

(Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Kgl. Ung. Pázmány Péter-Universität zu Budapest [Vorstand: Prof. Dr. Karl Schaffer].)

Über die pathologischen Veränderungen des Nervengewebes nach Fieberbehandlung¹.

Von

T. v. Lehoczky.

(Eingegangen am 22. August 1935.)

Im Jahre 1926 auf der Jahresversammlung Ungarischer Psychiater hatte ich Gelegenheit über histologische Untersuchungen meiner mit Malaria und Milchinjektionen behandelten Paralysefälle zu berichten. Es seien zunächst kurz die damaligen Ergebnisse wiedergegeben. Diese möchte ich in drei Punkte zusammenfassen:

1. Eine sog. „Heilentzündung“, d. h. eine durch die Malariakur verursachte Zunahme der Entzündung, konnte ich nicht feststellen, es zeigte sich im Gegenteil von Anfang an eine auffallende Abnahme des entzündlichen Prozesses. 2. Konnte ich eine Verschiebung des paralytischen histologischen Prozesses in tertiär luischer, sog. benigner Richtung nicht finden. 3. Sowohl die mit Malaria wie auch die mit Milchinjektionen behandelten Fälle wiesen eine ähnliche Abnahme der Entzündung auf; der Wirksamkeit der beiden therapeutischen Verfahren entsprach daher histologisch kein Unterschied.

Diese Untersuchungen fortsetzend habe ich 1929 die histologische Bearbeitung von 12 neueren Fällen mitgeteilt, die meine ersten Ergebnisse in jeder Hinsicht unterstützten. Nun möchte ich in Anlehnung an die 23 Fälle dieser 2 Arbeiten besprechen, was für Veränderungen die Fiebertherapie im erkrankten Zentralnervensystem hervorruft.

Bevor wir uns jedoch mit dieser Frage eingehender befassen, möchte ich kurz begründen, weshalb meine Erörterungen sich nicht auf *alle* Erkrankungen, bei denen therapeutische Fieberbehandlungen durchgeführt werden, erstrecken.

Die in Frage kommenden Erkrankungen möchte ich in 4 Gruppen einteilen: In die 1. Gruppe gehören diejenigen Krankheiten, die das Leben nicht ernstlich gefährden, so daß unsere Fragestellung entweder gar nicht oder nur nach einer allzu langen Zeit einer histologischen Prüfung unterzogen werden könnte, wenn die Befunde nicht mehr verwertbar wären. Zu diesen gehören die Tabes, die tabische Opticusatrophie, die Lues cerebri, die luische Meningitis, die Neuritis und die Neuralgie. In die 2. Gruppe sind die Erkrankungen einzuordnen, welche infolge des gleichzeitig bestehenden Spontanfiebers zum Studium der Wirkung der Fiebertherapie nicht geeignet sind. Hier ist nicht auseinander zu halten, was mit dem Spontanfieber und was mit dem erzeugten Fieber in Zusammenhang steht. Zu diesen gehören die akute Meningitis, Encephalitis und Poliomyelitis. In die 3. Gruppe möchte ich die Schizophrenie und die Epilepsie einreihen, in denen im Nervengewebe rein parenchymatöse, also Nervenzell-, Markfaser- und Gliaveränderungen vorhanden

¹ Nach einem auf der 13. Jahresversammlung Ungarischer Psychiater am 30. 5. 35 gehaltenen Vortrag.

sind, die fiebererzeugenden Verfahren können aber — wie sogleich erwähnt werden wird — nur die entzündlichen Prozesse beeinflussen. In die 4. Gruppe endlich gehören die multiple Sklerose, die infektiöse Chorea und der postencephalitische Parkinsonismus, in denen außer dem Parenchym wohl auch das Mesoderm pathologisch verändert ist, doch kann die Entzündung sogar bei ganz frischer Sklerose fehlen, bei der Chorea ist sie bloß bei $\frac{1}{10}$ der Fälle vorzufinden, beim Parkinsonismus weist der Grad und die Ausbreitung der Entzündung von Fall zu Fall erhebliche Schwankungen auf. Es versteht sich von selbst, daß diese Befunde nicht den Ausgangspunkt zuverlässiger Untersuchung bilden können.

Wie wir sehen, scheiden die aufgezählten Gruppen aus dem weiten Kreis der Krankheiten von selbst aus, so daß schließlich nichts anderes übrig bleibt, als die histologisch scharf charakterisierte *progressive Paralyse*. So wird es erklärlich, daß in der Literatur ausschließlich über die Histologie der Fiebertherapie der Paralyse Angaben vorzufinden sind.

