

(Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung Berlin-Buch
[Direktor: Prof. H. Spatz].)

Die Hydranencephalie (Blasenhirn) als Sonderform der Großhirnlosigkeit.

Von

H. Lange-Cosack.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Januar 1944.)

II. Klinischer Teil¹.

Die klinischen Erscheinungen der Hydranencephalie sind bisher noch nicht näher beschrieben worden. Man hat den Lebensäußerungen der Hydranencephalen meist gar keine oder nur wenig Beachtung geschenkt. Systematische Untersuchungen unter hirnphysiologischen Gesichtspunkten sind bisher überhaupt noch nicht durchgeführt worden. Nichtsdestoweniger scheint uns diese Form der Großhirnlosigkeit für derartige Untersuchungen gerade besonders geeignet zu sein. Da der zur Zerstörung des Gehirns führende Krankheitsprozeß bei der Geburt meist schon abgeschlossen sein dürfte, besteht in diesen Fällen — ähnlich wie bei den sehr mühsamen chronischen Tierversuchen — eine schockfreie Isolierung des Hirnstammes. Da überdies ein Teil der Hydranencephalen länger am Leben bleibt als die meisten anderen großhirnlosen Mißgeburten, kann man die Beobachtung verhältnismäßig lange Zeit durchführen und die Leistungen und Ausfallserscheinungen in verschiedenen Stadien der Entwicklung verfolgen. Die Voraussetzung dafür ist allerdings die frühzeitige Erkennung des Großhirnmangels. Bisher ist aber die Diagnose der Großhirnlosigkeit bei der Hydranencephalie während des Lebens noch niemals gestellt worden. *Man ist vielmehr bei der Sektion hydranencephaler Lebewesen immer wieder über die Diskrepanz zwischen den geringfügigen klinischen Erscheinungen und dem riesigen Hirndefekt erstaunt gewesen.* Freilich mögen weniger auffallende Störungen nicht ganz selten übersehen worden sein, weil bei dem Fehlen aller gröberen äußeren Mißbildungen die Aufmerksamkeit des Klinikers nicht wie bei den Krötenköpfen von vornherein auf den cerebralen Defekt gelenkt wird. Die Tatsache aber bleibt bestehen, daß die cerebralen Symptome keineswegs der großen Ausdehnung der Schädigung entsprechen. Dies läßt sich dadurch erklären, daß vorwiegend solche Hirnteile zerstört sind, die auch beim normalen Neugeborenen noch nicht funktionsreif sind und daß außerdem der kindliche Organismus über

¹ I. Anatomischer Teil in diesem Archiv 117, 1 f.

eine funktionelle Ausgleichsfähigkeit verfügt, die der des Erwachsenen weit überlegen ist. Die in einigen Fällen aufgestellte Behauptung, daß die Hydranencephalie ohne alle manifesten Symptome vorkommen kann, beruht allerdings wohl auf einem Beobachtungsfehler. Denn alle in ihrem Verhalten etwas genauer beschriebenen Hydranencephalen haben — oft schon von Geburt an — cerebrale Symptome geboten. Die Durchsicht der Literatur hat uns gezeigt, daß bei der Hydranencephalie sogar recht charakteristische klinische Bilder vorkommen.

Wir beginnen mit der Darstellung der beiden eigenen Fälle, über deren anatomischen Befund im I. Teil berichtet worden ist. Auch in unseren Fällen hatte man nach dem Verhalten während des Lebens einen so ausgedehnten Hirndefekt nicht erwartet. Der 1. Fall wurde in der Universitätskinderklinik in München aufgenommen. Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte sind wir Herrn Geheimrat v. Pfaundler und Herrn Professor Wiskott zu besonderem Dank verpflichtet. Der 2. Fall wurde von uns selbst in der Forschungsklinik des Institutes untersucht.

1. Fall. Annemarie Sch. (S.-Nr. 3758), geb. am 19. 11. 32, gest. am 16. 1. 33.

Anamnese. Großmutter und Großtante an Tuberkulose gest., Großvater mütterlicherseits an unbekannter Krankheit im Irrenhaus gest., sonst in der mütterl. Familie nichts über körperliche oder geistige Krankheiten bekannt. Der uneheliche Vater, 25 Jahre alt, angeblich gesund, kümmerte sich weder um die Mutter noch um das Kind. Die 22jähr. Mutter war schwächlich und hat einen Lungenspitzenkatarrh durchgemacht. Vorher keine Geburt oder Fehlgeburt. Keine venerische Infektion. Während der ganzen Schwangerschaft häufige Kopfschmerzen. Im 7. Schwangerschaftsmonat stürzte die Mutter nach rückwärts über einige Steinstufen. Ihr Fahrrad kam dabei auf den Leib zu liegen. Sie war nicht bewußtlos, hatte anschließend aber mehrmals Erbrechen und war nach dem Sturz für einige Tage bettlägerig. Danach sollen die Kopfschmerzen sich verschlimmert haben. Kindesbewegungen wurden vom 4. Monat an gespürt. Die Geburt setzte rechtzeitig ein. Nach Angaben des behandelnden Arztes war es eine sehr fruchtwasserarme Geburt. Wehendauer etwa 20 Stunden, Austreibungsperiode sehr rasch. Damm- und Scheidenriß. Ausgetragenes Kind. Geburtsgewicht 3100 g. Das Kind machte von Anfang an einen schwer geschädigten Eindruck, trank weder an der Brust noch aus der Flasche und hatte asphyktische Anfälle. Bei einem solchen am 21. 11. von einer Säuglingsschwester beobachteten Zustand war es zyanotisch, atmete nicht und lag fast pulslos da. Erst nach Sauerstoffzufuhr und Verabfolgung von Herzmitteln erholte es sich wieder.

Aufnahme in der Universitätskinderklinik München (Direktor: Geheimrat v. Pfaundler) am 23. 11. 32.

Aufnahmebefund: Etwas untergewichtiges, sonst aber wohl entwickeltes kleines Neugeborenes. Guter Gewebsturgor, ausreichendes Fettpolster. Universeller intensiver Ikterus der Haut, am stärksten im Gesicht. Kein Ikterus der sichtbaren Schleimhäute. Keine Lanugobehaarung. Normal geformter Schädel von 35 cm Umfang (normal 34 cm). Große Fontanelle $2\frac{1}{2} \times 2\frac{1}{2}$ cm offen, hat weiche Ränder, ist leicht eingesunken. Schädelknochennähte noch nicht verschlossen. Dürrtuge Augenbrauen- und Wimpernhare. Nase und Ohren äußerlich o. B. Mund und Rachenorgane o. B. Keine Lymphdrüschenschwellung. Keine Struma. — Brustumfang 31,5 cm (normal 32 cm), Herz und Lungen o. B. Leib weich, leicht eindrückbar, im Thoraxniveau. Leber überragt um 1 Querfinger

den Rippenbogen. Milz nicht vergrößert. Nabelrest trocken und sauber. Pupillen klein, gleichweit, reagieren auf Lichteinfall. Kein Schnauzphänomen. Masseter-reflex re. = li., Arm- und Beinreflexe seitengleich.

Verlauf. 24. 11. 32 5mal Sonde. Temperatur 36,1° und 36,2°.

26. 11. Ikterus wesentlich zurückgegangen. Zustand unverändert. Trinkt sehr schlecht, wird ausschließlich mit der Sonde gefüttert. In der Nacht Untertemperatur von 35,2°, am Morgen 37,6°. Heute 2mal Erbrechen.

30. 11. Kein Ikterus mehr. Kind neigt noch immer zu Untertemperatur, ist teilnahmslos, schläft fast immer, muß weiter mit der Sonde gefüttert werden. Bei der L.P. entleert sich xanthochromer Liquor. Normale Eiweiß- und Zuckerwerte, auch sonst keine pathologischen Bestandteile. Liquordruck 100 mm.

3. 12. Heute früh Temperatur von 35°. Das Kind trinkt überhaupt nicht mehr, schläft fast andauernd. Beim Aufwachen verdreht es die Augen und ballt die Fäustchen. Schnauzphänomen und Umklammerungsreflex negativ. Stühle o. B. Schlechte Gewichtszunahme. Täglich mehrmals Erbrechen.

7. 12. Seit gestern plötzlich Temperaturanstieg. Heute 39,8°. Beiderseits paravertebral leises, spärliches Knistern. Das Kind sieht sehr elend aus, trinkt nicht.

10. 12. Nach 4tägiger Temperatursteigerung heute Sturz auf 34,9°. Kein pneumonisches Aussehen; keine Cyanose, keine erhöhte Atemfrequenz. Röntgenaufnahmen der Lungen o. B. Stühle o. B. Gewicht unbeständig, geht zurück. Das Kind schläft fast andauernd. Zeitweise tonische Starre der Arme und Ballen der Fäuste, aber kein richtiger tonischer Krampf. Schnauzphänomen im Schlaf +.

15. 12. Heute plötzlich Fieberanstieg auf 40,9°. Lungen röntgenologisch o. B. Tägliches Erbrechen.

16. 12. Unveränderter Zustand. Hohes Fieber wechselt mit tiefen Remissionen. Das Kind ist blaß, völlig torpide, braucht Herzmittel. Stühle wechselnd, teilweise gebunden, teilweise schleimig und zerfahren.

24. 12. Schwer gestörtes Allgemeinbefinden. Untertemperaturen wechseln mit hohen Fieberzacken ab (trotz Couveuse). Das Kind ist dauernd im Schlaf. Herztätigkeit muß mit Cardiazol unterstützt werden. Zunehmende tonische Starre der Muskulatur. Erbrechen. Häufiges Gähnen. Unmotiviertes Aufschreien, dabei mimikloses Gesicht. Nystagmus, Bradykardie.

31. 12. Groteske Temperaturschwankungen von 30,9° bis 41,5°. Schlechtes, blasses Aussehen. In den letzten Tagen mehrmals Erbrechen. Trotzdem fast täglich kleine Gewichtszunahmen.

7. 1. 33. Immer wieder Temperaturschwankungen, die sich jetzt zwischen 32° und 38° bewegen. Täglich mehrmals Erbrechen. Nimmt aber weiter um kleine Werte zu. Gelblich-fahle Blässe, jämmerliches, verfallenes Aussehen, reduzierter Gewebsturgor. Blepharoconjunctivitis.

14. 1. Temperaturschwankungen zwischen 32° und 35°. Kind sieht weiter sehr elend aus. Stühle in Ordnung. Fast täglich mehrmals Erbrechen, nimmt dabei immer noch etwas an Gewicht zu. Das Kind ist torpide und somnolent. Keine Krämpfe. Muskelstarre. Reflexe unverändert. Schnauzphänomen. Hampelmannphänomen.

16. 1. Ausbildung eines universellen Sklerems. Einsinken der Bulbi. Exitus letalis.

Klinische Diagnose. Poikilothermie. Cerebraler Geburtsschaden? Pränataler Hirnschaden?

Zusammenfassung. Anatomisch handelt es sich um ein Mittelhirnwesen mit normal geformtem und normal großem Schädel; das Mittelhirn war erst von seinem caudalen Abschnitt abwärts intakt. Das Kind machte von Geburt an einen cerebral schwer geschädigten Ein-

druck, konnte nicht saugen und nicht schlucken und hatte in den ersten Tagen anfallsweise auftretende apnoische Zustände. In der 2. Lebenswoche stellten sich sehr eigenartige schwere Störungen der Temperaturregulation ein, die bis zum Tode das Symptomenbild beherrschten: trotz Couveuse wechselten Untertemperaturen bis zu $30,9^{\circ}$ mit hyperpyretischen Zacken bis zu $41,5^{\circ}$, und zwar ganz unabhängig von einem Wechsel der Außentemperatur. Es bestanden auch Störungen der Schlaf-Wach-Regulation und des Kreislaufes. Das Körpergewicht blieb ziemlich konstant. Der Liquor stand nicht unter erhöhtem Druck und war xanthochrom gefärbt. Von der 3. Lebenswoche an entwickelte sich eine zunehmende tonische Starre der Muskulatur. Ferner bestanden Nystagmus, häufiges Gähnen, unmotiviertes gellendes Aufschreien bei mimiklosem Gesichtsausdruck, tägliches Erbrechen und Bradykardie. Unter zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und unter Ausbildung eines universellen Sklerems kam das Kind schließlich im Alter von 9 Wochen ad exitum.

2. Fall. Gisela H. (S.-Nr. 107/39), geb. 17. 4. 38, gest. 8. 4. 39.

Anamnese. Mutter leicht debil, hatte als Kind „Kopf- und Zahnkrämpfe“. Die Luesreaktionen im Blut sind positiv; Zeitpunkt der Infektion nicht bekannt. 1 Woche vor der Geburt stürzte die Mutter hin und fiel auf den Leib, sonst normaler Verlauf der Schwangerschaft. — 8 Geschwister der Mutter in den ersten beiden Lebensjahren gest. Großvater mütterlicherseits leichtsinnig, haltlos. Tante mütterl. sehr nervös. — Der uneheliche Vater soll gesund sein. Über die väterliche Familie nichts bekannt.

Erstes Kind. Geburt in Schädellage, rechtzeitig, ohne Komplikationen. Körperlänge bei der Geburt 49 cm, Kopfumfang 33 cm. Anfangs normale Entwicklung. Keine akuten Krankheiten. Bei Vorstellung in der Säuglingsfürsorgestelle am 1. 6. 38 keine Auffälligkeiten. Am 15. 6. 38 äußerte der Arzt zum ersten Male den Verdacht auf einen beginnenden Hydrocephalus. Am 18. 7. 38 bereits deutliche Vergrößerung des Kopfes (47,5 cm). Kopfumfang mit 7 Monaten 52 cm, mit 9 Monaten 58 cm. Im November 1938 Auftreten von Krampferscheinungen und häufigem Erbrechen. Nach Ventrikelpunktionen vorübergehende Besserung. Seit Dezember 1938 allmähliche Verschlechterung des körperlichen Zustandes und nach Beobachtung der Mutter Nachlassen der psychischen Leistungen. Das Kind soll apathisch dagelegen haben, während es früher schon gelächelt und nach vorgehaltenen Gegenständen gegriffen haben soll. Nach Ansicht der Mutter konnte das Kind kaum mehr sehen, reagierte aber auf Hörreize.

Aufnahme in der Nervenklinik des Kaiser Wilhelm-Institutes für Hirnforschung in Berlin-Buch am 28. 2. 39.

Aufnahmebefund. 10 Monate altes, körperlich unterentwickeltes, rachitisches Kind in mäßigem A.Z. Innere Organe o. B. Schädelumfang 60 cm. Stark hervortretende Schädelvenen. Große Fontanelle weit offen und stark gespannt, klaffende Schädelnähte, weiche, ballotierende Knochen. Beim Beklopfen des Schädels keine Abwehr, keine Schmerzäußerung. Bulbi heruntergedrängt und so extrem nach unten gedreht, daß die Pupillen hinter dem Unterlid verschwinden (Phänomen der untergehenden Sonne). Lider meist gesenkt, aber keine Ptosis. Hebung der Bulbi nicht über die Horizontale, sonst Augenbewegungen frei. Hin und wieder unregelmäßige nystaktische Zuckungen. Pupillen mittelweit, rund, re. = li. Lichtreaktion positiv. Nach dem augenärztlichen Befund von Dr. Weber Papillen schneeweiß, Pfeffer- und Salzhintergrund. Übrige Hirnnerven o. B.

Angedeutete opisthotonische Haltung. Starke Vermehrung der Muskelspannung in den Extremitäten. Arme meist leicht abduziert, Vorderarm gegen den Oberarm rechtwinkelig gebeugt, Hände zur Faust geballt und im Handgelenk leicht dorsalflektiert. Beine in extremer Streckhaltung, Spitzfußstellung bds., starker Adductorensasmus mit Überkreuzen der Beine (Abb. 1). Armreflexe gesteigert seitengleich. B.D.R. nicht sicher auslösbar. P.S.R. stark gesteigert, seitengleich, bds. von der ganzen Tibiakante auszulösen. A.S.R. gesteigert. Babinski rechts deutlich positiv, links angedeutet. Chvostek negativ. Peroneus negativ. Sehr lebhaft und lange anhaltende Dermographie. Akrocyanose.

Röntgenologisch lassen sich an der Wirbelsäule weder eine Spina bifida noch andere Veränderungen, insbesondere luischer Natur, feststellen. Auch Röhrenknochen röntgenologisch o. B. Luesspezifische Reaktionen (auch nach Provokation mit Neosalvarsan) in Blut und Liquor negativ. Lumbaliquor klar, farblos.

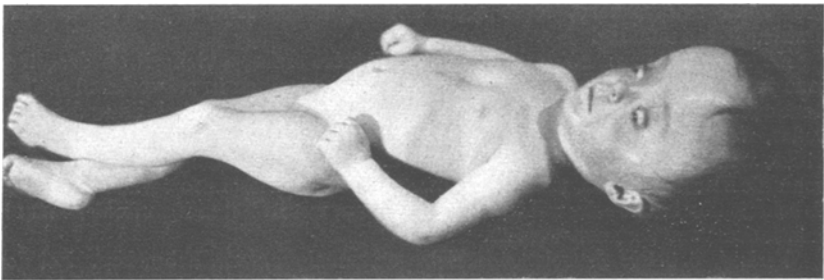


Abb. 1. Fall 2. Hydranencephalie mit sekundärer Schädelvergrößerung.

Pandy ++, Gesamteiweiß 52 mg.-%. Zellzahl 7/3. Nach dem Ventrikulogramm wird eine extreme Ausweitung der Ventrikel mit hochgradiger Auswulzung und Verschmälerung des Hirnmantels angenommen. Die Jodnatriumprobe zeigt einen Verschluss im Ventrikelsystem und eine Verzögerung der Resorption an.

Motorik. Der Kopf kann wegen seines Gewichtes nicht angehoben, sondern nur auf der Unterlage etwas hin- und herbewegt werden. Greifbewegungen oder andere willkürliche Bewegungen werden niemals beobachtet. Häufig einschließende Streckspasmen in Armen und Beinen. Muskeltonus aber auch in den Intervallen stark erhöht. Häufig unwillkürliche Bewegungen in der circumoralen und der Kaumuskulatur, an denen auch die Zunge teilnimmt, die am ehesten als choreiforme Hyperkinesien zu bezeichnen sind. Dabei werden schmatzende und schnalzende Laute ausgestoßen. Zunahme der Streckspasmen und der hyperkinetischen Erscheinungen im Gesicht bei Ansteigen des Schädelinnendruckes, Nachlassen nach entlastenden Ventrikelpunktionen. Saugen und Schlucken mitunter durch die unwillkürlichen Bewegungen vorübergehend behindert, sonst aber in Ordnung.

Mimik. Obgleich der untere Teil des Gesichtes durchaus wohlgeformt ist, ist es durch die Verdrängung der Bulbi und die ungeheure Vergrößerung des Schädels, die den oberen Teil des Gesichtes flach und breit erscheinen läßt, stark entstellt. Gesichtsausdruck manchmal etwas leidend, meist aber starr und unbeweglich, niemals lächelnd.

Weinen und Schreien mit normaler Stimme.

Sinnesfunktionen. Die Prüfung der *Sehfähigkeit* ist durch die Stellung der Bulbi erschwert. Das Kind ist anfangs nicht völlig blind, es fixiert das Licht einer Taschenlampe und folgt bei seitlichen Bewegungen der Lampe sogar mit einer leichten Kopf- und Augenwendung. Andere Gegenstände werden nicht fixiert. Später infolge der Apathie Sehfähigkeit nicht mehr zu untersuchen. Auf *Gehörreize* erfolgt

stets eine Reaktion: Zusammenschrecken bei lauten Geräuschen, Zuwendung bei leisen, angenehmeren Geräuschen. Beim Schreien läßt sich das Kind durch das Klingen einer Glocke beruhigen. — *Geruch und Geschmack* können bei dem schwerkranken Kinde nicht untersucht werden.

Schmerz- und Berührungsreize werden wahrgenommen. Durch Streicheln der Hände läßt sich das Kind beim Schreien beruhigen, was auch die Mutter früher schon beobachtet hatte. Auf Nadelstiche, Blutentnahmen, Punktionen usw. reagiert das Kind mit Geschrei.

Vegetative Funktionen. Wechsel von Schlaf und Wachen wie bei einem normalen Säugling. — *Körpertemperatur* meist etwas erhöht (um 38°), ohne daß sich dafür eine andere als eine zentrale Ursache ermitteln läßt. Später bei rectaler Messung gelegentlich Untertemperaturen. Niedrigste Messung 35,2°. — *Nahrungsaufnahme* ausreichend, Stuhl- und Urinentleerung normal. Fast keine Änderung des *Körpergewichtes* während der klinischen Beobachtung. — *Regelmäßige Atmung*. Stark wechselnde Pulsfrequenz, sonst keine Störungen des *Kreislaufes*. Systolischer Blutdruck 115 mm Hg.

