

(Aus dem Ludwig Aschoff-Haus, dem Pathologischen Institut der Universität
Freiburg i. Br. [Direktor: Prof. Dr. F. Büchner].)

Die morphologischen Veränderungen des Zentralnervensystems im kurzfristigen Unterdruckversuch¹.

Von
Richard Merk.

Mit 7 Textabbildungen (8 Einzelbildern).

(Eingegangen am 25. August 1939.)

Der großen pathogenetischen Bedeutung einer ungenügenden Blutversorgung des Nervengewebes hat vor allem *Spielmeyer* seine ganz besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Ihm und seinen Mitarbeitern verdanken wir eine Fülle ganz neuer Erkenntnisse auf diesem Gebiete. Dies gilt zunächst für Erkrankungen, bei denen Gefäßveränderungen mit mechanischer Einengung und Verlegung der Gefäße die Ursache der Kreislaufstörung sind. Aber auch für Erkrankungen ohne morphologische Veränderungen am Gefäßsystem konnte die Entstehung bestimmter herdförmiger Veränderungen im Zentralnervensystem durch Zirkulationsstörung gezeigt werden. Dies gelang vor allem für die Epilepsie, die verschiedenen Formen der Eklampsien und Erregungszustände (*Benoit, Bodechtel, v. Braunmühl, Husler und Spatz, Neubürger, Scholz, Singer*), aber auch für Vergiftungen der verschiedensten Art (*Bodechtel, Müller, Weimann*). *Dreszer* und *Scholz* haben dann in neuester Zeit mit der Blutkörperchenfärbemethode einen neuen Beweis für die zirkulatorisch bedingte Entstehung von herdförmigen Schädigungen des Zentralnervensystems bei Krampfkrankheiten bringen können.

Das Entscheidende bei solchen Durchblutungsstörungen ist der durch sie verursachte Sauerstoffmangel. So war es nur folgerichtig, daß neuere Arbeiten dem Problem der Schädigung des Zentralnervensystems durch allgemeine Herabsetzung der Sauerstoffspannung des Blutes, also durch allgemeine Hypoxämie, besondere Aufmerksamkeit schenkten.

Zur genaueren Prüfung des Einflusses der Hypoxämie auf das Zentralnervensystem bedienten sich zuerst *Büchner* und *Luft* des Unterdruckexperimentes. Meerschweinchen wurden einem Unterdruck von 250 bis 280 mm Hg ausgesetzt und darin bis zu ihrem Tode, der unter Krämpfen erfolgte, belassen. Regelmäßig wurden dabei schwere irreversible Ganglienzellveränderungen im Sinne der „schweren“ Zellerkrankung *Nissls* und der „homogenisierenden“ Zellerkrankung *Spielmeyers* gefunden. Sitz der Veränderungen waren die Kerne der Medulla oblongata, die *Purkinje*-Zellen des Kleinhirns und die Kerne des Mittel- und Zwischenhirns, verschont blieb dagegen die Großhirnrinde. Es wurden also vor

¹ Diese Arbeit wurde mit Unterstützung des Reichsluftfahrtministeriums ausgeführt.

allein die Gebiete befallen, die von den zur Aufrechterhaltung des Lebens unbedingt nötigen Funktionen am stärksten beansprucht werden. In weiteren Untersuchungen, die auch das Alter der Tiere mitberücksichtigten, brachte *Luft* weitere Bestätigungen dieser Befunde bei. Auch *Rotter*, der Meerschweinchen unter normalem Luftdruck in ein sauerstoffarmes Sauerstoff-Stickstoffgemisch brachte, dessen O_2 -Partialdruck den Sauerstoffwerten in den Unterdruckversuchen *Büchners* und *Lufts* entsprachen, beobachtete die Ganglienzellveränderungen in gleicher Verteilung in noch ausgesprochenere Art.

Es war bei diesen Versuchen jedoch aufgefallen, daß die Tiere gegen Schluß des Experimentes nicht mehr fraßen und eine starke Gewichtsabnahme von durchschnittlich 36—40% erlitten. *Dellaporta* konnte in Verfolgung dieser Frage zeigen, daß nach dem Hungertod allein schon gleich geartete und gleich verteilte Ganglienzellveränderungen auftreten können. Diese waren jedoch nicht so ausgedehnt wie in den Unterdruckversuchen zu sehen, bei denen sich allgemeine Hypoxämie und Unterernährung in ihrer Wirkung vereinten. Immerhin blieb die Frage offen, ob die allgemeine Hypoxämie allein Ganglienzellveränderungen hervorrufen kann. Der Klärung dieser Frage sollen die folgenden Untersuchungen dienen. Dabei ergab sich durch die Art der Versuchsanordnung die weitere Aufgabe, den Einfluß eines möglichst kurzfristigen Unterdruckes auf die Ganglienzellen zu prüfen.

Versuchsanordnung.

Zur Durchführung der Versuche wurde die von *Luft* konstruierte und beschriebene Unterdruckkammer verwendet, bei der ein elektromagnetisch arbeitendes, von *Ulrich* gebautes Ventil die Einhaltung des gewünschten Unterdruckes ermöglichte und für eine ausreichende Frischluftzufuhr sorgte. Die Versuche wurden an Meerschweinchen durchgeführt. Die Tiere wurden mit Ausnahme der Versuchsreihen 3 und 4 an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen für eine bestimmte Zeit dem Unterdruck ausgesetzt. In den Zwischenpausen bis zum nächsten Versuch erholten sich die Tiere immer gut und nahmen ausreichend Nahrung zu sich. Das Einschleusen wurde entsprechend dem Zweck der Versuche, eine möglichst starke Hypoxämiewirkung zu erzeugen, rascher als in den früheren Versuchen vorgenommen. Teilweise wurden die Tiere in einer Zeit von 30 Min., teilweise aber auch von 8 Min. in den gewünschten Unterdruck gebracht. Auch das Ausschleusen erfolgte rasch in einer Zeit von 1—2 Min.

Die Gehirne wurden sofort nach dem Tode entnommen, 6—8 Min. nach dem Tode eingelegt, in 96%igem Alkohol fixiert und in Celloidin eingebettet. Es wurden jeweils bis zu 60 Stufenschnitte von einem Gehirn angefertigt und nach der *Nissl*schen Methode mit Tolloidinblau gefärbt.

Die Versuche und ihr Ergebnis.

Versuchsreihe 1.

Ziel dieser Versuchsreihe war es, den Tod der Tiere im Unterdruck herbeizuführen, ohne daß vorher ein Gewichtsverlust eintrat. Dies wurde erreicht, indem 5 Meerschweinchen täglich in einer wechselnd langen Zeit,

durchschnittlich 1—2 Stunden, einem Unterdruck von 198 mm Hg (entsprechend einer „Nennhöhe“ von 10 000 m) ausgesetzt wurden. In der zwischen den Versuchen liegenden Zeit hatten die Tiere Gelegenheit, sich zu erholen und genügend zu fressen. Trotzdem starben sie nach einer Reihe von Tagen spontan in der Unterdruckkammer.

Die Tiere zeigten während des Versuchs im allgemeinen ein ziemlich gleichartiges Verhalten. Me. 1 und Me. 85 wurden in jeweils 8 Min., die übrigen Tiere in jeweils $\frac{1}{2}$ Stunde eingeschleust. Dabei traten regelmäßig zwischen 7500—8500 m starke ataktische Erscheinungen auf. Die Tiere liefen torkelnd umher, fielen dauernd nach einer Seite und versuchten sich wieder aufzurichten, was jedoch wegen der räumlichen Desorientiertheit nicht immer gelang. Danach waren die Tiere meist sehr erregt; sie zeigten heftige ruckartige Bewegungen der Extremitäten, die so stark waren, daß die Tiere durch die Kammer geschleudert wurden. Bei Erreichung einer „Nennhöhe“ von 10 000 m lagen die Tiere meist auf der Seite und zeigten sehr häufig leichte tonisch-klonische Krämpfe der Extremitäten für 2—3 Min. Im weiteren Verlauf setzten sich die Tiere dann wieder auf, um sich erst gegen Ende des Versuches wieder mit ziemlich oberflächlicher Atmung auf die Seite zu legen. Beim Abschleusen zeigten die Tiere starke Zitter- und Schüttelbewegungen. Die Tiere erholten sich immer wieder vollständig in wenigen Minuten.

