

(Aus der Hirnhistologischen Abteilung der psychiatrisch-neurologischen
Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: Prof. Dr. *Karl Schaffer*].)

Zur Frage der Eisenreaktion im Gehirn.

II. Untersuchungen an paralytischen Gehirnen.

Von

Dr. T. v. Lehoczky,

Assistent der Abteilung.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juli 1928.)

In vorheriger früherer Arbeit befaßten wir uns mit der Eisenreaktion des Gehirns in normalen und nicht paralytischen Fällen. Da wir in unserem Untersuchungsmaterial in Übereinstimmung mit den Resultaten von *Hayashi*, *Lubarsch*, *Spatz* und anderen keine Spuren der für die Paralyse als charakteristisch geltenden Eisenablagerungen fanden, wollen wir nun unsere Untersuchungen an paralytischem Material ergänzen.

Unsere Untersuchungen betreffen einesteils die Frage, ob die perivaskuläre Eisenanhäufung in sämtlichen klinisch und anatomisch sicheren Paralysefällen anzutreffen ist, andernteils den Umstand, in welchem Maße die positive Eisenreaktion für Paralyse charakteristisch ist, also ob ihr eine solche Bedeutung zugeschrieben werden kann als den übrigen pathohistologischen Kennzeichen der Paralysis progressiva (= P. p.).

Zwecks Klärung letzterer Frage weisen wir darauf hin, daß die gewaltige Literatur der Paralyse auch an solchen Fällen reich ist, in denen irgendeine der „klassischen“ pathohistologischen Kennzeichen nur in sehr geringem Maße ausgesprochen ist. Solche atypischen Fälle sind z. B. die bereits von *Alzheimer* als stationäre P. p. bezeichneten, mit geringer Entzündung einhergehenden Fälle. In solchen und ähnlichen Fällen wäre jede neuere histologische Kennzeichen stark vonnöten, die den Mangel an entzündlichen Veränderungen mehr oder weniger entbehrlich machen könnte. Auch unter der Einwirkung der in den letzten Jahren eingeführten Fiebertherapie (Malariaimpfungen) hat sich eine der stationären Paralyse sehr nahestehende Gruppe entwickelt, in der die entzündlichen Veränderungen gleichfalls sehr geringfügig sind. Da jedoch diese „pseudostationären“ Fälle den wenigen stationären Fällen gegenüber — gerade wegen der großen Verbreitung der Malariabehandlung — immer häufiger zu beobachten sind, ist es begreiflich, daß man in der letzten Zeit oft darüber entscheiden muß, ob die sehr geringe infiltrative Veränderungen aufweisenden Fälle noch

als Paralysefälle gelten können? Demnach gestaltet sich unsere Frage folgendermaßen: *Ist die Gegenwart der perivaskulären Eisenschollen ein so sicheres Kennzeichen der P. p., daß sie nötigenfalls auch die perivaskulären entzündlichen Infiltrationen zu ersetzen vermag*, d. h. können die Eisenschollen unter die vor 23 Jahren von *Nißl-Alzheimer* aufgestellten histologischen Kriterien der Paralyse eingereiht werden?

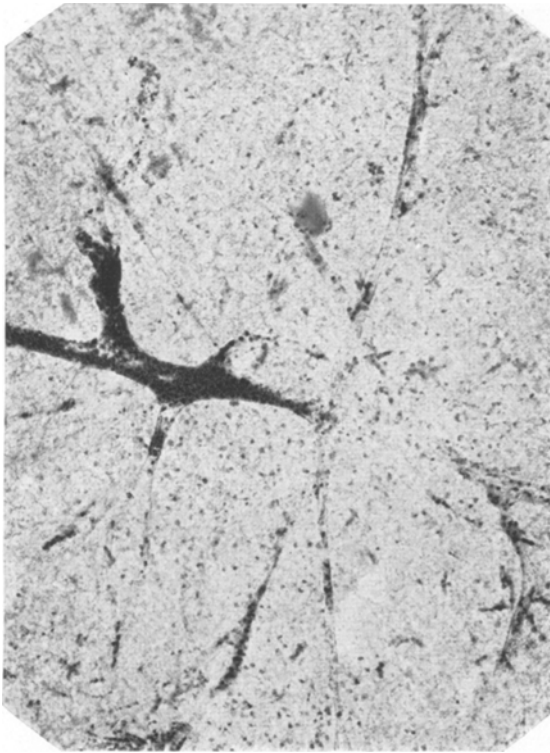


Abb. 1. Mikrophotogramm. Zeiß Obj. A. Ammonsulfidreaktion am frischen paralytischen Gehirn. Großhirnrinde, Quetschpräparat. „Perivaskuläre“ Eisenablagerung.

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf 30 klinisch genau beobachtete Paralysefälle, in denen die klinische Diagnose durch eingehende histologische Untersuchungen kontrolliert wurde. Die Untersuchung der Eisenreaktion verlief geradeso wie sie in unserer vorhergehenden Mitteilung beschrieben wurde, d. h. es wurde am frischen Gehirn Makroreaktion vorgenommen und aus den herausgeschnittenen Gehirnstückchen wurden Quetschpräparate verfertigt, sodann erfolgte an Gefrier- bzw. Paraffinschnitten die *Turnbulls*che Eisenreaktion.

Von unseren 30 Fällen konnten wir 25 mal die von den Forschern beschriebene „paralytische Eisenablagerung“ auf charakteristische Art,

in diffuser Ausbreitung, also sowohl in den verschiedenen Regionen der Rinde, als auch in den Basalganglien vorfinden. Bezüglich der Stärke der Reaktion benahmen sich Rinde und Corpus striatum ungefähr gleich, während die Eisenablagerungen im Thalamus, Glob. pallidus und Nucl. ruber geringfügig waren oder vollständig fehlten; die Subst. nigra. Soemmeringi nahm zwischen beiden Platz. In der subcorticalen weißen Substanz war nur in der Nähe der Rinde perivaskuläres Eisen vorhanden, von der Rinde entfernter waren davon keine Spuren zu sehen.

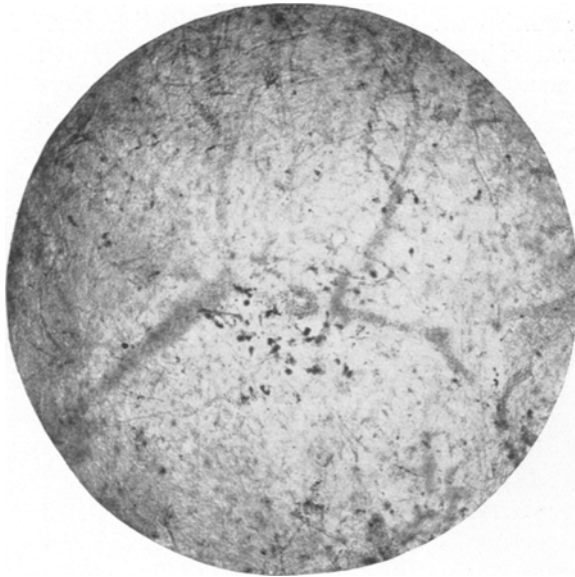


Abb. 2. Mikrophotogramm. Zeiß Obj. A. Ammonsulfidreaktion, Quetschpräparat. Putamen. In der Mitte des Präparats eine schattenartig angedeutete Gefäßverzweigung, in deren unmittelbaren Umgebung im Nervenparenchym zahlreiche mit Eisen beladene Mikrogliaelemente zu sehen sind.

