

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Sofia
(ehem. Direktor: Prof. Dr. A. PENTSCHEW).

Encephalopathia postictericia infantum.

Von

ANGEL PENTSCHEW.

Unter Mitarb. it von GEORGI USUNOFF.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 10. November 1943*.*)

Einleitung.

Der „Kernikterus“ der Neugeborenen hat bis vor kurzem fast nur das Interesse der Pathologen erregt, welche das merkwürdige Bild der Gelbfärbung bestimmter Abschnitte des Hirnstamms bei Sektionen neu geborener Kinder feststellten. Darüber, was folgt, wenn die Kinder am Leben bleiben, war nur wenig bekannt; insbesondere wußten wir bisher fast gar nichts über die Zusammenhänge des Kernikterus mit bestimmten extrapyramidal-motorischen Störungen, die bei der Mehrzahl der Überlebenden in Erscheinung treten. Auf solche Zusammenhänge hat der eine von uns (PENTSCHEW) in einer im Jahre 1940 in bulgarischer Sprache erschienenen Arbeit mit dem Titel „Über eine neue, ätiologisch einheitliche Erkrankung aus dem Formenkreise der sog. LITTLEschen Krankheit“ hingewiesen. Gleichzeitig brachte er eine Theorie über die Genese dieser eigenartigen Erkrankung des Zentralnervensystems, für die wir die Bezeichnung „*Encephalopathia postictericia infantum*“ (E. p. i.) vorschlagen möchten. Diese Theorie gipfelte in der Auffassung, daß die E. p. i. nicht mit dem Eindringen des Gallenfarbstoffes ins Nervenparenchym im Zusammenhang steht, sondern durch eine auf unbekannte Weise entstehende Störung des oxydativen Stoffwechsels im Gehirn des Neugeborenen verursacht wird.

Neue Tatsachen und Beobachtungen schienen uns die oben genannte Theorie zu stützen. Allerdings mußte manche der ursprünglichen Auffassungen neuen Tatsachen entsprechend abgeändert und vieles hinzugefügt werden. Dadurch ist die vorliegende Arbeit im Vergleich zu der ursprünglichen bulgarischen Fassung nicht nur bedeutend erweitert und vervollständigt, sondern in wichtigen Punkten auch umgeändert worden.

* Die Arbeit, die 1943 im Druck war, konnte *der Kriegsereignisse wegen* nicht erscheinen. Sie ist den neueren Forschungsergebnissen entsprechend jetzt etwas umgearbeitet worden.

I. Fälle aus dem Schrifttum.

Bisher ist die Encephalopathia posticterica infantum in der LITTLE-schen Krankheit bzw. in der Athétose double aufgegangen.

In den Lehr- und Handbüchern sind die Zusammenhänge zwischen dem Icterus gravis neonatorum und später auftretenden zentralnervösen Erkrankungen überhaupt nicht berücksichtigt, mit Ausnahme von WOHLWILL, der im Kapitel über die cerebrale Kinderlähmung im Handbuch für Neurologie von O. BUMKE und O. FÖRSTER (Bd. 16) darüber weniger wie $\frac{1}{2}$ Seite schreibt (S. 54).

Der älteste Fall von E. p. i. wurde 1902 von ARKWRIGHT beschrieben. Der Verfasser berichtet über verschieden schweren Ikterus bei 15 Kindern einer Familie (vielleicht mit Ausnahme eines einzigen), woran 11 starben. Beim 2. Kind wurde nach Überstehen des Ikterus nur eine Störung der körperlichen Entwicklung beobachtet. Das 13. Kind zeigte auch nur eine Wachstumsstörung, wahrscheinlich im Zusammenhang mit den häufigen Durchfällen. Es starb mit 7 Monaten unter Gewichtsverlust. Uns interessiert besonders das 14. Kind, welches bald nach der Geburt Ikterus mit Konvulsionen und Anämie bekam. Die Leber war abnorm groß, während die Milz nicht fühlbar war. Von neurologischen Symptomen werden Lähmung beider unteren Extremitäten erwähnt. Das Kind geht mit $3\frac{1}{4}$ Jahren nur mit Unterstützung. Fortschreitende Besserung des Zustandes. Das 15. Kind bekam ebenfalls Ikterus mit leichten Konvulsionen. Die Leber war vergrößert, während die Milz nicht fühlbar war. Über neurologische Symptome wird nichts gesagt. Es ist nur die Rede davon, daß das Kind mit $\frac{3}{4}$ Jahren Schwächlichkeit und schlechten Ernährungszustand zeigte.

Außer dem Fall von ARKWRIGHT fanden wir im Schrifttum noch 28 weitere Beobachtungen, die in das Krankheitsbild der E. p. i. hineingehören¹. Die Beobachtungen betreffen ausschließlich Kinder. Im folgenden seien die Fälle mit Angabe des Alters zur Zeit der klinischen Beobachtung bzw. des Todes in der Reihenfolge der Veröffentlichung angeführt. Aus Raummangel muß auf eine Wiedergabe der Befunde verzichtet und auf die betreffenden Publikationen verwiesen werden. Auf einzelne Fälle werden wir zurückkommen.

2. Fall: 5 Jahre (PITFIELD 1912), 3. Fall: $1\frac{1}{2}$ Jahre (GUTHRIE 1913—1914), 4. Fall: 3 Jahre (SPILLER 1915), 5. Fall: 17 Monate (SPILLER), 6. Fall: $2\frac{1}{4}$ Jahre (SPILLER), 7. Fall: 3 Jahre, 10 Monate (SPILLER), 8. Fall: $1\frac{1}{2}$ Jahre (C. DE LANGE 1924), 9. Fall: 9 Monate (PAUL 1924), 10. Fall: 2 Jahre, 8 Monate (W. HOFFMANN und M. HAUSMANN 1926), 11. Fall: $2\frac{1}{4}$ Jahre (HOFFMANN und HAUSMANN), 12. Fall: $3\frac{1}{2}$ Monate (HOFFMANN und HAUSMANN), 13. Fall: 2 Jahre (HOFFMANN und HAUSMANN), 14. Fall: 2 Monate (HOFFMANN und HAUSMANN), 15. Fall: 2 Jahre (GREENWALD und MESSER 1927), 16. Fall: 1 Jahr (ZIMMERMANN und YANNET 1933), 17. Fall: 3 Jahre (ZIMMERMANN und YANNET), 18. Fall: 5 Monate (BURGHARDT und SCHLEUSSING 1933), 19. Fall: $6\frac{1}{2}$ Monate (C. DE LANGE 1935), 20. Fall: $7\frac{1}{2}$ Monate (C. DE LANGE 1935), 21. Fall: 9 Monate (C. DE LANGE; zusammen mit A. VAN WESTRIENEN 1937), 22. Fall: 1 Jahr (A. R. HART, Datum der Veröffentlichung konnte nicht festgestellt werden), 23. Fall: 3 Monate (A. BIEMOND und S. VAN CREVELD 1937), 24. Fall: 4 Monate (A. BIEMOND und S. VAN CREVELD), 25. Fall: $4\frac{1}{2}$ Monate (GERALD, GREENFIELD und KOUNINE 1939), 26. Fall: 1 Jahr (GERALD, GREENFIELD und KOUNINE), 27. Fall: 9 Jahre (GERALD, GREENFIELD und KOUNINE), 28. Fall: $2\frac{1}{2}$ Jahre (G. FANCONI 1941).

¹ Die nach 1942 beschriebenen Fälle mußten aus äußeren Gründen unberücksichtigt bleiben.

II. Eigene Fälle (Fälle 29—46).

Fall 1. S. P. D. 9 Monate alter Knabe. Erstes Kind gesunder Eltern. Frühere Schwangerschaften endeten alle mit vorzeitigem spontanem Abgang; deshalb verbrachte die Mutter die ganzen 9 Monate der Schwangerschaft im Bett. Das Kind war ausgetragen, die Geburt war nicht besonders schwierig. Am 3. Tag nach der Geburt trat starke Gelbsucht auf. Der dunkelgefärbte Urin färbte stark die Windeln. Während der Gelbsucht, welche 20 Tage dauerte, schlief das Kind fast die ganze Zeit. Nachdem die Gelbsucht aufhörte, trat eine Besserung auf, hauptsächlich in Bezug auf den Ernährungsstand. Seit dem 2. Monat weinte das Kind ununterbrochen. Ab 3. Monat wurde die Nahrungsaufnahme wieder schlecht. Das Kind stieß die Nahrung mit der Zunge zurück. Zugleich merkte man, daß es den Kopf nach hinten beugte hielt. Wenn es etwas mit der Hand zum Munde bringen wollte, so gelang ihm das kaum. Es wurde interesselos. Seit dem 6. Monat bekam es *absenceartige Anfälle* und verweigerte die Nahrung.

Bei der Untersuchung, im 8. Monat, wird bei einem nicht schlechten Ernährungszustand keine Störung in der allgemeinen Entwicklung festgestellt. Hirnnerven o. B. Leichte Parese des M. rectus internus oculi rechts. Als der auffallendste neurologische Befund muß der stark ausgesprochene Opisthotonus bezeichnet werden, welcher ab und zu nachläßt. Manchmal fällt der Kopf nach vorn. Spasmus mobilis der Muskulatur der Extremitäten. *Keine Hyperkinesen*. Reflexe o. B. Keine pyramidalen Symptome. Das Kind ist interesselos, macht aber nicht den Eindruck eines Imbezillen.

Fall 2. K. Z. K. 10 Monate alter Knabe. Zweites Kind gesunder Eltern. Das 1. Kind lebt und ist gesund. Patient wurde zum richtigen Termin geboren. Die Geburt verlief leicht. Bei der Geburt wog das kräftige und gut entwickelte Kind 4200 g. Es verlangte bald zu trinken und nahm sich bis zum 11. Tag durchaus normal. Es fiel nur von Anfang an auf, daß die Augenlider stark sezernierten; das Sekret trocknete zum Borken ein, so daß gegen den 8. Tag das Kind die Augen nicht mehr aufmachen konnte, weil sie wie zusammengeklebt waren. Am 11. Tag trat Gelbsucht auf, welche sich in den nächsten 24 Stunden außerordentlich verstärkte. Sowohl die Tränen als auch der Harn waren gelb, während die Windeln stark verfärbt wurden. Das Kind wurde kraftlos und bewegte sich kaum. Wo man die Hände hinlegte, dort blieben sie. Die ganze Zeit wimmerte es. Es war etwas benommen, konnte aber trotzdem einigermaßen an der Brust trinken. Die Augen wurden nach oben verdreht. Fieber, Atmungsstörungen, Erbrechen oder Spasmen wurden nicht festgestellt. Es traten dagegen *Anfälle von Starre* auf, wobei es den Kopf und den Rücken stark nach hinten beugte. Diese Anfälle wurden meistens durch Berühren ausgelöst und dauerten nur kurze Zeit.

Am 15. Tage nach der Geburt wurde das Kind in der Universitäts-Kinderklinik in Sofia aufgenommen. Bei der Aufnahme wurden 3730000 rote Blutkörperchen gezählt bei 105% Hämoglobin. Während des Aufenthaltes dasselb traten Schwierigkeiten in der Ernährung auf, nicht nur weil das Kind nicht trinken wollte, sondern auch weil es *Trismus* hatte. Es wurden auch 2mal Anfälle von Apnoe beobachtet, wobei das Kind blau wurde. Es wurde mit Bluttransfusion behandelt und sein Zustand verbesserte sich allmählich, so daß das Kind nach 2 Wochen die Klinik gesund verlassen konnte. Als das Kind nach Hause kam, waren nur Spuren von der Gelbsucht, welche etwa 3 Wochen dauerte, vorhanden. Schon kurze Zeit nachdem das Kind zurückkehrte, merkten die Eltern, daß beim Kind nicht alles in Ordnung war. Es war psychisch verändert, interesselos. Außerdem fiel besonders beim Baden eine Bewegungsarmut und Schlaffheit der Muskulatur des Nackens und der Extremitäten auf. Das Kind griff nicht nach Gegenständen, hieß vielmehr

die in Fäustchen geschlossenen Hände gehoben. Es wurde trinkfaul, so daß es mit der Flasche gefüttert werden mußte. Trotzdem besserte sich allmählich der Ernährungszustand und das Kind entwickelte sich körperlich einigermaßen gut. Die Großmutter gibt an, daß das Kind sehr leicht schwitzte und jetzt auch zum Schwitzen neigt, so daß die Hände meist „wie mit Tau“ bedeckt sind. Auch beschreibt sie sehr anschaulich den wechselnden Tonus der Muskulatur. Im Alter von 7 Monaten machte das Kind eine Pneumonie und später eine Darmstörung durch, von welchen es sich aber bald erholte. Seitdem merkt man eine fortschreitende Besserung des Zustandes. Das Kind kann jetzt besser den Kopf halten. Auch die psychische Regsamkeit kehrt allmählich zurück.