Der Tod erfolgte bei allen Tieren unter einer sich über etwa 1 Stunde hinziehenden ganz allmählichen Abnahme der Atmung, bei der die Atemzüge immer schwächer und unregelmäßiger wurden, um schließlich ganz auszusetzen. Dabei traten bei Me. 85 keine terminalen Krämpfe auf. Me. 77 zeigte über 4 Min. anhaltenden Opisthotonus mit mäßig starken tonisch-klonischen Krämpfen der Extremitäten. Bei Me. 79 und 80 wurde zwar die allmähliche Abnahme der Atmung gesehen, jedoch waren beide Tiere bei der 15 Min. später folgenden Beobachtung schon gestorben. Me. 1 wurde nach Erreichung des terminalen Stadiums mit der langsamen, unregelmäßigen und schwachen Atmung ausgeschleust. Dabei blieb die Atmung unverändert schwach. Das Tier wurde dekapiert, um so den kurz vor dem Spontanod bestehenden Zustand der Ganglienzellen sehen zu können.

Protokolle.

Me. 85, w. Anfangsgewicht 565 g, Endgewicht 585 g.

Auf einer „Nennhöhe“ von 10000 m am 1. Tag 120 Min., 2. Tag 60 Min., 3. Tag 60 Min., 4. Tag 120 Min., 5. Tag 120 Min. Tod unter allmählicher Abnahme der Atmung. Keine terminalen Krämpfe.

Histologischer Befund. An den Kernen der Medulla oblongata sieht man durchweg eine Auflösung der Nissl-Substanz in ein ziemlich feinkörniges Material, zum Teil auch eine Homogenisierung des Protoplasmas mit ziemlich starker Anfärbung im Nissl-Präparat. Diese staubförmige Umwandlung sieht man vor allem auch am Hypoglossuskern, bei dem an drei normalen Kontrollen die Schollenstruktur der Nissl-Substanz besonders klar hervortritt. Dabei ist bei einem großen Teil

der Zellen die Kernblase mit dem Kernkörperchen noch normal. Darüber hinaus sieht man in einzelnen Kerngebieten eine starke Anfärbbarkeit der Ganglienzellfortsätze (Abb. 1). Schließlich sieht man in einer Reihe von Kernen, und zwar in symmetrischen Kernen, eine sehr ausgesprochene Verklumpung des Kernes mit den Kernkörperchen, so daß die Kernblase aufgehoben ist und das gesamte Chromatin als schmaler Ring um das unregelmäßige Kernkörperchen angeordnet ist (Abb. 2 und 3). Die gleichen Veränderungen finden sich in einem Kernpaar im

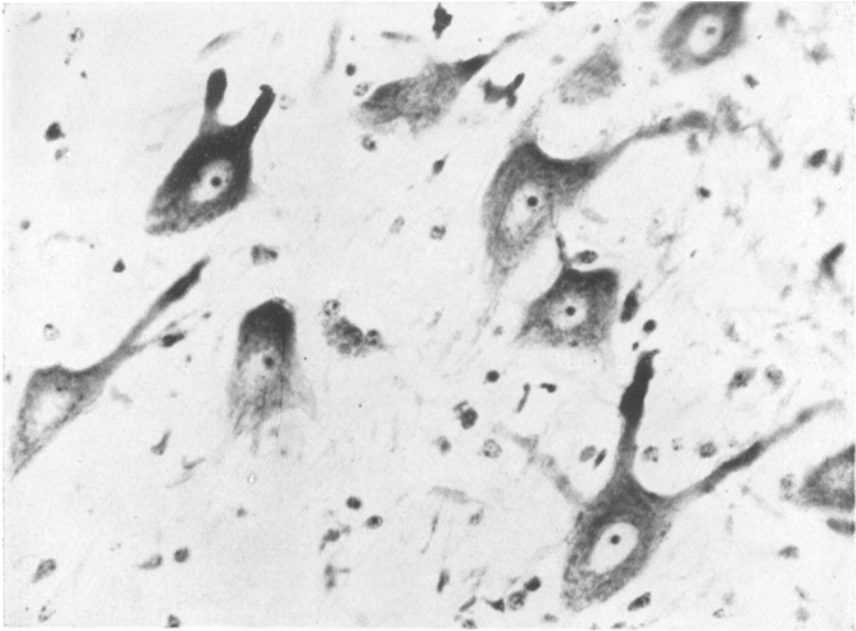


Abb. 1. Me. 85. Medulla oblongata. Starke Anfärbung der weit sichtbaren Fortsätze. Vergr. etwa 500fach.

Dach der Rautengrube nach dem Kleinhirn zu. Auch sind sehr ausgesprochene derartige Veränderungen in den der Rautengrube benachbarten *Purkinje*-Zellen zu sehen.

Sehr ausgesprochene Kernpyknosen zeigen die Zellen des Nucleus habenulae (Abb. 4), dagegen finden sich keine Veränderungen im Ammonshorn. In den Kernen des Zwischenhirns sieht man deutliche Veränderungen am Protoplasma. An vielen Kernen ist zwar die Kernblase noch erhalten, doch finden sich vielfach um den Kern eine ganze Reihe feinsten Chromatinkörnchen, die intensiv gefärbt sind (Abb. 5). Darüber hinaus sieht man ganz blaß angefärbte Ganglienzellen mit entrundeter chromatinreicher Kernblase und länglich ausgezogenem Zelleib. An einzelnen Stellen sieht man auch ausgesprochene Kernverklumpungen, entsprechend den Veränderungen an der Medulla oblongata und am Kleinhirn. An den Rindenzellen sind solche Veränderungen nicht nachweisbar. Unter den Gliazellen finden sich sowohl im Bereich der Medulla oblongata als auch im Zwischenhirngebiet hie und da solche mit ganz kleinem pyknotischem Kern.

Me. 77, m. Anfangsgewicht 285 g, Endgewicht 295 g.

Auf einer „Nennhöhe“ von 10000 m am 1. Tag 35 Min., 2. Tag 60 Min., 3. Tag 60 Min., 4. Tag 130 Min., 5. Tag 102 Min. In der letzten Stunde liegt das Tier

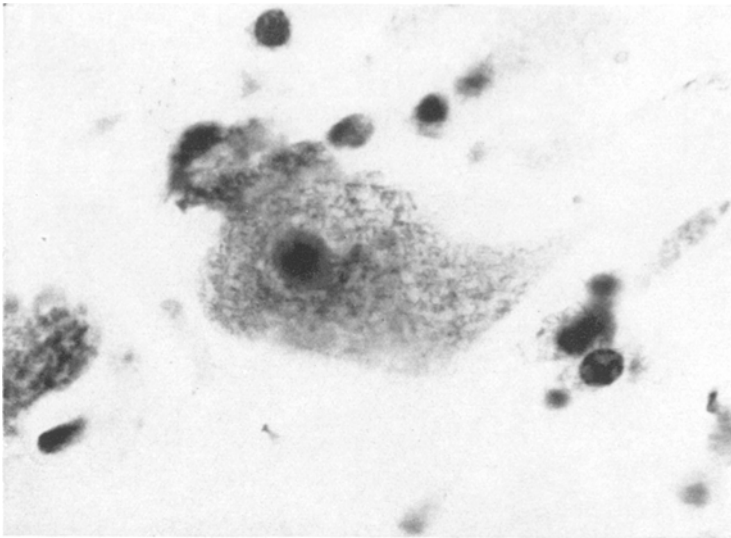


Abb. 2. Me. 85. Medulla oblongata. „Schwere“ Zeilerkrankung *Nissls*. Leitz Ölimm., Ok. 2, B. 30.