Bei der Makroreaktion der paralytischen Gehirne sahen wir in Übereinstimmung mit den Resultaten von *Lubarsch*, *Spatz* und *Stiefler* diejenige Abweichung vom normalen Bilde, daß in der diffusen, grünlich-grau verfärbten Rinde und in den Basalganglien auf grünem Grundton kleine schwarze Punkte und Streifen ersichtlich waren, die sich unter Mikroskop (Quetschpräparat) als mit Eisenschollen umgebene Gefäße erwiesen. Die perivaskulären Eisenschollen sind manchmal so massenhaft, daß dadurch die Gefäße, ja sogar ihre feineren Verzweigungen abgezeichnet sind, wie es aus Abb. 1 ersichtlich ist, die das Photogramm eines aus einem frischen paralytischen Gehirn nach obiger Methode verfertigten Präparates veranschaulicht. Außerdem sind zuweilen bereits am Quetschpräparat, in einem gewissen Abstand von den Gefäßen

gelagerte Eisenkörnchen augenfällig, die sich bei stärkerer Vergrößerung als eisenhaltige Mikrogliaelemente erweisen (s. Abb. 2). Es läßt sich also schon aus den Quetschpräparaten feststellen, daß das Eisen entweder in den perivascularären Gefäßscheiden oder in Mikrogliazellen gelagert ist.

Aus den Paraffin- bzw. Gefrierschnitten ergibt sich, daß das *perivascularäre Eisen* bald in adventitiellen Bindegewebselementen, bald in großen Wanderzellen (Makrophagen) zu beobachten ist, doch gehört es sehr oft keinerlei Zellen an. Letztere stellen gröbere Schollen dar, die offenbar nach dem Zugrundegehen der Zellelemente frei werden. In den perivascularären Lymphocyten und Plasmazellen fanden wir in Übereinstimmung mit *Spatz* keine Spuren von Eisenkörnchen, während *Bonfiglio* eisenkörnige Plasmazellen beschrieb. Die *Mikroglia* ist entweder diffus mit Eisen durchtränkt oder sie enthält in ihrem Körper und in den Dendriten feine Eisenkörnchen; ferner kommt auch in einer und derselben Zelle diffuse und körnige Eisenanhäufung vor. Die Kerne der Mikrogliazellen beteiligen sich an der Eisenanhäufung niemals. Die eisenhaltige Mikroglia ist meistens in der Nähe von Gefäßen zu sehen, manchmal in so großer Anzahl und so minuziös abgezeichnet, daß das Bild auch den mittels der *Hortegaschen* Methode gewonnenen Bildern gleichgestellt werden kann. Davon, daß diese mit Eisen abgezeichneten stark verzweigten Elemente tatsächlich Mikrogliazellen waren, konnten wir uns außer ihrer charakteristischen Form auch auf Grund des in mehreren Fällen vorgenommenen kombinierten *Hortega*-Eisenverfahrens überzeugen. Zwischen dem Vorkommen des Mikrogliaeisens und des perivascularären Eisens war in den einzelnen Fällen der Unterschied zu beobachten, daß das erstere bloß in einem kleineren Teil der Fälle stärker ausgesprochen war (am häufigsten im Corp. striatum), ferner, daß seine Ausbreitung nicht so diffus war wie die des perivascularären Eisens; außerdem kam das Mikrogliaeisen in einigen unserer auf Eisen stark positiven Fälle auch in einem gewissen Abstand von den Gefäßen vor. Zwischen beiden Erscheinungsformen des Eisens läßt sich schon aus dem Grunde kein inniger Zusammenhang feststellen, da in vielen Gefäßscheiden Eisenkörnchen auch in Spuren nicht vorlagen und in der perivascularären Nervensubstanz dennoch zahlreiche eisenhaltige Mikrogliaelemente ersichtlich waren (s. Abb. 2).

Von den ektodermalen Elementen war bloß in der Mikroglia Eisen anzutreffen; sowohl in den Nervenzellen als auch in der Makroglia war in keinem Falle Eisen nachweisbar. In einzelnen Fällen enthielten zwar auch die Makrogliazellen des Corp. striatum einige Eisenkörnchen, doch kommt dies auch unter normalen Fällen vor. In dieser Frage müssen wir also *Spatz* und *Metz* beipflichten; dagegen können wir *Lasarews* Feststellung nicht annehmen, wonach an der paralytischen Eisenanhäufung nicht nur die Mikroglia, sondern auch die typischen

Astrocyten samt der Oligodendroglia teilnehmen. *Lasarews* diesbezügliche Photogramme scheinen zur Unterstützung abweichender Beobachtungen nicht geeignet zu sein.

Was die Wechselbeziehung zwischen dem perivaskulären Eisen und der entzündlichen Infiltrate anbelangt, lief die Ausbreitung derselben in unseren Fällen nicht genau parallel, insofern die Eisenablagerung in einzelnen Fällen gerade in den für Paralyse charakteristischen Gegenden (Frontal- und Parietallappen) nur wenig ausgesprochen war. Diese Abweichung beobachteten wir an unserem Untersuchungsmaterial nicht nur zwischen den einzelnen Gegenden, sondern auch in einer und derselben Region; als Zeichen dafür gingen die *geringfügigen* Infiltrationserscheinungen einzelner Gebiete mit *sehr starken* Eisenablagerungen einher. Die Bedeutung dieser Abweichung geht aus unseren zwei Fällen (*Tokody*, *Matolcsi*) hervor, in denen die entzündlichen Veränderungen so geringfügig waren, daß sie *für sich allein* die Diagnose der Paralyse kaum zu sichern vermochten und in denen die Eisenreaktion in sämtlichen Gegenden eine große Eisenmenge ergab. Der Umstand, daß die perivaskuläre Eisenanhäufung mit der Infiltration in einem Teile der Fälle nicht genau übereinstimmt, kann uns also eventuell auch bei der Diagnosestellung förderlich sein, falls nämlich die diagnostische Bedeutung der Eisenreaktion hinsichtlich der Paralyse festgestellt werden kann. Aus unseren Beobachtungen ergibt sich ferner, daß die Eisenbildung mit der Gegenwart des Entzündungsprozesses in keinem innigen Zusammenhang steht, worauf übrigens auch die Beobachtungen von *Lubarsch* hinweisen, wonach im Pons niemals Eisen vorliegt, auch dann nicht, wenn dort Plasmazellmäntel vorhanden sind.