Allgemeines Verhalten. Das Verhalten erinnert anfangs vielfach an das eines ganz jungen Säuglings. Jedoch ist die Vitalität des schon in schwerkranken Zustande eingelieferten Kindes stark herabgesetzt. Es liegt apathisch da und schreit weder, wenn die Stunde der Mahlzeit kommt, noch wenn es eingenäßt hat. Es trinkt, wenn ihm die Flasche gereicht wird. Aber keine freudige Affektäußerung, wenn die Flasche kommt, und keine Abwehr, wenn die Flasche fortgenommen wird. Es schreit überhaupt sehr wenig, meist nur dann, wenn an ihm irgendwelche Manipulationen vorgenommen werden.

Verlauf. 6. 3. 39: Ausreichende Nahrungsaufnahme, kein Erbrechen. Bei der Lumbalpunktion entleeren sich nur wenige Tropfen klaren, farblosen Liquors. Nach der Punktion vorübergehend Blässe, Pulsverlangsamung, Erbrechen. — 8. 3. 39 Heute Ventrikulographie. — 10. 3. 39 Kind ist sehr matt, Temperatur 38,3°. Mäßige Gewichtsabnahme. Nach der Luftfüllung nochmalige Ventrikelpunktion zur Druckentlastung. — 14. 3. 39: Weiter leichte Gewichtsabnahme. Intrakranielle Druckerscheinungen gebessert. Abendtemperatur über 38°. Innere Organe o. B. — 27. 3. 39: Zunehmende intrakranielle Druckerscheinungen. Vorübergehende Besserung nach Punktionen. Meist erhöhte Abendtemperatur. Verschlechterung des Allgemeinzustandes, zunehmende Apathie. — 30. 3. 39: Gestern und heute rectale Temperatur von 35,2°. Zustand verschlechtert sich weiter. — 8. 4. 39: In den letzten Tagen livide Gesichtsfarbe, sehr schneller, weicher Puls, weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Heute plötzlich Exitus letalis (Atemlähmung).

Klinische Diagnose. Hydrocephalus internus oclusus mit hochgradiger Ausweitung der Ventrikel (luische Ätiologie?).

Zusammenfassung. Dieses hydranencephale Lebewesen hat mit einer Lebensdauer von 12 Monaten unter den bisher bekannten Fällen das höchste Lebensalter erreicht. Wenn man nach der Nomenklatur von Magnus die Bezeichnung nach dem obersten intakten Hirnteil wählt, so kann man von einem Pallidumwesen sprechen, das außerdem noch über ein schwer defektes Striatum, über den größten Teil des Occipitalhirns und über einige basale temporale Windungsreste verfügte. Die Anfangsentwicklung soll nach den Angaben der — allerdings etwas beschränkten — Angehörigen normal gewesen sein. Vom 3. Lebensmonat an fiel eine zunehmende Vergrößerung des Schädelumfanges auf. Das Kind blieb in der geistigen Entwicklung zurück; es reagierte zwar auf optische, akustische und sensible Reize, es lächelte aber nicht,

schrie nicht, wenn es hungrig war oder eingenäßt hatte, und zeigte keinerlei spontane Regungen. Bei der Einlieferung im Alter von 10 Monaten befand sich das Kind bereits in schwerkrankem Zustande, hatte einen stark vergrößerten Schädel und schwere intrakranielle Druckerscheinungen. Die willkürliche Bewegungsfähigkeit war aufgehoben, der Muskeltonus war stark erhöht, die Reflexe waren gesteigert. Es bestanden einschießende Spasmen und choreiforme Zuckungen der Gesichtsmuskulatur, an denen auch die Zunge teilnahm. Hin und wieder zeigten sich leichte Unter- und Übertemperaturen, für die sich eine periphere Ursache nicht auffinden ließ. Das Kind ging schließlich unter zunehmenden Hirndruckerscheinungen zugrunde. (Bei der Sektion fand sich ein entzündlicher Verschluß des Foramen Monroi und eine Einklemmung der Tonsillen.)

Klinische Symptomenbilder bei der Hydranencephalie.

Die beiden Hydranencephalen unterscheiden sich in ihrer Lebensdauer, in ihrer Vitalität und in allen ihren Lebensäußerungen erheblich voneinander. Es sind großhirnlose Wesen mit einem ganz verschiedenen Leistungsniveau, was der verschiedenen großen Ausdehnung des Hirndefektes entspricht. Ziehen wir zum Vergleich die meist recht dürftigen Mitteilungen über das klinische Verhalten aus der Literatur heran, die in 17 Fällen vorliegen, so lassen sich hier ganz grob zwei verschiedene Gruppen unterscheiden, die weitgehend unseren beiden Fällen entsprechen. *Die erste Gruppe* betrifft Hydranencephale mit einem besonders ausgedehnten Hirndefekt, der sich meist auch auf die Stammganglien erstreckt. Die Vitalität ist bei diesen Kindern in der Regel von Anfang an stark herabgesetzt. Nicht selten sind Saug- und Schluckstörungen und asphyktische Anfälle. Meist stehen vegetative Regulationsstörungen im Vordergrund des Symptomenbildes: Störungen der Thermoregulation, des Schlaf-Wachrhythmus, zentrale Störungen von Atmung, Kreislauf und Blutbildung u. a. m. Auch Haltungs- und Bewegungsstörungen, insbesondere Zunahme des Muskeltonus, sind bei vielen Fällen beobachtet worden. Der Schädelumfang ist meist normal oder sogar verkleinert, nur selten vergrößert. Zu dieser Gruppe rechnen wir die Fälle von *Klebs*, *Grawitz*, *Zappert* und *Hitschmann*, *Durante*, *Ilberg*, *Kluge*, *Spielmeier*, *Pagel*, *Langer* sowie die beiden Beobachtungen von *Elo* und *Otila*. Die Hydranencephalen dieser Gruppe gehen meist kurz nach der Geburt und in der Regel spätestens bis zum Ende des ersten Lebensmonats zugrunde. Eine Ausnahme machen die Beobachtungen von *Langer* und unser hydranencephales Mittelhirnwesen, die bis in den 3. Monat hinein am Leben blieben.

Bei den Hydranencephalen der *zweiten Gruppe* sind makroskopisch stets Reste der Stammganglien und, soweit histologische Untersuchungen angestellt wurden, auch der 3. Ventrikel und der Hypothalamus auf-

gefunden worden. Die Lebensdauer beträgt meist mehrere Monate. Anfangs waren die Vertreter dieser Gruppe oft so wenig auffällig, daß sie nicht selten zunächst für ganz normal entwickelte Säuglinge gehalten wurden. Erst nach einiger Zeit fiel das Ausbleiben der psychischen Entwicklung auf, außerdem stellten sich nach einigen Monaten fast ausnahmslos *zunehmende* Störungen der Motorik wie Lähmungen und Krampferscheinungen, sowie eine Vermehrung der Muskelspannung ein. Ungewöhnlich sind die beiden von *Henoch* mitgeteilten Beobachtungen, bei denen nicht die geringsten motorischen Ausfalls- oder Reizerscheinungen bestanden haben sollen. Außer diesen beiden Fällen und unserem Fall 2 gehören zu dieser Gruppe die von *Cruveilhier* beschriebene makrocephale Form der Hydranencephalie und die von *Oberndorfer* und *Kobelt* mitgeteilten Beobachtungen. Bei allen Hydranencephalen, die das erste Lebensvierteljahr überlebten, wurde ausnahmslos eine Schädelvergrößerung festgestellt und daraufhin die klinische Diagnose auf „Hydrocephalus internus“ gestellt. In unserem Falle erklärte sich der sekundäre Hydrocephalus oder besser die intrakranielle Liquorstauung — infolge des Fehlens von Ventrikeln kann man von Hydrocephalus eigentlich nicht sprechen — durch einen entzündlichen Verschuß des Foramen Monroi bei erhaltenem Plexus. In den anderen Fällen liegen entsprechende anatomische Befunde nicht vor. Leider sind die klinischen und anatomischen Mitteilungen, die sich über diese Fälle in der Literatur finden, durchweg sehr dürftig und reichen nicht aus, um Hirndefekt und Symptomenbild einander gegenüberzustellen.

Erschöpfende hirnpathologische Untersuchungen sind auch in unseren beiden Fällen nicht durchgeführt worden. Immerhin verfügen wir über so eingehende klinische Unterlagen, daß eine Analyse des Symptomenbildes, ein Vergleich mit den Leistungen anderer Anencephaler und schließlich auch die Gegenüberstellung von klinischem und anatomischem Befund möglich ist.

Bevor wir auf die einzelnen Symptome eingehen, soll noch auf die hirnpysiologischen Besonderheiten dieser Form der Großhirnlosigkeit hingewiesen werden. Sie ist immer die Folge eines vorgeburtlichen, meist in die zweite Hälfte der Embryonalzeit fallenden Destruktionsprozesses, der in der Regel zum Zeitpunkt der Geburt schon abgeschlossen ist. Der in vielen Fällen beobachteten Progredienz der klinischen Erscheinungen kann also nicht ein Fortschreiten des anatomisch nachweisbaren Krankheitsprozesses zugrunde liegen. Hinsichtlich der zeitlichen Determination des Hirndefektes nimmt die Hydranencephalie eine Mittelstellung ein zwischen den geburtstraumatischen und postnatalen Hirnschäden einerseits und den Mißbildungen, die wie z. B. das *Gampersche* Mittelhirnwesen, in frühester Embryonalzeit entstanden sind, andererseits. *Gamper* hat das Problem der zeitlichen Determination des Hirndefektes und des Leistungsumfanges menschlicher Hirnstammwesen eingehend erörtert.

Er führte die funktionelle Überlegenheit seines Mittelhirnwesens gegenüber anderen Anencephalen mit einem größeren Hirnrest darauf zurück, daß sich in seinem Falle ein spinal-mesencephales System unbeeinflußt von höheren Verbänden eigengesetzlich entwickelt habe, während es in den anderen Fällen zu einer nachträglichen Unterbrechung bereits geschaffener tektonischer und funktioneller Verbände gekommen sei. Auf diese Frage soll an anderer Stelle noch eingegangen werden.

Störungen der Wärmeregulation.

Das hervorstechendste klinische Symptom bei unserem hydranencephalen Mittelhirnwesen (Fall 1) war die *groteske Störung der Temperaturregulation*, die in ähnlicher Weise nur noch bei dem hydranencephalen Lebewesen *Langers* beobachtet worden ist. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung unserer Beobachtung für die Fragen der zentralen Wärmeregulation soll auf dieses Symptom näher eingegangen werden.

Abb. 2 zeigt die Temperaturkurve, die die Zeit vom 5. Lebenstage bis zum Tode umfaßt. Das Kind wurde in der Couveuse gehalten. Aus dem Krankenblatt ist zwar nicht ersichtlich, wann es in die Couveuse kam. Aber man kann wohl annehmen, daß davon spätestens am Ende der 1. Lebenswoche nach dem ersten stärkeren Absinken der Körpertemperatur Gebrauch gemacht wurde. In den vorangehenden Tagen bestand bei allen Messungen eine gleichbleibende, nur leicht erniedrigte Temperatur von $36,1^{\circ}$ und $36,2^{\circ}$. Auf die Untertemperatur von $35,2^{\circ}$ am 7. Lebenstage folgte eine leichte Temperaturerhöhung auf $37,8^{\circ}$. In der nächsten Zeit wurden mäßige Temperaturschwankungen bei ständiger Neigung

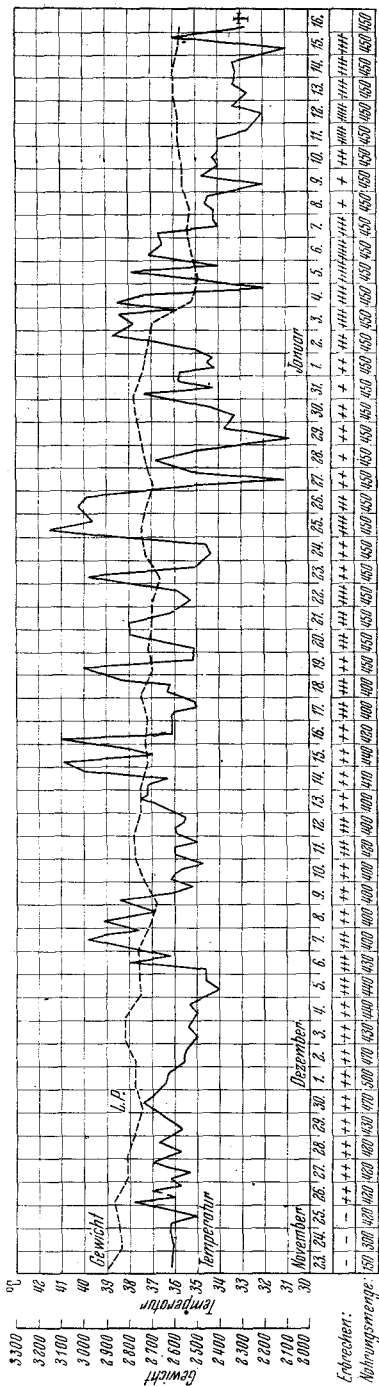


Abb. 2. Temperaturkurve des hydranencephalen Mittelhirnwesens (Fall 1).

zu Untertemperaturen festgestellt. Am Ende der 3. Lebenswoche traten plötzlich Temperatursteigerungen von fast 40° auf, die unter geringen Schwankungen einige Tage hindurch anhielten. Nach einem mehrtägigen, durch Untertemperaturen gekennzeichneten Intervall wurde von der 5. bis zur 7. Lebenswoche ein ständiger Wechsel von extrem erniedrigten und stark erhöhten Temperaturwerten beobachtet. Die höchste Messung betrug $41,5^{\circ}$, die niedrigste $30,9^{\circ}$. Einmal kam es innerhalb 24 Stunden zu einer Temperaturdifferenz von 9° . In der letzten Lebenswoche bestand durchweg eine Hypothermie, die nicht über 36° hinausging. Aber auch während dieser letzten Periode waren noch recht auffällige Temperaturschwankungen zu verzeichnen.

Wie man aus dem Krankenblatt der Münchener Universitätskinderklinik ersehen kann, wurden durch wiederholte sorgfältige Untersuchungen alle peripheren Ursachen für die Temperaturabweichungen ausgeschlossen, so daß schon deshalb eine zentrale Regulationsstörung vermutet wurde. Das Kind bot außerdem auch eine Reihe von Erscheinungen, die von Foerster als charakteristische Begleitsymptome der zentralen Hyperthermie angesehen werden; es zeigte keine erhöhte Puls- und Atemfrequenz und hatte stets eine auffallend blasse Hautfarbe. Von Schweißausbrüchen, wie man sie normalerweise bei derartigen Temperaturstürzen erwarten mußte, ist ebenfalls nichts vermerkt. Die Hauttemperatur, die nach den Beobachtungen von Kroll bei zentralem Fieber zurückbleibt, während Haut- und Innentemperatur bei gewöhnlichem Fieber annähernd parallel ansteigen, ist in unserem Falle nicht gemessen worden. Bei der immer wieder hervorgehobenen Blässe der Haut kann man aber vermuten, daß eine wesentliche Erhöhung der Hauttemperatur nicht bestanden hat. Alle diese Erscheinungen deuten darauf hin, daß im Stadium der Hyperthermie entsprechend den Beobachtungen von Foerster bei zentralem Fieber die Wärmeabgabe gestört war. Über die Wärmebildung kann man ohne Stoffwechseluntersuchungen nichts aussagen. Die vollkommen regellose Temperaturkurve läßt weder irgendeinen Tagesrhythmus noch einen Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und Nahrungsaufnahme oder Schlaf erkennen. Die Beeinflussbarkeit durch die Außentemperatur kann nur minimal gewesen sein, da die Temperaturwerte die gleichbleibende Außentemperatur bald weit überschritten, bald tief darunter lagen. Nur der auf die Hypothermie folgende Temperaturanstieg am 7. Tage ist vielleicht auf die erhöhte Wärmezufuhr in der Couveuse zu beziehen.

In dem oben beschriebenen Falle von Langer, dessen interessante Temperaturkurve wir hier ebenfalls abbilden (Abb. 3), wurde schon am 1. Lebenstage mit den Messungen begonnen. Genau so wie in unserem Falle war die Temperatur in der 1. Woche kaum erniedrigt und ziemlich gleichbleibend. Am 8. Tage trat erstmalig eine Untertemperatur von $32,2^{\circ}$ auf. Das Kind wurde daraufhin in die Couveuse gelegt und zeigte danach einen Temperaturanstieg auf fast 39° . Auf eine Periode annähernd normaler Temperaturwerte folgte ähnlich wie in unserem Falle ein mehrere Wochen hindurch anhaltendes Stadium starker Temperaturschwankungen, die allerdings nicht ganz so ausgeprägt waren wie in unserem Falle. Zuerst herrschten die Übertemperaturen vor, später wurden immer häufigere und niedrigere Unter-

temperaturen festgestellt. Auch bei der Beobachtung von *Langer* war die Beeinflussbarkeit durch die Außentemperatur recht begrenzt, aber doch viel ausgesprochener als in unserem Falle. Anfangs konnte die Temperatur mit Wärmebügel und

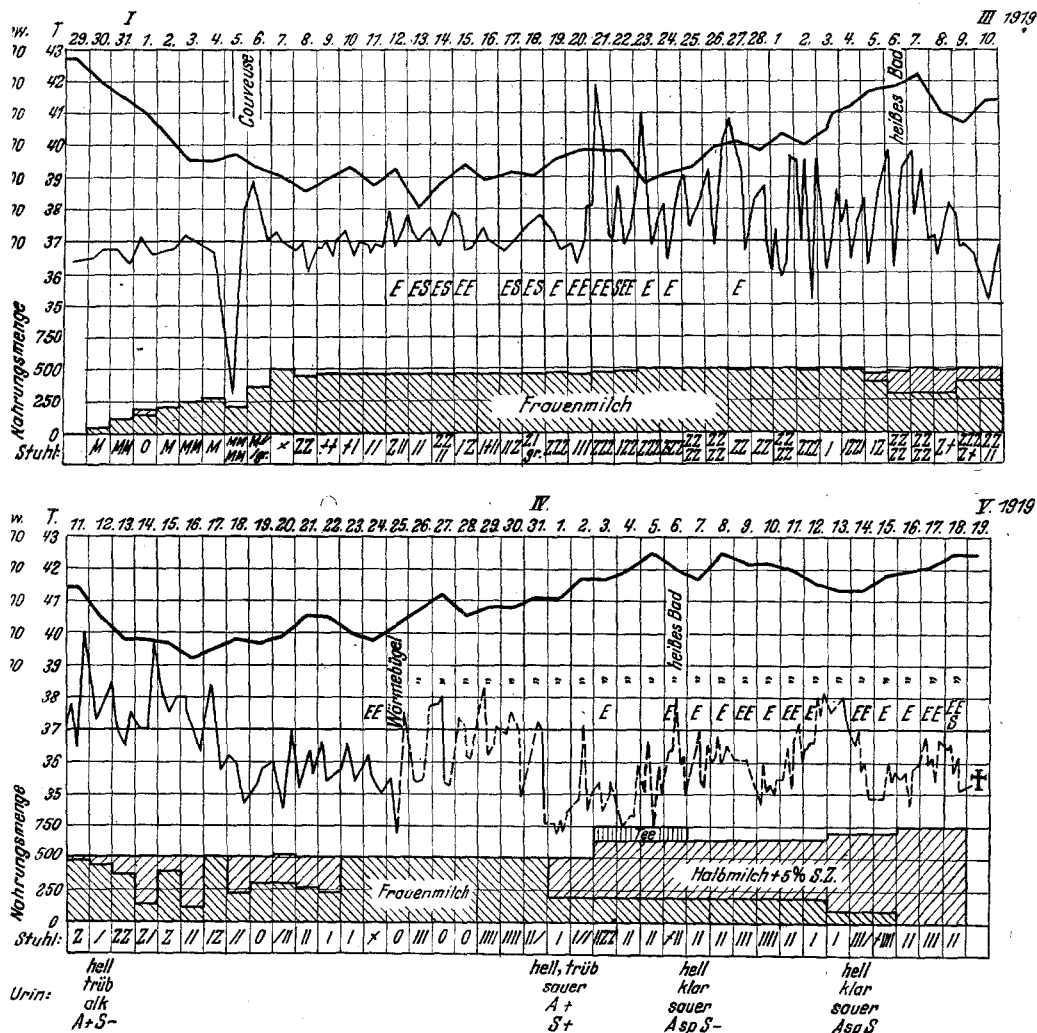


Abb. 3. Pathologische Temperaturkurve bei *Langers* Fall von Hydranencephalie. (Z. Kinderheilk. 22 [1919]).

