

Über akute aufsteigende Rückenmarksnekrose.

Von
Dr. R. Feindel.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Heidelberg.)

(Eingegangen am 22. März 1921.)

Die Erweichung des Rückenmarkes, eine in früheren Zeiten verhältnismäßig seltene Krankheitserscheinung, ist erst mit Einführung der Caissonarbeiten häufiger zur Beobachtung gekommen (erste anatomische Untersuchung von Leyden 1879), als Folge einer Gasembolie der Rückenmarksgefäße, die bei zu rascher Dekompression der in den Caissons unter erhöhtem Luftdrucke beschäftigten Arbeiter eintritt. Als weitere Ursache für die Nekrose des Rückenmarks kommt eine Thrombose der Rückenmarksgefäße in Betracht, die klinisch außer Zweifel gesetzt, pathologisch-anatomisch äußerst selten als Verstopfung einer Zentralarterie oder in der Form kapillärer Embolien beobachtet worden ist. Ebenso selten ist die arteriosklerotisch resp. endophlebische Erweichung und die durch Schock, wohl infolge Gefäßkontraktion, herbeigeführte sog. Myelitis. Ferner fanden sich Erweichungsherde im Rückenmark in ganz vereinzeltten Fällen nach traumatischer Einwirkung durch Erschütterung.

Schon häufiger wird als Ursache für das Zustandekommen einer regressiven Veränderung des Rückenmarks eine toxisch oder toxisch-infektiöse Schädlichkeit angegeben, und zwar spielen hierbei entweder von außen in den Körper eingeführte chemische Gifte oder die aus den Bakterienleibern bei einer Infektionskrankheit sich bildenden Toxine oder auch die im Körper selbst entstehenden Stoffe eines abnormen Stoffwechsels eine Rolle (Autointoxikation). In folgendem will ich über eine ausgedehnte Nekrose des Rückenmarks toxischen Ursprungs berichten, die am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg beobachtet worden ist und sowohl wegen des mikroskopischen Befundes als auch ihrer Ätiologie Interesse verdient.

Krankengeschichte:

Dem Pat. Konrad Sp., 23 Jahre alt, Student aus Theresienstadt, war am 18. VIII. 1911 eine kleine Geschwulst am linken Unterschenkel exstirpiert worden. Die mikroskopische Untersuchung ergab ein Riesenzellensarkom. Dann wurde

am 2. X. 1911 ein Neurom an der Hinterseite des linken Oberschenkels entfernt (Operation Prof. Schloffer).

Da sich ein Sarkomrezidiv einstellte, wurde eine 3. Operation nötig, bei der der linke Oberschenkel etwa in der Mitte amputiert und die Inguinaldrüsen links ausgeräumt wurden (Prof. Schloffer).

Am 26. III. 1912 wurde der Pat. im Samariterhaus Heidelberg aufgenommen.

Befund bei der Aufnahme: Pat. ist sehr groß, kräftig gebaut und befindet sich in ausgezeichnetem Ernährungszustand.

Die inneren Organe weisen keine Besonderheiten auf, auch die Röntgenaufnahme der Lungen zeigt keine krankhaften Veränderungen.

Der Amputationsstumpf ist noch nicht ganz verheilt; an einer Stelle, etwa in der Mitte, findet sich eine schwach sezernierende Wunde. Der Stumpf erscheint erweicht. In der linken Inguinalgegend ebenfalls eine noch nicht ganz verheilte, leicht absondernde Operationsnarbe.

Ungefähr in der Mitte der linken Beckenschaufel findet sich eine schmerzempfindliche Stelle, die sich im Röntgenbild als ein etwa zehnpfennigstückgroßer Schatten darstellt und nicht zu deuten ist.

Die Röntgenaufnahme des Stumpfes zeigt eine geringe Verdickung des Periostes, sonst nichts Besonderes.

Therapie: Röntgenbestrahlung des Stumpfes; außerdem wurde der Versuch gemacht, ein vermeintliches Sarkomrezidiv am Amputationsstumpf durch Salvarsan therapeutisch zu beeinflussen.

Krankheitsverlauf: Pat. bekam 2 Infusionen von je 0,4 Salvarsan intravenös, die beide gut vertragen wurden; keine Temperatursteigerung nach ihnen.

Während des Aufenthaltes im Samariterhaus bildete sich am Amputationsstumpf eine zehnpfennigstückgroße, schwammige Erhebung, die mit 2^a Mesothorium bestrahlt wurde.

Vom 26. III. 1912 bis 8. IV. 1912 waren die Temperaturen vollständig normal.

Am 9. IV. stieg sie auf 38,3 und hielt sich bis zum 27. IV. zwischen 37,8 und 41,3, um schließlich auf 43,5 zu steigen.

Mit Einsetzen des Fiebers stellte sich eine vollständige schlaffe Lähmung beider Beine ein ohne Schmerzen in den peripheren Nerven. Allmählich stieg die Lähmung höher, ging auf Blase, Mastdarm und den Rumpf über und führte, nachdem die Brust- und Armmuskulatur ergriffen worden war, am 27. IV. unter Zeichen der Atemlähmung zum Tode.

Genauere Angaben über den Krankheitsverlauf, insbesondere über die nervösen Symptome, welche mit Auftreten der Lähmungen einsetzten, sind in der Krankengeschichte leider nicht enthalten. Dergleichen kann aus ihr nicht entnommen werden, wann und in welchen Abständen die Salvarsaninfusionen gegeben wurden.

Die klinische Diagnose lautete auf Sarkomrezidiv der Wirbelsäule.