Aus dem Vergleich der klinischen und anatomischen Daten unseres Untersuchungsmaterials ergibt sich, daß die klinische Diagnose der P. p. von 30 Fällen 29 mal auch durch die histologische Untersuchung bekräftigt wurde. Da wir mit Eisenreaktion in 25 Fällen für P. p. charakteristisches positives Resultat erhielten, *ist es fraglich, ob in den übrigen 5 Fällen das negative Ergebnis der Eisenreaktion auf irgendeine Art erklärt werden könnte*. Mit einem der 5 Fälle wollen wir uns besonders befassen, denn dieser ist der einzige unter den 30 Fällen, der nur klinisch das Bild der Paralyse zeigte, während er sich histologisch als eine andere Krankheitsform erwies. *Klinisches Bild*: *L. Sebestyén*, 44 jähriger Patient. Anisokorie, Pupillen reagieren träge, Romberg positiv, Knie- und Achillessehnenreflexe lassen sich auch durch Kunstgriff nicht auslösen, Dysarthrie und Demenz. *Anatomisches Bild*: Geringfügige Verdickung der weichen Hirnhäute, diffus ausgebreitete, geringe Hirnhautinfiltration, die Gefäße des Nervengewebes scheinen bei schwacher Vergrößerung infiltriert zu sein, bei stärkerer Vergrößerung ergibt sich jedoch, daß die Wandelemente sich stark vermehrt haben (s. Abb. 3); für Paralyse nicht charakteristische perivaskuläre Infiltration (peri-

vasculär nur in Spuren, vollständig fehlende capillare Plasmazellinfiltration), schwere parenchymatöse Veränderungen (Nervenzelllichtungs-Verfettung usw.). Das anatomische Bild entspricht also — von dem als Paralyse imponierenden klinischen Krankheitsbild abweichend — im wesentlichen derjenigen Krankheitsform, die *Alzheimer* als die luetische Erkrankung der kleinen Gehirngefäße bezeichnete und die klinisch sehr oft unter dem Bilde der Paralyse verläuft (*Jakob*). Der Fall ist einesteils aus dem Grunde interessant, weil die Eisenreaktion trotz des

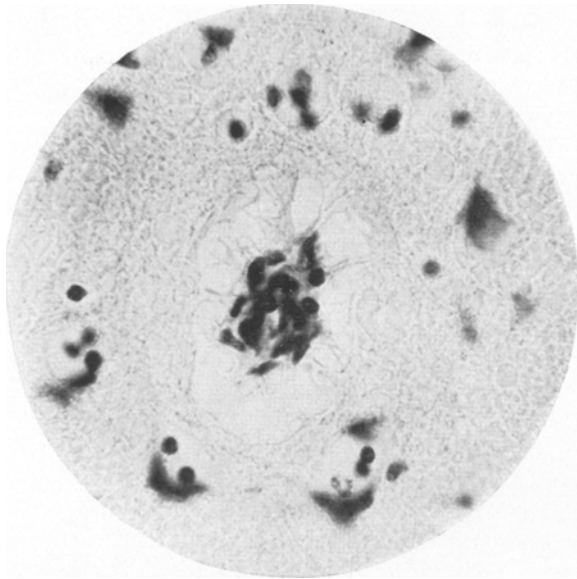


Abb. 3. Mikrophotogramm. Nißl-Präparat. Homogene Ölimmersion, Zeiß 1/12, Großhirnrinde. Das Lumen eines kleinen, querschnittenen Gefäßes ist durch starke Proliferation der Wandelemente fast gänzlich verschlossen.

typischen Krankheitsbildes der P. p. negativ war und das Ergebnis der Eisenreaktion durch die eingehende anatomische Untersuchung bekräftigt wurde, andernteils, weil der der P. p. anatomisch so nahestehende Prozeß als die luetische Veränderung der kleinen Hirngefäße nicht mit der für P. p. charakteristischen Eisenreaktion einherging.

Unsere übrigen 4 auf Eisen negativen Fälle, die sich sowohl klinisch als auch anatomisch als Paralyse erwiesen, lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Die drei Fälle der *ersten Gruppe* lassen sich von unseren zwar geringfügige Eisenreaktion aufweisenden, doch noch als positiv geltenden Fällen auf Grund zweier Abweichungen differenzieren. Die eine Abweichung besteht darin, daß in einzelnen Fällen an Quetschpräparaten überhaupt kein Eisen zu beobachten war, während in histologischen

Schnitten geringfügige Eisenablagerungen nachgewiesen werden konnten. Diese Abweichung läßt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, daß die Eisenmenge so gering war, daß sie bei der Makroreaktion bzw. beim Quetschpräparat unserer Aufmerksamkeit entging. Die zweite Abweichung besteht im wesentlichen darin, daß das Eisen nicht in sämtlichen Rindengegenden vorkommt, also nicht diffus ausgebreitet ist; ferner entsprechen die einzelnen positiven Gebiete den Prädilektionsstellen des paralytischen Prozesses nicht (so war z. B. in einem Falle bloß in der Okzipitalgegend und im Ammonshorne sehr geringes perivaskuläres Eisen nachweisbar). Aus diesen drei schwach positiven bzw. nicht vollständig negativen Fällen geht es vor allem hervor, daß die Makroreaktion — so sehr sie auch zur Orientierung geeignet ist — die histologische Untersuchung nicht zu ersetzen vermag weswegen also in zweifelhaften oder schwach positiven Fällen die Kontrolle auf Grund histologischer Schnitte unerläßlich erscheint. Zweitens ergibt sich, daß *in einigen Paralysefällen die Eisenablagerung von keiner diffusen Ausbreitung ist, sondern sich bloß auf einzelne Gegenden beschränkt, welche zuweilen vom Gesichtspunkte des paralytischen Prozesses keine Prädilektionsstellen darstellen.*

Der anderen, d. h. der *vollständig negativen Gruppe* gehört ein einziger Fall an, dessen klinischen und anatomischen Befund wir wegen seiner Wichtigkeit im nachfolgenden mitteilen: I. *Varga*, 48 jähriger Patient. Vor 28 Jahren Schanker; Symptome seit einem Jahre (veränderter Charakter, Dysarthrie). WaR. im Blut und Liquor + + + +, *Sachs-Georgi* und *Meinicke* + + +. Pupillen reagieren auf Licht, rechter Sulcus nasolabialis verstrichen, rechter Mundwinkel ist etwas nach abwärts gezogen, rechter Achillesreflex fehlt, Patellarreflex links lebhaft; apathisch und negativistisch, läßt den Harn unter sich gehen, dement. *Histologisch* leichte entzündliche und sehr schwere parenchymatöse Veränderungen (Nervenzellverfettung, Markscheidenlichtung) aufweisender paralytischer Prozeß, bei dem die einzige Abweichung vom typischen Bild im Fehlen der langen Stäbchenzellen besteht. Mittels Eisenreaktion waren nur um einige Gefäße und die Gliakerne des Corpus striatum herum Eisenkörnchen zu finden; Rinde, Thalamus und Glob. pallidus waren vollständig negativ. Da nun im Corp. striatum feinkörniges Eisen auch unter normalen Umständen vorkommt, ist dieser Fall vom Gesichtspunkte der paralytischen Eisenreaktion als *vollständig negativ* zu betrachten.

Auf Grund unserer Untersuchungen ergab sich also unter den 29 klinisch und anatomisch unzweifelhaften Fällen von P. p. in 3 Fällen nur in einzelnen Gegenden und in 1 Falle in keiner Gegend ein für Paralyse charakteristisches Eisenbild.

