die Virulenz der Spirochäten von Fall zu Fall. In den höheren Passagen war der Prozentsatz positiver Impferfolge ein viel grösserer, er betrug anfangs 8—25 pCt. und stieg allmählich auf 75 bis 100 pCt., die Inkubationsdauer verkürzte sich von 8—12 auf 6 bis 4 Wochen, die Intensität und Schwere der Hodenerkrankungen nahm stetig zu. Uhlenhuth und Mulzer sprechen sich dahin aus, dass die *Spirochaete pallida* durch allmähliche Anpassung an das Kaninchen zu einem für diese Tierart äusserst pathogenen Mikroorganismus geworden ist, was sie vorher nicht war. Dabei hat sich auch gezeigt, dass die Virulenz dieser Kaninchen Spirochätenstämme auch für Affen nicht angenommen hat; mit Kaninchenhodenmaterial konnte von der Blutbahn aus ein Affe infiziert werden, der dann schwere allgemein-syphilitische Hauterscheinungen zeigte.

Fest steht jedenfalls nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und Mulzer, dass durch Züchtung eine Virulenzsteigerung des gleichen Stammmaterials sich erzielen lässt. Viel weiter ist man aber bis jetzt in der Erforschung der Lebensbedingungen der *Pallida* noch nicht gekommen. Die Morphologie und Physiologie der Syphilisspirochäte eingehend kennen zu lernen, wird eine zukünftige Aufgabe sein.

Bezüglich der morphologischen Verhältnisse ist noch folgendes zu erwähnen: Man hat die Unmöglichkeit des mikroskopischen Nachweises von Syphilisspirochäten bei Paralyse und Tabes damit zu erklären gesucht, dass bei diesen Erkrankungen andere, mit den gewöhnlichen Methoden des mikroskopischen Spirochätennachweises nicht darstellbare Formen des Krankheitserregers sich entwickelt haben sollen. Dauerformen sind für die Spirochäten noch nicht einwandfrei beschrieben;

nach Doflein sollen allerdings auch gerade für die pathogenen Spirochätenarten Dauerformen nicht nötig sein.

Nach Doflein werden die verschiedenen Rückfallfieber, die europäischen, nordamerikanischen, ost- und westafrikanischen durch Spirochäten erzeugt, die in ihren biologischen Reaktionen, z. B. den Immunitätsreaktionen und ihrer Pathogenität für verschiedene Tierarten sich voneinander deutlich unterscheiden, die aber morphologisch nicht voneinander zu trennen sind.

Die Ueberimpfung von Spirochäten auf fremde Tierarten ändert für gewöhnlich nichts an dem morphologischen Verhalten der Spirochäten. Bemerkenswert ist auch, dass beim Rückfallfieber während des ersten Anfalles Immunstoffe auftreten, die von denen des zweiten Anfalles abweichen.

Mit ein paar Worten müssen wir auf den Nachweis Ehrmann's eingehen, der bei zwei Initialsklerosen in Schnitten durch die tieferen Schichten die Syphilisspirochäten nicht nur in dem ein Nervenbündel begleitenden Bindegewebe und in den Lymphspalten der Nervenscheiden, sondern auch im Nervenbündel selbst zwischen den Nervenfasern fand. Ehrmann bezeichnet den Gedanken verführerisch, „in der anatomischen Lagerung der Schaudinn'schen Syphiliserreger in den Nerven selbst einen anatomischen Hinweis auf die Entwicklung einer syphilitischen Erkrankung des Nervensystems zu sehen“. Levaditi macht gegen die Ehrmann'sche Anschauung mit Recht den Einwand, dass eine schon im Primäraffekt sich äussernde, morphologisch nachweisbare Affinität der Pallidae zum Nervensystem erst dann annehmbar sei, wenn nicht nur im Bereich der Initialsklerose, sondern auch noch in einiger Entfernung davon in den Nerven Spirochäten sich vorfinden würden. In den tieferen Schichten der Initialsklerose sind nach Levaditi alle Gewebsbestandteile von den Spirochäten diffus durchsetzt. Freilich besteht im allgemeinen eine besondere Vorliebe der Spirochäten eher für das mesodermale System. Nach E. Hoffmann dringen die Syphiliserreger sehr gerne in das Lumen und die Wände der Lymphbahnen, in das Bindegewebe und die Wandungen der Blutkapillaren und Venen ein. „Aber auch die interepithelialen Spalträume suchen sie mit Vorliebe auf und gelangen das Epithel durchwandernd an die Oberfläche der Schleimhaut oder der von der Hornschicht entblösten Haut . . . In grosser Zahl finden sie sich in den interspinalen Spalten des Rete Malpighii, zumal in den tieferen Schichten und auch in den Schweissdrüsen, Talgdrüsen, Haarwurzel-scheiden und Haarpapillen kommen sie vor. Im Bindegewebe können sie sehr zahlreich sein, in den Gefässbahnen, den Blut- und Lymphbahnen finden sich nicht selten dichte Netze“. Es ist dann durchaus greif-

lich, dass auch die Hautnerven von der Invasion befallen werden. Besonderen Wert möchte ich auf die Feststellung Ehrmann's legen, dass ein Eindringen der Spirochäten in die Markscheide nicht nachweisbar war, auch fanden sich die Achsenzylinder nicht verändert und keinerlei entzündliche Erscheinungen in den Nervenbündeln. Es wäre ja wichtig, wenn schon in frühesten Erkrankungsstadien sich die Affinität der Spirochäten zum Nervensystem nachweisen liesse, und wenn in bestimmten Fällen diese neurotrope Tendenz sich zeigen würde, in anderen dagegen nicht, so wäre die Annahme einer besonderen neuraffinen Spirochätenvarietät durchaus verständlich. Gegen die Ehrmann'sche Hypothese müssen wir uns aber mit Rücksicht auf die gegen sie von Levaditi geltend gemachten Einwände und nach alledem, was wir sonst über das Vordringen der Spirochäten wissen, weiter im Hinblick auf das Fehlen aller reaktiven Erscheinungen von seiten der angegriffenen peripheren Nerven vorläufig wenigstens ablehnend verhalten.

Sehr wertvoll sind auch die Untersuchungen vergleichender Krankheitsforschung, die zur Klärung der Syphilis-Metasyphilisfrage herangezogen wurde. Schon 1904, noch vor Entdeckung des Syphiliserregers, wies Nonne auf die mannigfaltigen Analogien zwischen den beiden Krankheitsgruppen Syphilis-Metasyphilis einerseits und Lepra tuberosa-Lepra anaesthetica andererseits, wenigstens was das Nervensystem anlangt, hin. Die einzelnen von Nonne aufgeführten Punkte betreffen bei der Lepra nervorum im Gegensatz zu der tuberosen Form den im allgemeinen progressiven Charakter des Verlaufs, die Kachexie, die akuten Schübe im Krankheitsbild und die Auffassung der anästhetischen Lepra als abgeschwächter Infektionsform. Das pathologisch-anatomische Bild sei auch bei der nervösen Lepra kein spezifisch-lepröses, der Krankheitserreger komme nur selten und spärlich vor und vielleicht sei die Lepra nervorum der Effekt eines besonderen, zum Nervensystem Attraktion besitzenden Virus. In Analogie zu dieser Form von Lepra wird die Tabes angeführt, die auch häufig einen chronisch-progressiven Charakter zeige, die häufig zu Kachexie führe, bei der akute Progressionen wiederholt vorkommen können. Weiter wird von Nonne erwähnt, dass die Tabes in der Regel nach leicht verlaufenen Syphilisfällen auftrete, dass sie keinen spezifisch-syphilitischen Krankheitsprozess darstelle, dass der mikroskopische Nachweis der Krankheitserreger nicht gelinge und dass man auch bei Tabes zu der Auffassung einer Syphilis à virus nerveux gekommen sei.

Die Forschungen Spielmeyer's über die Trypanosomenkrankheiten haben uns äusserst wichtige Analogien mit der Syphilisspirochäteninfektion und deren Verlauf erkennen lassen. Wenn wir die Analogien im

klinischen und pathologisch-anatomischen Bild zwischen den Trypanosomenerkrankungen und der Syphilis bzw. Metasyphilis (Uebertragungsart der Infektion z. B. bei der Dourine, Liquorbefund, positive Wassermann'sche Reaktion im Blut der von Schlafkrankheit Befallenen, charakteristisches Nebeneinander von fortschreitenden psychischen Schwächeerscheinungen und progressiven körperlich-nervösen Krankheitszeichen, Trypanosomentabes der Tse-tse-Hunde) übergehen, wenn ich absehe von den experimentell-chemotherapeutischen Studien Uhlenhuth's und seiner Schüler, die vielfach übereinstimmende Reaktionen der beiden Arten von Krankheitserregern feststellen konnten, so ergeben sich auch sonst bezüglich des Problems der neuraffinen Spirochätenvarietät äusserst wichtige Anhaltspunkte aus der Erforschung der entsprechenden Verhältnisse bei Trypanosomenkrankheiten.

Rein biologisch ist ja die frühere Schaudinn'sche Hypothese von der nahen Verwandtschaft zwischen Trypanosomen und Spirochäten noch nicht gesichert, es hat eher den Anschein, wie wenn Koch, Laveran, Levaditi, Sobernheim, Ranke u. a. Recht behielten, die sich gegen die Protozoennatur der Spirochäten ausgesprochen haben. Ranke hat die Anordnung der Syphilisspirochäten in langen Ketten, wie sie in den Organen syphilitischer Föten sich manchmal finden, als ein Beweisstück für die Bakteriennatur dieser Erreger angesprochen und auch Doflein äussert sich dahin, dass die Spirochäten viele Beziehungen zu den Bakterien haben und monerenähnliche Gebilde darstellen. Andererseits erkennt Doflein an, dass die Spirochäten auch wieder zu den Flagellaten in Beziehung stehen, er bezeichnet sie als Proflagellaten und stellt sie der Protozoengruppe der Mastigophoren voraus.

Während die pathogenen Trypanosomen hinsichtlich ihrer Virulenz für die einzelnen Tierarten sich ganz verschieden verhalten, während sie auch hinsichtlich der pathologischen Veränderungen und der klinischen Symptome grössere Differenzen unter einander aufweisen, sind viele Arten nach ihrem morphologischen Aussehen mit den heutigen Mitteln der Erkenntnis nicht von einander zu trennen. Wir müssen annehmen, dass die einzelnen Trypanosomenstämme gegeneinander biologisch nicht fest abgegrenzt sind, dass durch besondere Züchtungen bestimmte Eigentümlichkeiten der besagten Krankheitserreger zu erzielen sind, und dass auch die zur Zeit pathogenen Trypanosomen auf gelegentlich entstandene hochvirulente Stämme zurückzuführen sind. Dass es gelingt, durch systematische allmähliche Anpassung die Rekurrensspirochäte auch für andere Tierarten pathogen zu machen, z. B. für Mäuse und Ratten, und in Passagen fortzuzüchten, hat Uhlenhuth einwandfrei nachgewiesen. Bei den chemotherapeutischen Versuchen hat es sich herausgestellt, dass

die Resistenz der Trypanosomen gegenüber den angewandten Mitteln, z. B. dem Arsen, eine sehr verschiedene sein kann, die Erreger der menschlichen Schlafkrankheit z. B. sind in Togo durch Arsen leichter zu beeinflussen als die Krankheitsformen im Kongo oder in Ostafrika. Es geht dieses refraktäre Verhalten sogar so weit, dass man eine Arsenfestigkeit bestimmter Trypanosomenstämme angenommen hat.

Besitzen gewisse Trypanosomen eine besondere neurotrophe Tendenz, z. B. das *Trypanosoma gambiense*, so ist hiebei aber bemerkenswert, dass durchaus nicht bei allen an Gambiense-Infektionen erkrankten menschlichen Individuen und auch nicht immer bei den experimentellen Tierversuchen eine Erkrankung des Zentralnervensystems in Form der bei Schlafkrankheit bekannten auftritt; bei den Spielmeyer'schen Versuchstieren waren es durchschnittlich nur 1 bis 2 pCt., bei denen sich der Paralyse ähnliche Prozesse im Zentralnervensystem nachweisen liessen.

Ganz besonders wichtig erscheinen mir aber die Beobachtungen Spielmeyer's über die sogenannte Trypanosomentabes. Das Ausgangsmaterial dieses Forschers bildete ein Stamm von *Trypanosoma Brucei* (Tse-tse-Tryp.), der Hunde schon nach 5 bis 8 Tagen tötete. Dieser Stamm wurde dann auf weissen Mäusen und Kaninchen weiter gezüchtet und änderte sich durch diesen Wechsel in der Tierpassage in der Art, dass der Tod bei den Hunden erst 10 bis 12 bis 15 Wochen nach Infektion erfolgte (Abschwächung der Virulenz). Bei diesen Hunden fand sich nun in 70 bis 80 pCt. eine degenerative Erkrankung der Hinterwurzelssysteme im Rückenmark, primäre Fasererkrankung der sensiblen Trigeminiwurzel und in einigen Fällen auch des Optikus. Ohne Aenderung im Material der Hunde konnte diese Trypanosomentabes nur innerhalb eines Zeitraumes von etwa 10 bis 12 Monaten beobachtet werden. Obwohl bei späteren Versuchen die Tiere nach der üblichen Zeit eingingen, wurden die zentralen Veränderungen immer seltener und verschwanden schliesslich ganz.

Es ist also hier durch bestimmte Züchtung eine neurotrophe Tendenz der Trypanosomen herausgebildet worden, die nach kurzer Zeit bei weiteren Tierpassagen wieder verschwand und bisher nicht wieder herausgezüchtet werden konnte. Mit Recht spricht hier Spielmeyer von einer Trypanosomiasis à virus nerveux, und er erwähnt, dass diese Beobachtung auch mit Rücksicht auf die Geschichte der Paralyse von Interesse sei; es wäre nicht „unmöglich, dass die Paralyse, wie sie erst nach Jahrhunderte langem Bestehen der Syphilis auftrat, auch wieder verschwindet“.

Eine Reihe unverkennbarer Analogien zwischen Spirochäten und Trypanosomen einerseits und den von ihnen erregten Krankheiten an-

dererseits haben wir kennen gelernt und es ist zu hoffen, dass die vergleichende Krankheitsforschung noch neue für die Syphilis-Metasyphilis-Frage wertvolle Momente zu Tage fördern wird.

Wie in der Syphilisforschung unserer Tage, so findet sich auch in der Trypanosomenforschung das Problem einer besonderen Varietät der Krankheitserreger mit der Tendenz, das Zentralnervensystem zu befallen. Für das Vorhandensein einer solchen Spirochätenart bei der Syphilis sprechen sich Fournier, Arning, Erb, Neisser, Fischler, Westphal, Nonne, Spielmeyer, Fischer u. a. aus, als Gegner dieser Anschauung nenne ich besonders Hübner und Plaut. Den Anstoss zur Aufstellung der Theorie der Lues nervosa (oder der Syphilis à virus nerveux) gab die vielfach gemachte Erfahrung der konjugalen und familiären syphilogenen Nervenerkrankung bzw. Metasyphilis und die Tatsache des gehäufteten Auftretens metasyphilitischer und anderer syphilogener Nervenkrankheiten bei nicht miteinander verwandten Menschen, die sich an derselben Infektionsquelle infiziert hatten. Fischler und später Nonne berichten ausführlich über die verschiedenen Formen der nervös-syphilitischen und metasyphilitischen Gruppenerkrankungen, unter denen insbesondere die nicht familiären, von der gleichen Infektionsquelle ausgehenden und nicht verwandte Individuen befallenden Fälle (Brosius, Erb, Nonne u. a.) unbedingt für eine neurotrophe Tendenz des syphilitischen Virus zu sprechen scheinen. Bezeichnender Weise berichtet Nonne aber in seinem Werk über Syphilis und Nervensystem auch von mehreren Fällen, wo verschiedene Mitglieder derselben Familie, wenn sie sich an verschiedenen Quellen syphilitisch infiziert hatten, organisch nervenkrank wurden; bei solchen Vorkommnissen drängt sich dann eher der Gedanke an eine familiäre Disposition des Nervensystems, unter dem Einfluss einer syphilitischen Infektion organisch zu erkranken und damit die Ablehnung der Syphilis à virus nerveux auf.

Die Gegner der Theorie von den besonderen neurotrophen Eigenschaften gewisser Syphilisspirochätenstämme betonen meiner Ansicht nach mit Recht, dass die von der gleichen Infektionsquelle ausgehenden syphilogenen nervösen Gruppenerkrankungen als ganz vereinzelt Vorkommnisse von jeher besondere Beachtung gefunden haben; solche Fälle sind oft und gern veröffentlicht worden, während die häufigen Fälle, wo nur ein Ehegatte an einer auf Syphilis beruhenden Nervenerkrankung leidet, als nicht hervorhebenswert übergangen wurden. So fand Mönkemöller unter 741 Paralyse Frauen 18 konjugale Fälle (= 2,42 pCt.), Kron bei 117 tabischen Frauen 12 metasyphilitische Männer (= 10,2 pCt.) und Hübner stellte bei 450 tabischen oder paralytischen Ehefrauen nur 14 Mal eine metasyphilitische Erkrankung des Mannes fest. Fischer

fand unter 395 Fällen von verheirateten Paralysen 10 Mal konjugale metasymphilitische Erkrankung (= 2,53 pCt.). Es ergab sich hierbei, dass, nach Geschlechtern getrennt, 319 paralytische Männer 3 Mal metasymphilitisch erkrankte Frauen hatten (= 0,94 pCt.); 76 paralytische Frauen 7 Mal metasymphilitische Männer (= 9,2 pCt.). Auch wenn wir die Einwände, die Fischer bezüglich der konjugalen Erkrankungen bei den 319 paralytisch erkrankten Männern macht, gelten lassen, so ist doch der Prozentsatz von 9,2 kein so hoher, dass er zu Gunsten einer besonderen neurotrophen Spirochätenvarietät sprechen würde. Man kann also wohl sagen, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von syphilitischer Ansteckung in der Ehe nur ein Ehegatte metasymphilitisch erkrankt, auch dann, wenn beide von der gleichen Infektionsquelle ausgehend syphilitisch gewesen sind. Ebenso findet man auch sonst bei anderen Arten nervös-syphilogener Nervenerkrankungen das Verschontbleiben von „Zwischengliedern“.

Neuerdings hat sich Fischer für die Annahme einer besonderen neurotrophen Spirochätenvarietät ausgesprochen und in folgerichtiger Weise nimmt er beim Virus der Lues nervosa zwei Unterarten an, von denen die eine zur Tabes, die andere zur Paralyse führe. Er schliesst dies vor allem daraus, dass die Fälle gleichartiger konjugaler Metasyphilis bedeutend zahlreicher seien, wie die ungleichartigen (nach Summierung der in der Literatur sich findenden und der eigenen Beobachtungen 78 pCt. gleichartige Fälle gegenüber 22 pCt. ungleichartigen). Trotzdem kommt Fischer auch nicht ohne eine besondere Disposition der erkrankten Personen aus, insofern „neben den erschlossenen Differenzen des Tabes- und Paralyse-Virus“ die Frauen mehr zur Tabes, die Männer mehr zur Paralyse neigen. Nicht zu diesen durch eine besondere neurotrophe Spirochätenvarietät hervorgerufenen Nervenerkrankungen seien die gummösen Prozesse des Zentralnervensystems zu rechnen, d. h. das solitäre Gumma und die meningitisch-gummösen Erkrankungen. Die endarteriitischen Formen nennt Fischer nicht.

Auffällig ist und ebenfalls gegen die Anschauung von einer Syphilis à virus nerveux spricht auch die Erscheinung, dass die syphilogenen Nervenerkrankungen mit Einschluss der metasymphilitischen bei Prostituierten ungleich häufiger als sonst sind, zirka 42 pCt. gegenüber sonst 15 pCt. (Kron, Hübner). Vielleicht ist aber bei diesen Statistiken nicht genügend berücksichtigt, dass unter den Prostituierten überhaupt ein grosser Prozentsatz Syphilitischer sich findet und dass dann deshalb unter geistes- oder nervenkranken Prostituierten gerade auch die syphilogenen Nerven- und Geisteskrankheiten eine ausserordentlich grosse Rolle spielen müssen.

Schliesslich soll noch ein pathologisch-anatomisches Moment gegen die Lehre vom Virus nerveux sprechen. Hübner weist auf Grund einiger von ihm beobachteter Fälle darauf hin, dass bei der Syphilis à système nerveux auch andere Organe zugleich mit dem Nervensystem befallen sein können. Es seien dann bei Annahme einer besonderen neurotrophen Spirochätenvarietät zwei Arten von Krankheitsstoffen vorhanden, ein speziell das Nervensystem schädigender und ein andere Organe angreifender. In diesem Fall komme es dann so weit, dass wir histopathologisch ganz identische Prozesse, z. B. Gummata in der Dura und in der Leber als etwas von einander Verschiedenes erklären müssten. Dieser Einwand erscheint mir aber nicht stichhaltig, denn erstens einmal stellt die Dura doch kein nervöses Organ vor, und deshalb lässt sich bei einem meningalen Gumma nicht von einer neurotrophen Tendenz der Spirochäten sprechen. Andererseits ist auch ein Spirochätenstamm nicht undenkbar, der, abgesehen vom Zentralnervensystem, auch noch andere Organe bzw. Gewebe angreift, der also neben der neurotrophen Tendenz auch noch andere organo- bzw. histiotrope Richtungen aufweist. Gerade bei der progressiven Paralyse, aber auch bei der Tabes ist ja — wenn hier die lebenden Spirochäten überhaupt noch pathogenetisch wirksam sind — der Sachverhalt doch so, dass neben dem Zentralnervensystem noch eine ganze Reihe von Organen mit den verschiedensten Gewebsarten an der Erkrankung beteiligt sein können, ein Umstand, der ja auch für Kraepelin die Veranlassung war, das eigentliche Wesen der Paralyse in einer Stoffwechselerkrankung zu sehen.

III.

Aus der Aufzählung der verschiedenen Anschauungen über den Zusammenhang zwischen Syphilis und syphilogenen Nervenerkrankungen bzw. Metasyphilis geht klar und deutlich hervor, dass unsere Einsicht in diesen Zusammenhang noch eine äusserst dürftige ist. Nicht zum wenigsten infolge dieser mangelhaften Erkenntnis sind wir auch über das eigentliche Wesen der Metasyphilis, der Tabes und Paralyse ungenügend unterrichtet.

Auf der einen Seite haben einzelne Stadien der Syphilis und die Metasyphilis eine ganze Anzahl von Erscheinungen gemeinsam, andererseits bestehen doch wieder wichtige Verschiedenheiten.

Fangen wir mit der Besprechung der den beiden Krankheitsformen gemeinsamen Erscheinungen an, so haben wir zunächst an bestimmte Verhältnisse im Blut zu denken. Ich will auf die Befunde des Blutbildes und bezüglich des Hämoglobingehaltes nur kurz eingehen, da

andere Veränderungen des Blutes viel wichtiger sind. Eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen bei Syphilis fand schon Virchow, sie ist auch von verschiedenen anderen Forschern später festgestellt worden. Weiter findet sich eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen bei sekundärer Syphilis, und ausserdem ist der Hämoglobingehalt des Blutes verringert. Bei der progressiven Paralyse ist ebenfalls eine Abnahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes nachgewiesen worden. Daneben besteht hier noch eine Verminderung der Lympho- und eine Vermehrung der Leukozyten. Weit wichtiger gestaltet sich aber das serologische Verhalten des Blutes. Wenn wir einen Blick auf die früher dargestellte Tabelle (S. 9) werfen, so sehen wir bezüglich der Wassermannschen Reaktion im Blutserum bei den Fällen von Syphilis und Metasyphilis das gleiche Verhalten, eine positive Reaktion. In einzelnen Fällen von Syphilis (im Sekundärstadium besonders und solchen mit Symptomen von Seiten des Zentralnervensystems und bei allen Fällen von Hirnsyphilis) ergeben sich dieselben pathologischen Befunde der Spinalflüssigkeit, wenn auch in geringerem Grade (Auswertungsmethode!) wie bei progressiver Paralyse und bei der Tabes dorsalis (Lymphozytose, positive Wassermannsche Reaktion, positive Phase I). Nicht unerwähnt sollen auch gewisse Analogien der Erkrankungshäufigkeit und des klinischen Verlaufs bei tertiärer Syphilis und Metasyphilis bleiben. Von allen Syphilitikern — darauf wurde oben schon hingewiesen — erkrankt nur ein bestimmter relativ kleiner Bruchteil an tertiärer Syphilis, ein noch kleinerer an Syphilis des Zentralnervensystems, und genau so verhält es sich mit der Tabes und der Paralyse. Ferner ist ebenso wie für die Metasyphilis auch für die tertiäre Syphilis die Behauptung aufgestellt worden, dass beide Krankheitsarten gerade aus den klinisch mild verlaufenen Fällen von Syphilis hervorgehen.

Schliesslich ist noch eine mehr theoretische Erwägung zu erwähnen, die von der Tatsache ausgeht, dass eine Immunität gegen Syphilis nur bei bestehender Syphilis selbst vorliegt. So drückt sich Wolf schon 1881 dahin aus, dass „es keine andere Möglichkeit gäbe, gegen Syphilis immun zu bleiben, als Syphilis selbst“. Auch bei der tertiären Syphilis findet sich noch die Immunität gegen Reinokulationsversuche mit syphilitischem Virus. Die Immunität ist im allgemeinen die Regel in allen Stadien der Syphilis. Die bis jetzt in geringer Anzahl von Paralysefällen vorgenommenen Syphilisreinokulationsversuche, über die Krafft-Ebing schon 1897 berichtete, verliefen negativ, dieses Ergebnis würde also durchaus mit der Annahme übereinstimmen, dass die Paralyse noch eine syphilitische Erkrankung ist. Wir kennen bis jetzt noch keine

Beobachtung, wonach ein Tabiker oder Paralytiker mit frischer Syphilis sich infiziert hätte, während doch gerade bei dem durch die Psychose bedingten, häufig sehr ungehemmten, ausschweifenden Lebenswandel der Paralytiker die Bedingungen der Uebertragung von syphilitischem Virus durchaus vorliegen, eine Tatsache, auf die auch Wollenberg hinweist.

Wir kennen neuerdings eine Reihe von Krankheitskombinationen, bei denen spezifisch-syphilitische Prozesse sonst im Körper und sogar im Zentralnervensystem der Metasyphilitischen sich finden. Auf die pathologisch-anatomischen Bilder dieser Kombinationen im Zentralnervensystem wird später noch einzugehen sein. Adrian teilt die Fälle von Metasyphilis (Tabes) mit Kombination spezifisch-syphilitischer Erkrankungen in folgende drei Gruppen ein:

1. anatomische Befunde von Tabes mit Syphilis des Zentralnervensystems;
2. anatomische Befunde von Tabes mit Syphilis nichtnervöser Organe;
3. zu Lebzeiten vorhandene Symptome aktiver konstitutioneller Syphilis bei Fällen von Tabes.

Auch bei der Paralyse finden sich Kombinationen mit spezifisch-syphilitischen Hirnerkrankungen, die, besonders seitdem man darauf zu achten gelernt hat, keineswegs selten sind. Aber auch an bestimmten nicht nervösen Körperorganen der Paralytiker lassen sich spezifische Prozesse häufig nachweisen; ich erwähne hier vor allem die Aortitis syphilitica von Döhle-Heller (in ihrer nicht gummösen Form). Die Befunde ausländischer Autoren, die bei Paralyse manchmal in Nieren und Leber herdförmige kapilläre Blutungen und Plasmazellen- und Lymphozyteninfiltrationen feststellen konnten, möchte ich hier nur kurz erwähnen und ihre Bedeutung als spezifisch-syphilitische Krankheitsprodukte noch nicht als gesichert bezeichnen. Weist doch auch Alzheimer darauf hin, dass diese infiltrativen Plasmazellenansammlungen in den nicht nervösen Körperorganen auch bei anderen Erkrankungen häufig vorkommen können. Hinsichtlich der sogenannten trophischen Störungen, wie sie bei Tabes und Paralyse vorkommen (Rippenbrüchigkeit, Spontanfrakturen, Arthropathien, Mal perforant usw.), wird neuerdings auch wieder vielfach die Ansicht geäußert, dass diese Erkrankungen als auf rein syphilitischer Basis entstanden zu betrachten seien. So veröffentlicht Stargardt einen anatomisch-pathologischen Befund von Arthropathie bei einem Taboparalytiker und spricht die pathologisch-anatomischen entzündlichen Veränderungen der Synovialmembran als

einen chronisch syphilitischen Prozess an, der ohne Gummibildung verlief. Auch bezüglich der Optikusveränderungen bei der Tabes und Paralyse ist Stargardt der Ansicht, dass ihr Zustandekommen sich durch entzündlich-neuritische Veränderungen spezifisch-syphilitischer Natur (tertiär-luetische, nicht gummöse Prozesse) erklären lässt. Vielleicht darf hier erwähnt werden, dass nach meinen eigenen Untersuchungen an den peripheren Nerven der Tabiker und Paralytiker ausser einer seltenen Nervenfaserverdegeneration symptomlos verlaufende, herdförmige, entzündliche Erscheinungen in Form von perivaskulären Plasmazellen- und Lymphozyteninfiltraten vorkommen, die wohl pathogenetisch auch auf den chronisch-entzündlichen Krankheitsprozess des gesamten Nervensystems und einer Anzahl von anderen Organen zu beziehen sind.