Die Frage ist aber auch bei dieser Krankheit nicht leicht zu klären, gestaltet sich ja auch die Histopathologie der nichtbehandelten Paralyse sehr abwechslungsreich, so daß nur mit der größten Vorsicht zu entscheiden ist, *was dem Grundprozeß und was der Fieberbehandlung entspricht*. In meiner ersten Untersuchungsserie habe ich die Fehlerquellen dadurch zu eliminieren gesucht, daß ich Fälle gesammelt habe, in welchen bei bestandenem schweren klinischen Bilde die histologischen Veränderungen geringfügig waren. Auf Grund dieses Gegensatzes ließ sich vermuten, daß die Gutartigkeit des histologischen Bildes mit der angewandten Fiebertherapie in Zusammenhang gebracht werden kann. Derartig auffallende Gegensätze gehören jedoch zu den Seltenheiten und auch dies ist nicht immer zuverlässig, wie das von Ferraro u. a. gezeigt wurde. Daher versuchte ich neuerdings *im histologischen Bilde selbst* Anhaltspunkte zu finden, die die Beurteilung des Grundprozesses ermöglichen. Aus diesem Grunde habe ich in jedem einzelnen Falle einer genauen Prüfung unterzogen, welche von den ekto- bzw. mesodermalen Veränderungen die *bleibenden* und welche die *vorübergehenden* sind. Des weiteren wählte ich die bleibenden Veränderungen zum Ausgangspunkt meiner Untersuchungen. Diese — wie die fibröse Hirnhautverdickung, der herdförmige Nervenzellausfall usw. — ermöglichen uns nämlich ein annähernd genaues Bild darüber zu verschaffen, wie schwer der paralytische histologische Prozeß vor der Malariakur war? (s. Tabelle).

Tabelle.

	I. Ektodermale Veränderungen	II. Mesodermale Veränderungen
a) Bleibende Veränderungen.	Nervenzellen und Markausfälle, Rindenverödung, protoplasmatische und besonders faserige Gliaproliferation.	Fibröse Meningealverdickung, Gefäßveränderungen (Proliferation), Gefäßneubildung, Proliferation der Silberfasern.
b) Vorübergehende Veränderungen	Verschiedene akute Nervenzell-, Markfaser- und Gliaveränderungen (z. B. fettige Degeneration usw.).	Meningeale und perivaskuläre Infiltration, Gefäßwandveränderung (z. B. fettige Degeneration).

Ohne auf Einzelheiten einzugehen, möchte ich kurz nur darauf verweisen, daß die Arbeiten derjenigen Forscher, welche ohne Klärung dieser Frage sich mit der Untersuchung dieser Veränderungen befaßten, nur schwer verwertbar sind, da sie einen völlig unbekannten Faktor enthalten. In der mir zur Verfügung stehenden Literatur begegnete ich nur ganz vereinzelt ähnlichen Bestrebungen. So schließt z. B. *Ferraro* in einem Falle auf Grund der definitiven parenchymatösen Veränderungen aus, daß der Grund des milden exsudativen Prozesses in der Malaria liege; er stellt sich somit in seinem Falle auf einen Standpunkt, den ich bei meinem ganzen Untersuchungsmaterial stets vor Augen hielt. Die überwiegende Mehrzahl der Untersucher wirft indessen die Frage nach der Klärung des Grundprozesses nicht einmal auf, die bedeutungsvoll ist, wenn man nicht mit einer unberechenbaren Fehlerquelle arbeiten will.

Eine andere wichtige Frage, welche im Zusammenhang mit der Malaria-behandlung zu klären ist, ist die, welche Veränderungen durch die Impfmalaria im normalen Nervensystem hervorgerufen werden? Es werden hierbei meistens die Arbeiten von *Dürck*, *Perwuschin* und *Reitano* angeführt, meines Erachtens mit Unrecht, da sich diese auf Malaria tropica beziehen, während als Impfmalaria ausschließlich Tertiana- oder Quartanastämme angewandt werden. So vermißte auch ich das typische *Dürcksche* Granulom, das von keinem der Paralyseuntersucher einschließlich *Dürck* auch nur in einem einzigen der Tertianafälle angetroffen werden konnte. Übrigens wurden die *Dürckschen* Knötchen von zahlreichen Autoren in einer Reihe von Infektionskrankheiten beobachtet, so daß ihnen eine pathognomonische Bedeutung nicht eingeräumt werden kann. Was die mesodermalen Veränderungen der Malaria tertiana und quartana angeht, so haben wir uns selbstverständlich am meisten mit der entzündlichen Infiltration zu beschäftigen. Im Falle, daß auch die Malaria solche hervorrufen kann, würde dies erheblich die Beurteilung des entzündlichen Faktors des paralytischen Prozesses erschweren. Die Literaturangaben sind in diesem Punkte nicht einheitlich.

So sahen *Horst* und *Verhaart* auch in schwer verändertem Tropicamaterial keine entzündlichen Erscheinungen und auch *Weimann* betont, daß nur bei der ganz schweren komatösen Malaria mesodermale Veränderungen anzutreffen sind. Dagegen fand *Beilin* in einem Falle von Tertiana Ödem und mäßige Rundzelleninfiltration der Hirnhäute und auch *Oesterlin* erwähnt die perivaskuläre Infiltration der Pia und des Nervengewebes, die vornehmlich aus Lymphocyten und Plasmazellen bestehe. Aus diesen abweichenden Angaben geht soviel hervor, daß die Malaria, hauptsächlich die Tertiana, im Zentralnervensystem nicht regelmäßig entzündliche Reaktion hervorruft; wenn dies zuweilen auch der Fall ist, so tritt die Entzündung jedenfalls so wenig in Erscheinung, daß sie in unseren Untersuchungen im weiteren vernachlässigt werden kann. Von den übrigen mesodermalen Veränderungen habe ich — ebenso wie die anderen Paralyseforscher — weder die *Oesterlinschen* teils mesenchymalen, teils gliösen Knötchen, noch die von *Cerletti* beschriebenen Gefäßvermehrungen angetroffen. *Ferraro* hält die Schwellung des Endothels der kleinen Gefäße für wichtig, die er mit der Hitzewirkung und der Malaria in Zusammenhang bringt, doch verweise ich ihm gegenüber darauf hin,