Dieser Feststellung nach ist die von den Forschern als für Paralyse charakteristisch betrachtete Eisenablagerung nicht notwendigerweise in jedem Paralysefall nachweisbar. Auf die Lokalisation der Eisenreaktion

an einzelnen (vom Gesichtspunkte der Paralyse nicht typischen) Stellen — also auf die „atypische“ oder schwach positive Eisenreaktion — weist auch *Lubarsch* hin; auch *Stiefler* vermißte in seinen 3 stationären Fällen den Eisenbefund in einzelnen Gegenden vollständig. Doch wurde ein so hochgradiger Mangel der paralytischen Eisenablagerungen, wie wir ihn in einem obigen Falle sahen, von keinem anderen Forscher beobachtet. Der Einwand, daß dieser Fall vielleicht keine einwandfreie P. p. darstellt, wird sowohl durch die klinische und serologische als auch durch die histologische Untersuchung widerlegt. Histologisch waren die entzündlichen Veränderungen geringfügig, doch sprach sowohl ihre Ausbreitung als auch ihre Qualität (häufige capillare Plasmazell-infiltration) unzweifelhaft für Paralyse. Darauf wiesen auch die schweren Nervengewebsveränderungen hin: super- und interradiäre Lichtung der Markscheidenfasern, Rarefikation und schwere Degenerationen der Nervenzellen, Vermehrung der apolaren Gliaelemente usw. Im anatomischen Bilde war nur hinsichtlich des Fehlens der typischen langen Stäbchenzellen eine gewisse Abweichung zu beobachten, da wir dies jedoch auch in sonstigen sicheren Paralysefällen beobachtet haben, müssen wir den Fall auf Grund sonstiger histologischer Daten für Paralyse halten. Die Möglichkeit, wonach der negative Befund vielleicht auf technische Fehler zurückzuführen sei, können wir gleichfalls widerlegen, da die Eisenreaktion auch nach mehrfacher Wiederholung stets dasselbe Resultat ergab.

Die Ursache des abweichenden Eisenbefundes in den drei schwach positiven Fällen und in dem einen vollständig negativen Falle konnte nicht geklärt werden. Beim Vergleich der anatomischen Resultate dieser Fälle ist nur der Umstand augenfällig, daß die entzündlichen Veränderungen des Nervengewebes in allen 4 Fällen sehr geringfügig sind; so waren z. B. in einem Falle (Frau A. W.) erst nach langem Suchen den Capillaren entlang Plasmazellen zu finden. Da sich indes zwischen den perivaskulären entzündlichen Infiltrationen und den Eisenablagerungen erwähnenswertermaßen kein inniger Zusammenhang feststellen läßt, berechtigen uns die Geringfügigkeit der Entzündungserscheinungen und die Negativität der Eisenreaktion in denselben Fällen zu keinen weiteren Schlußfolgerungen. Das gleichzeitige Vorkommen dieser beiden Erscheinungen scheint darauf hinzuweisen, daß die paralytische Eisenreaktion manchmal gerade in solchen Fällen versagt, in denen sie wegen der Geringfügigkeit der perivaskulären Infiltrationen als diagnostischer Hilfsfaktor sehr notwendig wäre.

Unseren Untersuchungen nach kann also die positive Eisenreaktion bei Paralyse als kein regelmäßiges Kennzeichen gelten, auf das man mit unbedingter Sicherheit rechnen könnte. Der Umstand, daß das Eisen in 3 Fällen auf eine für Paralyse nicht charakteristische Art, nämlich umschrieben zu finden war und in einem Fall vollständig fehlte,

beeinträchtigt jene Bedeutung der Eisenreaktion, wonach sie fast allein fähig wäre, die Diagnose der Paralyse sicherzustellen. Wir können sogar feststellen, daß der perivaskulären Eisenanhäufung eine viel geringere Bedeutung zukommt als den perivaskulären Infiltraten, denn ohne diffus ausgebreitete perivaskuläre Infiltration (so geringfügig sie immer ist) gibt es ja keine Paralyse, während in unseren histologisch sicheren 4 Paralysefällen perivaskuläre Eisenablagerung nur cirkumscripirt bzw. überhaupt nicht zu beobachten war.

Da jedoch die Eisenanhäufung von unseren 29 Fällen 25 mal ganz charakteristisch, ja in einzelnen Fällen sogar ausgesprochener war als die entzündlichen Infiltraten, können wir die positive Eisenreaktion unter die Kennzeichen der Paralyse mit der Beschränkung einreihen, daß sie nur eines der zahlreichen Charakteristika der Paralyse darstellt, das gegebenenfalls auch bei der Diagnosestellung zustatten kommt, auf das man sich jedoch nicht mit Sicherheit stützen kann. Die Gegenwart der P. p. wird also durch die positive Eisenreaktion sichergestellt, durch die negative jedoch nicht ausgeschlossen.

Auf die differentialdiagnostische Bedeutung der Eisenreaktion wiesen wir bereits in unserer früheren Arbeit im Anschluß an die Fälle hin, in denen sich der Mesoarteritis syphilitica Leptomeningitis chronica fibrosa, Ependymitis granularis und Hydrocephalus beigesellt hatten. In diesen Fällen ergab nämlich die Untersuchung der Rinde und des Thalamus opticus negatives Resultat; bloß das Corpus striatum enthielt Eisen. Diese Beobachtung können wir noch durch zwei neuere Fälle ergänzen, von denen im ersteren (der früher bereits ausführlich behandelte Fall *L. Sebestyén*) dieluetische Erkrankung der kleinen Hirngefäße vorlag und in welchem die negative Eisenreaktion gegen die klinische Diagnose der P. p. sprach, während die eingehende histologische Untersuchung das Resultat der Eisenreaktion bekräftigte. In einem anderen, im vorliegenden Untersuchungsmaterial nicht vorkommenden Fall (*I. Ujvárossy*, 42 jährig), schwankte die klinische Diagnose zwischen Paralyse und Meningitis serosa post influentiam, wogegen die histologische Untersuchung eine diffus ausgebreiteteluetische bzw. gummöse Meningitis ergab, welche besonders in den Kleinhirnhäuten sehr schwere Veränderungen hervorrief (siehe Abb. 4). Da mittels Eisenreaktion in beiden Fällen nur um einige Capillaren des Corp. striatum herum feine Eisenkörnchen vorlagen, Rinde und Thalamus dagegen vollständig negativ waren, geht die Bedeutung der Untersuchung beider Gegenden auch aus diesen Fällen hervor. Unsere Beobachtungen lassen also darauf schließen, daß die an der Hand der Eisenreaktion angestellte Untersuchung in der Rinde und im Thalamus zwischen der Paralyse und den übrigen Erscheinungsformen der Neuro-Syphilis von differenzierender Bedeutung sein kann. Da jedoch der Thalamus opticus unseren Untersuchungsergebnissen nach an der paralytischen Eisenablagerung nicht in

jedem Falle beteiligt ist, insofern er in einzelnen Fällen nur in Spuren, in anderen auch in Spuren kein perivaskuläres Eisen enthält, ist von beiden Gegenden streng genommen nur das Verhalten des Cortex als maßgebend zu betrachten.

