

23-9

E 500/32

Sonderabdruck aus der
Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie Bd. 79 (1931)
Herausgegeben von C. Bonhoeffer
Verlag von S. Karger, Berlin NW 6.

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Kgl. ungar. Stefan-Tisza-Universität in Debreczin [Direktor: Dr. *Ladislaus Benedek*, o. ö. Professor].)

Aktive Immunisierung bei Neurolues, mit avirulenten Pallida-Stämmen ausgeführt.

Vorläufige Mitteilung.

Von

Von Prof. Dr. LADISLAUS BENEDEK.

Im August 1930 hatte ich in der Berliner Klinik des Herrn Professor *Bonhoeffer*, auf der Abteilung des Oberarztes Dr. *Roggenbau*, durch die Liebenswürdigkeit Prof. *Creutzfeldts* Gelegenheit, paralytische Kranke zu beobachten, die mit Spirochäten-Kulturen behandelt wurden. Nachdem diese Versuche mein Interesse erweckten, wandte ich mich an Prof. *R. Hilgermann*, Direktor des preußischen staatlichen hygienischen Instituts, der mit liebenswürdigem Entgegenkommen zu meiner Verfügung stand und seit Oktober mich zweiwöchentlich mit Spirochäten-Material versieht.

Mit den immunbiologischen Verhältnissen der Paralytiker beschäftigte ich mich bereits in den Jahren 1912 und 1913 im Zusammenhang mit den mit Noguchi-Luetin ausgeführten allergischen Reaktionen (siehe Münch. med. Woch. 1913, Nr. 37), und ich wies bei dieser Gelegenheit auf die gegenüber zerebrospinaler Lues sich geltendmachenden Unterschiede hin. Die Wichtigkeit dieser Beobachtungen wurde von *Neue*, später von *Kajka* hervorgehoben, die sie bestätigten. Vor vier Jahren berichtete ich über die meinerseits bei paralytischen Kranken angeregten „Eigenliquor-Intradermo-Reaktionen“ (siehe Heutiger Stand der Beh. d. progr. Paralyse. Karger, Berlin 1926); in der Mehrzahl der Fälle konnte ich auch hier torpidere hyperergische Reaktionen beobachten. Einige Eigentümlichkeiten, so z. B. die Wirkung der Reinjektionen, die Intensitätssteigerung der mit dem Zentrifugat ausgeführten Reaktionen, ließen es angezeigt erscheinen, die Untersuchungen fortzusetzen, jedoch

wurde unser Krankenmaterial durch die in großem Maßstabe durchgeführten Infektions- und Vakzinebehandlung vollkommen in Anspruch genommen.

Gleichzeitig veröffentlichte ich nebst den ausführlichen Krankheitsgeschichten von 63 Patienten die Ergebnisse jener breit angelegten Immunserumbehandlung, die durch die bedeutende Hilfe der kgl. ung. Ministerien für Unterricht und für Agrikultur ermöglicht, unter der Leitung der Professoren *Lechner* und *Rigler* an der Klausenburger psychiatrischen Klinik ausgeführt wurde; ihrer wurde auch von *Kraepelin* in den letzten zwei Ausgaben seiner „Psychiatrie“ Erwähnung getan. Diese Versuche der passiven Immunisierung ergaben, im ganzen genommen, eine Besserung von nur 9,5%; in inzipienteren Fällen belief sich die Besserung auf 15,4%. Bei einer kleineren Anzahl der Fälle entwickelten sich Reaktionen pyrogenetischen Ursprunges, Exantheme, Ödeme, mildere zerebrale Symptome; doch war die Wirkung spezifischer Neurotoxine nicht zu beobachten. Die Vorbehandlung der das Immunserum liefernden Pferde geschah mit der Gehirnemulsion von Paralytikern. Es drängt sich die Frage auf, ob die gleichzeitige Einführung des Virus mit der Gehirnschubstanz dessen Antigenfähigkeit nicht schwächt. Die Unsicherheit, die gegenwärtig in den Fragen der Immunität bei Lues und Neurolyues herrscht (siehe unten), erlaubt uns nicht, diesbezüglich annehmbare Antwort zu erteilen. Es scheint, daß es *C. Grabow* und *F. Plaut* unlängst zu beweisen gelang (*Ztschr. f. Imm.-Forschung* 54, 1928, H. 3—4), daß bei Versuchstieren im Liquorraume eine vom Titer des Blutes unabhängige lokale Antikörperbildung hervorgerufen werden kann. Doch selbst, wenn das bezüglich der Typhus-Bazillen-Suspension gelingen sollte und wenn der Erfolg dieses Experimentes auch auf die Paralyse-*Spirochäte* übertragbar wäre, so könnte, wie ich meine, daraus auf die Schwäche des Antigens nicht gefolgert werden; ist doch das *Behringsche* „Neutral-Toxin-Antitoxin-Gemisch“ auch ein immunisatorisch wirksames Mittel.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß unter den bisherigen Versuchen der Behandlung der progressiven Paralyse bis nun der infektiösen Behandlung die höchste Wirksamkeit zuerkannt werden muß. Doch enthebt uns die Anerkennung dieser Tatsache keinesfalls der Pflicht der weiteren Nachforschungen in jener Richtung, ob zwischen den zum Endzweck jeder Behandlung führenden Wegen ein anderer Weg nicht ebenfalls gangbar