Die am 27. IV. 1912, 24 Stunden post mortem, vorgenommene Sektion (Prof. Dr. Groß) ergab folgenden Befund:

Sehr große kräftige männliche Leiche. Starkes Ödem des rechten Beines, des Scrotum und Penis. Der linke Oberschenkel ist in der Mitte amputiert; die Operationsnarbe ist gut verheilt; Ödem des Stumpfes.

Schädelhöhle: Schädeldach ziemlich dick, wesentlich aus kompakter Knochen substanz bestehend. Dura mater glatt und spiegelnd, Pia glatt, zart, blaß. Gehir substanz mäßig blutreich, deutliche Zeichnung, Ventrikel etwas erweitert.

Kleinhirn, IV. Ventrikel und Medulla oblongata o. B.

Rückenmarkskanal o. B. Wirbel nirgends verdickt, nirgends erweicht. Dura und Pia mater über dem Lenden- und Brustmark eigentümlich gelblich verfärbt.

Rückenmark erscheint von außen normal dick, nirgends aufgetrieben. Auf dem Durchschnitt findet sich von der Lumbalanschwellung nach aufwärts bis in die Mitte des Brustmarks im Rückenmark eine weiche, rötliche, über die Schnittfläche vorquellende Masse, die hauptsächlich in der grauen Substanz lokalisiert scheint, stellenweise von einem schmalen, weißen Saum umgeben. Nach abwärts scheint nur der Konus normal zu sein. Aufwärts, von der Mitte des Brustmarks an, ist der ganze Querschnitt gleichmäßig hell weißgrau, ohne erkennbare Zeichnung. Im Halsmark findet sich wieder diese rötliche Tumormasse. Die obersten Halssegmente scheinen normal zu sein.

Sektion der Brust- und Bauchhöhle ergab keinen besonderen Befund.

Am Femur kein Rezidiv nachweisbar. Keine Thrombose der Vena femoralis.

Anatomische Diagnose: Tumormetastasen im Rückenmark, hauptsächlich in der grauen Substanz lokalisiert, von der Lumbalanschwellung an aufwärts bis in die Mitte des Brustmarks. Im Halsmark Tumormassen von der gleichen Beschaffenheit. Ödem des Amputationsstumpfes und des Genitale.

Keine Tumormetastasen am Femur oder in den Wirbeln.

Mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes:

1. Marchifärbung der Schnitte.
2. Markscheidenfärbung nach Weigert.
3. Markscheidenfärbung nach Kulschitzky.
4. Gliafärbung mit Viktoriablau (Heidelberger Gliamethode).
5. Gliafärbung nach Mallory.
6. Nisslsche Zellfärbung mit Cresylviolett.
7. Färbung nach van Gieson.
8. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

Zunächst zeigen Marchipräparate im Lenden- und Brustmark die Pia mater angefüllt mit Fettkörnchenzellen. Das Rückenmark selbst läßt, über den ganzen Querschnitt verteilt, besonders zu beiden Seiten der vorderen Incisur, vereinzelte Fettkörnchen erkennen.

Manche Markscheiden sind noch geschwärzt, aber wenige, hauptsächlich in der grauen Substanz.

Im Markscheidenpräparat nach Weigerts Färbemethode finden wir im ganzen Querschnitt im Lenden- und Brustmark keine Färbung mehr, nach Kulschitzky finden sich noch feine, teilweise konzentrische, schwarze Ringe im Querschnitt und auf dem Längsschnitt unregelmäßig varikös aufgetriebene, nur durch schwarze feine Konturen begrenzte Fasern, d. h. das Mark ist untergegangen, und nur das Neurokeratingerüst ist noch erhalten.

Viktoriablau und Mallorypräparate zeigen, daß die ganze faserige (bindegewebige und gliose) Struktur des Rückenmarkes noch gut erhalten ist. Auch die Achsenzyylinder sind größtenteils erhalten, allerdings zum Teil aufgeknäuelte und verwirrt; das mag zum größeren Teil auf mechanische Insulte beim Herausnehmen und Schneiden beruhen. Das Rückenmark hatte mehr die Konsistenz eines Breies als eines Gewebes.

Bei der Zellfärbung finden sich nur in der Pia mater normale Kerne; die Pia mater ist angefüllt mit typischen Gitterzellen (Körnchenzellen). Keine Lympho-

cyten, keine Plasmazellen (nur ganz vereinzelt hier und da die eine oder andere). Im Rückenmark selbst finden sich nur Gliakerne, und auch die zeigen alle regressive Metamorphosen. Gitterzellen nur im Halsmark auf beiden Seiten der vorderen Incisur und auch da stark regressiv verändert. Sonst auf dem ganzen Querschnitt nur kleine und runde pyknotische Kerne und Gefäßendothelien.

Von Nervenzellen sieht man überhaupt nichts; höchstens ganz blasse, verknitterte Kernreste, die man gelegentlich findet, könnten von Nervenzellen stammen. Das geht gleichmäßig so durch bis zum Anfang der Halsanschwellung, deren unterste Segmente noch denselben Zustand zeigen. Im oberen Teil der Halsanschwellung ist der Querschnitt größtenteils wieder normal, nur im Seitenstrang findet sich noch ein kleiner Erweichungsherd mit Gitterzellen.

Die Nervenzellen der Vorderhörner sind hier wieder gut erhalten; doch zeigen sie die Veränderung der primären Reizung (retrograde Degeneration).

Von da nach aufwärts alle Nervenzellen normal, ebenso die Fasern, abgesehen von einer nach Marchi nachweisbaren typischen, sekundären, aufsteigenden Degeneration. Die Grenze zwischen nekrotischem und normalen Gebiet ist ziemlich scharf und unvermittelt.