Die Untersuchung des Kindes im Alter von 10 Monaten zeigt: ein etwas in der Entwicklung allgemein zurückgebliebenes Kind. Innere Organe o. B. Das Kind sieht und hört gut. Hirnnerven o. B. Wenn man es aufrichtet, hat es *Schwierigkeiten, den Kopf geradezu halten*. Es kann weder sitzen noch stehen. Nur wenn man es unter beiden Armen stützt, kann es geradezustehen, was ihm sichtliche Freude bereitet. Die Muskulatur zeigt das charakteristische Bild des Spasmus mobilis. Während die Gesichtsmuskulatur nichts Pathologisches bietet, ist der untere Kiefer in ständiger Bewegung, zugleich mit der Mundmuskulatur. Der meist halb geöffnete Mund wechselt ständig seine Form, wobei die Zunge langsam hin- und hergeschoben wird und aus dem Mund reichlich Speichel fließt. Die Hyperkinesen an den Armen sind weniger ausgesprochen. Es handelt sich da um langsame Bewegungen der Arme, wobei, wie die Eltern richtig betonen, der eine Arm gebeugt, der andere gestreckt wird. Die Arme führen auch leicht drehende Bewegungen aus, wobei die Finger die für die Athetose charakteristische Stellung einnehmen, während die athetotischen Bewegungen selbst nicht sehr ausgeprägt sind. Die unteren Extremitäten zeigen ständige Unruhe, ohne daß aber pathologische Bewegungen festgestellt werden. Der Versuch, das Kind zum Greifen nach einem Gegenstand zu veranlassen, bleibt erfolglos. Deswegen ist die Taxie schwer zu prüfen. Die Sehnenreflexe können wegen des ständig wechselnden Tonus und der Hyperkinesen nicht geprüft werden. Hautreflexe o. B. Fußsohlenreflexe entsprechend dem Alter. Keine Pyramidenzeichen.

Das Kind macht im allgemeinen einen ziemlich intelligenten Eindruck. Es verfolgt mit Interesse einen in das Zimmer hereinfallenden Sonnenstrahl und versucht danach zu greifen. Nach der Angabe der Eltern soll es schon im Stande sein, Personen zu erkennen. Besonders hervorgehoben wird eine pathologisch gesteigerte Reizbarkeit. Auch der Nachtschlaf ist sehr unruhig.

*Fall 3*¹. Sw. N. H. Knabe, geb. am 6. 11. 40. Jetzt 1 Jahr und 3 Monate alt; 3. Kind gesunder Eltern. Das 1. Kind war bei der Geburt sehr schwach und lebte nur 18 Tage. Das 2. Kind — jetzt $6\frac{1}{2}$ Jahre alt — machte ebenfalls eine Gelbsucht durch. Die Gelbsucht erschien bald nach der Geburt, dauerte etwa 20 Tage und verschwand ohne schwere Folgen. Immerhin fand der Arzt, daß das Kind danach sehr weich und schwach und vor allen Dingen übermäßig dick gewesen ist. Es fing im 14. Monat zu laufen an und fiel lange Zeit bei jeder Berührung um. Nachher entwickelte es sich in jeder Beziehung sehr gut. Auch die Fettsucht ging zur Norm zurück. Die Geburt des Patienten erfolgte zum richtigen Termin und verlief sehr leicht. Das Kind war sehr gut entwickelt und wog 4,5 kg. Sofort nach der Geburt war es sehr lebhaft. Am 3. Lebenstag trat Gelbsucht auf, welche am 4. Tag sehr stark wurde. Das Kind hörte auf, an der Brust zu trinken; die Stühle waren fast schwarz. Die Temperatur stieg bis zu 38,5 und 39°. Das Kind war benommen und von Zeit zu Zeit hatte es tonische Krämpfe mit Opisthotonus, während die Finger gespreizt wurden. Der Arzt stellte eine Gehirnvergiftung fest

¹ Dieser Fall wurde in der Arbeit von G. USUNOFF (1943) beschrieben.

und erklärte das Kind für verloren. Am 5. Tag nach der Geburt wurde der Zustand etwas besser, die Temperatur fiel herunter, das Kind fing an zu trinken. Die Genesung trat langsam ein, die Gelbsucht dauerte 25—30 Tage.

Bis zum 6. Monat entwickelte sich das Kind gut. Auch der Ernährungszustand war gut. Das Kind war lebhaft, strampelte in der Badewanne und war imstande, auch in Bauchlage den Kopf nach oben zu heben. Während des Schlafes hielt es die in Fäustchen geschlossenen Hände nach oben. Zwischen dem 6. und 8. Monat merkten die Eltern, daß das Kind schlaff wurde: die Hände und die Füße hingen schlaff herunter, der Kopf hing nach unten oder seitlich, der Blick wurde unstet. Schon im 6. Monat merkte man, daß das Kind mit beiden Augen nach innen *schielte*. Es bewegte sehr viel die Extremitäten, wobei die unteren Extremitäten gekreuzt wurden, und zwar sowohl in Liegestellung als auch wenn es Gehversuche machte. Nach dem 8. Monat verschwand die gekreuzte Stellung der Beine. Während der letzten Monate fing es an, die Arme nach Gegenständen auszustrecken, konnte sie aber nicht treffen. Ebensowenig konnte es in die Richtung des Gegenstandes schauen, nach welchem der Arm gestreckt wurde, sondern drehte den Kopf auf die andere Seite. Wenn es ihm gelang, einen Gegenstand zu erreichen, war es nicht imstande, ihn festzuhalten. Beim Versuch, das zu tun, drehte es die Hand nach außen. Wenn man es in sitzender Stellung stellte, beugte es sich sehr stark nach vorne; wenn es den Kopf hob, fiel es seitwärts. Die psychische Entwicklung des Kindes war nach dem Urteil der Mutter zufriedenstellend: es fing verhältnismäßig früh an, die Eltern zu erkennen, weinte in fremder Umgebung, seine Aufmerksamkeit war leicht zu fesseln. Es erkannte sein Brüderchen, mit welchem es gerne spielte, genau so wie die Spielzeuge und die Speisebestecke. Nach dem 3. Monat fing das Kind zu lächeln an. Jetzt lacht es mit lauter Stimme, wenn man mit ihm spielt, oder wenn es das Radio hört. Auf der einen Seite ist es sehr lustig, auf der anderen aber sehr reizbar und empfindlich; es wußte, wann die Mutter zufrieden oder unzufrieden mit ihm war. Wenn man es schalt, weinte es; genau so war es unzufrieden, wenn man es abends vor dem Schlafengehen nicht küßte; es hat ausgesprochenen Sinn für Sauberkeit; Sprachvermögen noch ganz am Anfang; es kann nur 3—4 Worte mühselig herausbringen.

Bei der Aufnahme am 26. 2. 42 findet man ein in der allgemeinen Entwicklung zurückgebliebenes Kind; innere Organe o. B.; Strabismus convergens. Hält ständig den Mund halboffen, streckt ab und zu die Zunge dabei, mäßiger Speichelfluß. *Muskeltonus herabgesetzt; der Kopf hängt nach hinten; kann nicht richtig sitzen. Bewegt fortwährend die Extremitäten.* Die Bewegungen spielen sich in den großen Gelenken ab, während die Finger und die Zehen daran nicht teilnehmen. Die Bewegungen sind langsam, pendelartig, unkoordiniert; wenn man ihm einen Gegenstand zeigt, streckt es den Arm, ohne die Finger zu strecken, dabei sind die Bewegungen dysmetrisch. Die Sehnenreflexe der oberen Extremitäten sind nicht auslösbar. Die Kniestehnenreflexe — schwach. Pathologische Reflexe werden nicht festgestellt.

Bei der 2. Untersuchung am 1. 10. 42 findet man eine leichte temporale Abblässung der Papille. Unwillkürliche Grimassieren, besonders, wenn das Kind unruhig ist; es verzicht dabei den Mund, manchmal öffnet und schließt es denselben einige Male hintereinander und schnappt dabei nach Luft, ähnlich einem aus dem Wasser gezogenen Fisch. Der Muskeltonus hat sich im Vergleich zu der vorherigen Untersuchung als weniger hypotonisch erwiesen; ab und zu werden bestimmte Muskelgruppen sogar hypertonisch. Jetzt sieht man athetotische Bewegungen nicht nur der Gesichtsmuskulatur, sondern auch der Finger.

Sehnenreflexe sehr lebhaft. Beim Streichen der Fußsohle werden alle Zehen dorsal flektiert, sonst keine pathologischen Reflexe; Sensibilität anscheinend intakt.

Im Liquor Pandy schwach positiv; Weichbrodt und Nonne-Appelt negativ; Zucker 46 mg-%; 4/3 Zellen; Wa.R. negativ.

Die am 6.10. vorgenommene Encephalographie ergab: Seitenventrikel von regelmäßiger Form und normaler Größe, symmetrisch. Die subarachnoidealen Räume vorwiegend im frontalen und parietalen Gebiet, ebenso wie die Basal-cysternen sind stark ausgeprägt.

Das Kind kann Anfang 1948 wieder untersucht werden im Alter von 7 Jahren und 3 Monaten. Der neurologische Befund ist fast unverändert geblieben. Das Kind kann weder gehen, noch sitzen, sondern liegt ständig auf dem Rücken oder auf der Seite. Die Hyperkinesen sind immer noch sehr ausgesprochen. Sprache stark beeinträchtigt. Man kann nur vereinzelte Worte verstehen. Dagegen soll sich das Kind nach den Angaben der Eltern psychisch gut entwickeln. Es soll alles verstehen und großes Interesse für die Ereignisse des alltäglichen Lebens zeigen.

Fall 4¹. J. G. B. 1 Jahr und 3 Monate alter Knabe, geb. am 23.7.41. Zweites Kind junger Eltern, geboren im 7. Monat ohne Schwierigkeiten.

Das 1. Kind kam auch im 7. Monat zur Welt und war bei der Geburt asphyktisch. Am 3. Tag trat bei ihm Gelbsucht auf, welche nicht sehr stark war. Nach jedem Stillen bekam das Kind kurzdauernde Anfälle von Apnoe, wurde cyanotisch und bekam Muskelkrämpfe, wobei sich der Mund verzog, die Augen sich nach der Seite verdrehten und die Arme sich streckten. Man war gezwungen, ständig künstliche Atmung zu machen und Lobelininjektion anzuwenden. Das Kind war sehr stark thermolabil, die Temperatur fiel unter 35° oder erhöhte sich über die Norm. Es starb plötzlich im Alter von 7 Tagen.

Bei der Geburt wagte Pat. 2300 g. Er konnte an der Brust nicht trinken, weshalb es mit dem Löffel gefüttert werden mußte. Erst am 8. Tage fing er an zu trinken. Am 9. Tag nach der Geburt trat Gelbsucht auf, welche sich allmählich steigerte und zwischen dem 20. und 40. Tag am stärksten wurde. Gegen den 50. Tag verschwand sie. Die Stühle waren gelb, der Urin war nicht sehr dunkel, enthielt kein Bilirubin, nur Urobilinogen. Während der Periode der stärksten Gelbsucht war das Kind benommen und schlief. Die Temperatur war normal. Im Beginn der Erkrankung bekam das Kind eigenartige kurzdauernde *Anfälle*, wobei es plötzlich stark cyanotisch wurde, ohne daß Konvulsionen auftraten. Als die Gelbsucht schwächer wurde, war das Kind nicht mehr benommen, sondern im Gegenteil sehr unruhig. Es trank ungenügend, so daß man es zusätzlich mit dem Löffel füttern mußte. Es war sehr mager und schwächlich. Die Mutter hat es bis zum 6. Monat gestillt; nachher wurde es künstlich gefüttert.

Nachdem die Gelbsucht verschwand, entwickelte sich das Kind gut. Es wurde lebhaft, geschickt, konnte den Kopf heben, der Ernährungszustand war gut. Während des Schlafes waren die Fäuste geschlossen und die Arme nach oben gehoben, wie das im Säuglingsalter üblich ist. Im Lebensalter von 5 Monaten machte es 2mal Halsentzündung durch, kompliziert mit Mittelohrentzündung am linken Ohr. Dabei stieg die Temperatur bis auf 38,5°. Die Mittelohrentzündung heilte nach Parazentese und Sulfonamidbehandlung.

Im 5. Monat fiel die *Schlaffheit der Muskulatur auf*. Man dachte an Rachitis und verschrieb Vigantol und Calcium. Nach dem 6. Monat traten *tonische Anfälle* an den Armen auf. Sie wurden dabei gestreckt, und zwar so stark, daß man sie nicht beugen konnte. Der auch vorher immer unruhige Schlaf des Kindes wurde noch unruhiger. Es schlief in Bauchlage mit nach hinten gestreckten Armen.

Die Eltern beurteilen jetzt die psychische Entwicklung des Kindes als zufriedenstellend. Es kennt die Angehörigen, reagiert, wenn man es neckt, lacht laut,

¹ Dieser Fall wurde in der Arbeit von G. USUNOFF (1943) beschrieben.

versteht, wenn man mit ihm scherzt und wenn man es schilt. Es kann nur das Wort „Mama“ aussprechen.

Bei der Aufnahme wird festgestellt, daß das Kind seinem Alter entsprechend entwickelt ist. Innere Organe o. B. Das Kind kann ohne Stütze nicht sitzen. Wenn es beiderseits gestützt wird, macht es Gehbewegungen. Augenbefund normal. Geringe athetotische Bewegungen der Gesichtsmuskulatur. Öfters macht es den Mund halb auf und streckt ab und zu die Zunge heraus. Der Kopf ist meistens leicht nach hinten oder seitlich gebeugt. Sehr häufig wird auch die Wirbelsäule bogenförmig nach hinten gebeugt. Bewegt langsam, aber ständig die Arme, welche meistens im Ellbogen gestreckt sind. Besonders die linke Hand wird öfters nach innen gedreht, wobei die Finger fortwährend starke athetotische Bewegungen ausführen. Auch rechts sieht man ausgesprochene athetotische Bewegungen der Finger. Die Beine werden ebenfalls ständig bewegt, öfters ist das rechte Bein im Knie gestreckt, während das linke halb gebeugt ist. Spontane Dorsalflexion der Zehen rechts. Im allgemeinen ist der Muskeltonus herabgesetzt, ab und zu tritt aber umgekehrt eine Hypertonie auf. Wenn der wechselnde Muskeltonus die Untersuchung nicht stört, kann man feststellen, daß die Kniesehnenreflexe sehr lebhaft sind. Pathologische Reflexe werden nicht beobachtet.