Mit der Eisenreaktion der nicht paralytischen,luetischen Hirnerkrankungen haben sich *Bonfiglio, Spatz, Oksala* und *Stiefler* befaßt. Von diesen gelangten *Spatz, Oksala* und *Stiefler* übereinstimmend zum Resultat, daß das Eisen weder beiluetischer Meningoencephalitis (*Spatz*) noch bei Lues cerebri bzw. Gumma cerebri (*Oksala*) oder bei Lues der

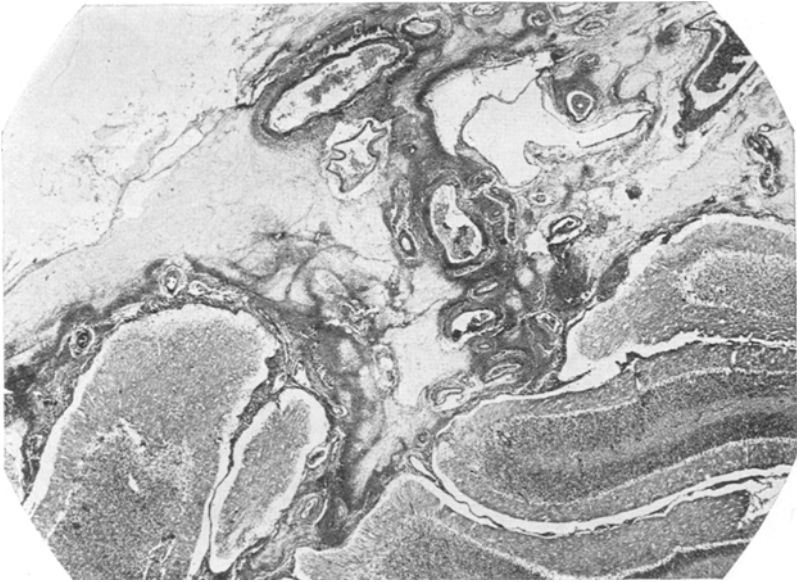


Abb. 4. Mikrophotogramm. Übersichtsbild. Hämatoxylin-Eosin-Präparat. Kleinhirn. Die weiche Hirnhaut ist stark, fibrös verdickt und enthält typische, riesenzellige Gummen.

kleinen Hirngefäße (*Stiefler, Oksala*) ein für Paralyse charakteristisches Bild zeigt; die diffuse perivaskuläre Eisenreaktion ist also für Paralyse pathognostisch. Demgegenüber fand *Bonfiglio* auch bei Hirnlues intradventitielle Eisenablagerungen. Unsere Untersuchungsergebnisse bekräftigen auf Grund des Vorerwähnten von den zwei entgegengesetzten Beobachtungen die erstere, insofern wir perivaskuläre Eisenablagerungen weder bei Lues der kleinen Hirngefäße noch beiluetischer bzw. gummöser Meningitis nachweisen konnten. Unsere Beobachtungen weisen also ebenfalls darauf hin, daß *die charakteristische Eisenreaktion der P. p. bei den sonstigen Erscheinungsformen der Neuro-Lues in der Regel negativ ist.* Bei der Diagnosestellung dürfen wir jedoch auch die Feststellung nicht außer acht lassen, daß die negative Eisenreaktion zur Ausschließung der Paralyse nicht berechtigt.

Bezüglich des Umstandes, ob die verschiedenen Behandlungen (insbesondere die Malariabehandlung) auf die Bildung der perivascularären Eisenschollen einen bedeutenderen Einfluß ausüben können, führen wir folgende Daten an: Von unseren *positiven* Fällen erhielten 10 Malaria-, 4 Milch- und 3 Milch-Malariabehandlungen, während die übrigen 8 Fälle mit verschiedenen antilueticischen Präparaten behandelt wurden; unter den 3 „*schwach positiven*“ Fällen wurde 2 mal Malaria- und 1 mal Milch-Malariakur durchgeführt und schließlich wurde in unserem *einzigsten vollständig negativen* Fall weder Milch- noch Malariabehandlung angewandt. Daraus folgt, daß die Malaria- bzw. Milchbehandlungen auf die Bildung der perivascularären Eisenschollen keine wesentliche nachweisbare Wirkung ausüben, insofern reine Malariafälle sowohl in der schwach positiven als auch in der stark positiven Gruppe vorkommen; auch von den mit Fiebertherapie nicht behandelten Fällen gehören einzelne der positiven, andere der negativen Gruppe an. Aus unseren Untersuchungen ergibt sich einesteils, daß die mit Malaria und Milch behandelten Fälle zur Untersuchung der paralytischen Eisenreaktion gerade so gut verwendbar sind, wie diejenigen, denen eine solche Behandlung nicht zuteil wurde, andernteils daß die Impfmalaria mit keiner bedeutenderen Hämosiderinablagerung einhergeht, wie dies auch nach *Lubarschs* Beobachtung in einigen Malariaerkrankungen zu erwarten wäre.

Die Frage, woher das perivascularäre Eisen bei Paralyse herrührt, ist bisher noch nicht entsprechend geklärt worden. Von den zwei möglichen Annahmen, daß nämlich das Eisen entweder von der zerfallenden, eisenhaltigen Nervensubstanz oder von der Blutbahn herrührt, spricht gegen die *erstere* der Umstand, daß bei sonstigen mit Nervengewebsabbau verbundenen Prozessen — so z. B. bei Dementia senilis und arteriosclerotica — die für die Paralyse charakteristische Eisenablagerung von *Lubarsch*, *Spatz* und *Stiefler* nicht angetroffen wurde. Bei der Erwägung des histiogenen Ursprungs taucht indes auch eine andere Möglichkeit auf, daß nämlich das perivascularäre Eisen eventuell von dem Zerfall der perivascularären infiltrativen Elemente herrührt. Diese Möglichkeit wird jedoch durch die Beobachtung widerlegt, daß bei sonstigen Entzündungsprozessen des Zentralnervensystems — so z. B. bei Encephalitis epidemica — keine perivascularäre Eisenablagerung vorhanden ist. Beim *hämatogenen* Ursprung kann es sich entweder darum handeln, daß das Eisen von den aus der Blutbahn austretenden Erythrocyten, also von kleinen Blutungen, oder von einem innerhalb der Blutbahn erfolgten Erythrocytenzerfall herrührt. Ein Vertreter der ersten Auffassung ist *Hayashi*, nach dessen Meinung infolge des degenerativen Vorgangs in den Wänden der kleinen und mittelgroßen Arterien (unter Toxineinwirkung) geringe Blutungen entstehen, die als Quelle der Eisenbildung dienen. Demgegenüber findet *Spatz* für die Annahme der Blutungen

keinen Stützpunkt, weswegen er bei den Eisenablagerungen der Paralyse an intravasculären Blutzerfall denkt. *Spatz* nimmt auch die gesteigerte Durchlässigkeit der Gefäßwände, insbesondere der inneren Gefäßhäute an, welche Annahme dadurch notwendig wurde, daß in seinen 3 Fällen von *Anaemia perniciosa* (gesteigerter Blutzerfall) keine Eisenanhäufung zu beobachten war.

Unseren Untersuchungen nach scheint die Annahme des hämatogenen Ursprungs deshalb gerechtfertigt zu sein, weil die paralytischen Eisenablagerungen hauptsächlich in der Nähe der Gefäße ersichtlich sind. Die perivasculäre Lokalisation wäre zwar auch damit zu erklären, daß das Eisen von dem zerfallenden Nervengewebe herrührt und mittels Transports in die perivasculären Gefäßscheiden gelangt; somit würde bei den Eisenablagerungen dasselbe Prinzip zur Geltung kommen, wie bei den übrigen Abbauprodukten der Nervensubstanz, die nämlich aus dem Nervengewebe in die perivasculären Gefäßscheiden befördert werden. Gegen diese Möglichkeit spricht jedoch: 1. die bereits erwähnte Beobachtung der Forscher, wonach bei sonstigen mit Nervengewebsabbau verbundenen Prozessen keine Eisenablagerung vorliegt, sowie 2. der Umstand, daß bei Paralyse nicht nur in den perivasculären Lücken, sondern auch in der Mikroglia Eisen vorliegt und die eisenhaltige Mikroglia vorwiegend in der Nähe der Gefäße zu finden ist. Letztgenannter Umstand, nämlich das *perivasculäre Vorkommen* der eisenhaltigen Mikroglia, bedeutet aus dem Grunde einen Widerspruch, weil bei histiogenem Ursprung die Unabhängigkeit des Mikrogliaeisens von den Gefäßen zu erwarten wäre. Die Annahme, wonach die Mikroglia den Eisentransport selbst ausführt und zwar vielleicht in der Weise, daß sie während ihrer Wanderung zu den Gefäßen in ihrem Körper immer mehr Eisen anhäuft (womit nämlich auch das perivasculäre Vorkommen der eisenhaltigen Mikroglia eine Erklärung finden würde), scheint aus dem Grunde nicht hinzureichen, weil sie selbst auf anderen Hypothesen (so z. B. auf der Wanderung der eisenhaltigen Mikroglia) beruht und weil dadurch das Fehlen des Eisens bei sonstigen parenchymatösen Prozessen noch immer nicht verständlich wird.