Wärmeflaschen auf annähernd normalen Werten gehalten werden; kurz dauernde Entfernung des Wärmebügels führte sofort zum Temperaturabfall. Auf die Dauer ließ sich aber auch durch die ständige Benutzung des Wärmebügels keine Monothermie erzielen. Selbst heiße Bäder von 42° hatten eine nur unwesentliche Temperaturerhöhung zur Folge. Auch in diesem Falle wurde — noch bevor die schwere Anämie in Erscheinung trat — die auffallende Blässe der Haut hervorgehoben. Im Gegensatz zu unserer Beobachtung ließ sich in dem Falle von *Langer* ein

gewisser Tagesrhythmus mit morgendlichem Temperaturanstieg und ziemlich regelmäßigem Temperaturabfall in den Nachmittagsstunden feststellen. Beide Kinder hatten häufiges Erbrechen, das in unserem Falle gleichzeitig mit dem Manifestwerden der Wärmeregulationsstörung und in *Langers* Fälle regelmäßig dann auftrat, wenn ein Temperaturniveau von 37° erreicht war. *Langer* vertrat deshalb die Ansicht, daß der Organismus sich bereits auf ein niedrigeres Temperaturniveau eingestellt hätte und deshalb schon auf diese Erhöhung mit Fiebersymptomen reagierte. Wir halten es für wahrscheinlicher, daß das Erbrechen ebenso wie die Temperaturregulationsstörung und in unserem Falle auch die Bradykardie zentral bedingt waren.

Bei dem hydranencephalen Kinde *Langers* waren makroskopisch noch Zwischenhirnreste zu sehen. Da der Hirnrest aber makroskopisch nur ungenau und histologisch gar nicht beschrieben ist, läßt sich dieser symptomatologisch überaus interessante Fall für lokalisatorische Fragen nicht verwerten. Daß bei unserem hydranencephalen Mittelhirnwesen, dessen Zwischenhirn vollständig fehlte, das normale Wärmeregulationsvermögen aufs schwerste gestört war, entspricht durchaus unseren Vorstellungen von dem *anatomischen Substrat der zentralen Steuerung des Wärmehaushaltes*, denen tierexperimentelle Ergebnisse und Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie zugrunde liegen.

Die grundlegenden Experimente von *Ott*, *Isenschmid* und *Krehl*, *Isenschmid* und *Schnitzler* und *Leschke*, die später von anderer Seite bestätigt und ergänzt wurden, haben uns gelehrt, daß beim Tier im Zwischenhirn, und zwar im Tubergebiet, eine Zentralstelle für die Wärmeregulation liegt. Wurde nur das Vorderhirn einschließlich des Streifenhügels abgetrennt, so konnten die Tiere in normaler Weise die Körpertemperatur regulieren. Bei Abtrennung des Zwischenhirns oder bei umschriebener Ausschaltung des Tubercinereum war dagegen das Temperaturregulationsvermögen aufgehoben. Die Körpertemperatur blieb nur bei bestimmter Höhe der Außentemperatur normal und folgte ziemlich parallel jeder Änderung der Außentemperatur. Die Fütterung führte zu einem Temperaturanstieg um mehrere Grade. *Leschke* konnte zeigen, daß bei Kaninchen, die durch den Zwischenhirnstich (Ausschaltung der Regio subthalamica) ihres Wärmeregulationsvermögens beraubt waren, die Fähigkeit, auf fiebererregende Reize mit Temperatursteigerung zu reagieren, ebenfalls aufgehoben war. Auch eine Reihe von Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie weisen auf die Bedeutung des Hypothalamus für die Regulation der Körpertemperatur hin. Bekannt ist z. B. die zentrale Hyperthermie bei Verletzungen (*Marx*), Tumoren oder anderen Krankheitsprozessen im Bereiche des Hypothalamus, bei Blutungen in den 3. Ventrikel, bei hochgradigem Hydrocephalus internus mit Auswulzung des Bodens des 3. Ventrikels und die vorübergehende postoperative Hyperthermie nach Eingriffen in der Infundibulargegend. Für die genauere Lokalisation der thermoregulatorischen Gebiete sind die Beobachtungen kleiner, umschriebener Herde besonders wichtig. *Gagel* fand bei einem an anfallsweise auftretenden Fieberanstiegen leidenden Kranken mit multipler Sklerose einen Herd in der Gegend des Nucleus paraventricularis, der sowohl die Zellen des Kerns als auch das Höhlengrau schwer geschädigt hatte. Bei einem anderen Kranken mit zentraler Hyperthermie sah *Gagel* eine kleine einseitige Carcinometastase, die die Tuberkerne vollkommen, den Nucleus paraventricularis und supraopticus, sowie das zentrale Höhlengrau teilweise zerstört hatte. Diese und andere Beobachtungen lassen aber heute noch keine Entscheidung darüber zu, an welche Kerngebiete innerhalb des Hypothalamus beim Menschen die Wärmeregulation gebunden ist. Für die Annahme eines parasympathischen

Kühlzentrums im oralen Abschnitt und eines sympathischen Heizzentrums im caudalen Abschnitt des Hypothalamus haben sich bisher keine stichhaltigen Beweise erbringen lassen. Die physiologischen, anatomischen und klinischen Erfahrungen sprechen dafür, daß nicht nur eine bestimmte Zellgruppe, sondern eine ganze Reihe von Kerngebieten, die untereinander in Verbindung stehen, die Erhaltung der normalen Körpertemperatur gewährleisten (*Gagel, Karplus, Spiegel, Thauer*).

Die tiereperimentellen Ergebnisse und die in der menschlichen Pathologie gesammelten Erfahrungen lassen keinen Zweifel daran, daß der ventrikelnaher Hypothalamus für die Regulation der Körpertemperatur von überwiegender Bedeutung ist. Jedoch ist die „klassische“ Lehre von einem unersetzlichen „Wärmezentrum“ im Zwischenhirn, nach dessen Ausschaltung Poikilothermie eintreten soll, durch eine Reihe neuer Beobachtungen in den letzten Jahren erschüttert worden. Die Zusammenhänge scheinen wesentlich komplizierter zu sein als man früher angenommen hat. Ausschaltungs- und Durchschneidungsversuche bei Tieren haben gezeigt, daß nach Zerstörung des Zwischenhirns nicht jede Wärmeregulation aufgehoben ist. So vermißten *Glaubach* und *Pick* im Tierversuch die Hypothermie nach Zwischenhirnabtrennung, wenn die Tiere mit Thyroxin vorbehandelt waren. Sie schlossen daraus auf die Anregung untergeordneter Zentren durch das Thyroxin. Besonders wichtig für das Problem der Ausgleichsmöglichkeiten des Organismus bei Fehlen der hypothalamischen Zentren sind die Untersuchungen von *Thauer* und *Peters*, denen es gelang, Kaninchen nach völliger Durchtrennung des Hypothalamus bis zu 6 Wochen am Leben zu erhalten und während dieser Zeit eine genaue Prüfung der Temperaturregulation vorzunehmen. Unmittelbar nach der Operation wurden Hypothermie, Hyperthermie oder ein bunter Wechsel zwischen über- und unternormalen Temperaturen beobachtet. Auf diese erste postoperative Phase folgte ein Stadium eindeutiger Thermolabilität nach beiden Richtungen. Diese wurde schließlich bei ausreichender Lebensdauer der Tiere von einem Stadium kontinuierlicher Besserung des Regulationsvermögens gegen Abkühlung und Erhitzung abgelöst. Noch überzeugender waren die Resultate, wenn der Hypothalamus nicht durch einen einzigen Schnitt, sondern allmählich im Laufe mehrerer Wochen durch einen herumgeschlungenen Faden durchtrennt wurde. In diesen Fällen sah man viel geringere postoperative Störungen und eine viel raschere Besserung des Wärmeregulationsvermögens. Nach völliger Exstirpation von Groß- und Zwischenhirn gelang es leider nicht, die Tiere längere Zeit am Leben zu erhalten. Soviel ließ sich aber schon der kurzen Beobachtung in den ersten Tagen nach der Operation entnehmen, daß auch bei diesen Tieren das Wärmeregulationsvermögen nicht vollständig aufgehoben war. In neuerer Zeit haben ferner *Ranson*, *Fisher* und *Ingram* beim Affen und *Keller* bei der Katze zeigen können, daß auch hier bei Abtragung des Hypothalamus die Temperaturregulation

nicht völlig verloren geht und daß die Tiere auf die Dauer keineswegs poikilotherm werden. Auch *Bustamante* vom hiesigen Institut, der kürzlich über die Leistungen des Hypothalamus beim Kaninchen berichtete, schließt sich der von *Thauer* vertretenen Ansicht an, daß sich im Hypothalamus zwar Wärmeregulationszentren befinden, die aber nicht unersetzbar sind. Bei seinen Experimenten beobachtete er nach Ausschaltung des Tuber cinereum durch Elektrokoagulation zunächst Hyperthermie, dann Hypothermie und in den darauffolgenden Wochen meist etwas unter der Norm liegende Temperaturen. Nach einem Monat war die Körpertemperatur wieder normal. Nur bei wenigen Tieren blieb eine fortdauernde Neigung zu Untertemperaturen bestehen. Vereinzelt interessante klinisch-anatomische Beobachtungen von *E. Wittermann* und von *Foerster*, *Gagel* und *Mahoney* beweisen, daß auch beim Menschen nach hochgradigster Zerstörung des Hypothalamus in die Augen fallende Wärmeregulationsstörungen fehlen können. *Foerster* meint, daß Thermoregulationsstörungen dann ausbleiben, wenn die Ausschaltung des Hypothalamus „gradatim“ erfolgt. In der Tat handelt es sich in allen diesen Fällen um sehr langsam wachsende, teils schon von Kindheit an sich entwickelnde Tumoren. Dies entspricht auch anderen hirnpathologischen Erfahrungen. So hat *J. Lange* auf Grund eigener und fremder Beobachtungen an Hirntumorkranken dargelegt, daß selbst nach Exstirpation ganzer Hirnlappen schwere Ausfallserscheinungen um so eher vermißt werden, je jünger der Kranke ist und je langsamer sich die Krankheitserscheinungen entwickelt haben.

Das Gegenstück zu den Durchschneidungsversuchen im Tierexperiment bilden in der menschlichen Pathologie die *Beobachtungen an anencephalen Früchten*. Bei diesen bestehen in der Regel keine *Temperaturregulationsstörungen*, wenn das *Zwischenhirn* intakt ist. Eine Ausnahme macht unser 2. Fall mit gelegentlichen Temperatursteigerungen und Untertemperaturen, für die sich eine periphere Ursache nicht auffinden ließ. Da eine starke intrakranielle Druckerhöhung bestand, die sich durch die breite Kommunikation der Hirnblase mit der Cisterna ambiens auch auf das Zwischen- und Mittelhirn auswirken konnte, ist es naheliegend, die leichten zentralen Temperaturstörungen mit der Druckwirkung auf den Hirnstamm in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Bei *zwischenhirnlosen Anencephalen* werden ebenso wie in der Pathologie der Erwachsenen meist *Temperaturregulationsstörungen* beobachtet, in selteneren Fällen aber können sie auch zurücktreten oder ganz fehlen.

Der von *Sternberg* und *Latzko* beschriebene zwischen- und mittelhirnlose „Hemicephalus“ hatte ebenso wie ein sehr ähnlicher Fall von *Brouwer* eine Hypothermie. Bei den Hydranencephalen sind Wärmeregulationsstörungen verhältnismäßig häufig beobachtet worden. Auf *Langers* Fall ist bereits hingewiesen worden. Bei den Beobachtungen von *Kluge*, von *Klebs* und von *Elo* und *Otila* wurde eine Neigung zum Absinken der Körpertemperatur festgestellt. Neuerdings hat uns Herr

Professor *Wiskott* freundlicherweise auf einen Fall von Hydranencephalie, der wegen Schluckstörungen und wegen Neigung zu Untertemperaturen bis zu 34° in die Münchener Universitätskinderklinik aufgenommen wurde, aufmerksam gemacht. Das bereits in moribundem Zustande eingelieferte Kind kam am 8. Lebenstage ad exitum. Eine Zuordnung der klinischen Erscheinungen zum anatomischen Bild ist in diesem Falle leider nicht möglich, da nur die Blasenwand, aber nicht das Resthirn anatomisch untersucht wurde. Zu den „negativen“ Fällen, die trotz Fehlen des Zwischenhirns keine oder nur unerhebliche Temperaturanomalien zeigten, gehören die Beobachtungen von *Ilberg*, *Spielmeier* und *Zappert* und *Hitschmann*. Auch die kleinhirnlosen Brückenwesen, die von *Környey* und *Elo* beschrieben worden sind, zeigten lediglich eine geringe Thermolabilität bei erhaltener Fieberfähigkeit. In einem der mit Temperaturstörungen einhergehenden Fälle von *Elo* und *Otila* war die Fieberfähigkeit, wie ein Temperaturanstieg bei einer terminalen Pneumonie zeigte, ebenfalls noch vorhanden. Ähnliche Beobachtungen sind auch sonst bei Anencephalen und auch bei Mittelhirntieren (*Thauer*) gemacht worden.

Manche der erwähnten „negativen“ Fälle sind in ihren Lebensäußerungen nicht so genau beobachtet worden, daß man weitgehende Schlüsse daraus ziehen könnte. Vielleicht hätten auch manche dieser durchweg schon nach wenigen Lebenstagen verstorbenen Anencephalen bei längerer Lebensdauer deutlichere Thermoregulationsstörungen geboten, da sich nach *Langers* und unserer Beobachtung die Wärmeregulationsstörung merkwürdigerweise erst in der 2. Lebenswoche manifestiert hat. Daß aber auch bei Anencephalen mit längerer Lebensdauer trotz Ausschaltung des Zwischenhirns die Wärmeregulation leidlich erhalten sein kann, lehrt insbesondere das sehr sorgsam untersuchte *Gampersche* Mittelhirnwesen, das 3 Monate alt wurde; das Kind brauchte zwar einen Wärmekasten, konnte darin aber seine Körpertemperatur konstant auf Normalwerten halten. Bei einer Pneumonie hatte es kurz vor dem Tode einen fieberhaften Temperaturanstieg. Zur Erklärung muß man ebenso wie bei den erwähnten tierexperimentellen und vereinzelt klinischen Beobachtungen an erwachsenen Menschen annehmen, daß unter besonderen Umständen caudal vom Zwischenhirn gelegene Hirnteile nach dessen Ausschaltung funktionell eintreten und bis zu einem gewissen Grade die Steuerung des Wärmehaushaltes gewährleisten können.

Während *Gampers* Mittelhirnwesen — ähnlich wie ein Frühgeborenes — innerhalb gewisser Grenzen seine Körpertemperatur zu regulieren vermochte, befand sich die Wärmeregulation bei unserem hydranencephalen Mittelhirnwesen in einem geradezu chaotischen Zustande. Wie erklärt sich dieser tiefgreifende Unterschied bei den beiden zwischenhirnlosen Anencephalen? *Gamber* selbst war der Ansicht, daß der verhältnismäßig wenig gestörte Ablauf der vegetativen Funktionen in seinem Falle dafür spreche, daß das Zwischenhirn trotz seiner schweren Anomalien funktionell vielleicht doch nicht ganz bedeutungslos gewesen sei. Wir haben allerdings Zweifel an der Richtigkeit dieser Vermutung, da man den geringen, heterotopisch schwer mißbildeten Zwischenhirnresten einen funktionellen Wert kaum zuschreiben kann, zumal die

hypothalamischen Kerngruppen vollständig fehlten. Da in *Gämpers* Falle das Mittelhirn vollständig intakt war, während in unserem Falle auch die kranialen Mittelhirnabschnitte in den Zerstörungsprozeß einbezogen waren (s. anatomischer Teil), ist es naheliegend, den Sachverhalt so zu deuten, daß das Erhaltenbleiben einer gewissen Temperaturregulation bei Fehlen des Zwischenhirn an die Unversehrtheit der kranialen Mittelhirnabschnitte, vermutlich wohl des an das Zwischenhirn angrenzenden zentralen Höhlengraus des Aquäduktes, gebunden ist. Neben den anatomischen Unterschieden könnte man auch die verschiedene zeitliche Determination des Defektes zur Erklärung heranziehen, da in *Gämpers* Fall das Großhirn entweder gar nicht existiert hat oder in einem sehr frühen embryonalen Entwicklungsstadium zugrunde gegangen ist, in unserem Falle aber der Zerstörungsprozeß erst in einem späteren Embryonalstadium eingesetzt haben dürfte. Man könnte also mit der Möglichkeit rechnen, daß in *Gämpers* Falle, in dem sich das Mittelhirn schon früh eigengesetzlich entwickeln konnte, die Ausgleichsvorrichtungen bei der Geburt bereits gut ausgebildet waren. Welche dieser Hypothesen zutrifft, wird sich erst auf Grund weiterer Beobachtungen entscheiden lassen.

Der *eigenartige Charakter der Temperaturregulationsstörung* in unserem und in dem sehr ähnlichen Fall von *Langer* weicht von allen anderen Beobachtungen in der menschlichen Pathologie ab. Es ergeben sich lediglich gewisse Parallelen zu den Tierexperimenten von *Thauer* und *Peters*. Nach Abtrennung des Zwischenhirns bei erwachsenen Kaninchen wechselten mitunter im postoperativen Stadium extreme Unter- und Übertemperaturen miteinander ab. Jedoch waren diese Störungen immer nur vorübergehend. Mit dem Verhalten normaler neugeborener oder frühgeborener Kinder, deren Wärmeregulationsvermögen bekanntlich noch keineswegs voll ausgebildet ist, hat die Störung bei den beiden Hydranencephalen kaum etwas gemein. Denn das menschliche Neugeborene gewinnt nach den Untersuchungen von *Babák* schon nach 10—18 Stunden die Fähigkeit, vermehrte Wärmeabgabe infolge ungenügender Bekleidung durch Erhöhung der Wärmeproduktion bis zu einem gewissen Grade auszugleichen. Nach einigen Tagen scheint sich auch die physikalische Wärmeregulation durch Verminderung der Wärmeabgabe zu bessern. Größeren Anforderungen ist die Wärmeregulation in den ersten Lebenstagen aber noch nicht gewachsen; auch ältere Säuglinge zeigen bei Sommerhitze und Entblößung noch große Schwankungen der Körpertemperatur (*Nassau, Gnersich*, zit. nach *Isenschmid*). *Eckstein* ist der Meinung, daß die enge Grenze der Wärmeregulation bei Frühgeburten ganz zu Unrecht auf eine mangelhafte Funktion des Wärmезentrums bezogen werde. Er führt die Gefahr der raschen Abkühlung lediglich auf die schlechte Isolierung infolge der geringen Entwicklung des subcutanen Fettpolsters und auf die

Bewegungsarmut, die Neigung zu rascher Überhitzung auf die unzureichende Schweißsekretion und die geringere Durchblutung der peripheren Gefäße zurück. Selbst wenn dabei auch die noch unzureichende zentrale Steuerung eine Rolle spielen sollte, so ergeben sich doch nicht die geringsten Vergleichspunkte mit der Regulationsstörung bei unserem Mittelhirnwesen. Bemerkenswert ist nur, daß bei diesem ebenso wie bei normalen neugeborenen Kindern in den ersten Lebenstagen die durchschnittlichen Tagesschwankungen $0,1^{\circ}$ nicht überschritten.