Katamnesis. Das Kind ist im Alter von 5 Jahren unter unklaren Symptomen gestorben. Es hatte weder Gehen noch Sprechen gelernt. Es soll aber fast alles verstanden und durch Mimik geantwortet haben. Die serologische Untersuchung der Eltern hat ergeben: Vater Rh —, Mutter Rh +.

Fall 5. I. H. Sch. 2 Jahre, 3 Monate alter Knabe. Zweites Kind gesunder Eltern. Das 1. Kind bekam starke Gelbsucht bald nach der Geburt und ist im Alter von 4 Monaten an einer Lungenentzündung gestorben. Der Patient hatte einen Zwillingsbruder, welcher bei der Geburt an Erstickung starb. Die Geburt erfolgte zum richtigen Termin und ohne Schwierigkeiten. Das Kind wog 2800 g. Am 3. Tag nach der Geburt trat starke Gelbsucht auf, welche etwa 20 Tage dauerte. Während der ersten 24 Stunden nach der Geburt trank das Kind gut an der Brust, nachdem aber die Gelbsucht auftrat, wollte es nicht mehr trinken und wurde stark benommen. Allmählich verschlechterte sich sein Zustand, so daß der Fall als hoffnungslos angesehen wurde. Gegen den 8. Tag nach der Geburt fing aber sein Zustand sich allmählich zu bessern an, trotz der bestehenden Gelbsucht. Es konnte wieder selbstständig trinken. Die Entwicklung des Kindes war stark gestört. Es konnte erst gegen den 11. Monat seine Mutter erkennen. Erst im Alter von $1\frac{1}{2}$ Jahren konnte es sitzen und erst im 2. Jahre sich aufrichten. Gehen hat es immer noch nicht gelernt. Bis zum Alter von $1\frac{1}{2}$ Jahren war es nicht imstande, Gegenstände zu fassen und festzuhalten. Die Eltern merkten, daß das Kind ständig mit dem Kopf wackelt; immerhin konnte es aber den Kopf geradehalten, während früher derselbe herunterfiel, als ob ihn die Muskeln nicht halten könnten. Das Kind war in ständiger motorischer Unruhe.

Die ersten Sprachversuche begannen im Alter von $1\frac{1}{2}$ Jahren und erst im 2. Jahr konnte es zusammenhängende Sätze ohne Zeitwörter bilden. Jetzt soll es alles verstehen können. Als es mal ein Kreuz sah, bekreuzigte es sich und betete: „Lieber Gott.“ Es wird von den Eltern ausdrücklich hervorgehoben, daß sich der Zustand des Kindes langsam, aber ständig und in jeder Hinsicht bessert.

Bei der Aufnahme fand man ein gut entwickeltes Kind im mittleren Ernährungszustande. An den inneren Organen nichts Besonderes. Zähne sehr defekt. Hirnnerven o. B. Das Kind befindet sich in ständiger Unruhe. An den unwillkürlichen Bewegungen sind sowohl die Extremitäten als auch der Kopf beteiligt. Die Bewegungen der Extremitäten können als choreatisch bezeichnet werden, während die Zehen und die Finger athetotische Bewegungen ausführen. Der Tonus der Muskulatur zeigt einen Spasmus mobilis, ohne daß extremere Grade von

Hypertonie oder Hypotonie festgestellt werden. Die Sehnenreflexe können wegen der ständigen Unruhe nicht untersucht werden. Bauchdeckenreflexe vorhanden. Babinski oder andere Pyramidensymptome sind nicht vorhanden. Der Gesichtsausdruck des Kindes ist intelligent, es folgt aufmerksam den Ereignissen der Umgebung und reagiert adäquat.

Das Kind wird etwa 4 Jahre später wieder vorgestellt — es ist jetzt körperlich geradezu prächtig entwickelt. Es kann gehen und auch schwierigere Sachen, wie z. B. hocken, ausführen. Die choreo-athetotischen Bewegungen sind aber immer noch sehr ausgesprochen und verleihen allen Bewegungen des Kindes ein groteskes Bild. Nur die Gesichtsmuskulatur ist davon verschont. Pathologische Haut- oder Sehnenreflexe sind nicht feststellbar. Die sich besonders bei der Untersuchung sehr lebhaft bewegenden Zehen nehmen sehr oft Babinski-Stellung ein.

Das Kind zeigt die charakteristische Sprachstörung in ziemlich ausgesprochenem Ausmaße, doch ist die Sprache im großen und ganzen verständlich. Das Kind verfügt über einen dem Alter entsprechenden Wortschatz. Eine Intelligenzprüfung, die vor kurzem vorgenommen wurde, soll eine über dem Durchschnitt stehende Intelligenz ergeben haben. Das Kind soll nicht nervös oder reizbar sein.

Interessanterweise ist der 1. Zahn der beginnenden *zweiten* Dentition im Gegen- satz zur ersten Dentition wohlgeformt.

Die Mutter gibt uns weiter bekannt, daß sie inzwischen ein Kind geboren hat, das kein Icterus neonatorum gezeigt hat und auch sonst vollkommen gesund geblieben ist.

Fall 6. L. Rat. 3jähriges Mädchen, geb. am 17. 11. 39. Erstes Kind gesunder Eltern. Bis zum 5. Monat der Schwangerschaft hat die Mutter regelmäßig menstruiert. Das Kind wurde vorzeitig geboren. 6 Monate und 6 Tage nach der Konzeption. Es handelte sich um Zwillinge. Das andere Kind, ein Knabe, lebte nur 4 Tage; es war ebenfalls lebensschwach, konnte nicht an der Brust trinken, bekam Anfälle von Apnoe, wobei es blau wurde. Es starb bei einem solchen Anfall.

Die Patientin wog bei der Geburt nur 800 g, war sehr schwach, hatte keine Nägel. Das Kind gab kaum Lebenszeichen von sich, bewegte sich kaum, weinte nicht, trank nicht, machte die Augen nicht auf. Man tröpfelte ihm in den Mund Muttermilch ein. Es bekam bald nach der Geburt Erstickungsanfälle, wurde plötzlich apnoisch, blau und lag wie leblos, aber ohne Krämpfe. Diese Anfälle dauerten 1—2 Min. Nachher schrie es plötzlich auf und fing an zu atmen. Diese Anfälle von Apnoe waren manchmal sehr schwer, so daß man zur Lobelinspritze greifen mußte. Die Eltern gaben das Kind vollständig auf. Doch die Anfälle wurden seltener und seit etwa dem 15. Tag nach der Geburt hörten sie vollkommen auf. Unmittelbar nach Aufhören der Apnoeanfälle verschlechterte sich aber der Zustand des Kindes plötzlich wieder. Kurz nach dem Bade fing es an zu schreien, röchelte, machte die Augen weit auf. Der zugezogene Pädiater dachte an eine Hirnblutung und erklärte das Kind wiederum für verloren. Da merkten aber die Eltern plötzlich, daß das 17 Tage alte Kind sehr gelb war. Der Ernährungszustand war um diese Zeit so schlecht, daß es wie eine Mumie aussah. Bis zum 20. Lebenstage nahm die Gelbsucht, welche mehr als 20 Tage dauerte, stark zu. Das Kind wurde safrangelb. Es war benommen, weinte nicht. Keine Temperaturerhöhung. Die Stühle waren normal gefärbt, während der Harn dunkelgelb war und an den Windeln schwer auswaschbare Flecken hinterließ.

Im Alter von 40 Tagen wurde das Kind erneut von einem Kinderarzt untersucht. Er fand, daß es für sein Alter immer noch sehr klein und schwächlich ist. Bis zum 3. Lebensmonat machte es die Augen nicht auf. Erst danach begann es an der Brust zu trinken. Die Nahrungsaufnahme wurde besser und das Kind erholte sich etwas, aber noch im 6. Monat war der Hautturgor sehr schlecht, so daß

man auf Beraten des Arztes dem Kinde viel Flüssigkeit zu trinken gab. Im Alter von 7 Monaten machte das Kind einen 15 Tage dauernden Durchfall durch, welcher sein Leben erneut bedrohte.

Bis zum Alter von 1 Jahr merkten die Eltern keine abnormen Bewegungen der Extremitäten. Das Kind war nur sehr *schlaff*. *Der Kopf und die Extremitäten hingen wie leblos herunter*, besonders wenn man das Kind aufrichtete. Gegen den 7. Monat merkte die Mutter, daß die Gesichtsmuskulatur sich unwillkürlich verzog. Im Alter von 1 Jahr fing das Kind an die Beine zu bewegen, konnte sie aber nicht heben.

Nachdem das 1. Lebensjahr überschritten wurde, wurde das Kind motorisch unruhig. Es traten *plötzliche, kurz dauernde schnelle Bewegungen* der Füße und der Arme auf; als wenn sie durch elektrischen Strom erzeugt wären. Diese Bewegungen traten vorwiegend nachts auf. Der Vater, der Arzt ist, hatte den Eindruck, daß sie durch Calcium gebessert wurden. Sie konnten unterschieden werden gegenüber den anderen hyperkinetischen Erscheinungen, die ebenfalls um diese Zeit auftraten. Das Kind bewegte sich fortwährend, wankte hin und her. Beim Versuch, den Kopf aufzurichten oder ihn geradezuhalten, wackelte derselbe hin und her. Beim Greifen nach einem bestimmten Gegenstand oder wenn derselbe zum Mund geführt werden sollte, trat ausgesprochene Dysmetrie auf. Erst mit $1\frac{1}{2}$ Jahren war das Kind imstande, Gegenstände festzuhalten. Lange Zeit konnte sich das Kind nicht aufsetzen. Erst mit 1 Jahr war es imstande, sich allein im Bett umzudrehen und mit $1\frac{1}{2}$ Jahren, beiderseits gestützt, fing es an, mit stark gestreckten Beinen Gehversuche zu machen. Dabei trat es vorwiegend auf die Zehenspitzen und überkreuzte die Beine. Erst seit 2 Monaten konnte das Kind sitzen. Dabei wackelte es aber ununterbrochen mit dem Rumpf. Jetzt kann es sich schon allein im Bett aufsetzen, wird aber dabei leicht müde und fällt bald um.

Im Alter von $2\frac{1}{2}$ Jahren fing die motorische *Unruhe* an *abzunehmen*. Diese progressive Besserung dauert ununterbrochen an, so daß das Kind jetzt imstande ist, allein zu essen; es kann auch den Kopf einige Zeit lang geradehalten. In der letzten Zeit kann es vom Bett heruntersteigen und versucht, um das Bett herumzulaufen.

Nach Ansicht der Eltern ist die psychische Entwicklung des Kindes im Vergleich mit dem körperlichen Zustand zufriedenstellend. Es ist sehr lustig, anhänglich, sehr zärtlich, besonders seinem Vater gegenüber, spielt sehr gerne, besonders mit Puppen; versteht, wenn man mit ihm freundlich ist, und umgekehrt. Es ist aber sehr reizbar, krankhaft empfindlich. Hat Verständnis dafür, daß es nicht wie die anderen Kinder ist. Vor 3 Monaten zeigte es auf eine Puppe mit gebrochenen Beinen hin, zeigte dann auf seine Beine und sagte: „gebrochen Beine wie Puppe.“

Im Alter von 1 Jahr und 2 Monaten fing es an zu sprechen, allerdings konnte es 8 Monate lang nur das Wort „Pferd“ aussprechen. Erst im Alter von 2 Jahren lernte es andere Worte wie „Mama“ usw. aussprechen. Jetzt spricht das Kind viel, obwohl undeutlich. Es ist sogar imstande, ein Märchen nachzuerzählen.

Bei der Aufnahme findet man ein für sein Alter zu kleines Kind; subcutanes Fettgewebe und Muskulatur schwach entwickelt. Keine Veränderungen seitens der inneren Organe. Die Augen o. B., Hirnnerven o. B. Athetotische Bewegungen der Gesichtsmuskulatur, wobei das Kind den Mund verzieht und die Augen zuschließt. Es bemüht sich fortwährend den Kopf geradezuhalten, was ihm aber nicht immer gelingt und der Kopf fällt sehr oft herunter. Dabei macht es ab und zu Stoßbewegungen mit demselben. Allgemeine motorische Unruhe. Bewegt fortwährend die Extremitäten und den Rumpf. Die Finger zeigen kaum merkbare athetotische Bewegungen. Die Extremitätenbewegungen ähneln choreatischen, sind aber langsamer und dauern länger.

Das Kind kann sitzen, wackelt aber fortwährend mit dem Rumpf, so daß es sich kaum halten kann. Über die Gehfähigkeit des Kindes haben wir uns schon geäußert.

Der Muskeltonus ist im allgemeinen herabgesetzt, ab und zu aber in der Ruhe oder bei Bewegungen tritt an Stelle des Hypotonus ein Hypertonus auf.

Keine Störungen seitens des Pyramidensystems. Die Sehnenreflexe auslösbar und normal, ebenso die Bauchdeckenreflexe. Die Sensibilität, soweit man dies beurteilen kann, scheint nicht gestört zu sein.