Im van Gieson- und Hämatoxylin-Eosinpräparat findet sich wieder die ganze faserige Struktur des Rückenmarks normal. Man findet hier sämtliche Nervenzellen als blasse, nur mit sauren Farben färbbare Gebilde.

Außerdem überall in Oblongata und Pons eine sehr starke, venöse Hyperämie und zahlreiche frische Diapedesisblutungen. Diese venöse Stauung und mit ihr die Blutungen sind wohl Ausdruck des Todes an primärer Atemlähmung, also agonale Erscheinungen.

Auffallend ist der Befund an den vorderen und hinteren Wurzeln. Die Mehrzahl der Wurzelfasern ist normal, zeigt gute Markscheidenfärbung und nach Marchi entweder gar keine Veränderungen oder gleichmäßige Schwärzung ohne Zerfall in Körnchen. Mitten in diesen Wurzeln finden wir nun größere und kleinere scharfbegrenzte Löcher, die nur mit Gitterzellen ausgefüllt sind und gelegentlich auch Trümmer von Achsenzy lindern enthalten, sonst nichts. Die Gefäße sind alle ganz normal, keine Thrombose, nirgends Entzündung; nirgends finden sich in den Schnitten Bakterien.

Das einzig Guterhaltene ist die Pia mater; von ihr geht die Reaktion, die Bildung von Körnchenzellen aus. Die peripheren Nerven wurden wegen der irrtümlichen makroskopischen Diagnose leider nicht zur Untersuchung entnommen. Aus demselben Grunde unterblieb auch eine bakteriologische Untersuchung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß ein wahrscheinlich vollständig gesunder Mann nach einer Behandlung mit Röntgenstrahlen, Mesothorium und zwei Injektionen von je 0,4 Salvarsan nach der letzten Einspritzung akut mit Fieber erkrankte und an einer ziemlich rapide verlaufenden aufsteigenden Lähmung unter den Zeichen der Atemlähmung zugrunde ging.

Mikroskopisch zeigte sich eine ausgedehnte Erweichung des Rückenmarkes vom Lendenmark bis zur Halsanschwellung ohne jegliche entzündliche Erscheinung. Die makroskopische Deutung der Veränderung als Tumor war also ein Irrtum. Das Krankheitsbild zeigt zweifellos große Ähnlichkeit mit der von Landry zuerst beschriebenen und nach ihm von einer ganzen Reihe von Autoren behandelten akuten aufsteigenden Paralyse (Landrysche Paralyse).

Die Ansichten, wieweit man die Grenzen der Landry'schen Paralyse ziehen darf, sind sehr geteilt; vor allem sind sie in bezug auf die pathologisch-anatomischen Grundlagen nicht einheitlich gestaltet. Landry selbst wollte nur solche Fälle darunter gerechnet haben, die durch eine schnell aufsteigende Lähmung ausgezeichnet sind, bei denen aber der histologische Befund des Rückenmarks vollständig negativ ist. So bezeichnet auch Westphal¹⁾ den progressiv aufsteigenden, schließlich tödlichen Verlauf der Lähmung ohne Autopsiebefund als charakteristisch und auch Erb²⁾ glaubt, daß es sich bei der Landry'schen Paralyse um eine klinisch wohlcharakterisierte, unzweifelhaft spinale Krankheitsform mit palpablen Ernährungsstörungen im Rückenmark handelt.

Später ist in zur Sektion gekommenen Fällen noch des öfteren das vollständige Fehlen von pathologischen Veränderungen des Rückenmarks konstatiert worden, so von Watson³⁾, Eisenlohr⁴⁾, Ormerod⁵⁾ Albu⁶⁾, Morton Prince⁷⁾, Müller-Kannenber⁸⁾.

Diese Fälle sind wohl so zu erklären, daß der Verlauf entweder ein derartig schneller war, daß es nicht zur Ausbildung histologisch nachweisbarer Veränderungen kommen konnte, wie in dem Bericht von Prince über einen innerhalb 12 Stunden tödlich verlaufenen Fall mit kompletter Lähmung aller 4 Extremitäten, oder aber, wenigstens bei den allerersten Beobachtungen, daß sie mit den damals zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln nicht zu konstatieren waren.

Diesen Beschreibungen der Landry'schen Paralyse mit absolut negativem Befund am Nervensystem stehen zahlreiche Untersuchungen mit positivem Ergebnis gegenüber, sei es, daß nur das periphere Nervensystem (neuritische Form) oder das Rückenmark allein (medulläre oder bulbäre Form) oder aber beide Teile zusammen ergriffen waren. Behmer⁹⁾ gibt als Sitz der Erkrankung die Pyramiden der Medulla oblongata, die Seitenstränge des Rückenmarks, graue Substanz der Vorderhörner, Wurzeln und periphere Nervenbahnen an. Je nach Beteiligung der einzelnen Teile dieser Bahnen werden die Symptome verschiedene sein.

Wir haben also das Recht, auch unsere Anschauungen über das klinische Bild, entgegen den ersten Beschreibungen, zu ändern. Vor allem gilt dies für das Verhalten der elektrischen Erregbarkeit, auf deren Veränderung von vielen Autoren Wert gelegt wird. Diese blieb in vielen Fällen normal, in anderen wieder zeigten sich alle Übergänge bis zur deutlichen Entartungsreaktion. Eine scharfe Abgrenzung läßt sich hier ebensowenig machen als für die Störung der Sensibilität, für die Muskelatrophie, die Sphincteren und das Verhalten der Reflexe.