wäre. Auf unserer Klinik wurden als Infektionsbehandlungen die Rekurrens und die Sodoku-Behandlung angewandt.

Vor zehn Monaten ließ ich — auf Ersuchen zweier Pariser Neurologen-Kollegen (*Leroys* und seiner Mitarbeiter) — für ihre Monographie eine Zusammenstellung der Remissionen der an unserer Klinik ab Juli 1922 bis 31. Dezember 1929 mit Impfmalaria und Rekurrens behandelten Paralysefällen anfertigen, die einerseits dem Krankenstand unserer Klinik angehörten und von denen andererseits katamnestiche Daten erhalten werden konnten. In dieser Zusammenstellung sind daher jene Kranken nicht enthalten, die ambulatorisch geimpft wurden, unter fremde ärztliche Beobachtung oder in die Behandlung eines anderen Institutes übergingen, und von denen keine katamnestiche Daten verschafft werden konnten¹⁾. In der untenstehenden Zusammenstellung werden die drei Stufen der Remission durch die drei Zahlenkolonnen a, b, c bezeichnet. Vollkommene Remission mit voller Arbeitsfähigkeit: a; hochgradige Remission mit Fortsetzung der vorher eingeübten Beschäftigung: b; geringgradige Besserung: c; ungebessert: d; progredient: e; gestorben: f. Die Tabelle bezieht sich auf 93 mit Malaria und 92 mit Rekurrens behandelte Fälle. Die Beobachtung erstreckte sich von sechs Monate bis auf acht Jahre. Unter den mit Malaria Behandelten waren 68 Paralytiker und 25 Taboparalytiker; insgesamt 93. Von den mit Rekurrens geimpften waren 59 Paralytiker und 23 Taboparalytiker; insgesamt 92.

Behandlungsweise	a	b	c	d	e	f
Malariaimpfung . .	13,98	15,06	23,66	21,50	8,60	17,20
Rekurrensimpfung .	8,70	9,78	18,48	21,74	21,73	19,56

Es ist unnötig, zu betonen, daß wir uns dessen vollkommen bewußt waren, daß der pathologische Prozeß mit der Teilnahme des Individuums an der sozialen Arbeit nicht in exakter Weise gemessen werden kann, wie dies Dattner neuestens (Kl. Wochenschr. 1930, 27. Dez., Nr. 52) ausdrückt: „der soziale Indikator und das pathologisch-anatomische Geschehen gehen nicht parallel miteinander“. Was er übrigens über die Konvergenz des klinischen und des humoralen Befundes ausspricht, haben wir in unserer Rekurrens-Arbeit ebenfalls zum Ausdruck gebracht und konnten es auch seitdem bekräftigen. Obige zusammenfassende

¹⁾ Diese Daten wird Dozent Eugen v. Thurzó, der die monatelang andauernde schwere Arbeit der Zusammenstellung mit seinen Mitarbeitern leistete, demnächst publizieren.

Tabelle tut ebenfalls dar, daß parallel mit der infektiösen Behandlung der progressiven Paralyse, für die Geltendmachung andersartiger Prinzipien sich noch ein breiter Spielraum bietet. Dasselbe bekräftigen die Tabellen anderer Institute, welche ich diesmal außer acht lasse; ich beziehe mich bloß auf die Rekurrens-Statistik von *Poenitz* und *Schramm* über 78 geimpfte Kranke, welche auf Grund von 2—4jähriger Beobachtung entstand und nach welcher vollkommen arbeitsfähig 22%, beschränkt arbeitsfähig 26%, ungebessert entlassen 5%, ungebessert in der Anstalt verblieben 17%, verstorben 25% waren.