Bei der Intelligenzprüfung nach BINET-TERMAN¹ stellt man fest, daß das Kind die Körperteile richtig zeigen kann, bekannte Gegenstände richtig benennt und seinen Namen und sein Geschlecht kennt. Es versteht den Sinn von Fragen mit Schwierigkeit 1. Grades, zählt bis drei. Die Aufmerksamkeit ist aktiv, aber unbeständig. Das Gedächtnis hat einen geringen Umfang. Reagiert spontan. Auffassungsfähig und zeigt großes Interesse für Bilder. Hat aber keine genaue Auffassung vom Zusammenhang zwischen den Gegenständen in den Bildern. Der Koeffizient der Intelligenz ist 0,89. Die intellektuelle Entwicklung entspricht derjenigen eines Kindes von 2 Jahren und 10 Monaten.

Das Mädchen kann am 22. 2. 48 im Alter von 8 Jahren wieder untersucht werden. Seit 1½ Jahren kann es mit fremder Hilfe gehen. Der Gang ist allerdings mühsam. Kann immer noch nicht gerade stehen. Die Hyperkinesen sollen abgenommen haben und beim Liegen oder Sitzen sogar vollkommen verschwinden. Psychisch soll es sich gut entwickelt haben. Es geht in die entsprechende Klasse der Schule und der Lehrer soll zufrieden mit ihm sein. Besonders hervorzuheben ist, daß die Sprache fast normal geworden ist.

Fall 7. Z. P. G. 3 Jahre, 8 Monate altes Mädchen gesunder Eltern. Erstes Kind. Es wurde vorzeitig im 8. Monat geboren. Die Geburt war sehr schwer und dauerte etwa 24 Stunden. Das Kind war bei der Geburt schwächlich, wog nur 1,8 kg, kam asphyktisch zur Welt. Hat noch vor Erscheinen der Gelbsucht nicht an der Brust trinken wollen. 3 Tage nach der Geburt trat starke Gelbsucht auf, welche über eine Woche dauerte. Während dieser Zeit war das Kind apathisch und erbrach fortwährend. Die Atmung war oberflächlich und unregelmäßig. Es konnte gar nicht an der Brust trinken und wurde die ganze Zeit künstlich ernährt. Nach Verschwinden der Gelbsucht erholt sich das Kind zunächst einigermaßen und schien normal. Im 2. Monat merkte die Mutter nur, daß es den Kopf nicht gerade halten konnte. Gegen den 3. Monat war das Kind im Verlaufe von 3 Wochen mit kurzen Unterbrechungen einige Male krank mit Fieber. Gegen den 6. Monat, als das Kind sich aufrichten und sich im Bett aufsetzen wollte, merkten die Eltern, daß das Kind nicht das Gleichgewicht halten konnte. Vor allen Dingen hatte der Kopf keinen Halt, er bewegte sich in allen Richtungen, fiel nach hinten und nach vorne und konnte ohne fremde Hilfe nicht gerade gehalten werden. Auch mit den Armen machte es eigenartige Bewegungen, welche besonders deutlich auftraten, wenn das Kind nach irgend einem Gegenstand greifen wollte. Es konnte nicht auf einen Hieb den Arm ausstrecken und den Gegenstand festhalten, sondern machte vorher eine Reihe unzweckmäßiger Bewegungen. Ab und zu wurde der Arm für einige Minuten nach hinten gezogen und gedreht. Als das Kind im Alter von 2½ Jahren zu gehen anfing, wurden diese unzweckmäßigen Mitbewegungen des Kopfes und der Arme stärker, was nach Ansicht der Mutter sich auf das Gleichgewicht des Körpers störend auswirkte. Das Kind hat sehr spät, mit 3 Jahren, zu sprechen angefangen und konnte nicht alle Worte richtig aussprechen. In intellektueller Beziehung soll es sich nach der Ansicht der Mutter von den Kindern gleichen Alters nicht wesentlich unterscheiden. Es ist nur sehr nervös und launisch gewesen.

¹ Ausgeführt freundlicherweise von Frau KOLAROWA vom Institut „Razwitiye“.

Bei der Aufnahme ist das Kind etwas kleiner als dem Alter entsprechend. Ernährungszustand mäßig, sonst gut entwickelt. Kein Strabismus. Zähne in schlechtem Zustand, wie bei rachitischen Kindern. Innere Organe sonst o. B. Seitens der Hirnnerven, des Seh- und des Gehörrapparates keine Störungen. Muskeltonus fast normal, etwas hypotonisch; kein ausgesprochener Spasmus mobilis: Die Gesichtsmuskulatur zeigt fast keine unwillkürlichen Bewegungen. Dafür aber sind solche der Kaumuskulatur ausgesprochen. Dadurch verändert sich die Form des Mundes, der meist halb offen ist, fortwährend und entstellt das sonst nicht unintelligente Gesicht der Patientin. An den Extremitäten kann man eher von einer Unruhe, als von wirklichen choreo-athetotischen Bewegungen sprechen. Diese treten bei intendierten Bewegungen besonders beim Gehen auf; sind also mehr als Mitbewegungen zu werten. Der Gang lässt sich schwer beschreiben: er ist ein Gemisch von dem Gang eines Kleinhirngeschädigten, mit Mitbewegungen der Arme bzw. athetoiden Bewegungen der Finger, Rumpfdrehungen und ganz bizarren Kopfstellungen. Die Wirbelsäule hat beim Gang eine leichte lordotische Krümmung. Auch die Mundbewegungen nehmen beim Gehen stärker zu. Die aktiven Bewegungen sind im allgemeinen möglich, aber stark beeinträchtigt, weniger durch Störungen des Tonus und durch die unzweckmäßigen Mitbewegungen, als durch Störung der Koordination. Immerhin ist der Finger-Nase-Versuch leidlich auszuführen. Der rechte Arm ist, wie die Mutter betont, immer stärker geschädigt gewesen. Obwohl er nicht gelähmt war, hatte das Kind keine Neigung, ihn zu gebrauchen. Auch bei ausdrücklichem Befehl ist das Kind außerstande, mit diesem Arm zweckmäßige Bewegungen und Akte auszuführen, z. B. einen Gegenstand richtig festzunehmen, den Finger-Nase-Versuch auszuführen usw.

Alle Reflexe normal. Keine pyramidalen Symptome. Sensibilität — so weit feststellbar — nicht verändert.

Das Sprachvermögen ist mehr wie kümmerlich. Das Kind besitzt nur beschränkten Wortschatz, wobei die Worte sehr undeutlich ausgesprochen werden. Im Gegensatz dazu soll das Sprachverständnis ungestört sein. Der psychische Zustand ist im Gegensatz zum körperlichen Gebrechen nur wenig beeinträchtigt. Das Kind führt aus, was man von ihm verlangt und reagiert adäquat auf verschiedene Reize. Sehr launisch, weint oft.

Die Untersuchung des Liquors zeigte normalen Befund. Bei der Encephalographie wurden keine Erweiterung oder sonstige Abweichungen der Ventrikel festgestellt.

Fall 8¹. Es handelt sich um einen 4jährigen Knaben, geb. im 8. Monat. Die sonst gesunde Mutter hatte vorher eine Totgeburt. 2 Tage nach der Geburt bekam das Kind Gelbsucht, welche während der folgenden Tage sich außerordentlich verstärkte und erst gegen den 40. Tag verschwand. Die Windeln waren stark verfärbt. Über den Beginn und den Verlauf des jetzigen Nervenleidens konnte nichts Genaueres in Erfahrung gebracht werden. Es wird von den Eltern nur hervorgehoben, daß das Leiden nicht fortschreitet. Während des letzten Jahres soll sich das Sprachvermögen sogar gebessert haben.

Bei der Untersuchung des Kindes stellt man zunächst ein allgemeines Zurückbleiben der allgemeinen Entwicklung fest. Zähne in schlechtem Zustand. Innere Organe o. B. Das Kind ist weder imstande, zu sitzen noch sich aufzurichten. Strabismus convergens. Augenhintergrund o. B. Athetotische Verziehungen der Gesichtsmuskulatur, welche wahrscheinlich zusammen mit analogen Motilitätsstörungen in den anderen Sprachmuskeln wesentlich zu dem vollständigen Sprachunvermögen beitragen. Stark ausgesprochene Rigidität der Nackenmuskeln und besonders der Extremitätenmuskeln sowohl bei passiven als auch bei aktiven

¹ Dieser Fall wurde in der Arbeit aus dem Jahre 1940 als Fall 1 beschrieben.

Bewegungen. Dabei ist die motorische Kraft der Extremitäten gar nicht beeinträchtigt. Die Rigidität der Muskulatur ist auch von dem Gemütszustand des Kindes abhängig und verschwindet fast vollständig bei Ablenkungsmanöver sowie während des Schlafes. Die Sehnenreflexe der oberen Extremitäten sind nicht verstärkt. Beim Finger-Nase-Versuch stellt man deutliche Ataxie fest. Athetotische Bewegungen der Finger oder andere Hyperkinesen nicht vorhanden. Die K.S.R. können nicht ausgelöst werden, wahrscheinlich wegen der Rigidität. A.S.R. etwas verstärkt.

Fall 9. I. P. L. 5jähriges Mädchen. Erstes Kind gesunder Eltern. Ausgetragen. Am 2. Tag nach der Geburt entwickelte sich starker Ikterus, welcher etwa 9 Tage dauerte. Während dieser Zeit war das Kind zwar nicht sehr krank, wurde aber benommen und weinte sehr viel. Es wurde mit dem Löffel gefüttert. Vom 9. Tag ab konnte es wieder allein trinken.

Bis zum 6. Monat machte das Kind einen vollkommen normalen Eindruck, lachte, und war vergnügt. Vom 6. Monat ab traten *Anfälle tonischer Art* auf, welche bis zum 4. Lebensjahr dauerten. Die Anfälle begannen mit *kurzen Zuckungen*. Nach einem Initialschrei streckten sich die Extremitäten, ohne daß Krämpfe auftraten. Dabei wurde das Kind starr wie ein Klotz. Manchmal folgten solche Anfälle kurz nacheinander. Sie erschienen in verschiedenen Zeitabständen. Manchmal jeden Tag, mindestens aber einmal in der Woche. Während bis zum 6. Monat der Ernährungszustand des Kindes sehr gut war, verschlechterte er sich mit Einsetzen der Anfälle zusehends. In den Intervallen zwischen den Anfällen war das Kind *schlaff* wie ein Waschlappen; wenn man versuchte, es aufzurichten, fiel der Kopf nach unten. Zu dieser Zeit wurde auch ein deutliches *Schielen* nach innen festgestellt, welches aber jetzt verschwunden ist. Es traten auch *Schluckbeschwerden* auf, welche auch jetzt bestehen. Eine Zeitlang waren letztere so stark, daß das Kind nicht imstande war, einen Schluck Wasser zu trinken. Zum Teil sind dieselben wohl auf die unwillkürlichen Bewegungen der Zunge zurückzuführen, die früher viel ausgesprochener gewesen sein sollen wie jetzt. Dasselbe gilt für die athetotischen Bewegungen der Gesichtsmuskulatur, welche jetzt schwach ausgeprägt sind. Die auffallende Hypotonie wurde seit dem 3. Jahr besser und die Besserung schreitet weiter vorwärts. Um diese Zeit fing das Kind zu gehen an. Über den Beginn der choreatischen Bewegungen der Extremitäten können die Eltern keine Angaben machen. Anscheinend sind ihnen dieselben überhaupt nicht besonders aufgefallen, weil sie wenig ausgeprägt sind.

Bei der Aufnahme wurde an den inneren Organen nichts Besonderes festgestellt. Das Kind ist in leidlich gutem Ernährungszustande. Hirnnerven o. B. Als der auffallendste neurologische Befund müssen die unwillkürlichen Bewegungen der Extremitäten genannt werden, die nicht sehr stark sind und die erst bei näherem Zusehen sich als choreatisch erweisen. Ausgesprochener Spasmus mobilis. Knie- und Sehnenreflexe und Bauchdeckenreflexe normal. Keine Pyramidensymptome. Eine Ataxie der oberen Extremitäten, welche öfters bei solchen Fällen beobachtet wird, fehlt. Das Kind geht unsicher mit gespreizten Beinen.

Im Gegensatz zu unserer Erfahrung bei den meisten Fällen von E. p. i. erscheint die Psyche der Patientin auffallend stark beeinträchtigt. Von einem Sprachvermögen kann keine Rede sein, da das Kind nicht einmal imstande ist, einzelne Worte zu bilden, sondern nur „i—i—i“ schreit.

Fall 10. M. G. D. 5 Jahre altes Mädchen, geb. am 10. 6. 37 als 1. Kind gesunder Eltern. Bei der Geburt schwächlich. Gewicht bei der Geburt 2 kg. Die Geburt verlief sehr leicht. Noch in den ersten Tagen nach der Geburt entwickelte sich schwere Gelbsucht, welche etwa 20—25 Tage dauerte, um dann langsam zu

verschwinden. Die Haut war dabei von gelbschwarzer Farbe, die Stühle grüngelb; die Temperatur war normal.

Nachdem die Gelbsucht verschwand, fing das Kind sich so rasch zu erholen an, daß der Arzt die schnelle Gewichtszunahme als abnorm erklärte. Auch sonst entwickelte sich das Kind gut, trank und schlief gut, nur weinte es außerordentlich viel. Im Alter von $2\frac{1}{2}$ Monaten bekam es 2mal während des Badens *Anfälle von Bewußtseinsverlust und Krämpfe*, wobei es blau wurde. Nach einigen Minuten kam es zu sich.

Bis zum Alter von 2 Jahren war das Kind *außerordentlich dick*. Während dieser Zeit merkte die Mutter, daß es wenig Lust hatte sich zu bewegen, stundenlang still lag, ohne die Neigung zu haben, seine Lage zu ändern. Es blieb in der Entwicklung zurück. Erst im Alter von 1 Jahr und 7 Monaten lernte es leidlich sitzen, aber nur, wenn es mit Kissen gestützt wurde; dabei fiel der Kopf seitwärts oder nach hinten.