Die Landry'sche Paralyse ist demnach nur ein Symptomenkomplex und nicht ein eindeutiges abgeschlossenes Krankheitsbild, und man muß in jedem einzelnen Fall entscheiden, was ihm zugrunde liegt. Wir dürfen nach Wickmann¹⁰⁾ jede Erkrankung, bei der Lähmungen von fortschreitendem Verlauf auftreten, indem die einzelnen Körperabschnitte nacheinander in ziemlich kontinuierlicher Reihenfolge ergriffen werden und der Tod infolge Respirationslähmung hinzutritt, als Landry'sche Paralyse bezeichnen. Der von mir beschriebene Fall kann demnach auch mit in diese Krankheitsgruppe eingereiht werden.

Was nun die mikroskopischen Befunde in solchen als Landry'sche Paralyse bezeichneten Fällen betrifft, so kann gesagt werden, daß sie außerordentlich mannigfaltig sind. Wenn sie sich nur auf die peripheren Nerven beschränken,

bieten sie das Bild einer typischen Neuritis; sofern das Rückenmark oder die Medulla oblongata in Mitleidenschaft gezogen ist, sehen wir Veränderungen, die gewöhnlich mit dem Sammelbegriff Myelitis bezeichnet werden und nach der von Henneberg¹¹⁾ vorgeschlagenen Einteilung entweder der akuten infiltrativen oder degenerativen Form angehören. Letztere ist auch als parenchymatöse Degeneration (Schmauss), Myelitis parenchymatosa, Myelodegeneratio transversa acuta (Nonne), toxisch infektiöse Nekrose bzw. Erweichung bezeichnet worden und ist nach der heutigen Auffassung, da sie keine Entzündung ist, nicht mehr als Myelitis zu benennen.

Meine Beobachtung deckt sich im wesentlichen mit den von Henneberg für diese Gruppe als charakteristisch bezeichneten Befunden.

Zwei in letzter Zeit veröffentlichte Fälle illustrieren in sehr anschaulicher Weise die Wirkung gewisser toxischer Stoffe auf das Rückenmark und verdienen im Anschluß an den meinigen besonders gewürdigt zu werden, weil sie sowohl zur Klärung der Frage nach der Pathogenese der Rückenmarksnekrose, auf die ich später zu sprechen kommen werde, beitragen, als auch in ihrem mikroskopischen Befund mit ihm gewisse Analogien aufweisen.

Dolivo¹²⁾ sah bei einem an Leukämie erkrankten Manne eine völlige schlaffe Lähmung beider Beine neben Blasen- und Mastdarstörungen auftreten und fand bei der Autopsie eine totale Erweichung von D. X an abwärts. Die genaue mikroskopische Untersuchung ist in der Arbeit nicht wiedergegeben. Herr Dr. Teutschländer wird später darüber und über seine Ansicht bezüglich der Genese der Erkrankung berichten. Dolivo vermutet als Ursache für das Zustandekommen dieser Nekrose, mangels eines anderen autoptischen Befundes, eine Toxinwirkung ausgehend von der Leukämie oder aber eine toxisch-infektiöse Noxe, durch die sowohl Leukämie als auch Myelitis hervorgerufen wurden. Erschwert wurde die Klärung der Entstehungsursache durch den Umstand, daß der Patient früher eine Syphilis durchgemacht und wegen seiner Drüsenschwellungen, die möglicherweiseluetischer Natur waren, mit Neosalvarsan behandelt worden war. Die Lues als Ätiologie der Myelitis glaubt Dolivo ausschließen zu dürfen, eine Schädigung durch Neosalvarsan zieht er gar nicht in Betracht, während Herr Dr. Teutschländer es in Kombination mit den erwähnten Toxinen für die Entstehung der Rückenmarksnekrose mit verantwortlich machen will.

Der zweite von Economo¹³⁾ mitgeteilte Fall betrifft eine im Anschluß an Grippe aufgetretene vorwiegende toxische Veränderung des Rückenmarks.

Makroskopisch war zu sehen, daß das Rückenmark im Bereich des oberen Hals- und Brustmarks erweicht und stellenweise von abnorm grau aussehenden und über die Schnittfläche vorquellenden Herden durchsetzt war. Der mikroskopische Befund ergab: Fleckweiser Ausfall der Markscheiden; an vereinzelten Stellen im Mark geringe Zell-

vermehrung in der weißen Substanz ohne jede Infiltration der Gefäßwände. Dagegen findet sich vom Lendenmark angefangen bis über die Mitte des Dorsalmarks eine schwere Veränderung der Ganglienzellen des Rückenmarks. Sie bestand sowohl im Vorderhorn als auch Seitenhorn, Clarkscher Säule und Hinterhorn in vollkommener Tigrolyse, Randständigkeit der Kerne, sogar Kernaustritt. Es ist kaum eine Zelle im unteren Rückenmarksgebiet intakt. Dabei zeigte sich nirgends eine Infiltration der Gefäßwände; auch die Meningen sind unverändert.

Klinisch äußerte sich die Rückenmarksaffektion durch eine totale schlaffe Paraplegie beider Beine.

Es handelte sich also in beiden Fällen um regressive Veränderungen des Rückenmarks auf toxischer Basis, ohne entzündliche Erscheinungen, das eine Mal wahrscheinlich durch Toxine des Grippeerregers hervorgerufen, das andere Mal wohl das Produkt mehrerer toxischer Stoffe. Hierin stimmen sie mit unserem Fall überein, unterscheiden sich aber ganz wesentlich von ihm in ihrem Krankheitsverlauf, insofern als sich die Lähmungen in den beiden erwähnten Fällen nur auf die Beine resp. noch Blase und Mastdam erstreckten, während wir es mit einer progredienten, schließlich zur Atemlähmung führenden Paralyse zu tun hatten. Es kann, wie schon früher erwähnt, ein Teil der als Landry'sche Paralyse bezeichneten Krankheitsform der sog. degenerativen Myelitis (Henneberg) zugerechnet werden, andere sind als akute infiltrative Myelitiden zu bezeichnen und sind in der Hauptsache charakterisiert durch Hyperämie und kleinzelliges Infiltrat, neben den für die degenerative Form typischen Merkmalen.