Es fragt sich, ob die Zahl der an progressiver Paralyse Verstorbenen seit Einführung der Malariabehandlung in Ungarn, d. h. im letzten Dezennium, im Gegensatz zu den früheren statistischen Angaben eine Änderung aufweist. In Österreich wurde die Frage bereits aufgeworfen (*Pönitz*), ob eine gewisse Zurückhaltung betreffs Behandlung der Paralytiker nicht angebracht wäre — in dem Sinne nämlich, daß die voraussichtlich bloß mit schweren Defekten ausheilenden aus der infektiösen Behandlung ausgeschlossen würden, weil sie als geistige Invaliden, als langjährige Insassen der Irrenanstalten der Gesellschaft nur zur Last fallen. Auf Grund der *Dattnerschen* Nachprüfung betont *Wagner-Jauregg*, daß von den vom Frühling 1922 bis Anfang 1924 behandelten und weiter beobachtbaren 128 Fällen bis Anfang 1927, 47 starben (siehe Festschrift *Bonhoeffer*), und zwar nach der Behandlung in den ersten 6 Monaten 6, zwischen dem 7. bis 12. Monat 6, vom 12. bis 24. Monat 10, vom 25. bis 36. Monat 8, vom 36. bis 48. Monat 14, vom 49. bis 66. Monat 3. Von den Verstorbenen verblieben tatsächlich Bewohner der Irrenanstalten 41; doch selbst von diesen remittierte ein Teil noch weiter und erlag endlich einer interkurrenten Krankheit, Gegenüber dieser kleinen Belastung der Institute steht die viel größere Zahl der außerhalb der Anstalten lebenden Paralytiker sowie die Anzahl jener, die nach gelungener Impfung außerhalb der Institute behandelt werden und diesen daher nicht zur Last fallen. In der Anstalt *Steinbof* verminderte sich die Zahl der Aufnahmen wegen Paralyse, besonders seit 1923, sehr bedeutend. In der *Dalldorfer* Irrenanstalt, wo die Malariabehandlung in großem Maßstabe durchgeführt wird, fiel seit der Einführung derselben die Anzahl der Verstorbenen gegenüber den Vorkriegsziffern von 79,3% auf 44,5% und 42%.

Nun war für uns die Frage von Interesse, ob die in Ungarn

1922 begonnene und langsam immer mehr verbreitete Malaria-behandlung die absolute Sterbeziffer der Paralysekranken beeinflusste. Aus diesem Grunde besuchte ich im kgl. ung. statistischen Amte den Herrn Ministerialrat Dr. Béla Szabó, der keine Mühe scheuend, nebst vielen wichtigen Daten anderer Natur, auch diese zu meiner Verfügung stellte, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche. Danach starben in Ungarn an progressiver Paralyse im Jahre 1912 (bei einer Bevölkerung von 20 884 602) 1263 Personen, im Jahre 1925 (bei einer Bevölkerung von 7 980 143 nach dem Kriege) 599, in den Jahren 1926 515, 1927 549, 1928 634, 1929 622 Individuen.

Daraus folgt, daß während der letzten fünf Jahre im Vergleich zu den Vorkriegsjahren trotz der Infektionsbehandlung die Zahl der an Paralyse Gestorbenen nicht gesunken ist, im Gegenteil zeigt sie in den letzten zwei Jahren sogar eine Erhöhung. Die absolute Vorkriegszahl verhält sich zur Zahl von 1925 wie die Gesamtzahl der Geisteskranken zueinander. Es ist möglich, daß die moderne aktivere Therapie die Aufmerksamkeit der praktischen Ärzte in gesteigertem Maße der progressiven Paralyse zuwandte und daß sie sie aus diesem Grunde bereits sicherer diagnostizieren, andererseits wird nach meiner Erfahrung eine konsequente Malariabehandlung in relativ wenigen Anstalten angewendet.

Eben die zweifellosen Erfolge der Infektionsbehandlung wirkte ermunternd auf die Wiederaufnahme der Immunisierungsversuche bei quartärer Lues.

Hilgermann und *Krantz* gingen von der Tatsache aus, daß die ohne spezifische Behandlung erfolgte Heilung von Früh-lues-Exanthemen die Annahme von Abwehrstoffen selbst dann rechtfertigt, wenn man die bei anderen Infektionskrankheiten gewonnenen Anschauungen der Immunitätslehre auf die Lues nicht übertragen dürfte. Auch der verschiedenartige Verlauf der aus ein und derselben Quelle stammenden Infektionen weist auf die individuelle Variabilität der immunisatorischen Prozesse hin. Im allgemeinen haben die Immunisierungsversuche bei der Syphilis infolge der Züchtungsschwierigkeiten der Spirochäten eine gewisse Verzögerung erlitten. *Hilgermann* bemühte sich anfangs um die Herstellung von Autovakzinen, da sie im Sinne seiner bei anderen Infektionen erworbenen Erfahrungen durch polyvalente Vakzine nicht ersetzt werden können. Breite Kondylome werden zerstückelt, im Mörser mit physiologi-