Mit für den Nachweis der spezifisch-syphilitischen Eigenart metasymphilitischer Krankheitsprozesse zu verwerten ist auch noch die Erscheinung, dass die Fälle von hereditärer Paralyse oder Tabes fast ausnahmslos die Zeichen der kongenitalen Syphilis noch nachweisbar an sich tragen (Hutchinsonsche Zähne, Rhagadenbildung im Gesicht, Keratitis parenchymatosa u. s. f.).

Alle diese eben erwähnten Tatsachen und Ueberlegungen haben manche Forscher dazu geführt, die Metasyphilis als eine besondere Form eigenartiger syphilitischer Erkrankung aufzufassen (Hirschl, Leredde u. a.). Lesser möchte sogar diesen nicht gummösen Prozessen im Zentralnervensystem und auch in anderen Organen, die in den späten Perioden der Syphilis auftreten, den Namen quartärer Erscheinungen geben. Hiernach müssten die metasymphilitischen Prozesse als syphilitische aufgefasst werden.

So günstig diese Anschauung für zukünftige therapeutische Grundlagen wäre, leider stehen ihr noch eine Anzahl von Einwänden entgegen. Ich sehe zunächst ab von der Eigenart des histopathologischen Bildes der metasymphilitischen Nervenerkrankungen, über die späterhin nach Darlegung der experimentell am Kaninchen erzeugten Veränderungen des Zentralnervensystems noch näher einzugehen sein wird. Dagegen muss ich hier erwähnen, dass nach namhaften Hirnanatomen (Spielmeyer u. a.) der Beweis für die nichtsyphilitische Natur des paralytischen Prozesses anatomisch nicht zu erbringen ist, selbst dann, wenn man das eigenartige Vorherrschen degenerativer Vorgänge an manchen Stellen und in manchen Fällen berücksichtigt. Vier Punkte sind es, die eine Unterscheidung zwischen spätsyphilitischen und metasymphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems notwendig zu machen scheinen:

1. Eine zeitliche Differenz. Zwischen Ansteckung und Auftreten tertiärer Erscheinungen verstreicht im allgemeinen ein viel geringerer Zeitraum wie zwischen der Ansteckung und der Erscheinung der metasymphilitischen Prozesse. Freilich ist hier von Interesse, dass es einerseits seltene Fälle von Syphilis gibt, die erst viele Jahre nach der Ansteckung, sogar erst im dritten Jahrzehnt nach der Erwerbung der Syphilis mit typischen Tertiärererscheinungen erkranken, auf der anderen Seite können (natürlich sind hier auch nur ganz vereinzelte Fälle bekannt) schon im dritten Jahre nach der syphilitischen Infektion die ersten Zeichen der progressiven Paralyse auftreten. Auch innerhalb der eigentlich syphilitischen Erkrankung selbst findet sich eine grosse zeitliche Differenz. Es bestehen oft schon in Frühstadien der Syphilis organische Zerebralerscheinungen. So sind schon von der dritten bis vierten Woche nach der Infektion syphilitische Früherkrankungen des Nervensystems zweifellos festgestellt worden (Mingazzini, Brasch, Löhe). Man darf sich wohl heute dahin aussprechen, dass in jedem Stadium der Syphilis eine organische Erkrankung des Zentralnervensystems, die spezifischer Natur ist, auftreten kann. Dass im allgemeinen eine Differenz in dem Intervall zwischen syphilitischer Ansteckung und Hirnsyphilis auf der einen und zwischen Infektion und progressiver Paralyse auf der anderen Seite besteht, ist nicht zu leugnen. Wir brauchen bloss auf die anschaulichen diagrammatischen Darstellungen des Kraepelin'schen Lehrbuches einen Blick zu werfen.

Auch bezüglich der Tabes ist ein grosses Schwanken im zeitlichen Auftreten der ersten Symptome zu berichten. Nach Strümpell schwankt die Zeit von der Infektion bis zum Auftreten der tabischen Erscheinungen zwischen 2 und 20 Jahren, nach Oppenheim zwischen 5 und 15 Jahren.

2. Eine Differenz in der Wirksamkeit der Therapie. Schon früher wurde berichtet, dass die Beeinflussbarkeit der Liquorreaktionen durch die Heilmassnahmen bei der Metasyphilis selten oder gar nicht vorhanden ist, während sie bei den syphilitischen Krankheitsprozessen im Zentralnervensystem sich sehr wohl nachweisen lässt. Dies ist nun nicht immer richtig, gerade bei den Gummen des Gehirns wird häufig über ein Versagen der spezifischen Quecksilber- bzw. Salvarsantherapie berichtet. Und auch jeder erfahrene Syphilidologe wird über Fälle verfügen, in denen die Quecksilberbehandlung, in anderen wieder,

wo die Salvarsanbehandlung (z. B. bei bestimmten Formen der Syphilis ulcerosa) nicht den gewünschten Erfolg hatte. Dies alles sind aber doch nur vereinzelte Fälle, während eben bei Metasyphilis, bei der Paralyse und auch bei der Tabes, hier vielleicht nicht immer, die spezifische Behandlungsweise vollständig versagt.

Immerhin ist hier darauf hinzuweisen, was auch schon oben betont wurde, dass dieses Verhalten noch nichts gegen eine spezifische Aetiologie der metasyphilitischen Krankheitsprozesse besagt.

3. Eine Differenz in der Art der klinischen Symptomgruppierungen.

Es gibt ausgesprochene Formen syphilitischer Erkrankungen des Zentralnervensystems (herdförmige, meningoenzephalitische, endarteriitische, gummöse Formen), die ohne Schwierigkeit sich von der progressiven Paralyse abtrennen lassen. Auch die sogenannte Pseudoparalysis syphilitica zeigt erkennbare Unterschiede gegenüber der progressiven Paralyse. Auf die Schwierigkeit in der Frage der Tabespsychosen, ob die körperlichen Erscheinungen als metasyphilitische, die psychotischen Erscheinungen dagegen als syphilitische aufzufassen sind (natürlich nur in manchen Fällen, in anderen handelt es sich wohl nur um ein zeitlich zufälliges Zusammentreffen der Psychose und der Tabes), gehe ich hier gar nicht ein, ebensowenig im besonderen auch auf die sogenannte Pseudotabes syphilitica: Kraepelin stellt die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale zwischen der Hirnsyphilis in Form der Pseudoparalysis syphilitica und der progressiven Paralyse übersichtlich zusammen. Er weist auf die mehr partielle Einbusse psychischer Fähigkeiten und das mehr herdartige Gepräge der körperlichen Krankheitserscheinungen, auf den langsameren, unregelmässigeren und prognostisch nicht durchweg ungünstigen Verlauf bei der Pseudoparalysis syphilitica im Gegensatz zu der progressiven Paralyse hin; er erkennt aber auch an, dass gegenüber Fällen von stationärer progressiver Paralyse die Abgrenzung sehr schwierig werden kann. Dem ist unbedingt zuzustimmen, es gibt sicher Fälle, wo zunächst eine sichere differential-diagnostische Entscheidung zwischen progressiver Paralyse und syphilitischer Pseudoparalyse unmöglich ist und wo nur der Verlauf oder am Ende gar erst der Leichenbefund die sichere Klärung bringt. Und auch dann noch werden wir mit Hoche sagen dürfen, dass bei bester Sachkunde zweifellos ein

gewisser Prozentsatz von Fällen bleibt, „bei denen die Unterscheidung zwischen Hirnsyphilis und Paralyse im Leben überhaupt nicht und aus dem Leichenbefund nicht mehr mit Sicherheit zu machen ist“.

Wägen wir nach den eben gegebenen Ausführungen über Syphilis und Metasyphilis die Aehnlichkeiten gegenüber den Verschiedenheiten ab, so werden wir zu keiner endgültigen Entscheidung gelangen können, zum mindesten müssen wir aber zugeben, dass sich die Wagschale sehr zugunsten der Ansicht neigt, die in der Metasyphilis nur eine spätsyphilitische Erkrankung sieht.

Die Namen Parasyphilis (Fournier) und Metasyphilis (Moebius) werden also wohl nunmehr so zu verstehen sein, dass sie für Erkrankungen zu reservieren sind, bei denen es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um spätsyphilitische Prozesse oder sonst im Verlauf der Syphilis auftretende Krankheitserscheinungen handelt, bei denen aber der Beweis für die syphilitische Natur der Erkrankung noch nicht mit voller Sicherheit zu führen ist. Ausser der progressiven Paralyse und der Tabes dorsalis sind als hier in Betracht kommend noch zu nennen die reine degenerative (im pathologisch-anatomischen Sinne) spastische Spinalparalyse Erbs (oder auch primäre Lateralsklerose), die jüngst von Schroeder beschriebene funikuläre Erkrankung des Rückenmarkes, die Fourniersche parasyphilitische Epilepsie und nach Wilson auch die primäre Sehnervenatrophie und die progressive Muskelatrophie. Eine eigenartige Stellung nehmen auch die klinisch einwandfrei beschriebenen Fälle von isolierter reflektorischer Pupillenstarre ein. Gegen die Annahme einer parasyphilitischen Form der verhältnismässig bald nach der syphilitischen Infektion auftretenden Epilepsie spricht der Umstand, dass in solchen Fällen Lymphozytose und schwach positive Wassermannsche Reaktion in der Spinalflüssigkeit nachgewiesen werden konnten. Wir müssen Redlich Recht geben, wenn er die Auffassung der parasyphilitischen Epilepsie als einer rein toxisch bedingten Erkrankung für kaum mehr berechtigt hält.

Wenn es sich also auch bei der Metasyphilis aller Wahrscheinlichkeit nach um eine spätsyphilitische Erkrankung handelt, so werden wir doch fragen müssen, was denn das eigentliche Wesen dieser spätsyphilitischen Erkrankungsform ist und wie ihr Zustandekommen zu erklären ist.

Bis jetzt sind für eine hinreichende pathogenetische Erklärung nur einige wenige Anhaltspunkte gegeben.

Schon oben ist bei der Besprechung des Syphilisnachweises ausgeführt worden, dass im Serum des gesunden Menschen Stoffe vorhanden sind, die nicht in die Spinalflüssigkeit übergehen und dass bei der Paralyse offenbar das Verhalten der Meningealgefäßwandungen und der Gefäße des Plexus sich ändert, insofern als die sonst nur im Blutserum vorhandenen Stoffe nun auch in die Spinalflüssigkeit übergehen. Diese Eigentümlichkeit, die auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Meningealgefäße und der Gefäße des Plexus chorioideus, wahrscheinlich auch der intrazerebralen Gefäße hinweist, findet sich aber nicht nur bei der progressiven Paralyse.

In ähnlicher Weise ist nämlich auch für eine ganze Anzahl von Meningitisformen (tuberkulöse, eitrige Meningitis u. a.) der Nachweis geführt worden, dass gewisse chemisch wohl charakterisierte Stoffe, z. B. Nitrate (Mestrezat), Jod (Widal, Sicard u. a.) ebenfalls in die Spinalflüssigkeit übergehen, während dies unter normalen Verhältnissen nicht der Fall ist. Uranin tritt in erhöhter Menge in die Spinalflüssigkeit bei progressiver Paralyse (Kafka). Sofort wird man bei der Betrachtung aller dieser Tatsachen an das Verhalten der Wassermannschen Reaktion im Blutserum bzw. in der Spinalflüssigkeit bei der Metasyphilis und der Syphilis erinnert. Besonders auf eine Art von Durchlässigkeit möchte ich verweisen, bei der eine Semipermeabilität für gewisse Stoffe nur in einer Richtung vorzuliegen scheint, eine Erscheinung, die vielleicht die Grundlage für die seltenen Fälle von positiver Wassermannscher Reaktion in der Spinalflüssigkeit und negativer im Blutserum bietet. Dass gerade die Gefäßwände eine besondere Rolle im Zustandekommen des paralytischen Krankheitsprozesses beanspruchen, wird auch durch die histopathologisch nachweisbare und durchaus im Vordergrunde des morphologischen Bildes stehende Reaktion der Gefäßwandungen wahrscheinlich gemacht.

Wir müssen bei der Syphilis eine zunächst nur paraneural¹⁾ (dieses Wort in Analogie zu parenteral gebildet) vorhandene Noxe voraussetzen. Ueber die Art dieser Schädlichkeit können wir noch kein sicheres Urteil abgeben, es mögen entweder die Krankheitserreger selbst oder durch Absterben dieser freigewordene Endotoxine oder durch die Infektion im Organismus selbst entstandene Abwehr- und Schutzstoffe oder vielleicht sogar nicht nur eines, sondern mehrere dieser Momente sein.

Auf Grund eines bis jetzt noch unbekanntem Mechanismus verändert sich nun die Durchlässigkeit der Gefäßwandungen, die vorher nur paraneural vorhandene Schädlichkeit dringt diffus in das Zentralnervensystem selbst ein und kann nun

1) Paraneural = ausserhalb des Zentralnervensystems, ohne Beteiligung des eigentlichen nervösen Gewebes.

ihre verheerenden Wirkungen ausüben; aus der Syphilis wird die Metasyphilis.

Im Hinblick auf die eben ausgeführte Anschauung besonders interessant sind die Tierversuche Goldmanns, der, wie schon oben berichtet, nachgewiesen hat, dass die Injektion von Trypanblau in die Blutbahn bei Kaninchen, also eine paraneurale Einverleibung in unserem Sinne, relativ harmlos verlief (der Farbstoff wurde im Plexus chorioideus deponiert und gelangte nicht bis in die nervöse Substanz), während bei direkter Heranbringung des Farbstoffs an das Zentralnervensystem durch Trepanation stürmische Erscheinungen von seiten der nervösen Organe und sogar Tod der Versuchstiere eintraten, wobei autoptisch sich eine Färbung des Parenchyms zeigte.

Die Eigenart der Permeabilitätsverhältnisse der Gefässe vermag aber noch eine Reihe von anderen Erscheinungen zu erklären. Die bei der Paralyse häufig vorhandenen, ohne irgendeine Beeinflussung von aussenher zustandekommenden Remissionen könnten mit Schwankungen in der Durchlässigkeit der Hirngefässe hinsichtlich der Schädlichkeit im Zusammenhang stehen. Die therapeutische Unbeeinflussbarkeit der Metasyphilis könnte darauf beruhen, dass für die Heilmittel die Permeabilität nicht oder nur in geringem Grade vorhanden ist, während sie für die eigentliche Noxe in stärkster Masse besteht. Gewisse, allerdings nur mässige therapeutische Erfolge, die sich auf der Methode systematischer Entzündungserregung gründen, liessen sich dadurch erklären, dass vorübergehend die Permeabilität im Sinne einer besseren Durchlässigkeit in das Zentralnervensystem hinein für gewisse Heilmittel oder Schutzstoffe sich geändert hat.

Dass zugleich mit einer Veränderung in der Durchlässigkeit der Gefässwandungen auch ein in den Gefässen kreisender schädigender Stoff angenommen werden muss, versteht sich von selbst. Bei der Syphilis sind nun tatsächlich in den Gefässen lebende Spirochäten vorhanden, die von da aus natürlich überall hin gelangen können. Wir müssen dies heute auf Grund aller Erfahrungstatsachen annehmen; die Syphilis ist als eine chronische Septikämie oder Bakteriämie aufzufassen, und es hängt nur von der Resistenz der Gefässwandungen ab, wo ein syphilitischer Prozess sich lokalisieren kann. Bei den mehr herdförmigen syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems ist eine mehr umschriebene Veränderung der Gefässwanddurchlässigkeit anzunehmen, während bei der progressiven Paralyse der Nachlass in der Widerstandskraft der Gefässwand ein mehr allgemeiner und ausgedehnter ist.

Natürlich sind alle die angeführten Erklärungsversuche zunächst nur hypothetische. Es wird noch einer grösseren Anzahl von experi-

mentellen Untersuchungen bedürfen, um eine Entscheidung zu Gunsten oder Ungunsten unserer Hypothese herbeizuführen. Als Richtungslinien der Forschung haben aber die eben dargelegten Ausführungen gewiss ihre Bedeutung.

IV.

Durch das liebenswürdige Entgegenkommen der Herren Geheimrat Professor Dr. Uhlenhuth und Privatdozent Dr. Mulzer war es mir möglich, das Zentralnervensystem einer grossen Anzahl syphilitischer Kaninchen histologisch zu untersuchen.

Im ganzen konnte bis jetzt das Zentralnervensystem von einunddreissig syphilitischen Tieren durchforscht werden.

Ich führe hier zunächst die Nummern der Kaninchen an, wie sie zu Lebzeiten bezeichnet waren, und gebe bei jedem einen kurzen Bericht über den Impfmodus und den Krankheitsverlauf aus den Uhlenhuth-Mulzerschen Protokollen, deren Durchsicht mir bereitwilligst gestattet wurde.

1. Kaninchen 4. Mit Hodenemulsion vom Kaninchen 961 (XVI. Passage) am 9. 9. 11 in beide Hoden und unter beide Augenbrauen geimpft. 16. 10. o. B. 8. 11. beginnende Orchitis diffusa, Augenbrauen o. B. 27. 11. rechts Orchitis diffusa, links o. B. 22. 12. rechts starke Orchitis diffusa, Augenbrauen o. B. 15. 1. 12 rechts starke Orchitis diffusa. 13. 4. 12 getötet.

2. Kaninchen 6. Mit Kaninchenhodenemulsion am 9. 11. 11 in beide Hoden geimpft. 27. 11. 11 zirkumskripte Periorchitis. 22. 12. 11 starke Periorchitis. 1. 2. 12 zirkumskripte Orchitis und Periorchitis. 11. 3. 12 Periorchitis rechts, Punktion ergibt lebende Spirochäten, keine Allgemeinerscheinungen; getötet.

3. Kaninchen 10. Mit Virus vom Kaninchen 961 am 9. 9. 11 intravenös (5 cem) geimpft. 16. 10. 11 o. B. 8. 11. 11 multiple Primäraffekte auf der Skrotalhaut beider Hoden, Papeln an der Ohrwurzel, an der rechten Augenbraue, multiple Schwanztumoren. 27. 11. 11 multiple Primäraffekte auf dem Schwanz, papuloulzeröse Syphilide an der linken Ohrwurzel, im Gesicht und über dem linken Auge, Allgemeinbefinden sehr schlecht. 7. 12. 11 Hoden fast abgeheilt, desgleichen Auge und Ohrwurzel, auch der Schwanz, am Bein und Gesäss noch Syphilide, Allgemeinbefinden sehr schlecht. 14. 12. 11 Status idem. 22. 12. 11 Keratitis beiderseits. 17. 2. 12 noch linkerseits Keratitis. 13. 5. 12 getötet.

4. Kaninchen 323. Mit Organbrei der Leber eines Fötus am 2. 2. 12 in beide Hoden geimpft; der Fötus stammt von einem Tier, dem 5 Minuten vor seinem Tode 10 cem einer Spirochätenaufschwemmung des Hodens intravenös injiziert worden waren. 9. 3. 12 suspekt (Punktion ergibt positiven Spirochätenbefund). 15. 4. 12 an der rechten Skrotalhaut typischer Primäraffekt, ausserdem allgemeinsyphilitische Erscheinungen. Am 3. 5. 12 eingegangen.

5. Kaninchen 406. Mit Brei syphilitischer Kaninchenhoden am 16. 3. 12 in beide Hoden geimpft (2 ccm). 1. 5. 12 beiderseits starke Orchitis diffusa. 9. 5. 12 beiderseits starke Orchitis diffusa; getötet.

6. Kaninchen 410. Am 16. 3. 12 mit demselben Material und auf dieselbe Art geimpft, wie das vorhergehende Tier. 1. 5. 12 rechts starke Orchitis diffusa. 24. 5. 12 getötet.

7. Kaninchen 563. Mit Hodenstückchen des vorhergehenden Tieres am 24. 5. 11 in beide Hoden geimpft. 20. 6. 12 o. B. 16. 7. 12 im linken Hoden kleine Knoten. 23. 7. 12 Papeln an der Nase, Keratitis syphilitica, Hoden o. B., eingegangen.

8. Kaninchen 752. Mit Blut eines Falles von menschlicher Syphilis (I, stark positive Wassermannsche Reaktion) am 30. 8. 12 geimpft (1 ccm). 10. 9. 12 o. B. 15. 10. 12 rechtsseitige Orchitis mit positivem Spirochätenbefund; getötet.

9. Kaninchen 760. Mit Blut eines Falles von menschlicher Syphilis (II, Drüsen und schwach angedeutete Roseola) am 30. 8. 12 in beide Hoden geimpft (1 ccm). 10. 9. 12 o. B. 4. 10. 12 o. B. 29. 10. 12 beiderseits in den Hoden positiver Spirochätenbefund und Orchitis. 13. 11. 12 beiderseits in den Hoden Spirochäten; getötet.

10. Kaninchen 842. Mit Blut eines Falles von menschlicher Syphilis (II, makulopapulöses Syphilid) am 25. 9. 12 in beide Hoden geimpft (1 ccm Blut). 13. 11. o. B. 27. 11. linksseitige typische Orchitis mit positivem Spirochätenbefund. 12. 12. 12 getötet.

11. Kaninchen 846. Mit Blut eines Falles von menschlicher Syphilis (papulöses Rezidiv, 4 Monate nach einer ersten Quecksilberkur) am 25. 9. 12 in beide Hoden geimpft (1 ccm). 13. 11. 12 o. B. 29. 11. 12 rechtsseitige Orchitis mit positivem Spirochätenbefund. 30. 11. 12 getötet.

12. Kaninchen 848. Albino! Am gleichen Tage mit demselben Stoff in derselben Weise wie das vorhergehende Tier geimpft. 13. 11. 12 positiver Spirochätenbefund in beiden Hoden, Orchitis; getötet und weiter verimpft.

13. Kaninchen 902. Mit Virus von Tier 930 am 30. 6. 11 intrakardial geimpft. 29. 8. 11 beginnender Nasentumor. 19. 9. 11 typischer Nasentumor, beginnender Schwanztumor. 16. 10. 11 starker Nasentumor, endständiger, ulzerierter Schwanztumor, rechte Aussenkrallen zeigt Paronychie. 8. 11. 11 Nasentumoren verschwunden, typisches ulzerkrustöses Schwanzsyphilid, sehr ausgesprochene Paronychie, Augen o. B.; an diesem Tag mit anderem Virus in beide Hoden nachgeimpft. 17. 11. 11 Hoden o. B. 7. 12. 11 Hoden o. B. 22. 12. 11 Hoden o. B., auch sonst o. B. 11. 1. 12 alles abgeheilt. 13. 6. 12 getötet.

14. Kaninchen 1024. Mit Schüttelaufschwemmung des Hodens von Kaninchen 848 am 16. 11. 12 intraskrotal geimpft (1 ccm). 3. 1. 13 rechts wallnussgrosse Orchitis, links o. B. 25. 1. 13 links mächtige Orchitis diffusa. 27. 2. 13 getötet.

15. Kaninchen 1076. Mit Hodenemulsion von Kaninchen 1248 am 30. 11. 12 in beide Hoden geimpft (je 1 ccm). 13. 1. 13 beiderseits mächtige Orchitis und Periorchitis; getötet und weiterverimpft.

16. Kaninchen 1088. Mit demselben Stoff wie beim vorhergehenden Tier am 30. 11. 12 intravenös geimpft (5 ccm). 11. 1. 13 Suspekt. 11. 2. 13 linkes oberes Augenlid zeigt pfenniggrossen Primäraffekt, ebenso an beiden Ohrwurzeln, an beiden Hoden nichts Besonderes. 22. 2. 13 getötet und innere Organe verimpft.

17. Kaninchen 1090. Mit demselben Impfmateriale am selben Tag und ebenfalls intravenös geimpft. 11. 1. 13 Suspekt. 11. 2. 13 multiple Primäraffekte an beiden Ohren. 22. 2. 13 getötet und innere Organe verimpft.

18. Kaninchen 1096. Mit Hodenemulsion von Kaninchen 846 und 842 am 30. 11. 12 in beide Hoden geimpft (2 ccm). 11. 2. 13 beiderseits beginnende Orchitis. 25. 2. 13 nur noch rechts kleiner Rest von Orchitis. 24. 3. 13 noch rechts kleiner Knoten; getötet.

19. Kaninchen 1116. Mit Blut eines unbehandelten Falles von Syphilis (II, nässende Papeln am Skrotum und an der Eichel) am 3. 12. 12 in beide Hoden geimpft (2 ccm). 11. 2. 13 rechtsseitige Orchitis. 4. 3. 13 rechtsseitige Orchitis; getötet.

20. Kaninchen 1206. Mit Hoden von Kaninchen 1240 am 14. 12. 12 in beide Hoden geimpft (2 ccm). 14. 1. 13 beiderseits suspekt. 11. 2. 13 beiderseits diffuse Orchitis und zirkumskripte Periorchitis. 25. 2. 13 beiderseits leichte diffuse Orchitis. 27. 2. 13 getötet.

21. Kaninchen 1240. Mit Hodenemulsion von einem Berliner Kaninchen (XXIV. Passage) am 26. 10. 12 in beide Hoden geimpft (2 ccm). 27. 11. 12 beiderseits starke Orchitis. 12. 12. 12 beiderseits mächtige Orchitis; getötet.

22. Kaninchen 1248. Impfmateriale, Impfmodus und Impftag wie beim vorhergehenden Tiere. 27. 11. 12 beiderseits Orchitis diffusa. 30. 11. 12 getötet.

23. Kaninchen 1254. Impfmateriale, Impfmodus und Impftag wie bei den beiden vorhergehenden Tieren. 27. 11. 12 beiderseits Orchitis diffusa, 12. 12. 12 besonders links starke diffuse Orchitis. 12. 2. 13 links diffuse Orchitis und Primäraffekt; getötet.

24. Kaninchen 1372. Mit Blut eines Falles von menschlicher Syphilis (II) am 23. 12. 12 in beide Hoden geimpft. 11. 1. 13 o. B. 11. 2. 13 o. B. 25. 2. 13 links starke Orchitis diffusa, rechts beginnend. 13. 3. 13 links Periorchitis circumscripta und Primäraffekt.

25. Kaninchen 1408. Mit Blut eines Falles von menschlicher Syphilis (I, genitaler Primäraffekt) am 11. 1. 13 in beide Hoden geimpft (2 ccm). 5. 3. 13 beiderseits mächtige Orchitis. 6. 3. 13 getötet.

26. Kaninchen 1557. Mit Hodenemulsion eines Berliner Stammkaninchens (XXV. Passage) am 15. 2. 13 in beide Hoden geimpft. 15. 3. 13 rechtsseitige Orchitis. 20. 3. 13 getötet.

27. Kaninchen 1701. Mit Hodensubstanz von Kaninchen 1088 und 1090 am 22. 2. 13 in beide Hoden geimpft. 27. 3. 13 beiderseits typische Orchitis. 10. 4. 13 getötet.

28—30. 3 Berliner Kaninchen, darunter eines mit allgemeinsyphilitischen Erscheinungen.

31. Ein von Herrn Dr. Hügel überwiesenes allgemeinsyphilitisches Kaninchen, das in beide Hoden geimpft und nicht behandelt worden war. Spontan eingegangen.

Es wurden also syphilitisch infiziert durch:

A. Hodenimpfungen

a) mit menschlichem Blut die Kaninchen: 752, 760, 842, 846, 848, 1116, 1372, 1408,

b) mit Kaninchenhodens bzw. Emulsion solcher die Kaninchen: 4, 6, 406, 410, 563, 1024, 1076, 1096, 1206, 1240, 1248, 1254, 1557, 1701,

c) mit inneren Organen von Kaninchen das Tier: 323;

B. intravenöse Impfungen die Kaninchen: 10, 1088, 1090;

C. intrakardiale Impfung das Kaninchen: 902.

Davon hatten klinisch nur eine lokalisierte Erkrankung, die sogenannte primäre Impfsyphilis, folgende Tiere aufzuweisen: 4, 6, 406, 410, 752, 760, 842, 846, 848, 1024, 1076, 1096, 1116, 1206, 1240, 1248, 1254, 1372, 1408, 1557, 1701 und 2 Berliner Tiere. Mit Allgemeinsyphilis behaftet waren folgende Kaninchen: 10, 323, 563, 902, 1088, 1090, 1 Berliner Tier und das von Dr. Hügel überwiesene Kaninchen.