In der Tat werden von den meisten Autoren bei Landry'scher Paralyse der akuten infiltrativen Myelitis analoge Befunde beschrieben, so von Mann¹⁴⁾, Langer¹⁵⁾, Stilling¹⁶⁾, Öttinger und Marinesco¹⁷⁾, Marie und Marinesco¹⁸⁾, Münzer¹⁹⁾, Thomas²⁰⁾, Krewer²¹⁾, Ballet²²⁾, Wappenschmidt²³⁾, J. Hoffmann²⁴⁾, Hun²⁵⁾, Schmauss²⁶⁾, während in den Fällen von Reichmann²⁷⁾, Fleischmann²⁸⁾, Lohrlich²⁹⁾, Leyden³⁰⁾ Entzündungserscheinungen fehlten.

In den vorhergehenden Erörterungen habe ich die Frage nach der Ätiologie der Landry'schen Paralyse kurz gestreift, indem ich sagte, sie sei in dem von mir beschriebenen Fall toxischen Ursprungs.

Diese Diagnose gründet sich auf das Fehlen irgendeines anderen ätiologischen Faktors, der zu einer so ausgedehnten Erweichung führen könnte.

Es kommen für ihre Genese zwei Möglichkeiten in Betracht: Entweder der Patient war an einer anatomisch nicht nachweisbaren akuten Infektionskrankheit erkrankt, als deren Ausdruck wir dann das plötzlich auftretende anhaltende hohe Fieber zu betrachten hätten, oder aber die beiden kurz vorher erfolgten Salvarsanapplikationen sind dafür verantwortlich zu machen.

Eine Stütze findet die erste Annahme in den von anderer Seite berichteten Fällen von Landry'scher Paralyse bei Infektionskrankheiten.

So glaubt Strümpell³¹⁾ an eine Infektion mit vorherrschender Lokalisation im motorischen Nervensystem. Dieser Ansicht schließen sich Soltmann³²⁾, Oppenheim³³⁾, Arneth³⁴⁾, Albu, Thomas Wappenschmidt, Leschke³⁵⁾ und Kronfeld³⁶⁾ an. Leschke gelang es, einen Erreger, den er nicht näher definieren kann, von dem Rückenmark eines an typischer Landry'scher Paralyse gestorbenen Mädchens auf Affen zu übertragen und bei ihnen die gleiche Krankheit zu erzeugen, und Kronfeld hat in einem solchen Fall aus dem Liquor den *Streptococcus mucosus* gezüchtet. Schon bald, nachdem die Landry'sche Paralyse in weiteren Ärztekreisen bekannt geworden war, glaubte man als ätiologisches Moment eine toxische oder toxisch-infektiöse Noxe annehmen zu dürfen [vgl. Westphal, Hemak³⁷⁾], und auch später ist diese Ansicht von Schmauß, Langer, Hun, Prince u. a. vertreten worden.

Man nahm in einem Fall eine vom Magendarmkanal ausgehende Intoxikation an; Öttinger und Marinesco sahen die Landry'sche Paralyse nach Variola auftreten; Higier³⁸⁾ beobachtete sie bei Lyssa, W. Jones³⁹⁾ bei Milzbrand und Bernhardt⁴⁰⁾ bei Influenza. Nach Albu kann sie nach Infektionskrankheiten wie Masern, Diphtherie, Pocken auftreten.

Chemische Gifte im engeren Sinn scheinen weniger in Betracht zu kommen. In dem schon erwähnten, von Prince publizierten Fall, mit ganz normalem Befund des Rückenmarks, scheint Alkohol an der Erkrankung schuld gewesen zu sein, und schließlich betrachtet Fleischmann einen bei einem luetisch infizierten Mann nach der zweiten Salvarsaninjektion unter den Symptomen der Landry'schen Paralyse eingetretenen Todesfall als rein toxisch bedingt durch das Salvarsan, und zwar auf Grund des sofortigen Reagierens auf die Injektion, des negativen Ausfalls der vier Reaktionen und auf Grund des pathologisch-histologischen Befundes, welcher ausschließlich parenchymatöse Degenerationen der Ganglienzellen der Vorderhörner und Clarkschen Säulen zeigte.

Es erhebt sich jetzt noch die eine Frage: Kann das Salvarsan eine derartige Rückenmarksveränderung hervorrufen? Für den vorliegenden Fall ergeben sich zwei Möglichkeiten: entweder

1. die Rückenmarkserweichung ist nur Folge der Salvarsaninjektion und das Fieber Folge des ausgedehnten toxischen Gewebszerfalles im Rückenmark, oder

2. der Patient hat unmittelbar nach oder annähernd gleichzeitig mit den Salvarsaninjektionen eine Infektion durchgemacht (etwa in der Art der Grippe), und diese Infektion hat deshalb gerade das Nerven-

system betroffen, weil seine Widerstandsfähigkeit vorübergehend durch die Salvarsaninjektionen herabgesetzt war.

Eine sichere Entscheidung läßt sich nach der einen Beobachtung nicht treffen, und es fragt sich, ob in der Literatur Fälle bekannt sind, nach denen, entweder in Ausnahmefällen besonderer Empfindlichkeit, gerade das Rückenmark durch Salvarsan derart geschädigt werden kann oder das Zusammentreffen von Infektion mit Salvarsan besonders gefährlich ist.