scher Kochsalzlösung verrieben und filtriert. Nach den Versuchen von *Obermeyer* und *Pick* sind die Impfungen, die mit getöteten Bakterien verabfolgt werden, den mit lebenden Kulturen gemachten nicht gleichwertig. Aus diesem Grunde wollte *H.* die Antigenstoffe der Spirochäten-Leiber bei der Abtötung möglichst schonen. Zu den fertigen Suspensionen wurde wenig Formalin zugesetzt, und die Röhrchen wurden für längere Zeit im Thermostat auf 37° gehalten. In den verschlossenen Röhren wird das Formalin (CH₂O) allmählich zu Ameisensäure (CH₂O₂) oxydiert und so weitere Zersetzung verhütet. Er kombinierte bei der Frühlyues die Vakzinebehandlung mit der spezifischen Therapie und verabreichte anfangs unter Wirkung der *Hoffmann*-schen Ansichten die Impfungen intrakutan. Paralell mit den Immunisierungen gegen Lues machte er auch bei durch pyogene Kokken hervorgebrachten Erkrankungen (Osteomyelitis, Highmor-Emphyem, Gonorrhoe usw.) Immunisierungsversuche. Die spezifische Vakzinebehandlung erwies sich auch bei diesen sehr wirksam.

Herr Professor *Hilgermann* hatte die Liebeshwürdigkeit, mich zu verständigen, daß er neuestens das Impfmateriel aus *lebenden* Spirochäten herstellt, welche er nach einer speziellen, noch nicht veröffentlichten Methode avirulent macht. Die Publikation der neuen Züchtungsmethode wird erst nach Abschluß längerer klinischer Experimente erfolgen¹⁾. Es gereicht uns zur Ehre, daß sich seine therapeutischen Experimente auch auf unsere Beobachtungen stützen. Offensichtlich ist eine wirkungsvolle aktive Immunisierung in erster Reihe von der parenteralen Einführung der lebenden Spirochäten zu erwarten, weil die zur Immunisierung führenden Umstimmungsprozesse sehr stark von der Intensität der immunisierenden Einwirkung abhängig sind. Ein ausgiebiger Effekt ist dort zu erwarten, wo die Impfung einen anatomischen Infekt bedeutet; dies geht auch aus den Experimenten hervor, die zur Feststellung der Wirkungsbedingungen der *Calmetteschen* BCG gemacht wurden (z. B. *Lange*, *K. Lydtin*, *Wethmar* usw.). Nach Infektionsbehandlungen sind Spirochätenbehandlungen nicht empfehlenswert, nachdem die Zellen des Organismus sich in einem mehr oder weniger erschöpften Zustande befinden. *F. Breinl* erwies neuestens mit seinen Tierexperimenten, daß die Syphilisimmunität sogar bis

¹⁾ Dtsch. Med. Wochenschrift 1931 Nr. 12.

zum Grade der Sterilisierung anwachsen kann; vom immunbiologischen Standpunkte wäre daher die Ausnahmestellung der Syphilis unbegründet, doch müssen wir selbst im Falle, wenn diese Angabe sich bestätigen ließe, bei der progressiven Paralyse auch mit anderen Faktoren rechnen. In einem Vortrage in der Debrecener Ärztesgesellschaft zeigte ich Präparate, welche das Mitbefallensein des Bodengraues resp. der Hypothalamuskern an den paralytischen histopathologischen Prozessen demonstrieren. Die ausgebreiteten Untersuchungen *Beláks* und seiner Mitarbeiter lieferten überzeugende Angaben betreffs des Einflusses der vegetativen Tonusschwankungen auf die Produktion von Immunkörpern (S. u. A. Orvosi Hetilap 1930, 27. Dez., Nr. 52). Zweifellos vermag die Läsion der zentralen vegetativen Kerne den Tonus des neuroglandulären Apparates, seine Funktionsbereitschaft hochgradig zu beeinflussen.

Bezüglich der Behandlung erhob sich die wichtige praktische Frage, ob der lange Transport die lebenden, avirulenten Spirochäten nicht schädige. Die lokalen Herde sowie die Allgemeinreaktionen, ferner die in einem Teil der Fälle erwiesene Heilwirkung, der Befund im Dunkelfeld, welcher nach 48stündigem Transport im Material noch sich bewegende Spirochäten und Begleit-Bakterien aufwies, deuten darauf, daß die Aktivität des frischen Materials unvermindert blieb. Das Verhältnis der Spirochäten und Begleit-Bakterien der *Hilgermannschen* avirulenten Kulturen habe ich mit meinem Praktikanten Dr. *Piróth* zusammen systematisch im Dunkelfeld geprüft. Erstere verlieren ihre Beweglichkeit rascher, während die Begleitbakterien selbst nach 48 Stunden durch lebhaftere Beweglichkeit ausgezeichnet sind. Ein Teil des Materials der zwei letzten Sendungen bestand aus unmittelbaren Blutkulturen, indem die Spirochäten in besonders präpariertem Blut gezüchtet wurden; die Reizkörperwirkung des Blutes summiert sich also noch mit der spezifischen Wirkung. Die Impfungen geschehen in 14tägigen Intervallen intraglutäal, mittels 8—10 cm langen Nadeln, mit breitem Lumen. Der größere Durchmesser der Nadel ist aus dem Grunde wichtig, weil die Spirochäten oft an den schwimmenden Flocken haften. Im „Dunkelfeld“ erwies sich ein Teil dieser Flocken als eine Zusammenballung von Spirochäten. Die Menge des verimpften Materials erfordert die größte Aufmerksamkeit und genaue Beobachtung des Krankheitsverlaufes. Wir beginnen mit 0,5 bis 1 cm³ der Suspension; tritt danach eine Besserung ein, so werden