daß auch die Paralyse ähnliche Gefäßveränderungen hervorzurufen pflegt. Meiner Ansicht nach gilt hier dasselbe, was *Ferraro* in bezug auf die Parenchymveränderungen anerkennt, daß es nämlich sehr schwer auseinanderzuhalten ist, was durch die Malaria und was durch die Paralyse verursacht wurde. Die ektodermalen Veränderungen der Malaria bestehen nach *Bignami* und *Margulis* in akuter Nervenzelldegeneration und in verschiedenen pro- und regressiven Veränderungen der Glia, die selbstverständlich für die Malaria nicht charakteristisch sein können.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die zentral nervösen Veränderungen der Impfmalaria, also der Tertiana bzw. Quartana nicht spezifisch sind, so daß die histologische Feststellung derselben nur auf Grund eines Nachweises von Parasiten oder des Malariapigmentes erfolgen kann.

Meinerseits möchte ich noch hinzufügen, daß die Impfmalaria als akute fieberhafte Erkrankung nur akute Veränderungen im Zentralnervensystem zu verursachen vermag, die durch die Malaria gesetzten Veränderungen daher in Hinsicht des paralytischen Grundprozesses um so weniger in Betracht gezogen werden müssen, als letzterer — wie bereits erwähnt — auf Grund der chronischen, bleibenden Veränderungen zu beurteilen ist.

Worin besteht nun der Wirkungsmechanismus der Malariabehandlung? Die an den malariabehandelten paralytischen Gehirnen beobachteten meso- und ektodermalen Veränderungen möchte ich hier gesondert besprechen. Von den mesodermalen ist die wichtigste die von *Sträußler-Koskinas* beschriebene „Heilentzündung“, eine angeblich infolge der Behandlung zustandgekommene Verstärkung der Entzündung. Dafür fand ich, wie anfangs erwähnt, in keinem Falle einen Anhaltspunkt, dagegen kommt nach meinen Untersuchungen die unmittelbare Wirkung der Malaria in einer zahlenmäßigen Abnahme bzw. Verschwinden der infiltrativen Elemente zum Ausdruck. Dieser Ansicht schließen sich von den älteren Forschern *Spielmeyer*, *Forster* und *Bielschowsky*, von den neueren *Ferraro*, *Stern*, *Mari*, *Lewis-Hubbard*, *Sierra*, *Springlova*, *Goria* und *Bravetta* an. Das beträchtliche Material dieser Untersucher widerspricht schon an sich der Behauptung von *Richard B. Wilson*, nach welcher ich mit meiner Auffassung in der gesamten Literatur allein stünde.

Das andere wichtige mesodermale Problem betrifft den Übergang des paralytischen Prozesses in tertiär huische Veränderungen, d. h. die Umwandlung der „malignen“ Lues in eine „benigne“, was ebenfalls den Gegenstand vieler Untersuchungen bildete. Der histopathologische Ausdruck hierfür wäre nach *Jakob*, *Sträußler-Koskinas*, *Gerstmann* ein Überwiegen der Lymphocyten unter den entzündlichen Elementen und die Entstehung kleiner Granulationsknötchen, miliärer Gummen und gummöser Gefäßwandveränderungen im Nervensystem. Dies wird von *Adelheim*, *Schusterowna*, *Nakamura*, *Freeman* und *Omaru* bekräftigt, während *Wilson* nur in den Hirnhäuten und nur in Frühstadien ein Überwiegen der Lymphocyten antraf, so daß die spezifische Verschiebung auch von ihm nicht angenommen wird. Auf Grund meiner eigenen

Untersuchungen muß ich die *Jakob-Sträußlersche* Anschauung entschieden ablehnen. Überwiegen sah ich die Lymphocyten überhaupt nicht, in 7 Fällen war die plasmazellige Infiltration sogar ungewöhnlich stark. Außerdem konnte ich von 23 Fällen bloß in je 2 einen locker gebauten Granulationsherd beobachten, der mit dem morphologischen Bilde des Gumma kaum eine Ähnlichkeit aufwies. Durch eine derartige Seltenheit des Befundes wird selbstverständlich seine Bedeutung wesentlich verringert. Auch *Ferraro* fand unter 29 Fällen nur zweimal Gummen, so daß er auf Grund der Seltenheit dieses Befundes wie auch wegen der Unabänderlichkeit der Infiltration die genannte Verschiebung ablehnt. Derselben Ansicht sind von den neueren Autoren *Bender*, *Friedrich* und *Mari*, deren Untersuchungsmaterial insgesamt 91 Fälle umfaßt. Weiterhin sei betont, daß selbst die Anhänger der Theorie von *Jakob* und zwar *Sträußler* und *Koskinas*, miliaren Gummen unter 38 Fällen nur in 2 Fällen begegneten und daß solche von *Sträußler* und *Jakob* 1906 und 1910 auch in unbehandelten paralytischen Gehirnen beschrieben worden sind. Einen derartig schroffen Gegensatz der Forscher in einer anscheinend einfachen Frage möchte ich dadurch erklären, daß die qualitative Zusammensetzung der nicht behandelten paralytischen Infiltrate von Fall zu Fall und von Region zu Region erheblichen Schwankungen unterworfen ist und ein Teil der Autoren diese Variationsbreite mit der angewandten Behandlung in Zusammenhang bringt. Für diese Erklärung spricht die Arbeit von *Witte*, nach dem unter 429 nicht behandelten Paralytikern bei 203 Fällen schwere, bei 114 mittelmäßige und bei 112 leichte Entzündungserscheinungen vorlagen.