Es ist noch wenig darüber bekannt, *in welcher Weise sich Störungen der zentralen Wärmeregulation äußern*. Beim *Erwachsenen* kommt es in der Regel zu einer Hyperthermie. Sehr viel seltener führen Erkrankungen des Hypothalamus zu einer Hypothermie oder zu einem Wechsel zwischen Hypo- und Hyperthermie. *Foerster* sah bei einem großen Hypophysentumor eine wochenlang anhaltende Hypothermie, die hin und wieder von kurz dauernden hyperthermischen Phasen unterbrochen wurde. *de Martel* und *Guillaume* beobachteten bei 2 Fällen von Kranio-pharyngeom nach Punktion eines cystischen Teiles einen raschen Temperatursturz und anschließende Temperaturschwankungen bis zu 37° . Der Freundlichkeit von Herrn Professor *Tönnis* verdanken wir die Kenntnis eines weiteren Krankheitsfalles mit einer ungewöhnlichen Wärmeregulationsstörung; der Kranke, der in vorgerücktem Alter wegen eines Kraniopharyngeoms operiert wurde, neigte schon viele Jahre vor Manifestwerden aller übrigen Tumorsymptome zu niedrigen Temperaturen und hatte bei Erkrankungen, die gewöhnlich mit einer Temperatursteigerung einhergehen, niemals Fieber. Auch nach der Operation hatte der Kranke vorwiegend Untertemperaturen. Hier spielte möglicherweise ein konstitutioneller Faktor mit, da die Mutter des Kranken, die in völliger Gesundheit ein Alter von 80 Jahren erreichte, eigentümlicherweise kaum schwitzen konnte, also auch eine in das Gebiet der Thermoregulationsstörungen fallende Abweichung zeigte. Gegenüber diesen vereinzelt Beobachtungen bei Erwachsenen, die teils mit der Konstitution, teils mit dem Zeitpunkt der Krankheitsentstehung und mit dem Tempo der Krankheitsentwicklung zusammenhängen mögen, manifestieren sich *Temperaturregulationsstörungen bei cerebral geschädigten und anencephalen Neugeborenen* fast regelmäßig durch Untertemperaturen bei oftmals noch erhaltener Fieberfähigkeit. Die Bevorzugung dieser Form der Temperaturabweichung könnte eine Folge der besonderen Lebensbedingungen des Neugeborenen, auf die wir oben hingewiesen haben, sein.

Weder bei Kindern noch bei Erwachsenen ist unseres Wissens eine ähnliche Temperaturstörung wie bei den beiden Hydranencephalen, die mit so anhaltenden und hochgradigen Schwankungen zwischen Über- und Untertemperaturen einhergeht, beschrieben worden. Nach der Temperaturkurve hat man nicht den Eindruck, daß die Zentralstelle für die Temperaturregulation ausgefallen ist, sondern daß sich diese Zentralstelle

in ständiger Irritation befindet. Wenn man von der Vorstellung ausgeht, daß tiefer gelegene Zentren die Funktion übernehmen können, so wäre die schwere Dysregulation als Ausdruck der noch nicht vollständig vollzogenen Anpassung an den neuen Zustand aufzufassen. Da meist auf die höchsten Übertemperaturen die niedrigsten Untertemperaturen und umgekehrt auf die tieferen Temperaturen enorme Temperaturerhöhungen folgen, hat es den Anschein, als ob ein extremer Anstieg oder Abfall der Innentemperatur der Reiz für das Einsetzen einer — ebenfalls weit über das normale Maß hinausgehenden — Gegenregulation ist. Rein hypothetisch könnte man annehmen, daß sich die tiefer gelegenen thermoregulatorischen Zentren nach Ausschaltung der normalerweise übergeordneten hypothalamischen Zentralstelle in einem Zustande der Enthemmung befinden (Isolierungsveränderung nach *Munk*). Wir hätten es dann mit einem ähnlichen Mechanismus zu tun, wie man ihn auch sonst nach dem Ausfall übergeordneter Zentren beobachtet, etwa bei der Reflexsteigerung nach Zerstörung der Pyramidenbahnen oder bei der Enthemmung pallidärer Eigenfunktionen nach Fortfall des striären Einflusses.

Vergleichen wir das Verhalten der Körpertemperatur bei unserem menschlichen Mittelhirnwesen mit der Temperaturregulation der Mittelhirntiere im chronischen Tierversuch, so ist in Übereinstimmung mit *Thauer* festzustellen, daß es sich mit der Annahme eines poikilothermen Zustandes nicht in Einklang bringen läßt; denn die unregelmäßigen eigengesetzlichen Temperaturschwankungen liegen bald weit über, bald tief unter der gleichbleibenden Außentemperatur. Da in unserem Falle Belastungsversuche nicht vorgenommen worden sind, lassen sich nur die spontanen Temperaturschwankungen zum Vergleich heranziehen. Im Gegensatz zu den tierexperimentellen Beobachtungen von *Thauer*, *Bustamante* u. a. läßt die Temperaturkurve des zwischenhirnlosen menschlichen Lebewesens keine Tendenz zur Besserung der schweren Thermoregulationsstörung erkennen. Das menschliche Neugeborene hat also im Gegensatz zum mehrere Wochen überlebenden zwischenhirnlosen Tier nicht die Fähigkeit, das Fehlen der diencephalen Steuerung des Wärmehaushaltes auch nur annähernd auszugleichen und sich in seiner Temperaturregulation dem Zustand, der durch den Ausfall des Zwischenhirns geschaffen ist, anzupassen. Sieht man aber von der Unfähigkeit, eine annähernd gleichbleibende Körpertemperatur aufrechtzuerhalten, ab und betrachtet man die Gesamtleistung des Organismus, so ist allerdings auch bei dem zwischenhirnlosen menschlichen Neugeborenen die Anpassungsfähigkeit an den abnormen Zustand, die trotz der hochgradigen Temperaturschwankungen und trotz anderer Störungen der vegetativen Funktionen viele Wochen hindurch die Aufrechterhaltung der lebenswichtigen Funktionen ermöglicht, erstaunlich gut und offenbar der des erwachsenen Menschen, bei dem derartige Störungen wohl kaum mit dem Leben vereinbar wären, weit überlegen.

Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus.

Das von uns an zweiter Stelle beschriebene hydranencephale Kind, dessen hypothalamische Kerngruppen intakt waren, zeigte einen normalen Wechsel zwischen Schlaf und Wachsein. Auch andere Anencephale, bei denen diese Gebiete erhalten sind, weisen keine Störungen der Schlaf-Wach-Regulation auf. Eine Ausnahme macht das neunmonatige hydranencephale Kind *Cruveilhiers*, das fast dauernd schlief und nur zwischendurch bei Geräuschen aufschreckte und laut aufschrie. In diesem Falle mag ebenso wie bei den Störungen der Motorik der extreme Hydrocephalus von Bedeutung gewesen sein.

Bei den Hydranencephalen, die wir zur ersten Gruppe rechnen, und bei denen auch andere vegetative Funktionen gestört sind, finden sich häufig Angaben über vermehrte Schlafsucht: bei *Langers* Beobachtung wechselten Zustände von motorischer Unruhe und Tonuszunahme mit Zuständen von Akinese, Apathie und Hypotonie; mit zunehmender Entkräftung traten später anhaltende Schlafzustände auf. *Ilberg* sprach in seinem Fall von „Indolenz“. *Klebs* und *Elo* und *Otila* beobachteten zunehmende Somnolenz, *Pagel* schließlich berichtete über „dauernde völlige Bewußtlosigkeit“. In allen diesen Fällen war das Zwischenhirn schwer geschädigt oder fehlte ganz. Dasselbe gilt für das „Kind ohne Großhirn“ von *Edinger* und *Fischer*, das „ständig im Schlafe“ war und für eine Beobachtung von *Jakob*.

Auch bei unserem hydranencephalem Mittelhirnwesen bestand eine sichere Hypersomnie; fast alle Krankenblatteinträge heben den andauernden Schlafzustand des Neugeborenen als pathologisch hervor. Im Gegensatz dazu zeigte das *Gampersche* Mittelhirnwesen einen deutlichen phasischen Wechsel zwischen Schlaf und Wachsein. Auch eine von *Heubner* beschriebene „Mißgeburt mit vollständigem Mangel des Großhirns“, die noch geringe Zwischenhirnreste besaß, wies einen spontanen Wechsel zwischen Schlaf und Wachen auf. *Gamper* zieht aus seiner und *Heubners* Beobachtung im Zusammenhang mit anderen klinischen Tatsachen den Schluß, daß der nervöse Apparat, der den Phasenwechsel ermöglicht, in die Gegend zu lokalisieren ist, als deren Herdsymptome hypersomne Zustände vorkommen, nämlich in das Höhlengrau am Übergang von Mittelhirn und Zwischenhirn. Unsere Beobachtung bestätigt *Gampers* Vermutung, daß die Abtrennung der proximalen Mittelhirnregion den Phasenwechsel zum Schwinden bringt; denn bei unserem Fall, der den Phasenwechsel vermissen läßt, fehlt gerade dieses in *Gampers* Fall noch erhaltene Hirngebiet (s. anatomischer Teil). Für die heute noch ungelöste Frage der genauen Lokalisation der Zentralstelle für die Periodik zwischen Schlaf und Wachsein läßt sich unsere Beobachtung nicht verwerten. Wohl aber ist sie geeignet, die Beobachtungen von *Gamper* und *Heubner* in glücklicher Weise zu ergänzen und die Schlußfolgerungen von *Gamper* zu unterstreichen.

Störungen von Atmung und Kreislauf.

Unser hydranencephales Mittelhirnwesen hatte in den ersten Lebenstagen wiederholt bedrohliche apnoische Anfälle, bei denen es gleichzeitig pulslos und wie tot dalag. Der anatomische Befund konnte keine eindeutige Erklärung für diese Zustände erbringen. Denn die Medulla oblongata, die erfahrungsgemäß für die Sicherung einer ausregulierten Kreislauf- und Atemfunktion ausreicht, war intakt. Dieselbe Beobachtung machten *Creutzfeldt* und *Peiper* bei der Nachprüfung der Todesursachen frühgeborener Kinder. Ihre anatomischen Befunde sprachen eindeutig dagegen, daß den Atemstörungen der Frühgeburten Blutungen oder andere krankhafte Veränderungen in der Gegend des Atemzentrums in der Medulla oblongata oder an anderen Stellen des Gehirns zugrunde liegen. Sie schlossen daraus, daß die tödlichen Atemstörungen der Frühgeburten eine Folge der Unreife des Zentralnervensystems und der dadurch bedingten Schwäche des Atemzentrums seien. Der negative anatomische Befund spricht auch in unserem Falle für eine funktionelle Ursache der Atemstörungen. Der weitere Verlauf, nämlich das Verschwinden der asphyktischen Zustände nach einigen Tagen, läßt sich mit der Annahme einer anfangs noch mangelhaften zentralen Regulation von Atmung und Kreislauf ebenfalls gut in Einklang bringen. Interessanterweise bestanden auch bei dem *Langerschen* Hydranencephalen, das eine ebenso schwere Dysregulation der verschiedenen vegetativen Funktionen wie unser Mittelhirnwesen zeigte, in den ersten Lebenstagen asphyktische Anfälle. Mehrere andere Hydranencephale haben längere oder kürzere Zeit nach der Geburt zentrale Atemstörungen geboten (*Ballantyne*, *Seitz*, *Ilberg*, *Israel*, *Elo* und *Otila*). In den Fällen, in denen eine Bronchopneumonie die unmittelbare Todesursache war, waren die Atemstörungen vermutlich wenigstens zum Teil auch durch die Lungenkrankung bedingt.

Während nach den Untersuchungen von *Creutzfeldt* und *Peiper* bei den Frühgeburten die Atemstörungen nur auf die Unreife des Zentralnervensystems zurückzuführen sind, wäre bei dem hydranencephalen Mittelhirnwesen auch die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß die Ausschaltung des Zwischenhirns dafür von Bedeutung sein könnte. Denn wie insbesondere die grundlegenden Tierexperimente von *Hess* gezeigt haben, ist das Zwischenhirn maßgeblich in die Steuerung von Atmung und Kreislauf eingeschaltet. Ob es sich direkt als ein der Medulla übergeordnetes Zentrum geltend macht, ist noch ungeklärt und müßte durch Vergleich der feineren regulatorischen Leistungsfähigkeit von Medullatieren einerseits und von Thalamustieren andererseits untersucht werden (*Hess*). Dagegen ist die indirekte Einflußnahme sicher gestellt. Nach den Ausführungen von *Hess* kommt dem Zwischenhirn vorwiegend eine „Vermittlerfunktion“ zu, durch die sowohl die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen vegetativen Systemen als auch

zwischen den vegetativen Funktionen auf der einen Seite und den animalischen, hormonalen und psychischen Einwirkungen auf der anderen Seite aufrechterhalten werden. Es ist also naheliegend, daß die Zerstörung des Zwischenhirns und damit die Einengung des anatomischen Substrates der zentralen Atmungs- und Kreislaufregulation bei dem neugeborenen Hydranencephalen die Anpassung von Atmung und Kreislauf an die Erfordernisse des extrauterinen Lebens verzögert und erschwert hat. Den Kreislaufstörungen, die auch in späteren Stadien bei den Hydranencephalen nicht selten erwähnt sind, liegen wohl auch andere Ursachen zugrunde. Bei unserem Mittelhirnwesen, das ebenso wie *Langers* Fall eine besonders schwere Schädigung des Kreislaufes aufwies, war zweifellos die enorme Belastung des Kreislaufes durch die anhaltenden extremen Temperaturschwankungen von Bedeutung. Hier wirken also zentrale und periphere Einflüsse zusammen. Nach den bisher bekannten Beobachtungen hat es den Anschein, als ob asphyktische Erscheinungen und schwere Störungen des Kreislaufes bei den Hydranencephalen mit einem größeren Hirnrest, insbesondere mit erhaltenem Zwischenhirn, fehlen.

Störungen der Blutbildung.

In dem schon mehrfach zitierten Fall von *Langer* entwickelte sich trotz sorgsamer Pflege unter den Augen des Arztes eine hochgradige aregeneratorische Anämie, die sich durch periphere Ursachen nicht erklären ließ. Da das übrige Symptomenbild auf eine schwere Schädigung des Zwischenhirns hindeutet, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die rasch fortschreitende, unbeeinflussbare Anämie die Folge einer diencephalen Regulationsstörung war. Denn nach experimentellen und klinischen Erfahrungen unterliegt die Hämatopoese sowohl hormonalen als auch zentralnervösen Einflüssen. Bei Schädigung des Hypothalamus sind Veränderungen des weißen und roten Blutbildes gesehen worden. Man hat sowohl Polyglobulie als auch Verminderung der Erythrocyten, der Thrombocyten und des Hämoglobins gefunden (*Yoshinaka, Lichtwitz, Calligaris*). Zu der bisher noch nicht in allen Einzelheiten erforschten Frage der zentralen Steuerung der Blutbildung liefert *Langers* Beobachtung einen interessanten kasuistischen Beitrag, wenn auch ihr Wert durch das Fehlen eines genauen anatomischen Befundes erheblich eingeschränkt wird.

Andere vegetative Leistungen.

Leider ist der Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel weder bei unserem Fall noch bei entsprechenden anderen Fällen untersucht worden. Bezüglich des Fettstoffwechsels steht fest, daß weder Fettsucht noch Magersucht bestand.

Saugen, Schlucken, Schreien.

Bei der Hydranencephalie findet man auffallend häufig *Störungen des Saugens und Schluckens*. Auch unser hydranencephales Mittelhirnwesen mußte mit der Sonde ernährt werden, weil es nicht richtig saugen und schlucken konnte. Da diese lebensnotwendigen Reflexe der Nahrungsaufnahme schon bei dezerebrierten Tieren und bei menschlichen Mißbildungen, die nur über eine Medulla oblongata verfügen, entwickelt sind, muß man bei den Hydranencephalen, die einen noch größeren Hirnrest besitzen und trotzdem derartige Störungen aufweisen, eine mangelhafte funktionelle Reife der zentralen Apparate annehmen. Wir haben es hier offenbar mit einem analogen Sachverhalt zu tun wie bei den zentralen Störungen von Atmung und Kreislauf. Auch die Saug- und Schluckstörungen können bei ausreichender Lebensdauer reversibel sein. In *Langers* Fall konnte das Kind nur anfangs nicht saugen und schlucken. Später war es dazu imstande, ermattete aber immer noch rasch dabei. Vielleicht wirkt das schlechte Allgemeinbefinden in manchen Fällen in ungünstigem Sinne auf die Ansprechbarkeit der zentralen Apparate ein.

Auch das *Schreien*, für dessen Zustandekommen nach vielen Erfahrungen die Medulla oblongata genügt, war in verschiedenen Fällen nicht normal; manche schrien selten und sehr leise (*Pagel*, *Elo* und *Otila*), mit „leerer Stimme“ (*Ilberg*) oder wimmerten nur (*Grawitz*, *Zappert* und *Hüschmann*). Das *Gampersche* Mittelhirnwesen konnte ebenfalls nicht wie ein gesunder Säugling schreien. Warum bei den Anencephalen gerade diese Funktion des Hirnstammes oft gestört ist, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Wahrscheinlich ist auch dieser Mangel ebenso wie die Saug-, Schluck- und Atemstörungen ein Ausdruck der mangelhaften Reife und der schlechten Anpassungsfähigkeit des schwer geschädigten Zentralnervensystems. Bemerkenswerterweise findet man derartige Störungen immer bei Hydranencephalen der ersten Gruppe. Bei den Hydranencephalen der zweiten Gruppe wird dagegen das normale Schreien und das anfangs in jeder Hinsicht unauffällige Verhalten in der Regel besonders hervorgehoben.

Motorische Leistungen, Reiz- und Ausfallserscheinungen.

Bei unseren hydranencephalen Mittelhirnwesen waren Tonus und Reflexverhalten anfangs normal. In der 2. Lebenswoche wurden beim Erwachen häufig die Augen verdreht und die Fäustchen geballt. Von der 3. Lebenswoche an entwickelte sich eine allmählich zunehmende Starre der gesamten Körpermuskulatur.

Auch bei anderen Hydranencephalen, die wir nach dem klinischen Bilde zur ersten Gruppe rechnen, ist häufig eine Zunahme des Muskeltonus, die teils die Beuger, teils die Strecker betrifft, angegeben worden. Im 1. Fall von *Elo* und *Otila*, in dem sich einige Tage nach der Geburt eine Tonusvermehrung einstellte,

waren die roten Kerne zwar erhalten, das übrige Mittelhirn war aber durch eine Zerfallshöhle schwer geschädigt. Im Falle von *Grawitz* (kein histologischer Befund) bestand eine ausgesprochene Kontraktur der Beuger, ebenso sah *Kluge* eine Kontraktur der Armbeuger. In *Ilbergs* Fall war der linke Arm fest an den Körper gepreßt, ohne daß die Stellung näher beschrieben ist. Bei *Langers* Beobachtung bestand nur zeitweise eine Steigerung des Muskeltonus. Der auffallende Wechsel der Muskelspannung ist hier am ehesten mit der schweren Störung des Allgemeinbefindens in Zusammenhang zu bringen, da erfahrungsgemäß bei kranken Kindern Muskeltonus und Reflexerregbarkeit vorübergehend absinken können (*Peiper* und *Isbert*). Eine Hypotonie mit Aufhebung der Sehnenreflexe wurde nur im 2. Fall von *Elo* und *Otila* beschrieben. Hier bestand anatomisch hochgradige Markarmut des Kleinhirns, Degeneration der unteren Oliven, der olivocerebellaren Fasern und der Bindearme, während die zentrale Haubenbahn beiderseits gut entwickelt war. Die Hypotonie hängt demnach wohl mit der Herabsetzung des tonisierenden Kleinhirneinflusses zusammen. In den — klinisch allerdings nicht ausreichend beobachteten — Fällen von *Zappert* und *Hitschmann*, *Klebs* und *Spielmeyer* wurden keine auffallenden Tonusveränderungen und keine sonstigen motorischen Störungen vermerkt. *Durante* hob das Fehlen von Lähmungen und Kontrakturen (abgesehen von einer vorübergehenden Steifigkeit des Kiefers) besonders hervor.

Die tonische Starre der Körpermuskulatur nach Läsion des roten Kernes bei unserem hydranencephalen Mittelhirnwesen entspricht weitgehend der Enthirnungsstarre *Sherringtons*, die *Magnus* und *Rademaker* im Tierexperiment systematisch untersucht haben. Sie fanden bei Thalamus- und Mittelhirntieren normale Tonusverteilung; nach Abtragung des kranialen Mittelhirnabschnittes im Niveau des Nucleus ruber trat dagegen regelmäßig Enthirnungsstarre auf. Wurde der Schnitt dorsal durch den Vorderrand der Vierhügel, ventral durch den vorderen Teil der Hirnschenkel vor den Oculomotoriuskernen gelegt, so fand sich bei der Hälfte der Tiere normale Tonusverteilung, bei der anderen Hälfte schwache Enthirnungsstarre. In unserem Falle ist bemerkenswert, daß die schwere Störung der Tonusregulation trotz der guten Entwicklung des linken roten Kernes und der linken zentralen Haubenbahn in Erscheinung treten konnte, ohne daß in die Augen fallende Seitendifferenzen bestanden. Auch bei dem großhirnlosen Kinde von *Edinger* und *Fischer*, das von der 4. Woche bis zum 4. Lebensjahr regungslos in Streckstarre verharrte, fand sich eine — von *Weisschedel* (l. c. S. 555) allerdings bezweifelte — Atrophie der zentralen Haubenbahn auf der linken Seite und dementsprechend auch eine Schädigung des linken Nucleus ruber. Nach diesen Beobachtungen scheint beim menschlichen Neugeborenen schon eine einseitige Schädigung des Rubersystems zu einer schweren Tonusstörung führen zu können.