die nächsten Impfungen mit reduzierten Mengen (0,1—0,2) vorgenommen, damit wiederholte Spirochäten-Dosen durch rasche Bindung der Immunstoffe den Organismus nicht etwa wehrlos machen (negative Phase). Wir müssen nämlich damit rechnen, daß auch aus dem Erkankungsherde stets Spirochätenmengen austreten, die einen Teil der Schutzstoffe ebenfalls an sich ziehen. Aus diesem Grunde müssen die Schwankungen des Symptombildes bei der Behandlung ebenso berücksichtigt werden wie die auf die früheren Impfungen eingetretenen Reaktionen — wie Professor *Hilgermann* in einem seiner Briefe schreibt: „Denn sicherlich wird man auch hier die Dosierung dem Organismus individuell anpassen müssen und besser im Zweifelsfalle zu kleine, als zu starke Dosen fortlaufend geben.“

Es erübrigt sich zu erwähnen, daß die mit den *H.*schen Spirochäten-Kulturen behandelten Kranken keiner differenten Behandlung unterworfen wurden. Mit Rücksicht auf den pathohistologischen Prozeß der „quaternären“ Lues, kommen auch für diese Behandlung in erster Reihe initiale Fälle in Betracht. Bei der progressiven Paralyse also solche, wo definitive Ausfälle in bezug auf geistige Leistungsfähigkeit noch nicht aufgetreten sind. Im Sinne meiner bisherigen Erfahrungen scheinen eben die auf andere Behandlungsmethoden so wenig ansprechenden lanzinierenden Schmerzen und viszeralen Krisen, also die sogenannten „Wurzelreizsymptome“ günstig zu reagieren, die wir immer mehr geneigt sind, statt des irritierten Zustandes der Wurzeln auf die Desintegration des hemmenden, regulierenden, spinokortikalen, sensorischen Systems zurückzuführen, derzufolge die peripheren Rezeptoren in einen Zustand der Hyperpathie (*Förster*) gelangen, d. h. „umgestimmt werden“ (*von Weizsäcker*). Für unsere gegen Neurolyues gerichteten Behandlungsexperimente war die Frage von größter Wichtigkeit, wie sich gegen denselben Stoff die Fälle von Frühlyues verhalten. Demnach ersuchte ich Herrn Professor *Neuber*, mit einem Teil des Materials an entsprechenden Fällen zu experimentieren, welcher Bitte er liebenswürdigst nachgekommen ist. Über die endgültigen Resultate dieser Behandlungen werde ich demnächst in Gemeinschaft mit Herrn Prof. *Neuber* zusammenfassend berichten. Im folgenden will ich als vorläufige Mitteilung jener Fälle Erwähnung tun, bei welchen auf die Spirochäten-Impfungen schon bisher überraschende Veränderungen im Symptombild vor sich

gingen, die offensichtlich auf die Impfungen zurückzuführen sind.