Nebenbei bemerkt, wurden nach der Malariakur nicht nur im Gehirn, sondern in verschiedenen Teilen des Körpers Gummen oder tertiär luische Veränderungen gefunden, so Hautgumma von *Markuszevitz*, *Sorger*, *Pfeiffer*, *Schulze*, *Kirschbaum*, *Balaban*, *Laignel-Lavastine*, luisches Exanthem und Periostitis von *Scherber*. *Kirschbaum* erwähnt mit Recht, daß *Nonne*, *Fränkel* auch in den Zeiten vor der Malaria ähnlichen Erscheinungen begegneten. Weiterhin verweise ich darauf, daß *Guiraud-Caron* unter 110 Malariakranken bloß in 3 Fällen Haut- bzw. Muskelgummen und in einem Falle psoriasisartiges Exanthem vorfand. Demnach kommen nicht nur im Zentralnervensystem, sondern seltener auch in anderen Körperteilen tertiär luische Erscheinungen vor, so daß aus ihnen weitgehende Schlüsse nicht gezogen werden können.

Betreffs der ektodermalen also parenchymatösen¹ Veränderungen des Gehirns finden wir ein ähnliches Gegenüberstehen der Ansichten. Während

¹ Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß der Begriff „Parenchym“ hier in einem anderen Sinne gebraucht wird, als es in Deutschland vielfach üblich ist. Während für mich Parenchym gleichbedeutend ist mit der Summe aller ektodermalen Elemente, gehört nach *Spielmeier* und seiner Schule die gesamte Glia nicht zum Parenchym. Dementsprechend kann nach dieser Auffassung die Glia auch an der entzündlichen Reaktion teilnehmen (s. auch *Spatz*’ Beitrag „Encephalitis“ in *Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten).

aber bei den bisherigen Fragen die abweichenden Auffassungen einander die Waage hielten, überwiegt bei dieser Frage die Zahl derer, die eine Besserung des Parenchyms ablehnen, weit über jene, die sie annehmen. In letztere Gruppe gehören bloß 4 Autoren und zwar *Sträußler*, *Freeman*, *Benvenuti* und *Wilson*. Unter ihnen vertritt *Freeman* einen extremen Standpunkt, indem er nicht nur von einer Wiederherstellung der Rindenschichtung berichtet, sondern von einer aktiven Reparation der Hirnrinde, ja, sogar von einer Verbreiterung der Windungen. Eine solche pathologische Unmöglichkeit muß entschieden zurückgewiesen werden; das Beispiel der *Freemanschen* Ansichten zeigt, welche Irrtümer man begehen kann, wenn das histologische Bild vor der Malariaabehandlung nicht genügend gewürdigt wird. Meiner Überzeugung nach waren nämlich die *Freemanschen* normal breiten Windungen vor der *Malaria* ebenso breit und wurden nicht infolge der Behandlung breiter.

Ganz allgemein gesagt, eine Besserung des Parenchymprozesses kann ich auf Grund meiner histologischen Befunde nur insofern anerkennen, als sie ein Abräumen der vermehrten Glia- und Infiltrationselemente eventuell eine Rückbildung der neugebildeten Gefäße betreffen, wodurch dann in der Schichtung der Rinde wieder ein klares und übersichtliches Bild hervortritt. Es sei betont, daß der herdförmige Nervenzellausfall und infolgedessen entstandene Schichtverwerfung bleibende histologische Veränderungen darstellen; wenn sie also von *Sträußler* und den anderen drei Forschern nicht angetroffen werden, so waren sie auch vor der Malariaabehandlung nicht vorhanden. Mit anderen Worten: Es handelte sich von vornherein um gutartige leichte paralytische Grundprozesse. Meine Ansicht teilt auch *Ferraro*, der die corticale Rekonstruktion ebenfalls als eine scheinbare ansieht, weiterhin auch *Stern*, *Friedrich*, *Mari* u. a., die sich alle im Sinne einer Unabänderlichkeit des parenchymatösen Prozesses äußern. Diese Unabänderlichkeit betrifft nicht nur die neuronalen, sondern auch die gliösen Elemente, wie das für die Makroglia von mehreren Autoren, für die Mikroglia von *Ferraro* und von *mir* nachgewiesen wurde.