Möglichst unmittelbar nach dem Tod der Tiere wurden Gehirn und Rückenmark freigelegt. Das Gehirn wurde sagittal in die beiden gleichen Hälften zerlegt, die eine Hälfte in 96prozentigem Alkohol, die andere in 10prozentigem Formol konserviert. Das Rückenmark wurde gewöhnlich in 6 Teile zerlegt durch quere Durchtrennung und von den so gewonnenen Stücken die eine Hälfte ebenfalls in 96prozentigem Alkohol, die andere in 10prozentigem Formol konserviert. Von einigen Tieren (nicht von allen) wurden auch Stückchen von Gehirn und Rückenmark direkt in Weigertsche Neurogliabeize eingelegt.

Folgende Färbemethoden wurden angewandt:

a) nach Alkoholfixierung

1. Toluidinblaufärbung,
2. Methylgrün-Pyroninfärbung,
3. Hämatoxylin-Eosin-Färbung;

b) nach Formolfixierung

4. Sudan-III-Färbung und Nachfärbung mit Hämatoxylin,

5. Scharlach-R-Färbung nach Herxheimer und Nachfärbung mit Hämatoxylin,
6. Nilblausulfatfärbung,
7. Markscheidenfärbung am Formolgefrierschnitt nach Spielmeier,
8. Blocksilberfärbung nach Bielschowsky zur Darstellung der Neurofibrillen,
9. Weigertsche Resorzin-Fuchsin-Färbung zur Darstellung der elastischen Gefässmembran,
10. Giemsa-Färbung nach Schmorl zur Darstellung der Spirochäten,
11. alte Levaditische Methode zur Darstellung der Spirochäten;
- c) nach Fixierung in Gliabeize ohne bzw. mit Formol
12. Weigertsche Neurogliamethode,
13. Alzheimer-Mannsche Methylblau-Eosin-Färbung.

Bevor wir auf die Schilderung der histopathologischen Befunde am Zentralnervensystem unserer Kaninchen eingehen, ist einiges über den normalen Bau bestimmter Teile des Zentralnervensystems vom Kaninchen zu sagen. Vor allem ist bemerkenswert, dass im Lendenmark und von da nach abwärts immer grössere, in sich abgeschlossene Gruppen von Ganglienzellen, die den Typus der Spinalganglienzellen tragen, zu beiden Seiten des eigentlichen Rückenmarksquerschnittes und ausserhalb desselben verlaufen. Es wird sich hier um Spinalganglienbildungen handeln, die nicht mehr intervertebral, d. h. im Foramen intervertebrale, sondern schon im eigentlichen Rückenmarkskanal und innerhalb der Duralscheide liegen. Je weiter kaudal man kommt, desto häufiger treten nach aussen hin von diesen Spinalganglienzellengruppen und deutlich von ihnen durch perineurale Scheiden getrennt Nervenbündel (Wurzeln) auf, die nicht im Querschnitt getroffen sind, sondern die eher einen schiefen, manchmal einen direkt längs gerichteten Verlauf zeigen. Als weiteres wichtiges Moment ist zu erwähnen, dass zwischen die eben genannten Ganglienzellengruppen und den eigentlichen Rückenmarksquerschnitt, je tiefer man kommt, desto mehr und ausgedehnter unverkennbares Fettgewebe mit zahlreichen Gefässen, vor allem dicht gefüllten grossen Venen, eingeschaltet ist. Auch scheinen mir gerade die kaudalen Partien des Kaninchenrückenmarkes ausserhalb der eigentlichen grauen und weissen Rückenmarkssubstanz, also vor allem im Gewebe der Hüllen äusserst stark venös vaskularisiert zu sein. Eine Unterscheidung der Hüllen von einander ist nur schwer möglich. Zwar ist das derbe Gewebe der Dura leicht kenntlich, es ist aber äusserst schmal und lässt sich nicht leicht von dem der weichen Hüllen trennen. Es

sendet auch Züge hinein in die Zwischenräume zwischen Spinalganglienzellengruppen und Rückenmarksquerschnitt, es umgibt die das Rückenmark begleitenden Wurzeln, es legt sich aber überall sehr dicht an die feineren Hüllen an, und diese hängen aufs engste miteinander zusammen, so dass weder von einem ausgesprochenen Subdural-, noch von einem Subarachnoidealraum die Rede sein kann. Dementsprechend haben auch Versuche, bei Kaninchen Spinalpunktionen auszuführen, mir immer nur ein negatives Resultat ergeben. Dagegen ist ein ziemlich grosser Zwischenraum zwischen dem äusseren Blatt der spinalen Dura, die gleichbedeutend mit dem Periost des Wirbelkanals ist, und dem inneren Blatt, der eigentlichen Dura mater spinalis, vorhanden. Dieser Zwischenraum ist grösstenteils mit Fettgewebe ausgefüllt, das reichlich venös vaskularisiert ist.

Um die Beziehungen zwischen den knöchernen Partien der Wirbel, den Hüllen und der eigentlichen nervösen Substanz klarzustellen, wurde aus dem Körper eines normalen Tiers die Wirbelsäule im ganzen entfernt und nach Härtung in Alkohol eine Entkalkung des Knochengewebes mit Trichloressigsäure vorgenommen und dann Serienschnitte ausgeführt.

Sonst ist über histologische Besonderheiten der kaudalen Teile des Rückenmarks der Kaninchen nicht viel zu berichten. Eine Anzahl von Präparaten beweisen mir mit Sicherheit das Vorhandensein eines sogenannten Ventriculus terminalis, d. h. einer ventrikelförmigen Erweiterung des Zentralkanals. Ausserdem konnte ich in einigen Präparaten feststellen, dass der Zentralkanal bis an die Grenze der Rückenmarkspерipherie heranreichte, wo er nach beiden Seiten hin sich ausbuchtete und ohne Deckschicht blieb. Es liegt also hier die Annahme nahe, dass sich der Zentralkanal in den Sulcus medianus eröffnet.

Erwähnenswert ist noch das Vorhandensein gewisser Zellen, die bei dunkelhaarigen Tieren ein durchaus gewöhnliches normales Vorkommnis sind, die aber dem Unkundigen zunächst als etwas Pathologisches imponieren können. Es sind dies eigentümlich verästelte, manchmal auch spindelförmige Zellen mit blassem Kern, die in ihrem Zelleib schwarze oder braune grobe Pigmentkörner dicht aneinander tragen und die stellenweise besonders in den zarten Hüllen, aber auch um den Zentralkanal in den kaudalen Partien desselben oft gehäuft vorkommen und dann einen dunklen, in dickeren Schnitten oft unentwirrbaren Halbkreis oder Bogen von Zellen bilden. Diese Zellen sind identisch mit zelligen Elementen, wie sie sich auch in der menschlichen Pia als Pigmentzellen finden und von Ribbert als Chromatophoren bezeichnet worden sind. An Präparaten der menschlichen Cauda equina konnte

ich feststellen, dass das Vorkommen dieser Zellen auch hier ein sehr zahlreiches ist.

Als letzten Punkt möchte ich noch folgenden anführen: In der nur mehr Nervenbündel (Wurzeln) enthaltenden kaudalen Spitze des Dural-sackes findet sich Fettgewebe, das eine mässige Anzahl eigenartiger, rundkerniger Zellen mit grossem basophil-metachromatischem und ziemlich fein granuliertem Protoplasmaleib enthält. Diese Zellen werden wir in pathologisch vermehrter Anzahl bei vielen unserer syphilitischen Kaninchen wiederfinden.

Auf weitere histologische Einzelheiten einzugehen, erübrigt sich hier, da es uns ja nur darauf ankommt, die normalen Verhältnisse so weit kennen zu lernen, als es für das Verständnis der histopathologischen Prozesse und für ihre Abgrenzung nötig ist.

Bei einer Reihe von Tieren konnte überhaupt kein pathologisch-anatomischer Befund im Zentralnervensystem erhoben werden. Es waren dies folgende: 4, 6, 406, 410, 760, 846, 1024, 1076, 1088, 1096, 1206, 1372, 1408, 1557, 1701 (15 von 31 = 48 pCt.).

Bei einer zweiten Gruppe waren die Veränderungen nur wenig ausgesprochen. Hier zeigte das peri- und interdurale Fettgewebe der lumbalen und sakralen Rückenmarkspartien eine mehr oder weniger ausgebreitete Infiltration mit den eben erwähnten zelligen Elementen, d. h. Zellen mit grossem rundem, ziemlich blassem Kern, der gewöhnlich zwei Kernkörperchen aufweist und deren Protoplasma eine grosse, dicht gedrängte Anzahl feiner bis feinsten basophil-metachromatischer Körnchen enthält. Derartige Zellen sind auf Taf. II, Figg. 5, 6, 7 abgebildet. Beim normalen Tier finden wir solche Zellansammlungen nicht, höchstens einzelne solcher Zellen diffus im Fettgewebe zerstreut, gelegentlich auch einmal mehr solcher Zellen in einer grösseren Vene.

Diese verhältnismässig geringfügigen Veränderungen und sonst keinerlei pathologische Befunde weisen folgende Tiere, die wir als eine zweite Gruppe abtrennen wollen, auf: 752, 842, 902, 1116, 1240, 1248, 1254 und zwei Berliner Tiere (9 von 31).

Hinsichtlich der dritten und letzten Gruppe endlich soll zunächst das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung bei jedem einzelnen Tier berichtet werden. Der dritten Gruppe gehören folgende Tiere an: 10, 323, 563, 848, 1090, ein Berliner Kaninchen und das von Dr. Hügel überwiesene Tier (7 von 31).

Kaninchen 10. Befund im Lumbalmark und den noch mehr kaudal gelegenen Partien.

In erster Linie fällt eine Infiltration von Gefässwänden in der Dura auf, die in manchen Präparaten einen ziemlich schweren und ausgedehnten Charakter

aufweist. Eine Anzahl von kleinen duralen Venen ist erweitert und enthält in ihrer Wand eine grosse Menge zelliger Elemente. Nach aussen vom Gefässlumen ist keine scharfe Grenze, eine Beschränkung auf den rein adventitiellen Raum findet nicht statt, was ja auch bei dem mesodermalen Charakter des gesamten Gewebes ohne weiteres begreiflich ist. Die infiltrierenden Zellelemente sind der Hauptsache nach typische Plasmazellen mit exzentrisch stehendem radspeichenförmigem Kern; in nächster Nähe des Kernes, gewöhnlich nur auf der einen Seite desselben, findet sich im Protoplasma ein hellerer Hof, die sogenannte juxta nukleäre Vakuole, die bei einigen Zellen noch anscheinend in mehrere Kammern — zwei bis drei bis vier — geteilt ist, indem schmale, dunkel gefärbte Streifen derselben Tinktion wie das übrige Protoplasma die Vakuole vom Zellrand her nach dem Kern hin durchziehen. Die Substanz des Zelleibes ist bei Methylgrün-Pyroninfärbung tiefrot, nicht homogen, sondern leicht krümelig. Mit Toluidinblaufärbung erweist sie sich in der üblichen Weise basophil-metachromatisch gefärbt mit violetter Nuance. Abgesehen von diesen charakteristischen Plasmazellen finden sich noch Zellen mit rundlichem, stark chromatinhaltigem Kern und ebenso rundlichem schmalen bis reichlicherem Saum von Protoplasma, das sich in der Regel nicht so intensiv wie dasjenige der Plasmazellen färbt. Unzweifelhaft sind manche dieser Zellen als Uebergangsformen zwischen echten Lymphozyten und Plasmazellen und zu den Polyblasten im Sinne Maximow's gehörig aufzufassen. Auf Taf. I, Fig. 1 und 2 ist ein solches durales Gefässinfiltrat zunächst in schwacher Vergrösserung und die in diesem Bild mit einem Kreuz bezeichnete Stelle dann rechts davon in stärkerer Vergrösserung abgebildet. In dem Uebersichtsbild ist links die Nerven-scheide, rechts unmittelbar daran eine Reihe von Nervenfaserverquerschnitten gezeichnet, die Stelle entstammt dem Sakralmark, den eigentlichen Rückenmarksquerschnitt begleiten eine Anzahl von Wurzeln, deren jede bindegewebig eingeschichtet ist; die gesamten Nervenbündel mit dem Rückenmark sind aber wieder von einer duralen Hülle umgeben. Die perineuralen Scheiden gehen ohne unterscheidende Merkmale nach aussen in die durale Hülle über, sie zeigen auch dieselbe Textur wie diese. Von der duralen bzw. perineuralen Scheide aus dringen nun da, wo stärkere Gefässinfiltrate vorhanden sind, häufig mit dem gefässführenden Bindegewebe auch Kapillaren, die einzelne Plasmazellen in ihrer Wand enthalten, in das eigentliche Nervengewebe hinein vor. Es sind dies die ersten Anfänge einer endoneuralen, vom Perineurium ausgehenden Gefässinfiltration mit Plasmazellen, die aber nirgends in unseren Präparaten höhere Grade annahm. Auch zeigte das eigentliche Parenchym keinerlei reaktive Erscheinungen auf den entzündlichen Prozess, was uns nicht Wunder nehmen darf, da wir doch nur Anfangsstadien der Entzündung sehen konnten. Hochgradige Infiltrate fanden sich nur im Perineurium bzw. in der Dura, und solchen krankhaften Erscheinungen gegenüber erwies sich das eigentlich parenchymatöse Gewebe sehr resistent. An den Stellen, wo die Infiltrate hochgradig sind, ist noch eine weitere Erscheinung zu bemerken. Die infiltrierenden Plasmazellen nämlich scheinen sich nicht mehr damit zu begnügen, in den Gefässscheiden und deren nächster Umgebung zu bleiben, sie drängen weiter fort, sie bilden förm-

liche Streifen, anscheinend ohne mehr irgend eine Beziehung zu Gefässen zu haben. Wir werden an Präparaten von anderen Tieren dieses eigenartige Verhalten noch deutlicher erkennen können. In den Spinalganglienzellengruppen, die den eigentlichen Rückenmarksquerschnitt begleiten, finden wir hier und da Gefässinfiltrate, von denen die ausgedehnteren und mächtigen grösstenteils aus Lymphozyten und nur relativ wenigen Plasmazellen bestehen, die dann in den vom Zentrum des Infiltrates mehr entfernten Gebieten vorkommen. Daneben konnten aber auch ganz kleine Gefässinfiltrate von Kapillaren nachgewiesen werden, die nur aus Plasmazellen bestanden. Hier und da dringt dann wohl auch eine oder die andere Plasmazelle in das benachbarte Gewebe hinein vor, eine Neigung hierzu liess sich aber im allgemeinen nicht feststellen. Schauen wir uns nun in den mit Infiltraten versehenen Spinalganglienzellengruppen die einzelnen Ganglienzellen näher an, so werden wir bei manchen von diesen Degenerationserscheinungen bemerken, wie sie allerdings nur angedeutet und vereinzelt auch in ganz normalen Kontrollpräparaten vorkommen. Wir treffen in Auflösung begriffene Ganglienzellen an, mit Degenerationserscheinungen an Kern und Zelleib, manchmal auch nur eben noch erkennbare Reste von Ganglienzellen. Eine Abbildung der eben genannten Infiltrate in den Spinalganglien ist auf Taf. I, Fig. 3 wiedergegeben, ebenda sind auch einzelne Degenerationsformen von Spinalganglienzellen gezeichnet.

Sonst finden sich in den übrigen Querschnitten des Rückenmarks und im Gehirn keine abnormen Verhältnisse.

Präparate nach Levaditi zum Nachweis der Spirochäten ergaben kein positives Resultat.

Kaninchen 323. In allen Schichten des kaudalen, sakralen und lumbalen Teiles des Duralsackes fällt eine diffuse Infiltration des lockeren, die einzelnen Wurzeln verbindenden Bindegewebes und der Nervenhüllen, auch der Dura, mit eigenartigen Zellen auf. Diese Formelemente sind auffallend gross und rund, ihr Plasma färbt sich mit Toluidinblau basophil-metachromatisch in violetter Nuance und erweist sich als nicht homogen, sondern ungleich tingiert, krümelig. Manche Zelleiber zeigen oft feinste Granulationen, wobei jedoch häufig die einzelnen Granula nicht deutlich voneinander zu trennen sind. Gewöhnlich ist auch eine Andeutung von halbmondförmiger Aufhellung der protoplasmatischen Substanz im Zelleib und der Nähe des Kernes nachweisbar. Der Kern ist rundlich, chromatinarm, enthält gewöhnlich 2—3 Kernkörperchen und liegt in der Zelle exzentrisch. Auch mit Methylgrünpyroninfärbung findet sich dasselbe Verhalten dieser Zellen, nur ist eine Granulation hier noch weniger deutlich. Nicht selten sind auch die Venen und Kapillaren mit den eben beschriebenen Zellen in grosser Zahl angefüllt. Auf Taf. II, Fig. 5 ist ein Rückenmarksquerschnitt dargestellt, in dessen Randvenen sich allenthalben die eben beschriebenen Zellen finden. Ein solches Gefäss mit seinem Inhalt ist in stärkerer Vergrösserung in Fig. 6 derselben Tafel abgebildet. Seltener wie in den Hüllen kommen solche Zellen auch in den Kapillaren der Spinalganglien, in einzelnen Nervenbündeln und auch im eigentlichen Rückenmarksquerschnitt vor. Taf. II, Fig. 7 zeigt ein mit solchen Zellen angefülltes Gefäss neben einer Ganglienzelle

des Vorderhorns. Auch in den grösseren Venen der Hirnhäute lassen sich diese Zellen nicht selten nachweisen. Eine oder die andere Zelle ist auch durch die Gefässwand hindurchgegangen und hält sich im umgebenden Bindegewebe auf. Immerhin ist dieses Vorkommnis im Dorsal-, Brust- und Halsmark selten, an den Meningealvenen des Gehirns häufiger, am häufigsten jedoch in den Schnitten des Lumbal- und Sakralteiles zu sehen. Wie zahlreich die Infiltration des lockeren Bindegewebes mit diesen eigenartigen zelligen Elementen ist, das zeigt aufs deutlichste das auf Taf. VII, Fig. 8 gegebene Mikrophotogramm. In solchen Gebieten sind die Zellen stellenweise auch ausserhalb von den Gefässen ganz dicht angehäuft.

Ein weiterer Punkt, auf den hier aufmerksam zu machen ist, betrifft die schon bei Darlegung der Befunde des zuerst besprochenen Kaninchens erwähnte Infiltration der Gefässwände mit Plasmazellen. Auch bei Kaninchen 323 zeigt sich an manchen Gefässen, in den lumbalen und sakralen Partien des Dural-sackes, vor allem in den Venenwandungen und an den Stellen, wo die Dura durch Einscheidung von Nervenbündeln oder Spinalganglienzellengruppen eine Duplikatur erfährt und infolgedessen lockeres Bindegewebe und Fettgewebe zwischen den beiden Blättern enthält, eine dichte Plasmazelleninfiltration der Gefässwände, die aber auch über die adventitielle Grenze hinausgeht. Die einzelnen Zellen sind durchaus charakteristisch und unterscheiden sich deutlich von den oben beschriebenen grösseren und rundlichen, häufig innerhalb der Gefässe vorhandenen zelligen Elemente mit chromatinarmem Kern. In dem Uebersichtsbild der Taf. III, Fig. 9 findet sich zwischen einer Spinalganglienzellengruppe und einem Nervenbündel einschneidendes Gewebe von duralem Bau und dieses Gewebe ist abnorm zellig infiltriert. Bei Betrachtung der mit einem Kreuz bezeichneten Stelle bei stärkerer Vergrösserung ergibt sich ein Bild, wie es auf derselben Tafel Fig. 10 dargestellt ist. Nur die im optischen Querschnitt sich darbietenden Zellen sind auf dem Bilde eingezeichnet; bei Verschiebung der Mikrometerschraube erkennt man aber, dass noch viel mehr Zellen vom typischen Bau der Plasmazellen vorhanden sind und von neuem ins Gesichtsfeld eintreten. Links oben sehen wir eine Plasmazelle, die offenbar schon in regressiver Umwandlung begriffen ist, die Färbung des Zelleibes ist nicht mehr über die ganze Zelle verteilt; auch der Kern sieht heller und an einer Stelle schon fast glasisch aus. Aus einer annähernd entsprechenden Region (Winkel zwischen Spinalganglienzellengruppe und einem Nervenbündel) ist das Bild Taf. III, Fig. 11 gewonnen, das eine Anhäufung von typischen Plasmazellen, in noch charakteristischer Weise darbietet. Typische Gefässinfiltrationen mit Plasmazellen finden sich auch noch in der Dura des Lumbalmarkes bis herauf in das dorsale Mark. Hier liegt die Dura eng dem eigentlichen Rückenmarksquerschnitt an, sie teilt sich aber gelegentlich aneinander, um eine Vene mit zahlreichen infiltrierenden Zellen und zwar vor allem Plasmazellen und nur wenigen Lymphozyten in sich zu enthalten, sodass also nach beiden Seiten vom infiltrierten Gefäss hin Duragewebe sich befindet, das nach der einen Seite von der weissen Marksubstanz des Rückenmarks bzw. den feineren Hüllen desselben begrenzt wird und das nach der anderen Seite hin den Abschluss des ganzen Schnittes nach aussen hin darstellt.

Betrachten wir die Ganglienzellen in den Vorder- und Hinterhörnern des Rückenmarkes, so fällt uns an manchen von ihnen eine wabige Beschaffenheit des Zelleibes auf, die Zeichnung der einzelnen Schollen ist verwaschen, bei hochgradigem Fortschritt der Erkrankung ist die Form der Ganglienzelle zerstört, nur noch ein Teil des Zelleibes mit dem Kern ist sichtbar. Der Kern zeigt oft deutliche Kernmembran und ist nicht selten mehr an die Peripherie der Zelle gelagert. Die Axone und Dendriten sind abnorm weit verfolgbar, oft durch zwei Gesichtsfelder einer Immersionsvergrößerung hindurch. Nicht selten ist dieses abnorme Verhalten der Ganglienzellenfortsätze durch eine Ansammlung kleiner bis mittelgrosser, runder, dunkel gefärbter Körnchen in diesen Fortsätzen bedingt (Taf. I, Fig. 4). Wohl zu bemerken ist aber, dass durchaus nicht alle Zellen diese krankhafte Veränderung aufweisen. Es finden sich Zellen ohne irgendeine krankhafte Veränderung; von den erkrankten Zellen dagegen bietet die Mehrzahl denselben Erkrankungstypus, den wir wohl am besten als der wabigen Zellerkrankung Nissls angehörig bezeichnen dürfen, obwohl das Auftreten körniger Gebilde in den Ganglienzellenfortsätzen nicht dazu passt. Durchaus nicht alle Zellen bieten aber denselben Erkrankungstypus, Formen eines körnigen Zerfalls kommen allerdings seltener vor, und noch seltener finden sich einzelne sklerotische Zellerkrankungen.

Auffällig ist, dass die gliösen Gebilde, die Zellen und ihre protoplasmatischen Ausläufer kaum Veränderungen gegenüber der Norm darbieten. Auch die Gliabegleitzellen der Ganglienzellen sind kaum vermehrt oder in ihrem Zelleib vergrössert. Mit Sudan- oder Scharlachfärbung finden sich wohl einzelne färbbare Körner in den Gliazellen, wie übrigens auch frei in den Gefässwänden und in deren Zellen, besonders den Endothelzellen, jedoch nirgends eine grössere Ansammlung mit Sudan färbbarer Substanzen. Auch in einzelnen kranken Ganglienzellen trafen wir mit Sudan färbbare Teilchen an.

In den dorsalen, thorakalen und zervikalen Partien des Rückenmarkes fanden sich ebenfalls erkrankte Ganglienzellen, jedoch scheint mir die Zahl der erkrankten Zellen eine bedeutend geringere wie in den lumbalen und kaudalen Teilen zu sein. Das Gleiche trifft für die Hirnrinde zu.

Markscheiden- und Fibrillenbilder zeigten normale Verhältnisse. Nur in einzelnen Ganglienzellen liessen die intrazellulären Fibrillen ein etwas verdicktes Aussehen erkennen.

Der Spirochätennachweis mit der alten Levaditischen Methode und nach Giemsa-Färbung führte zu keinem positiven Ergebnis.

Kaninchen 563. Beginnen wir auch hier wiederum mit der Schilderung der krankhaften Veränderungen an den mehr kaudalen Partien des Duralsackes und seines Inhalts, so fällt uns schon bei makroskopischer Betrachtung der mit Protoplasmafärbung gefärbten Schnitte das intensive Kolorit der Schnitte trotz der starken Differenzierung auf. Nehmen wir das Mikroskop zu Hilfe, so erkennen wir bald die äusserst starke Infiltration der Meningen. Das Mikrophoto-gramm auf Taf. VII, Fig. 12 ist gewonnen von einem Schnitt durch eine kaudale Partie des Rückenmarkes. Wir sehen die als *Ventriculus terminalis* zu bezeichnende Erweiterung des Zentralkanal, wir erkennen in ihm eine Ansamm-

lung von Zellen (L), auch sehen wir, wie das Nervengewebe, das den Zentralkanal direkt umgibt, mit normalerweise nicht vorhandenen Zellen infiltriert ist. Bei (n) ist ein Nervenbündel sichtbar, dessen Perineurium verdickt und mit Zellen in äusserst dichter Anordnung ringsherum versehen ist. In der Nachbarschaft dieses Nervenbündels finden wir ein zweites, mehr im Längsschnitt getroffenes und eine Spinalganglienzellengruppe (sp), die ebenfalls in ihren Hüllen eine äusserst dichte Infiltration aufweisen. Ausser diesen dicht infiltrierten Hüllen zeigen auch zahlreiche endo- und perineurale Gefässe eine starke zellige Infiltration. Bei (a) finden wir eine Zellansammlung von rundlicher Form, in der eine etwas exzentrisch gelegene hellere Stelle imponiert.

Eine etwas mehr oral gelegene Stelle des Sakralmarkes bietet zunächst dieselben Verhältnisse, die meningealen Hüllen sind zellig infiltriert, der elliptische Form aufweisende und sagittal gestellte Zentralkanal enthält eine Ansammlung von Zellen und um ihn herum treffen wir wieder die schon oben beschriebene diffuse zellige Infiltration in der grauen Rückenmarkssubstanz. Einzelne Gefässe, die von den Meningen in der Richtung auf die seitlichen Partien der Vorderhörner zu führen, aber auch noch mehrere andere zeigen ebenfalls eine starke zellige Infiltration. Beachtenswert ist ferner die im Mikrophotogramm mit i bezeichnete Stelle, die etwa der Eintrittsstelle der hinteren Wurzeln ins Rückenmark entspricht und die vom inneren Rande des Hinterhornes sich auch noch nach der Seite hin etwas ausdehnt. An dieser Stelle dringt ein zweizipfeliges Zapfen dicht aneinander gelagerter Zellen in das Rückenmarksgewebe ein. Die meningealen Infiltrate ebensowie diejenigen der Gefässe nehmen in Schnitten, die dem Gehirn näher liegen, immer mehr ab, im Lumbalmark finden wir sie noch (Taf. VII, Fig. 13), wo um den kreisförmigen Zentralkanal herum zellige Infiltration vorhanden ist, und wo wir rechts im Bilde noch ein zellig infiltriertes Gefäss erblicken können, dabei sind die Meningen schon weniger infiltriert, im Dorsalmark sind die Infiltrate nurmehr spärlich nachweisbar, im Brustmark kaum mehr vorhanden.

Die Art der infiltrierenden Zellen ist verschieden. In und um den Zentralkanal, in den dichten zelligen Ansammlungen, wie sie in Taf. VII, Fig. 12 mit a und in Fig. 13 mit i bezeichnet sind, finden wir fast nur kleine polymorphkernige, manchmal anscheinend auch mehrkernige Elemente, deren Zelleib an etwas weniger dicht aneinander gelagerten Stellen durch eine eigentümlich helle, mit Anilinfarbstoffen nicht färbare, wie glasige Substanz charakterisiert ist, und der nach aussen hin durch eine membranartige runde Linie abgeschlossen ist. Das Chromatin der Kerne ist deutlich erkennbar, jedoch nicht so dicht gelagert, wie dasjenige der Lymphozyten. Die eben beschriebenen Zellformen müssen wir wohl als Leukozyten ansprechen. Wirkliche Mitosenbildungen habe ich in diesen Zellgruppen nirgends gefunden, dagegen des öfteren Zellelemente, die keinen geschlossenen Kern mehr erkennen liessen, sondern statt dessen nur grössere und kleinere, miteinander nicht verbundene, aber doch durch ihre Lagerung anscheinend in Beziehung zueinanderstehende, dunkel gefärbte, runde Chromatinkörnchen aufwiesen. Aus diesem Befund darf wohl auf eine Proliferation und Zellteilung geschlossen werden. In der dichtgedrängten Zell-

ansammlung (a) der Fig. 12 wurde das Vorhandensein einer etwas exzentrisch gelagerten helleren Stelle festgestellt, wie schon oben berichtet. In diesen helleren Regionen finden sich Degenerationsformen von Kernen, die sich nunmehr schwach mit dem Farbstoff tingieren und die auch keine Beziehungen zu einem Zelleib mehr erkennen lassen. Wir haben hierin schon Vorgänge vor uns, die auf ein regressives Verhalten der vorher stark gewucherten Zellen hinweisen.