V. L., 36jähriger Beamter, acquirierte vor 15 Jahren Lues. Damals erhielt er zwei Salvarsan-Injektionen, sonstige Behandlung unterblieb. Seit 1914 gesteigerter Alkoholgenuß, dem er seit zirka 1½ Jahren entsagte. Vor 1½ Jahren fühlte er im rechten Fuß und im rechten Unterschenkel ein Kribbeln, welches langsam auch auf den Oberschenkel übergriff. Der Gang verschlimmerte sich seitdem allmählich. Seit dieser Zeit bemerkte er auch, daß seine Schritte im Finstern und beim Treppensteigen unsicher wurden. Bei geschlossenen Augen stellt sich ein ausgesprochenes Schwindelgefühl ein. Im März 1929 konnte besonders die rechte untere Extremität schwerer in Anspruch genommen werden. Seit 1½ Jahren stellten sich im Magen und in beiden Extremitäten zeitweise außerordentlich heftige Schmerzen ein. Im März des genannten Jahres wurde er neuerdings, doch wieder nur mangelhaft, antiluetisch behandelt. Seitdem stellen sich die gastrischen Schmerzen zweiwöchentlich in Form von Krisen ein, die von lanzinierenden Schmerzen in den unteren Extremitäten begleitet sind. Die Magenkrisen sind mit Diarrhoen kompliziert. *Status præsens*: Psychisch normal. WaR. im Blutserum: normal. Ant. +, Lu. Ant.: 0, Chol. Ant.: +. WaR. im subokzipitalen Liquor 0,5: +++++, 0,25: ++. Zellenzahl $18\frac{2}{3}$. Weichbrodt: +, Roß-Jones: +, Pándy: +, Nonne-Apelt: +. Zuckergehalt: 0,12%, Chloride: 0,65%. Zellenzahl des lumbalen Liquors: $22\frac{2}{3}$. Zuckergehalt: 0,86. Wa- und Globulin-Reaktionen wie oben. Goldsol und bic. Mastix und Guaja-Reaktionen ergeben bei beiden Liquoren abortive Tabes-Kurven. Binnen 1½ Jahren Gewichtsabnahme von 17 kg. Gewicht derzeit 56,5 kg. Seitens der inneren Organe nichts Besonderes. Pupillen mittelweit, die rechte Pupille zeigt geringe Unregelmäßigkeit, die linke ist entrundet. Die rechte Pupille reagiert in geringem Ausmaße auf Licht, während die linke vollkommen lichtstarr ist. Patellar- und Achillesreflexe fehlen. Der Biceps-Femoralis-Reflex auf beiden Seiten positiv. Das hautkinästhetische Gefühl ist an beiden Füßen ausgefallen. Die passive Bewegung der Finger fühlt Patient nicht. Das Vibrationsgefühl ist nur auf der rechten Seite vermindert. Rechts ausgesprochenes Kniewinkel-Phänomen. Erste Spiroch.-pall.-Impfung am 8. Oktober 1930. Einer anderen Behandlung wird Patient nicht unterzogen. Bereits nach der ersten Impfung bleiben die Magenkrisen und lanzinierenden Schmerzen aus. Am 23. Oktober zweite Spirochäten-Impfung mit 0,10 Cm³. Der Kranke fühlt drei Stunden nach der Injektion in den Füßen ein angenehmes, kribbelndes Gefühl. Die nächste Impfung erfolgte am 5. XI.: 0,2 Cm³. In der darauffolgenden Nacht stellten sich in beiden unteren Extremitäten mäßige lanzinierende Schmerzen ein, die bis zum Morgen vergehen, sich jedoch am 13. und 16. November wiederholen. Am 19. XI. vierte Spirochäten-Impfung: 0,10 Cm³. Zwei bis drei Stunden nach der Impfung treten in beiden Unterschenkeln starke, stechende Schmerzen auf, die im Laufe der Nacht heftiger werden. Am 17. XII. fünfte Spirochäten-Impfung mit blutiger Vakzine: 0,1 Cm³. Die seit dem 20. November ausgebliebenen Extremitätenschmerzen treten sechs Stunden nach der Impfung nebst mildem Schüttelfrost und bei maximaler Temperatur von 37,6° C wieder auf. (Bei den frühe-

ren Impfungen meldeten sich die Schmerzen stets ohne Temperatursteigerungen.) Eine örtliche Reaktion blieb auch diesmal aus. Patient verläßt die Klinik am 30. XII. in gebessertem Zustande. Er ist vollkommen frei von Beschwerden, die Magenkrisen bleiben seit der ersten Impfung aus, auch die Ataxie hatte sich gebessert.

N. S. Diagnose: Tabes dorsalis. Typischer somatischer und humoraler Befund. Lues wird negiert. Beginn der Erkrankung 1925. Seit vier Monaten in beiden unteren Extremitäten stechende, reißende Schmerzen, besonders während der Nacht. Erste Spirochäten-Impfung, blutig, am 3. XII. 1 Cm³. Fünf Stunden später sehr heftige lanzinierende Schmerzen. Am 7. XII. zweite Spirochäten-Impfung: 0,25 Cm³, blutig. Reaktion wie vorher. Ist am 18. XII. vollkommen beschwerdenfrei. Auch die Blasen- und Mastdarmschmerzen haben aufgehört. Die Urinretention besserte sich bedeutend. Ataxie erscheint wesentlich gebessert, die Unsicherheit ist kaum bemerkbar. In der Nacht auf den 29. XII. melden sich sehr milde lanzinierende Schmerzen. Am 31. XII. Injektion von 0,2 Cm³, blutig. Lokale Reaktion tritt nicht auf. In der der Injektion folgenden Nacht treten die ganze Nacht andauernde, sehr milde Lanzinierungen in den unteren Gliedmaßen auf, mehr in den Unterschenkeln. Die Blasenstörungen sind vollkommen gewichen. Patient ist seit der letzten Injektion ganz frei von Schmerzen, das Allgemeinbefinden ist gut, er fühlt beim Gehen keinerlei Müdigkeit.