Nach dem 2. Jahre fing das Kind langsam an abzunehmen. Es war aber immer noch nicht imstande, sich richtig zu bewegen. Am häufigsten lag es oder saß, gestützt durch Kissen.

Zwischen dem 2. und 3. Lebensjahre fing es allmählich an, die Extremitäten und den Kopf mehr zu bewegen. Die Bewegungen waren aber eigenartig. Wenn es den Arm nach einem Gegenstand streckte, machte es mit den Fingern ungeschickte und unnötige Bewegungen, ließ den Gegenstand fallen, konnte ihn nicht an den Mund führen. Es war nicht imstande, die Arme über die Horizontale zu heben. Im 3. Lebensjahre konnte es schon gewisse Gegenstände festhalten und sie auch an den Mund führen, aber alles dies wurde sehr ungeschickt ausgeführt: faßte z. B. die Gegenstände mit der ganzen Hand. Sich z. B. das Ohr oder die Nase zu kratzen, war es nicht imstande. Ab und zu machte es unwillkürlich mimische Bewegungen. Der Kopf war schlaff und in ständiger Bewegung, indem er nach oben oder seitwärts gedreht wurde. Das Kind *schierte*, wobei die Augen ständig seitwärts und nach oben gerollt wurden.

Mit den Sprachversuchen fing es sehr spät an. Einige schwer verständliche Worte wurden mit großer Mühe gebildet. Erst in den letzten Monaten fing es mehr zu sprechen an, aber immer noch sehr mühsam und unverständlich.

Bei der Aufnahme in der Klinik wurde festgestellt, daß das Kind bei gutem Ernährungszustande etwas zu klein für sein Alter ist. Innere Organe o. B. Angeborene Luxation des linken Hüftgelenkes.

Schädel etwas brachiocephal. Hirnnerven o. B. Augen o. B. Es wird jetzt *kein Strabismus* festgestellt. Besonders wenn das Kind spielt oder unruhig ist, beobachtet man eigenartige Bewegungen des Kopfes und der Extremitäten. *Der Kopf zuckt fortwährend*, indem er nach hinten und seitwärts gedreht wird. Der Blick wird ständig nach oben und seitwärts gerichtet. Der Mund ist halb offen und seine Form wird fortwährend geändert infolge langsamer Bewegungen der Gesichtsmuskulatur. Der Rumpf wird auch bewegt. Die Finger befinden sich in dauernden athetotischen Bewegungen. Außer diesen Hyperkinesien kann man andere Bewegungen differenzieren, die langsamer verlaufen und mehr choreatischen Charakter tragen. Die Zehen sind etwas ruhiger wie die Finger, werden aber auch athetotisch bewegt. Das Kind kann im Bett allein sitzen, indem es sich auf die Hände stützt. Es ist aber nicht imstande aufzutreten oder sich zu geben. Muskeltonus wechseld, aber vorherrschend hypotonisch.

Die Sehnenreflexe sind abgeschwächt. Beim Bestreichen der Fußsohle werden alle Zehen dorsal flektiert und gespreizt. Bauchdeckenreflexe schwach. Sensibilität scheint ungestört zu sein.

Die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit o. B., Wassermann auch im Blute negativ. *Die Encephalographie zeigt mäßige Erweiterung des 3. und der seitlichen Ventrikel*. Die Ventrikel sind symmetrisch gelagert.

Das Kind ist in seiner psychischen Entwicklung deutlich zurückgeblieben. Der Kontakt mit ihm ist erschwert. Die Sprache ist unklar, fast unverständlich. Stimmung sehr labil, weinerlich, das Kind beruhigt sich aber schnell. Spielt gerne. In der Periode, als das Kind pathologisch dick war, war es nach den Angaben der Eltern ausgeglichen und zahm, während es später sehr launisch wurde.

Auf Befragen (Anfang 1948) teilt uns die Mutter des jetzt 11jährigen Mädchens mit, daß es sich körperlich gut entwickelt habe. Leider sei es immer noch nicht imstande zu gehen. Könnte sich nur aufrichten und einige Schritte machen. Obwohl die Hyperkinesen an den Armen immer noch vorhanden seien, kann das Kind jetzt allein essen.

Psychisch entwickelt sich das Mädchen gut. Lernt zu Hause und besteht am Ende des Jahres die Prüfungen mit sehr guten Noten. Über das Sprachvermögen äußert sich die Mutter nicht.

Fall 11¹. 7jähriges Mädchen. Zweites Kind gesunder Eltern. Das 1. Kind ist vollkommen gesund. Die Patientin, obwohl im 8. Monat geboren, zeigte bei der Geburt keine verminderte Vitalität. Am 6. Tage entwickelte sich eine Gelbsucht, welche sich so schnell verstärkte, daß das Kind schwarzgrün wurde. Die Windeln wurden sehr stark verfärbt. Die Stühle waren nicht acholisch. Die Gelbsucht verschwand gegen den 40. Tag. Während dieser Periode schlief das Kind fast ununterbrochen. Von Zeit zu Zeit erbrach es gelbverfärbte Massen. Sein Appetit soll aber nicht schlecht gewesen sein und es trank selbständig. Nach dem Verschwinden der Gelbsucht *erholte* sich das Kind *außerordentlich schnell und gut*, so daß es im Alter von 2 Monaten den Eindruck eines 3–4 Monate alten Kindes gemacht haben soll. Bis zum 3. Monat nach der Geburt wurden gar keine Störungen, auch nicht seitens der Motilität festgestellt. Im Gegenteil, die Eltern, welche Erfahrung vom 1. Kinde besaßen, betonen, daß es besonders kräftig und lebhaft in der Badewanne strampelte. Sie glaubten deswegen, daß es sich um ein besonders kräftiges und gesundes Kind handele. Einige Wochen später aber merkten sie, daß das Kind nicht so gut trank wie früher, daß es zu kränkeln anfing. Im 5. Lebensmonat fiel der Mutter die Interesselosigkeit des Kindes gegenüber der Umgebung auf. Es hat nicht nach Gegenständen, die man ihm reichte, gegriffen usw. Erst später aber, als das Kind das Alter von $1\frac{1}{2}$ Jahren erreichte, wurde der Mutter klar, daß ihr Kind nicht normal ist. Besonderen Eindruck machte ihr die *ausgesprochene Starre* der Extremitätenmuskulatur, welche jedoch im Schlafe verschwand. Das Kind war nicht imstande zu sitzen oder sich aufzurichten. *Die größten Schwierigkeiten bereite*te und bereite*t auch jetzt die Ernährung des Kindes, weil es nicht richtig kauen und schlucken kann.*

Bei der Untersuchung des Kindes stellt man eine allgemeine Verspätung der körperlichen Entwicklung und Zahndeformitäten fest. Die inneren Organe o. B. Das Kind kann weder sitzen noch stehen. Vom Gehen ist natürlich gar keine Rede. Gestützt unter die Achseln macht es zwar mit großer Begeisterung Gehbewegungen, aber ohne Resultat. Kein Strabismus. Häufige *Anfälle von Zwangsgähnen*, begleitet von reichlicher Speichelkretion. In den Pausen zwischen diesen Anfällen zeigt das Kind einen überraschend ausdrucksvoollen Blick und einen klugen Gesichtsausdruck. Besonders stark ist die Sprachstörung. Das Kind ist nicht imstande, ein einziges Wort richtig zu bilden, obwohl es sich darum sehr bemüht. Starre der Nackenmuskeln genau so wie der Extremitäten, welche bei aktiven Bewegungen zunimmt. Diese Starre hindert das Kind, z. B. richtig den Finger-Nase-Versuch auszuführen. Wahrscheinlich bedingt sie auch die ausgesprochene beiderseitige Adiodochokinese. Die Sehnenreflexe der oberen und unteren Extremitäten sind normal. Pyramidensymptome werden nicht festgestellt. Spontane

¹ Dieser Fall wurde in der Arbeit aus dem Jahre 1940 als Fall 3 beschrieben.

Dorsalflexion der Zehen, welche beim Streichen der Fußsohle verschwindet, am gekreuzten Bein aber, und zwar nur rechts sich verstärkt. Die Hautreflexe fehlen, wahrscheinlich ebenfalls im Zusammenhang mit der Starre der Bauchmuskeln. Beim Gehversuch sieht man einen nicht fixierten Pex equinus, welcher beim Auftreten auf der ganzen Fußsohle rechts ganz und links fast ganz verschwindet. Das Kind zeigt *keine* Hyperkinesen. Das Kind sieht sehr freundlich aus und nimmt regen Anteil an den Vorgängen der Umgebung. Die Mutter behauptet, daß es alles versteht und belegt das mit folgenden Beispielen, welche glaubwürdig scheinen: es unterscheidet zwischen Märchen, die es liebt und die ihm immer vorgelesen oder erzählt werden müssen und solchen Märchen, die es sich weigert anzuhören. Wenn etwas Komisches erzählt wird, lacht es an den entsprechenden Stellen. Einmal erzählte der Vater, daß er die Versicherungsprämie für das ältere Kind bezahlt hat. Als das Kind begriff, daß es nicht versichert war, war es sehr empört und gab mit Zeichen zu verstehen, daß man auch für es dasselbe tun muß. Die Mutter meint, daß dem Kinde auch das Taktgefühl nicht abgeht, was sie z. B. daraus schließt, daß beim Befragen, welchen von beiden Eltern es lieber hat, mit Zeichen zu verstehen gibt, daß es beide Eltern gleich gerne hat. Patientin ist außerordentlich sauber und meldet immer, wenn sie ihre Bedürfnisse verrichten muß. Wenn zufällig niemand im Zimmer anwesend ist, um ihr bei der Verrichtung ihrer Notdurft zu helfen und sie sich beschmutzen muß, wird sie sehr traurig und weint. Vor fremden Leuten läßt sie sich nicht ausziehen, anscheinend aus Schamgefühl.

Fall 12¹. R. L. Es handelt sich um einen 7jährigen Knaben. Erstes Kind, ausgetragen und normal geboren. Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, daß die Tante des Patienten mütterlicherseits im Alter von 3 Monaten an den Folgen einer schweren Gelbsucht starb. Sie war das 2. Kind. Das 3. Kind bekam auch Gelbsucht, aber in einer leichteren Form. Es genas ohne irgendwelche Folgen. Die Mutter des Patienten, welche keinen Ikterus bei der Geburt hatte und vollkommen gesund ist, war das 1. Kind. 15 Stunden nach der Geburt trat bei unserem Patienten Gelbsucht auf, die sich so schnell verstärkte, daß am 2. Tage das Kind schwarzgelb wurde. Die Windeln wurden stark verfärbt, die Stühle waren von normaler Farbe. Am 15. Tage nach der Geburt wurde das Kind für hoffnungslos krank erklärt, aber gegen den 20. Tag verschwand die Gelbsucht fast vollkommen. Während der Erkrankung war das Kind schlaftrig und trank nur mit Mühe an der Brust. Nach Verschwinden der Gelbsucht fing es sich sehr schnell zu erholen an und gegen den 5. Monat nach der Geburt soll es geradezu *in ausgezeichnetem Zustande gewesen sein*. Insbesondere seien keine Störungen seitens der Motilität festgestellt worden, im Gegenteil, das Kind sei beim Baden sehr lebhaft und geschickt. Seit dem 5. Monat aber stellten sich Störungen bei der Nahrungsaufnahme ein (ob wegen Appetitmangel oder wegen einer Dysphagie, konnte nicht festgestellt werden) und das Kind fing an zu kränkeln. Im Alter von 1 Jahr soll es, wie die Mutter sich ausdrückte, wie ein *Waschlappen* gewesen sein. Später fing der allgemeine Zustand sich zu bessern an, jedoch noch im Alter von 1½ Jahren war es nicht imstande zu sitzen. Die Ärzte haben englische Krankheit diagnostiziert, obwohl der Patient unter sehr günstigen äußeren Bedingungen aufwuchs. Er erlangte die Gehfähigkeit erst im Alter von 2 Jahren. Der Gang war aber wie derjenige eines Betrunkenen, dabei hielt er die Arme mit den Handflächen nach außen gedreht, während die Finger unwillkürliche Bewegungen ausführten. Gleichzeitig traten auch andere unwillkürliche Bewegungen ein, und zwar Grimassieren und Verkrümmungen der Wirbelsäule. Eine ausgesprochene Muskelstarre wurde von der Eltern nicht bemerkt. Die Eltern betonen ausdrücklich,

¹ Dieser Fall wurde in der Arbeit aus dem Jahre 1940 als Fall 2 beschrieben.

daß die Krankheit gar keine Neigung zum Fortschreiten hat, im Gegenteil, es wird eine ständige Besserung festgestellt.

Die Untersuchung ergibt allgemeine gute Körperfentwicklung entsprechend dem Alter. Zahndeformitäten. Innere Organe o. B. Andeutung von *Strabismus convergens*. Keine unwillkürlichen Bewegungen der Gesichtsmuskulatur. Sowohl die Nackenmuskulatur als auch diejenige der Extremitäten zeigen keine Tonussstörungen. Die Sehnenreflexe der oberen Extremitäten sind normal. Ausgesprochener Intentionstremor beim Finger-Nase-Versuch links stärker als rechts. Die Bewegungen der Hände sind ungeschickt, fast ataktisch. Früher waren die Bewegungen noch ungeschickter, so daß das Kind nicht imstande war, ein Glas Wasser an den Mund zu bringen. Ausgesprochene Adioidochokinese, links stärker ausgesprochen als rechts. Romberg positiv. Nur beim Gehen zeigen die gespreizten Finger leichte athetotische Bewegungen. Die Gangstörung ist nicht sehr stark und drückt sich nur in einer Unsicherheit des Ganges aus, welche übrigens zu verschiedenen Zeiten wechselt. K.S.R. schwer auslösbar. A.S.R. normal.