Als das stärkste Argument für den hämatogenen Ursprung ist also unseres Erachtens die perivasculäre Lagerung des scholligen Eisens und des Mikrogliaeisens zu betrachten. Bei dieser histologischen Tatsache erhebt sich nur die einzige Erwägung, weswegen das Eisen bloß an der Stelle des für die Paralyse charakteristischen Abbauprozesses vorhanden ist, während es z. B. in der weißen Substanz und im Kleinhirn nur in Spuren oder überhaupt nicht zu beobachten ist. Diese Frage können wir damit beantworten, daß die Gefäßveränderungen des paralytischen Prozesses, die im Zustandekommen der paralytischen Eisenreaktion offenbar eine wesentliche Rolle spielen, insbesondere an den sog. Prä-dilektionsstellen der Paralyse zu finden sind; somit ist es begreiflich,

daß auch die mit Gefäßläsion verbundene Eisenablagerung an diesen Stellen entsteht.

Nach alledem ist also bezüglich des Ursprungs der bei P. p. vorliegenden Eisenablagerungen *der mit Gefäßläsion verbundene hämatogene Ursprung mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen*. Hinsichtlich des Umstandes, ob das Eisen aus kleinen Blutungen oder aus intravasculärem Blutzerfall stammt, wissen wir nichts Bestimmtes. In einem unserer Fälle (*Gy. Marton*, 44 jährig) fanden wir zwar in den perivascularären Lücken zahlreicher Gefäße der Frontalgegend kleine Blutungen, doch kann eine solche Einzelbeobachtung bei der Entscheidung der Frage nicht in Betracht kommen. Hinsichtlich des hämatogenen Ursprungs können wir also nur soviel sagen, daß das Eisen von der Blutbahn herrührt und daß bei seiner Entstehung wahrscheinlich die Erkrankung der Gefäßwände eine Rolle spielt. Das aus der Blutbahn in die perivascularären Scheiden gelangte Eisen wird sodann von den Makrophagen des Infiltrats aufgenommen; später (offenbar nach dem Zugrundegehen der Makrophagen) entstehen auch extracellulare, grobe Eisenschollen. Aus diesem Eisendepot gelangt jedoch nur sehr wenig Eisen in die Nervensubstanz, wovon der Umstand zeugt, daß die eisenhaltigen Gefäße nicht notwendigerweise mit eisenhaltiger Mikroglia umgeben sind. Vielmehr sind die Mikrogliaelemente unseren Beobachtungen nach — wie dies auch aus Abb. 2 ersichtlich ist — oft um diejenigen Gefäße herum am massenhaftesten zu finden, welche in ihren perivascularären Lücken Eisenschollen überhaupt nicht oder kaum enthalten. Diese Beobachtungen lassen einestheils darauf schließen, daß das in den perivascularären Scheiden bereits abgelagerte Eisen keine besondere Neigung zu weiterer Diffusion zeigt; anderenteils folgt daraus, daß das aus der Blutbahn austretende Eisen durch die *Membrana gliae perivascularis* nur in geringem Maße durchgelassen wird.

Von besonderem Interesse ist diejenige Eigentümlichkeit der paralytischen Eisenablagerungen, daß von den Nervengewebsselementen stets nur die Mikroglia Eisen enthält, worauf hauptsächlich *Metz* und *Spatz* aufmerksam machten. Dieser auch von uns beobachtete Umstand wäre vielleicht gerade mit der angenommenen eisenzurückhaltenden Tätigkeit der Grenzmembran zu erklären, d. h. damit, daß die *Membrana gliae* nur wenig Eisen in die Nervensubstanz durchläßt. Damit stimmt auch unsere Beobachtung überein, wonach in Fällen, in denen ins Nervenparenchym massenhaft Eisen hineingelangt, an der Eisenanhäufung neben der Mikroglia auch andere Nervenelemente teilnehmen. So enthalten z. B. bei zerstörenden Blutungen in der Nähe des Blutungsherd (welches Gebiet mit Eisen stark überschwemmt ist) sämtliche ektodermale Elemente, namentlich Makro- und Mikrogliaelemente und Nervenzellen Eisenkörnchen, wie dies aus Abb. 5 ersichtlich ist. Dagegen war vom Blutungsherd entfernter nur in einigen perivascularären Mikro-

gliazellen Eisen zu beobachten (s. Abb. 6); dies läßt sich entweder damit erklären, daß das Eisen durch das dazwischenliegende Nervengewebe nicht durchströmen konnte, oder damit, daß das von der Blutungsstelle in den perivaskulären Lymphspalten weiterbeförderte Eisen von der unversehrten Membrana gliae perivascularis ins umliegende Nervengewebe nur in geringem Grade durchgelassen wurde. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß die Mikroglia eine bereits so geringfügige Eisenmenge anzuhäufen vermag, die in den übrigen Nervelementen noch keine Eisenanhäufung zur Folge hat; dieser Beobachtung nach ist die Mikroglia unter sämtlichen parenchymatösen Elementen am

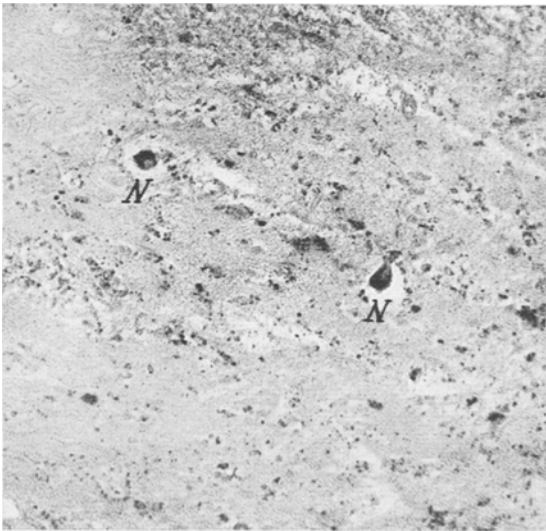


Abb. 5. Mikrophotogramm. Turnbullsche Eisenreaktion am Paraffinschnitt. Striatum. Zeiß Obj. A. Unmittelbare Nachbarschaft eines massiven Blutungsherdes. Sämtliche Gliazellarten enthalten viele Eisenkörnchen, auch zwei große Nervenzellen („N“) sind mit staubartig verteilten Eisenkörnchen vollgepfropft.