F. A. Tabes dorsalis. Im humoralen Syndrom besteht Remission. In den oberen Gliedmaßen kribbelndes Gefühl und vom Schultergürtel in die Extremitäten ausstrahlende Schmerzen. Typischer Status. Nach zwei Spirochäten-Impfungen, die wir mit Neobismosalvan kombinierten, hörten die Wurzelschmerzen auf.

B. Gy. Tabes incipiens. Sehr intensive, kaudalgieartige Schmerzen, beiderseitig, metatarsalgieartig, auf dem Gebiete der dem fünften lumbalen und ersten sakralen Segment entsprechenden Zone, welche sich Medikamenten und physikalischen Behandlungsmethoden gegenüber ebenso unstillbar erwiesen, wie sie den antiluetischen Kuren Trotz boten. Nach drei Spirochäten-Impfungen blieben die Metatarsalgien aus. Nach der zweiten blutigen Vakzine (0,5 Cm³) vier Tage lang eine sehr heftige lokale Reaktion, mit auf die ganze untere Extremität sich erstreckenden (gleichseitigen) ausstrahlenden Schmerzen und schwankenden, unter 38° C sich bewegenden Temperatursteigerungen.

B. N. Dg. Taboparalyse, mit positivem Blut- und Liquorbefund. Intelligenz entspricht dem Alter von 12 Jahren und 6 Monaten. Waltersche Bromprobe P. q.: 2,4. Drei blutige Vakzine-Impfungen. Die intensiven Kopfschmerzen hören auf, die Labilität der Gemütsstimmung sowie die Reizbarkeit läßt nach. Die Vergeblichkeit besteht fort, die Merkfähigkeit ist herabgesetzt. Nach der dritten Spirochäten-Injektion ist Patient eine Woche lang subfebril.

Gy. S. J. (Taboparalyse.) Enteralgien und viszeralkrisenartige Diarrhöen. Nach drei Impfungen zeigt sich eine ausgesprochene Besserung.

Sz. S. Diagnose: Progressive Taboparalyse, kritiklos, Größenwahn, heitere Grundstimmung. Vier Spirochäten-Impfungen. Das Interesse steigert sich, die wahnhaften Ideen verblassen, doch verbleibt die verminderte geistige Leistungsfähigkeit.

Außer den oben erwähnten Patienten haben wir noch fünf an Dementia paral. progr. leidende Kranke behandelt; wir verabfolgten aus 4—6 Impfungen bestehende Serien, jedoch erfolglos. Die Krankheit begann bei diesen Patienten: beim ersten zwei Jahre vor der Impfung, bei dem zweiten ein Jahr, bei den drei übrigen je ein halbes Jahr vor der erfolgten Impfung. Die Fieberkurve, die Zahl der weißen Blutkörperchen, das Differential-Blutbild, den Blutdruck der Patienten, haben wir von $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion bis zur 24. Stunde mehrere Male, ferner auch vor der Injektion kontrolliert. Ebenso haben wir auch über die lokalen und allgemeinen Reaktionen genau Protokoll geführt. Aus denselben geht hervor, daß sowohl die blutige wie auch die unblutige Vakzine Temperatursteigerungen bis zu $37,5^{\circ}$, ja erstere sogar bis zu $38,5^{\circ}$ mit Frösteln, eventuell sogar mit Schüttelfrösten verursachen kann. Bei wiederholten Injektionen traten bei einem Patienten Brechreiz und Erbrechen $4\frac{1}{2}$ Stunden nach erfolgter blutiger Impfung auf, was auch als ein milderer anaphylaktisches Schock-Phänomen angesehen werden könnte. Dieser Annahme widerspricht jedoch der Umstand, daß an Stelle einer Temperatursenkung die Temperatur auf $37,1^{\circ}$ anstieg, statt Leukopenie die Zahl der weißen Blutkörperchen 25 000 betrug, was der humoral ausgelösten spezifischen Sensibilisierung widerspricht. Wahrscheinlich spielte hier nicht heterologes Spirochätenweiß eine Rolle, sondern das Blut. Mildere Erregungen des autonomen Nervensystems werden auch durch Eigenblutinjektionen verursacht — trotz Isogenität des Materials.