Das Kind beantwortet bestimmte einfache Fragen mit einzelnen Worten, deren Aussprechen ihm große Mühe bereitet. Die Worte sind sehr schwer zu verstehen. Es versteht viel mehr, als es sprechen kann. Das Kind schreibt gerne einzelne Buchstaben, malt nicht schlecht für sein Alter. Die geistige Entwicklung des Kindes ist etwa auf der Stufe eines 4½-jährigen Kindes. Es soll gutes Gedächtnis haben und ist sauber. Das Kind ist sehr unruhig, reizbar und hat den Drang, verschiedene Unartigkeiten zu begehen, weswegen es große Anforderungen an die Pflege stellt.

Patient kann 3 Jahre später — im 10. Lebensjahr — wieder untersucht werden. Er ist sehr gut gewachsen und hat in jeder Beziehung gewonnen. Psychisch viel reifer. Die choreo-athetotischen Bewegungen sind viel weniger auffallend, das allgemeine Auftreten sympathischer, die Unruhe geringer, nur die Sprache ist immer noch schwer verständlich, wegen der bestehenden dysarthritischen Störungen. Patient kann leidlich schreiben.

Ende 1947 hatten wir Gelegenheit, den jetzt 14jährigen Patienten wieder zu begutachten. Er ist psychisch reifer und zu Hause erträglicher geworden. Die Sprache hat sich weiter gebessert.

Fall 13¹. R. B. St. 8jähriger Knabe, geb. am 18. 9. 32. Erstes Kind gesunder Eltern.

Fälle von Gelbsucht wurden in der Familie der Mutter oder des Vaters nicht beobachtet. Vor dieser Geburt hatte die Mutter einen spontanen Abgang im 2. Monat der Schwangerschaft und nach der Geburt des Patienten eine vorzeitige Geburt im 6. Schwangerschaftsmonat.

Geboren am richtigen Termin. Die Geburt war leicht, das Kind war gut entwickelt, wog 4,5 kg, trank an der Brust. Bald nach der Geburt bekam es Gelbsucht, welche anfangs schwach war, später aber im Verlaufe von 10 Tagen stark zunahm und mindestens 15 Tage dauerte. Das Kind war, nach den Worten der Mutter, gelb wie eine Quitte. Anfangs hatte es keine erhöhten Temperaturen. Nachdem aber die Gelbsucht stärker wurde, stieg die Temperatur bis auf 38° und blieb erhöht bis zum Ende der Erkrankung. Anfangs, als die Gelbsucht schwach war, waren die Stühle gelb, später mit der Zunahme der Gelbsucht wurden sie schwarz und enthielten Schleim und etwas Blut. Das Kind war schwer krank, benommen, winselte fortwährend, konnte an der Brust nicht trinken. Das Kind wurde als hoffnungslos aufgegeben und deswegen notgetauft. Während dieses Stadiums der Erkrankung haben die Eltern nichts Besonderes seitens des Nerven-

¹ Dieser Fall wurde in der Arbeit von G. USUNOFF aus dem Jahre 1943 beschrieben.

systems bemerkt. Anfälle oder unwillkürliche Bewegungen kamen nicht zur Beobachtung.

Nach Ablauf der Gelbsucht wurde das Kind *bis zum Alter von 1 Jahr für normal gehalten*. Um diese Zeit merkte man aber, daß sein Kopf zu wackeln anfing und daß es nicht imstande war, ihn geradezuhalten. Es traten auch eigenartige Bewegungen der Finger auf, die gespreizt und überstreckt wurden. Noch im Alter von 2 Jahren konnte das Kind nicht sitzen. Am Ende des 2. Jahres fing es an, sich zu bewegen, indem es auf seinem Gesäß kroch. Erst im 4. Jahre fing es an zu gehen, aber schlecht, überkreuzte oft die Beine und fiel öfters um. In den letzten Jahren sollen die unwillkürlichen Bewegungen der Finger abgenommen haben, auch das Kopfwackeln wurde schwächer. Das Kind hält aber immer noch den Kopf seitwärts gebeugt. Bis zum Alter von 6 Jahren konnte das Kind nicht reden, sprach nur die Worte „Großmutter“, „Mutter“ usw. Erst seit 1 Jahr fing es an deutlicher zu reden, aber immer noch ist das Sprachvermögen etwa auf der Stufe eines $3\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes. Die psychische Entwicklung war sehr verlangsamt. Bis zum Alter von 4 Jahren ließ es Urin und Kot unter sich. Jetzt ist das Kind sauber. Sonst war es lustig, anhänglich, zeigte der Mutter gegenüber Mitleid, besonders als sie krank war. War nicht grausam Tieren gegenüber. Jetzt ist das Kind imstande, einfache Aufträge auszuführen, z. B. auf dem Markte etwas einzukaufen und es nach Hause zu bringen. Die Zahnentwicklung war normal.

Befund bei der Aufnahme. Die Körporentwicklung entspricht dem Alter. Keine pathologischen Erscheinungen seitens der inneren Organe. Augen und Hirnnerven o. B. In der Ruhe und noch mehr bei Bewegungen und psychischer Aufregung sieht man choreo-athetotische Bewegungen, welche ab und zu aufhören und dann sieht das Kind für einige Augenblicke normal aus. Es genügt aber, daß das Kind sich zu bewegen anfängt, damit die unwillkürlichen Bewegungen wieder auftreten. Der Kopf dreht sich öfters nach links und wackelt. Die Armbewegungen im Schulter- und Ellbogengelenk tragen vorwiegend choreatischen Charakter. Sie sind ziemlich abrupt und mit großer, ungleicher Amplitude. Zu gleicher Zeit befinden sich die Hände in Dorsalextrusion, während die Finger spärliche athetoidre Bewegungen ausführen. Von Zeit zu Zeit werden die Beine in den Knien gestreckt, während die Füße plantar flektiert werden. Das Kind geht mit gespreizten Beinen und überstreckten Knien und tritt vorwiegend auf die Fersen. Beim Gehen macht es die oben beschriebenen Bewegungen der Arme und des Kopfes. Die Gesichtsmuskulatur ist an diesen Bewegungen nicht beteiligt. Die Sprache ist mühsam, schleppend und stotternd. Schluckt und kaut gut. Der Tonus der Muskulatur ist in der Ruhe deutlich herabgesetzt. Man kann die Beine um den Hals legen und der Rumpf läßt sich außerordentlich vielseitig und ausgiebig drehen.

Die Kniestreckenreflexe sind lebhaft, beiderseits gleich. Das Phänomen von GORDON ist deutlich ausgeprägt. Die Hautreflexe sind normal. Pathologische Reflexe werden nicht festgestellt. Die Sensibilität scheint intakt zu sein. Die Untersuchung des Gehörs und des Vestibularapparates zeigt normale Verhältnisse. Augenhintergrund o. B.

Die Encephalographie deckt keine Veränderungen in der Größe und in der Form der Ventrikel auf.

Die Cerebrospinalflüssigkeit ist farblos. Alle Reaktionen sind negativ. Albumin 0,125 mg.-%. Zucker 37 mg.-%, 4/3 Zellen, Wa.R. im Liquor und im Blut negativ.

Das Kind ist im Beisein der Mutter ruhig, still, öfters lustig und spielt gerne. Läuft mit Begeisterung, obwohl es dabei leicht hinfällt. Spricht ruhig mit der Mutter. Im Beisein fremder Leute ist es scheu, versteckt sich im Rock der Mutter, gewöhnt sich aber bald an den Arzt. In fremder Umgebung allein gelassen, wird es unruhig, weint, will zu seiner Mutter gehen. Kennt die Teile seines eigenen Körpers und auch die Namen der Gegenstände in der Umgebung. Gebraucht sehr oft

kindliche, für sein Alter primitive Worte und Ausdrücke. Zählt mechanisch bis 5. Hat Begriffe für die Zahlen 1, 2 und 3. Öfters ist es nicht imstande, den Sinn gewöhnlicher Fragen zu verstehen. Beantwortet nicht die Fragen, sondern wiederholt sie. Der Koeffizient der Intelligenz, bestimmt nach der Methode von BINET-TERMAN¹, ist 0,38. Die intellektuelle Entwicklung entspricht derjenigen eines 3jährigen Kindes.

Das Kind konnte 2 Jahre später wieder untersucht werden. Der neurologische Zustand ist fast unverändert geblieben. Die psychische Entwicklung schreitet, obwohl langsam, vorwärts.

Das Kind ist gegenwärtig (Anfang 1918) über 15 Jahre alt. Sein Vater teilt mit, daß es sich körperlich gut entwickelt. Die unwillkürlichen Bewegungen am Kopf und an den Händen dauern fort. Der Gang ist nur wenig gestört. Psychisch soll sich das Kind sehr gut entwickeln, da aber die Sprache sehr gestört ist, kann es nicht die Schule besuchen.

Fall 14. Ch. D. E. 8 Jahre alter Knabe, geboren am 28. 1. 35. (Abb. 1 und 2). Zweites Kind gesunder Eltern. Das 1. Kind, ein jetzt 12 Jahre altes Mädchen, ist gesund. Bald nach der Geburt trat auch bei ihm Gelbsucht auf, war aber schwächer und verschwand nach einer Woche. Nachher entwickelte es sich in jeder Beziehung gut. Andere Fälle von Gelbsucht wurden mütterlicher- oder väterlicherseits nicht beobachtet.

Patient war fast ausgetragen. Die Geburt begann plötzlich nach einer psychischen Aufregung der Mutter und war schwer. Das Kind kam asphyktisch zur Welt, die Nabelschnur war um den Hals gewunden; es war sehr klein und lebensschwach, konnte nicht an der Brust trinken. Man gab das Kind auf und deswegen wurde es eiligst nach den Sitten des Landes notgetauft. Am 2. Tag nach der Geburt trat Gelbsucht auf, welche schnell zunahm und etwa 1 Monat dauerte. Das Kind war benommen, weinte nicht, trank nicht. Die Stühle waren fast schwarz. Die Temperatur war erhöht — bis 38°. Erst 1 Woche nach der Geburt fing es zu weinen an, ebenso an der Brust zu trinken, wenn auch ungenügend; öfters Erbrechen, weswegen es sehr abmagerte. Während es vorher sehr still war, fing es jetzt umgekehrt viel zu schreien an und bekam dadurch eine Nabelhernie. Nachdem die Gelbsucht verschwand, war das Kind sehr schwach, hatte öfters erhöhte Temperaturen, weinte viel, erbrach. Gegen den 7. Monat merkten die Eltern, daß das Kind sehr *schlaff* wurde und nicht sitzen konnte. Wenn man es aufsetzte, fiel es um. Beim Liegen drehte es den Kopf seitwärts. Es fing an, die Arme und Beine unaufhörlich zu bewegen, ebenso die Finger. Die Beine wurden gekreuzt. Seit 1½ Jahren kreuzen sich aber die Beine nicht mehr und das Kind kann gestützt auftreten; allerdings wurde im Alter von 4 Jahren eine Tenotomie ausgeführt, um



Abb. 1.



Abb. 2.

¹ Ausgeführt von Frau TSCHERNEWA vom Institut „Raswitsje“.

die Spitzfußstellung zu korrigieren. Das Kind kann, nur wenn es durch Kissen gestützt wird, allein sitzen. Die Zähne entwickelten sich erst am Ende des 2. Jahres. Erst im 3. Jahr fing es an einzelne Worte auszusprechen, und zwar sehr unklar.

Nach dem Urteil zweier Schullehrer und der Eltern ist die psychische Entwicklung des Kindes verhältnismäßig zufriedenstellend. Es konnte die Eltern im Alter von 2 Jahren erkennen, war sauber, weiß viele Worte, spricht viel, stellt immer Fragen, kann kurze Geschichten erzählen. Lustiges Kind, lacht viel, hat gerne Musik und kann Melodien nachsingen, spielt fortwährend im Bett. Immer freundlich und aufmerksam zu den Eltern, bittet die Ärzte, geheilt zu werden, damit es Lokomotivführer werden kann.

Die Untersuchung bei der Aufnahme zeigt: Das bettlägerige Kind ist in der allgemeinen Körperentwicklung zurückgeblieben. Innere Organe o. B. Seitens der Augen, der Ohren sowie der Hirnnerven keine Besonderheiten. Der Kopf bewegt sich langsam, gewöhnlich hängt er nach hinten oder seitwärts. Das Kind kann den Kopf schwer geradehalten. Wenn es seitwärts schaut und man es ruft, kann es den Kopf nicht rechtzeitig umdrehen, um in die entsprechende Richtung zu schauen, obwohl es sich sehr darum bemüht. Die Gesichtsmuskulatur ist fortwährend in Bewegung. Der Mund verzerrt sich, die Zunge bewegt sich im Munde, was man daraus schließt, daß die Backen sich wölben. Manchmal streckt es die Zunge heraus. Lacht öfters, aber sein Lächeln ist verzerrt. Spricht leise, die einzelnen Worte werden in Silben getrennt ausgesprochen, dabei ist die Phonation ungleich, so daß einzelne Silben *explosivartig* hervorgestoßen werden. *Die Extremitäten bewegen sich fortwährend langsam*. Die Arme, besonders der rechte, sind im Ellbogen gestreckt. Öfters ist der linke Arm halbgebeugt. *Die Finger sind in ständigen athetoiden Bewegungen*. Die gezielten Bewegungen sind fast unmöglich. Das Kind ist z. B. nicht imstande, einen bestimmten Teil des Körpers zu berühren. Bei solchen Versuchen dreht es gewöhnlich den Kopf seitwärts.