Im Gegensatz zu unserem hydranencephalen Lebewesen war das *Gampersche* Mittelhirnwesen „ein motorisch freies Geschöpf“, das fast wie ein normaler Säugling wirkte. Dieser Unterschied im motorischen Verhalten läßt sich — entsprechend den Tierversuchen — durch den abweichenden anatomischen Befund erklären: *Gampers* Mittelhirnwesen, das über einen intakten mesencephalen Eigenapparat verfügte,

hatte — ebenso wie das Mittelhirntier — eine nahezu normale Tonusverteilung. Die hydranencephale Mißbildung, bei der eine schwere Schädigung des roten Kernes und der ableitenden Bahnen bestand, fiel — ähnlich wie das dezerebrierte Tier — in einen Starrezustand. Es bestanden aber auch deutliche Unterschiede gegenüber dem Verhalten der Tiere. Denn das *Gampersche* Kind war zu verwickelteren motorischen Leistungen, wie sie das Mittelhirntier noch ausführen kann, nicht mehr fähig. Und in unserem Falle entwickelte sich die Zunahme des Muskeltonus im Gegensatz zur akuten Enthirnungsstarre im Tierexperiment erst allmählich einige Wochen nach der Geburt.

Magnus stellte auf Grund seiner tierexperimentellen Erfahrungen die Hypothese auf, daß das Rückenmark unter dem Einfluß von zwei Mittelhirnzentren stehe, nämlich der caudalen motorischen Haubenkerne, die im Sinne eines Strecktonus wirkten, und der roten Kerne, die im Sinne einer Beugung der Enthirnungsstarre entgegenwirkten. Er meinte, daß das Rückenmark durch das Zusammenwirken dieser beiden Zentren gewissermaßen unter der Wirkung von zwei Zügeln stehe, die sich das Gleichgewicht hielten und dadurch die normale Tonusverteilung gewährleisteten. Die Ansichten von *Magnus* und *Rademaker* sind nicht unwidersprochen geblieben. Unter anderem hat sich bei den chronischen Versuchen an dezerebrierten Katzen von *Bazett* und *Penfield* gezeigt, daß im Spätstadium Erscheinungen auftreten können, die von dem Bilde der *Sherringtonschen* Enthirnungsstarre recht erheblich abweichen. Darin aber stimmen alle Untersuchungen an Katzen, Hunden und Kaninchen überein, daß die Unversehrtheit des Mittelhirns mit den roten Kernen genügt, um eine normale Tonusverteilung zu garantieren. Beim Menschen liegen die Verhältnisse wesentlich komplizierter. *Gamper* betonte mit Recht, daß es nicht angängig sei, die Dynamik des menschlichen Rubersystems mit der des Tieres zu identifizieren. Er führte dagegen sowohl die klinischen als auch die anatomischen Unterschiede an, den abweichenden Bau des Nucleus ruber, das Vorhandensein der phylogenetisch jungen zentralen Haubenbahn und der *Hellwegschen* Dreikantbahn und die sehr viel engeren Beziehungen zwischen Nucleus ruber und Kleinhirn beim Menschen (s. dazu auch *Weisschedel* l. c.). Auch *Spatz* (1927 u. 1935) bestritt die Richtigkeit der Behauptung *Rademakers*, „daß die roten Kerne beim Menschen die gleichwertige Funktion haben wie bei Katze und Kaninchen“. Beim Menschen kommt den roten Kernen zwar keine qualitativ andersartige Bedeutung zu. Man muß aber *Spatz* darin zustimmen, wenn er im Gegensatz zu *Rademaker* betont, daß der rote Kern beim Menschen nicht dieselbe beherrschende Bedeutung habe wie beim Tier, da auch bei Läsionen oral gelegener Anteile des extrapyramidalen Systems schwere Tonusstörungen auftreten können. Nach der Darstellung von *Kleist* bilden die verschiedenartigen Bewegungsausfälle beim Menschen eine

längere Stufenleiter, die bei der Unbeweglichkeit mit Streckstarre und Verlust der Stellreflexe nach Zerstörung des roten Kernes beginnt und über die nigrale und pallidäre Starre bis zu den psychomotorischen Akinesen ansteigt. Dieses Bild gibt die komplizierten Verhältnisse beim Menschen sehr treffend wieder und weist auch darauf hin, daß die Enthirnungsstarre nach Zerstörung des roten Kernes nur eine, und zwar die primitivste der verschiedenen Formen von Starrezuständen mit Akinese beim Menschen ist und daß beim Menschen keineswegs der Nucleus ruber allein die normale Tonusverteilung gewährleisten kann. Dies beweisen auch die Beobachtungen an Anencephalen; bei den großhirnlosen Kindern, die *Edinger* und *Fischer* und *Jakob* beschrieben haben, bestand eine ausgesprochene Starre, obwohl bei dem *Jakobschen* Kinde noch das ganze Zwischenhirn mit dem Pallidum, bei dem *Edingerschen* Kinde außerdem auf der einen Seite noch das Striatum vorhanden waren. Im letzten Falle mag freilich die fragliche Schädigung des roten Kernes für den anhaltenden Starrezustand von Bedeutung gewesen sein. Eine solche Erklärung gilt aber nicht für den *Jakobschen* Fall und für die Fälle von Hydranencephalie mit einem größeren Hirnrest, in denen ebenfalls eine Tonusvermehrung auffiel (*Cruveilhier*, *Oberndorfer*). Auch in unserem zweiten Falle von Hydranencephalie, dessen motorisches Verhalten etwas genauer beobachtet werden konnte, bestand eine starke Tonuserhöhung der Arm- und Beinmuskulatur. Das Kind lag in opisthotonischer Haltung da. Die Arme standen in leichter Beugestellung, die Hände waren zu Fäusten geballt und im Handgelenk leicht dorsalflektiert. Die Beine waren infolge eines starken Adductorenspasmus überkreuzt und standen in Streckhaltung mit ausgesprochener Spitzfußstellung. Da auch dieses Kind über normal entwickelte rote Kerne verfügte, kann man von Enthirnungsstarre nur dann sprechen, wenn man den Begriff nach dem Vorschlag von *Schaltenbrand* weiter faßt und das Schwergewicht auf das Bestehen einer Muskelstarre nach ausgedehnter Hirnzerstörung legt. *Schaltenbrand*, der sich mit der Symptomatologie der Enthirnungsstarre in der menschlichen Klinik eingehend beschäftigt hat, unterscheidet zwei extreme Typen von Starrezuständen, die gelegentlich rein, in der Regel aber kombiniert vorkommen: die pyramidale Starre mit federnden Spasmen, gesteigerten Sehnenreflexen, sowie *Magnus-de Kleynschen* Haltungsreflexen und die extrapyramidale „bremsende“ Starre mit wachsartiger Rigidität der Muskulatur ohne Reflexsteigerung und ohne Haltungsreflexe. Nach den Untersuchungen von *Schaltenbrand* läßt sich weder die rein spastische Lähmung noch die extrapyramidale Starre mit der Enthirnungsstarre im Tierversuch völlig identifizieren. Bei beiden Formen aber zeigen sich einzelne Züge dieses Symptomenkomplexes. Obgleich in unserem zweiten Fall keine exakten Untersuchungen des Tonus und der Lage- und Bewegungsreflexe vorgenommen worden sind, ist es nach dem klinischen Bild wahrscheinlich,

daß auch hier eine Kombination des spastischen und des rigiden Typs nach *Schaltenbrand* unter Vorherrschen der spastischen Lähmungserscheinungen vorlag. Die habituelle Körperhaltung und das übrige motorische Verhalten ließen ebenfalls eine Mischung pyramidalen und extrapyramidalen Ausfallserscheinungen erkennen: auf der einen Seite neben der konstanten Tonuserhöhung und der typischen Streckstellung der Beine die Aufhebung der willkürlichen Bewegungsfähigkeit, die Reflexsteigerung und die — beim Säugling allerdings nur bedingt verwertbaren — Pyramidenzeichen, auf der anderen Seite die vorübergehende Steigerung des schon erhöhten Muskeltonus durch einschließende Streckspasmen, die opisthotonische Haltung, die Mimikarmut und die Hyperkinesen im Gesicht. Dem Vorherrschen der Pyramidenausfallserscheinungen im klinischen Bild entspricht anatomisch das beiderseitige Fehlen des gesamten Pyramidensystems gegenüber dem noch erhaltenen, wenn auch schwer geschädigten extrapyramidalen System.

Der von *Gamper* hervorgehobene Gesichtspunkt, daß die motorische Leistungsfähigkeit bei frühem teratogenetischem Terminationspunkt einer Hirnmißbildung infolge der ungestörten Entwicklung der niederen Hirnteile besser sei als bei später entstandenen Schäden, ist zweifellos von großer allgemeiner Bedeutung für die Neuropathologie des Entwicklungsalters. Darüber hinaus hängt die motorische Überlegenheit des *Gamperschen* Mittelhirnwesens gegenüber Anencephalen mit einem größeren Hirnrest aber auch zweifellos mit der für die motorische Funktion besonders günstigen Begrenzung des Resthirns in *Gampers* Fall zusammen. Denn da die Mittelhirnzentren funktionsfähig waren und die höheren Zentren vollständig fehlten, konnte — der Theorie von *Magnus* entsprechend — durch das ungestörte Zusammenwirken der antagonistischen Stammhirnzentren nahezu ein Gleichgewichtszustand in der Tonusverteilung zustande kommen. Bei den Mißbildungen aber — die wie etwa unser zweiter und *Jakobs* Fall — dazu noch über höher gelegene, teilweise aber defekte Teile des extrapyramidal-motorischen Systems verfügen, kommt es nicht zu einem Gleichgewichtszustand auf einer niederen Ebene, so wie dies im *Gamperschen* Falle verwirklicht war; ein Gleichgewichtszustand auf einer höheren Ebene ist aber noch nicht erreicht. Unter besonderen Umständen kann also ein geringerer Hirnrest eine bessere motorische Funktion ermöglichen, da es beim Menschen nicht allein auf die Unversehrtheit des roten Kernes und auf die Zahl der intakten Zentren schlechthin, sondern darauf ankommt, welche Anteile des motorischen Systems überhaupt erhalten sind und in welcher Weise diese zusammenwirken.

Es fällt auf, daß die Starre- und Lähmungserscheinungen bei Anencephalen oft nicht unmittelbar nach der Geburt, sondern erst später in Erscheinung treten. So war es im Falle von *Langer* und bei unserem hydranencephalen Mittelhirnwesen, das erst am Ende des 1. Lebens-

monates eine zunehmende Muskelstarre zeigte. Im Falle von *Edinger* und *Fischer* soll der Starrezustand ebenfalls erst nach 4 Wochen aufgefallen sein. Auch *A. Jakob* sah die ganz allmähliche Entwicklung der Muskelstarre. Bei *Oberndorfers* Beobachtung und bei unserem zweiten Falle stellten sich die motorischen Störungen sogar erst um die Wende des ersten Lebenshalbjahres ein. Wie ist dieses freie Intervall bis zur Manifestierung der klinischen Erscheinungen zu deuten? Da der Krankheitsprozeß in den meisten dieser Fälle bei der Geburt schon ein stationäres Stadium erreicht hatte, kann die Progredienz der klinischen Symptome in der Regel nicht auf das Fortschreiten des Zerstörungsprozesses bezogen werden. Nach unserer Meinung gibt es noch eine andere Erklärungsmöglichkeit. Das Gehirn des Neugeborenen ist noch nicht markreif, auch die Ganglienzellen der Großhirnrinde sind noch nicht voll differenziert, die charakteristischen hirnelektrischen Erscheinungen fehlen noch (*Berger*). Das Neugeborene ist also funktionell ein großhirnloses Lebewesen, dessen Bewegungen nicht willkürliche, sondern reflektorische sind. Wie vergleichende Untersuchungen von motorischen Leistungen und Ausreifung der Markfasern und Nervenzellen gezeigt haben, weicht die anfängliche Herrschaft des Pallidum im Laufe des ersten Lebenshalbjahres dem zunehmenden Einfluß des Striatum. Im zweiten Halbjahr wird die Großhirnrinde mit den zu- und ableitenden Bahnen funktionsfähig (*Foerster, Langworthy, de Crinis*). Die verschiedenartigen anatomisch-physiologischen Voraussetzungen machen es verständlich, daß dieselbe Läsion beim Erwachsenen und beim Neugeborenen ganz verschiedene Erscheinungen zur Folge haben kann. Wir wählen als einfachstes Beispiel den Ausfall der Pyramidenbahn. Beim erwachsenen Menschen führt die Unterbrechung der Pyramidenbahn sofort zu völliger Aufhebung der willkürlichen Innervierbarkeit. Wie *Foerster* dargelegt hat, kommt nach einem zunächst schlaffen, später spastischem Lähmungsstadium durch die erhaltenen extrapyramidalen Zentren und Bahnen meistens in gewissem Umfange eine langsame Restitution der Motilität zustande. Über die Folgen der Unterbrechung der Pyramidenbahn beim Neugeborenen liegen ebenso exakte und eindeutige Untersuchungen nicht vor. *Soltmann* ist der Frage im Tierexperiment nachgegangen. Er sah nach Exstirpation der Großhirnhemisphären bei neugeborenen Hunden weder sofort noch später Motilitätsstörungen auftreten. Bei unserem zweiten Fall von Hydranencephalie, bei dem die niederen motorischen Zentren intakt waren, hatte das Fehlen des Pyramidensystems mehrere Monate hindurch keine auffallenden Erscheinungen zur Folge. Ebenso war es bei den Beobachtungen von *Oberndorfer* und von *Henoch*. Im Gegensatz zu den tierexperimentellen Erfahrungen scheint die Ausschaltung der Pyramidenbahn beim neugeborenen Menschen aber nicht auf die Dauer symptomlos zu bleiben. Vielmehr lassen sich *Oberndorfers* und unsere Beobachtungen so deuten,

daß die charakteristischen Ausfallserscheinungen dann einsetzen, wenn das Pyramidensystem reif wird und normalerweise in Funktion treten müßte. In den beiden Fällen von *Henoch* betrug die Lebensdauer nur 3 Monate; das bis zum Tode motorisch unauffällige Verhalten könnte damit zusammenhängen, daß der Wendepunkt infolge der kurzen Lebensdauer nicht erreicht wurde. In neuerer Zeit hat man der Frage der Manifestierung motorischer Störungen bei angeborenen Hirndefekten unseres Wissens keine besondere Beachtung geschenkt. Dagegen finden sich in der älteren Literatur einige Hinweise, die den Beobachtungen an den Anencephalen entsprechen. *Freud* hob in seiner Monographie über die infantile Cerebrallähmung hervor, daß kongenitale Lähmungen erst nach einer Latenzzeit von anscheinend normaler Entwicklung zutage treten könnten. Und *Soltmann* wies auf die Erfahrung der Kinderärzte hin, daß die „essentielle Kinderlähmung“ erst im 4. oder 5. Lebensmonat in Erscheinung trete, also zu einem Zeitpunkt, in dem „die erste Bildung der psychomotorischen Zentren der Rinde“ stattfinde. Der ganze Fragenkomplex ist in vielen Punkten noch ungeklärt. Daran kann aber kein Zweifel sein, daß *Art und Ausmaß motorischer Störungen bei frühentstandenen Hirnschäden* nicht nur durch die Ausdehnung des Defektes, sondern auch durch das *Lebensalter* und damit durch den jeweiligen *Entwicklungszustand des Zentralnervensystems* maßgeblich bestimmt werden.

Verhältnismäßig häufig kommen bei den Hydranencephalen *Krampferscheinungen* vor. Zum Teil sind es tonische Streckkrämpfe der Extremitäten. In unserem zweiten Falle bestanden nur kurzdauernde einschießende Streckspasmen, die zu einer Verstärkung der opisthotonischen Haltung führten. *Rothmann* konnte beim Hunde durch Reizung des Striatum tonische Krampfanfälle erzeugen. Auch beim Menschen äußern sich die subcorticalen Anfälle vorwiegend in tonischen Krampfständen, deren Charakter *G. Soeken* bei der striären Epilepsie eingehend analysiert hat. Von welchem Herd die Streckspasmen in unserem Falle ausgelöst wurden, läßt sich nicht sagen, da tonische Krampferscheinungen mit opisthotonischer Haltung sowohl bei Druck auf die Medulla oblongata als auch bei Herden im Kleinhirn und in der Brücke, bei Erkrankungen des striopallidären Systems und auch bei Druckschwankungen innerhalb des Ventrikelsystems auftreten können. Da die Krampferscheinungen in unserem Falle bei Herabsetzung des Liquordruckes regelmäßig nachließen, dürften sie wenigstens zum Teil durch Druckwirkung auf den Hirnstamm entstanden sein. In 2 Fällen bestanden Augenmuskelkrämpfe, die auch sonst bei Hirnstammschädigung, z. B. bei Pons- und Pedunculusblutungen, vorkommen (*Foerster*). Auch teils anfallsweise auftretende, teils ganz unregelmäßige nystaktische Zuckungen wurden ebenso wie in unserem zweiten Falle mehrfach beobachtet. In einigen wenigen Fällen von Hydranencephalie und bei

den großhirnlosen Kindern von *Schob* und *Jakob* sind klonische Zuckungen der Extremitäten erwähnt. Im Anschluß an eine Hypothese von *Ziehen* ist vielfach angenommen worden, daß klonische Krämpfe nur bei Beteiligung der Großhirnrinde auftreten können. Nach den Untersuchungen von *Foerster*, *Peiper*, *Wohlwill*, *Langworthy* u. a. ist diese Annahme aber nicht genügend gestützt. Denn das Vorkommen klonischer Zuckungen ist sowohl bei menschlichen Neugeborenen, deren Hirnrinde noch funktionsunfähig ist, als auch bei Erwachsenen mit rein subcorticalen Krankheitsprozessen und schließlich auch im Tierversuch bei großhirnlosen Kaninchen sichergestellt. Die Beobachtungen an Hydranencephalen und anderen großhirnlosen menschlichen Säuglingen weisen ebenfalls darauf hin, daß klonische Krampferscheinungen auch ohne Beteiligung der Hirnrinde vorkommen können.

Besonderes Interesse verdienen in unserem zweiten Falle die *Hyperkinesien* im Gesicht, die am ehesten als choreiforme Zuckungen zu bezeichnen sind. *Rothmann* konnte bei Hunden durch Reizung des Striatum neben tonischen Krampferscheinungen auch klonische Zuckungen um Schnauze und Augen hervorrufen. Entsprechende Beobachtungen sind von *G. Soeken* und *C. de Lange* bei Kindern mit Erkrankungen des striopallidären Systems gemacht worden; mehrere Kinder mit striärer Epilepsie zeigten neben tonischen Krampferscheinungen im Anfall sehr schnelle klonische Zuckungen im Gesicht unter vorwiegender Beteiligung der circumoralen und circumorbitalen Muskulatur. Eines dieser Kinder hatte auch in den anfallsfreien Intervallen Zuckungen im Gesicht und ein anderes fiel im Intervall durch ständige Zungenunruhe und häufige Saugbewegungen auf. Ebenso sah *C. de Lange* bei einem Säugling mit histologisch nachgewiesenem Krankheitsprozeß im Striatum und Pallidum in den letzten Lebensmonaten Zuckungen im Gesicht. Der Charakter der hyperkinetischen Erscheinungen im Gesicht ist bei allen diesen Beobachtungen nicht ganz einheitlich. Sie werden teils als choreiforme Bewegungen, teils als schnelle klonische Zuckungen bezeichnet, die allerdings nach der eingehenden Beschreibung von *G. Soeken* einen besonderen und von den typischen klonischen Zuckungen abweichenden Charakter haben („tremorartige Zuckungen der circumoralen Muskulatur“, stark beschleunigter „Lidschlag“, schnelle „Mundspitzbewegungen“). Übereinstimmend ist in allen diesen Fällen von Erkrankung des striopallidären Systems das häufige Vorkommen derartiger Hyperkinesien der Gesichtsmuskulatur bei Vorherrschen von tonischen Krampferscheinungen in der übrigen Körpermuskulatur. Bemerkenswert ist in unserem Falle, daß die choreiformen Bewegungen trotz des vollständigen Mangels beider Pyramidenbahnen in Erscheinung getreten sind. Denn die Intaktheit des Pyramidensystems ist vielfach als Vorbedingung für das Auftreten hyperkinetischer Erscheinungen angesehen worden. Daß die Pyramidenbahn aber für die Entstehung

extrapyramidaler Hyperkinesien nicht unbedingt erforderlich ist, wird durch verschiedene Beobachtungen, unter anderem einen von *Haenel* mitgeteilten Fall von Hemiathetose bei einseitiger Zerstörung des ganzen Hirnschenkelfußes bewiesen. Sehr häufig scheinen derartige Beobachtungen aber nicht zu sein. Bemerkenswerterweise blieben die hyperkinetischen Erscheinungen im Falle von *Kluge* (Zuckungen der Kinnmuskulatur), im Falle von *Edinger* und *Fischer* und schließlich auch in unserem zweiten Falle auf die Gesichtsmuskulatur, die trotz des Pyramidenbahnausfalles nicht gelähmt war, beschränkt.