Ausser an den genannten Stellen finden sich die eben beschriebenen polymorphkernigen, leukozytären Zellformen auch in den perineuralen Scheiden, jedoch nicht mehr ausschliesslich und auch nicht mehr so zahlreich. Ganz ähnlich verhalten sich die infiltrierten Gefässe. In den selteneren Gefässinfiltraten des Rückenmarkes der mehr oral gelegenen Partien und in den meningealen Scheiden treffen wir die polymorphkernigen Elemente relativ selten an, viel häufiger setzen sich diese Infiltrate aus lymphozytären Elementen und Plasmazellen zusammen, in den kaudalen Schichten des Rückenmarkes stossen wir sogar noch zahlreicher auf sie. Reine lymphozytäre bzw. Plasmazellenansammlungen kommen wohl auch vor, sie sind aber selten. Gewöhnlich finden wir zwischen den Plasmazellen und Lymphozyten an manchen Stellen nur hier und da, an anderen wieder etwas reichlicher die polymorphkernigen Elemente.

Die Ganglienzellen bieten auffallenderweise keine deutlichen krankhaften Bilder. Im Gegensatz zum vorhergehenden Tier zeigen sich nur selten und nicht sehr schwer krankhaft veränderte Ganglienzellen, in denen die Grenzen der Nisslschen Schollen nicht mehr scharf, sondern verwaschen sind. Auch die Gliazellen sind nicht vermehrt; Mitosen, Gliarassenbildung oder etwas Aehnliches ist nicht zu bemerken.

Auch die Nervenfasern sind im allgemeinen unverändert. Das Markscheidenbild, das dem auf Taf. VII, Fig. 13 abgebildeten Toluidinblaupräparat entspricht, zeigt wohl in der Infiltrationszone an der Grenze zwischen Hinterhorn und Hinterstrang eine deutliche Lichtung; mit Hilfe der Sudanfärbung konnte hier auch ein starker Zerfall der Markscheide und Bildung von Degenerationsprodukten nachgewiesen werden, im übrigen waren aber diese Zerfallsprozesse nur auf solche stark infiltrativen Stellen beschränkt. In den Gefässwänden bzw. in deren Endothelien und in den Gliazellen fanden sich dagegen häufig lipoide Stoffe, die mit Hilfe der Sudanfärbung sich in leuchtend roter Farbe darboten, stellenweise war wohl auch eine Zusammenballung solcher Produkte zu einem grösseren Klumpen erkennbar.

Die Untersuchung des Gehirns ergab eine äusserst starke Entzündung der Plexus chorioidei. Auf Taf. VII, Fig. 14 findet sich ein Mikrophotogramm, das diese diffuse zellige Infiltration der Plexus in schönster Weise zeigt. Wir erkennen in der Zellanhäufung wieder die schon oben beschriebenen runden, leukozytären Elemente mit polymorphem Kern und kaum tingiertem Protoplasma. Das Plexusepithel ist noch deutlich erkennbar, aber ebenfalls infiltriert, zahlreiche intensiv gefärbte, mittelgrosse, rundliche, in ihrer Struktur homogene Körperchen liegen frei zwischen den Zellen und auch eingeschlossen in einzelne Plexusepithelzellen. Es sind dies die sogenannten Sekretkugeln, die auch unter normalen Verhältnissen vorkommen, jedoch bei weitem nicht so zahlreich, wie

sie sich in unseren Präparaten finden. Um den infolge der zelligen Infiltration erweiterten Ventrikelraum finden sich diffus im Gehirngewebe verstreut zahlreiche, polymorphkernige, kleine, zellige Elemente, in ganz ähnlicher Weise, wie dies um den Zentralkanal im Rückenmark vorkommt. Ausserdem aber sind die Gefässe in der Nähe des infiltrierten Ventrikels auch mit adventitiellen Zellanhäufungen versehen, die Art der Zellen ist dieselbe, wie im Ventrikel selbst und um ihn herum. Gelegentlich, so an einer Stelle in den subkortikalen Ganglien in der Nähe der Mittellinie des Grosshirns, finden sich, oberflächlich gelegen, zwei voneinander getrennte, makroskopisch eben noch sichtbare, also wohl am besten als submiliar zu bezeichnende Knötchen, die dichte, längliche Zellansammlungen von polymorphkernigen Elementen darstellen (Taf. IV, Fig. 15). Diese Zellansammlungen haben in ihrer ganzen Art und Ausdehnung grosse Aehnlichkeit mit dem oben beschriebenen rundlichen Knötchen (a) der Taf. VII, Fig. 12.

Ueber die Bedeutung dieser Befunde wird später noch Einiges zu sagen sein. Bei Durchmusterung der Schnitte durch die Rinde des Neopallium liess sich ausserdem noch folgendes, äusserst beachtenswertes Verhalten feststellen. An einer Stelle, wo ein kleiner Teil der äusseren Hülle des Gehirns nicht abzulösen war und wo die Meningen fibrinöses, nicht-zelliges Exsudat aufwiesen und sich als ziemlich dicht mit Lymphozyten und Plasmazellen, aber auch mit einzelnen polymorphkernigen Elementen zellulär infiltriert erwiesen, konnte an den Gefässwänden in der obersten zellarmen Molekularschicht des Gehirns, aber auch in den mittleren und tieferen Rindenschichten eine zellige Infiltration konstatiert werden. Und zwar bot die Infiltration ausschliesslich adventitiellen Charakter, die infiltrierenden Zellen bestanden nur aus Plasmazellen; es waren vor allem die dünnwandigen, mittelgrossen und kleineren Venen, die von der Infiltration betroffen waren. Die Anzahl der infiltrierten Gefässe war eine relativ kleine; nur in 12 Schnitten konnte ein derartiges Verhalten der Gefässe konstatiert werden, an den übrigen Hirnrindenstellen erwiesen sich die Gefässe als vollkommen normal oder aber, wie die schon erwähnten Gefässe in der Nähe der Ventrikel, zeigten sie eine leukozytäre Infiltration, was aber nur in den tiefsten Stellen der Rinde oder gar erst im Mark vorkam. Die Kapillaren, die von den grösseren Gefässen dieser gewissermassen herdförmigen Gefässinfiltration mit Plasmazellen ausgingen, liessen in ihrer Wand gewöhnlich ein bis zwei bis drei Plasmazellen oft durch einen grösseren Zwischenraum völlig normalen Verhaltens getrennt erkennen. Die Zeichnung auf Taf. IV, Fig. 16 gibt das Verhalten der Meningen und der Hirnrinde in einem Uebersichtsbild wieder. Die Zytoarchitektonik in diesem Gebiet war in keiner Weise gestört. Die Zeichnung der einzelnen Ganglienzellen war nicht merklich verändert. Fibrillenbilder liessen durchaus normales Verhalten erkennen. Der Befund an den glösen Elementen war ebenfalls normal. Der Eindruck einer leichten Vermehrung kapillarer Gefässe fehlte wohl nicht; Vorgänge von Gefässsprössung oder mitotische Prozesse der Gefässwandelemente liessen sich dagegen nicht nachweisen.

Auch sonst fanden sich im Gehirn keinerlei histologische Bilder, die auf schwerere Zerfallserscheinungen hätten schliessen lassen. Im Bereich des eben

beschriebenen Plasmazelleninfiltrationsherdes waren die Gefässwände und ihre Zellen keineswegs in abnormer Weise mit sudanophilen Degenerationsprodukten beladen.

Der Spirochätennachweis nach der alten Levaditischen Methode, sowie nach Giemsa-Schmorl versagte auch in diesem Falle vollkommen. Bakterienfärbungen im Schnitt, die nur in diesem Falle vorgenommen wurden, ergaben ebenfalls ein negatives Resultat.

Kaninchen 848. Merkwürdigerweise ergaben sich bei diesem Tier im Rückenmark trotz genauester Nachforschung kaum krankhafte Veränderungen, wohl aber zeigte sich ein bemerkenswerter Befund im Gehirn. In ähnlicher Weise wie beim zuletzt beschriebenen Tier fand sich eine herdweise auftretende Gefässwandinfiltration in der Grosshirnrinde. Sie konnte bis jetzt trotz genauester Durchsicht vieler Präparate nur an zwei Stellen nachgewiesen werden. Ueber dem einen Hirnrindenherd findet sich in den Meningen eine umschriebene zellige Infiltration, genau so wie bei Tier 563, jedoch besteht diese Infiltration ausschliesslich aus Lymphozyten und Plasmazellen und weist kein nichtzelliges Exsudat auf; ein weiterer Unterschied besteht darin, dass die von der Hirnoberfläche durch die Molekularschicht senkrecht zur Oberfläche hindurchziehenden Gefässe nicht oder kaum infiltriert sind, während die Gefässe der tieferen Rinde eine hochgradige Wandinfiltration, auch hier wieder ausschliesslich mit Plasmazellen und einigen Lymphozyten, aufweisen. Taf. VIII, Fig. 17 u. 18 sollen dieses Verhalten veranschaulichen. Auf Tafel V sind noch einige kleinere Gefässinfiltrate des zweiten Herdes in der Hirnrinde, die genau so wie im ersten Herd beschaffen sind, gezeichnet (Fig. 19, 20); es sind reine Plasmazelleninfiltrationen. Besonders die kleineren Gefässe weisen diese reinen Infiltrate auf. Eine Vermehrung der Kapillaren ist wohl sicher vorhanden, mit der Resorzin-Fuchsinfärbung liessen sich aber solide Gefässsprossen nicht mit Sicherheit nachweisen, mitotische Prozesse der Endothelien konnten nach vieler darauf verwandter Mühe spärlich gefunden werden (Taf. V, Fig. 21). Die Zellelemente der Gefässwände erwiesen sich gegenüber der Norm wohl etwas vergrössert, in ihrer Zahl jedoch schienen sie nicht wesentlich vermehrt zu sein.

Die Zytoarchitektonik in den Hirnrindenherden war nicht gestört. Die Zeichnung der Chromatinschollen der Ganglienzellen war in den Rindenherden oft verwaschen und der Zelleib vergrössert, wie geschwollen. Die Gliabegleitzellen waren kaum vermehrt. Ueberhaupt zeigte die Glia sehr wenig Reaktion auf die doch sehr ausgesprochenen Gefässalterationen. Gliarosenbildung fand sich nicht, ebensowenig amöboide Gliazellen; eine Neigung der Gliazellen bzw. der Gliakerne, sich mit einem grossen Zelleib zu umgeben, bestand nicht.

Die zarten Hüllen des Gehirns enthielten wohl mehr Zellen, als ihnen in der Norm zukommen, die abnorm vorhandenen Zellen charakterisierten sich als Plasmazellen und häufiger noch als Lymphozyten, an manchen Stellen kam es zu einer kleinen Anhäufung solcher Zellen, so dass diese Ansammlung in den Meningen gegenüber dem übrigen Verhalten der Hirnhäute eine kleine Erhabenheit darstellte. Auf Taf. VIII, Fig. 18, die ein Uebersichtsbild von dem infiltrativen Hirnrindenherd darstellt, ist diese Erhöhung deutlich sichtbar.

Das Plexusepithel und der Ventrikelinhalt des Gehirns erwies sich noch als vollkommen normal.

Nach der alten Levaditischen Methode konnten Spirochäten nicht gefunden werden.

Kaninchen 1090¹⁾. Wir hatten bei der Einteilung der Befunde an den Kaninchen drei Gruppen unterschieden, eine mit keinerlei pathologischen Veränderungen am Zentralnervensystem, eine weitere, bei der die Veränderungen relativ geringfügig, aber alle von gleicher Art waren, und zuletzt eine Gruppe mit schweren pathologischen Veränderungen. Kaninchen 1090 stellt nun eigentlich eine Zwischenstufe zwischen diesen beiden letztgenannten Gruppen dar. Die Veränderungen, die wir feststellen konnten, fanden sich nur in den lumbalen und sakralen Rückenmarkspartien. Wir können aber nicht sagen, ob in den zu anderweitigen Zwecken verwendeten und uns nicht zur Verfügung stehenden Gebieten des Zentralnervensystems sich nicht auch ähnliche krankhafte Veränderungen gefunden hätten. Die festgestellten krankhaften Prozesse stellen nur eine Verstärkung der relativ geringfügigen pathologischen Veränderungen, wie sie die Tiere der Gruppe 2 aufweisen, dar. Die histopathologischen Befunde nehmen aber doch schon gegenüber denen der Gruppe 2 einen etwas anderen Charakter an. Wir dürfen hier vielleicht zunächst noch einmal ganz kurz auf die Befunde bei unserer zweiten Gruppe eingehen.

Betrachten wir ein Uebersichtsbild der von einem Tier der zweiten Gruppe stammenden Präparate und vergleichen wir es mit dem Bilde von Kaninchen 1090, so werden wir sofort erkennen, dass es sich um einen gleichartigen histopathologischen Prozess handelt. In Taf. V, Fig. 22 stellt sp eine Spinalganglienzellengruppe dar, bei c sehen wir das Ependym des hier in der Norm erweiterten Zentralkanals, n ist ein längsgetroffenes Nervenbündel, a ist Fettgewebe, das an verschiedenen Stellen mit einer Menge von Zellen infiltriert ist. Es sind dies Stellen, die schon makroskopisch am gefärbten Präparat erkennbar sind und von denen aus die Infiltration in die duralen Blätter hinein erfolgt. So z. B. in solche, die den längsgetroffenen Nerven einschneiden. Schauen wir diese Zellansammlungen mit stärkeren Vergrößerungen an, so ergibt sich eine unverkennbare Ähnlichkeit dieses infiltrierten Gewebes mit dem normalen Knochenmarkgewebe des Kaninchens. Wir finden Zellen, die im normalen Knochenmark vorkommen, Mastzellen, kleine Lymphozyten, Plasmazellen, Riesenzellen, selten dagegen polymorphkernige Elemente, die im Knochenmark zahlreicher sind, es fehlen Hämatoblasten. Auch ist eine weitere Verschiedenheit zwischen der Textur des Knochenmarks und dem peri- und interdural infiltrierten Fettgewebe insofern zu konstatieren, als die quantitative Verteilung der einzelnen an sich gleichartigen Zellformen im epi- und interduralen Fettgewebe eine andere ist, wie im normalen Knochenmark. Abgesehen von einzelnen Riesenzellen

1) Von diesem Kaninchen, wie auch vom Kaninchen 1088 stand nur ein Teil des gesamten Zentralnervensystems, je eine Gehirnhälfte und der kaudale Abschnitt des Rückenmarks zur Verfügung, da die übrige Nervensubstanz zur Verimpfung auf andere Tiere benutzt wurde.

in Gestalt der Megakaryozyten sind nämlich die Mastzellen- und Plasmazellenformen in durchaus überwiegender Mehrzahl vorhanden, so dass ein viel mehr gleichförmiges Bild zu Stande kommt, als dem den Zellformen nach vielgestaltigen Bild des Knochenmarks entspricht. Ganz ähnliche Verhältnisse finden sich auf dem Mikrophotogramm von demselben Tier auf Taf. VIII, Fig. 23. In Präparaten von Tieren der Gruppe 2, wo die Fettgewebsinfiltration noch in ihren Anfängen zu sehen ist, ist deutlich wahrzunehmen, dass die zellige Infiltration von den Kapillaren zwischen den einzelnen Fettzellen ihren Ausgang nimmt, dass also die Infiltration auf hämatogenem Wege erfolgt.

Abgesehen von dem verschiedenen Aussehen des Zellbildes im infiltrierten Fettgewebe gegenüber dem Knochengewebe sind noch zwei weitere unterscheidende Momente, die miteinander in einer gewissen Beziehung stehen, zu erwähnen.

Das eine Moment ist eine eigentümliche Aneinanderreihung der einzelnen Zellen zu längsgerichteten Zellsträngen, eine Anordnung, die wir im Knochenmark nie antreffen, und das andere ist die Tendenz zur Bildung eines Bindegewebes zwischen den einzelnen Zellen. Es tritt nämlich neugebildetes, zellig infiltriertes Bindegewebe auf, so dass die einzelnen Fettgewebszellen weiter von einander entfernt sind, als der Norm entspricht. Mit der oben erwähnten eigentümlichen Anordnung in Zellsträngen hängt auch die Eigenschaft der Infiltrate zusammen, zwischen zwei Nervenbündel und in das vom Perineurium aus eintretende endoneurale Bindegewebe einzudringen und sich im einhüllenden Bindegewebe in Zellreihen zu gruppieren (Taf. VI, Fig. 24).

Die beschriebenen infiltrativen Prozesse finden sich in den Partien des lumbalen und sakralen Markes, in denen eben das Fettgewebe in intimere Beziehung zum eigentlichen Nervengewebe durch die vielen duralen Einscheidungen und Duplikaturen tritt. Weiter gegen das Gehirn zu kommen keine pathologischen Vorgänge der eben beschriebenen Art mehr vor.

Zerfallsvorgänge an den Nervenfasern oder Degenerationen an Ganglienzellen konnten nicht festgestellt werden.

Im Gehirn fand sich kein pathologischer Befund.

Der Spirochätennachweis mit der Levaditi'schen Methode gelang nicht.

Das eine Berliner Tier wies folgende Veränderungen auf:

Taf. VI, Fig. 25 zeigt, wie einer Spinalganglienzellengruppe eine dichte, an manchen Stellen streifenförmige zellige Infiltration von ganz ähnlicher Art wie die vorhin beschriebene aufsitzt, die jedoch in noch stärkerer und ausgedehnterer Weise nachweisbar ist. Sehen wir die Zellen dieser Infiltration näher an, so erkennen wir wieder die oben geschilderten rundlichen, oft aber auch mehr eckigen, epitheloiden Zellen mit relativ grossem rundem, gewöhnlich exzentrisch gelagertem Kern, der eines oder häufig mehrere Kernkörperchen und verhältnismässig wenig Chromatin, dieses aber randständig gelagert, aufweist. In einigen Zellen zeigt sich eine Andeutung von iuxtanukleärem Hof. Mit der Plasmazellenfärbung gewinnt der Zelleib eine tiefrote Farbe, mit der Toluidinblaufärbung ist das Zytoplasma metachromatisch violett; in manchen Zellen zeigt sich eine Körnelung, die ganz ähnlich oder identisch mit der der Mast-

zellen ist. Zwischen den eben beschriebenen Zellen und den ebenfalls in grösserer Anzahl vorhandenen typischen Plasmazellen finden sich Uebergangsformen: Zellen mit verhältnismässig kleinem exzentrisch gelegenen Kern, juxtaknäuelärer Vakuole und typischer Färbung des Zelleibs, während der Kern nicht die charakteristische Radspeichenform des Chromatins aufweist, oder Zellen mit wie bei den Plasmazellen gelagertem und Radspeichenform besitzendem Kern, die aber in ihrem Zelleib die eben beschriebenen Granula aufweisen. Neben diesen Zellformen kommen nicht zu häufig Riesenzellen vor, die ganz den sogenannten Megakaryozyten des Knochenmarks entsprechen, Zellen mit grossem homogenem Protoplasmaleib und ring-, band- oder maulbeerförmigen Kernen, die sehr dichtes Chromatin besitzen. Manchmal allerdings finden sich auch vielkernige Riesenzellen mit aneinander gelagerten, kleineren, rundlichen bis ovalen Kernen.

Interessant ist es, zu sehen, wie diese Zellansammlungen ganze Nervenbündel einschneiden, wie es schon bei Kaninchen 1090 sich fand und auf Fig. 23 dargestellt ist; es lässt sich auch bei diesem Tier ein ebensolches Verhalten der infiltrierenden Zellen im Perineurium deutlich erkennen. Mit dem vom Perineurium in den Nerven eindringenden, gefässführenden Bindegewebe tritt zugleich eine ganze Anzahl infiltrierender Zellelemente — in diesem Fall fast ausschliesslich Plasmazellen — ein. An solchen Nervenbündeln selbst ist aber mit Hilfe anderer Methoden noch keine krankhafte Veränderung sonst nachweisbar. Die Nervenfasern sind fast alle in typischer Weise bei der Markscheidenfärbung gezeichnet, gröbere Degenerationsprodukte lipoider Art lassen sich mit den Fettfärbungen (Sudan oder Scharlach) nicht nachweisen.

In den dem Gehirn näher gelegenen Teilen des Rückenmarks waren die eben genannten pathologischen Prozesse nur mehr spärlich nachweisbar.

Im Gehirn selbst ergab sich kein pathologischer Befund, nur einzelne meningeale Venen waren mit Zellen angefüllt, wie sie bei Beschreibung der Befunde von Kaninchen 323 in den Venen des Rückenmarks abgebildet waren (siehe Taf. II, Fig. 5, 6, 7). An einigen Stellen hatten einzelne von diesen Zellen auch das Gefäss verlassen, sie befanden sich aber dann gewöhnlich im adventitiellen Lymphraum, ohne dass sie sich in grösserer Anzahl ansammelten, so dass von einem Infiltrat nicht die Rede sein konnte.

Das von Dr. Hügel überwiesene Kaninchen bot folgenden Befund:

Im sakralen Teil des Duralsackes ergaben sich dieselben Veränderungen, wie sie bei den beiden vorhergehenden Tieren beschrieben und als eigenartige Infiltrationen des Fettgewebes mit mastzellenähnlichen Elementen, mit Plasmazellen und mit einigen Riesenzellen erkannt worden waren. Bezüglich der Zellart ist allerdings zu erwähnen, dass ein geringer Unterschied bei diesem Tiere gegenüber den beiden vorhergehenden sich findet. Unter den infiltrierenden Zellen kommen nämlich stellenweise und in dichter Anhäufung kleine rundkernige Lymphozyten vor. In einigen Präparaten liess sich auch eine lymphozytäre Zellansammlung mit einem kleinen Gefäss in einer Spinalganglienzellengruppe nachweisen. Auffällig war ferner eine Formveränderung der Spinalganglienzellen, insofern die Peripherie dieser Zellen nicht mehr rund-

lich, sondern mit einer Reihe von Einbuchtungen versehen war, in der Weise, dass eine Einbuchtung von der anderen durch einen zackigen Fortsatz getrennt ist. Der Rand dieser Zellen färbt sich im ganzen etwas intensiver, als der übrige Zelleib. Manche Spinalganglienzellen weisen auch schon einen viel stärkeren Zerfall auf. Noch im Dorsalmark ist die peridurale Anhäufung von Plasmazellen und den anderen Zellformen im lockeren Fettgewebe am äusseren Rand der Dura herdweise vorhanden. Auch mastzellenartige Elemente und einzelne Riesenzellen fanden sich. In den übrigen Teilen des Rückenmarks und im Gehirn konnten krankhafte Veränderungen nicht aufgefunden werden.

Mit der Levaditi'schen Methode liessen sich keine Spirochäten nachweisen.

Auf zwei wesentliche Punkte war bei der histologischen Untersuchung hauptsächlich das Augenmerk gerichtet:

1. auf den Nachweis entzündlicher Reaktionen des Gewebes,
2. auf primär-parenchymatöse Degenerationen.

Dazu kam noch als drittes Moment der Nachweis des Erregers der Syphilis in den erkrankten Geweben.

Um eines vorwegzunehmen: primäre Degenerationen konnten nirgends nachgewiesen werden. Nur da, wo die meningitischen bzw. infiltrativen Vorgänge sehr stark ausgesprochen waren und Tendenz zum Ueberschreiten der mesodermalen und ektodermalen Grenzwälle zeigten, fanden sich auch gewisse nervöse Degenerationen geringfügiger und wenig ausgesprochener Art. Systemdegenerationen fehlten bei allen untersuchten Tieren ebenso wie Störungen in der Zytoarchitektur. Fibrillenbilder nach Bielschowsky boten normale Verhältnisse. Bei einzelnen Tieren zeigte sich eine Veränderung des Nissl-Bildes der Ganglienzellen, besonders in den mehr kaudalen Partien des Rückenmarks, sehr selten im Gehirn und hier nur dann, wenn am mesodermalen Gewebe stärkere krankhafte Prozesse sich fanden. Die einzelnen Schollen sind dann nicht mehr scharf voneinander abgegrenzt, sie bieten ein verwaschenes Bild. Die ganze Zelle ist wie geschwollen. Allerdings zeigen nicht alle Zellen die gleiche Veränderung, manchmal kommen auch noch andere Formen krankhafter Ganglienzellenveränderungen vor, immer finden sich neben den krankhaft veränderten Zellen auch noch vollkommen normale. Bei einigen Tieren kamen auch krankhafte Veränderungen an den Spinalganglienzellen vor. Die Gliabegleitzellen der erkrankten Ganglienzellen sind oft vermehrt und ihre Zelleiber häufig vergrössert. Jedoch fanden sich diese Veränderungen nur bei wenigen Tieren, so dass wir hierin wohl nur ein mehr nebensächliches Vorkommnis und nichts Charakteristisches sehen dürfen.

Die ektodermalen, nicht nervösen Elemente, d. h. die Neuroglia, erwiesen sich auch sonst nicht als krankhaft verändert. Der proto-

plasmatische, wie auch der faserige Anteil, soweit er darstellbar war, bot durchaus die Verhältnisse, wie wir sie an unseren normalen Kontrollpräparaten fanden. Amöboide Gliazellen oder Gliarassenbildung liessen sich nicht nachweisen. Viel wichtiger als die nur spärlichen und seltenen Befunde am ektodermalen Gewebsbestandteil des Zentralnervensystems scheinen mir die Veränderungen zu sein, die die mesodermalen Gewebelemente betreffen und die hier vor allem in den mesodermalen äusseren Hüllen und in deren Gefässen vor sich gehen.

Zunächst ist hier das Vorhandensein eigentümlicher, verhältnismässig grosser Zellelemente in den Gefässen, vor allem den Venen, zu erwähnen. Diese Zellen zeichnen sich durch einen mit Methylgrünpyronin ziemlich intensiv rot, jedoch nicht so stark wie die Plasmazellen, und mit Toluidinblau metachromatisch sich färbenden Protoplasmabestandteil aus. Der Kern dieser Zellen liegt meist exzentrisch, er zeigt runde Form, spärliches Chromatin und gewöhnlich zwei Kernkörperchen. Von einer Protoplasmalichtung in der Nähe des Kerns sind nur Andeutungen vorhanden. Solche Zellen finden sich wohl auch gelegentlich in den Gefässen normaler Kontrollpräparate, sie sind aber bei den syphilitischen Tieren ausserordentlich viel zahlreicher, so dass sie oft die Gefässe strotzend füllen, und sie zeigen auch hier deutliche Extravasation, was an normalen Präparaten niemals beobachtet werden konnte. Gelegentlich liessen sich auch in den Gefässen des Rückenmarks selbst solche Zellen, besonders in den mehr kaudalen Gebieten nachweisen. Ueberhaupt — darauf möchte ich besonderen Wert legen — zeigten sich alle pathologischen Befunde, die ich erheben konnte, mit Vorliebe gerade an den kaudalen Gebieten des Rückenmarks, im Bereich des Lumbalmarks, Sakralmarks, des Conus terminalis usw. Mit der Toluidinblaufärbung ist im Zelleib der eben beschriebenen Zellen oft eine eigentümlich feine, gelegentlich auch gröbere Granulation nachzuweisen.

Gleichzeitig mit dem Auftreten dieser eigenartigen, wohl als Vorstufe von Plasmazellen zu bezeichnenden morphologischen Elemente, findet sich sehr häufig, besonders in den perineuralen Hüllen von Nervenbündeln (Wurzeln), die neben der eigentlichen Rückenmarkssubstanz in den kaudalen Partien des Rückenmarks sich finden, eine typische Infiltration, vor allem der venösen Gefässe. Die infiltrierenden Zellelemente bestehen hier vorwiegend aus typischen Plasmazellen, weniger aus Lymphozyten. Mehrfach findet sich auch in diesen Plasmazellen eine Vakuolenbildung mit zwei—drei—vier Kammern in der Nähe des exzentrisch gelagerten Kerns.

Vorgänge von Gefässsprossung oder eine Wucherung der Gefässwandelemente konnte bis jetzt nicht oder nur äusserst selten festgestellt werden.