Zusammenfassend das über die Wirkungsweise der Malariaabehandlung Gesagte, läßt sich feststellen, daß die *Malaria* von den zwei Faktoren des paralytischen Prozesses, dem meso- und dem ektodermalen, nur auf den mesodermalen eine unmittelbare Wirkung ausübt, während der ektodermaldegenerative Prozeß auch weiterhin unverändert fortbesteht. Mit der Malaria können wir also den ektodermalen, degenerativen Prozeß unmittelbar nicht beeinflussen und sind völlig außerstande den im Nervenparenchym entstandenen Untergang zu reparieren. Daß die Malaria mittelbar, d. h. durch Minderung des entzündlich-toxischen Prozesses vielleicht eine günstige Wirkung auch auf den ektodermalen Anteil des Gehirngewebes ausüben könnte, halte ich aus dem Grunde für möglich, weil in den Gehirnen von längere Zeit nach der Malariakur (z. B. in einem meiner Fälle $\frac{1}{2}$ Jahr) Verstorbenen im allgemeinen nicht derartig akute Nervenzell- und Gliaveränderungen vorzufinden sind, wie sie in den einige Tage oder Wochen nach der Beendigung der Kur ad exitum Gekommenen in Erscheinung treten.

Betreffs der Histologie der übrigen Fieberbehandlungen der Paralyse seien die Arbeiten von *Benedek* und *Kiß*, *Takano*, *Friedrich* über die Recurrentherapie

erwähnt. *Benedek* fand in den Gehirnen von kurz nach der Behandlung Verstorbenen keine Heilentzündung und keine „benigne Verschiebung“. Nur in einem Falle, in dem der Tod nach einem Jahr erfolgte, war der entzündliche Prozeß sehr schwach und der destruierende Parenchymprozeß sehr mäßig. In seinem als Kontrolle verwendeten Malariafalle, der einige Tage nach dem 10. Fieberanfall starb, konnte Verfasser einen leichten entzündlichen und schweren ektodermalen Prozeß beobachten. Auch diese Angaben bekräftigen meine erwähnten Feststellungen. Dasselbe gilt für die 34 Fälle von *Friedrich* mit dem Unterschied, daß er die Milderung bzw. das Stehenbleiben des entzündlichen Prozesses nur etwa 2 Monate nach der Behandlung sah, früher jedoch häufig dem erwähnten Überwiegen der Lymphocyten begegnete. *Takano* fand bei seinen 2 Recurrenzen bzw. 1 Malariafalle eine „Reinigung“ der Rinde und ein Übergehen des Exsudates in luische; da sich jedoch seine Befunde auf ein zu geringes Material beziehen und die Fälle auch untereinander abweichend sind, können aus seinen Feststellungen keine allgemein gültige Schlußfolgerungen gezogen werden.

Von den übrigen fiebererzeugenden Verfahren wurden von *Friedrich* 6 Saprovitane- bzw. Pyriferefälle untersucht, unter denen er in 2 Fällen starke lymphocytäre Reaktion beobachtete. Weiterhin wurden von mir 4 Milchinjektionsfälle studiert, in denen ich ähnlichen Befunden begegnete, wie im Malariafalle. Endlich erwähne ich als eine Besonderheit die histologische Untersuchung der 6 Diathermiefälle von *Freemann*, *Fog* und *Rosenberg*, nach welcher dieses Heilverfahren von histologischem Standpunkte aus als völlig wirkungslos erscheint, da Verfasser das unveränderte Bestehenbleiben der Entzündung, in einem Falle sogar die Zunahme derselben feststellen konnten. Meines Erachtens können aus ihren Befunden keine prinzipiellen Schlüsse gezogen werden, da sie ihre Versuche an Negern ausführten, die schon früher eine erfolglos gebliebene Malariakur überstanden.

Die sonstigen Fieber- bzw. Hitzetherapien, wie Sulfosin, Sodocu, Treponema hispanicum, Dmelcos vaccine, Antirabies und lebende Spirochätenimpfungen, weiterhin die verschiedenen Formen der Elektropyrexie, wie das Radiotherm, Inductotherm usw. bildeten bislang noch nicht den Gegenstand histologischer Untersuchungen.

Gehen wir zur Frage des allgemeinen Wirkungsmechanismus der Fieberbehandlungen über, so erfolgt nach meinen histologischen Untersuchungen die Abnahme der Entzündung in der Malaria- und Milchinjektionskur in der Weise, daß an den infiltrativen Elementen verschiedene regressive Veränderungen erscheinen: die Kerne der Lymphocyten zerbröckeln, die Plasmazellen zeigen vakuoläre Degeneration. Die zerfallenen Elemente werden dann durch den erhöhten Lymphstrom bzw. die Phagocytose abgeräumt. Meine Beobachtungen wurden auch von *Ferraro* bestätigt, obwohl sie nach ihm die erhebliche Rückbildung des Exsudats nur teilweise zu erklären vermögen.