Gamper beschrieb bei seinem Mittelhirnwesen deutliche Ansätze zu wechselndem *mimischem Verhalten*, während in unserem Falle eine ausgesprochene Mimikarmut auffiel. Erfahrungsgemäß kann es bei jungen Säuglingen große Schwierigkeiten machen, einfache Verziehungen des Gesichtes von mimischen Bewegungen, denen Ausdruckscharakter zukommt, zu unterscheiden. An dem gegensätzlichen mimischen Verhalten der beiden Mittelhirnwesen kann aber wohl kein Zweifel sein. *Gamper* schloß aus seiner Beobachtung, daß distal vom Thalamus Elemente für mimische Reaktionen vorhanden sein müßten. Zur Erklärung unseres Falles muß man annehmen, daß diese Gebiete mit der Zerstörung des kranialen Mittelhirnabschnittes in Fortfall gekommen sind.

Sensorische und sensible Leistungen.

Bei unserem hydranencephalen Mittelhirnwesen sind die Sinneswahrnehmungen nicht untersucht worden. Dagegen wurde im zweiten Falle eine — wenn auch nicht systematische — Prüfung der wichtigsten Sinnesfunktionen vorgenommen.

Die Sehfähigkeit muß bei dem Kinde mit der beiderseitigen Opticusatrophie schwer gestört gewesen sein. Zweifellos wurden aber Lichtreize wahrgenommen. Die Lichtreaktion der Pupille war positiv. Außerdem wurde einwandfrei festgestellt, daß das Kind einer vor dem Gesicht langsam bewegten Taschenlampe mit einer Wendung der Augen und des Kopfes folgte. Andere Gegenstände wurden nicht fixiert. Diese zunächst schwer zu deutende Beobachtung fand ihre Erklärung, als wir bei der histologischen Untersuchung feststellten, daß der atrophische Opticus noch vereinzelte markhaltige Nervenfasern enthielt und daß der zentrale Sehapparat größtenteils erhalten war (rechts mehr als links). Von einem willkürlichen Fixieren kann natürlich nicht die Rede sein, da die motorische Rinde und die Pyramidenbahnen, die die willkürlichen Bewegungen vermitteln, zerstört waren. Vielmehr müssen die Adversivbewegungen des Kopfes und der Augen auf Lichtreize reflektorisch erfolgt sein. Eine Zuwendung des Kopfes und der Augen zum Licht wird bei Neugeborenen, die zu willkürlichen Bewegungen ebenfalls nicht fähig sind, mitunter schon wenige Tage nach der Geburt beobachtet (*Kussmaul, Genzmer, Kroner, Stern, Dix, Preyer, Bárány* usw.).

W. Stern spricht von einem „Hinwendungsinstinkt“, der auch bei Schall- und Berührungsreizen in Erscheinung treten kann. Richtiger ist es wohl, von einer reflektorischen Zuwendung des Kopfes zu sprechen. In keinem anderen Falle von Hydranencephalie, sind Adversivbewegungen durch Lichtreize beschrieben worden. Eine derartige Beobachtung ist uns auch von anderen großhirnlosen Mißgeburten nicht bekannt, während positive Lichtreaktion der Pupillen und reflektorischer Lidschluß bei Lichteinfall häufig festgestellt worden sind. Der großhirnlose *Rothmannsche* Hund zeigte während der 3jährigen Beobachtungsdauer außer dem Blinzelreflex und der Pupillenverengung bei Lichteinfall niemals eine andere Reaktion auf optische Reize. Das durch 4 Jahre von der Mutter ausgezeichnet beobachtete Kind von *Edinger* und *Fischer* schloß ebenfalls regelmäßig die Augen bei starken Lichtreizen, reagierte aber nicht im geringsten, wenn eine Lichtquelle oder andere Gegenstände vor dem Auge bewegt wurden. Für das Zustandekommen des Lidschlußreflexes genügt nach allen Beobachtungen das Erhaltensein des Hirnstammes mit den primären Sehzentren. Dagegen steht die Frage, ob die Adversivbewegungen des Kopfes und der Augen bei Lichtreizen durch Vermittlung der Vierhügel oder der Hirnrinde zustande kommen, noch offen (*Bárány*). Nach Tierversuchen von C. und O. Vogt und nach Beobachtungen am Menschen (O. Foerster) liegt in der Area praeoccipitalis (Feld 19) ein Augenfeld, bei dessen elektrischer Reizung Augenbewegungen hervorgerufen werden. Da in unserem Falle der Occipitallappen rechts vollständig und links zum großen Teil erhalten war, könnten die Adversivbewegungen bei Lichtreizen sehr wohl unter Beteiligung der Rinde zustande gekommen sein. Diese Annahme ist sogar naheliegend, weil eine derartige Beobachtung bei anderen Anencephalen, die etwa denselben Hirnstammrest, aber keine occipitalen Windungen besitzen, unseres Wissens niemals beschrieben worden ist. Weitere Studien an Hydranencephalen, die ja häufig noch über occipitale Windungsreste verfügen, können die Klärung dieser Frage fördern.

Auf *akustische Reize* reagierte das Kind in einer sogar recht differenzierten Weise; bei lauten Geräuschen schreckte es zusammen, bei leiseren, angenehmen Gehörreizen wandte es sich meist zu, durch Anschlagen einer Glocke ließ es sich beim Schreien beruhigen. Da die corticale Endstätte zerstört war, muß es sich hierbei um eine Hirnstammleistung handeln. Bekanntlich reagieren auch schon großhirnlose Lebewesen mit einem viel kleineren Hirnrest auf akustische Reize. Vergleichen wir aber unseren Fall mit dem auch in diesem Punkte sehr gut beschriebenen *Gamperschen* Mittelhirnwesen, so ergeben sich wesentliche Unterschiede in der Art der Reaktion: im Gegensatz zu unserem hydranencephalen Pallidumwesen, das auf verschiedenartige Reize ganz verschieden reagierte, sprach das *Gampersche* Kind überhaupt nur auf intensive akustische Reize an und beantwortete sie immer in derselben

Weise in Form des *Moroschen* Umklammerungsreflexes. In genau derselben Art reagierte es auch auf die verschiedensten anderen exogenen Reize. Ähnlich differenziert wie in unserem Falle war dagegen das Verhalten des großhirnlosen *Rothmannschen* Hundes, der im Laufe der Zeit sogar eine fortschreitende Besserung der akustischen Reflexbewegungen zeigte: bei lautem Pfeifen duckte er sich zusammen. Auf Pfeifen und Zureden hin kam es zu lebhaften Kaubewegungen, zu Ohrbewegungen und späterhin zu regelmäßiger Zuwendung des Kopfes und der Augen zur Seite der akustischen Reizquelle. *H. Rothmann* hob den auffällenden Unterschied in der Reaktionsfähigkeit des großhirnlosen Hundes auf optische und akustische Reize besonders hervor und zog daraus den naheliegenden Schluß, daß auf optischem Gebiet die Verschiebung der Funktionen nach dem Cortex hin viel ausgeprägter sei als bei akustischen Reizen.

Eine *Geruchs- und Geschmacksprüfung* ist in unserem Falle nicht durchgeführt worden.

Die *Oberflächensensibilität* war intakt. Auch sensible Reize wurden verschieden beantwortet; auf *Schmerzreize* reagierte das Kind mit Schreien. Durch *zartes Streicheln der Hände* ließ es sich beim Schreien beruhigen. Auch das großhirnlose Kind von *Edinger* und *Fischer*, das in den letzten Jahren ständig schrie, ließ sich durch Reiben des Kopfes regelmäßig zur Ruhe bringen. Das *Gampersche* Mittelhirnwesen reagierte auf Schmerzreize und auf großflächige Temperaturreize ebenso wie auf akustische Reize in Form des *Moroschen* Umklammerungsreflexes; schwache oder umschriebene Reize blieben dagegen wirkungslos oder wurden nur mit einer leichten allgemeinen Bewegungsunruhe beantwortet.

Differentialdiagnose und Schlußbemerkungen.

Die rechtzeitige Feststellung der Hydranencephalie während des Lebens ist praktisch zwar bedeutungslos, könnte aber die Lösung mancher theoretischer Fragen fördern. Es wird nach wie vor schwierig, wenn nicht gar unmöglich sein, aus dem Querschnittsbild eine Hydranencephalie zu diagnostizieren. Nach der Entwicklung der klinischen Erscheinungen müßte man aber wenigstens eine Vermutungsdiagnose stellen können. Wenn ein normal geborenes, äußerlich wohlgestaltetes Kind Anzeichen von „Lebensschwäche“ bietet, Störungen des Saugens, Schluckens, des Kreislaufes, der Atmung und insbesondere auch pathologische Schlafzustände und anhaltende Temperaturregulationsstörungen aufweist, wäre an eine Hydranencephalie der 1. Gruppe zu denken. Schwierig kann bei der 2. Gruppe die klinische Abgrenzung gegenüber dem Hydrocephalus internus sein, da auch dabei Starre-, Lähmungs- und Krampferscheinungen vorkommen. Hier wird vor allem das Ausbleiben aller seelischen Regungen und damit die Unmöglichkeit, sich mit dem Kinde in Beziehung zu setzen, darauf hindeuten, daß das Großhirn

nicht nur durch Kompression geschädigt, sondern gar nicht vorhanden ist. Weitere Hinweise können der häufig xanthochrome Liquor und der bei der Hydranencephalie mitunter wechselnde Schädelumfang sein.

Bei der Abgrenzung gegenüber Fällen von totaler Erweichung beider Großhirnhemisphären (Fälle von *Edinger* und *Fischer*, *A. Jakob*, *Schob* usw.) ist zu beachten, daß die Hydranencephalen meist schon in einem früheren Stadium in ihrer Vitalität nachlassen und zugrunde gehen. Diese Abgrenzung ist aber für die Fragestellung, was ein menschliches Lebewesen ohne Großhirn leisten kann, weniger wichtig, weil es sich ja auch bei diesen Fällen mit totaler Erweichung um „Kinder ohne Großhirn“ handelt.

Die Kenntnisse, die wir bisher von den Lebensäußerungen großhirnloser menschlicher Säuglinge gewonnen haben, zeigen eindringlich, daß *auch mit einem geringen Hirnrest in der ersten Lebenszeit überraschende Leistungen auf den verschiedensten Gebieten möglich sind. Über eine so große funktionelle Ausgleichsfähigkeit verfügt der erwachsene Mensch, bei dem so ausgedehnte Hirndefekte auch niemals mit dem Fortbestand des Lebens vereinbar wären, nicht mehr.* Dagegen bleiben die Hirnstammleistungen des menschlichen Neugeborenen doch hinter denen der Tiere auf allen Gebieten zurück. Aus dem Vergleich mit den tierexperimentellen Ergebnissen geht die überragende Bedeutung des Großhirns für den Menschen hervor. Auch beim Tier sind die Ausgleichsmöglichkeiten, die Erscheinungen der physiologischen Restitution, noch besser, wenn die Läsion am noch nicht voll entwickelten Nervensystem erfolgt ist, wie aus Beobachtungen von *Spatz* (1919) hervorgeht. Auf Grund vergleichender Beobachtungen nach Rückenmarkdurchschneidung bei neugeborenen und bei erwachsenen Kaninchen und auf Grund ähnlicher Feststellungen aus der Literatur (*Clementi* an der Taube, *Bickel* am Frosch) sowie auf Grund der Befunde *Langworthys* bei decerebrierten neugeborenen Kaninchen kam *Spatz* 1927 (l. c. S. 416) zu folgenden Schlüssen: „Wir sehen, daß, wenn die Läsion in einem früheren Entwicklungsstadium (jedenfalls vor Beendigung der Markreifung) eintritt, die Funktionsfähigkeit der restierenden Hirnteile eine bessere ist als wenn der gleiche Eingriff das erwachsene Tier trifft“... Bezüglich des extrapyramidal motorischen Systems wird gesagt: „Je tieferstehend eine Tierart ist, ein desto geringerer Rest des e. p. m. Systems genügt, um die Aufrechterhaltung der normalen Tonusverteilung, die normale Körperhaltung und die Fortbewegungsart noch zu ermöglichen... Auf früheren ontogenetischen Stufen verhalten sich die Apparate ähnlich wie auf niederen Stufen der Phylogenese. Die zur höchsten Entfaltung bestimmten höheren Stationen bleiben morphologisch bei der ontogenetischen Entwicklung in der Differenzierung der Nervenfasern wie der Zellen hinter der Entwicklung niederer Zentren zurück. Bei einem Wegfall höherer Abschnitte infolge gestörter Entwicklung sind die tieferen Zentren, deren Differenzierung früher abgeschlossen ist, dann auch beim Menschen in der Lage, den Defekt in einem erstaunlichen

Ausmaße auszugleichen und die Gesamtleistung, wenn auch in geringerer Vollkommenheit, zu ermöglichen. — Je höher eine Tierart in der Stammesreihe steht und je weiter das Individuum in seiner Entwicklung vorgeschritten ist, desto weniger kann auf die normale Tätigkeit der höheren Stationen verzichtet werden.“

Die Tatsache, daß eine Schädigung, die das Zentralnervensystem im unfertigen Zustand trifft, geringere Störungen nach sich zieht, als wenn das fertige Organ betroffen wird, mag auf den ersten Blick überraschen. Der Hinweis auf das bekannte analoge Verhalten niederer Stufen in der Phylogenese macht dies verständlich.

III. Pathogenese und Ätiologie.

Das Rätsel der Entstehung des eigenartigen Bildes der Hydranencephalie hat die Forscher seit der Zeit *Cruveilhiers* beschäftigt. Es ist aber bis heute nicht gelungen, die Frage der formalen und kausalen Genese restlos aufzuklären. Auch wir sind — um es gleich vorwegzunehmen — nicht imstande, eine endgültige Antwort darauf zu geben. Einige bisher strittige Fragen lassen sich aber an Hand unserer Untersuchungsergebnisse klarstellen.

Wie wir schon bei der Beschreibung der Blasenwand gezeigt haben, hat der morphologische Befund sehr auffällige und wohl charakterisierte Merkmale. Trotzdem ist die Deutung schwierig. Wir kennen bei der Hydranencephalie fast nur das Endzustandsbild; auch bei unseren beiden Fällen liegt das Resultat eines *abgelaufenen Krankheitsprozesses* vor. Man muß also versuchen, aus den mehr oder weniger spärlichen Resten den Krankheitsvorgang zu rekonstruieren. Die Geringfügigkeit dieser Residuen hängt mit den Eigentümlichkeiten im Verlauf der Resorptionsvorgänge im unreifen Organ zusammen; man darf daraus nicht schließen, daß der Prozeß, von dem sie stammen, geringfügig war. *Die Größe des Defektes bei der Hydranencephalie zwingt uns vielmehr zur Annahme, daß hier ein ganz schwerer und ungewöhnlich ausgedehnter Einschmelzungsvorgang vorgelegen haben muß.*

Die meisten Hydranencephalen sind tot geboren oder so kurze Zeit nach der Geburt zugrunde gegangen, daß von vornherein nur die Embryonalzeit als *teratogenetische Terminationsperiode* in Frage kommt. Die Struktur der erhaltenen Hirnreste und das Fehlen von groben Mißbildungen am Schädel und an anderen Körperorganen, wie man sie bei sehr früh einwirkenden exogenen Schäden findet, lassen darauf schließen, daß der zur Hydranencephalie führende Krankheitsprozeß zu einem Zeitpunkt begonnen hat, zu dem Gehirn und Schädel bereits fertig ausgebildet waren, also nicht vor dem 6. Embryonalmonat. In einigen Fällen muß man allerdings einen früheren teratogenetischen Terminationspunkt annehmen, sei es, daß wie im Falle von *Seitz* die Anamnese einen entsprechenden Hinweis gibt (Trauma der Mutter im 4. Schwanger-

schaftsmonat) sei es daß eine gleichzeitige Hypoplasie der Nebennieren anzeigt, daß der Prozeß schon in einem früheren Entwicklungsstadium eingesetzt hat (*Ilberg*). Dagegen kann man *Ilberg* nicht beipflichten, wenn er den Schluß zieht, daß die Hydranencephalie eine Folge der Nebennierenaplasie sei. Wir verweisen hier insbesondere auf die Untersuchungen *Stockards*, der die Gründe für das nicht seltene Zusammentreffen von pränatalem Hirnschaden und Nebennierenaplasie dargelegt hat. Die Behauptung von *Zappert* und *Hitschmann*, daß bei Fällen mit fehlenden Stammganglien der Prozeß schon zu einer Zeit begonnen haben müßte, in der die Stammganglien noch gar nicht entwickelt gewesen seien, ist ebenfalls nicht haltbar; denn die Stammganglien können ebenso wie das übrige Großhirn dem Zerstörungsprozeß zum Opfer gefallen sein, ohne daß eine Narbenbildung erfolgt ist. In einigen Fällen mit längerer Lebensdauer hat man die Hydranencephalie auf ein Geburtstrauma zurückgeführt und damit den Geburtstermin als teratogenetischen Punkt festgesetzt. Verschiedene Gründe sprechen aber dagegen. Zunächst einmal müßte man, wenn es sich um die Folge eines schweren Geburtstraumas handelt, unmittelbar nach der Geburt akute Störungen erwarten, die dem postoperativen Schock nach Durchschneidungsversuchen im Tierexperiment entsprechen würden. Dies ist aber, wie wir gezeigt haben, nicht der Fall. Wenn bekanntlich auch nach sog. unkomplizierten Geburten und nach Kaiserschnittentbindungen (*Brander*) Hirnverletzungen vorkommen können, so fällt weiterhin doch auf, daß in keinem Falle von Hydranencephalie über ernstliche Geburtskomplikationen berichtet wird und daß die Hydranencephalie in der Literatur über geburtstraumatische Hirnschäden nicht vorkommt. Man wird das Geburtstrauma als Ursache der Hydranencephalie nicht in allen Fällen mit Sicherheit ausschließen können; in keinem Falle aber läßt sich ein solcher Zusammenhang beweisen oder auch nur wahrscheinlich machen. Die postnatale Entstehung der Hydranencephalie ist nach den bisher vorliegenden Erfahrungen ganz abzulehnen, da sich in keinem Falle ein Anhaltspunkt für einen post partum einwirkenden schweren Schaden und für ein anschließend beginnendes schweres Krankheitsbild, wie man es im Verlaufe eines derartig massiven Einschmelzungsvorganges erwarten müßte, hat auffinden lassen. Übrigens ist auch die außerordentliche Ausdehnung der Defekte ein Grund für die Annahme der intrauterinen Entstehung, denn nach allen Erfahrungen kann eine so schwere Hirnschädigung nur unter den günstigen Bedingungen des intrauterinen Daseins überlebt werden.

Der Einwand, daß der Hydranencephalie eine *Aplasie des Großhirns* zugrunde liegen könnte, ist leicht zu widerlegen. Bei der Porencephalie spielte früher einmal der Kampf *v. Kahldens* gegen die *Kundratsche* „Störungstheorie“ eine große Rolle. Inzwischen aber hat die weitere Forschung die Unhaltbarkeit der Ansichten *v. Kahldens* erwiesen und

Kundrats Meinung von der peristatischen Entstehung porencephaler Höhlenbildungen bestätigt. Eine primäre Entwicklungsstörung des Großhirns kann bei der Hydranencephalie schon deshalb nicht vorliegen, weil der Schädel in keinem Falle schwere Mißbildungen aufweist, wie man sie nach den Untersuchungen von *Fick*, *Landau*, *v. Gudden* u. a. bei Ausbleiben des Hirnwachstums erwarten müßte. Ausschlaggebend aber bleibt die Tatsache, daß in allen histologisch untersuchten Fällen oft zwar nur geringe, aber immer eindeutige Residuen eines Zerstörungsprozesses nachweisbar waren und daß man an der Innenseite der Blasenwand Reste der Großhirnrinde findet, wie man sie auch sonst im Endzustand nach Einschmelzungsvorgängen antrifft.