Wohl zu betonen ist, dass die eben erwähnten Gefässwandinfiltrate sich mit gleich zu nennenden Ausnahmen nur in den bindegewebigen Hüllen des Rückenmarks, d. h. in den perineuralen Einscheidungen der Wurzeln und in den duralen Gewebscharakter aufweisenden Häuten des eigentlichen Rückenmarks vorfinden. Gelegentlich zeigten sich jedoch auch in den ganglionären Gruppen, die das eigentliche Rückenmark in den kaudalen Partien rechts und links begleiten und deren Zellen als typische Spinalganglienzellen zu bezeichnen sind, Gefässinfiltrate mit Lymphozyten und Plasmazellen. Diese Infiltrate waren wohl hier nicht sehr häufig; die spärlich vorhandenen waren dagegen sehr ausgesprochen und mit dichten Zellansammlungen versehen, in denen die Lymphozyten überwogen; Plasmazellen fanden sich in den vom Gefässlumen mehr entfernten Teilen der Infiltrate, da, wo anscheinend mehr Platz zur Bildung der protoplasmatischen Teile der Zelle vorhanden war.

Schliesslich ist noch auf einen häufigen Befund hinzuweisen. In den äussersten Schichten der bindegewebigen Hüllen des Rückenmarks bzw. der einzelnen Wurzeln finden sich stellenweise diffuse Ansammlungen bestimmter Zellen. Diese Ansammlungen besitzen eine grosse Ausdehnung, sie scheiden die Nervenbündel in ihren perineuralen Hüllen ein, sie zeigen keinen Zusammenhang mehr mit der Anordnung der Gefässe, sondern verlaufen häufig streifenförmig, der Richtung der Nervenfasern in den einzelnen Nervenbündeln entsprechend. Die einzelnen Zellen dieser Ansammlungen bestehen zum grössten Teile aus Plasmazellen. Es kommen aber auch Zelltypen der oben zuerst beschriebenen Art vor, die wir als Mastzellen erkannt haben, ausserdem auch noch Elemente, die wir als Vorstufen von Plasmazellen bezeichnet haben. Weiter finden sich eigenartige, sehr grosse Zellen mit vielen Kernen oder einem einzigen eigenartigen polymorphen, tiefschwarzen (bei Methylgrün-Pyroninfärbung) Kern. Das Protoplasma dieser Zelltypen färbt sich bei der Unna-Pappenheimschen Plasmazellfärbung tief rot, ebenso wie sich die Plasmazellen färben. Die Auffassung dieser Zellformen im Sinne von eigenartigen Riesenzellen, ähnlich denen, wie sie im normalen Knochenmark vorkommen, dürfte wohl am meisten einleuchten. Ausser den Plasmazellen, die den grössten Teil der eben beschriebenen Zellansammlungen ausmachen, finden sich noch vereinzelt, und an manchen Stellen etwas häufiger, Lymphozyten. Spärlich lassen sich auch mitotische Prozesse nachweisen. Gelegentlich ist zu beobachten, wie in dem eigentlichen Verlauf der Nervenfasern vom einhüllenden und infiltrierten Bindegewebe aus zugleich mit einem Gefäss sich eine Einwanderung von Plasmazellen vollzieht.

Trotz des fehlenden Nachweises von vaskulären Beziehungen in diesen Zellansammlungen glauben wir doch die Annahme aufrecht erhalten zu dürfen, dass diese Zellansammlungen aus den zuerst erwähnten, in den mesodermalen Hüllen sich findenden Infiltraten hervorgehen. In manchen Präparaten zeigte sich auch deutlich, dass, wenn die Infiltration grössere Dimensionen annahm, Uebergangsformen zu der zuletzt beschriebenen eigentümlichen Anordnung der Zellansammlungen auftraten. In einigen Fällen konnte ferner festgestellt werden, dass die Infiltration zunächst im Zwischengewebe zwischen Dura und der periostalen Auskleidung des Wirbelkanals sich vollzog und erst von da aus in die eigentlichen duralen Hüllen weiter vorschritt.

Die pathologischen Befunde am Gehirn waren lange nicht so häufig, wie die am Rückenmark. Es muss hier erwähnt werden, dass auch bei einer grösseren Anzahl syphilitischer Kaninchen (15 von 31) sich absolut normale Befunde im Gehirn sowohl wie im Rückenmark fanden, bei vielen anderen ergaben sich die eben beschriebenen Rückenmarksveränderungen, ohne dass am Gehirn krankhafte Vorgänge nachweisbar wurden und nur bei einem der Tiere konnten ausschliesslich am Gehirn Krankheitsvorgänge festgestellt werden, es war dies merkwürdigerweise ein albinotisches Tier.

Ausser den innerhalb der meningealen Venen des Gehirns sich findenden eigentümlichen, in grosser Anzahl vorhandenen Zellen kamen nur selten, und auch dann nur an vereinzelt Stellen der Hirnrinde in der obersten molekulären Schicht, an den Gefässwandungen einzelne Plasmazellen vor. Nur in einem Fall, bei dem auch starke meningitische Veränderungen in den tieferen Schichten des Rückenmarks vorlagen und in dem Fall ohne Rückenmarksveränderungen, wies eine umschriebene Hirnrindenstelle einzelne, in den tieferen Rindenschichten liegende kleine Gefässe (Venen und Kapillaren) mit einer typischen hochgradigen reinen Plasmazellinfiltration auf, so wie wir sie bei der Paralyse, freilich in ganz diffuser Ausbreitung, zu sehen gewohnt sind. Interessant war es auch, zu beobachten, wie von dieser gewissermassen herdförmigen Stelle mit Plasmazellinfiltrationen aus Kapillaren nach den Seiten zu verliefen, in deren Wand sich vereinzelt (2—3) Zellen von dem typischen Bau der Plasmazellen fanden. Gelegentlich waren in diesen umschrieben infiltrierten Hirnstellen Querschnitte von kleinen Kapillaren zu bemerken, die in ganz ähnlicher Weise wie bei der Paralyse mantelförmig von einem Ring von 5—6 Plasmazellen umgeben waren (Taf. V, Fig. 20).

V.

Die Bedeutung der Befunde festzustellen, ist aus verschiedenen Gründen äusserst schwierig. Schon der Vergleich pathologischer Prozesse am Tier mit denen am Menschen ist nur unter grossen Kautelen gestattet. Weiterhin ist die Histopathologie der Organe des Kaninchens ein an und für sich noch ungenügend durchforschtes Gebiet, und auch die Histologie der Krankheitsvorgänge am Zentralnervensystem bei den Kaninchen ist, von einigen wenigen Arbeiten abgesehen, noch durchaus Neuland. Ferner ist hier darauf hinzuweisen, dass sehr oft bei menschlichen Organveränderungen der Nachweis der syphilitischen Aetiologie von krankhaften Prozessen sehr schwierig zu führen ist, da das histopathologische Bild anscheinend keine spezifischen und nur den syphilitischen Schädigungen zukommende Einzelheiten aufzuweisen hat. Auch die Feststellung des Krankheitserregers im Gewebe selbst gelingt sehr häufig nicht, sogar bei klinisch sicher syphilitischen Produkten, z. B. bei sekundär syphilitischen Prozessen, bei pustulösen und papulösen Syphiliden, bei Schleimhautplaques, ferner bei Gummern usw.

Wir werden also bei der Deutung unserer Befunde so lange zu grosser Vorsicht gezwungen sein, als wir die spezifischen Krankheitserreger noch nicht aufgefunden haben. Bis jetzt ist uns der Nachweis der Spirochäten in den krankhaft veränderten Gewebsteilen unserer Tiere noch nicht geglückt. Ein absolut sicherer Beweis für die syphilitische Natur wäre ja auch das Auffinden der *Spirochaete pallida* noch nicht, der Erreger könnte sich ja auch mit Vorliebe in vorher schon erkrankten Partien aufhalten, eine Annahme, der freilich sehr wenig Wahrscheinlichkeit zukommt. Bei einigen Tieren liessen sich in mesodermalen Gewebsteilen Gebilde nachweisen, die eine gewisse Aehnlichkeit mit Spirochäten unzweifelhaft hatten, mit Levaditi'scher Methode schwarz imprägnierte, fadenförmige Gebilde mit wenigen Windungen, gelegentlich auch verdickte kurze Formen oder solche mit knopfförmigen Anschwellungen. Stargardt konnte solche Formen in der Hornhaut eines kongenitalsyphilitischen Kindes neben vollständig typischen Spirochäten finden. Trotzdem werden wir wohl bis jetzt den Spirochätennachweis in den krankhaft veränderten Gebieten des Zentralnervensystems bei unseren syphilitischen Kaninchen als misslungen bezeichnen müssen.

Wir werden nunmehr die Frage zu besprechen haben, ob trotz des fehlenden Spirochätennachweises die bei den syphilitischen Kaninchen erhobenen pathologischen Befunde im Zentralnervensystem als syphilitische zu bezeichnen sind.

Zunächst ist hier folgendes zu erwähnen: Im Zentralnervensystem gesunder Kaninchen liess sich nie ein ähnlicher Befund, wie er bei den

syphilitischen Kaninchen erhoben wurde, feststellen. Versuchen wir ferner, uns in der Literatur über Arbeiten zu orientieren, die sich mit der Untersuchung des Zentralnervensystems sonst irgendwie erkrankter oder experimentell beeinflusster Tiere beschäftigten, so vermögen wir bezüglich des Kaninchens folgendes zu berichten:

Von Farrar und später von Morgenthaler sind die Heilungsvorgänge in der Grosshirnrinde des normalen (und von Morgenthaler vergleichsweise dazu auch des alkoholisierten) Kaninchens nach Einführung eines kleinen Fremdkörpers (Hollundermarkplättchen) studiert worden. Wir können hier nicht näher auf die zeitliche Aufeinanderfolge der einzelnen Gewebsbilder bei diesen Versuchen, auf die Art der mesodermalen Scheidenbildung um den Fremdkörper, das Wesen der ektodermalen Reaktion und auf die Wucherung der Gefässe eingehen. Wichtig für uns ist nur, dass Plasmazellanlagen im Anfang sehr spärlich sind, nach einiger Zeit fangen sie an Zahl zu wachsen an und sind nach 7 bzw. 15 Tagen stellenweise sogar ziemlich häufig. Die Plasmazellen finden sich in den Gefässscheiden der pialen Gefässe und in der den Fremdkörper zunächst umgebenden Rinde. Sonst werden sie frei im Gewebe nur ausnahmsweise gefunden. Etwas weniger häufig kommen sie in der mesodermalen Scheide des Fremdkörpers vor. Montesano fand im Zentralnervensystem alkoholisierter Kaninchen, allerdings nur in einem geringen Prozentsatz seiner Fälle (bei 4 Tieren) eine Infiltration einzelner Gefässe mit Plasmazellen, man hat aber bei Betrachtung der von Montesano gegebenen Bilder Figur 2 und 3 durchaus den Eindruck, wie wenn die Plasmazellen noch innerhalb der Gefässe lägen. Cerletti endlich injizierte Kaninchen einige Kubikzentimeter artfremdes Blutserum intravenös und konnte in den Gefässen des Gehirns und in allen anderen Gefässen des Körpers zahlreiche Plasmazellen finden, nirgends aber eine Emigration dieser Zellen.

Pandy konnte bei Kaninchen durch chronische Vergiftung mit Nikotin eine typische Degeneration der Hinterstränge erzielen, und auch sonst finden sich noch einzelne Hinweise darauf, dass gelegentlich bei Kaninchen auf experimentelle Weise Hinterstrangsdegenerationen, allerdings ohne irgend eine begleitende entzündliche Reaktion hervorzurufen waren.

Bezüglich der Plasmazellen wissen wir heute, dass sie in keiner Weise für Syphilis allein charakteristisch sind, bei allen Entzündungsprozessen finden wir gelegentlich Plasmazellen. Auch im menschlichen Zentralnervensystem kommen ausser bei Syphilis und Metasyphilis Plasmazellen noch bei einer ganzen Anzahl anderer Erkrankungen vor, bei Schlafkrankheit, bei Lyssa, bei manchen Enzephalitiden, bei Cysticerkose des Gehirns, bei der tuberkulösen Meningitis, bei den Erweichungsherden

der Arteriosklerose und bei der multipen Sklerose. Immerhin stellt aber die Plasmazelle in ihrer diffusen Ausbreitung und ihrem häufigen Vorkommen einen charakteristischen Bestandteil syphilitischer Entzündungen und Krankheitsveränderungen dar. Wenn wir also irgendwo Plasmazelleninfiltrate finden, so werden wir berechtigt sein, ausser an andere Ursachen, besonders auch an eine Entstehung durch den Krankheitserreger der Syphilis zu denken.

Um so eher werden wir die syphilitische Natur der Befunde anerkennen müssen, als die Kaninchen ja zu Lebzeiten nachweisbar syphilitisch waren, da sie das von Uhlenhuth und Mulzer einwandfrei als syphilitisch festgestellte Krankheitsbild aufzuweisen hatten und sowohl durch Verimpfung, wie auch im Dunkelfeld der Spirochätennachweis in den Hoden dieser Tiere und in anderen nicht nervösen Organen gelungen war. Bemerkenswerter Weise finden sich die Veränderungen im Zentralnervensystem vorzugsweise bei den klinisch als allgemein syphilitisch bezeichneten Tieren, allerdings gibt es hiervon Ausnahmen, erstens einmal, insofern als einzelne klinisch allgemein syphilitische Tiere im Zentralnervensystem keinerlei oder nur schwachen pathologischen Befund aufwiesen und zweitens fand sich bei nur hodensyphilitischen Tieren eine krankhafte Veränderung im Zentralnervensystem. Wir müssen uns wohl überhaupt einer zu scharfen Trennung zwischen lokaler und allgemeiner Syphilis enthalten; ist doch anzunehmen, dass schon frühzeitig nach der syphilitischen Infektion die Krankheitserreger im Blute kreisen, dass also, wie Uhlenhuth sich ausdrückt, die Syphilis eine Bakteriämie ist, und zwar nicht nur beim Menschen. Auch bei Impfversuchen mit inneren Organen syphilitischer Kaninchen (Leber-, Milz-, Knochenmarkbrei) wurden positive Impfergebnisse am Kaninchen erzielt. Die Krankheitserreger kreisen im Blut und haben dadurch Gelegenheit, sich überall anzusiedeln.

Ein weiteres Moment ist folgendes: Von infektiösen Krankheiten des Zentralnervensystems, die wir beim Kaninchen kennen, bietet keines die histopathologischen Bilder, wie wir sie oben ausführlich beschrieben haben. Die Befunde bei Kaninchen 563 weichen von den anderen in einer Beziehung wesentlich ab, insofern hier in den Meningen, in den Ventrikeln und an den ihnen nahe gelegenen Gewebsteilen des eigentlichen Nervenparenchyms sich zum Teil knötchenförmige, zum Teil diffuse Ansammlungen von polymorphkernigen Elementen vom Typus der eiterbildenden Leukozyten finden. Wir haben es wohl hier mit einer Mischinfektion zu tun, obwohl in den Schnittpräparaten uns ein Nachweis von Bakterien nicht möglich war. Es scheint sich bei diesem Tier neben der Syphilis um einen Krankheitserreger gehandelt

zu haben, der im Zentralnervensystem diese eitrige Meningitis hervorgerufen hat. Ob die allgemeine Abmagerung und die Schwächung des ganzen Organismus durch den Krankheitsprozess der Syphilis die Empfänglichkeit des Tieres für andere Krankheitserreger erhöht hat, lasse ich dahingestellt. Jedenfalls wissen wir, dass die bei Hasen vorkommende Pyämie, die Eiterherde unter der Haut bildet, auch für Kaninchen pathogen ist¹⁾. Ob freilich bei solchen pyämischen Tieren sich auch eine eitrige Meningitis entwickeln kann, ist wohl noch nicht bekannt.

Ich fasse die bis jetzt zur Beweisführung, dass es sich um Gewebsveränderungen syphilitischer Art bei unseren Kaninchen handelt, beigebraachten Momente wie folgt zusammen:

1. gesunde Tiere weisen nie histopathologische Veränderungen auf, wie die von uns beschrieben;
2. die krankhaften Gewebsprozesse im Zentralnervensystem fanden sich nur bei sicher syphilitischen Tieren, vorzugsweise sogar bei den sogenannten allgemeinsyphilitischen Kaninchen.
3. andere infektiöse Erkrankungen der Kaninchen geben nie Bilder, wie wir sie bei den syphilitischen Kaninchen im Zentralnervensystem nachweisen konnten.

Es liegt uns nunmehr ob, nach zwei weiteren Richtungen hin Analogien mit den histopathologischen Prozessen bei unseren syphilitischen Tieren zu suchen. Wir müssen nachsehen, ob die in anderen Organen der experimentell syphilitischen Kaninchen festgestellten Veränderungen mit unseren Befunden übereinstimmen und ferner, ob wir aus der menschlichen Pathologie histologische Gewebsveränderungen kennen, die auf syphilitischer Aetiologie beruhen und die den Befunden an den syphilitischen Kaninchen ähneln.

Ueber die histopathologischen Veränderungen bei der experimentellen Kaninchensyphilis mit Nasen-, Ohr-, After- und Schwanztumoren berichten Uhlenhuth, Mulzer und Koch. In allen Fällen, beim Primäraffekt, bei den Hoden- und Hodenhüllenerkrankungen, bei den verschiedenen Tumorbildungen an Nasen, Ohren, After, Schwanz usw. ist das histopathologische Bild durchaus gleichartig. „Es entstehen aus mononukleären lymphoiden Zellen bestehende Granulationen oder Granulationsgeschwülste.“ Die lymphoide Infiltration ist meistens diffus, seltener knötchenförmig. Unter den lymphoiden Zellen finden sich zahlreiche Plasmazellen, sehr häufig sind perivaskuläre lymphoide Infiltrate. Die Veränderungen der experimentellen Kaninchensyphilis seien mit der

1) Ich verdanke diese Mitteilung Prof. Dr. Gräfin von Linden, der ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen mir erlaube.

kongenitalen menschlichen Syphilis hinsichtlich ihres histopathologischen Bildes zu vergleichen. Wollen wir die von uns erhobenen Veränderungen am Zentralnervensystem der syphilitischen Kaninchen mit denen an der Haut, Knochenhaut, im Hoden und in den Hüllen des Hodens in Parallele setzen, so stossen wir schon deshalb auf grosse Schwierigkeiten, weil wir noch nirgends so schwere und so weit vorgeschrittene Krankheitsprodukte, knotige Verdickungen und Granulationsgeschwülste, wie sie sich in den nicht-nervösen Organen beim syphilitischen Kaninchen finden, vor uns hatten. Allem Anschein nach besteht am Zentralnervensystem der Kaninchen weniger die Neigung zu umschriebener Granulombildung, sondern eher zu diffuser Infiltration des Gewebes mit besonderer Neigung zu perivaskulärer bzw. adventitieller Zellansammlung. Die Art der perivaskulären Infiltrate und die infiltrierenden Zellelemente waren freilich dieselben, wie wir sie in den syphilitischen Granulationsgeschwülsten der Kaninchen ebenfalls vorfanden. Die Möglichkeit, dass bei längerer Dauer des Krankheitsprozesses typische Granulationsgeschwülste entstehen, ist nicht ausgeschlossen. Wir müssen aber bedenken, dass das Zentralnervensystem ein eigenartiges Gewebe darstellt, in dem die Ansiedelung syphilitischer Prozesse schon vornherein unter anderen Bedingungen wie in anderen Körperorganen verlaufen muss. Wir haben eine ziemlich grosse Resistenz der eigentlichen nervösen Elemente gerade auch dann festzustellen Gelegenheit gehabt, wenn die Veränderungen im mesodermalen Gewebe, in den Hüllen des Rückenmarks und in den Einscheidungen der Wurzeln schon sehr hochgradig waren. Es ist eben das zentrale Nervengewebe in durchaus anderer und viel soliderer Weise nach aussen hin geschützt wie andere Parenchyme. So finden sich abgesehen von den mesodermalen schützenden Hüllen nach den Untersuchungen Held's ektodermale Grenzwälle (*Membrana limitans gliae superficialis* und *perivascularis*) sowohl als Abschluss nach den Meningen hin wie auch als abschliessende Membran gegen die intrazerebralen Gefässe. Die Widerstandskraft des Parenchyms gegenüber Schädigungen, die auf dem Wege der Blutgefässe einzudringen versuchen, kann ganz gut auf dieser eigenartig organisierten Abschliessung des Nervensystems beruhen. Wir werden deshalb auch gar nicht erstaunt sein dürfen, wenn wir im Zentralnervensystem nicht genau dieselben histopathologischen Bilder finden, wie wir sie bei der experimentellen Kaninchensyphilis in anderen nicht-nervösen Organen durch die Untersuchungen von Uhlenhuth, Mulzer und Koch kennen gelernt haben.

Die spinale Erkrankung der von mir untersuchten syphilitischen Kaninchen ist schon oben als eine Erkrankung der duralen und der peri- und interduralen Gefässe im Sinne einer zelligen Infiltration der

Gefässlymphscheiden charakterisiert worden. Gelegentlich griff auch die Infiltration über die Lymphscheiden hinaus, es war eine dichte Zellansammlung in den meningealen Hüllen und in den Einscheidungen der Nervenbündel zu beobachten. Wir müssen danach von einer subakuten Meningitis und Perineuritis sprechen. Im Gehirn der Tiere fand sich in einigen Fällen eine Meningoenzephalitis circumscripta vor, die auch in Form einer adventitiellen Infiltration der Gefässe, vor allem der Venen, bezw. einer Infiltration der Meningen mit zelligen Elementen sich darbot. Richtige Granulationsgeschwülste fanden sich nicht vor, ebenso wenig arteriitische oder endophlebitische Prozesse. In Uebereinstimmung mit den Veränderungen an anderen Organen der syphilitischen Kaninchen steht also durchaus die Eigenart der zelligen Infiltration, ihre perivaskuläre Anordnung und die Art der infiltrierenden Zellelemente. Es fehlt dagegen die Ausbildung typischer Granulationsgeschwülste, in deren zentralen Abschnitten nach Uhlenhuth, Mulzer, und Koch es zur Ausbildung eines eigenartigen an embryonales Bindegewebe erinnernden und als muzinös degeneriertes Bindegewebe aufzufassenden Gewebes mit miliaren Nekroseherden kommt.

Wir müssen weiter fragen, ob wir aus der menschlichen Pathologie syphilitische Veränderungen des Zentralnervensystems kennen, die mit den am Gehirn und Rückenmark syphilitischer Kaninchen festgestellten Gewebsveränderungen ähnlich oder identisch sind.

Wir wissen, dass im menschlichen Zentralnervensystem drei Formen syphilitischer Erkrankung zu unterscheiden sind, eine meningoenzephalomyelitische, eine gummöse und eine vaskuläre Form. Die Entstehung des Gumma geht vom Bindegewebe aus. Wir finden deshalb Gummien sehr häufig in den Meningen; nicht allzu selten können wir aber auch die Entstehung der gummösen Granulationsgeschwülste von den Gefässen aus verfolgen. Auf das histologische Bild der Gummigeschwulst brauche ich hier umso weniger einzugehen, als wir im Zentralnervensystem unserer syphilitischen Kaninchen pathologische Prozesse, die solchen Granulationsgeschwülsten ähnlich gewesen wären, nicht nachweisen konnten.

Die reine vaskuläre Form der syphilitischen Erkrankung des menschlichen Zentralnervensystems muss in zwei von einander verschiedene Unterarten eingeteilt werden.

1. Die Heubnersche Endarteriitis. Sie ist charakterisiert durch eine scharf umgrenzte Wucherung der Intima und kommt nur an Gefässen mit mehrfacher Muskellage, nie an solchen mit einfacher vor, also nur an den grossen Hirngefässen und solchen in der Pia. Eine Neigung zu Zerfall ist nicht vorhanden. Eine Infiltration der Adventitialscheiden fehlt.

2. Die Endarteriitis der kleinen und kleinsten Hirngefäße, vor allem in der Rinde. Hier findet sich eine Vermehrung und Vergrößerung der Gefäßwandzellen der Intima sowohl wie der Adventitia. Häufig sind Kernteilungsfiguren. Die Adventitia ist in einer Weise an der Zellwucherung beteiligt, dass schliesslich die Intimaendothelien nicht mehr von den Adventitialzellen unterschieden werden können. Die kleinen Gefäße erscheinen stark vermehrt, was nach Nissl nicht auf eine Vermehrung durch Sprossung, sondern auf die Bildung neuer Gefässinnenräume, durch Wucherung von Endothelien, zurückzuführen ist. Es finden sich dann auch sogenannte Gefässpakete. Die Glia wuchert dabei sehr stark, die Gliazellen sind vermehrt, es kommt zur Gliarosenbildung. Stäbchenzellenartige Elemente sind, wenn auch nicht so häufig wie bei der Paralyse, vorhanden. Auch die Ganglienzellen sind gewöhnlich krankhaft verändert. Es findet sich oft enorme Schwellung des Zelleibes mit Neigung zum Zerfall der Zelle. Blutungen und Erweichungen sind bei dieser wie bei der zuerst beschriebenen Form der Endarteriitis nicht selten. Eine Infiltration der Adventitialscheiden fehlt.

Bei unseren syphilitischen Kaninchen liess sich nun weder ein Bild nachweisen, das der Heubnerschen Endarteriitis entsprach, noch ein solches, wie es sich bei der Endarteriitis der kleinen und kleinsten Gefäße findet.

Die dritte Hauptform der Syphilis des menschlichen Zentralnervensystems, die meningoenzephalomyelitische, hat mehr Beziehungen zu den histopathologischen Bildern, wie wir sie beim Kaninchen auffinden konnten. Es sei deshalb auch gestattet, diese Form hier etwas ausführlicher zu schildern, wobei ich im wesentlichen den Angaben von Alzheimer folge. Vorher sei aber noch darauf hingewiesen, dass die Unterscheidung in drei Hauptformen menschlicher zerebrospinaler Syphilis bis zu einem gewissen Grade eine willkürliche ist, denn einerseits gehören die meningoenzephalomyelitischen histologisch eigentlich schon zu den gummösen, andererseits kommen Mischformen zwischen diesen drei Hauptgruppen viel häufiger vor als die reinen Typen, deren Vorkommen natürlich sichergestellt ist, denn dadurch ist ja erst die Möglichkeit einer scharfen Trennung der Hauptformen voneinander gegeben.

Die Meningoenzephalomyelitis in ihrer akuten oder subakuten Unterart beginnt in den Meningen, es treten hier zahlreiche Lymphozyten und Plasmazellen auf, die das Gewebe diffus infiltrieren und die sich

auch zu adventitiellen Zellansammlungen in den meningealen Gefässen gruppieren. Dabei wuchert auch das meningeale Bindegewebe. Riesenzellen kommen hierbei auch vor. Die Hüllen der Nerven und ihr vom Perineurium ausgehendes endoneurales Bindegewebe werden ebenfalls zellig infiltriert. Wo die Veränderungen an den Meningen am stärksten sind, da ist gewöhnlich auch der Krankheitsprozess in der Hirnrinde am stärksten und reicht am tiefsten gegen das Mark zu heran. Ausser diesen infiltrativen Vorgängen findet sich nicht selten auch eine Wucherung der Intimazellen. Die adventitiellen Infiltrate dehnen sich nun immer mehr aus. Die Infiltrationszellen dringen in das eigentliche Nervenparenchym ein, so dass das Hirngewebe von einer Menge von infiltrierenden Zellelementen (Lymphozyten und Plasmazellen) durchsetzt ist. Auch von der Pia aus können infiltrierende Zellelemente in die Hirn- oder Rückenmarksoberfläche eindringen, dergestalt, dass die Grenze zwischen der Pia und dem nächstliegenden nervösen Gewebe äusserst schwer oder gar nicht mehr zu erkennen ist. Bei der chronischen Form der syphilitischen Meningoenzephalomyelitis kann die Infiltration der Meningen ganz gering sein, dabei sind dann die Plasmazellen hier und da häufiger wie die Lymphozyten. Dagegen zeigt sich eine Häufung der Infiltrationszellen in der Adventitia.

Interessant ist die Angabe Alzheimer's, dass man gar nicht selten bei früher Syphilitischen manchmal ziemlich erhebliche Anhäufungen von Lymphozyten und selbst Plasmazellen in den Meningen finde, wenn auch gar keine Erscheinung einer nervösen oder kortikalen Erkrankung vorgelegen habe. Wahrscheinlich seien das dieselben Fälle, bei denen man auch in der Spinalflüssigkeit eine starke Zellvermehrung finde, ohne dass besondere nervöse Symptome vorhanden seien. Auch O. Fischer ist der Ansicht, dass eine frühzeitige luetische Meningitis die Ursache der Frühpleozytose der Syphilitiker sei und dass diese Frühmeningitis sogar den Urbeginn der Metasyphilis darstellen könne.