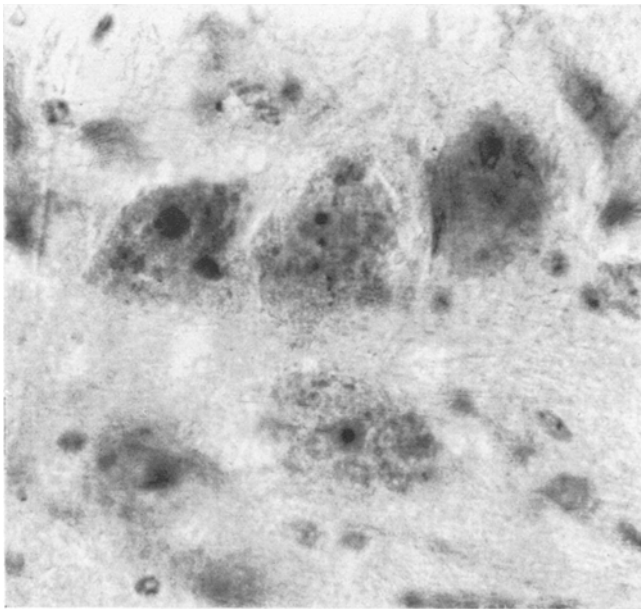


Abb. 3. Me. 85. Medulla oblongata. Staubförmige Auflösung der *Nissl*-Substanz, Schrumpfung und Verklumpung der chromatinreichen Kernblase. Ölimmersion.

auf der Seite und atmet immer oberflächlicher und unregelmäßiger. Tod unter Streckkrämpfen und für 4 Min. anhaltendem Opisthotonus.

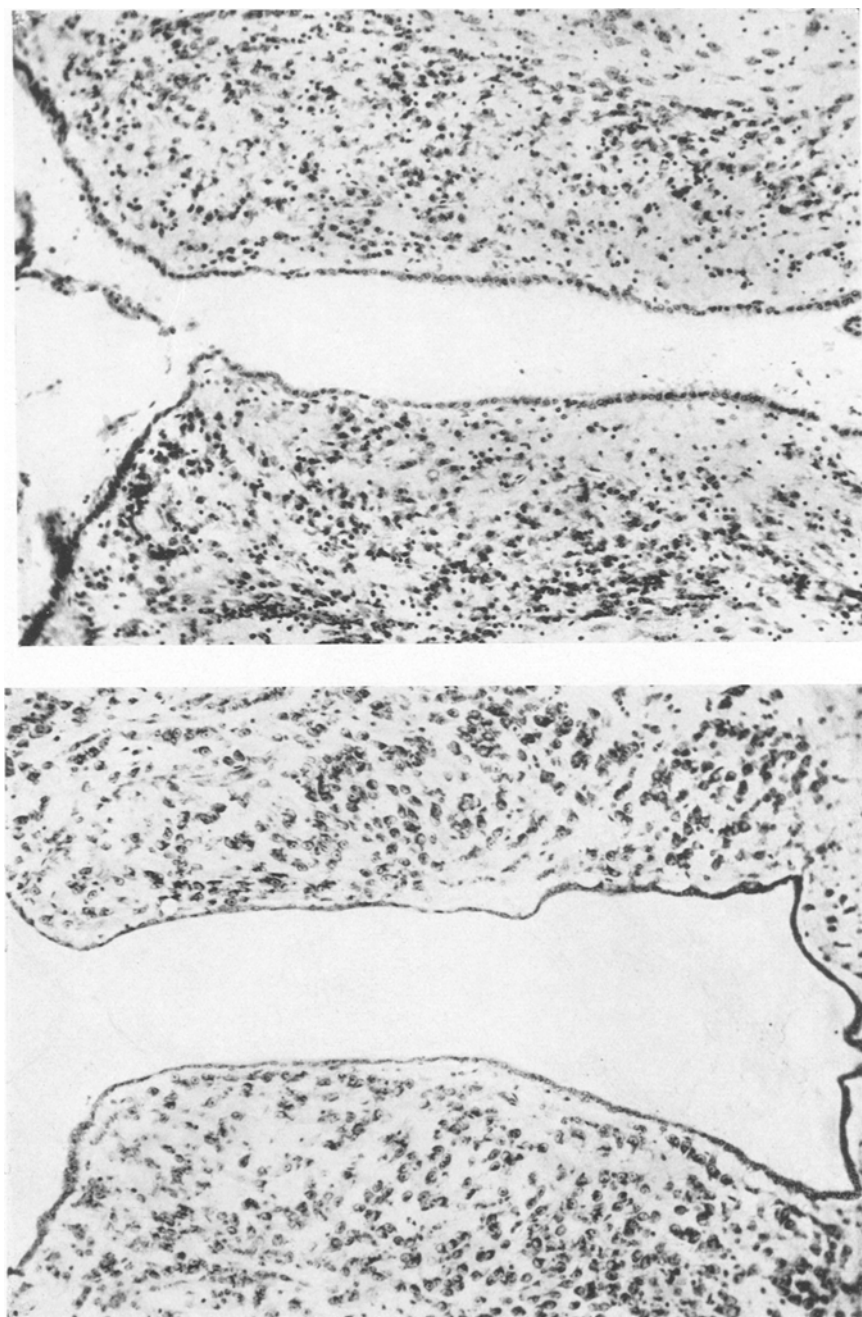


Abb. 4a und b. a Normaltier. Nucleus habenulac. Deutliche Kernblasen in den Ganglienzellen. Kernpyknosen in sämtlichen Ganglienzellen, Vergr. 160fach, b Me. 85. Nucleus habenulac.

Histologischer Befund. In der Medulla oblongata sieht man durchweg eine Abnahme der Färbbarkeit des Protoplasmas und eine Auflösung der *Nissl*-Substanz in einen feinsten, ziemlich wenig angefärbten Staub. Diese Veränderungen sind besonders deutlich auch an dem Hypoglossuskern sowie an den Kleinhirnkernen nachweisbar. Die Kerne der so veränderten Ganglienzellen zeigen zum Teil noch eine Kernblase, zum Teil lassen sie die typische Verklumpung des Chromatins um das Kernkörperchen erkennen (Abb. 6). Dieses Chromatin ist bald mehr, bald weniger intensiv gefärbt. Vielfach sieht man eine ausgesprochene Clasmotodendrose. Sehr ausgesprochene Kernpyknosen finden sich im Nucleus habenulae. An den

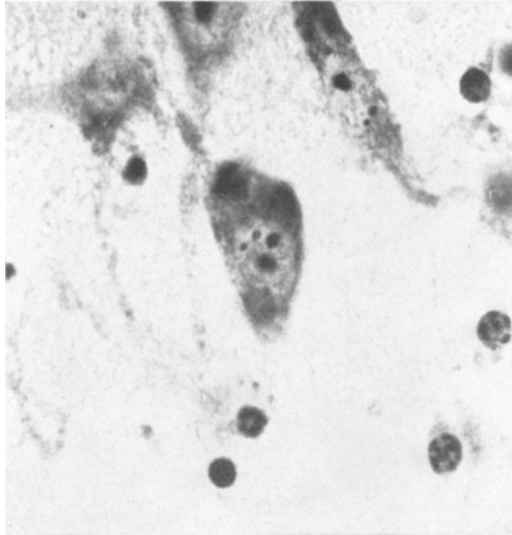


Abb. 5. Me. 85. Zwischenhirn. Chromatinkörnchen in der Kernblase, Ölimmersion.

Kernen des Zwischenhirns sind die gleichen Veränderungen wie bei Me. 85, nur weniger ausgesprägt zu sehen. Am Protoplasma sind hier die Veränderungen ungewiß. Keine Veränderungen am Ammonshorn und an der Hirnrinde.

Me. 79, w. Anfangsgewicht 320 g, Endgewicht 325 g.

Auf einer „Nennhöhe“ von 10000 m am 1. Tag 35 Min., 2. Tag 60 Min., 3. Tag 60 Min., 4. Tag 130 Min., 5. Tag 102 Min., 6. Tag 63 Min., 7. Tag 35 Min., 8. Tag 30 Min., 9. Tag 60 Min., 10. Tag 150 Min. In der letzten Versuchsstunde wird die Atmung oberflächlicher, langsamer und unregelmäßiger. Eine Viertelstunde nach der letzten Beobachtung wird das Tier tot in der Unterdruckkammer aufgefunden.