empfindlichsten gegen das Eisen. Demzufolge wäre also bei der Paralyse die Mikroglia aus dem Grunde das einzige Nervelement, das Eisen anhäuft, weil sie gegen die ins Nervengewebe hineingelangte geringfügige Eisenmenge am empfindlichsten ist. Der Widerspruch, wonach die geringe Eisenmenge bei Paralyse als Endergebnis dennoch zu ausgesprochenen Eisenablagerungen führen kann, wäre vielleicht mit der chronischen Natur des Grundprozesses, nämlich der Paralyse zu erklären, infolgedessen die Überschwemmung der Nervensubstanz mit einer relativ geringen Eisenmenge längere Zeit erfolgt. *Die Gegenwart des Mikrogliaeisens bei Paralyse führen wir also einesteils auf die Eisenempfindlichkeit der Mikroglia, andernteils auf den Umstand zurück, daß das Eisen in geringer Menge und fortwährend ins Nervengewebe gelangt.*

Zur Untersuchung der Eisenempfindlichkeit der Mikroglia führten wir an Kaninchen Hirnverletzungsversuche aus, die darin bestanden, daß wir die Tiere 1—10 Tage nach der Verletzung abtöteten und ihre Gehirne in Gefrier- bzw. Paraffinschnitten mittels *Turnbullscher* Eisenreaktion untersuchten. *Das Eisen war zuerst bei viertägigen Hirnverletzungen zu beobachten*; so viel Zeit bedurfte es also, bis aus den in die Nervensubstanz gelangten roten Blutkörperchen Eisen entstanden war. Obwohl die experimentellen Resultate auf die menschliche Pathologie nicht unmittelbar anwendbar sind, könnte dieser Umstand mit einem

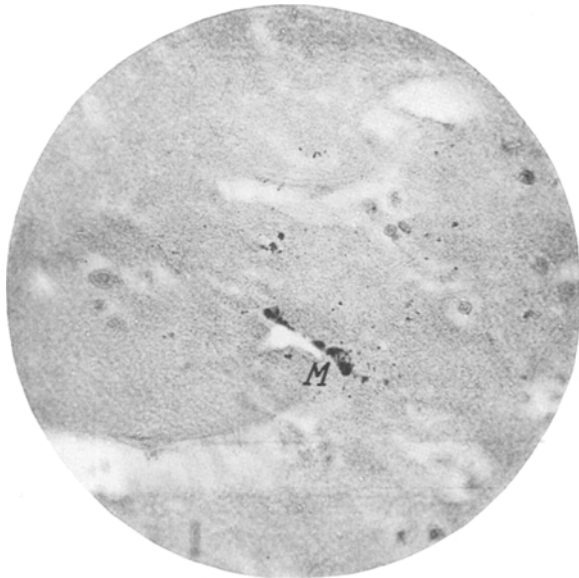


Abb. 6. Mikrophotogramm. Zeiß Obj. C. Derselbe Fall wie Abb. 5. Aus der Umgebung des Blutungsherdes; in der Mitte des Bildes sind einige pericapillare, eisenhaltige Mikrogliazellen (M) zu beobachten.

gewissen Vorbehalt eventuell auch bei der Beurteilung des Alters der traumatischen Blutungen von Nutzen sein. Das Eisen war im Verletzungsgebiet in große Wanderzellen (Makrophagen bzw. Körnerzellen) eingeschlossen, mitunter bildete es aus feinen, kleinen freien Körnchen bestehende Ansammlungen, die an den Rändern der zusammengeballten, im Zerfall begriffenen Erythrocytenhaufen gelagert waren. An den Rändern der Verletzung waren die Eisenkörnchen in verschiedenen Gliaelementen enthalten, von denen Makro- und Mikrogliaelemente identifiziert werden konnten. Von der Verletzung entfernter sahen wir nur sehr selten und sehr wenige Eisenkörnchen, welche in der Nähe der Gefäße in Gliazellen eingeschlossen waren. Diese Gliazellen hatten zumeist kleine längliche Kerne; aus diesem Umstand sowie aus der eigentümlichen Anordnung der

Eisenkörnchen um die Kerne herum (s. diesbezüglich die Feststellungen von Metz) schlossen wir mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf Mikrogliazellen. Schließlich sei noch ein 6 tägiger Verletzungsfall besonders angeführt, bei dem in der Nähe der Verletzungsstelle in den weichen Hirnhäuten kleine Blutungen entstanden waren, wobei in der benachbarten Molekularschicht der Rinde einige geradeso typische, langkernige, diffuses und körniges Eisen enthaltende Mikrogliazellen zu finden waren wie in typischen Paralysefällen. Die Bedeutung dieses Befundes liegt darin, daß in der mit Eisen durchtränkten, doch nicht zerstörten Nerven-

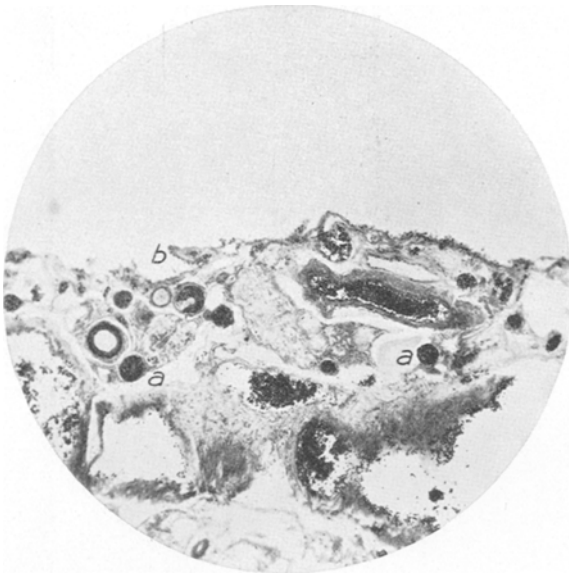


Abb. 7. Mikrophotogramm. Zeiß Obj. C. Turnbullsche Eisenreaktion am Paraffinschnitt. Plexus chorioideus ventriculi lateralis eines paralytischen Gehirns. Corpora amylacea bei „a“ vollständig, bei „b“ teilweise mit Eisen imbibiert.

substanz unter den Nervelementen geradeso nur die Mikroglia Eisen anhäufte wie bei Paralyse; in diesem Falle gelang es uns also, der Mikrogliaeisenanhäufung der P. p. auf experimentellem Wege nahezukommen. Da solcherart auch unseren experimentellen Untersuchungen nach bei stärkerer Eisendurchtränkung (am Rande der Verletzung) sowohl Makro- als auch Mikrogliaelemente, bei geringfügigerer Durchtränkung (von der Verletzung entfernter) dagegen nur die Mikrogliazellen Eisenkörnchen enthalten, sehen wir unsere Annahme bestätigt, wonach die Mikroglia unter sämtlichen ektodermalen Elementen gegen das ins Nervengewebe gelangte Eisen am empfindlichsten ist. Zusammenfassend können wir behaupten, daß sowohl die spontanen Hirnblutungen als auch unsere Hirnverletzungsfälle (experimentell hervorgerufene Blutungen) übereinstimmend

unsere Supposition zu bekräftigen scheinen, wonach die Eisenanhäufung der paralytischen Mikroglia hauptsächlich auf die Eisenempfindlichkeit der Mikroglia zurückzuführen sei.