Sehr schwierig kann die Abgrenzung der histopathologischen Bilder bei der Meningoenzephalitis syphilitica gegenüber denen der Paralyse werden. Wir schliessen uns freilich nicht der Anschauung Mahaim's an, für den die diffuse Hirnsyphilis (d. h. natürlich nur ihre meningo-enzephalitische Form) von der Paralyse nicht unterscheidbar ist und der sich hauptsächlich darauf stützt, dass die adventitiellen Infiltrate bei beiden Erkrankungen gleich seien. Wir können folgende unterscheidende anatomische Momente zwischen Meningoenzephalitis syphilitica und progressiver Paralyse anführen: Bei der Paralyse ist vorzugsweise die Rinde des Stirnhirns vom Krankheitsprozess betroffen, bei der Meningoenzephalitis gewöhnlich die Basis des Hirns. Besonders gern ist hier der

interpedunkuläre Raum krankhaft verändert. An der Konvexität ist der infiltrative Prozess viel unregelmässiger verteilt, als bei der progressiven Paralyse. Die Infiltration der Pia (hauptsächlich mit Lymphozyten) und der Hirngefässe ist bei der Meningoenzephalitis eine viel stärkere. Plasmazellen kommen nicht so zahlreich wie bei der Paralyse vor. Die Wucherungen der Intima bis zum Verschluss der Gefässe kommen bei der Meningoenzephalitis wohl vor, bei Paralyse fehlen sie. Die ausgebreitete Störung in der Zytoarchitektonik der Hirnrinde bei der Paralyse findet sich bei der Meningoenzephalitis syphilitica nicht. Dagegen kommt die schon vorhin erwähnte Abhängigkeit des infiltrativen Rindenprozesses von der Intensität des Meningealprozesses bei der progressiven Paralyse nicht vor, bei ihr ist die Rindenerkrankung eine gleichmässige und von der Meningealerkrankung unabhängige. Im übrigen finden wir bei der Paralyse noch eine Reihe von speziellen histopathologischen Einzelheiten, die diese Erkrankung von der syphilitischen Meningoenzephalitis weiterhin unterscheiden. Es sind dies folgende: zahlreiches Auftreten der sogen. Stäbchenzellen, die hier besonders lang sein können, Vermehrung und Verdickung der Gliafasern in der Umgebung vieler Gefässe und an der Hirnoberfläche, Gefässneubildungen durch Sprossung, erheblicher Schwund der Tangentialfasern und der supraradiären Fasern, fleckweiser Markfaserschwund, Erkrankung der Ganglienzellen am häufigsten in Form der sogen. chronischen Erkrankung, und endlich die bekannten Hinterstrangs- und Seitenstrangserkrankungen des Rückenmarks.

Wenn wir nun einen Vergleich der histopathologischen Bilder im Zentralnervensystem unserer syphilitischen Kaninchen mit denen bei der menschlichen zerebrospinalen Syphilis, d. h. nur mit den Formen, die wir als meningoenzephalomyelitische bezeichnet haben, wagen dürfen, so werden wir manche Aehnlichkeiten feststellen können. Wir werden aber zugleich auch bedenken müssen, dass während der relativ kurzen Krankheitsdauer der Syphilis bei den erkrankten Kaninchen noch keine so hochgradigen Veränderungen, wie wir sie häufig bei der menschlichen zerebrospinalen Syphilis vorfinden, entstehen können. Wir werden also schon von vornherein zunächst nur Anfangsstadien erwarten dürfen. Die Rückenmarksveränderungen bei den syphilitischen Kaninchen bestehen in duralen Gefässcheideninfiltraten, ferner in mehr diffusen meningitischen und perineuritischen Zellinfiltraten mit einzelnen Riesenzellen. Die infiltrierenden Zellen bestehen aus Plasmazellen und Lymphozyten. Einzelne Gefässcheideninfiltrate finden wir auch in den Spinalganglienzellengruppen. Im Gehirn finden sich Infiltrate der Lymphscheiden von Hirnrindengefässen mit Plasmazellen und Lymphozyten an umschriebenen

Stellen und im Anschluss hieran über diesen Partien besonders akzentuierte meningitische Infiltrationen. Bemerkenswert ist, dass die Veränderungen keine diffusen waren: sowohl in den Meningen, als auch in den Hirnrindengefäßen war die Infiltration nur eine zirkumskripte und gewöhnlich schon bei oberflächlicher Betrachtung daran erkennbar, dass an diesen Stellen die Meningen über das gewöhnliche Niveau um ein wenig hervortraten. Wir werden diese zirkumskripten meningoenzephalitischen Stellen wohl als Anfänge einer allgemeinen diffusen Meningoenzephalitis betrachten dürfen und damit diese Prozesse der menschlichen syphilitischen Meningoenzephalitis an die Seite stellen dürfen. Auch Wucherungen der Gefäßwandelemente, d. h. der Adventitialzellen mit relativ grossem und stark basophilem Zelleib fanden sich, wenn auch selten, an solchen Stellen, nirgends aber Bilder, die auf einen schweren endarteriitischen Prozess hinwiesen. Die Schädigung der nervösen Elemente war geringfügig, die Reaktion der Neuroglia fehlte fast völlig. Eine Neigung der zelligen Infiltrate, die adventitiellen oder meningitischen Räume zu durchbrechen und in das eigentlich nervöse Gewebe einzudringen, fand sich nicht. Wir müssen eben bei Erörterung aller dieser von der menschlichen Meningoenzephalitis her bekannten und bei der Kaninchensyphilis noch fehlenden Momente immer wieder bedenken, dass es sich bei den Krankheitsvorgängen im Zentralnervensystem der Kaninchen um Anfangsstadien handelt, deren Kenntnis wir fast ausschliesslich durch getötete und nicht durch spontan gestorbene Tiere erlangt haben. Wohl die Mehrzahl, wenn nicht sämtliche, krankhaften Befunde am menschlichen Zentralnervensystem stammen dagegen von Individuen, die infolge ihrer nervösen Erkrankung gestorben sind. Wenn wir uns an die oben mitgeteilte Äusserung Alzheimer's erinnern, der bei früher Syphilitischen nicht selten erhebliche Anhäufungen von Lymphozyten und selbst Plasmazellen in den Meningen fand ohne alle Erscheinungen von Seiten des Zentralnervensystems, so wird man doch eher geneigt sein, unsere Kaninchenbefunde als beginnende oder, was weniger wahrscheinlich ist, als rudimentäre spezifisch syphilitische Entzündungen des Zentralnervensystems aufzufassen.

Wir werden also die auf Seite 69 aufgestellten Kriterien für die Spezifität unserer Befunde noch um einen weiteren wichtigen Punkt vermehren dürfen: Es wäre dies der vierte.

Das histopathologische Bild der an den syphilitischen Kaninchen festgestellten Rückenmarks- und Gehirnveränderungen hat unverkennbare Aehnlichkeit mit den beim Menschen als meningoenzephalomyelitisch beschriebenen syphilitischen Prozessen.

Die krankhaften Veränderungen am Zentralnervensystem der syphilitischen Kaninchen finden sich nun nicht bei allen von uns untersuchten syphilitischen Tieren. Ein bestimmter Bruchteil der Tiere weist keinerlei krankhaften Befund auf. Es wird deshalb auch nötig sein, danach zu forschen, ob die Tiere mit krankhaft verändertem Zentralnervensystem sich schon zu Lebzeiten in irgend einer Beziehung anders verhielten, als die Kaninchen ohne krankhafte Veränderungen des Zentralnervensystems. Vielleicht wird die Bedeutung der krankhaften Gewebeprozesse im Zentralnervensystem der syphilitischen Kaninchen auch nach der Richtung hin sich geltend machen, dass es gelingt, durch die histopathologische Untersuchung solche Tiere als in hohem Grade disponiert zur Erkrankung des Zentralnervensystems nachzuweisen, die auf eine besondere Verimpfungsart oder mit besonderem Impfmateriel infiziert worden waren oder die in ihrem Krankheitsverlauf Besonderheiten aufzuweisen hatten. Auch bei bestimmten Kaninchenrassen könnten leichter wie bei anderen nach der syphilitischen Infektion syphilitische Erkrankungen des Zentralnervensystems entstehen. Alle diese Fragen lassen sich an dem verhältnismässig kleinen Material, das mir bis jetzt zur Verfügung stand, noch nicht lösen. Immerhin ist einiges doch jetzt schon hervorhebenswert:

1. Eine besondere neurotrope Varietät eines Spirochätenstammes scheint nicht vorzuliegen. Die von uns erhobenen Befunde am Zentralnervensystem der syphilitischen Kaninchen rührten von verschiedenen Spirochätenstämmen her, sowohl von solchen, die unmittelbar vom Menschen auf das zentralnervös erkrankte Tier übertragen worden waren, als auch von solchen, die zahlreiche Kaninchenpassagen durchgemacht hatten. Auch ist bezeichnend, dass Tiere, die am gleichen Tage mit dem gleichen Impfmateriel und auf die gleiche Impfmateriel infiziert worden waren, hinsichtlich der Erkrankung des Zentralnervensystems sich durchaus verschieden verhielten, die einen wiesen ziemlich intensive krankhafte Befunde auf, die anderen nur mässigen oder gar keinen pathologischen Befund.
2. Das Medium, in dem die Spirochätenstämme sich befanden, als sie zur Impfung verwandt wurden (menschliches Blut, Hodenemulsion und dergl.) scheint keinen Einfluss auf die Ausbildung der krankhaften Veränderungen zu haben. Immerhin ist zu einer endgültigen Entscheidung noch eine grössere Zahl von Beobachtungen nötig.
3. Die Impfmateriel, ob die intratestikuläre, die intravenöse oder die intrakardiale, hat anscheinend einen gewissen Einfluss, insofern

als von den drei intravenös geimpften Tieren zwei hochgradige krankhafte Befunde im Rückenmark aufwiesen (Kaninchen 10 und Kaninchen 1090), während von den 21 intratestikular geimpften Tieren nur bei dreien pathologische Veränderungen im Zentralnervensystem vorhanden waren. Jedoch ist hier gleich zu erwähnen, dass die intravenöse Impfung nur mittelbar zur Hervorrufung der krankhaften Veränderungen im Zentralnervensystem beizutragen scheint, insofern bei der intravenösen Impfung sich leichter eine Allgemeinsyphilis ausbilden kann. Es zeigt sich nämlich, dass

4. von den sogenannten allgemeinsyphilitischen Tieren ein verhältnismässig grosser Teil krankhafte Erscheinungen im Zentralnervensystem darbot. Unter allgemeinsyphilitischen Tieren sind hier solche mit generalisierten Erscheinungen verstanden, mit Keratitiden, ausgebreiteten papuloulzerösen und ulzerokrustösen Effloreszenzen im Gesicht, an den Ohrwurzeln und an den Aussenseiten der Vorder- und Hinterbeine, circinäre Syphilide auf dem Rücken, seltener mit knötchenartigen Verdickungen an den Lidrändern oder papulösen Syphiliden an der Scheide und am After, häufiger mit Tumoren am Schwanz und paronychieähnlichen Erkrankungen verschiedener Zehen. 6 von im ganzen 8 allgemeinsyphilitischen Tieren boten auch krankhafte Befunde im Zentralnervensystem (Kaninchen 10, 323, 563 und 1090, das von Dr. Hügel überwiesene Kaninchen und ein Berliner Tier). Bei einem der beiden restierenden allgemeinsyphilitischen Tieren ohne krankhafte Veränderungen im Zentralnervensystem stand uns nicht das gesamte Material zur Verfügung, es konnte nur ein kleiner Teil des Rückenmarks und die eine Grosshirnhälfte dieses Tieres untersucht werden (Kaninchen 1088).
5. Von den nicht allgemein-, sondern nur hodensyphilitischen Tieren konnte nur bei einem (Kaninchen 848) ein krankhafter Befund nachgewiesen werden, und auch hier ergab sich nur im Gehirn allein, nicht auch im Rückenmark ein pathologischer Prozess, während bei den anderen Tieren entweder nur im Rückenmark allein, oder im Rückenmark und im Gehirn, nie im Gehirn allein, eine histopathologische Veränderung nachweisbar war. Ob dieses eigenartige Verhalten damit zusammenhängt, dass dieses Tier ein Albino war, wage ich nicht zu entscheiden.

Auf Grund der histologischen Untersuchung bei Kaninchen 848 müssen wir aber doch wohl annehmen, dass schon dann Veränderungen im Zentralnervensystem und vielleicht auch in anderen inneren Organen der syphilitischen Tiere vor sich gehen, wenn die syphilitische Erkrankung anscheinend noch auf einen primären Herd beschränkt ist. Damit stimmen auch die Untersuchungen von Uhlenhuth und Mulzer überein: Die mit dem Leber-, Milz-, Knochenmarkbrei eines lokal an beiden Hoden syphilitisch erkrankten Kaninchens, sowie mit Blut solcher lokalsyphilitischer Tiere intratestikular geimpften Kaninchen wiesen nach der üblichen Inkubationszeit typische Orchitis und Periorchitis syphilitica auf.

Bezüglich der Erkrankung des albinotischen Tieres ist noch zu bemerken, dass Albinos überhaupt sehr empfänglich für das syphilitische Virus sein sollen (Finkelstein).

6. Ob eine kürzere oder längere Dauer der syphilitischen Erkrankung bei den Kaninchen einen Einfluss auf die Entstehung der histopathologischen Veränderungen am Zentralnervensystem hat, konnte mit Sicherheit bis jetzt nicht entschieden werden, es scheint vielmehr eher, als ob die zeitlichen Unterschiede keinen wesentlichen Einfluss haben.

Wir wenden uns nunmehr der wichtigsten Frage zu, nämlich der, was unsere histopathologischen Befunde am Zentralnervensystem der syphilitischen Kaninchen für die Pathogenese der metasymphilitischen Prozesse des Menschen bedeuten können.

Wir werden uns auch hierbei zunächst über die vielen Schwierigkeiten klar werden müssen, die schon von vorneherein bei der Inangriffnahme eines solchen Problems bestehen. Abgesehen von der äussersten Vorsicht, die bei dem Vergleich pathologischer Prozesse am Kaninchen mit solchen am Menschen nötig ist, muss für die Erforschung dieser schwierigen Frage ein grösseres und vor allem auch ein in gewisser Beziehung anderes Material verlangt werden. Die bis jetzt untersuchten Kaninchen sind ja relativ früh nach der syphilitischen Infektion getötet worden, oder sie starben einige Monate nach der syphilitischen Einimpfung; für die Entstehung paralytischer Gewebsveränderungen ist wohl die Zeit des Bestehens der syphilitischen Erkrankung viel zu kurz.

Ob allein auf Grund der syphilitischen Infektion, wenn vielleicht auch nur bei bestimmten Kaninchenrassen, metasymphilitische Erkrankungen werden entstehen können oder ob noch andere, nicht syphilitische Schädigungen bei der Entstehung der Metasyphilis mitwirken

müssen, ist eine Fragestellung, deren Lösung noch vollkommen der Zukunft überlassen bleibt.

Wieviel wir bis jetzt auf Grund unserer Untersuchungen annehmen dürfen, soll im Folgenden berichtet werden:

Die krankhaften Veränderungen der Hüllen des Rückenmarks bei unseren syphilitischen Kaninchen fanden sich vorzugsweise in den vom Gehirn entfernter liegenden Partien, im lumbalen und sakralen Teil des Duralsackes. Worauf dies beruht, ist nicht leicht zu sagen. Auf zwei Punkte, die vielleicht zur Erklärung dienen können, muss hier hingewiesen werden. Beim Kaninchen ist die Versorgung der mehr kaudal gelegenen Rückenmarksgebiete und ihrer Hüllen mit venösen Gefässen, soviel wir sehen konnten, eine viel bessere, als die der mehr zentral gelegenen Stellen. Wir haben oben schon darauf hingewiesen, dass das lockere Fettgewebe, das zwischen dem Periost des Wirbelkanals und der eigentlichen *Dura mater spinalis* liegt, im Bereich des Sakralkanals und von da nach abwärts am mächtigsten ist. In dieses lockere Fettgewebe sind zahlreiche Venenplexus eingebettet. Beim Menschen werden hier vier längsverlaufende Venenplexus, die durch zahlreiche Anastomosen miteinander verbunden sind, unterschieden (*Plexus venosi vertebrales interni anteriores* und *posteriores*). Auch abgesehen vom periduralen Fettgewebe, finden sich in den kaudalen Partien der duralen Hüllen und der interduralen Septen zahlreiche Venen, die gewöhnlich stark mit Blut gefüllt sind. Lymphgefässe sind anscheinend nicht vorhanden. Wir müssen dieser reichen venösen Versorgung eine besondere Bedeutung zusprechen. Vielleicht liegt ihr eigentlicher Wert darin, dass die adventitiellen Lymphräume entsprechend dem Reichtum an Gefässen ebenfalls zahlreicher sind, und so der ganze Lymphstrom mächtiger wird und damit die an ihn gebundenen Stoffwechselprozesse eine Steigerung erfahren. Natürlich kommt der Reichtum an venösen Gefässen auf Grund der hierfür besonders günstigen Gewebsverhältnisse zustande, d. h. infolge der Kleinheit der eigentlichen Rückenmarkssubstanz und der Grösse des Wirbelkanals. Es ist auch Folgendes denkbar: Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Venen ist eine langsame. Der Reiz irgendwelcher krankhafter Stoffe auf die Gefässwand und deren Umgebung, besonders auch auf die adventitiellen Lymphräume, ist ein länger dauernder und vielleicht auch sonst wirksamerer. Es kann infolgedessen hier leichter zur Reaktion gegenüber der Schädlichkeit kommen; wir verstehen dann die Ansammlung entzündlicher Infiltrationszellen in den adventitiellen Lymphscheiden. Ob in der Tat diese anatomischen Verhältnisse Anlass zur Ansiedelung der krankhaften Prozesse gerade in den kaudalen Gebieten des Duralsackes geben, ist bis jetzt noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Vielleicht könnte auch noch ein anderes Moment die Bevorzugung der kaudalen Teile des Duralsackes durch den krankhaften Prozess bewirken. Die Manifestationen der Allgemeinsyphilis an unseren Kaninchen, wie sie sich nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und Mulzer darstellten, finden sich gern an extrem-peripher gelegenen Teilen, an den Ohren, an der Nase, am Schwanz, an den Endgliedern verschiedener Zehen, die kolbige Auftreibungen aufweisen, und an den Nagelbetten. Worauf dies beruht, wissen wir nicht. In ganz ähnlicher Weise könnten aber auch in den am meisten peripher gelegenen Gebieten des Zentralnervensystems sich zuerst krankhafte Prozesse ansiedeln, die dann von hier aus erst allmählich sich dem übrigen Zentralnervensystem mitteilen.

Der Grund, warum ich hier ausführlicher die eigenartigen Lokalisationen der krankhaften Prozesse im Zentralnervensystem des Kaninchens darlege, ist folgender: Nach Untersuchungen, die ich, angeregt durch diese besonderen lokalisatorischen Verhältnisse der zelligen Infiltrationen im Rückenmark der syphilitischen Kaninchen bei menschlicher Paralyse und Tabes (4 Paralysen und 2 Tabesfälle), unternommen habe, finden sich auch bei diesen beiden metasyphilitischen Prozessen in den am meisten kaudal gelegenen Partien des Rückenmarks gern schwerere Veränderungen, die hier hochgradiger wie in den höheren Gebieten des Rückenmarks sind. Die Plasmazellen — und besonders auch die Lymphozyteninfiltrationen im Konus- und Epikonusgebiet, im sakralen und lumbalen Teil des Duralsackes — sind sehr zahlreich und verhältnismässig viel mächtiger wie im Dorsal- und Zervikalmark. Eine ziemlich intensive Meningitis der weichen Hüllen, aber auch der duralen Einscheidungen mit den gleichen Infiltrationszellen wie in den Gefässinfiltraten ist kein seltener Befund. In ganz analoger Weise, wie die von mir bei den syphilitischen Kaninchen gefundenen und auf Taf. I, Fig. 3 abgebildeten Gefässinfiltrate in den Spinalganglienzellengruppen, die noch innerhalb des Wirbelkanals liegen, liessen sich auch in den Tabes- und Paralysefällen verhältnismässig starke Gefässinfiltrate, z. B. im Konusgebiet, nachweisen. Auch die Spinalganglienzellen selbst zeigten Veränderungen, allerdings in anderer Weise, wie die am Kaninchen gefundenen. Die Zellen waren in ihrer Form gut erhalten, nicht so gezackt und buchtig wie die des Kaninchens, dagegen waren in ihnen dunkelgefärbte Pigmentstoffe (von derselben Tinktion wie diejenigen der unverhältnismässig zahlreichen Chromatophoren) vorhanden, die exzentrisch lagen und gewöhnlich eine grosse Partie der Zellen einnahmen, in ihrer Form etwa halbmond- bis sichelförmige Gebilde, die häufig bis an den Rand der Zellen heranreichten und keinen Zytoplasmasaum mehr

zum Vorschein kommen liessen. Es übersteigt dieser Pigmentgehalt der Spinalganglienzellen ganz beträchtlich den an normalen menschlichen Kontrollpräparaten festgestellten. Bezüglich der Tabes hat Wollenberg auf diese Verhältnisse aufmerksam gemacht.

Ich darf hier nicht ausführlich auf die Pathogenese der metasyphilitischen Rückenmarkserkrankungen, der Hinterstrangserkrankung bei der Tabes dorsalis und der Hinterstrangs- oder bzw. und Seitenstrangserkrankung bei der progressiven Paralyse eingehen, dagegen mag mir der Hinweis darauf gestattet sein, dass bis jetzt alle lokalisatorischen Theorien der Tabesgenese unbefriedigend sind:

Die funikuläre, die die Entstehung der Tabes in die Hinterstränge verlegt, ebenso wie die ganglionäre, die die Spinalganglien als primär erkrankt ansieht, oder wie die periphere, die den ersten Angriffspunkt der Schädigungen in die peripheren Nerven verlegt oder wie die meningale, die die Meningen als ersten Krankheitsherd betrachtet oder endlich auch wie die radikuläre, die die hinteren Wurzeln als primäre Läsionsstelle in Anspruch nimmt. Alle diese Theorien sind deshalb so unbefriedigend, weil nachgewiesen werden kann, dass schon in Anfangsstadien der Erkrankung da Veränderungen vorhanden sind, wo nach der jeweiligen pathogenetischen Anschauung eben noch keine krankhaften Veränderungen vorhanden sein dürfen. Den lokalisatorischen, pathogenetischen Erklärungsversuchen stehen rein histopathologische Forschungen gegenüber, die sich mit der Auffindung einheitlicher, über das ganze Zentralnervensystem oder nur stellenweise verbreiteter Gewebsveränderungen befassen. Diese Forschungsrichtung hat uns den äusserst wertvollen und wichtigen Nachweis gebracht, dass im ganzen Zentralnervensystem des Metasyphilitikers, des Tabikers sowohl wie des Paralytikers entzündliche Prozesse bestimmter Art neben charakteristischen degenerativen Veränderungen vorkommen. Allerdings hat dieser Nachweis auch neue Schwierigkeiten geschaffen. Das histopathologische Grundproblem der Metasyphilis des Zentralnervensystems besteht nunmehr in der eigenartigen Erscheinung des Nebeneinandervorkommens von entzündlich-vaskulären Prozessen auf der einen und degenerativ-parenchymatösen auf der anderen Seite. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen beiden verschiedenen Erkrankungstypen des Gewebes ist nach allem, was wir heute wissen, abzulehnen. Beide Gewebeprozesse gehen selbständig und unabhängig voneinander vor sich. So hat auch der Ausdruck „Metasyphilis“ vom histopathologischen Standpunkt aus noch eine gewisse Berechtigung, weil wir bei der eigentlichen Syphilis degenerative Veränderungen des Nervengewebes nur in Abhängigkeit von entzündlichen kennen. Lässt sich aber einmal der Nachweis

führen, dass ähnliche oder gleiche Veränderungen, wie sie bei der menschlichen Paralyse oder bei der Tabes vorliegen, in ihrer Gesamtheit auf experimentellem Wege durch Tierimpfung zu erzielen sind, dann wird auch der Begriff der Metasyphilis überhaupt nicht mehr verwendet werden dürfen.

Einerlei, wo der metasyphilitische Krankheitsprozess sich abspielt, ob in der Hirnrinde wie bei der progressiven Paralyse oder im Rückenmark wie bei Paralyse und Tabes, immer finden sich neben den entzündlichen Veränderungen am Gefässapparat degenerative Vorgänge am Nervengewebe. Auch im peripheren Nervensystem kommen bei diesen beiden Krankheiten, wie ich nachweisen konnte, wenn auch nicht in der gleichen Stärke, wie an der Hirnrinde oder im Rückenmark irritative Vorgänge am mesodermalen Gewebe und eigentliche Nervenfasererkrankungen vor.

Ein Kausalzusammenhang zwischen den beiden wesentlichsten histopathologischen Gewebeprozessen bei der Metasyphilis, den degenerativ-nervösen Vorgängen und den entzündlichen Veränderungen besteht anscheinend nicht. Es ist das Verdienst Alzheimer's, diese Frage durch einwandfreie Beweisführung beantwortet zu haben. Neuerdings sind auch noch bezüglich der progressiven Paralyse weitere Kenntnisse erlangt worden, die unbedingt für die Richtigkeit der Alzheimer'schen Anschauung sprechen. Ich erinnere hier an Spielmeyer's Untersuchungen eines Falles von progressiver Paralyse im Anfangsstadium, die sich zu einer länger bestehenden Tabes hinzugesellt hatte. Grosse Teile der Hirnrinde waren in diesem Fall überhaupt frei von deutlichen krankhaften Veränderungen. In anderen erkrankten Gebieten fanden sich entzündliche Gefässvorgänge und degenerative nervöse Prozesse in einer für progressive Paralyse durchaus charakteristischen Weise. Wieder in anderen Gebieten fehlten die Infiltrationen mit Plasmazellen ganz oder sie waren nur äusserst spärlich, wobei sich aber in diesen Gebieten deutliche Untergangerscheinungen an der funktionstragenden Nervensubstanz der Rinde nachweisen liessen, die doch wohl primär entstanden sein müssen. Als weitere wichtige Stützen der Alzheimer'schen Ansicht sind zu erwähnen: das Missverhältnis zwischen geringen entzündlichen Erscheinungen und beträchtlicher Atrophie im Kleinhirn bei der progressiven Paralyse (Sträussler), ferner die ziemlich häufigen fleckförmigen Markausfälle in der Rinde und im Markweiss bei der progressiven Paralyse (Borda, Fischer, Spielmeyer). Alzheimer selbst führt noch als Beweismaterial den ausserordentlich gleichmässigen Schwund der beiden Grosshirnhemisphären in den gewöhnlichen Fällen der progressiven Paralyse und die nicht von Gefässveränderungen ab-

hängigen herdförmigen Anordnungen des paralytischen Rindenschwundes bei der Lissauer'schen Paralyse an; er hebt aber hierbei ausdrücklich hervor, dass bei der Paralyse auch herdförmige Ausfälle ausnahmsweise beobachtet werden können, die sicher von Gefässveränderungen abzuleiten sind.

Entzündliche Gefässveränderungen finden sich in ähnlicher Weise wie bei der Paralyse auch bei der sogenannten Meningoenzephalitis syphilitica diffusa und in mehr herdförmiger zirkumskripter Anordnung in der Hirnrinde unserer syphilitischen Kaninchen. Dagegen fehlen bei der Meningoenzephalitis syphilitica und bei den Veränderungen der syphilitischen Kaninchen die selbständigen degenerativen Gewebsprozesse an der eigentlichen Nervensubstanz und die reaktiven Erscheinungen von Seiten der Glia (wenigstens des faserigen Anteils derselben), es fehlt also der Komplex von histopathologischen Veränderungen, der neben den entzündlichen für die Paralyse charakteristisch ist.

Ob bei der Syphilis der nicht nervösen Organe nur degenerative Parenchymveränderungen vorkommen können, ist weder bejahend noch verneinend entschieden. Ein endgültiges Urteil würde aber, auch wenn es verneinend ausfiele, unsere folgenden Ausführungen wenig berühren, stellt doch das Zentralnervensystem ein durchaus eigenartiges Organ dar, dessen histopathologische Reaktionen der gleichen Schädlichkeit gegenüber ganz anders verlaufen müssen, wie die der anderen Organe. Vor allem weise ich darauf hin, dass die Vulnerabilität gewisser nervöser Gebilde (Ganglienzellen) und die Proliferationskraft gewisser ektodermaler, nicht nervöser Gewebbestandteile eine sehr grosse ist, und dass, wie schon oben betont, die Trennung der parenchymatösen von den gefässführenden Gewebbestandteilen eine sehr gut und dicht ausgebildete ist.