Histologischer Befund. In der Medulla oblongata hie und da an einzelnen symmetrischen Kernen eine deutliche Kondensierung des Chromatins um das Kernkörperchen, nicht im Hypoglossuskern, dagegen generell, besonders auch am Hypoglossuskern, Auflösung der *Nissl*-Substanz in einen feinkörnigen Staub. Entsprechende Protoplasmaveränderungen auch an den Kleinhirnkernen. An den *Purkinje*-Zellen keine besonderen Veränderungen, keine Kernverklumpung.

Entsprechende Protoplasmaveränderungen an Zellen des Zwischenhirns, dagegen keine sicheren Veränderungen an den Ganglienzellkernen. Starke Pyknose der Kerne im Nucleus habenulae, keine Veränderungen am Ammonshorn und an der Hirnrinde.

Me. 80, m. Anfangsgewicht 310 g, Endgewicht 325 g.

Auf einer „Nennhöhe“ von 10000 m am 1. Tag 35 Min., 2. Tag 60 Min., 3. Tag 60 Min., 4. Tag 130 Min., 5. Tag 102 Min., 6. Tag 63 Min., 7. Tag 35 Min., 8. Tag 30 Min., 9. Tag 60 Min., 10. Tag 150 Min., 11. Tag 40 Min., 12. Tag 60 Min., 13. Tag 90 Min. und 14. Tag 70 Min. 30 Min. vor der letzten Beobachtung wird die Atmung sehr schwach und unregelmäßig. 20 Min. nach der letzten Beobachtung wird das Tier tot aufgefunden.

Histologischer Befund. An den Kernen der Medulla oblongata hie und da Zellen mit Kernverklumpungen. Auch die Protoplasmaveränderungen angedeutet.

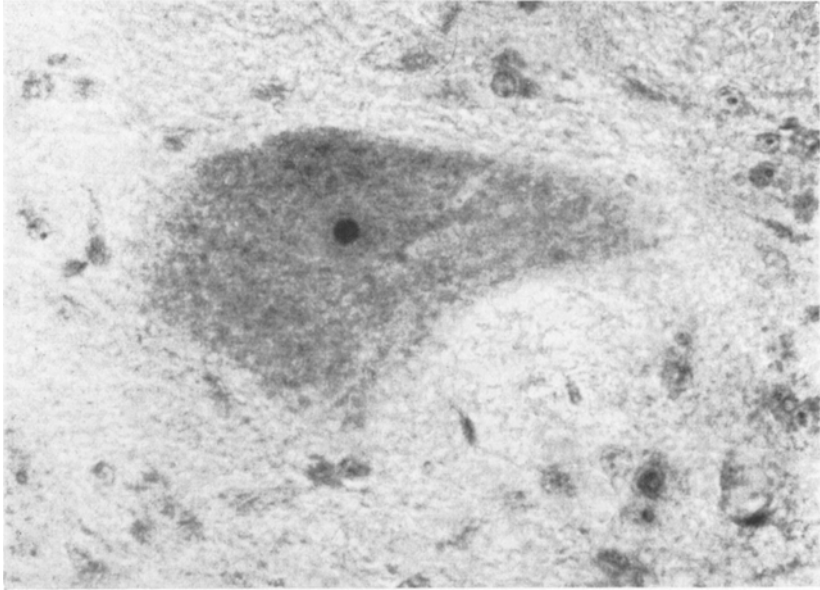


Abb. 6. Me. 77. Medulla oblongata. Staubförmige Nissl-Substanz, Schrumpfung der Kernblase. Ölimmersion.

Im Hypoglossuskern aber noch auffallend gut erhaltene Nissl-Schollen und gut erhaltene Kernblasen. Deutliche Kernblasen in den *Purkinje*-Zellen.

Ausgesprochene Pyknosen am Nucleus habenulae, gut erhaltene Zellen im Zwischenhirn, im Ammonshorn und in der Hirnrinde.

Me. 1, w. Anfangsgewicht 440 g, Endgewicht 340 g.

Auf einer „Nennhöhe“ von 10000 m am 1. Tag 120 Min., 2. Tag 120 Min., 3. Tag 120 Min., 4. Tag 120 Min., 5. Tag 120 Min., 6. Tag 240 Min., 7. Tag 120 Min., 8. Tag 90 Min., 9. Tag 360 Min., 10. Tag 120 Min., 11. Tag 260 Min., 12. Tag 480 Min. Nach Erreichung des terminalen Stadiums mit ganz schwacher und oberflächlicher Atmung wird das Tier ausgeschleust. Dabei bleibt die Atmung unverändert schwach und langsam. Dekapitation.

Histologischer Befund. An den Kernen der Medulla oblongata finden sich ausgesprochene Veränderungen des Protoplasmas im Sinne der Auflösung der Nissl-Schollen in einen feinen Staub. Diese Veränderungen sind auch an den großen Kernen, vor allem auch am Hypoglossuskern zu beobachten. Im allgemeinen ist der Kern der Ganglienzellen noch normal, doch finden sich auch immer wieder, unter anderem auch im Hypoglossuskern, Verdichtungen des Chromatins

um das Kernkörperchen im Sinne der oben beschriebenen Veränderungen, zum Teil auch Kernverklumpungen. Die *Purkinje*-Zellen zeigen in dem Bereich nahe der Rautengrube ausgesprochene Kernverklumpungen. Die Kleinhirnerne zeigen die geschilderten Protoplasmaveränderungen.

Am Nucleus habenulae ausgesprochene Pyknosen an den Zellen der inneren Schicht. An den Kernen des Zwischenhirns deutliche Protoplasmaveränderungen. An den Kernen solcher Zellen in der Kernblase feinste Chromatinkörperchen um das Kernkörperchen ausgestreut.

Die histologische Gehirnuntersuchung der Tiere der 1. Versuchsgruppe zeigt also genau die gleiche Art der Ganglienzellveränderungen, wie sie schon in den oben angeführten Versuchen mitgeteilt worden sind. Auch die Verteilung auf die Kerne der Medulla oblongata und die Kleinhirnerne, die *Purkinje*-Zellen und die Kerne des Zwischenhirns entspricht den früher erhobenen Befunden. Als Unterschied findet sich lediglich eine geringere Ausdehnung der Veränderungen.

Dabei ist es bei sämtlichen Tieren gelungen, das Anfangsgewicht nicht nur zu erhalten, sondern sogar noch eine geringe Gewichtszunahme zu erzielen. Auch am letzten Tage haben die Tiere noch ausreichend gefressen. Eine Unterernährung lag also nicht vor.

Eine Ausnahme bildet lediglich Me. I, das hier aufgeführt wird, da es trotz der Gewichtsabnahme bis zum letzten Tag immer gefressen hat und sehr munter war, also keinesfalls verhungert ist.

Diese Versuche berechtigen zu dem Schluß, daß tatsächlich die allgemeine Hypoxämie allein imstande ist, so schwere Ganglienzellveränderungen hervorzurufen, wie sie *Büchner* und seine Mitarbeiter für das Unterdruckexperiment beschrieben haben und wie sie in der „schweren“ Zellerkrankung *Nissls* ihren stärksten Ausdruck finden.