Obgleich *Heschl* bereits im Jahre 1868 bewiesen hat, daß die *Hydranencephalie* und die *Hydrocephalie* zwei ganz verschiedene Krankheitsbilder sind, ist die Hydranencephalie, wie eingangs erwähnt, mehrfach mit einem Hydrocephalus verwechselt oder ursächlich auf einen Hydrocephalus zurückgeführt worden (2 Fälle von *Henoch*, *Zappert* und *Hitschmann*, *Durante*, *Schwartz*, *Elo* und *Otila*). *Spielmeyer* unterschied rein theoretisch eine hydrocephalische und eine porencephalische Form der Hydranencephalie und meinte, daß man im Endzustand nicht immer werde unterscheiden können, ob das Extrem eines Hydrocephalus oder einer Porencephalie vorliege. Der Theorie von der hydrocephalischen Genese der Hydranencephalie widersprechen aber die morphologischen Befunde. Schon *Heschl* hat mit Recht betont, daß das häufig sehr ungleichmäßige Befallensein der verschiedenen Großhirnteile bei der Hydranencephalie, nämlich die oft noch erhaltenen massiven basalen Windungsreste bei vollständiger Zerstörung der Konvexität, nicht durch einfache Liquordruckwirkung erklärt werden könnte. Wenn es möglich wäre, daß sich eine Hydranencephalie aus einem Hydrocephalus entwickelt, müßte man überdies erwarten, daß man bei einwandfreiem schwerem Hydrocephalus auch einmal Anfänge des hypothetischen, zur Hydranencephalie führenden Zerstörungsprozesses zu Gesicht bekommen würde. Dies ist aber nicht der Fall, wie wir bei der Untersuchung besonders schwerer Fälle von Hydrocephalie zeigen konnten. Auch von anderer Seite sind derartige Feststellungen nicht gemacht worden. Eine andere Frage ist es, ob sich bei der Hydranencephalie sekundär ein Hydrocephalus internus oder richtiger eine intrakranielle Liquorstauung entwickeln kann. Dies ist mehrfach beobachtet worden. Während die Hydranencephalen bei der Geburt meist normale oder noch unter der Norm liegende Schädelmaße haben, tritt bei längerer Lebensdauer regelmäßig eine Schädelvergrößerung auf. Besonders ausgeprägt war die Schädelvergrößerung in unserem zweiten Falle, in dem wir Entstehung und Ursache der großen intrakraniellen Liquoransammlung klarstellen konnten. Die Ursache war ein entzündlicher Verschuß des Foramen Monroi bei erhaltenem Plexus chorioideus der Seitenventrikel. Für die

Beurteilung der Pathogenese ist die Untersuchung der erhalten gebliebenen Occipitalpole von Wichtigkeit. Denn die Hinterhörner sind, wie man auf Abb. 4 sieht, gar nicht ausgeweitet, sondern im Gegenteil durch ependymitische Auflagerungen spaltförmig verengt. Hier kann also primär gar keine allgemeine Ventrikelausweitung bestanden haben. Der morphologische Befund ist nur so zu deuten, daß die Liquorstauung

erst später zustande gekommen ist und nachträglich zur Auswulzung der durch den Zerstörungsprozeß freigelegten basalen Ventrikelabschnitte geführt hat. In diesem Falle läßt sich also einwandfrei nachweisen, daß die Liquorstauung nicht die Ursache der Hydranencephalie, sondern eine sekundäre und erst im späteren Verlaufe des Krankheitsprozesses auftretende Komplikation ist. Wie wir noch zeigen werden, ist in diesem Fall am ehesten die Kombination einer traumatischen Einwirkung mit einer sekundären Infektion anzunehmen. In den meisten anderen Fällen von Hydranencephalie ist die Ursache der zur Schädelvergrößerung führenden Liquor-



Abb. 4. Schnitt durch den rechten Occipitallappen. Schnitt 18. Nissl-Färbung. 3fache Vergr. Spaltförmige Verengung des Hinterhorns durch ependymitische Auflagerungen (Fall 2).

ansammlung nicht festgestellt worden. Nur *Elo* und *Otila* haben sich bei ihren beiden Beobachtungen, über die bereits auf S. 11 der I. Mitteilung berichtet wurde, sehr um die Klärung der Pathogenese bemüht, sind aber nach unserer Meinung zu falschen Schlüssen gekommen.

In beiden Fällen bestand ein Aquäduktverschluß, der nach Ansicht der Autoren ebenso wie die Verwachsung beider Thalami in der Mittellinie eine dysraphische Entwicklungsstörung darstellte. Es wurde angenommen, daß das bereits intrauterin hydrocephalisch mißbildete Hirn eine Neigung zu encephalitischen Prozessen zeigte. Die Zerstörung des Großhirns wurde teils auf die Druckatrophie durch den Hydrocephalus, teils auf Zirkulationsstörungen infolge des entzündlichen Prozesses zurückgeführt. Das Fehlen der Plexus chor. im ersten Falle, in dem eine nur unwesentliche Vergrößerung des Schädels bestand, wurde durch eine Thrombose der Plexus chor. erklärt. Abgesehen davon, daß dieser komplizierte Deutungsversuch ganz hypothetisch ist, handelt es sich nach der anatomischen Beschreibung

gar nicht, wie von den Autoren fälschlich angenommen worden ist, um einen Hydrocephalus internus. Insbesondere entspricht der histologische Aufbau der Blasenwand und auch des Resthirns völlig dem Bilde der Hydranencephalie, bei der auch die Plexus häufig atrophisch sind oder ganz fehlen, während dies beim Hydrocephalus internus nur ganz vereinzelt vorkommt (*Hassin*). Auch die Annahme, daß der Aquäduktverschluß auf einer primären „dysraphischen“ Entwicklungsstörung beruht, halten wir bei der ganzen Sachlage für recht zweifelhaft. Denn es gibt auch, wie etwa unser zweiter Fall zeigt, bei schweren cerebralen Zerstörungsprozessen sekundäre, also peristatisch bedingte Entwicklungsstörungen in tiefer gelegenen Hirnteilen. Da in beiden Fällen von *Elo* und *Otila* mehr oder weniger ausgeprägte Entzündungsresiduen nachweisbar waren, erscheint es naheliegend, daß auch hier die subependymäre Gliose in der Umgebung des Aquäduktes ebenso wie die Ependymitis entzündlicher Natur waren.

Zappert und *Hitschmann* sprachen statt von Hydranencephalie fälschlicherweise von „Hydromikrocephalus“¹. Wir haben den Verdacht, daß sich vielleicht auch sonst in der Literatur unter dieser Bezeichnung Fälle von Hydranencephalie verbergen. Die Annahme einer Mikrocephalie oder auch einer Normocephalie bei intrakranieller Druckerhöhung und offenen Schädelnähten hat auch schon wiederholt Schwierigkeiten bereitet. Anders ist es natürlich, wenn die Nähte frühzeitig verknöchert sind.

Wie schon *Heschl* gezeigt hat, bestehen engere pathogenetische Beziehungen zwischen der Hydranencephalie und der Porencephalie, von der sich jene aber durch die noch radikalere Zerstörung unterscheidet. Bei der Porencephalie und anderen Endzuständen grober Zerstörungsprozesse, die sich im Hirnparenchym abspielen, bleibt nämlich der Seitenventrikel erhalten und wird durch eine mehr oder weniger dicke Schicht oft schwer veränderten Gewebes von den Resten der Rindenoberfläche geschieden. Die Fälle von „totaler Erweichung beider Großhirnhemisphären“, wie sie *Hedinger* und *Meier*, *Edinger* und *Fischer*, *Jakob*, *Schwartz*, *Schob*, *Brocher* und neuerdings auch *Hallervorden* mitgeteilt haben, nehmen hinsichtlich der Ausdehnung des Defektes eine Zwischenstellung zwischen der Porencephalie im engeren Sinne und der Hydranencephalie ein. Hier sind noch die Seitenventrikel und ein feines, mit Flüssigkeit oder Fettkörnchenzellen gefülltes Maschenwerk zwischen Ventrikelwandungen und Oberfläche vorhanden. Ob es sich, wie *Schob* meint, in diesen Fällen um Vorstadien der als Rindenblasenporencephalie (Hydranencephalie) bezeichneten Höhlen handelt, muß dahingestellt bleiben. Klinisch ist bemerkenswert, daß diese großhirnlosen Wesen im Durchschnitt ein höheres Lebensalter erreichen als die Hydranencephalen, daß die Symptome zum Teil erst später einsetzen und daß ursächlich in mehreren Fällen Geburtstraumen oder sogar nach der Geburt einwirkende exogene Schäden in Frage kommen, während bei der Hydranencephalie die pränatale Entstehung des Krankheitsprozesses fast durchweg erwiesen ist. Man kann vermuten, daß bei

¹ Es hat den Anschein, als ob *Zappert* und *Hitschmann* die Fälle von *Cruveilhier* nur zum Teil und die grundlegenden Ausführungen *Heschls* gar nicht bekannt waren. Dasselbe gilt für die Arbeit von *Elo* und *Otila*, in der weder *Cruveilhier* noch *Heschl* oder *Spielmeier* zitiert sind.

den besonders früh einsetzenden Prozessen die für das unreife Nervengewebe charakteristische Reaktionsweise besonders ausgeprägt ist und daß bei diesen der Endzustand des doppelseitigen Blasenhirns erreicht wird, während bei späterem Krankheitsbeginn eine so vollkommene Einschmelzung der Hemisphären nicht mehr möglich, weil mit dem Leben nicht vereinbar, ist.

Die Ätiologie der Hydranencephalie scheint keine einheitliche zu sein. Als zweifellose Residuen eines abgelaufenen Krankheitsprozesses fanden sich bei unseren beiden Fällen ebenso wie bei einem großen Teil der anderen recht erhebliche Mengen von Hämosiderin, die auf eine *Blutung* hinweisen. Das Hämosiderin verrät sich schon makroskopisch durch die rostbraune Verfärbung, die in unseren Fällen an der Blasenwand, stellenweise auch an der Galea, an der Innenseite der Dura und besonders auch am Plexus chorioideus sehr auffällig war. Eine solche intensive Hämosiderinspeicherung ist unseres Wissens bisher nur nach Massenblutungen mit Ventrikeleinbruch (z. B. bei Hypertonie) und sodann nach groben, tiefreichenden Verletzungen beobachtet worden. Hämosiderin kann natürlich auch als Residuum einer blutigen Erweichung nach Kreislaufstörungen (hämorrhagischer Infarkt oder auch nach venöser Thrombose) vorkommen; aber bei dieser Annahme wären die Blutreste an der Galea, an der Dura und im Plexus schwer zu erklären.

In diesen Fällen von Hydranencephalie ist unseres Erachtens die *traumatische Ätiologie*, die bei der besonders schönen Beobachtung von Seitz auch durch anamnestiche Daten gestützt wird, am wahrscheinlichsten. In diesem Falle, in dem nur Blutungsresiduen, aber keine Entzündungserscheinungen und keine sonstigen Veränderungen vorhanden waren, muß man wohl annehmen, daß die Frucht durch den nachgewiesenen Sturz der Mutter ein *stumpfes Schädeltrauma* erlitten hat. Von Unfällen der Mutter während der Gravidität ist auch in einigen anderen Fällen die Rede, ohne daß sich aber ein so eindeutiger ursächlicher Zusammenhang ergibt wie im Falle von Seitz. Geburtstraumatische Hirnverletzungen als Ursache der Hydranencephalie kommen, wie oben erwähnt, gar nicht oder nur ganz selten vor. Es ist aber denkbar, daß die frischen Blutungen, die man gelegentlich neben den Resten alter Blutungen bei der Hydranencephalie findet, mit dem Geburtsvorgang zusammenhängen. Unter den im allgemeinen wenig ergiebigen anamnestiche Angaben erscheint uns ein Punkt bemerkenswert, nämlich die *auffallende Häufigkeit von unehelichen oder Findelkindern unter den Hydranencephalen*. Wir haben deshalb an ursächliche Faktoren, die mit der unehelichen Gravidität zusammenhängen, vor allen Dingen an die größere Häufigkeit von Abtreibungsversuchen bei der oft unerwünschten unehelichen Schwangerschaft, gedacht. Die Annahme, daß die Hydranencephalie mitunter die Folge eines mißglückten Abtreibungsversuches sein könnte, ließe sich z. B. mit dem anatomischen

Befunde unseres zweiten Falles gut in Einklang bringen. Denn wir finden *sowohl Residuen einer großen Blutung als auch einer Infektion*, die von den Seitenventrikeln ihren Ausgang genommen haben muß. Man könnte also an eine *offene Gehirnverletzung mit sekundärer Infektion* durch Einführung eines unsauberen Instrumentes durch die Fontanelle denken.

Nun gibt es aber auch Fälle, bei denen keine Blutungsspuren nachweisbar sind. Bei diesen ist die Annahme einer *ausgedehnten Kreislaufstörung* am meisten plausibel. Bei der Hydranencephalie sind auch mehrfach Gefäßveränderungen festgestellt worden.

In unserem ersten Falle fanden sich im Subarachnoidealraum hin und wieder obliterierte kleine Gefäße, im zweiten Falle bestanden an manchen Stellen Gefäßwandinfiltrationen. Auch im Falle von *Kluge* und in einigen anderen Fällen wurden sowohl in den Hirnhäuten als auch in der Hirnsubstanz Veränderungen der kleinen Gefäße beobachtet: Endothel- und Perithelwucherungen, Infiltration der Gefäßwand, ferner auch atretische Capillaren. *Kluge* dachte deshalb an einen Zerstörungsprozeß, dessen Ausgangsstelle die Gefäßveränderungen seien. Da sich auch im übrigen Körper schwere Blutungen fanden, vermutete er eine Noxe, die insbesondere die kleinen Gefäße geschädigt habe. Wenn die Gefäßveränderungen, wie in unseren Fällen, geringfügig sind, so ist es naheliegend, daß es sich nur um sekundäre Veränderungen infolge der reparativen oder entzündlichen Vorgänge in der Umgebung des Defektes handelt. Im Falle von *Spielmeyer* fiel im Resthirn die Dünnwandigkeit der Gefäße und ihre Tendenz, zu kavernenösen Hohlräumen zusammenzufließen, auf. Als Ursache der Hydranencephalie nahm *Spielmeyer* einen hämorrhagischen Zerstörungsprozeß an, der teils durch direkte Zertrümmerung, teils durch eine aus der Zirkulationsstörung resultierende Nekrose den großen Substanzverlust bewirkt habe.

Kreislaufstörungen sind in neuester Zeit, insbesondere durch *Hallervorden*¹, als Ursache vieler porencephalischer Veränderungen und verwandter ausgedehnter Herdbildungen in Kinderhirnen in den Vordergrund gerückt worden. Er hob die Bedeutung des histologischen Komplexes der serösen Durchtränkung des Hirngewebes infolge veränderter Durchlässigkeit der Endothelschranke bei Kreislaufstörungen, wie sie bei entzündlichen und toxischen Prozessen niemals vermißt werden, hervor. An zahlreichen Beispielen zeigte er, daß sich aus dem Ödem alle Übergänge von der einfachen reversiblen Parenchymschädigung bis zur ausgedehnten Einschmelzung ganzer Hemisphären entwickeln können. Diese Veränderungen unterscheiden sich allerdings trotz ihrer großen Ausdehnung vom Bilde der Hydranencephalie, wie schon erwähnt, dadurch, daß die Seitenventrikel und eine Gewebsschicht zwischen den Ventrikeln und den Resten der Rinde erhalten bleiben. Bei der Hydranencephalie ist noch ein Merkmal hervorzuheben, das bei der Mehrzahl der Fälle mit einer gewissen Einförmigkeit (im Gegensatz zu der Mannigfaltigkeit der porencephalischen Defekte) immer wieder hervortritt: man sieht am Grunde der großen, durch die Falx in der Mitte eingekerbten Doppelblase die mehr oder weniger deformierten Stammganglien, die

¹ Herrn Prof. *Hallervorden*, der uns seine reichhaltige Sammlung zur Verfügung stellte, sagen wir für seine Unterstützung unseren besten Dank.

Wülste des Plexus chorioideus der Seitenventrikel, sowie basale Reste des Occipital- und des hinteren Temporallappens, meist einschließlich des Ammonshorngebietes. Die unter dem Tentorium gelegenen tieferen Abschnitte des Hirnstammes und das Kleinhirn sind meist bis auf sekundäre Veränderungen intakt. Nur in einigen wenigen Fällen, wie in unserem Fall 1, sowie bei den Fällen von *Zappert* und *Hitschmann* und bei einem Falle von *Spielmeyer* fehlt das ganze Großhirn und bei den Fällen von *Andral* und *Schaeffer* fehlt sogar das Kleinhirn; der ausgedehnteste Defekt fand sich bei einem von *Cruveilhier* beschriebenen totgeborenen Kinde, dessen Zentralnervensystem nur noch aus Medulla oblongata und Rückenmark bestand. In der Regel aber bietet sich das zuerst beschriebene Bild. Diese eigenartige Ausbreitung des Defektes läßt an eine bestimmte arterielle Kreislaufstörung als Ursache denken. *Die fehlenden Großhirnteile entsprechen nämlich weitgehend den Versorgungsgebieten der beiden inneren Carotiden* (Arteria cerebri anterior und media); das Versorgungsgebiet der Arteriae vertebrales, zu dem auch das von der Arteria cerebri posterior ernährte Gebiet des Occipitallappens und des basalen hinteren Temporallappens gehört, bleibt dagegen erhalten. Die sowohl vom Carotisgebiet als auch vom Vertebralisgebiet gespeisten Stammganglien wechseln in ihrem Erhaltungszustand. Allerdings sind anatomische Veränderungen an den inneren Carotiden nur in sehr wenigen Fällen nachgewiesen worden. Hierher gehören insbesondere die Beobachtungen von *Zappert* und *Hitschmann* und von *Környey*, die eine Atrophie bzw. eine vollkommene Aplasie der Carotis interna beiderseits festgestellt haben¹. Man muß aber auch immer im Auge behalten, daß es sog. funktionelle Gefäßstörungen, d. h. Kreislaufstörungen ohne anatomischen Befund an den Gefäßen gibt, welche zur vorübergehenden Anoxämie und damit zum Absterben des sehr stark sauerstoffbedürftigen Gehirngewebes führen können. Ein solches Beispiel ist der Zustand bei Strangulation der Carotiden nach Erhängung oder Erdrosselung. *Eine Strangulation der Carotiden könnte auch intrauterin durch Amnionstränge oder durch Nabelschnurumschlingung zustande kommen.* Durch die freundliche Vermittlung von Prof. Mayer-Tübingen und Prof. Gruber-Göttingen erhielten wir Präparate von einer lebend geborenen *menschlichen Mißbildung ohne Kopf*², bei der offenbar eine Dekapitation durch Strangulation vorausgegangen war. Dies wäre dann gewissermaßen der höchste Grad eines Vorganges, der bei einem geringeren Grade oder bei kürzerer Dauer der Drosselung vielleicht nur zum Absterben der von den Carotiden versorgten Großhirnanteile führt. Die genannte Beobachtung der kopflosen Mißbildung, die erst mit dem Sistieren des Placentarkreislaufes nach der Geburt sich zu bewegen aufhörte, ist auch

¹ Die Atrophie könnte auch sekundär zu erklären sein.

² Auf die bevorstehende Publikation von Dr. med. habil. *Klöppner* (Tübingen) wird verwiesen.

ein besonders drastisches Beispiel dafür, welch enorme Defekte unter den intrauterinen Daseinsbedingungen mit dem Fortbestand des Lebens vereinbar sind.