Die Beine sind ebenfalls in ständiger Bewegung. Wenn das Kind liegt, werden die halb in den Knien gebeugten Beine gehoben und öfters gekreuzt. Am häufigsten wird das rechte Bein stark gestreckt und gleichzeitig nach innen gedreht. Das linke Bein bewegt sich auch fortwährend; es wechseln Beuge- und Streckbewegungen ab. Während sich die rechte Fußsohle gewöhnlich in Plantarflexion befindet, ist die linke in Dorsalflexion. Die Zehen bewegen sich auch. Am häufigsten werden sie plantar gebeugt. Ab und zu wird die Großzehe isoliert dorsal flektiert.

Das Kind ist nicht imstande zu sitzen, fällt zurück oder seitwärts; *kann nicht gehen*; gestützt tritt es auf, indem es die Beine aneinanderreibt. Ab und zu hebt es unwillkürlich mal das eine, mal das andere Bein halb im Knie gebeugt. Bei diesen Gehversuchen dreht es den Kopf seitwärts und streckt gleichzeitig die Arme. Dabei ist der Muskeltonus gesteigert. Die Sehnenreflexe und die Periostreflexe der oberen Extremitäten sind nicht auslösbar. K.S.R. normal, A.S.R. nicht auslösbar. Keine Pyramidensymptome. Bauchdeckenreflexe lebhaft. Soweit man es beurteilen kann, ist die Sensibilität intakt.

Die psychische Entwicklung des Kindes ist auffallend wenig beeinträchtigt. Es ist aufmerksam und konzentrationsfähig. Es folgt mit regem Interesse allem, was um es herum vorgeht, ist sehr gut orientiert, es kennt die Namen der Ärzte und des Hilfspersonals, sehr anhänglich, meistens guter Laune, immer lächelnd, liebenswürdig, spricht gerne mit allen, singt oft (die Töne sind dabei rein, aber ungleich stark, die Worte der Lieder sind unklar). Es gibt seine Antworten ruhig, ohne sich etwas suggerieren zu lassen und ohne zu schwanken. Gedächtnis gut und genau. Sehr gewandt, hat es sich den neuen Bedingungen des Krankenhauses schnell angepaßt. Nach der Untersuchung eines Fachmannes (Frau KOLAROWA) steht das

8jährige Kind intellektuell etwa auf der Stufe eines 5 Jahre und 2 Monate alten Kindes.

Liquor o. B. Wa.R. des Blutes und des Liquors negativ. *Die Encephalographie zeigt eine mäßige, aber deutliche Erweiterung aller Ventrikel.* Die Lage der Ventrikel ist normal, die Seitenventrikel sind symmetrisch.

Das Kind ist jetzt (Anfang 1948) über 13 Jahre alt. Der Vater schreibt uns, daß es dem Alter entsprechend gewachsen ist, daß aber sein Zustand sonst unverändert geblieben ist. Das Kind ist vollkommen hilflos, weil es weder gehen noch sitzen kann. Die unwillkürlichen Bewegungen der Extremitäten haben kaum abgenommen. Nur die Sprache soll zufriedenstellend sein. Das Kind soll sich psychisch gut entwickelt haben. Hat gutes Gedächtnis und vielseitige Interessen. Besonders gern beschäftigt es sich mit Geschichte, Geographie und Geologie.

Fall 15. P. N. R. $9\frac{1}{2}$ Jahre altes Mädchen, geb. am 10. 6. 33. Erstes Kind gesunder Eltern. In der Aszendenz des Vaters und der Mutter keine anderen Fälle von Icterus neonatorum. Die Eltern haben jetzt ein 2. Kind — ein Mädchen, 2 Jahre und 7 Monate alt, vollständig gesund, welches nach der Geburt eine ganz leichte Gelbsucht durchmachte.

Die Patientin wurde vor dem Termin, mit 8 Monaten und 10 Tagen geboren. Die Schwangerschaft verlief normal. Bei der Geburt war das Kind gesund und kräftig, wog 4,5 kg. Am 2. Tag nach der Geburt wollte das Kind an der Brust trinken, doch konnte ihm die Mutter während der ersten 3—4 Tage nicht genügend zu trinken geben, weil sie Brustschmerzen hatte. Das Kind weinte aus Hunger. 2—3 Tage nach der Geburt trat Gelbsucht auf, welche im Verlaufe von einigen, Tagen sich verstärkte, so daß das Kind schwarzgelb wurde. Es hörte auf zu trinken, war benommen, schlief fortwährend. Am 9. Tag wurde sein Zustand besonders schwer, das Bewußtsein war getrübt. Die Temperatur soll nicht erhöht gewesen sein. Der Zustand des Kindes war so schwer, daß man jeden Moment mit seinem Tod rechnete. Der Harn war stark gefärbt. Zeitweise waren die Stühle fast weiß. Keine Krämpfe. Der schwere Zustand dauerte fast 20 Tage. Dann fing das Kind an zu trinken, sein Zustand besserte sich. Die Gelbsucht dauerte fast 3 Monate.

Nach Verschwinden der Gelbsucht schien das Kind normal. Im 5. Monat, während der Taufe, sah das Kind gut aus. Im 6. Monat machte es eine Grippe durch. Um diese Zeit traten die ersten Symptome der Erkrankung auf. Es wurde sehr schlaff, konnte nicht sitzen; wenn es aufgerichtet wurde, fiel der Kopf um. Während es vorher mit Leichtigkeit allerlei in den Mund stecken konnte, wurde dies jetzt schwierig, wie überhaupt alle seine Bewegungen unsicher und ungeschickt wurden. Vorübergehend traten auch *Schluckstörungen* auf. Außerdem trat zum ersten Male Strabismus auf, welcher auch jetzt besteht. Die Ärzte dachten, daß es sich um den Folgezustand einer parainfektiösen Encephalitis nach Grippe handelte, sein Zustand wurde schlechter. *Die unwillkürlichen Bewegungen, die im 6. Monat zum Vorschein kamen, wurden gegen den 9. Monat stärker.* Um diese Zeit ging es dem Kinde am schlechtesten. Die unwillkürlichen Bewegungen der Arme und Beine waren stark. Das Kind machte Gehbewegungen, doch ohne Erfolg, weil sich die Beine überkreuzten. Um diese Zeit wurde das Kind gegen Pocken geimpft. Es bekam erhöhte Temperaturen und Ausschlag am ganzen Körper. Ein Arzt äußerte die Meinung, daß die cerebrale Erkrankung des Kindes durch kongenitale Lues bedingt sei, wodurch schwere Familienzwistigkeiten ausgelöst wurden. Alle serologischen Untersuchungen in dieser Richtung hatten natürlich ein negatives Resultat ergeben. Ein anderer Arzt stellte die Diagnose „postvaccinale Encephalitis“ — eine Diagnose, an der er übrigens auch jetzt festhält. Das Kind entwickelte sich weiter gut. Der Ernährungszustand war mehr wie zufriedenstellend. Im Alter

von 1 Jahr erkrankte das Kind an einer schweren Dysenterie, welche etwa 6 Monate dauerte, magerte außerordentlich stark ab, bis zu 4,5 kg — das Gewicht bei der Geburt. Das Kind erholte sich dann wieder, aber die unwillkürlichen Bewegungen blieben unverändert. Im Alter von 2 Jahren war es imstande, sich selbst aufzurichten und die sitzende Lage beizubehalten, wackelte aber dabei. Bald danach bekam das Kind einen eigenartigen *tonischen Krampfanfall des linken Beines und Armes*, wobei die in gebeugter Lage fixierten Glieder starr und unbeweglich wurden. Es scheint, daß diesen Zustand mit Schmerzen verbunden war, da das Kind fortwährend schrie. Es dauerte einige Tage, um dann zu verschwinden. Im Alter von 3 Jahren Lungenentzündung. Mit 4 Jahren versuchte das Kind zu gehen: gestützt konnte es allein den Wagen schieben oder um das Bett herumlaufen. In dieser Zeit war die Überkreuzung der Beine immer noch vorhanden, obwohl nicht so ausgeprägt wie früher. Erst mit 5 Jahren lernte es selbstständig gehen. Der Gang war und ist übrigens auch jetzt noch eigenartig, die Bewegungen sind ungleich bemessen, vergesellschaftet mit überflüssigen Mitbewegungen. In dieser Zeit bekam das Kind zum zweitenmal einen *tonischen Krampfanfall des linken Armes und Beines*, genau wie das erstmal, aber von längerer Dauer. Wenn man versuchte, die gebeugten Glieder zu strecken, verspürte das Kind starke Schmerzen. Ein Chirurg schlug sogar eine Operation vor, die abgelehnt wurde. Nach 10 Tagen hörte der Krampf auf und das Kind konnte sich wieder aufrichten. Diese Anfälle wiederholten sich nie mehr.

Der Zustand des Kindes hat eine deutliche Neigung sich zu bessern, obwohl sehr langsam. Die psychische und intellektuelle Sphäre entwickelt sich nach dem Urteil der Eltern zufriedenstellend. Zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr fingen die ersten Sprachversuche an. Erst im 5 Jahr wurde die Sprache besser. Jetzt versteht das Kind alles, was man ihm sagt, spricht aber undeutlich. Die Wortbildung bereitet ihm sichtlich große Mühe. Besonders schwierig ist die Aussprache des Buchstabens „R“. Kann genügend lesen und rechnen. Das Schreiben geht viel schwieriger vor sich wegen der Störung der Motorik; es hat großen Drang zum Lernen, erwartet immer ungeduldig die Lehrerin.

Bei der Aufnahme wird festgestellt, daß die allgemeine körperliche Entwicklung dem Alter entspricht. Muskulatur und Unterhautzellgewebe gut entwickelt. Innere Organe o. B. *Strabismus convergens*. Hirnnerven o. B.

Das Krankheitsbild wird von den unwillkürlichen Bewegungen choreatischen Charakters und dem wechselnden Muskeltonus beherrscht. Die Gesichtsmuskulatur zeigt leicht ausgeprägte athetotische Bewegungen. Der Kopf wird zwar gerade gehalten, wackelt aber ununterbrochen, fällt leicht herunter, um mit einer Stoßbewegung wieder aufgerichtet zu werden. Wenn das Kind sich bewegt oder in psychische Aufregung gerät, werden die Bewegungen der Extremitäten stärker, wobei ihr choreatischer Charakter noch deutlicher in Erscheinung tritt; jetzt sieht man auch deutliche athetotische Bewegungen an den Fingern. Die gezielten Bewegungen sind sehr gestört und dysmetrisch. Der Gang ist unbeholfen. Ab und zu wird das eine oder das andere Bein stark gestreckt. Die Sprache ist undeutlich. Wenn das Kind aufgereggt ist, kann es überhaupt kein Wort herausbringen.

Patientin kann Anfang 1948 im Alter von 14 Jahren wieder untersucht werden. Vor 5 Jahren wurde in Wien durch einen berühmten Neurologen die Diagnose „Zustand nach Encephalitis“ gestellt und eine Rö.-Tiefentherapie des Gehirns durchgeführt. Das Mädchen hat sich psychisch sehr gut entwickelt. Es besucht die seinem Alter entsprechende Schulklasse. Wegen den schweren Sprachstörungen muß es aber ihre Prüfungen erst am Ende des Jahres ablegen und zwar auf Schreibmaschine. Die Prüfungen hat es immer mit „sehr gut“ oder „ausgezeichnet“ bestanden.

Der neurologische Befund ist kaum verändert. Der Gang hat sich allerdings gebessert und obwohl er maniriert aussieht, bereitet er ihr kaum Mühe.

Fall 16. G. 11jähriger Knabe. Es konnte nicht in Erfahrung gebracht werden, ob es sich um das 1. Kind gehandelt hat und ob es ausgetragen war. Am Ende der 2. Woche bekam das Kind schweren Ikterus und wurde danach so schwer krank, daß man nicht glaubte, es retten zu können. Seit dieser Zeit soll das Kind sich schlecht entwickelt haben, hat spät das Gehen gelernt. Bei der Aufnahme zeigt das Kind das typische Bild einer Athétose double. Pseudobabinski links. Das Kind ist gutmütig und in bezug auf die psychischen und intellektuellen Funktionen nicht besonders stark beeinträchtigt. Sprache sehr mangelhaft infolge Artikulationsstörungen. Abgesehen davon ist der Wortschatz sehr gering. Das Gedächtnis des Kindes soll gut sein. Es ist keine Progredienz des Leidens festzustellen.

Fall 17. A. D. G. 17jähriges Mädchen. Vater Alkoholiker. Zweites und drittes Kind derselben Eltern gesund; sie machten keinen Ikterus durch. Die Mutter hatte keine spontanen Abgänge. Patientin wurde zu früh, im 8. Monat geboren. Die Geburt war mittelschwer, da das Kind in Gesäßlage lag. Bei der Geburt wog das Kind nur 2 kg, war schwächlich, aber sonst munter und trank an der Brust. 2 bis 3 Tage nach der Geburt trat Gelbsucht auf, welche sich bald verstärkte und 1 Woche lang dauerte. Der Harn wurde dunkelbraun, die Windeln wurden verfärbt, die Stühle waren gelb. Während der Gelbsucht erreichte die Benommenheit nur leichte Grade. Das Kind konnte sogar an der Brust trinken, wenn es dazu angehalten wurde. Öfters Erbrechen, welches so lange dauerte, wie das Kind gestillt wurde (bis zum 5. Monat). Bald nach Einsetzen der Gelbsucht traten *Anfälle von Starre auf, wobei der Kopf nach hinten gebeugt wurde*. Das Kind war ziemlich krank, weswegen es notgetauft wurde. Nach dem Verschwinden der Gelbsucht aber erholte es sich außerordentlich schnell und genas vollkommen. Bis zu seinem 5. Lebensmonat bot es keine krankhaften Symptome, sowohl in bezug auf die allgemeine körperliche Entwicklung als auch auf die Motilität.