Ganglienzellveränderungen bei hochgradigem allgemeinen Sauerstoffmangel des Gehirns sind auch in der menschlichen Pathologie vielfach beschrieben worden. Das klarste Beispiel hierfür bilden die Befunde bei Fällen, bei denen bei einem Erhängten die Wiederbelebung zunächst gelang, dann aber doch nach einem oder mehreren Tagen der Tod eintrat (*Bingel* und *Hampel*, *Döring* und *Scholz*). Dabei finden sich in der Arbeit von *Scholz* Ganglienzellveränderungen abgebildet, welche sehr unseren Befunden gleichen. *Döring* beschreibt in seinem Fall „ischämische“ und „ischämisch-homogenisierende“ Zellerkrankungen mit Übergängen zur „schweren“ Zellerkrankung *Nissls*. Hierher gehören auch die von *Wustmann* und *Hallervorden* beschriebenen Fälle, bei denen Patienten eine *Trendelenburgs*che Operation wegen Lungenembolie mit minutenlangem Herzstillstand noch einige Zeit überlebten. Auch hier wurden die Bilder der „ischämischen“ und der „homogenisierenden“ Zellerkrankung gefunden sowie ebenfalls mitunter eine Annäherung an die „schwere“ Zellerkrankung *Nissls*. Bei allen diesen Fällen fanden sich die Veränderungen vor allem auch in der Großhirnrinde. Das erklärt sich, wie schon *Luft* betont, dadurch, daß es sich hier um einen vorübergehenden völligen

Stillstand des Blutstroms im Gehirn handelt, im Gegensatz zu der herabgesetzten Sauerstoffspannung bei erhaltener Zirkulation bei unseren Tieren.

Ganglienzellveränderungen der gleichen oder ähnlichen Art sind auch beschrieben bei ungenügender Ernährung eines begrenzten Hirngebietes infolge mechanischer Hindernisse: so von *Spatz* für das erste Stadium der arteriosklerotischen Erweichung, von *Bodechtel* und *Müller*, *Neubürger* und *Weimann* für die Fett- und Luftembolie. Überall ist die Entstehung dieser Ganglienzellveränderungen durch Sauerstoffmangel klar ersichtlich.

Im Gegensatz zu den langfristigen Unterdruckversuchen von *Büchner* und *Luft*, *Rotter* und *Dellaporta* muß hier die verhältnismäßig kurze Zeitdauer der einzelnen Versuche hervorgehoben werden, die mit Ausnahme von Me. 1 die Zeit von täglich 2½ Stunden nicht überschritten, allerdings mit einem Unterdruck entsprechend einer Höhe von 10 000 m eine erheblich stärkere Belastung darstellten. So ist also nicht nur die langfristige Unterdruckwirkung auf mittlerer Höhe (7500—8000 m) imstande, die Veränderungen hervorzurufen, sondern auch die wesentlich kürzer dauernde Unterdruckwirkung auf entsprechend größerer Höhe (10 000 m).

Versuchsreihe 2.

Nicht immer verliefen die Versuche so wunschgemäß wie in Gruppe 1. Zwei Tiere, die unter genau den gleichen Versuchsbedingungen gestanden hatten, bildeten eine Ausnahme. Bei dem einen, Me. 87, trat eine unerwünschte Gewichtsabnahme auf, während das andere, Me. 81, eine auffallend große Widerstandskraft gegenüber der Unterdruckwirkung zeigte und noch am 16. Versuchstage lebte. Bei beiden Tieren wurde der Eintritt des Spontan Todes nicht abgewartet, sondern die Tiere wurden durch weitere Herabsetzung des Unterdruckes vorzeitig getötet. Die histologische Untersuchung des Gehirns mußte bei diesen verhältnismäßig rasch aus gutem Allgemeinbefinden heraus getöteten Tieren von besonderem Interesse sein. Die beiden Versuche werden deshalb hier gesondert besprochen.

Protokolle.

Das Verhalten der Tiere in der Unterdruckkammer glich dem der Tiere in Versuchsreihe 1. Es braucht deshalb hier nicht noch einmal geschildert zu werden.

Me. 87, w. Anfangsgewicht 655 g, Endgewicht 570 g.

Auf einer „Nennhöhe“ von 10000 m am 1. Tag 120 Min., 2. Tag 60 Min., 3. Tag 60 Min., 4. Tag 120 Min., 5. Tag 120 Min., 6. Tag 60 Min., 7. Tag 120 Min., 8. Tag 260 Min., 9. Tag 190 Min. Anschließend zur schnellen Herbeiführung des Todes 25 Min. auf einer „Nennhöhe“ von 12000 m. Die Atmung war hier zwar etwas oberflächlicher, blieb aber zunächst frequent. Erst in den letzten 3 Min. setzte ziemlich plötzlich Schnappatmen mit größeren Pausen ein. Keine terminalen Krämpfe.

Der Gewichtsverlust dieses Tieres ist relativ gering. Das Tier hatte bis zum letzten Tag in den Pausen zwischen der täglichen Unterdruckwirkung gut gefressen.

Histologischer Befund. In der Medulla oblongata findet sich durchweg ein normales Bild. Die Kerne zeigen ihre normale Kernblase. Die *Nissl*-Schollen sind durchweg auch an kleinen Kernen sehr gut erhalten, besonders auch am Hypoglossuskern. An den Kleinhirnkernen und den *Purkinje*-Zellen finden sich ebenfalls keine Veränderungen, ebenso nicht am Nucleus habenulae, dem Zwischenhirn und der Hirnrinde.

Me. 81, m. Anfangsgewicht 295 g, Endgewicht 300 g.

Auf einer „Nennhöhe“ von 10000 m am 1. Tag 35 Min., 2. Tag 60 Min., 3. Tag 60 Min., 4. Tag 130 Min., 5. Tag 102 Min., 6. Tag 63 Min., 7. Tag 35 Min., 8. Tag

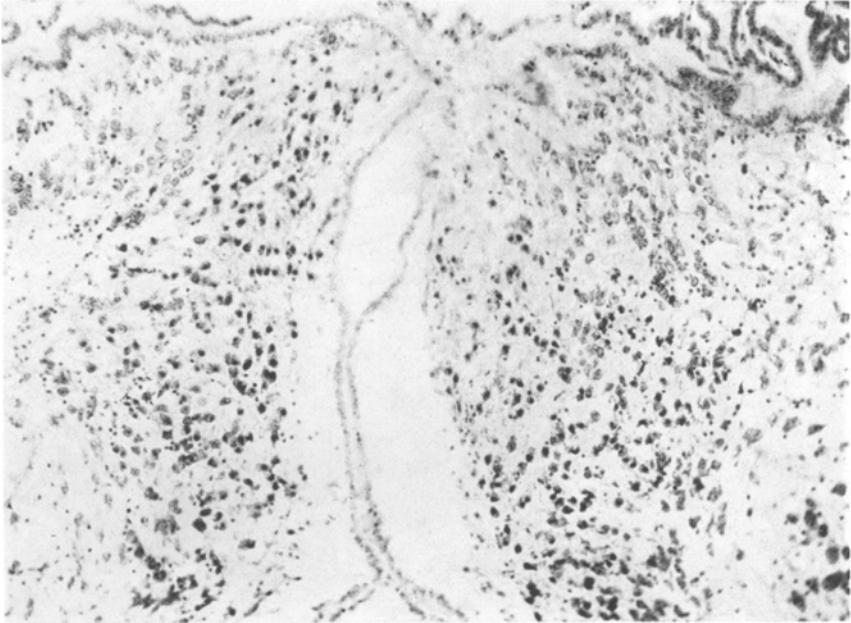


Abb. 7. Me. 81. Ausgesprochene Kernverklumpungen in einem Teil der Zellen des Nucleus habenulae. Vergr. 160fach.

40 Min., 9. Tag 60 Min., 10. Tag 150 Min., 11. Tag 30 Min., 12. Tag 60 Min., 13. Tag 90 Min., 14. Tag 60 Min., 15. Tag 40 Min., 16. Tag 10 Min., im Verhalten keine Besonderheiten; anschließend 35 Min. auf 11000 m. Die Atmung wurde in den letzten 30 Min. langsamer, schwächer und unregelmäßiger. Der Tod wird unter 3 Min. anhaltendem Opisthotonus und schließlich 20 Sek. dauernden Krämpfen der Extremitäten beobachtet.

Histologischer Befund. In der Medulla oblongata sieht man in einem Teil der Ganglienzellen die *Nissl*-Substanz noch normal. In dem größten Teil der Ganglienzellen dagegen, besonders auch an den großen Ganglienzellen des Hypoglossuskernes, zeigt diese eine Umwandlung in einen feinen, intensiv färbbaren Staub. Die Kerne der Ganglienzellen sind daneben noch nicht verändert. An den kleineren Kernen sieht man die gleichen Protoplasmaveränderungen. Die *Purkinje*-Zellen des Kleinhirns zeigen ein normales Bild. Die Zellen des Nucleus habenulae zeigen zum Teil ausgesprochene Kernverklumpung (Abb. 7). Dagegen zeigen die Kerne des Zwischenhirns, das Ammonshorn und die Hirnrinde keine Veränderungen.