Um den Eisenstoffwechsel des paralytischen Gehirns näher kennenzulernen, untersuchten wir in 7 auf Eisen besonders stark positiven Fällen die *Plexus chorioidei* (den Plexus der Seitenkammern, insbesondere das Glomus chorioideum) sowohl an Quetschpräparaten als auch in histologischen Schnitten. Die Plexus chorioidei enthielten in keinem der 7 Fälle perivaskuläre oder in Zellelemente eingeschlossene Eisenkörnchen; dagegen waren in 4 Fällen zum Teil oder im ganzen auf Eisen positive Corpora amylacea (s. Abb. 7) neben auf Eisen vollständig negativen Körperchen ersichtlich. Da jedoch eisenhaltige Corpora amylacea unter den kontrollhalber untersuchten 3 sicherlich nicht paralytischen Fällen 2 mal gleichfalls zu beobachten waren, da sie ferner nicht in jedem sicheren paralytischen Falle vorlagen, kann zwischen dem auf Eisen positiven Zustand der Corpora amylacea und dem paralytischen Prozeß keinerlei Zusammenhang festgestellt werden. *Unseren Untersuchungen nach nimmt also der Plexus chorioideus an der Eisenanhäufung des paralytischen Gehirns nicht teil.*

Im Anschluß an diese Feststellung erhebt sich auch die Frage, wie sich wohl der Liquor cerebrospinalis der Paralytiker vom Gesichtspunkte der Eisenreaktion verhält. Unseren Beobachtungen nach ist der paralytische Liquor mit *Turnbull*-Reaktion auf Eisen stets negativ; die Rhodanreaktion (Ausschütteln mit Äther) ergab in einzelnen klinisch und serologisch unzweifelhaften Paralysefällen schwach positives Resultat, doch war die Reaktion auch bei sonstigen Hirnprozessen (z. B. bei Arteriosklerose des Gehirns), geradeso schwach positiv. Die Eisenfrage des Liquors läßt sich natürlich auf Grund unserer geringzahligen Untersuchungen überhaupt nicht entscheiden, doch berechtigen diese vielleicht zur Feststellung, daß zwischen dem Eisengehalt des Liquors der Paralytiker und den massenhaften Eisenablagerungen des paralytischen Gehirns kein augenfälliger Zusammenhang zu beobachten ist.

Zusammenfassung.

Unter 29 klinisch und pathohistologisch sicheren Paralysefällen waren in 25 Fällen diffus ausgebreitete Eisenablagerungen ersichtlich, und zwar fast ausschließlich in der Nähe der Gefäße. Die Eisenreaktion ist in der Rinde und im Corp. striatum ungefähr gleich stark, in der Subst. nigra schwächer, während sie im Thalamus opticus, Glob. pallidus und Nucleus ruber geringfügig ist oder vollständig fehlt.

Unter den 29 Fällen war 4 mal die in den übrigen vorgefundene diffuse Ausbreitung der Eisenreaktion nicht zu beobachten. Namentlich war die Reaktion in 3 Fällen „atypisch“, worunter 1. die nicht diffuse,

d. h. nur auf einzelne Gegenden beschränkte Ausbreitung der Reaktion und 2. ihr Vorkommen in vom Gesichtspunkte der Paralyse nicht charakteristischen Gegenden zu verstehen ist. In einem Fall ergab die Eisenreaktion in sämtlichen Gegenden negatives Resultat. Auf Grund obiger 4 Fälle ist die positive Eisenreaktion als kein solcher Faktor zu betrachten, der für sich allein zur Diagnosestellung der Paralyse geeignet wäre. Unseren Untersuchungen nach ist also der positiven Eisenreaktion keine solche Bedeutung beizumessen als der Gegenwart der perivaskulären Infiltrate; ihre Rolle in der Diagnose der P. p. könnte man am besten auf die Art bezeichnen, daß sie nur eines der zahlreichen diagnostischen Kennzeichen der P. p. darstellt, ferner daß die negative Eisenreaktion die Gegenwart der Paralyse nicht ausschließt.

Bei Paralyse ist das Eisen in zwei Formen, und zwar als perivaskuläres und als Mikrogliaeisen zu beobachten. Das „perivaskuläre Eisen“ ist in den perivaskulären Lymphlücken in bindegewebige (adventitielle) Elemente oder Wanderzellen eingeschlossen, oder bildet eventuell freie Schollen; in Lymphocyten und Plasmazellen ist das Eisen auch in Spuren nicht vorhanden. Das „Mikrogliaeisen“ ist meistens gleichfalls in der Nähe der Gefäße, und zwar als körniges oder diffuses Eisen, häufig in beiden Formen zu sehen. Außer der Mikroglia (ausgenommen die auch unter normalen Umständen beobachteten striären Eisenkörnchen) enthielten keine anderen ektodermalen Elemente Eisenkörnchen.

Die Ausbreitung des „perivaskulären Eisens“ läuft der der entzündlichen Infiltrate nicht streng parallel, welcher Umstand zuweilen (wenn nämlich die geringen entzündlichen Veränderungen mit starker Eisenreaktion einhergehen) auch der Diagnosestellung zustatten kommt.

Bei den sonstigen Formen der Neurosyphilis (Lues der kleinen Hirngefäße, gummöse Meningitis) ergibt die Eisenreaktion kein der Paralyse entsprechendes Resultat; vom Standpunkte der Differentialdiagnose ist besonders das Verhalten der Großhirnrinde als maßgebend zu betrachten.

Die Malariaimpfungen und Milchbehandlungen scheinen auf die Entwicklung der paralytischen Eisenablagerungen keine bedeutende Wirkung auszuüben.

Die Eisenablagerungen der Paralyse sind mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit hämatogenen Ursprungs; in der Eisenanhäufung der Mikroglia kommt vielleicht der Umstand zum Ausdruck, daß unter sämtlichen Nervenelementen die Mikroglia das durch die gliöse Grenzmembran in geringer Menge und fortwährend diffundierende Eisen am leichtesten aufnimmt.

Die Eisenempfindlichkeit der Mikroglia wird sowohl durch die spontanen Hirnblutungen, als auch durch die experimentellen Hirnverletzungen (kleine Blutungen) auf die Art bekräftigt, daß in der Nähe der Blutungen

sämtliche Gliaarten, weiter entfernter jedoch nur die Hortegazellen Eisenkörnchen enthalten.

Die Plexus chorioidei beteiligen sich an den paralytischen Eisenablagerungen nicht.

Literaturverzeichnis.

Hayashi: Neurologia (Japan). **12** (1913, s. bei *Spatz*). — *Lasarew*: Z. Neur. **112**, 60 (1928). — *Lubarsch*: Berl. klin. Wschr. **1917**, 65. — *Lubarsch*: Arch. f. Psychiatr. **67**, 1 (1923). — *Metz* und *Spatz*: Z. Neur. **89**, 138 (1924). — *Odejey*: Arch. f. Psychiatr. **59**, 10 (1918). — *Oksala*: Z. Neur. **103**, 786 (1926). — *Ostertag*: Münch. med. Wschr. **1924**, 42. — *Spatz*: Zbl. Neur. **25**, 102 (1921). — *Spatz*: Zbl. Neur. **27**, 171 (1922). — *Spatz*: Z. Neur. **77**, 261 (1922). — *Spatz*: Zbl. Path. **33**, 12. — *Spatz* und *Metz*: Z. Neur. **100**, 428. — *Stiefler*: Z. Neur. **89**, 438 (1920).