Der Rückgang der entzündlichen Infiltration ist selbstverständlich der Ausdruck dafür, daß das entzündungshervorrufende Agens in seiner Virulenz geschwächt wurde. Dieses Ergebnis wird auch durch die in Zusammenhang mit Malaria- und anderen Fieberbehandlungen ausgeführte Spirochätenuntersuchungen gestützt. So fand ich in insgesamt 180 Fällen von *Sträußler-Kirschbaum*, *Wilson*, *Kopeloff*, *Hattori*, *Geary*, *Stern* nur 15mal einen positiven Spirochätenbefund erwähnt was im Durchschnitt, einer Positivität von 8,3% entspricht. Diese Prozentzahl nach der

Malaria bedeutet eine wesentliche Abweichung von den unbehandelten Fällen. Bekanntlich fanden *Noguchi*, *Jahnel* bei nicht behandelten Paralytikern in 50 bzw. 25% Spirochäten, je nachdem die Untersuchung im Dunkelfeld oder im Schnitt ausgeführt wurde. *So können wir denn auch die prozentuale Abnahme der Spirochäten auf die Wirkung der Malaria hin als bewiesen annehmen.* Daß *Forster*, *Pacheco*, *Francioni*, *Brant*, *Sierra* zuweilen nach der Malaria Spirochäten sahen, widerlegt nicht die erwähnte Tatsache, denn diese Untersuchungen beziehen sich auf ein kleines Material, und das Fehlen der Spirochäten ist nach der Malaria — wie gesagt — nicht 100%ig.

Eine weitere Frage ist die, auf welchem Wege erfolgt der Untergang der Spirochäten? Eine der Möglichkeiten stellt die Phagocytose dar, was jedoch von *Jahnel* dadurch widerlegt wird, daß er bei einer akuten leukocytären Meningitis eines Paralytikers keine Spur von Phagocytose der Spirochäten antraf. Dagegen beobachteten *Marcus* in Lymphocyten und Plasmazellen, *Schob* in Makrophagen, neuerdings *Winkler-Junius* in Mikrogliazellen und endlich *Valante*, *Sioli* u. a. in Makroglia-spirochäten eingeschlossen. Hier mahnt aber die Tatsache zur Vorsicht, daß die Spirochäten nach dem Tode ihres Opfers noch 1—2 Tage lang am Leben bleiben und im Gehirn wandern können, so daß sie sich postmortal in den verschiedensten Zellen einnisten können. Die Phagocytose der Spirochäten ist daher histologisch nicht als bewiesen zu betrachten.

Eine andere Annahme betreffs des Zugrundegehens der Spirochäten stellt die Wirkung der Temperaturerhöhung dar, hierbei wird im allgemeinen auf die bekannten Kaninchenversuche von *Weichbrodt-Jahnel*, *Schamberg-Rule* verwiesen. Demnach wäre die tödliche Temperatur für die Spirochäten um 41° C herum, doch verlangsamt sich ihre Beweglichkeit nach *Franck* und *Rule* bereits bei 40° C. Beim Menschen spricht für eine direkte Hitzewirkung, daß eine interkurrente fieberhafte Erkrankung auf die primär, sekundär und tertiär luischen Erscheinungen heilend wirkt (*Bessemans*, *Scolari* usw.). Bei einem interessanten Fall von *Jahnel* fanden sich im Gehirnzylinder eines Paralytikers Spirochäten vor; nachdem dann Patient infolge einer 14 Tage lang dauernden fieberhaften Pleuritis ad exitum kam, konnten im Gehirn gar keine Spirochäten mehr nachgewiesen werden. — Gegen eine direkte Hitzewirkung spricht folgendes:

1. Der Grad des durch die Malaria verursachten Temperaturanstieges ist mit dem erreichten Erfolg nicht proportional. Insbesondere verweise ich auf die von *Weygandt-Mühlens*, *Wagner-Jakob* u. a. beobachteten völligen Remissionen, bei denen die Malaria entweder sehr mäßigen Temperaturanstieg verursachte oder zuweilen auch völlig fieberfrei verlief.
2. Die sog. abgeschwächte Malariakur kann ebenfalls wirksam sein (*Wagner-Jauregg*, *Horn-Kauders* usw.).
3. Beim Menschen ist sehr schwer die spirochätentötende 41° C Temperatur während der experimentell

für notwendig gefundenen 6 Stunden aufrecht zu erhalten. 4. Es gibt fiebererzeugende Verfahren, bei denen die Heilerfolge trotz des hohen Fiebers nicht günstig sind, so z. B. die Versuche von *Benvenuti* mit polyvalenter Typhusvaccine. Ich schließe mich daher in dieser Frage der Ansicht von *Wagner-Jauregg* an, der in einer jüngeren Arbeit (in bezug auf den therapeutisch angewandten Hochfrequenzstrom) betont, daß in der Fieberbehandlung der Paralyse der heilende Faktor nicht die Höhe des Fiebers bzw. der Hyperthermie ist. *Meiner Überzeugung nach besteht die Wirkungsweise der Diathermie-, Radiothermie- und anderen Behandlungen — soweit sie mit Erfolg angewandt werden — darin, daß die Hitze im Blute und in den Geweben ähnliche cytologische, biochemische, und biophysische Veränderungen hervorzurufen vermag wie das Fieber.* Darauf haben im vorigen Jahr die italienischen Autoren *Cortesi* und *Fattovich* aufmerksam gemacht.