Diese Versuchsreihe zeigt uns also, daß die Ganglienzellveränderungen, wie sie in der Gruppe 1 beobachtet wurden, offenbar recht schnell auftreten. Bei dem einen Tier, Me. 81, sind sie im Nucleus habenulae ausgesprochen vorhanden. Das andere Tier, Me. 87, zeigte sie dagegen noch nicht, trotzdem dieses Tier unter fast den gleichen Bedingungen wie Me. 81 gehalten wurde. Diese Beobachtung macht es wahrscheinlich, daß die schwersten Grade der hypoxämischen Schädigung des Zentralnervensystems eine gewisse Zeitspanne bestanden haben müssen, damit es zu einer morphologischen Manifestierung der Ganglienzellveränderung kommt.

Versuchsreihe 3.

So interessierte es, in einer weiteren Versuchsreihe zu prüfen, ob ein einmaliger Unterdruckaufenthalt der Tiere auf größerer Höhe (12 000 m), durch den in wechselnd langer Zeit im ersten Aufstieg der Tod herbeigeführt wurde, schon imstande war, die in der Versuchsreihe 1 beobachteten Ganglienzellveränderungen hervorzurufen.

Gleichzeitig konnte damit eine andere Frage geprüft werden, die sich aus der Versuchsreihe 1 ergeben hatte. Es war bei den Versuchen dieser Reihe aufgefallen, daß keines der Tiere in den ersten Versuchstagen starb, sondern immer erst nach einer Reihe von Tagen der Tod in der Unterdruckkammer erfolgte, obwohl in der Regel die Dauer des Unterdruckaufenthaltes nicht gesteigert wurde. Es fragte sich also, ob die Unterdruckwirkung auf das Zentralnervensystem sich zu kummulieren vermag und ob nur dann bei den kurzfristigen Versuchen Veränderungen auftreten, wenn eine solche Kummulierung durch die Versuchsanordnung möglich war.

Um beide Fragen zu prüfen, wurden 3 Meerschweinchen innerhalb einer Zeit von 14 Min. auf eine „Nennhöhe“ von 12 000 m gebracht und darin bis zu ihrem Tode belassen. Zwischen 7500 und 8500 m traten bei allen Tieren starke ataktische Erscheinungen auf, denen heftige tonisch-klonische Krämpfe mit Opisthotonus für eine Zeit von 1—2 Min. folgten. Dann lagen die Tiere mit stark beschleunigter Atmung auf der Seite und bekamen nur ab und zu ganz kurze Extremitätenkrämpfe. Allmählich wurde die Atmung immer oberflächlicher. Der Tod wurde dann unter heftigen Krämpfen und Schnappatmen beobachtet.

Protokolle.

Me. 53, Gewicht 560 g. Auf einer „Nennhöhe“ von 12000 m für 110 Min.

Me. 54, Gewicht 360 g. Auf einer „Nennhöhe“ von 12000 m für 70 Min.

Me. 55, Gewicht 650 g. Auf einer „Nennhöhe“ von 12000 m für 40 Min.

Bei der histologischen Gehirnuntersuchung konnten bei keinem der Tiere Ganglienzellveränderungen gefunden werden.

Diese Reihe zeigt, daß bei kürzerer Befristung des tödlichen Unterdruckaufenthaltes die Ganglienzellveränderungen noch nicht auftreten,

d. h. also, daß die hypoxämische Schädigung der Ganglienzellen unter diesen Bedingungen morphologisch noch nicht faßbar wird. Außerdem wird durch dieses Ergebnis für die Versuchsreihe 1 wahrscheinlich gemacht, daß die dort zu sehenden schweren Ganglienzellveränderungen nicht allein auf der Unterdruckeinwirkung des letzten Versuchstages beruhen, sondern daß die an den einzelnen Versuchstagen gesetzten Schädigungen sich summiert haben.

Versuchsreihe 4.

Um nun aber doch in einem nur einmaligen Unterdruckaufenthalt die Ganglienzellveränderungen sichtbar machen zu können, wurde bei weiteren 2 Tieren die Versuchsdauer gegenüber Gruppe 3 wesentlich verlängert. Da außerdem aufgefallen war, daß gerade bei den Tieren Ganglienzellveränderungen zu sehen waren, bei denen die Atmung zum Schluß ganz allmählich über etwa 1 Stunde schwächer, langsamer und unregelmäßiger wurde, wurde hier zum Schluß der Unterdruck nur ganz langsam gesteigert, um ganz allmählich den Tod herbeizuführen.

Innerhalb einer halben Stunde wurden 2 Meerschweinchen auf eine „Nennhöhe“ von zunächst 10 000 m geschleust. Nach weiteren 8 Stunden wurde der Unterdruck langsam auf 12 000 m gesteigert und dann der Tod abgewartet.

Protokolle.

Me. 60, w. Gewicht 540 g.

Zwischen 7000—9000 m zeigt das Tier ataktische Erscheinungen und bleibt dann auf der Seite liegen. Nach einer Viertelstunde richtet es sich wieder auf und sitzt die folgenden 8 Stunden mit frequenter Atmung aufrecht in der Kammer da. Dann wird innerhalb von 10 Min. auf 11000 m weiter geschleust, dabei bleibt das Tier unverändert sitzen. Nach einer Pause von 10 Min. weitere Steigerung auf 11500 m. Das Tier sinkt schlapp zusammen, die Atmung wird oberflächlicher. Nach weiteren 20 Min. wird auf 12000 m weiter geschleust. Die Atmung wird schwächer. Nach einer Viertelstunde plötzlich für 20 Sek. anhaltende tonisch-klonische Krämpfe, danach Schnappatmen. Der Tod erfolgte 1 Stunde nach Beginn der zusätzlichen Luftverdünnung.

Bei der histologischen Untersuchung erweisen sich die Ganglienzellen noch unverändert.

Me. 61, m. Gewicht 525 g.

Für die ersten 8 Stunden gleiches Verhalten wie Me. 60. Am Ende dieser Zeit liegt das Tier auf der Seite, die Atmung ist oberflächlich und schon etwas unregelmäßig. Hier wird im Verlauf von 1½ Stunden der Unterdruck auf 12000 m gesteigert. Dabei fällt hier besonders die Verschlechterung der Atmung auf, die nicht nur schwächer, sondern auch unregelmäßiger und langsamer wird, um schließlich nach 2 Stunden ganz auszusetzen. Keine terminalen Krämpfe.

Histologischer Befund. In den Kernen der Medulla oblongata neben völlig intakten Kerngebieten mit schöner Nissl-Struktur staubförmige Umwandlung der Nissl-Substanz. Hier findet sich auch eine Verkleinerung der Kernblase mit ausgesprochener Verdichtung des Chromatins um das plumpe unregelmäßige Kernkörperchen. Diese Veränderungen sind auch im Hypoglossuskern zu sehen. In den Kleinhirnkernen in allen Zellen staubförmige Nissl-Substanz. Zum Teil ist

die Kernblase nur kleiner und dunkler, zum Teil sieht man richtige Kernverklumpungen, neben normalen Kernen. In den *Purkinje*-Zellen finden sich Kernpyknosen in den der Rautengrube zunächst liegenden Zellen.

Im Nucleus habenulae zeigt der größte Teil der Zellen schwere Kernveränderungen mit Schrumpfung der verdichteten Kernblase um das plumpe Kernkörperchen, zum Teil völlige Kernverklumpungen. In dem außen und oben gelegenen Teil der Zellen ist die Kernblase noch erhalten, aber von feinsten Chromatinkörnchen übersät, wobei häufig das eigentliche Kernkörperchen nicht mehr sichtbar ist. Im Bereich der Stammganglien sieht man in den dorsal und seitlich gelegenen Gebieten eine staubförmige Auflösung der *Nissl*-Substanz und Kernverklumpungen. Im Ammonshorn und in der Hirnrinde keine Veränderungen.