Die Befürchtung, toxische Nebenwirkungen des Salvarsans zu erleben, waren nach den Erfahrungen, die man mit den bisherigen Arsenpräparaten (Atoxyl, Arsacetin, Arsenophenylglycin) gemacht hatte, nur zu berechtigt. Es hat sich denn auch in der Tat gezeigt, daß manchmal wiederholte Injektionen gut vertragen werden, daß ebenso aber auch einmalige Injektionen schwere Erscheinungen hervorrufen können. Es muß jedoch von vornherein betont werden, daß alle Beobachtungen in der Literatur, die als Salvarsanschädigungen des Nervensystems angesprochen werden, der Hauptsache nach bei luisch infizierten Personen gemacht wurden und von den meisten Autoren — ich führe hier nur Wechselmann⁴¹⁾, Westphal⁴²⁾, Geronne und Gutmann⁴³⁾, Benario⁴⁴⁾, Doesseker⁴⁵⁾, Goerlitz⁴⁶⁾, O. Meyer⁴⁷⁾, Makrocki⁴⁸⁾, E. Hoffmann⁴⁹⁾, Jakob⁵⁰⁾ an — als Reaktion eines schon erkrankten Nervensystems auf das Mittel aufgefaßt werden.

Gegen die Harmlosigkeit des Salvarsans spricht ganz entschieden die Erfahrungstatsache, daß nach dessen Einführung, besonders seitdem die intravenöse Anwendungsform auf Ehrlichs Wunsch die früheren Methoden ganz verdrängt hatte, Todesfälle mit krankhaften Veränderungen des Gehirns zur Beobachtung kamen, wie sie vor der Salvarsanära nicht gesehen wurden. Andererseits ist es doch auffallend, daß seit dem Jahre 1911 die Zahl der Todesfälle, trotz bedeutender Zunahme der Salvarsananwendung, stetig abgenommen hat. Diese Tatsache ist nach Kohrs⁵¹⁾, A. Schmitt⁵²⁾, Pinkus⁵³⁾, Neisser⁵⁴⁾ u. a. darauf zurückzuführen, daß die Menge des Salvarsans bei diesen Krankheitserscheinungen mit tödlichem Ausgang eine Rolle spielt, da sie nach vorsichtiger Dosierung — unter 0,2 — nicht beobachtet wurden.

Möglicherweise bestand in unserem Fall eine besondere Empfindlichkeit des Rückenmarks für gewisse Gifte, so daß die Einverleibung von zweimal 0,4 Salvarsan innerhalb 12 Tagen, wenn auch nicht eine absolute, so doch eine relative Überdosierung bedeutete. Mit Sicherheit könnte die Frage nach der Neurotoxicität des Mittels nur beantwortet werden, wenn wir über eine große Reihe von Nervenschädigungen nach Salvarsan bei nicht syphilitischen Individuen verfügten, oder aber wenn wir an Tierversuchen die bei Todesfällen nach Salvarsan erhobenen Befunde am Zentralnervensystem wiederfinden würden.

Weder die Klinik noch das Experiment ergeben nach Ehrlich und Aschoff⁵⁵⁾ Anhaltspunkte für die Neurotropie des Mittels, und das Fieber ist, von technischen Fehlern (Wasserfehler) abgesehen, auf die Abtötung von Spirochäten zurückzuführen.

Epstein⁵⁶⁾ erwähnt, daß eine ganze Menge von Patienten wegen nicht-luetischer Erkrankungen (Malaria, Framboesie in 700 Fällen) mit Salvarsan behandelt wurden, ohne daß Schädigungen des Nervensystems gesehen wurden, und ich habe unter den zahllosen in der Literatur angeführten Fällen, in denen Salvarsan bei andersartigen Krankheiten wie Trypanomosis, Anthrax, Angina Vincenti, Psoriasis, Malaria, Pellagra, Neoplasmen, Verucae planae, Recurrens, Lupus usw. angewandt wurde, keinen einzigen finden können, wo als Todesursache eine Salvarsanintoxication nachgewiesen worden wäre.

Im Gegensatz zu Ehrlich glauben Marschalko und Veszpreni⁵⁷⁾, an Hand einer eigenen Beobachtung einen Todesfall auf Rechnung des Salvarsans setzen zu dürfen, und bekräftigen ihre Behauptung durch Versuche an Tieren, da es ihnen gelang, durch Applikation von hohen Dosen dieselben Intoxikationssymptome hervorzurufen, wie sie beim Menschen aufgetreten waren, und da auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen sich so ziemlich deckten.

Es handelte sich beim Menschen wie bei den Tieren um teils hyaline, teils Blutplättchen- und Fibrinthrombosen, welche z. T. das ganze Gefäß verschlossen. Die Folge davon waren Hämorrhagien per diapedesin und Hyperämie. Es fehlte jegliches Zeichen von Nekrose und Entzündung. Das Rückenmark schien in allen Fällen intakt gewesen zu sein, da es nicht besonders erwähnt wird. Obengenannte Autoren gingen bei ihren Versuchen so vor, daß sie einem Teil der Kaninchen 0,1 — die von Hata angegebene Dosis tolerata — injizierten; anderen gaben sie 0,05 bis 0,08 g pro Kilogramm, und einer Anzahl 0,11 bis 0,18 g pro Kilogramm.