Für eine indirekte Wirkung des Fiebers spricht die Beobachtung von *Benvenuti*, nach welcher im Liquor von Malaria-kranken Paralytikern und Schizophrenen die Vitalität der Spirochäten in vitro auch dann nicht nachließ, wenn der Liquor auf 40—42° C erwärmt wurde, weiterhin diejenige von *Truffi*, der die Spirochäten im Blute von Vögeln mit 42° C Körpertemperatur nach 5 Stunden noch virulent vorfand. Diese Versuche können nur so mit den erwähnten Kaninchenversuchen von *Jahnel*, *Weichbrodt* u. a. in Einklang gebracht werden, daß bei letzteren nicht die direkte Wirkung der Hitze, sondern die daraufhin entstandene Reaktion des Organismus, d. h. eine indirekte Hitzewirkung die Spirochäten vernichtet hat. Von ähnlicher Bedeutung sind die Untersuchungen von *Benvenuti*, *Truffi*, *Pasini*, *Lorant* nach denen die Bildung von spirillo- bzw. spirochätotoxinen Antikörpern in Zusammenhang mit der Malaria auszuschließen ist. Dies wird auch durch die günstige Heilwirkung von anderen fiebererzeugenden Verfahren (Milchinjektion, *Recurrans* usw.) unterstützt.

Das Zugrundegehen der Spirochäten käme nach der Theorie *Sarbós* so zustande, daß in den Capillaren des Gehirns die entstandenen Malaria-plasmodien-Embolien die Spirochäten ihres Nährbodens berauben. Die Brauchbarkeit dieser Theorie wird erst durch weitere Untersuchungen zu entscheiden sein.

Neuerdings erblickt *Naegeli* die Wirkung der Fieberturen in einer Aktivierung des Herpesvirus bzw. in einer dadurch entstehenden Vernichtung der Spirochäten. Demgegenüber macht *Benvenuti* auf Grund seiner Beobachtungen darauf aufmerksam, daß während der Malaria-behandlung in der Mehrzahl der Fälle kein Herpes entsteht und trotzdem eine Heilwirkung erzielt werden kann.

Endlich sei erwähnt, daß *Brütsch* in einem Falle von Malaria eine starke Reaktion des retikuloendothelialen Systems vorfand und aus

diesem Grunde bei der Wirkungsweise der Malaria diesem System große Bedeutung zuspricht. Da ich diese Reaktion in 5 eigens daraufhin geprüften Fällen nicht antreffen konnte, ist die Ansicht von *Brütsch* als eine vorderhand ungenügend unterstützte Hypothese zu betrachten.

Überblicken wir die verschiedenen Untersuchungen und Theorien, so steht soviel fest, daß sowohl nach der Malaria, wie auch nach den übrigen Fiebertherapien die Zahl der Spirochäten wesentlich abnimmt, die Entzündung sich zurückbildet; dies kommt dann nach einer gewissen Zeit klinisch in Form einer Remission zum Ausdruck. Ja, die Abnahme der Entzündung kann auch infolge von interkurrenten fieberhaften Erkrankungen, carcinomatöser und seniler Kachexie zustandekommen, wie das von *Liebert*, *Weygandt*, *Zieler*, *Förtig* und *Witte* beobachtet wurde. All dies unterstützt die in meinen erwähnten Arbeiten niedergelegte Anschauung, nach welcher die Spontanremission nichts anderes bedeutet, als die Folge einer Reaktion des Organismus, die entweder durch irgendeine interkurrente fieberhafte Erkrankung oder durch einen anderen organischen Prozeß, eventuell einen schweren Parenchymzerfall der Paralyse selbst in Gang gesetzt wird. *Von allgemeinerem Gesichtspunkte betrachtet rufen Fieberbehandlung, interkurrente oder mit Kachexie verbundene Leiden, wie auch spontaner körperlicher Verfall letzten Endes ein und dasselbe hervor: sie mobilisieren die Abwehrkräfte des ganzen Organismus, dessen Folge dann das Verschwinden der Spirochäten und Milderung des entzündlichen Prozesses ist.*

Ist dem aber so, dann ergibt sich die Frage: Warum sind wir nicht imstande, mit unseren Fieberbehandlungen die Paralyse völlig zu heilen? Darauf läßt sich antworten, was ich bereits 1926 mit Nachdruck hervorgehoben habe, daß nämlich — wie auch oben erwähnt — die Fieberbehandlungen die ektodermale Komponente des paralytischen histologischen Prozesses *unmittelbar* nicht zu beeinflussen vermögen, so daß der Prozeß mit gewissen Schwankungen weiter verläuft. Die Unabänderlichkeit der Parenchymschädigung wird durch die verschiedenen starken Nervenzelldegenerationen, die ausgedehnten nervenzellosen Herde, die Schichtverwerfung, endlich durch die fibröse und zellige Vermehrung bzw. Degeneration der Makro- und Mikroglia bewiesen. Doch möchte ich auf Grund meiner heutigen Auffassung eine auf *mittelbarem* Wege erfolgte Besserung der akuterer Veränderungen am Ektoderm, z. B. der Nerven- und Gliazellverfettungen usw., nach Rückbildung des entzündlichen Prozesses annehmen bzw. erwarten. Die schweren, bleibenden Veränderungen hinterlassen aber Spuren fürs ganze Leben, was die cyclische Vermehrung der Spirochäten in Zusammenhang mit Rezidiven selbstverständlich noch verschlimmern kann.