Me. 61 war den stärkeren Graden des Unterdrucks über 2 Stunden, d. h. doppelt so lang wie Me. 60 ausgesetzt. Dabei wurde bei ihm die Atmung nicht nur wie bei Me. 60 oberflächlicher, sondern auch unregelmäßiger und langsamer als Zeichen dafür, daß das Atemzentrum schwerer geschädigt war. Beim Vergleich der beiden Tiere wird noch einmal besonders deutlich, daß die stärksten Grade der Hypoxämiewirkung genügend lange einwirken müssen, um morphologische Veränderungen hervorzurufen, daß dann aber die Veränderungen offenbar rasch auftreten. Insgesamt war bei diesem einmaligen Einschleusen eine verhältnismäßig lange Zeit nötig, um die Ganglienzellveränderungen sichtbar zu machen.

Versuchsreihe 5.

Hier sollte die Frage geprüft werden, ob ein wiederholtes Heranführen des Tieres an die kritische Schwelle der Schädigung des Zentralnervensystems bzw. deren Überschreitung Veränderungen an den Ganglienzellen setzt, d. h. also, ob der einzelne Anfall von kritischer hypoxämischer Störung des Zentralnervensystems histologisch Spuren hinterläßt.

Zu diesem Zweck wurden 6 Meerschweinchen in 12 Min. auf eine „Nennhöhe“ von 12 500—13 000 m eingeschleust und dort bis zum Beginn der Atemlähmung belassen, der sich in ganz vereinzelt schnappenden Atemzügen zu erkennen gab. Dies trat meist nach einigen Sekunden oder Minuten ein. Nur vereinzelt hielt ein Tier bis zu 25 Min. in diesem Unterdruck aus. Dann wurde rasch wieder abgeschleust, jedoch nicht unter 8000 m, in einigen Fällen 6000 m, so daß die Tiere sich wieder etwas erholen konnten. Nach Einsetzen einer geregelten Atmung wurden die Tiere sofort wieder in stärkeren Unterdruck gebracht. Eine Ausnahme wurde nur einmal bei Me. 150 gemacht, bei dem die Atmung völlig ausgesetzt hatte. Durch künstliche Atmung über eine Zeit von 15 Min. konnte das Tier wiederbelebt werden. Durch den schnellen Wechsel des Luftdrucks traten dabei jedesmal ganz besonders heftige Krämpfe auf. Die Tiere waren täglich 1 Stunde lang im Versuch, wobei der Luftdruckwechsel 6mal vorgenommen wurde. Nach der Herausnahme waren die Tiere jedesmal sehr erschöpft. Zum Teil zeigten sie noch 1—2 Stunden lang nach dem Versuch tickartige Zuckungen der Extremitäten. Meist

erholten sie sich jedoch im Verlauf einer Viertelstunde wieder gut. Bei 4 Tieren wurde der Tod am letzten Tage durch längeres Aufrechterhalten des hohen Unterdrucks akut herbeigeführt. Zwei Tiere wurden noch 8 Tage am Leben gelassen und erst dann durch Dekapitation getötet, um etwaige nachträgliche Veränderungen festzuhalten.

Protokolle.

Me. 154, m. Anfangsgewicht 250 g, Endgewicht 230 g. Versuchsdauer 5 Tage.

Me. 200, w. Anfangsgewicht 410 g, Endgewicht 370 g. Versuchsdauer 5 Tage.

Me. 205, m. Anfangsgewicht 395 g, Endgewicht 350 g. Versuchsdauer 3 Tage.

Me. 150, m. Anfangsgewicht 430 g, Endgewicht 430 g. Versuchsdauer 2 Tage.

Me. 202, m. Anfangsgewicht 565 g, Endgewicht 620 g. Versuchsdauer 5 Tage. Tötung nach weiteren 8 Tagen durch Enthauptung.

Me. 206, m. Anfangsgewicht 745 g, Endgewicht 775 g. Versuchsdauer 5 Tage. Tötung nach weiteren 8 Tagen durch Enthauptung.

Die histologische Untersuchung der Gehirne zeigte überall völlig normale Ganglienzellen.

Die Tiere waren also in dieser Versuchsgruppe anfallsweise einer ganz besonders starken Unterdruckwirkung ausgesetzt gewesen. Schon die Tatsache, daß Me. 150 an einem Tage wegen Aussetzens der Atemtätigkeit durch künstliche Atmung über eine Viertelstunde wiederbelebt werden mußte, zeigt, daß die Tiere jedesmal an eine kritische Schwelle gebracht worden waren. Bei einigen Tieren, die hier nicht mitangeführt sind, mißglückte auch der Versuch. Die Hebung des Unterdrucks wurde bei ihnen wenige Sekunden zu spät vorgenommen und die Tiere starben; auch durch künstliche Atmung waren sie nicht wieder zu beleben. Immerhin wirkte der höchste Grad des Unterdruckes jedesmal nur für ganz kurze Zeit meist nur für Sekunden oder 1—2 Minuten ein. Nur bei 2 Tieren konnte vereinzelt ein Unterdruck entsprechend einer Höhe von 13 000 m bis zu 25 Min. aufrechterhalten werden.

Alle Tiere haben jedesmal während des Aufenthaltes auf der kritischen Höhe heftigste Krampfanfälle gezeigt. Die Auslösung dieser Krämpfe war vor allem durch das jeweilige rasche Hochschleusen begünstigt worden. *Schubert*, *Strughold* und *Graff* haben diese Abhängigkeit der Krampfbereitschaft von der Aufstiegsgeschwindigkeit genauer untersucht und exakte Angaben darüber gemacht. Trotz diesen erheblichen Einwirkungen konnten bei den 6 untersuchten Tieren keine morphologisch faßbaren Veränderungen gefunden werden.

Damit ist für das Meerschweinchen wahrscheinlich gemacht, daß in dem einzelnen Anfall, sofern er überlebt wird, eine irreversible Ganglienzellveränderung nicht eintritt. Selbst wenn man annähme, daß eine völlige Auflösung geschädigter Ganglienzellen auftreten könne, daß andererseits die Frist des letzten Unterdruckaufenthalts zu kurz wäre, um zu einer morphologischen Manifestierung zu führen, so müßten doch

wenigstens vom Tage vor dem Todestage noch Spuren der Anfälle histologisch zu fassen sein. Dies war jedoch nirgends der Fall.

Allgemein-pathologische und pathologisch-physiologische Folgerungen aus den Versuchsreihen.

Bei dem Bestreben, die Ganglienzellveränderungen bei Unterdruckversuchen in die bestehende Systematik der Ganglienzellveränderungen einzuordnen, wird man zunächst die von *Spielmeyer* beschriebene „ischämische“ Zellveränderung erwarten. In reiner Form haben wir diese Zellveränderungen bei keinem unserer Tiere beobachten können. Vielmehr entsprechen die von uns erhobenen Befunde der „schweren“ Zellerkrankung *Nissls*. Die von *Spielmeyer* gegebene Beschreibung der „ischämischen“ Zellerkrankung gilt für Zustände, bei denen es in den befallenen Gebieten zum völligen Stillstand des Blutstromes gekommen ist, so daß neben dem Sauerstoffaustausch auch der Austausch aller übrigen Stoffwechselprodukte aufhört. Demgegenüber handelt es sich in unseren Versuchen nur um eine Herabsetzung der Sauerstoffspannung des Blutes bei weiter bestehender Blutzirkulation. Aber auch bei den Zuständen mit völligem Stillstand des Blutumlaufs werden die „ischämischen“ Veränderungen nicht immer in reiner Form gefunden, wie die oben angeführten Befunde von *Scholz* und *Döring* beweisen. Gerade dort ist auch ein Übergang zur „schweren“ *Nissls*chen Zellerkrankung zu finden.

Die Glia zeigte nur bei einem Tier Umwandlungen im Sinne beginnender regressiver Veränderungen. Sie ist wegen ihrer größeren Widerstandskraft noch wenig geschädigt worden.