In der Sitzung des Debrecziner Ärztevereins habe ich am 18. Dezember 1930 die gebesserten Fälle vorgestellt, wo die Kranken selbst über die überraschenden Veränderungen der sensiblen Reizerscheinungen sowie über das nach der spezifischen Impfung auftretende, meinerseits als Herdreaktion aufgefaßte Heftigerwerden der Symptome berichteten.

Diesbezüglich kam ich bei Beobachtung des ungebesserten Falles Cs. M. in den Besitz einer interessanten Beobachtung. Nach der zweiten Spirochäten-Impfung trat im Verhältnis zu dem früheren psychischen Zustande ein Rückfall ein, in der Form von Beklemmung, psychomotorischer Unruhe und bis zur Weinerlichkeit gesteigerter Depression. Er befürchtete, vergiftet zu werden, sträubt sich heftig gegen die Injektionen, empfängt seine Frau mit ungewöhnlichem Mißtrauen, findet es auffallend, daß sie nach der festgesetzten Besuchsstunde erschien und so

große Mengen Lebensmittel mitbrachte, daß sie für drei Menschen genügte. Er fürchtet, sein Sohn werde vom Großvater enterbt.

Diese temporäre Veränderung des psychischen Zustandsbildes kann vielleicht ebenfalls so aufgefaßt werden wie eine Herdreaktion des in seiner Organisation veränderten, durch den paralytischen pathologischen Prozeß desintegrierten, invaliden Gehirns. In der oben erwähnten Sitzung der Ärzteversammlung hatte Prof. *Neuber* in der anschließenden Erörterung eine wertvolle Beobachtung über die rasche Heilungstendenz der mit Spirochäten geimpften III. Luesfälle mitgeteilt, bezüglich der II. Lues hingegen die Beobachtung, daß neben mächtigen Herdreaktionen die Wirksamkeit der Antiluetika nach den Spirochäten-Impfungen bedeutend stärker werde.

Wir impfen und beobachten unsere Fälle weiter. Die Nichtreagierenden lassen wir aus der reihenweisen Behandlung aus. Wir beziehen neue, möglichst frische Fälle in die Behandlung ein. Die humoralen Syndrome, hauptsächlich die Liquorbefunde, werden in reihenweisen Liquoruntersuchungen kontrolliert; außerdem machen wir reihenweise Intelligenzprüfungen. Diese vorläufige Mitteilung hatte bloß den Zweck, die Aufmerksamkeit auf dieses — wie es scheint, in bezug auf Wirksamkeit den bisherigen aktiven Immunisierungsverfahren, wahrscheinlich zufolge Eigentümlichkeiten des Züchtungsverfahrens und des Avirulentmachens, weit überlegene — immuntherapeutische Verfahren zu lenken, weil ich der Meinung bin, daß die obigen Fälle es vor einem jeden unbefangenen Beobachter beweisen, daß die Impfungen mit dem *Hilgermanns*chen avirulenten Kulturen eine unzweifelhafte Wirkung auf die neurologischen Prozesse ausüben. Doch harrt die Methode noch der Ausarbeitung.

Die mit spezifischen Behandlungen und Vorbehandlungen erreichten Resistenz-Resultate sind nicht immer beständig. Bei den quartären Nervensyphilisfällen, wie dies aus den Experimenten von *Georgi* und *Plaut* hervorgeht, scheint es sich um Spirochäten zu handeln, welche sich dem Nervengewebe biologisch anpassen, welche daher Immunkörpern gegenüber demzufolge resistenter sind. Außer ihnen kommen bei der Neuroluetes auch die Spirochäten anderer Organe in Betracht; *Sarbó* (D. Z. f. N. 72) verschweigt in seiner die luetischen pathologischen Prozesse auf Grund origineller Gedankengänge klassifizierenden Arbeit nicht, daß wir über die bei Nervenluetes sich

abspielende Spirochätose noch sehr wenig wissen. Noch weniger wissen wir über die gegen sie gerichteten Abwehrphänomene. müssen auch mit dem Umstand rechnen, daß die durch Spirochäten-Einführung hervorgerufene Immunstoffproduktion, selbst bei den klinisch vollkommene Remissionen zeigenden Fällen, mit sämtlichen Spirochäten nicht definitiv fertig wird. So wie sich bei der Tuberkulose-Schutzimpfung in Tierversuchen, z. B. bei mit Bovovakzine und Tauruman durchgeführten Vorbehandlungen, die Schutzwirkung als bloß temporär erweist, so bedarf die immunisierende Behandlung gegen die resistenten quaternären Spirochäten aller Wahrscheinlichkeit nach neuer spezifischer Einwirkungen, damit die zur Abwehr und Immun-Neutralisierung führende Umstimmung auch in quantitativer Hinsicht leistungsfähiger werde.

DEBRECENI EGYETEM KÖNYVTÁRA

Lelt.

1955

32