Wenn die histologischen Untersuchungen somit eine übermäßig optimistische Beurteilung der Wirkung der Fieberbehandlungen auch nicht rechtfertigen, so vermindert dies nicht im geringsten das Verdienst

Wagner-Jaureggs und seiner Schule, denn ich halte es mit *Jahnel* für den Zweck jedes Heilverfahrens, einen günstigen Heilerfolg herbeizuführen, d. h. die klinischen Erscheinungen der Krankheit günstig beeinflussen zu können. Da dies bei der Malariakur außer Zweifel steht, dürfen wir uns durch die eine vollkommene Heilung nicht versprechenden histologischen Befunde in unserer therapeutischen Tätigkeit nicht entmutigen lassen.

Literatur.

Siehe die Literaturverzeichnisse unserer vorausgegangenen Arbeiten: *v. Lehoczky*: Arch. f. Psychiatr. 80, 435 (1927); 86, 442 (1929).

Ferner: *Balaban*: Z. Neur. 48, 854 (1928). — *Beilin*: Z. Neur. 127, 162 (1930). — *Bender*: Abh. Neur. usw. 1932, H. 65, 128. — *Benedek-Kiß*: Psychiatr.-neur. Wschr. 1927 I, 23. — *Benvenuti*: Sul meccanismo di azione della malariterapia. Roma. Pozzi 1933. — *Bessemans*: Zit. nach *Benvenuti*. — *Bravetta*: Zit. nach *Benvenuti*. — *Bruetsch*: Zbl. Neur. 65, 812 (1932). — *Cerletti*: Histol. Arb. Großhirnrinde 1910. — *Cortesi-Fattovich*: Riv. Patol. nerv. 43 (1934). — *Ferraro*: Arch. of Neur. 21, 69 (1929). — *Francioni*: Note Psychiatr. 1926, Nr 2, 14. — *Franck-Rule*: Zit. nach *Benvenuti*. — *Freeman, Fong-Rosenberg*: Zbl. Neur. 68, 500 (1933). — *Friedrich*: Zbl. Neur. 60, 137 (1931). — *Geary*: Zbl. Neur. 60, 137 (1931). — *Goria*: Zit. nach *Benvenuti*. — *Guiraud-Caron*: Zbl. Neur. 60, 334 (1931). — *Hattori*: Revue neur. 1929 I, 146. — *Horst-Verhaert*: Virchows Arch. 292, 417 (1934). — *Jahnel*: Fortschr. Neur. 2, 65 (1929); 5, 342 (1933). — Handbuch der Geisteskrankheiten von Bumke, Bd. 11, S. 480 u. 509. 1930. — *Jakob*: Wien. klin. Wschr. 1928 II, 994. — *Kirschbaum*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 96, 610 (1927). — *Kopeloff-Blackman*: Ref. Arch. of Neur. 33, 658 (1935). — *Laignel-Lavastine*: Zbl. Neur. 64, 197 (1932). — *Lewis-Hubbard*: J. of Neur. 4, 175 (1925). — *Liebert*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 108, 265 (1929). — *Marcus*: Z. Neur. 26, 245 (1914). — *Margulis*: Neur. Zbl. 33, 1019 (1914). — *Mari*: Riv. Patol. nerv. 37 (1931). — *Markuszciewicz*: Z. Neur. 99, 218 (1925). — *Naegeli*: Zbl. Neur. 68, 231 (1933). — *Oesterlin*: Z. Neur. 57, 19 (1920). — *Omaru*: Zbl. Neur. 66, 624 (1933). — *Pacheco Silva*: Revue neur. 1926 II, 558. — *Perwuschin*: Z. Neur. 93, 446 (1924). — *Pfeiffer*: Psychiatr.-neur. Wschr. 1926, 28, 313. — *Reitano*: Zit. nach *Ferraro*. — *Sarbó*: Wien. klin. Wschr. 1931 II, 1048. — *Schamberg-Rule*: Arch. of Dermat. 14, 243 (1926). — *Scherber*: Wien. klin. Wschr. 1926 II, 1325. — *Schob*: Z. Neur. 95, 588 (1925). — *Schulze*: Dtsch. med. Wschr. 1925 II, 1856. — *Scolari*: Zit. nach *Benvenuti*. — *Sierra*: Zit. nach *Benvenuti*. — *Sioli*: Dtsch. med. Wschr. 1918 I. — Arch. f. Psychiatr. 59, 6 (1918). — *Sorger*: Zbl. Neur. 67, 755 (1933). — *Springlova*: Zbl. Neur. 47, 9 (1927). — *Stern*: Brain 55, 145 (1932). — *Takano*: Arb. neur. Inst. Wien 30, 340 (1928). — *Valente*: Zit. nach *Jahnel* (*Bumke*). — *Wagner-Jauregg*: Wien. klin. Wschr. 1932 I; 1934 I. — *Weichbrodt-Jahnel*: Dtsch. med. Wschr. 1919 I, 483. — *Weimann*: Handbuch der Geisteskrankheiten von Bumke, Bd. 11, S. 125. 1930. — *Weygandt*: Z. Neur. 96, 7 (1925). — *Winkler-Junius*: Z. Neur. 133, 724 (1931). — *Wilson*: Brain 51, 440 (1928). — *Witte*: Z. Neur. 92, 236 (1924).