H. Becker hat die Wirkung der Ausschaltung der Carotiden kürzlich im Tierversuch geprüft und dabei in Bestätigung früherer Beobachtungen festgestellt, daß bei Hunden die Ausschaltung beider Carotiden (ja zusätzlich sogar beider Vertebralarterien), wenn die Tiere den Eingriff überleben, infolge des ausgezeichneten Kollateralkreislaufes keine Hirnveränderungen verursacht. Dagegen erhielt er in noch nicht veröffentlichten Versuchen an neugeborenen Hunden, auf die wir schon S. 47 der I. Mitteilung hingewiesen haben, durch Verstopfung der von der Carotis ausgehenden Hirngefäße mittels Paraffininjektion ein sehr eigenartiges Bild, das man tatsächlich nur mit der Hydranencephalie vergleichen kann¹. Die ganze Hemisphäre auf Seite der Injektion war bis auf die von den Arteriae vertebrales aus ernährten Anteile in eine dünnwandige Blase umgewandelt, die klaren Liquor enthielt. Die Seitenventrikel waren zerstört, von der Rinde fanden sich nur an der Innenwand der Blase schmale Gliastränge, die wir oben beschrieben haben und die den Strängen bei unseren Fällen von Hydranencephalie durchaus entsprechen. Es bestand nur ein Unterschied gegenüber den meisten Fällen von Hydranencephalie, nämlich das Fehlen von Hämosiderin. Doch gibt es, wie gesagt, auch Blasengehirne ohne Blutungsreste, und gerade für diese kommt die vasale Ätiologie in Frage. Auf jeden Fall werfen diese Versuche von *H. Becker* ein neues Licht auf das dunkle Gebiet der Pathogenese der Hydranencephalie, indem es hier offenbar zum ersten Male geglückt ist, ein entsprechendes Bild experimentell hervorzurufen.

Endlich sind bei der Erörterung der Pathogenese und der Ätiologie der Hydranencephalie immer wieder auch *Entzündungsprozesse*, Encephalitiden oder Meningitiden, syphilitischer oder anderer Ursache, angeschuldigt worden, da sich in mehreren Fällen entzündliche Residuen gefunden haben. Bei unserem zweiten und bei *Ilbergs* Fall spielte Lues eine Rolle, ohne daß sich allerdings charakteristische Veränderungen, wie sie insbesondere *Ranke* bei konnataler Lues beschrieben hat, feststellen ließen. Daß eine Encephalitis oder eine Meningoencephalitis unmittelbar zum völligen Verlust fast des ganzen Großhirns führen kann, halten wir für äußerst unwahrscheinlich. Große Einschmelzungen sind nur denkbar auf dem Wege von Veränderungen der in den weichen Häuten gelegenen Gefäße bei der Meningitis. Eine Meningitis kann zweifellos auf dem Wege von Gefäßveränderungen zu sehr ausgedehnten Hirnzerstörungen führen; doch handelt es sich nach den vorliegenden Erfahrungen immer wieder um solche Fälle, bei denen die Ventrikel und eine Gewebsschicht zwischen Ventrikel und Rindenresten erhalten bleiben.

¹ Herrn Dr. *H. Becker* sagen wir für seine freundliche Unterstützung und für die Überlassung von Präparaten unseren besten Dank.

Bei vielen Fällen von Hydranencephalie, so auch bei unserem zweiten Falle, sind die Entzündungserscheinungen wohl nur als sekundär aufzufassen.

Man sieht also, daß nicht nur einer, sondern offenbar verschiedene ätiologische Faktoren zu dem merkwürdigen Endzustandsbild der Hydranencephalie führen können. Die wichtigste Rolle dürfte nach unserer Meinung dem Trauma zufallen. Man könnte dagegen einwenden, daß die traumatischen Hirnveränderungen beim Erwachsenen anders aussehen. Hier ist aber wieder die besondere Reaktionsweise des unreifen Nervensystems mit der raschen Resorption und der glatten Ausheilung zu bedenken. Außerdem darf nicht vergessen werden, daß eine so ausgedehnte Hirnzerstörung, wie sie bei der Hydranencephalie vorliegt, beim Erwachsenen mit dem Leben gar nicht vereinbar wäre.

Zusammenfassung.

1. Die Hydranencephalie (*Cruveilhier*) ist eine besondere Form der Großhirnlosigkeit, die im Gegensatz zum Krötenkopf durch das Fehlen von Schädeldefekten und durch den Ersatz des Großhirns durch eine dünnwandige mit Liquor gefüllte Blase gekennzeichnet ist.

2. Zwei eigene Fälle von Hydranencephalie werden klinisch und anatomisch beschrieben. Bei dem ersten Kind, das nur 9 Wochen lebte, fehlte das gesamte Großhirn bis auf das in seinem vordersten Teil auch geschädigte Mittelhirn. Das zweite, fast 1 Jahr alt gewordene Kind besaß noch Teile der Großhirnstammganglien, basale Schläfenlappenreste sowie den Hinterhauptslappen (rechts vollständig, links teilweise); Zwischenhirn und Mittelhirn waren nahezu intakt.

3. Entsprechend den beiden eigenen Beobachtungen kann man die Gesamtheit der Hydranencephaliefälle in zwei Gruppen einteilen: 1. Gruppe mit mehr oder weniger vollständigem Großhirnmangel oder sogar noch weiter reichenden Defekten und 2. Gruppe mit Erhaltenbleiben der Großhirnstammganglien und Resten der basalen Rinde. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nach der Ausdehnung des Resthirns, nach der Lebensdauer und nach den klinischen Symptomen.

4. Die Blasenwand, die überall der Dura, der Falx und dem Tentorium cerebelli anliegt und an deren Innenseite ein weißliches Trabekelwerk erkennbar war, erwies sich in beiden Fällen als gleichartig gebaut. Sie bestand aus den weichen Häuten mit den im wesentlichen unveränderten Gefäßästen und darunter aus einem verschieden breiten Saum glösen Gewebes („Gliasaum“), Resten der ersten Rindenschicht entsprechend. An manchen Stellen lagen völlig abgeschnürte Gliazellinseln im Subarachnoidealraum (Abb. 9a—e).

5. In den harten und weichen Hirnhäuten, im Gliaaum und in den Plexus fand sich in beiden Fällen reichlich Hämosiderin, das schon makroskopisch an der rostbraunen Verfärbung zu erkennen war. Es ist als Rest eines mit Blutung verbundenen Zerstörungsprozesses anzusehen.

6. Die Gliasäume lassen an der Innenseite, im Gegensatz zu den Restsäumen an der Begrenzung von Einschmelzungsherden beim Erwachsenen, eine bindegewebige Auskleidung vermissen; ebenso fehlen Vernarbungserscheinungen und fast völlig Fettkörnchenzellen. Wie beim Zustandekommen der Gliasäume in den Experimenten von *Spatz* an neugeborenen Tieren ist eine *besondere, durch schnelle Resorption und glatte Ausheilung ausgezeichnete Reaktion des unreifen Nervengewebes* bei einem alle Gewebsbestandteile betreffenden Zerstörungsvorgang anzunehmen.

7. Beim Resthirn des ersten Falles fehlte entsprechend dem Verlust des Globus pallidus die Substantia nigra völlig. Der Nucleus ruber war auf der rechten Seite erheblich geschädigt, dementsprechend die zentrale Haubenbahn dieser Seite verschmälert. In der unteren Olive und im Nucleus dentatus sowie in geringem Maße in den Brückenfußganglien, waren sekundäre Entwicklungsstörungen nachweisbar. Bei dem zweiten Falle lagen schwere sekundäre Entwicklungsstörungen im Striatum sowie leichtere im Pallidum der einen Seite (Achsendrehung) vor; die Substantia nigra war hier vorhanden.

8. Das erste Kind hatte einen normalen Schädelumfang, das zweite eine mächtige Schädelvergrößerung, die durch intrakranielle Liquorstauung infolge Verlegung der Foramina Monroi bei erhaltenen Plexus der Seitenventrikel sekundär zustande gekommen war. Eine sekundäre Schädelvergrößerung wird bei der zweiten Gruppe regelmäßig beobachtet, während bei der ersten Gruppe (kurze Lebensdauer) der Schädel meist normal oder sogar verkleinert ist.

9. Die Hydranencephalie wird immer noch häufig mit der Hydrocephalie verwechselt oder mit ihr in ursächliche Beziehung gebracht. *Es wird nachgewiesen, daß die Blasenwand nicht Endstadium eines Hydrocephalus im Sinne einer extremen Ventrikelausweitung sein kann. Hydranencephalie und Hydrocephalie sind morphologisch und pathogenetisch grundsätzlich verschieden.*

10. Von der Porencephalie und verwandten Endzuständen nach Zerstörungsprozessen des kindlichen Gehirns unterscheidet sich die Hydranencephalie durch das völlige Fehlen der Ventrikelwandungen im Bereich der Blase sowie einer Gewebsschicht zwischen Ventrikel und Rindenresten. Übergänge zwischen Porencephalie und Hydranencephalie kommen vor.

11. Die intrauterine Entstehung der Hydranencephalie ist bei den meisten Fällen nachgewiesen, bei den übrigen ist sie wahrscheinlich. Als Entstehungszeit kommt für die überwiegende Mehrzahl der Fälle die zweite Hälfte der Embryonalzeit in Betracht.

12. Ursächlich kommen an erster Stelle traumatische Einwirkungen, weiterhin auch verschiedenartige Kreislaufstörungen in Frage. Die letztere Annahme wird gestützt durch Tierexperimente von *H. Becker*, der durch Ausschaltung der von der Carotis interna ausgehenden Gefäßäste bei jungen Hunden Blasenhirnbildung hervorgerufen hat.

13. Das auffälligste klinische Symptom war im ersten Falle eine eigenartige schwere Störung der Temperaturregulation (Abb. 2). Auch bei

den anderen Fällen der ersten Gruppe ist das klinische Bild vorwiegend durch mehr oder weniger ausgeprägte vegetative Regulationsstörungen und durch eine kurze Lebensdauer gekennzeichnet.

14. Bei der zweiten Gruppe beträgt die Lebensdauer im Durchschnitt mehrere Monate bis zu 1 Jahr. Diese Kinder werden anfangs meist für normale Säuglinge gehalten und fallen erst später durch das Fehlen aller seelischen Regungen und durch Störungen des Muskeltonus und der Motilität auf.

15. Die große Ausdehnung des Gehirndefektes bei der Hydranencephalie, die beim Erwachsenen nicht mit dem Leben vereinbar wäre, wird klinisch stets unterschätzt und daher die Diagnose nicht gestellt. *Die Tatsache, daß ein so geringer Hirnrest so überraschend vielseitige Leistungen ermöglicht, weist auf eine große funktionelle Ausgleichsfähigkeit des unreifen Zentralnervensystems hin.*

Schrifttum.

- Andral: Vorlesungen über die Krankheiten der Nervenherde. Paris 1836. Deutsch bearb. von J. Fr. J. Behrend. Leipzig 1838. — Babrák: Pflügers Arch. 89 (1902). — Ballantyne, J. W.: Manual of antenat. Pathology. The Embryo, p. 361. 1904. — Bazett, J. C. and W. G. Penfield: Brain 45, 185 (1922). — Becker, H.: Z. Neur. 167, 546 (1939). — Berger, H.: Arch. f. Psychiatr. 98, 231 (1932). — Breschet: Arch. gén. Méd. 2, 457 (1823). — Brocher, J. E.: Z. Neur. 142, 107 (1932). — Brouwer, B.: J. Psychol. u. Neur. 20, 173 (1913). — Z. Neur. 32, 164 (1916). — Bustamente, M.: Arch. f. Psychiatr. 115, 419 (1942). — Catel u. H. Krauspe: Jb. Kinderheilk. 129, 2 (1930). — Creutzfeldt, H. G. u. A. Peiper: Mschr. Kinderheilk. 52, 24 (1932). — de Crinis: Jen. Z. Med. u. Naturwiss. 76, 322 (1943). — Cruveilhier, T.: Anatomie pathologique 1829—1835, Tome 1, Livr. XV, Pl. 4; Tome 2, Livr. 39, Pl. 4. — Dahlmann, A.: Z. Neur. 3, 22 (1910). — Dresel u. Rothmann: Z. Neur. 94, 781 (1925). — Durante, G.: Bull. Soc. Anthropol. Paris 75, 182 (1900). — Eckstein, A.: Krankheiten des Neugeborenen. In Lehrbuch der Kinderheilkunde, herausgeg. von Degkwitz und Eckstein. Berlin 1933. — Eckstein, A. u. H. Schleussing: Z. Kinderheilk. 54, 65 (1933). — Edinger, L. u. B. Fischer: Pflügers Arch. 152, 535 (1913). — Eichmeyer: Diss. Leipzig 1902. — Elo, O.: Acta Soc. Medic. fenn. „Duodecim“, Ser. B, Tom. 26, Fasc. 2 (1939). — Elo, O. u. Otila: Acta paediatr. (Stockh.) 23, 503 (1939). — Feuchtinger, O.: Wien. Arch. inn. Med. 36, 248 (1942). — Foerster, O.: Z. Neur. 73, 1 (1921). — Dtsch. Z. Nervenheilk. 94, 15 (1926). — Foerster, O., O. Gagel u. Mahoney: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1937, 165. — Foerster, O. u. W. Penfield: Z. Neur. 125, 475 (1930). — Freud, S.: Die infantile Cerebrallähmung. Wien 1897. — Gagel, O.: Symptomatologie der Erkrankungen des Hypothalamus. Handbuch der Neurologie, Bd. 5, S. 482. 1936. — Gamber, E.: Z. Neur. 102, 154; 104, 49 (1926). — Ghizzetti, C.: Pathologica (Genova) 23, 575 (1931). Ref. Zbl. Neur. 62, 568. — Glatzel, H.: Z. Neur. 111, 529 (1927). — Glaubach, S. u. E. P. Pick: Arch. f. exper. Path. 173, 571 (1933). — Goltz, Fr.: Pflügers Arch. 51, 570 (1892). — Grawitz: Dtsch. med. Wschr. 1891 I, 146. — Gysi, W.: Schweiz. Arch. Neur. 38, 69 (1936). — Haenel, H.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 21, 28 (1902). — Hallervorden, J.: Z. Neur. 167, 527 (1939). — Psychiatr.-neur. Wschr. 41, 1 (1939). — Hasenjäger, Th. u. G. Stroeseu: Arch. f. Psychiatr. 109, 46 (1938). — Hassin, G. B.: Arch. of Neur. 27, 406 (1932). — Hedinger, E.: Zbl. Path. 23, 464 (1912). — Henoch: Charité-Ann. 5, 460 (1878); 15, 590 (1889). — Heschl, R.: Vjschr. prakt. Heilk. 61, 59 (1859); 72, 102 (1861); 100, 40 (1868). — Hess, R.: Das Zwischenhirn und Regulation von Kreislauf und Atmung. Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes. II. Leipzig: Georg Thieme 1938. — Heubner, O.: Charité-Ann. 33, 146 (1909). — Hochstetter F.: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. Wien u. Leipzig:

- Franz Deuticke 1919. — *Hofmann*: Dtsch. med. Wschr. **1923** II. — *Ilberg, G.*: Arch. f. Psychiatr. **34**, 140 (1901). — *Isenschmid*; R.: Physiologie der Wärme-regulation. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 3. 1926. — *Isenschmid, R. u. L. Krehl*: Arch. f. exper. Path. **70**, 109 (1912). — *Isenschmid, R. u. W. Schnitzler*: Arch. f. exper. Path. **76**, 202 (1914). — *Israel, O.*: Verh. Berl. med. Ges. **30**, 247 (1900). — *Jakob, A.*: Die extrapyramidalen Erkrankungen. Berlin 1923. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **117—119**, 240 (1931). — *Josephy, H.*: Störungen der Anlage (Mißbildungen) des Gehirns. Handbuch der Neurologie, herausgeg. von *Bumke und Foerster*, Bd. 16. 1936. — *Kahlden, C. v.*: Beitr. path. Anat. **18**, 231 (1895). — *Klebs*: Österr. Jb. Pädiatrik **7**, 1 (1876). — *Kleist, K.*: Gehirnpathologie, 1934. — *Kluge, H.*: Z. Heilk. **23**, 208 (1902). — *Kobelt, W.*: Diss. Heidelberg 1938. — *Környey, St.*: Arch. f. Psychiatr. **72**, 755 (1925); **85**, 304 (1928). — *Kopp, J.*: Dtsch. Z. Chir. **116**, 226 (1912). — *Kroll, F. W.*: Verh. Ges. dtsch. Nervenärzte **1935**, 48. — *Kroph, V.*: Z. Heilk. **28**, 29 (1907). — *Landau, E.*: Gehirn und Schädel. In: Anatomie des Großhirns. Bern 1923. — *Lange, C. de*: Z. Neur. **120**, 433 (1929). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **121**, 51 (1931). — *Lange, J.*: Z. Neur. **158**, 247 (1937). — Mschr. Psychiatr. **99**, 130 (1938). — *Langer, H.*: Z. Kinderheilk. **22**, 359 (1919). — *Langworthy, O. R.*: Contrib. to Embryol. **24**, 1 (1933). — *Leschke, E.*: Z. exper. Path. u. Ther. **14**, 167 (1913). — *Magnus, R.*: Körperstellung. Monographien Physiol., Bd. 6. 1924. — *Margulis, M. S.*: Arch. f. Psychiatr. **50**, 31 (1913). — *Meier, E.*: Jb. Kinderheilk. **76**, 552. (1912) — *Obern-dorfer*: Münch. med. Wschr. **1920** I, 946. — *Pagel, W.*: Msch. Psychiatr. **51**, 161 (1922). — *Peiper, A.*: Die Hirntätigkeit des Säuglings. Berlin 1928. — *Peiper, A. u. H. Isbert*: Jb. Kinderheilk. **115**, 142 (1927). — *Pommer, G.*: Virchows Arch. **282**, 456 (1931). — *Ranke, O.*: Z. Erforsch. u. Behandl. jugendl. Schwachsinn **2**, H. 2 (1908). — *Rothmann, M.*: Neur. Zbl. **28**, 1405 (1909). — Z. Neur. **87**, 247 (1923). — *Schaeffer, O.*: Zur Pathologie des Fetus. v. *Winckels* Berichte und Studien, S. 629. 1892. — *Virchows Arch.* **145**, 481 (1896). — *Schattenbrand, G.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **87**, 23 (1925); **100**, 165 (1927). — *Schob, F.*: J. Psychol. u. Neur. **40**, 365 (1930). — *Schwartz, Ph.*: Z. Neur. **90**, 263 (1924). — Erg. inn. Med. **31**, 165 (1927). — *Seitz, L.*: Arch. Gynäk. **83**, 701 (1907). — *Siegmund, H.*: Virchows Arch. **241**, 237 (1923). — *Soeken, G.*: J. Psychol. u. Neur. **46**, 329 (1935). — *Soltmann, O.*: Jb. Kinderheilk. **9**, 106 (1876). — *Spatz, H.*: Z. Neur. Ref. **19**, 320 (1919). — Z. Neur. **53**, 363 (1920). — Über die Vorgänge nach experimenteller Rückenmarksdurchtrennung mit besonderer Berücksichtigung der Unterschiede der Reaktionsweise des reifen und unreifen Gewebes. Histologische und histopathologische Arbeiten, herausgeg. von *Nissl und Alzheim*, Erg.-Bd. Jena, Gustav Fischer 1921. — Physiologie und Pathologie der Stammganglien. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von *Bethe*, Bd. 10, S. 318. 1927. — Anatomie des Mittelhirns. Handbuch der Neurol., Bd. 1, S. 474. 1935. — Pathologisch-anatomische Befunde beim angeborenen Schwachsinn. In *Bumke*: Lehrbuch der Geisteskrankheiten, S. 616. Bergmann 1942. — Z. Neur. **167**, 301 (1939). — Zentralbl. Neurochir. **6**, 162 (1941). — *Spiegel, E. A.*: Monographien Neur. **1928**, H. 54. — *Spielmeyer, W.*: Arch. f. Psychiatr. **39**, 807 (1905). — *Thauer, R.*: Erg. Physiol. **41**, 607 (1939). — *Thauer, R. u. G. Peters*: Pflügers Arch. **239**, 483 (1938). — *Trömner, E.*: J. Psychol. u. Neur. **35**, 194 (1929). — *Vogt, C. u. O.*: J. Psychol. u. Neur. **25**, Erg.-H. 3 (1920). — *Vries, E. de*: Schweiz. Arch. Neur. **10**, 32 (1922). — *Wanke, R.*: Arch. klin. Chir. **193**, 676 (1938); **196**, 534 (1939). — *Weber, L. W.*: Arch. f. Psychiatr. **41**, 64 (1906). — *Weisschedel, E.*: Arch. f. Psychiatr. **107**, 443 (1937). — *Wertkin, J.*: Ref. Zbl. Path. **52**, 341 (1939). — *Wittermann, E.*: Nerven-arzt **9**, 441 (1936). — *Wohlwill, F.*: Cerebrale Kinderlähmung. Handbuch der Neurologie, herausgeg. von *Bumke und Foerster*, Bd. 16, S. 65. 1936. — *Zappert, J. u. Hitschmann*: Arb. neur. Inst. Wien **6**, 225 (1899). — *Ziegler*: Lehrbuch der Pathologie, II. Teil., S. 329. 1898. — *Zingerle, H.*: Z. Heilk. **25**, 295 (1904); **26**, 1 (1905).