Es ist uns auch am menschlichen Zentralnervensystem ein auf Syphilis zurückzuführender histopathologischer Prozess bekannt, der nicht als entzündlicher bezeichnet werden darf und der auch mit starken degenerativen Prozessen an der nervösen Substanz einhergeht. Solche Fälle gehören in das Gebiet der oben als Endarteriitis der kleinen und kleinsten Hirnrindengefässe beschriebenen Formen, bei denen die Meningen und auch die grossen Gefässe sich als vollkommen normal erweisen können. Bei dieser Art der Hirnsyphilis, der von Nissl so genannten, nicht entzündlichenluetischen Rinden- bzw. Gewebserkrankung, können sich Formen zeigen, in denen neben eigenartigen Veränderungen der Hirnrindengefässe, eine hochgradige Alteration der nervösen und gliösen Bestandteile des zentralen Nervengewebes herrscht. Dies ist nicht der einzige, wohl aber der wesentlichste Grund für Alz-

heimer, diese verhältnismässig seltenen Formen der Endarteriitis der kleinen Hirngefässe als aller Wahrscheinlichkeit nach zu den metasymphilitischen Prozessen gehörig zu bezeichnen, während die meningoenzephalitischen bzw. meningomyelitischen Krankheitsprozesse in engerer Beziehung zu dem Syphiliserreger stehen sollen. Die eben beschriebenen nicht entzündlichen Formen der Hirnsyphilis wegen der degenerativen Komponente als metasymphilitische zu bezeichnen und sie damit der Paralyse an eine Seite zu stellen, liegt eigentlich kein Grund vor, eher schon hätte man das Recht, den paralytischen Prozess als einen zwar eigenartigen und von den sogenannten spezifisch syphilitischen Prozessen unterscheidbaren, aber doch syphilitischen aufzufassen. Ich stehe nicht allein mit dieser Ansicht. Ganz neuerdings hat sich wieder Spielmeier sehr für die syphilitische Natur des paralytischen Prozesses ausgesprochen. Er weist darauf hin, dass auch die selbständigen Parenchymdegenerationen ebenso gut von der Syphilis verursacht sein können, wie die sogenannten spezifischen zelligen Infiltrationen, und er weist auf den Nissl'schen Ausspruch hin, wonach es wohl kein Zufall sei, „dass bei der Paralyse, in deren Aetiologie die Syphilis eine wesentliche Rolle spielt, neben den entzündlichen Vorgängen solche degenerativer Natur einherlaufen, und dass sich die Hirnlues in einem Teil der Fälle als entzündliche Form, bei anderen Fällen als nicht entzündlicher Prozess manifestiert“. Alles in allem lassen sich nach Spielmeier „keine zwingenden Beweise dafür finden, dass die Paralyse nur als eine Nachkrankheit der Syphilis und nicht mehr als eigenartiger syphilitischer Prozess aufgefasst werden müsste“.

Wir werden es als eine zukünftige Aufgabe bezeichnen müssen, im Zentralnervensystem der experimentell syphilitischen Kaninchen neben und unabhängig von den nachgewiesenen infiltrativen Veränderungen auch degenerativ parenchymatöse Prozesse hervorzurufen. Wenn dies ohne Zuhilfenahme anderer Hilfsmomente (z. B. Ueberanstrengung und dergleichen) gelingt, so wird die Beweisführung, dass es sich auch bei Tabes und Paralyse um eigentlich syphilitische Erkrankungen handelt, eine viel leichtere und geschlossener sein.

Schon oben (S. 72) haben wir darauf hingewiesen, dass die Einteilung der Syphilis des menschlichen Zentralnervensystems in drei Formen bis zu einem gewissen Grade den Tatsachen nicht entspricht. Das Vorkommen ganz reiner Formen, wie sie in den drei Typen, dem meningoenzephalitischen, dem gummösen und dem vaskulären mit seinen zwei Unterabteilungen aufgestellt sind, ist ja etwas Seltenes. Die histopathologisch als Mischformen zu bezeichnenden Fälle sind dagegen sehr häufig. Eine andere Art von Mischformen haben wir ebenfalls oben

schon besprochen. Gemeint sind diejenigen Fälle, bei denen neben der sogen. metasiphilitischen Veränderung des Zentralnervensystems im übrigen Körper oder sogar im Zentralnervensystem selbst krankhafte Prozesse vorhanden sind, die als spezifisch-syphilitisch aufgefasst werden müssen. So finden sich nicht allzuseiten in der Literatur Berichte über Fälle von typischer *Tabes dorsalis*, bei denen manifeste Erscheinungen von Syphilis auf der Haut oder in inneren Organen, z. B. Lebergummen, *Orchitis fibrosa*, Heller'sche Aortitis, Aortenaneurysmen und dergleichen vorkommen. Im Zentralnervensystem konnte relativ häufig eine typische syphilitische Spinalmeningitis kombiniert mit der *Tabes dorsalis* festgestellt werden. Ausserdem fanden sich Gummen im Grosshirn, Heubner'sche Endarteriitis obliterans (z. B. der *Art. spinal. anterior*), typische syphilitische Neuritis optica. Auch in der Pathologie der progressiven Paralyse mehren sich neuerdings die Fälle, in denen eine Kombination von spezifisch-syphilitischen Gewebsprozessen sogar im Grosshirn selbst mit der typischen paralytischen Gewebsveränderung nachgewiesen werden konnte. Hier hat vor allem Sträussler durch eine Reihe exakter Veröffentlichungen bahnbrechend gewirkt. Mit Einschluss seiner letzten Arbeit berichtet Sträussler über sechs Fälle von Kombination zerebraler, tertiär-gummöser Syphilis mit progressiver Paralyse bei im ganzen 170 untersuchten Paralytikergehirnen; es entspricht dies einer Prozentzahl von 3,7 pCt., während nach Heller nur bei 2 pCt. Syphilitischer überhaupt Gummen im Gehirn vorkommen. Bedenken wir noch, dass Sträussler an einem ziemlich grossen Paralytikermaterial in 13,5 pCt. aller Fälle eine Gefässerkrankung besonders am Kleinhirn nachweisen konnte, der die Charaktere einer syphilitischen Affektion zugesprochen werden mussten und dass nach Sträussler „das Vorkommen der Heubner'schen Erkrankung an den Gehirngefässen bei progressiver Paralyse keine Seltenheit ist“, so werden wir die Auffassung von der ziemlich häufigen Kombination spezifisch-syphilitischer mit paralytischen Gewebsprozessen im Zentralnervensystem uns zu eigen machen müssen. Nebenbei sei erwähnt, dass Sträussler sein Paralytikergehirnmateriale auch auf enzephalomalazische Prozesse hin untersucht hat, da ja Gefässerkrankungen bei Paralyse und Syphilis nichts Seltenes darstellen. Unter den 170 Fällen von progressiver Paralyse fanden sich im ganzen 4 mit Enzephalomalazien kombiniert; ein Fall wies ausserdem auch miliare Gummen auf, er ist unter den kombinierten tertiär-syphilitischen und paralytischen Fällen schon mitberechnet. Direkte Beziehungen der Erweichungsprozesse zu den syphilitisch erkrankten Gefässen konnten in drei Fällen nachgewiesen werden. Als Beobachter von Kombinationen tertiär-syphilitischer Prozesse des Gehirns mit paralytischen sind nach

Sträussler aus älterer Zeit Zambaco, Westphal, Ludwig Meyer, Binswanger, aus neuerer Zeit Rentsch, Tissot, Doubrebente, Marchand und Olivier, Hübner zu nennen. 1911 berichtet Landsbergen über einen Fall von progressiver Paralyse, der mit miliaren perivaskulären Gummen in Hirnrinde und Stammganglien kombiniert war. Andere mit Paralyse kombinierte Formen nicht typisch tertiär-syphilitischer Art bringen Witte und Giljarowsky bei. Witte fand bei seinem Paralysefall eine Vermehrung und Vergrößerung der Gefäßwandzellen. An einer bestimmten Herdstelle fand sich eine hyaline Entartung der Gefäße, mit brüchiger Muskularis und Imprägnation mit krümeligen, amorphen Massen. In dem Giljarowsky'schen Fall fand sich neben den typisch paralytischen Veränderungen eine ausgedehnte Verwachsung der Windungen miteinander, Herde einer Rarefaktion des Gewebes um die Gefäße, Verdickung der Wände einzelner kleiner Arterien und eine massenhafte Infiltration, stellenweise in Form umschriebener Knötchen. Giljarowsky erklärt alle diese Veränderungen als durch Syphilis bedingt. Interessant ist auch die Mitteilung Sträussler's über einen Fall von Paralyse mit tertiär-syphilitischer Gewebskrankung auf kongenital-syphilitischer Basis, dem bis jetzt nur ein ähnlicher von Kaplan und Mayer beschriebener Fall von juveniler Paralyse, bei dem kleine Gummen in den Meningen sich fanden und ein anderer Fall von v. Rad zur Seite steht.

Kombinationen zwischen rein metasyphilitischen Erkrankungen und solchen tertiär-syphilitischer Natur kommen im Zentralnervensystem also gar nicht so selten vor. Wie haben wir diese Erscheinungen aufzufassen? Doch wohl nicht als zufällige Kombinationen. Wir haben in dem gleichen Gewebe einerseits die paralytischen Erkrankungsprozesse, andererseits die typisch tertiär-syphilitischen, wir führen beide Erkrankungstypen auf die Syphilis zurück. Sollten also diese beiden Gewebsveränderungen nebeneinander hergehen ohne irgend eine Beziehung zueinander? Der paralytische und tabische Gewebsprozess ist gewiss anatomisch betrachtet ein anderer wie der spezifisch-syphilitische, damit ist aber noch nicht bewiesen, dass die beiden histopathologischen Erkrankungstypen nichts miteinander zu tun haben.

Dass beide Prozesse, der spezifisch-syphilitische und der metasyphilitische, in Beziehung zueinander stehen, darauf weisen auch gewisse anatomische Erfahrungen hin. So macht sich in dem letzten von Sträussler beschriebenen Fall, der auch Gummen in der Marksubstanz aufzuweisen hatte, ebenso wie in den früher beschriebenen Fällen der Einfluss der Gummen auf die Hirnsubstanz in einer stärkeren Betonung des paralytischen Prozesses an dieser Stelle geltend. Auch in dem

Landsbergen'schen Fall war diese Beziehung deutlich nachweisbar. In dem Giljarowsky'schen Fall schien die rechte Hemisphäre, wo echt syphilitische Veränderungen sich fanden, stärker von den paralytischen Veränderungen betroffen zu sein. Nach Giljarowsky's Erklärung soll die Gehirnsyphilis, wenn sie dieselben Gebiete ergreife, welche auch durch paralytische Veränderungen geschädigt werden, als eine frühere Erkrankung sozusagen den Boden vorbereiten, auf dem eine Paralyse sich entwickle. Ob diese Erklärung zutrifft, erscheint mir fraglich, jedenfalls aber weist die Erscheinung der stärkeren Akzentuierung des paralytischen Krankheitsprozesses in der Nähe spezifisch-syphilitischer Veränderungen auf einen Kausalzusammenhang hin, der zwischen den beiden morphologischen Erkrankungstypen besteht.

Auf die Frage, ob es eine diffuse zerebrale Syphilis und eine syphilitische Pseudoparalyse gibt, oder ob es sich bei diesen beiden Krankheitsbildern in der Mehrzahl der Fälle um echte Paralysen handelt, brauchen wir hier nicht einzugehen, da wir schon früher die als syphilitisch aufzufassenden Formen menschlicher Gehirnerkrankung genau besprochen und voneinander abgegrenzt haben. Der Ausdruck syphilitische Pseudoparalyse ist heute wohl nur mehr eine Bezeichnung für einen syphilitischen Symptomenkomplex, dessen Einordnung in das Gebiet der Syphilis oder der Metasyphilis die grössten Schwierigkeiten macht und wo gewöhnlich der pathologische Anatom das letzte und entscheidende Wort zu sprechen hat.

Auch die Probleme, die mit der Erscheinung der sogen. stationären Paralyse und der Lissauer'schen Paralyse gegeben sind, berühren uns hier nicht.

Die ausführlicher besprochenen Kombinationsfälle von Paralyse und tertiär-syphilitischer Erkrankung sind ein erneuter Hinweis darauf, dass die Metasyphilis nicht als eine Nachkrankheit der Syphilis, als Parasyphilis oder postsyphilitische Erkrankung aufzufassen ist, sondern dass sie einen, wenn auch eigenartigen, so doch sicher syphilitischen Erkrankungsprozess darstellt.

Auch gewisse Merkmale, die wir am Zentralnervensystem unserer syphilitischen Kaninchen erheben konnten, besitzen mehr Aehnlichkeit mit bestimmten, bei der Metasyphilis vorkommenden histopathologischen Einzelheiten, als mit solchen, wie sie für die spezifisch-syphilitischen Prozesse charakteristisch sind. Es ist dies ein Beweis dafür, dass syphilitische Gewebeprozesse in manchen Einzelheiten durchaus das Bild von solchen Gewebsveränderungen annehmen, wie sie bei der Metasyphilis des Menschen bekannt und für diese charakteristisch sind, und dass andererseits eine sichere Entscheidung zwischen metasyphilitischen und syphilitischen Gewebeprozessen in den Einzelheiten oft nicht möglich ist.

Diese mehr mit paralytischen histopathologischen Einzelheiten ähnlichen Gewebsveränderungen der syphilitischen Kaninchen sind folgende:

1. Die Gefässinfiltrate halten die adventitielle Grenze ein. Wir sehen, dass nirgends in den Hirnrindenherden die Plasmazellen oder die anderen Infiltrationszellen den adventitiellen Raum überschreiten und in das benachbarte Hirngewebe vordringen.
2. Die Kapillaren sehen ganz ähnlich denen aus, wie wir sie bei der progressiven Paralyse in der Hirnrinde finden. Einzelne Kapillarenwandungen sind im Querschnitt wie mit Plasmazellen austapeziert, bei anderen im Längsverlauf getroffenen finden sich allerdings nur 2—3 Plasmazellen in der Gefässwand während eines längeren Verlaufs. (Die Infiltration der Kapillaren mit Plasmazellen ist im Gegensatz zu der Paralyse auch nur auf umschriebene Hirnrindenstellen beschränkt.)
3. Die Art der infiltrierenden Zellen ist die gleiche wie bei der Paralyse. Bei Kaninchen 563, wo dies für gewisse Partien des Zentralnervensystems nicht zutrifft, während bei allen anderen Tieren die Infiltration mit den für Paralyse typischen Infiltrationszellen sich findet, handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Mischinfektion. Dagegen ist bei Kaninchen 848 die Art der infiltrierenden Zellen durchaus die gleiche wie bei der Paralyse. Plasmazellen von äusserst charakteristischem Aussehen und Lymphozyten, an den grösseren Gefässen mehr Lymphozyten und weniger Plasmazellen, an einigen kleineren Venen und an den Kapillaren ausschliesslich Plasmazellen, sind die infiltrierenden Zellen.
4. Bemerkenswert ist auch die eigenartige Lokalisation der zirkumskripten Infiltrationszonen; nicht in den basalen Hirnteilen, sondern in der Hirnrinde fanden sich die Infiltrationsherde, die Marksubstanz war unbeteiligt. Dass auch die lumbalen und kaudalen Partien des Rückenmarks stärker am Entzündungsprozess beteiligt sind, ist wie oben schon angeführt eine weitere Analogie zu dem paralytischen und tabischen Prozess.
5. Gummen und ausgesprochene endarteriitische Erkrankungen fehlten.

Natürlich sind alle die eben aufgestellten Aehnlichkeiten nur Einzelheiten, die genau so auch bei der Paralyse vorkommen. Dagegen ist hier wohl zu bemerken, dass das histologische Gesamtbild, wie wir es bei der progressiven Paralyse finden und wie wir es oben zwecks Ab-

grenzung dieser Krankheit gegenüber der Meningoenzephalitis syphilitica kurz beschrieben haben, sich im Gehirn der syphilitischen Kaninchen nicht findet. Das durften wir aber auch nicht erwarten, denn die Dauer der syphilitischen Erkrankung bei den Kaninchen ist noch eine viel zu kurze, um so schwere chronische Veränderungen hervorzurufen, und dann ist überhaupt auch noch gar nicht sicher, ob das Kaninchen, wenn ich mich so ausdrücken darf, paralysefähig ist, d. h. ob es überhaupt eine Krankheit vom anatomischen Charakter der Paralyse bekommen kann. Jedoch werden wir die vorhin beschriebenen histologischen Details, die gewissen Gewebsveränderungen bei der progressiven Paralyse ähnlich sind, als einen Hinweis darauf betrachten dürfen, dass es vielleicht einmal gelingen wird, histopathologische Gesamtveränderungen des Gehirns zu erzielen, die identisch mit denen bei der menschlichen Paralyse sind.

Aehnlichkeiten mit den degenerativen Prozessen im Rückenmark, wie sie sich bei der Tabes dorsalis und der progressiven Paralyse finden, konnten wir bei unseren syphilitischen Kaninchen nicht nachweisen, es muss hier auch wieder an das schon vorhin angeführte Moment der relativ kurzen Dauer der Kaninchensyphilis erinnert werden. Dagegen konnten wir interstitielle entzündliche Prozesse in den Spinalganglienzellengruppen mit infiltrativem Charakter und auch sonst in den bindegewebigen Hüllen nachweisen. Es lässt sich vorläufig nicht absehen, wie sich das Verhältnis dieser entzündlich-vaskulären Prozesse zu degenerativen Veränderungen an der eigentlichen Nervensubstanz gestaltet hätte, wenn die Tiere noch weiter am Leben geblieben wären. Ob Fasersystemdegeneration aus solchen entzündlichen Veränderungen entstehen können, muss die Zukunft lehren.

Wir sind am Schluss unserer Ausführungen angelangt. Wenn auch die Veränderungen im Zentralnervensystem der syphilitischen Kaninchen noch hinsichtlich ihrer Ausdehnung über das ganze Nervensystem als ziemlich geringfügig bezeichnet werden müssen, so ist die Art und Weise des krankhaften Prozesses doch auf alle Fälle äusserst wichtig. Es ist von grossem Wert gewesen, die histopathologische Eigenart dieser Veränderungen festzustellen, ihre Analogien mit anderen histopathologischen Prozessen am menschlichen syphilitischen und metasymphilitischen Zentralnervensystem und an den nicht nervösen Organen des syphilitischen Kaninchens sonst nachzuweisen. Eine Erklärung für die Gesamtheit der metasymphilitischen Gewebsprozesse des Menschen haben wir aus unseren Kaninchenbefunden noch nicht gewinnen können. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, dass mit Hilfe der experimentellen Impfsyphilis der Kaninchen die histopathologischen Probleme der mensch-

lichen Syphilis und Metasyphilis ihrer Lösung nähergebracht werden können, und dafür geben auch die von mir am Zentralnervensystem syphilitischer Kaninchen nachgewiesenen Veränderungen einige Anhaltspunkte.

Vor allem werden hierzu auch noch Aenderungen in der Methodik der experimentellen Forschung zu Hilfe genommen werden müssen. Es wird vielleicht nötig sein, die syphilitischen Kaninchen in irgend einer Weise noch besonders zu beeinflussen — ich denke hier speziell an die Edinger'sche Aufbrauchtheorie — vor allem aber wird auch eine Einimpfung syphilitischen Materials direkt in das Gehirn und Rückenmark von Kaninchen unternommen werden müssen. Endlich wird auch das Studium der Gewebsprozesse der Zentralnervensystems unserer syphilitischen Kaninchen mit Hilfe von vitalen Färbemethoden (Trypanblau, Isaminblau usw.) in Angriff genommen werden müssen. Nach allen diesen Richtungen hin sind schon Versuche, zum Teil in Gemeinschaft mit Uhlenhuth und Mulzer, im Gang, über die jedoch ein abschliessendes Urteil hier sich noch nicht ermöglichen lässt.

Literaturverzeichnis.

- Achúcarro, N., Darstellung von neugebildeten Fasern des Gefässbindegewebes in der Hirnrinde eines Falles von progressiver Paralyse; durch eine neue Tannin-Silbermethode. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1911. Bd. 7. S. 375 ff.
- Adrian, Ueber das gleichzeitige Vorkommen von manifester Syphilis und Tabes. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 55. S. 327 ff.
- Altmann und G. L. Dreyfuss, Salvarsan und Liquor cerebrospinalis bei Frühsyphilis, nebst ergänzenden Liquoruntersuchungen in der Latenzzeit. Münchener med. Wochenschr. 60. 1913. S. 464 ff.
- Alzheimer, A., Ergebnisse auf dem Gebiete der pathologischen Histologie der Geistesstörungen. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. Referatenteil. 1912. Bd. 5. S. 753 ff.
- Alzheimer, A., Ueber atypische Paralyzen. Sitzungsbericht. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 1902. Bd. 59. S. 170 ff.
- Alzheimer, A., Ein Fall vonluetischer Meningomyelitis und Enzephalitis. Archiv f. Psych. 1897. Bd. 29.
- Alzheimer, A., Die syphilitischen Geistesstörungen. Jahresvers. des Vereins bayrischer Psychiater. 1909. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 1909. Bd. 66, S. 920 ff. S. auch die Diskussionsbemerkungen von Nissl hierzu.
- Alzheimer, A., Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. In Nissl histolog. und histopatholog. Arbeiten. 1904.
- Apelt, F., Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis auf Vermehrung der Zellelemente und Eiweisskörper bei Trypanosomiasis der Hunde. Münchener med. Wochenschr. 1909. Nr. 44. Sep.-Abdr.

- Assmann, Erfahrungen über Salvarsanbehandlung luetischer und metaluetischer Erkrankungen des Nervensystems unter Kontrolle durch die Lumbalpunktion. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 37. 1911. S. 1603.
- Baum, J., Ueber Quecksilberraktionen bei sekundärer Lues. Berliner klin. Wochenschr. 1910. II. S. 2139.
- Beitzke, H., Ueber Spirochaete pallida bei angeborener Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 781ff.
- Benda, Aneurysma und Syphilis. Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. VII. Tagung. Kassel 1903.
- Bergl und Klausner, Ueber das Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei Luetikern. Prager med. Wochenschr. Nr. 37. 1912. S. 32.
- Bittorf, Ueber die Beziehungen der angeborenen ektodermalen Keimblattschwäche zur Entstehung der Tabes dorsalis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1905. Bd. 28. S. 404ff.
- Blaschko, Die Spirochaeta pallida und ihre Bedeutung für den syphilitischen Krankheitsprozess. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 12.
- Boas und Lind, Untersuchungen der Spinalflüssigkeit ohne Nervensymptome. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1911. S. 689ff.
- Boas, H. und G. Neve, Untersuchungen über die Weil-Kafka'sche Hämolyse-reaktion in der Spinalflüssigkeit. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Bd. 10. S. 607ff.
- Boas, H. und G. Neve, Weitere Untersuchungen über die Weil-Kafka'sche Hämolyse-reaktion in der Spinalflüssigkeit. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1913. Bd. 15. S. 528ff.
- Borda, Paralyse générale progressive. Buenos-Ayres 1906. Riv. de la soc. méd. Argent. Tome XIII. 1906.
- Bose, Nature syphilitique des lésions de la paralysie générale. Compt. rend. de la soc. de Biol. 1906. No. 17.
- Brandt, G., Zur Kasuistik der Hirnsyphilis. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1911. Bd. 4. Heft 3. S. 417ff.
- Brasch, Zur Pathologie der syphilitischen Früherkrankungen des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1896. Bd. 8.
- Brosius, Eine Syphilisendemie vor 12 Jahren und ihre heute nachweisbaren Folgen. 28. Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte in Baden-Baden. 1903. Archiv f. Psych. Bd. 37. S. 639.
- Buschke, A. und W. Fischer, Ueber die Lagerung der Spirochaetae pallidae im Gewebe. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 6.
- Buschke, A. und W. Fischer, Weitere Beobachtungen über Spirochaeta pallida. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 383.
- Catola, Contributo allo studio dell' anatomia dell. paral. progr. Riv. di patol. nerv. e ment. 15. 1. 1910.
- Cerletti, U., Ricerche sperimentali sull' origine dei plasmatoziti (Plasmazellen). Recherches expérimentales sur l'origine des plasmatozytes. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei. Vol. XVI. Série 5 a, 1. Sem. 1907.
- Ciuffini, P., Ueber die Differentialdiagnose der meningomedullären luetischen und tuberkulösen Erkrankungen. Klinische und pathologisch-anatomische

- Studie. Monatschr. f. Psych. und Neurol. 1912. Bd. 31. Ergänzungsheft. S. 290 ff.
- Cruchet, Perméabilité méningée dans les méningites. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1904. p. 591.
- Curdy und Evans, Experimentelle Läsionen des Zentralnervensystems, untersucht mit Hilfe der vitalen Färbung. Berliner klin. Wochenschr. 1912. S. 1695.
- Daloux, Les accidents syphilitiques pendant le tabès. Revue de méd. 1904. 10. Jan.
- Doutrelepont und Grouven, Ueber den Nachweis von Spirochaeta pallida in tertiärsyphilitischen Produkten. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 23.
- Dreyfuss, Salvarsan und Liquor cerebrospinalis bei Frühsyphilis. Sitzungsber. d. Frankfurter ärztlichen Vereins vom 20. 1. 1913. Med. Klinik. 1913. Nr. 10. S. 389.
- Dupré et Devaux, Paralyse générale et syphilis cérébrale diffuse. Arch. de neur. T. II. S. 53. 1905.
- Edinger, L., Ueber die Rolle des Aufbrauches bei den Nervenkrankheiten. Referat auf der 33. Wanderversamml. der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte 1908. Archiv f. Psych. Bd. 44. Heft 3.
- Ehrlich, P., Nervenstörungen und Salvarsanbehandlung. Berliner klin. Wochenschr. 1910. II. S. 2346 f.
- Ehrlich, P., Ueber Salvarsan. Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 47. S. 2481 ff.
- Ehrmann, Ueber Befunde von Spirochaete pallida in den Nerven des Präputiums bei syphilitischer Initialsklerose. Deutsche mediz. Wochenschr. 1906. Nr. 28.
- Erb, Ueber syphilitische Spinalparalyse. Neurol. Zentralbl. 1892. Nr. 6.
- Erb, Syphilis und Tabes. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 1—4.
- Erb, Ueber die Diagnose und Frühdiagnose der syphilogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1907. Bd. 33. H. 5—6. S. 425.
- Fankhauser, Ein Fall vonluetischer Gliose der Grosshirnrinde. Journal für Psychol. und Neurol. 1910. Bd. 16.
- Farrar, Clarence B., On the phenomena of repair in the cerebral cortex — a study of mesodermal and ectodermal activities following the introduction of a foreign body. Histol. und histopathol. Arbeiten über die Grosshirnrinde usw. Herausgeg. v. Franz Nissl. 1908. Bd. 2. S. 1 ff.
- Finger und Landsteiner, Die neuesten Errungenschaften auf dem Gebiete der Syphilidologie. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 1.
- Finkelstein, J., Ueber experimentelle Syphilis bei Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 32. S. 1519 ff.
- Fischer, O., Ueber einen eigenartigen Markfaserschwund in der Hirnrinde bei Paralyse. Vorläufige Mitteilung. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 22. S. 661.

- Fischer, O., Ueber den fleckweisen Markfaserschwund in der Hirnrinde bei progressiver Paralyse. Arbeiten aus der deutschen psych. Universitätsklinik in Prag. 1908. S. 63 ff.
- Fischer, O., Die anatomische Grundlage der zerebrospinalen Pleozytose. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 1910. Bd. 27. S. 512 ff.
- Fischer, O., Gibt es eine Lues nervosa? Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1913. Bd. 16. S. 120 ff.
- Fischer, O., Die Lues-Paralysefrage. (Anatomischer Teil.) Allgem. Zeitschr. f. Psych. 1909. Bd. 66. S. 373 ff.
- Fischler, Ueber die syphiligen Erkrankungen des zentralen Nervensystems und über die Frage der „Syphilis à virus nerveux“. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1905. Bd. 28. S. 438 ff.
- Forster, E., Die Syphilis des Zentralnervensystems. In Lewandowsky's Handbuch der Neurologie. 1912. Bd. 3. 2. S. 346 ff.
- Frenkel-Heiden, Die Anwendung des Ehrlich-Hata'schen Mittels bei Nervenkrankheiten. Berliner klin. Wochenschr. 1910. II. S. 2048.
- Frey, Hirnpathologische Beiträge. IV. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1912. Bd. 14. S. 21 ff.
- Giljarowsky, W., Ein anatomischer Beitrag zur Frage über die Beziehungen der progressiven Paralyse zu der Gehirnsyphilis. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1911. Bd. 6. S. 21 ff.
- Gläser, J. A., Vorschlag zu einer Sammelforschung, betreffend die Häufigkeit des Vorkommens von Tabes bei Syphilitischen. Therapeutische Monatshefte. 1902. 16. Jahrg. S. 609 ff.
- Goldmann, Vitale Färbung und Chemotherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1912. S. 1689 ff.
- Hauptmann, Die Permeabilität der Meningealgefäße. Vortrag am Kongress südwestd. Neurol. und Irrenärzte. Baden-Baden 1912.
- Hauptmann, A. mit Hössli, Erweiterte Wassermann'sche Methode zur Differentialdiagnose zwischen Lues cerebrospinalis und multipler Sklerose. Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 30. S. 1581.
- Hauptmann, A., Die Vorteile der Verwendung grösserer Liquormengen („Auswertungsmethode“) bei der Wassermann'schen Reaktion für die neurolog. Diagnostik. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1911. Bd. 42. S. 240.
- Hauptmann, A., Serologische Untersuchungen von Familien syphilogener Nervenkranker. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1911. Bd. 8. S. 36 ff.
- Heim, G., Die Dementia paralytica in Aegypten. Zentralbl. f. Nervenheilk. und Psych. 1908. 31. Jahrg. (Neue Folge.) 19. Bd. S. 929 ff.
- Heiberg, Die Zahl der Syphilisfälle in Kopenhagen und die Zahl der an progressiver Paralyse im St.-Hans-Hospital Gestorbenen. Zentralbl. f. Nervenheilk. 30. Jahrg. N. F. Bd. 18. S. 126.
- Held, Ueber die Glia marginalis der menschlichen Grosshirnrinde. Monatschr. f. Psych. und Neurol. Bd. 26. 1909.
- Herzog, F., Atypische Meningomyelitis syphilitica. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych. 1911. Bd. 5. S. 485 ff.