Von den 10 mit 0,1 g pro Kilogramm injizierten Tieren starben 5 nach einigen Stunden, 2 Tiere nach 2½ Stunden und 1 Tier nach 7 Tagen. Von den mit weniger als 0,1 injizierten blieben alle am Leben, während die mit höheren Dosen injizierten auch eingingen. Damit ergab sich, daß die von Hata experimentell festgestellte Dosis tolerata zu hoch angegeben war, und daß das Salvarsan, in hohen Dosen bei Kaninchen gegeben, doch ganz erhebliche Schädigungen des Zentralnervensystems hervorrufen kann. Auf Grund dieser Erfahrung ist die Möglichkeit einer Salvarsanintoxikation beim Menschen unter gewissen Voraussetzungen nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

Auf Veranlassung von Ehrlich hat dann bald darauf Doinikow⁵⁸⁾ ebenfalls an Kaninchen das Verhalten des Nervensystems gegenüber dem Salvarsan geprüft. Er injizierte Salvarsan bzw. Neosalvarsan

intravenös, teils täglich, teils zweitägig, in einer Menge von 0,025 bis 0,05 g pro Kilogramm, so daß manche Tiere im ganzen 6,85 bzw. 11,0 Salvarsan oder Neosalvarsan innerhalb $4\frac{1}{2}$ Monaten bekamen. Eine gewisse Zahl erhielt nur eine einmalige toxische Dosis von 0,11 bis 0,15 g pro Kilogramm. Bei den nach den nichttoxischen Dosen von Salvarsan eingegangenen Tieren zeigten sich nicht die geringsten auf eine toxische Schädigung des Rückenmarks hinweisenden Erscheinungen, während die nach einer einmaligen hohen toxischen Dosis gestorbenen eine starke Hyperämie der Meningen und des Gehirns und kleine Hämorrhagien hauptsächlich in der weißen Substanz aufwiesen. Eines zeigte pathologische Veränderungen an den Ganglienzellen, bestehend in Schwellung des Zellkörpers, Körnelung der färbbaren Substanz und Quellung des Kernes.

Diese Versuche haben den Beweis erbracht, daß nach hohen Dosen Salvarsanschädigungen des Nervensystems wohl auftreten können.

Die Untersuchungen von Ullmann⁵⁹⁾ in einer gleichzeitig erschienenen Arbeit über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse des Salvarsans im menschlich-tierischen Körper haben ergeben, daß das Gehirn nach Applikation von kleinen Mengen Salvarsan gar keine oder nur minimale, nicht wägbare Spuren enthält. Ullmann hat aus diesem Ergebnis abgeleitet, daß das Salvarsan bei gesunden Ausscheidungsorganen nicht neurotrop ist.

Wenn wir auch zugeben müssen, daß die an Tierexperimenten gemachten Erfahrungen nicht ohne weiteres für den menschlichen Organismus zu verwerten sind, so tragen sie doch zur Klärung der Frage nach der Neurotoxizität des Salvarsans bei. Vor allem können wir aus ihnen die Lehre ziehen, mit der Dosierung möglichst vorsichtig zu sein und lieber mehrmalige kleinere als wenige große Dosen anzuwenden. Dieser Grundsatz muß ganz besonders auch deshalb befolgt werden, weil mit der Möglichkeit einer Verminderung der Widerstandsfähigkeit des Zentralnervensystems durch die Applikation von Salvarsan zu rechnen ist. Ebenso wie Alkoholiker, die den schädlichen Einflüssen von metallischen Giften wie Blei, Arsen, Phosphor oder auch Toxinen einer Infektion ausgesetzt sind, leichter zu Erkrankungen des Nervensystems neigen als Nichtalkoholiker, kann man auch annehmen, daß das Salvarsan auf ein durch Gifte in Mitleidenschaft gezogenes Rückenmark toxisch wirkt. So ließe es sich erklären, wie es in dem von Dolivo angeführten Falle und auch in dem unsrigen zu einer Nekrose des Rückenmarks kam.

Sollte auch die Annahme der Toxizität des Salvarsans unter den hier erwähnten Voraussetzungen gegenüber dem Zentralnervensystem ihre Berechtigung haben, so sind die nach seiner Anwendung in Erscheinung getretenen Alterationen des Rückenmarks oder Gehirns,

außer zwei mir bekannt gewordenen Ausnahmen, doch ganz anderer Art gewesen als in dem von mir beschriebenen Fall. Sie waren durch Hirnschwellung, Encephalitis haemorrhagica, Thrombosebildung gekennzeichnet, also vor allem durch Gefäßschädigungen, die zu Blutungen und anderen Zirkulationsstörungen und sekundär erst zur Schädigung oder zum Untergang des nervösen Gewebes geführt haben.

Ich will die histologischen Einzelheiten nicht näher erörtern; denn das würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen.

In bezug auf das mikroskopische Bild decken sich nur die beiden von Chiari⁶⁰⁾ und Socin⁶¹⁾ veröffentlichten Fälle in der Hauptsache mit dem meinigen.

Chiari teilt in seiner Arbeit den anatomischen Befund des von Wolff und Mulzer⁶²⁾ behandelten Todesfalles nach Salvarsan mit. Er fand neben einer aufsteigenden Degeneration im Halsmark eine regressive Veränderung im Bereiche von VII—IX entsprechend einer Nekrose der grauen und weißen Substanz und ein geringes perivaskuläres Infiltrat, welches er als „Reaktion gegen Nekrose“ und nicht als Vorgang einer Entzündung auffaßt.

Im Falle Socin handelt es sich um die gleichen Rückenmarksveränderungen, charakterisiert durch ausgedehnten Markfaserzerfall, außerdem durch das Vorhandensein von zahlreichen Fettkörnchenzellen in den am meisten befallenen Partien.