Besonders bemerkenswert ist in unseren Versuchen, daß bei fast allen verhältnismäßig rasch verstorbenen Tieren der Versuchsreihen 2, 3 und 5 Ganglienzellveränderungen nicht nachweisbar waren, daß dagegen bei den langsam verstorbenen Tieren der Versuchsreihen 1 und 4 die Ganglienzellveränderungen ausgesprochen zu sehen waren. Dieser Unterschied kann nicht etwa darauf beruhen, daß in dem einen Fall die Hypoxämie zu einer Ganglienzellschädigung geführt hat, im anderen nicht. Zeigt doch das klinische Verhalten der Tiere in Versuchsreihe 2, 3 und 5 eindeutig eine schwere funktionelle Schädigung der Ganglienzellen an. Der Unterschied ist vielmehr nach allgemein-pathologischer Erfahrung wohl so zu erklären, daß die irreversible funktionelle Schädigung lebenswichtiger Ganglienzellen, die den Tod zur Folge hat, und die morphologische Nachweisbarkeit dieser Schädigung nicht identisch sind. Man muß vielmehr annehmen, daß bis zur morphologischen Manifestierung der schweren irreversiblen Ganglienzellschädigung eine bestimmte Frist noch innerhalb des Lebens gegeben sein muß. Zum Sichtbarwerden des Zelltodes sind nämlich allgemein die Einwirkungen der fermentativen Kräfte benachbarten lebenden Gewebes notwendig, wie besonders aus den Unter-

suchungen von *Schürmann* und *Peter* sowie von *Terbrüggen* hervorgeht. Diese Autoren haben zeigen können, daß am Herzmuskelgewebe sowie am Leber- und Nierengewebe nach der Entnahme aus dem Tierkörper die für die vitale Nekrose charakteristischen Zellveränderungen nur dann auftreten, wenn die Fermente des Blutserums auf diese Gewebe einwirken können.

Auf der anderen Seite geht eindeutig aus unseren Versuchen hervor, daß unter bestimmten Versuchsbedingungen schwere funktionelle Schädigungen der Ganglienzellen noch reversibel sind. Das zeigt vor allem die Versuchsreihe 5, bei der wir mit Absicht wiederholt eine klinisch manifeste schwere Störung des Zentralnervensystems herbeiführten, bei der aber, nachdem die Tiere zuletzt ziemlich schnell getötet worden waren, morphologische Spuren der in den vorausgegangenen Tagen durchgemachten Ganglienzellschädigungen nicht nachzuweisen waren.

Bei den Tieren der ersten Versuchsreihe war noch besonders aufgefallen, daß keines der Meerschweinchen in den ersten Versuchstagen starb, obwohl die Versuchsbedingungen täglich ziemlich gleichgehalten wurden. Erst am 5.—14. Tage erfolgte bei diesen Tieren der Spontanod in der Unterdruckkammer. Dies muß entweder als Summation der täglichen Schädigungen aufgefaßt werden, oder aber es ist durch das Hinzutreten sekundärer Faktoren bedingt. Vor allem ist dabei an eine schlechtere Gehirndurchblutung im Gefolge von Kreislaufstörungen zu denken. *Schirrmeister* hat an Kaninchen und Meerschweinchen eingehende Untersuchungen über den Einfluß der Hypoxämie auf den Herzmuskel vorgenommen. Er hat dabei im Elektrokardiogramm schwere funktionelle Störungen des Herzmuskels feststellen können, die ihren morphologischen Ausdruck in teilweise sehr ausgedehnten Nekrosen der Muskelfasern gefunden haben. Aber auch das allmähliche Nachlassen der Atemtätigkeit zum Schluß der Versuche erhöht natürlich die Unterdruckwirkung.

Zusammenfassung.

1. Bei Meerschweinchen, die nach mehrmaligem 1—2stündigem Aufenthalt in einem Unterdruck von 198 mm Hg (= 10 000 m) spontan in der Unterdruckkammer gestorben sind, werden schwere irreversible Ganglienzellveränderungen in der Medulla oblongata, den *Purkinje*-Zellen und den Kleinhirnkernen sowie in den Kernen des Zwischenhirns gefunden. Ein Gewichtsverlust der Tiere konnte dabei vermieden werden. Die histologischen Befunde gleichen den von *Büchner* und seinen Mitarbeitern für das langfristige Unterdruckexperiment geschilderten Ganglienzellveränderungen; sie sind lediglich nicht so ausgedehnt vorhanden.

2. Nach einmaligem 1—2stündigem schnell mit dem Tode endenden Aufschleusen in entsprechend größere Höhe (12 000 m) sind noch keine Ganglienzellveränderungen zu sehen.

3. Nach einmaligem 10stündigem langsam zum Tode führenden Aufschleusen auf 10—12 000 m Höhe werden die Ganglienzellveränderungen beobachtet.

4. Durch mehrmaliges Heranführen der Tiere an eine eben noch mit dem Leben zu vereinbarende Schwelle der hypoxämischen Schädigung gelingt es nicht, morphologisch faßbare Ganglienzellveränderungen hervorgerufen. Dadurch wird für die hier geschilderten Versuche wahrscheinlich gemacht, daß beim Überstehen einer einzelnen kritischen Schädigung des Zentralnervensystems irreversible Ganglienzellveränderungen noch nicht zu erwarten sind.

5. Die Bedeutung sekundärer Faktoren beim Zustandekommen der Ganglienzellveränderungen wird erörtert.

Literaturverzeichnis.

- Benoit, W.*: Z. Neur. **131**, 602 (1931). — *Bingel, A. u. E. Hampel*: Z. Neur. **149**, 640 (1934). — *Bodechtel, G.*: Z. Neur. **117**, 366 (1928). — *Graefes Arch.* **132**, 34 (1934). — *Bodechtel, G. u. G. Müller*: Z. Neur. **124**, 764 (1930). — *v. Braunnmühl, A.*: Z. Neur. **117**, 163, 698 (1928). — *Büchner, F.*: Klin. Wschr. **1937 II**, 1409. — *Büchner, F. u. U. Luft*: Beitr. path. Anat. **96**, 549 (1935/36). — *Della-porta, A.*: Beitr. path. Anat. **102**, 267 (1939). — *Döring, G.*: Virchows Arch. **296**, 666 (1936). — *Dreszer, R. u. W. Scholz*: Z. Neur. **164**, 140 (1939). — *Graff, W. D.*: Luftfahrtmed. **1**, 351 (1937). — *Husler u. Spatz*: Z. Kinderheilk. **38**, 428 (1924). — *Luft, U.*: Beitr. path. Anat. **99**, 351 (1937). — *Müller, G.*: Z. Neur. **124**, 1 (1930). — *Neubürger, K.*: Z. Neur. **95**, 278 (1925); **105**, 193 (1926). — *Peter*: Verh. dtsh. path. Ges. **1936**, 245. — *Rotter, W.*: Beitr. path. Anat. **101**, 23 (1938). — *Schirrmeister, S.*: Arch. Kreislaufforsch. **5**, 264 (1939). — *Scholz, W.*: Z. Neur. **145**, 471 (1933). — *Msschr. Kinderheilk.* **75**, 5 (1938). — *Schubert, G.*: Pflügers Arch. **231**, 1 (1933). — *Schürmann*: Verh. dtsh. path. Ges. **1936**, 234. — *Singer, L.*: Virchows Arch. **274**, 645 (1930). — *Spatz, H.*: Bumkes Lehrbuch der Geisteskrankheiten. München 1936. — *Spielemeyer, W.*: Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — Z. Neur. **148**, 285 (1933). — *Strughold, H.*: Luftfahrtmed. Abh. **1**, 181 (1936/37). — *Terbrüggen, A.*: Beitr. path. Anat. **98**, 264 (1936/37). — *Ulrich, H.*: Frankf. Z. Path. **52**, 80 (1938). — *Weimann*: Z. Neur. **120**, 68 (1929). — Intoxikationen im Handbuch der Geisteskrankheiten von *Bumke*, Bd. 11. Berlin 1930. — *Wustmann, O. u. J. Hallervorden*: Dtsch. Z. Chir. **245**, 473 (1935).