- Hirschl, Die Aetiologie der progressiven Paralyse. Jahrb. f. Psych. 1896. Bd. 14. S. 321ff.
- Hoche, Dementia paralytica, in Aschaffenburg's Handbuch der Psychiatrie. 1912. Spezieller Teil. 5. Abt.
- Hoffmann, Die neuesten Fortschritte in der Erforschung des Syphilerregers. Sammelreferat. Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 1988.
- Hoffmann, Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung. Berlin 1908. (J. Springer.)
- Hoffmann, E. und E. Brüning, Gelungene Uebertragung der Syphilis auf Hunde. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 553.
- Hübner, Zur Lehre von der Lues nervosa. Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 1448.
- Hübner, Zur Lehre von den syphilogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Jahresvers. d. Deutschen Vereins f. Psych. 1909. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1909. Bd. 66. S. 657 ff.
- Hudovernig, C. und Josef Guszman, Ueber die Beziehungen der tertiären Syphilis zur Tabes dorsalis und Paralysis progressiva. Neurol. Zentralbl. 1905. Nr. 24. S. 101 ff.
- Ilberg, Ein Fall von Psychose bei Eндarteriitis luetica cerebri. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. Bd. 2. S. 1 ff.
- Javorski, Influence du traitement mercuriel sur la composition du liquide céphalo-rachidien dans les maladies du système nerveux de nature syphilitique ou parasymphilitique. Revue neurol. 1910. T. 17. p. 264.
- Jolly, Syphilis und Geisteskrankheiten. Berliner klin. Wochenschr. 1901. S. 21.
- Kafka, Zur Frage der Permeabilität der Meningen. Med. Klinik. 1910. S. 63.
- Kafka, Die Zerebrospinalflüssigkeit. Referat. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Bd. 6. H. 4 u. 5. S. 321 ff., 449 ff.
- Kafka, Ueber die hämolytischen Eigenschaften des Blutserums der Luiker und Metaluiker. Med. Klinik. 1913. Nr. 10. S. 378 f.
- Knoblauch, Die Differentialdiagnose der Hirnlues. Referat auf der 34. Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte. Baden-Baden 1909. Arch. f. Psych. 1910. Bd. 46. S. 13 ff.
- Koch, M., Experimentelle Hodensyphilis beim Kaninchen durch Verimpfung kongenital syphilitischen Materials. Berliner klin. Wochenschr. 1910. II. S. 1404.
- Kraepelin, E., Psychiatrie. 1910. 8. Aufl. Bd. 2. 1. Teil.
- Kraepelin, Vergleichende Psychiatrie. Zentralbl. f. Nervenheilk. 1904. Bd. 27. N. F. 15.
- v. Krafft-Ebing, Die Aetiologie der progressiven Paralyse. Vortrag auf dem internationalen med. Kongress in Moskau. 1897.
- Krajka, K., Progressive Paralyse und Gefässerkrankungen. Inaug.-Dissert. Bonn 1909.
- Kron, Ueber Tabes dorsalis beim weiblichen Geschlecht. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1898. Bd. 12. S. 303.
- Kuznitsky, E., Ueber „maligne“ Reinfektion bei Syphilis maligna. Med. Klinik. 1913. S. 506 f.

- Ladame, A propos de la syphilis cérébrale diffuse. Arch. de neurol. 1907. II. p. 157 ff.
- Landsbergen, Fr., Lues cerebri und progressive Paralyse, ein klinischer und anatomischer Beitrag. Monatssehr. f. Psych. u. Neurol. 1911. Bd. 29. S. 147 ff.
- Ledermann, R., Ueber die Beziehungen der Syphilis zu Nerven- und anderen inneren Erkrankungen auf Grund von 573 serologischen Untersuchungen. Berliner klin. Wochenschr. 1910. II. S. 1787 ff.
- Lesser, F., Zur Aetiologie und Pathologie der Tabes, speziell ihr Verhältnis zur Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 80.
- Lesser, F., Tabes und Paralyse im Lichte der neuen Syphilisforschung. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 39. S. 1762 ff.
- Levaditi, L'histologie pathologique de l'hérédosyphilis dans ses rapports avec la spirochaete pallida Schaudinn. Compt. rend. de la société de biol. 1905. Oct.
- Levaditi, Ravaut und Yamanouchi, Localisation nerveuse de la syphilis et propriétés du liquide céphalorachidien. Compt. rend. de la société de biol. 1908. T. 64. 16. p. 814.
- Levaditi et Roché, La Syphilis. Paris 1909.
- Löhe, H., Beitrag zur Kenntnis der Gehirnsyphilis im Sekundärstadium. Berliner klin. Wochenschr. 1910. I. S. 1127 ff.
- Mahaim, De l'importance des lésions vasculaires dans l'anat. pathol. de la paral. génér. Bullet. de l'acad. royale de méd. Belge. 1901. Ref. Neurol. Zentralbl. 1902.
- Malaisé, E. v., Die Prognose der Tabes dorsalis. Monatssehr. f. Psych. u. Neurol. 1906. Bd. 18. Erg.-II. S. 233 ff.
- Marinesco, Contribution à l'étude de l'histologie et de la pathogénie du tabes. Semaine médicale. 1906. No. 16. p. 181.
- Marschalkó und Veszpréni, Histologische und experimentelle Untersuchungen über den Salvarsantod. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 26. S. 1222 ff.
- Mattauschek, E. und A. Pilez, Beitrag zur Lues-Paralyse-Frage. (Erste Mitteilung über 4134 katamnestic verfolgte Fälle vonluetischer Infektion.) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1911. Bd. 8. S. 133 ff.
- Mattauschek, E. und A. Pilez, Zweite Mitteilung über 4134 katamnestic verfolgte Fälle vonluetischer Infektion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1913. Bd. 15. S. 608 ff.
- Matthes, M., Statistische Untersuchungen über die Folgen der Lues. Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 6. u. 7.
- Mendel, K., Zur Paralyse-Tabes-Syphilis-Frage. Neurol. Zentralbl. 1905. Nr. 24. S. 19 ff.
- Merzbacher, Die Beziehungen der Syphilis zur Lymphozytose der Zerebrospinalflüssigkeit und zur Lehre von der meningitischen Reizung. Zentralbl. f. Nervenheilk. 1905. Nr. 16. S. 489. 1906. Nr. 17. S. 304.
- Mestrezat et Gaujoux, Exagération de la perméabilité meningée aux nitrates, diagnostic de la méningite tuberculeuse. Compt. rend. de la soc. de biol. 1909. T. 66. P. 12. p. 533.

- Metschnikoff et Roux, Etudes expérimentales sur la syphilis. Ann. Inst. Pasteur. 1903, 1904, 1905.
- Mingazzini, Klinische und anatomisch-pathologische Studien über Frühsyphilis des Gehirns. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1899. Bd. 5.
- Mönkemöller, Zur Geschichte der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1911. Bd. 5. S. 500 ff.
- Mönkemöller, Ueber konjugale Paralyse bzw. Tabes. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1900. Bd. 8. S. 421.
- Montesano, J., Perivaskuläre Plasmazelleninfiltration im Zentralnervensystem der alkoholisierten Kaninchen. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1907. 30. Jahrg. Neue Folge. Bd. 18. S. 849 ff.
- Moore, J. W., Ueber das Vorhandensein des *Treponema pallidum* im Gehirn der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1913. Bd. 16. S. 227 ff.
- Morgenthaler, W., Heilungsvorgänge in der Grosshirnrinde des normalen und alkoholisierten Kaninchens nach Einführung eines Fremdkörpers. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Bd. 8. S. 431 ff.
- Müller, Max, Zur Infektiosität der latenten Lues. Med. Klinik. 1913. Nr. 9. S. 329 ff.
- Mulzer, P., Die tierexperimentelle Syphilisforschung und ihre Bedeutung für die Erkennung und Behandlung der Syphilis. Sonderabdruck aus dem Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. 1912.
- Naecke, Erblichkeit und Prädisposition bzw. Degeneration bei der progressiven Paralyse. Arch. f. Psych. 1906. Bd. 41.
- Naecke, Die Gehirnoberfläche von Paralytischen. 1908.
- Naunyn, Zur Prognose und Therapie der syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Berliner klin. Wochenschr. 1888. Bd. 25.
- Neisser, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911.
- Nissl, Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung. Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde. 1904. Bd. 1. S. 315 ff.
- Nissl, Zur Lehre von der Hirnlues. Neurol. Zentralbl. 1904. S. 42 ff. 34. Versamml. südwestdeutscher Irrenärzte. Karlsruhe 1903. 14. u. 15. Nov.
- Noguchi und Moore, A demonstration of *treponema pallidum* in the brain in cases of general paralysis. The Journ. of experim. med. 1913. Vol. 17. No. 2. p. 232.
- Noguchi, Ueber die Gewinnung der Reinkulturen von pathogener *Spirochaete pallida* und von *Spirochaete pertenuis*. Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 1549.
- Noguchi, Studien über den Nachweis der *Spirochaete pallida* im Zentralnervensystem bei der progressiven Paralyse und bei Tabes dorsalis. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 737.
- Nonne, Der heutige Standpunkt der Lehre von der Bedeutung der „vier Reaktionen“ für die Diagnose und Differentialdiagnose organischer Nervenkrankheiten. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1911. Bd. 42. S. 201 ff.

- Nonne, Syphilis und Nervensystem. 1909. 2. Aufl.
- Nonne und Apelt, Ueber fraktionierte Eiweissausfällung in der Spinalflüssigkeit von Gesunden, Luetikern, funktionell und organisch Nervenkranken und über ihre Verwertung zur Differentialdiagnose der Dementia paralytica, Tabes dorsalis, tertiären und abgelaufenen Syphilis. Archiv f. Psych. 1907. Bd. 43. H. 2. S. 13.
- Oeconomakis, M., Ueber die weibliche progressive Paralyse in Griechenland. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. Bd. 4. S. 48 ff.
- Pandy, K., Die Entstehung der Tabes. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1903. Bd. 24. S. 124 ff.
- Pick und Bandler, Rückblick auf die Schicksale von Syphiliskranken. Arch. f. Dermatol. 1910. S. 55.
- Plaut, F., Die Lues-Paralyse-Frage, Allg. Zeitschr. f. Psych. 1909. Bd. 66. S. 340 ff.
- Plaut und Göring, Untersuchungen an Kindern und Ehegatten von Paralytikern. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 37.
- Pötzl, O. und A. Schüller, Ueber letale Hirnschwellung bei Syphilis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. Bd. 3. S. 139 ff.
- Rad, C. v., Ueber einen Fall von juveniler Paralyse auf hereditär-luetischer Basis mit spezifischen Gefässveränderungen. Arch. f. Psych. 1898. Bd. 30.
- Ranke, Spielt in der Aetiologie der Paralyse neben der luetischen Infektion eine spezifische Disposition des Nervensystems eine Rolle? Neurol. Zentralbl. 1908. Nr. 27. S. 556.
- Ranke, O., Ueber Gehirnveränderungen bei der angeborenen Syphilis. Zeitschr. f. d. Erforschung d. jugendlichen Schwachsinn. 1908. Bd. 2.
- Ravaut, P., Le liquide céphalo-rachidien au cours de la syphilis acquise et héréditaire. Rev. mens. de méd. int. et de thérapeutique. 1909. 15 juin.
- Redlich, E., Ueber die Quecksilberbehandlung der Tabes dorsalis. Wiener med. Wochenschr. 1910. Nr. 51.
- Redlich, E., Die klinische Stellung der sogenannten genuinen Epilepsie. Berlin 1913.
- Rentsch, Ueber zwei Fälle von Dementia paralytica mit Hirnsyphilis (Pseudo-paralysis syphilitica nach Jolly). Arch. f. Psych. 1904. Bd. 39. H. 1.
- Reuter, Ueber Spirochaeta pallida in der Aortenwand bei Heller'scher Aortitis. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 16. S. 778.
- Rille, Ueber eventuelle Nebenwirkungen an den Hirnnerven bei Behandlung mit Ehrlich's Präparat 606. Berliner klin. Wochenschr. 1910. II. S. 2281.
- Rüdin, Zur Paralysefrage in Algier. Allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 67. 1910.
- Rumpf, Die syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Wiesbaden 1887.
- Sabrazès, J. et R. Dupôrcé, Passage du spirochète de Schaudinn dans le cytoplasme des fibres musculaires chez un hérédosyphilitique: sa non-pénétration dans les cellules nerveuses. Compt. rend. Soc. biol. 1909. T. 66. No. 23. p. 1101.
- Sagel, Ueber einen Fall von endarteritischer Lues der kleinen Gehirngefäße. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. Bd. 1. S. 367.

- v. Sarbó, Ueber den Wert der Wassermann'schen Seroreaktion bei Nervenkrankheiten. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1910. Bd. 40. S. 352 ff.
- Schaffer, K., Beitrag zur Frage der Pseudoparalysis syphilitica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. Bd. 3. S. 203 ff.
- Schaudinn und Hoffmann, Ueber Spirochaeta pallida bei Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 673.
- Schneller, Beitrag zur Reinfectio syphilitica. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 4. S. 154 ff.
- Schröder, Zur Endogenese in der Aetiologie der progressiven Paralyse. Neurol. Zentralbl. 1910. Bd. 29.
- Schuster, P., Ueber die antisymphilitische Behandlung in der Anamnese der an metasymphilitischen Nervenkrankheiten Leidenden. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1908. Bd. 34. S. 78.
- Sézary et Paillard, Constataion de tréponème dans le liquide céphalo-rachidien. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1910. T. 68. p. 295.
- Sibelius, Rückenmarksanomalien bei Paralytikern. (Ein Beitrag zur Lehre von den inneren Degenerationszeichen). Ziegler's Beiträge. 51. 1911.
- Sicard, Le liquide céphalo-rachidien. Paris 1902.
- Sicard, Perméabilité meningée. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1912. p. 1356.
- Spielmeyer, W., Die Trypanosomenkrankheiten und ihre Beziehungen zu den syphiligenen Nervenkrankheiten. Jena 1908.
- Spielmeyer, Paralyse, Tabes, Schlafkrankheit aus „Ergebnisse der Neurologie und Psychiatrie“ 1911. Bd. 1. 1. u. 2. Heft. S. 217 ff.
- Spielmeyer, Zur Frage vom Wesen der paralytischen Hirnerkrankung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. Bd. 1. S. 105 ff.
- Spielmeyer, Die Behandlung der progressiven Paralyse. (Auf der Kieler Versammlung des deutschen Vereins für Psychiatrie erstattetes Referat 31. V. 1912.) Arch. f. Psych. 1912. Bd. 50. H. 1. S. 76 ff.
- Spielmeyer, Ueber einige anatomische Aehnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose (Untersuchungen über herdförmigen Markfaserschwund bei Paralyse). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. Bd. 1. S. 660 ff.
- Spielmeyer, W., Ueber experimentelle Schlafkrankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 51.
- Spielmeyer, W., Die Optikusdegeneration bei der Trypanosomen- (Tsetse) Tabes der Hunde. Klin. Monatsschr. f. Augenheilk. 1907. N.F. Bd. 3. S. 545.
- Stanziale, La ricerca del' treponema pallid. nell' paral. progressiva. Annali di neurol. 1908. 26.
- Stargardt, K., Ueber die Aetiologie der tabischen Arthropathien. Arch. f. Psych. 1912. Bd. 49. S. 936 ff.
- Stargardt, Ueber die Ursachen des Sehnervenschwundes bei progressiver Paralyse und Tabes. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Referatenteil. 1912. Bd. 5. S. 540.
- Steiner, Beiträge zur pathologischen Anatomie der peripheren Nerven bei den metasymphilitischen Erkrankungen. Arch. f. Psych. 1912. Bd. 49. S. 667 ff.

- Strasmann, Zwei Fälle von Syphilis des Zentralnervensystems mit Fieber, der zweite mit positivem Spirochätenbefund im Gehirn und Rückenmark. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1910. Bd. 40. S. 387ff.
- Sträussler, E., Zur Lehre von der miliaren Form der Hirnlues und ihrer Kombination mit progressiver Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1905. Bd. 19. S. 244ff.
- Sträussler, E., Weitere Beiträge zur Kombination von tertiär-luetischer, zerebraler Erkrankung mit progressiver Paralyse und über Erweichungsherde bei Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Bd. 12. S. 365ff.
- Sträussler, E., Die histopathologischen Veränderungen des Kleinhirns bei der progressiven Paralyse mit Berücksichtigung des klinischen Verlaufes und der Differentialdiagnose. Jahrbücher f. Psych. 1906. Bd. 27. H. 1—2. S. 7.
- Sträussler, E., Ueber zwei weitere Fälle von Kombination zerebraler gummöser Lues mit progressiver Paralyse nebst Beiträgen zur Frage der „Lues cerebri diffusa“ und der „luetischen Enzephalitis“. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1910. Bd. 27. S. 20ff.
- Toyofuku, Tamaki, Die Veränderungen am Rückenmark hereditär-luetischer Neugeborener. Arbeiten a. d. neurol. Institut in Wien 17.
- Uhlenhuth und Mulzer, Ueber die experimentelle Impfsyphilis der Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 15. Bd. 48. S. 653ff.
- Uhlenhuth und Mulzer, Weitere Mitteilungen über die Infektiosität des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten syphilitischer Menschen für das Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. 1913. No. 17. S. 769ff.
- Uhlenhuth und Mulzer, Gelungene Verimpfung von Blut, Blutserum und Sperma syphilitischer Menschen in die Hoden von Kaninchen. Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 4.
- Uhlenhuth und Mulzer, Zur experimentellen Kaninchen- und Affensyphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1910. I. S. 1169ff.
- Uhlenhuth und Mulzer, Ueber experimentelle Kaninchensyphilis mit besonderer Berücksichtigung der Impfsyphilis des Hodens. Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amt Bd. XXXIII. H. 1. Nov. 1909.
- Uhlenhuth, Mulzer und Koch, Ueber die histopathologischen Veränderungen bei der experimentellen Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1912. No. 23. S.-A.
- Wassermann und Plaut, Ueber das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker. Deutsche med. Wochenschrift. 1906. No. 44. S. 1769.
- Weddy-Poenicke, W., Zur Differentialdiagnose der Tabes und Lues spinalis. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1912. S. 502ff.
- Weil und Kafka, Ueber die Durchgängigkeit der Meningen, besonders bei der progressiven Paralyse. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Bd. 26. No. 10. S. 335ff.
- Weil und Kafka, Weitere Untersuchungen über den Hämolysegehalt der Zerebrospinalflüssigkeit bei akuter Meningitis und progressiver Paralyse. Med. Klin. 1911. Nr. 34. S. 1314ff.

- Westhoff, Die progressive Paralyse — eine Rassekrankheit. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1913. Bd. 15. S. 100 ff.
- Westphal, A., Ueber die Behandlung der progressiven Paralyse. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Jahrg. 50. S. 669 ff.
- Weyl, B., Grosshirnbefund bei hereditär-syphilitischen Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. 60.
- Witte, F., Ueber eine eigenartige herdförmige Gefässerkrankung bei Dementia paralytica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. Bd. 2. S. 675 ff.
- Wollenberg, Untersuchungen über das Verhalten der Spinalganglien bei der Tabes dorsalis. Habil.-Schr. Berlin 1892.
- Wollenberg, Dementia paralytica. Lehrbuch der Psychiatrie von Binswanger-Siemerling. Jena 1911.
- Zaloziecki, Liquor cerebrospinalis und Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1912. 49. S. 36.
- Zaloziecki und Frühwald, Zur Kenntnis der Hirnnervenstörungen im Frühstadium der Syphilis, speziell nach Salvarsan. Wiener klin. Wochenschr. 1912. 25. S. 30.

Erklärung der Abbildungen (Tafeln I—VIII).¹⁾

Tafel I.

- Fig. 1. Kaninchen 10. Durales Gefässinfiltrat bei schwacher Vergrößerung, Methylgrünpyroninfärbung.
- Fig. 2. Kaninchen 10. Die mit Sternchen in Fig. 1 bezeichnete Stelle bei Immersionsvergrößerung. Typisches Plasmazelleninfiltrat, oft mit mehrkammeriger Vakuolenbildung in den Plasmazellen.
- Fig. 3. Kaninchen 10. Gefässinfiltrat in einer Spinalganglienzellengruppe. Immersionsvergrößerung, Methylgrünpyroninfärbung. Die einzelnen Infiltratzellen sind Plasmazellen. Neben dem Infiltrat 2 Spinalganglienzellen.
- Fig. 4. Kaninchen 323. In Degeneration befindliche Ganglienzelle des Lumbalmarkes. Immersionsvergrößerung, Toluidinblaufärbung. Kernig-krümeliger Zerfall. Auf der Seite links ein Fortsatz der Ganglienzelle, der nur streckenweise verfolgbar ist und kleine bis grössere Körnchen und Schollen enthält. Ueber diesem Fortsatz findet sich ein zweiter zerfallener, offenbar zu einer anderen Zelle gehöriger, der gröbere rundliche kleine Kugeln oder auch längliche Gebilde von tief dunkelblauer Färbung enthält. Derartige streifenförmige Ansammlungen von Körnchen lassen sich oft über weite Strecken verfolgen.

¹⁾ Die Figg. 8, 12, 13, 14, 17, 18 und 23 finden sich auf Tafel VII und VIII (Mikrophotogramme).

Tafel II.

- Fig. 5. Kaninchen 323. Rückenmarksquerschnitt, schwache Vergrößerung, Toluidinblaufärbung, Lumbalmark. Die Randvenen sind fast überall mit einer dichten Ansammlung von Zellen (anscheinend Plasmazellen) angefüllt.
- Fig. 6. Kaninchen 323. Eine solche Vene aus Fig. 5 bei stärkerer Vergrößerung gezeichnet.
- Fig. 7. Kaninchen 323. Methylgrünpyroninfärbung, Immersionsvergrößerung. Plasmazellenähnliche Elemente von derselben Art wie in den vorhergehenden Figuren 5 und 6 in einer Kapillare des Rückenmarks selbst neben einer Ganglienzelle.

Tafel III.

- Fig. 9. Kaninchen 323. Methylgrünpyroninfärbung, schwache Vergrößerung. Uebersichtsbild. Einscheidungen zwischen einer Spinalganglienzellen gruppe und einem Wurzelbündel mit infiltrierenden Zellen.
- Fig. 10. Kaninchen 323. Die mit *a* bezeichnete Stelle des Präparates, von dem die vorige Fig. stammt. Immersionsvergrößerung. Man erkennt die einzelnen infiltrierenden Zellen als Plasmazellen.
- Fig. 11. Kaninchen 323. Ebenfalls aus einer duralen Duplikatur stammendes Plasmazelleninfiltrat. Methylgrünpyroninfärbung. Immersionsvergrößerung.

Tafel IV.

- Fig. 15. Kaninchen 563. Methylgrünpyroninfärbung. Uebersichtsbild. Zellige Ansammlungen in Knötchenform in der Hirnrinde (Leukozyten).
- Fig. 16. Kaninchen 563. Uebersichtsbild aus einem anderen Gebiet der Hirnrinde. Methylgrünpyroninfärbung. In den Meningen finden sich ausser fibrinözelligem Exsudat mit Leukozyten auch einzelne Ansammlungen von Plasmazellen. Einzelne Rindengefäße erweisen sich als mit Plasmazellen infiltriert.

Tafel V.

- Fig. 19. Kaninchen 848. Gefässinfiltrat aus einem Hirnrindenherd. Immersionsvergrößerung, Toluidinblaufärbung. Zahlreiche Plasmazellen neben den Gefässwandzellen.
- Fig. 20. Kaninchen 848. Immersionsvergrößerung. Methylgrünpyroninfärbung. Kapillaren aus der Nähe eines Hirnrindenherdes. *g* einzelne Ganglienzellen. *k*¹ eine Kapillare, deren Wandung mit einer Anzahl von Plasmazellen ausgekleidet ist. *k*² Kapillaren mit vereinzelt Plasmazellen in ihrer Wandung.
- Fig. 21. Kaninchen 848. Teilungsvorgang einer Gefässwandzelle einer Kapillare in dem Hirnrindenherd, aus dem auch das Bild der vorhergehenden Figur stammt. Immersionsvergrößerung, Methylgrünpyroninfärbung.

Fig. 22. Kaninchen 1090. Uebersichtsbild. Schwache Vergrößerung. Methylgrünpyroninfärbung. Aus den kaudalen Partien des Rückenmarks. *sp* = Spinalganglienzellengruppe. Bei *i* Ansammlungen von Infiltrationszellen (hauptsächlich Plasmazellen). *c* = Ependym des Zentralkanals, *n* = Nervenbündel, *a* = Fettgewebe.

Tafel VI.

Fig. 24. Kaninchen 1090. Querschnitt durch ein Wurzelbündel des Sakralmarkes. Methylgrünpyroninfärbung. Im Perineurium dichte Plasmazelleninfiltration. Eindringen von Infiltrationszellen in das Endoneurium.

Fig. 25. Kaninchen B₂. Uebersichtsbild. Methylgrünpyroninfärbung. Spinalganglienzellengruppe mit aufsitzender hochgradiger, diffuser, manchmal streifenförmiger zelliger Infiltration (Plasmazellen).

Tafel VII.

Fig. 8. Kaninchen 323. Mikrophotogramm nach einem mit Toluidinblau gefärbten Präparat. Rechts ein Teil des Rückenmarkquerschnittes. Diffuse Zellinfiltration der Dura und des interduralen Fettgewebes. An der mit *i* bezeichneten Stelle dichtere Ansammlung von Infiltrationszellen.

Fig. 12. Kaninchen 563. Mikrophotogramm. Man erkennt die ventrikelförmige Erweiterung des Zentralkanals. Im Gewebe um den Zentralkanal herum finden sich diffus zerstreut Infiltrationszellen. Beachtenswert ist auch die starke meningitische zellige Infiltration mit Leukozyten, die stellenweise (*a*) Knötchenbildung zeigt. *n* = Nervenbündel, *sp* = Spinalganglienzellengruppe, *L* = zellige Ansammlung im Zentralkanal.

Fig. 13. Kaninchen 563. Mikrophotogramm. Rückenmarksquerschnitt aus der Gegend des Lumbalmarkes. Starke Meningitis. Infiltration um den Zentralkanal. Eindringen eines Zapfens von Infiltrationszellen (Leukozyten) in das eigentliche Rückenmarksgewebe (*i*).

Fig. 14. Kaninchen 563. Mikrophotogramm. Gehirn. Gewaltige Infiltration der Plexus chorioidei mit zelligen Elementen (Leukozyten). Im umgebenden Mark einige ebenso zellig-infiltrierte Gefässe.

Tafel VIII.

Fig. 17. Kaninchen 848. Mikrophotogramm aus der Hirnrinde. Umschriebene meningeale Infiltration (*m*) und dichte Gefässinfiltration eines schief getroffenen tieferen Hirnrindengefässes. Infiltrationszellen sind fast ausschliesslich Plasmazellen.

Fig. 18. Kaninchen 848. Mikrophotogramm. Präparat aus demselben Hirnrindenherd. Zwei dicht infiltrierte grosse Hirnrindengefässe.

Fig. 23. Kaninchen 1090. Mikrophotogramm eines Toluidinblau-Präparates aus derselben Gegend wie Fig. 22. *sp* = Spinalganglienzellengruppe, *i* zellige Infiltrationen im inter- bzw. periduralen Fettgewebe. Bei *n* längsgetroffenes Wurzelbündel, an dessen innerer Seite beginnende perineurale, diffuszellige Infiltration, vom Fettgewebe ausgehend.