Für unseren Fall möchte ich als das Wahrscheinlichste die Annahme vertreten, daß das Fieber Ausdruck einer akuten Infektion nicht aufgeklärter Art war, und daß das Zusammentreffen der Salvarsaninjektionen mit dieser Infektion zu der beschriebenen Schädigung des Rückenmarks geführt hat.

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. Groß für die freundliche Überlassung des Falles meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Westphal, Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **4**. 1876. — ²⁾ Erb, Krankheiten des Rückenmarks i. Ziemssen. Spez. Pathol. u. Therapie 1876. — ³⁾ Watson, Brit. med. Journ. 1892. — ⁴⁾ Eisenlohr, Dtsch. med. Wochenschr. 1890, Nr. 38. — ⁵⁾ Ormerod, St. Barthol. Hosp. Reports **28**. 1892. — ⁶⁾ Albu, Zeitschr. f. klin. Med. **23**. 1893. — ⁷⁾ Morton Prince, Journ. of nervous and mental diseases **20**. 1895. — ⁸⁾ Müller-Kannenberg, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1907, H. 13. — ⁹⁾ Behmer, Inaug.-Diss. Berlin 1889. — ¹⁰⁾ Wickmann, Poliomyelitis i. Lewandowsky, Handbuch der Neurologie. — ¹¹⁾ Henneberg, Myelitis i. Lewandowsky, Handbuch der Neurologie. — ¹²⁾ Dolivo, Inaug.-Diss. Heidelberg 1919. — ¹³⁾ Economo, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 393. — ¹⁴⁾ Mann, Arch. f. klin. Med. Leipzig 1906. — ¹⁵⁾ Langer, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **53**. 1915. — ¹⁶⁾ Stilling, Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **46**. 1909. — ¹⁷⁾ Öttinger

und Marinesco, Semaine méd. 1895, Nr. 6. — ¹⁸⁾ Marie und Marinesco Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hop. de Paris 1895. — ¹⁹⁾ Münzer, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 26. — ²⁰⁾ Thomas, Journ. of nervous and mental diseases 1897; ref. im Centrabl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1898, H. 3 u. 4. — ²¹⁾ Krewer, Zeitschr. f. klin. Med. **32**. 1897. — ²²⁾ Ballet, Ref. i. d. Semaine méd. 1895. — ²³⁾ Wappenschmidt, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **16**. 1900. — ²⁴⁾ Hoffmann, J., Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **15**, H. 1. 1884. — ²⁵⁾ Hun, New York med. Journ. 1891. — ²⁶⁾ Schmauss, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1905. — ²⁷⁾ Reichmann, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1910. — ²⁸⁾ Fleischmann, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **14**, H. 1. 1912. — ²⁹⁾ Lohrlich, Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **40**. — ³⁰⁾ Leyden, Zeitschr. f. klin. Med. **24**. — ³¹⁾ Strümpell, Spez. Pathol. u. Therapie Bd. 3. 1897. — ³²⁾ Soltmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **51**. — ³³⁾ Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1902. — ³⁴⁾ Arneth, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 27. ³⁵⁾ Leschke, Vortrag, geh. i. d. Berl. med. Ges., Sitzung v. 18. III. 1914; ref. in Neurol. Centrabl. **33**. 1914. — ³⁶⁾ Kronfeld, Vortrag, geh. i. d. Wanderversamml. südwestdeutscher Neurologen u. Psychiatr. in Baden-Baden 24./25. V. 1918. — ³⁷⁾ Remak, Eulenburgs Realenzyklopädie Bd. 18. 1889. — ³⁸⁾ Higier, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **12**. — ³⁹⁾ Jones, W., Med. rec. 1913; ref. i. Neurol. Centrabl. **33**. 1914. — ⁴⁰⁾ Bernhardt, Sitzung d. Berl. Ges. f. Psych. u. Nervenkrankh. 12. VI. 1893. — ⁴¹⁾ Wechselmann, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 13. — ⁴²⁾ Westphal, Berl. klin. Wochenschr. 1911. — ⁴³⁾ Geronne und Gutmann, Berl. klin. Wochenschr. 1911. — ⁴⁴⁾ Benario, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte N. 2 u. 31. — ⁴⁵⁾ Doessecker, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte Nr. 2 u. 31. — ⁴⁶⁾ Goerlitz, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1911. — ⁴⁷⁾ Meyer, O., Münch. med. Wochenschr. 1912. — ⁴⁸⁾ Macrochi, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 3. — ⁴⁹⁾ E. Hoffman, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 4. — ⁵⁰⁾ Jakob, diese Zeitschr. **20**, H. 2. — ⁵¹⁾ Kohrs, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 7. ⁵²⁾ A. Schmitt, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — ⁵³⁾ Pinkus, Med. Klin. 1913, 4. Beiheft. — ⁵⁴⁾ Neisser, Verhandl. d. XVII. internat. med. Kongr. in London 6.—12. Aug. 1913. — ⁵⁵⁾ Aschoff, Verhandl. d. deutsch. patholog. Ges. 1913 S. 1557. ⁵⁶⁾ Epstein, Berlin. Klin. Wochenschr. 1911, Nr. 48. — ⁵⁷⁾ Marschalko u. Veszpreni, Arch. f. Derm. u. Syph. **114**, 1913. — ⁵⁸⁾ Doinikow, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 15. — ⁵⁹⁾ Ullmann, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 114. 1913. — ⁶⁰⁾ Chiari, Verhandl. d. deutsch. Pathol. Ges. 1913. — ⁶¹⁾ Socin, Corresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1916, Nr. 47. — ⁶²⁾ Wolff u. Mulzer, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 31.