Im 5. Lebensmonat erkrankte das Kind plötzlich mit Fieber. Manche Ärzte meinten, es wäre eine Pneumonie gewesen, andere dachten an Meningitis. Am Kopf traten eitrige Pickel auf. Die Erkrankung dauerte 15 Tage. Die Mutter verbindet die nach Genesung des Kindes eingetretene Änderung seines Zustandes mit dieser Erkrankung. Sie merkte nämlich, daß es *auffallend schlaff und kraftlos wurde*. Es konnte nicht mehr im Bettchen sitzenbleiben, weil es immer nach rückwärts oder seitlich umfiel, weswegen man es mit vielen Kissen stützen mußte. Auch der Kopf konnte nicht mehr richtig gerade gehalten werden, sondern wackelte ständig seitlich oder rückwärts. *Eine auffallende Bewegungsarmut trat zutage*. Über den weiteren Verlauf der Erkrankung kann die Mutter keine genaueren Angaben machen. Vor allen Dingen weiß sie nicht, wann die *Hyperkinesen*, welche jetzt das *klinische Bild beherrschen*, auftraten. Sie meint, daß die Schlaffheit bis zum 3. Lebensjahr dauerte. Um diese Zeit erwarb das Kind die Gehfähigkeit. Der Gang war aber lange Zeit wie der eines Betrunkenen. Die ersten Sprachversuche des Kindes fallen auch ins 3. Lebensjahr hinein. Seitdem scheint sich der Zustand des Kindes allmählich gebessert zu haben und sein Leben verlief ziemlich ereignislos. Es wurde in psychischer Hinsicht, abgesehen von einer allgemeinen Reizbarkeit, völlig unauffällig. Es trat später in die Schule ein, wurde aber bald zu einer guten, teilweise sehr guten Schülerin. Es erlernte bald nicht nur das Lesen, sondern überwand auch die anfänglichen Schwierigkeiten beim Schreiben.

Die jetzigen Beschwerden, welche das Mädchen in die neurologische Klinik führten, haben mit dem Grundleiden nichts zu tun. Es handelt sich um migräneartige Anfälle von Parästhesien der rechten Körperhälfte mit Sprachentgleisungen (Paraphasien), die von starken Kopfschmerzen und Erbrechen gefolgt werden.

Dabei ist das Mädchen lichtscheu. Der erste Anfall, welcher zum erstenmal vor etwa 1 Monat eintrat, fiel mit der Menses zusammen. Am selben Tage trat das Kribbeln 3mal auf und dauerte je 10—15 Min. Nach einem beschwerdefreien Monat traten wiederum im Zusammenhang mit der Menses dieselben Anfälle zum zweiten Male auf.

Bei der Aufnahme in der Klinik wird festgestellt: Normale Körperentwicklung. Patientin ist eher klein, Muskulatur und Fettpolster sind gut entwickelt, ebenso die sekundären Geschlechtsmerkmale. Innere Organe o. B. Das hervorstechendste krankhafte Symptom sind unwillkürliche Bewegungen mittleren Grades, vor allem der Gesichts- und Halsmuskulatur und dann der oberen Extremitäten. Diese Bewegungen steigern sich, wenn die Kranke sich beobachtet fühlt oder wenn sie aufgereggt ist. Der Kopf der Kranken führt fortwährend Drehbewegungen von verschiedenen Amplituden mehr nach links, manchmal einzeln, manchmal sind es eine Reihe solcher Bewegungen. Die Gesichtsmuskulatur bewegt sich ununterbrochen, besonders deutlich tritt die Grimassenbildung beim Sprechen hervor. An den athetotischen Bewegungen der Gesichtsmuskulatur nimmt besonders die Mundmuskulatur teil, wodurch das sonst sympathische, anmutige Antlitz der Kranken entstellt wird. Die Arme machen überflüssige Bewegungen mit meist großer Amplitude, die man kaum choreatisch nennen kann. Andeutung von athetotischen Bewegungen der Finger. Die unwillkürlichen Arm- und Fingerbewegungen steigern sich beim Gehen. Die feinen Bewegungen der Hände sind ungeschickt. Nur leichte Ataxie beim Finger-Nase-Versuch. An den unteren Extremitäten werden keine pathologischen Bewegungen festgestellt. Der Tonus der Muskulatur zeigt überall das Bild des Spasmus mobilis in leichter Ausprägung. Am linken Bein scheint der Tonus der Muskulatur entschieden stärker ausgesprochen als rechts, und zwar infolge Beimischung von Spastizität zur Rigidität. Diese pyramidale Komponente wird am Bein durch die gesteigerten Sehnenreflexe links und vor allem durch den deutlich ausgesprochenen Babinski bewiesen. Interessant ist aber, daß Patientin die rechten Extremitäten als schwächer und ungeschickter empfindet. Der Gang der Patientin bietet eigentlich kaum etwas Pathologisches dar, man kann ihn höchstens als ungeschickt bezeichnen. Knie-Hacken-Versuch o. B. Sensibilität ungestört. Gehör und Sehvermögen o. B.

Die Sprache ist kaum durch die athetotischen Bewegungen der Mundmuskulatur und auch der Zunge beeinträchtigt und durchaus verständlich.

Die Psyche und die Intelligenz können kurz dadurch charakterisiert werden, daß sie von der Norm nicht abweichen. Patientin hat ein sympathisches Wesen, ist zwar nervös, aber ohne irgendwelche Zeichen von Affektinkontinenz. Die Intelligenz scheint sogar nach der Erfahrung in der Schule (Patientin soll in 3 Jahren das Gymnasium absolvieren) und laut Angabe der Mutter sogar über dem Durchschnitt zu stehen.

Die Lumbalpunktion ergibt im Liquor normale Verhältnisse. Das Encephalogramm zeigt normal große und symmetrische Ventrikel.

Patientin kann Anfang 1948 mit 22 Jahren wieder untersucht werden. Sie hat inzwischen das Gymnasium mit einer guten Note absolviert und ist jetzt im VI. Semester der philosophischen Fakultät der Universität (Abteilung Geographie). Die Prüfungen für die beiden ersten Jahre hat sie mit guter Note abgelegt.

Körperlicher Befund zufriedenstellend. Der neurologische Befund hat sich nicht wesentlich verändert. Schreibt gut obwohl etwas langsam.

Fall 18. M. L. C. 18jähriges Mädchen, geboren im 7. Monat der Schwangerschaft. Die Geburt war leicht. Patientin ist erstes und einziges Kind gesunder Eltern. Die Mutter war erst 16 Jahre alt, als das Kind geboren wurde. Das Kind war klein, lebensschwach, konnte die Augen nicht aufmachen und nicht an der

Brust trinken. Man mußte ihm den Mund gewaltsam öffnen, um ihm Milch einzuträufeln. 3—4 Tage nach der Geburt trat Gelbsucht auf, welche anfangsschwach war, später sich aber verstärkte, so daß das Kind fast schwarz wurde. Der Harn war sehr dunkel, ebenso die Stühle. Die Temperatur war nicht erhöht. Die Gelbsucht dauerte ungefähr $1\frac{1}{2}$ Monate. Das Kind war so schwer krank, daß die Ärzte jede Hoffnung aufgaben. Es war benommen und weinte nicht. Erst am 15. Lebenstag fing es an zu weinen und am 20. Tag an der Brust zu trinken. Nachdem die Gelbsucht verschwand, trat in der Gesäßgegend ein Absceß auf. Das Kind war wiederum etwa 1 Monat lang schwer krank, hatte erhöhte Temperaturen und kam stark herunter. Erst gegen den 3. Monat fing es an, sich wieder zu erholen, trank gut und nahm etwa $\frac{1}{2}$ kg je Monat zu. Um diese Zeit wurden keine Krankheitssymptome festgestellt, abgesehen davon, daß es, statt die Hände an den Mund zu bringen, wie das bei Kindern dieses Alters üblich ist, sie nach oben streckte. *Gegen den 7. Monat wurde aber das Kind schlaff, konnte seinen Kopf nicht gerade halten; vom Sitzen war keine Rede.* Bis zum 2. Lebensjahr war das Kind unsauber. Um diese Zeit fing es zum erstenmal an, Interesse an der Umgebung zu zeigen und die ersten Worte auszusprechen. Auch die Zahnenentwicklung war sehr verspätet — erst im 2. Jahre fingen die Zähne zu wachsen an. Übrigens waren, genau wie die Milchzähne, auch die Dauerzähne sehr anfällig und wurden leicht kariös. Das Kind lernte das Gehen nie und auch das Sitzen macht ihm bis heute große Schwierigkeiten. Es soll bis zum 4. Lebensjahr keine unwillkürlichen Bewegungen gehabt haben. Erst um diese Zeit traten die Hyperkinesen auf, welche seitdem das Krankheitsbild beherrschen. Zuerst die Arme und später die Beine fingen sich ganz ziellos und merkwürdig zu bewegen an. Wenn das Kind nach einem Gegenstand greifen wollte, führte der Arm unzweckmäßige Bewegungen aus, von welchen auch der Kopf ergrißen wurde. Die unwillkürlichen Bewegungen verstärkten sich von Jahr zu Jahr immer mehr, so daß das Kind vollkommen hilflos wurde und nicht imstande war, selbständig zu essen. Es hatte keinen Augenblick Ruhe; nur im Schlaf hörten die Bewegungen auf. Aber auch der Schlaf ist seit langer Zeit sehr unruhig und ungenügend, weswegen man gezwungen ist, der Patientin seit Jahren abends Luminal zu verabreichen. Nach Angabe der Eltern entwickelte sich die Patientin psychisch und intellektuell zufriedenstellend. Die Sprache ist zwar undeutlich und der Wortschatz gering, aber sie versteht alles, was man ihr sagt. Sie hat Interesse für Sachen, wofür sich Erwachsene interessieren; kann nicht allein lesen, hat es aber gerne, wenn man ihr vorliest. Sie besitzt vollkommene Krankheitseinsicht. Ihr größter Traum war immer, gesund zu werden um in die Schule zu gehen. Sie ist sehr empfindlich, zärtlich und anhänglich, besonders dem Vater gegenüber. Hört gerne Musik. Gegen das 14. Jahr fing die Pubertät an, die normal verlief. Sie menstruiert regelmäßig.

Bei der Untersuchung in der Klinik zeigt das erwachsene Mädchen gute allgemeine Körperentwicklung. Stark ausgesprochene Skoliose nach rechts mit Thoraxdeformation. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind gut ausgeprägt. Muskulatur mäßig, Unterhautzellgewebe gut entwickelt. Kopf- und Hirnnerven o. B. Zähne in sehr schlechtem Zustand. Die oberen Schneidezähne fehlen fast ganz. Das Mädchen liegt dauernd im Bett, weil es weder gehen noch sitzen kann. Innere Organe o. B.

Pupillen mäßig weit, gleichgroß, reagieren normal. Kein Strabismus. *Die Gesichtsmuskulatur und die Lippen befinden sich in fortwährenden athetotischen Bewegungen.* Dabei wird der Mund verzogen und die Lippen öfters schnauzeartig ausgezogen. Das Kind lächelt öfters, aber das Lächeln ist wegen der athetotischen Bewegungen verunstaltet. Auch die Arme werden fortwährend als Ganzes bewegt, wobei sie meistens in die Ellbogen gestreckt und seitwärts abduziert sind. Um sie zu beugen, ist die Überwindung eines großen Widerstandes notwendig. Gewöhnlich

ist die linke Hand geschlossen, wobei der Daumen unter den Fingern liegt. Während die Finger der geschlossenen linken Hand sich kaum sichtbar bewegen, befinden sich die gestreckten Finger der rechten Hand in fortwährender Bewegung, wobei sie am häufigsten die Geburtshelferhandstellung annehmen. Zugleich führt der rechte Arm eine starke Drehbewegung nach außen aus. Die Beine werden meistens in Kniebeugestellung gehalten, während die Füße dorsal flektiert sind. Auch die Beine befinden sich in fortwährender Bewegung, wobei das linke Bein öfters im Knie gestreckt wird, während das rechte meistens gebeugt ist. Sehr oft werden die Hüften und die Knie aneinandergepreßt. Manchmal werden die Unterschenkel gekreuzt. Die Lage der Beine ist aber nicht fixiert, sondern wechselt dauernd. Die Zehen sind stark gekrümmkt. Die Großzeh ist von den anderen Zehen stark abduziert. Beim Versuch, das Mädchen aufzusetzen, nehmen die Extremitäten die merkwürdigsten Stellungen an. Die Kranke ist nicht imstande, Gehbewegungen zu machen, sogar wenn sie unter beiden Armen gestützt wird. Wenn man Geduld und Ausdauer hat, kann man feststellen, daß die Kniesehnenreflexe ausgelöst werden können, nicht dagegen die Achillesssehnenreflexe. Pyramidale Zeichen fehlen. Die Bauchdeckenreflexe sind vorhanden.

Während der Tonus der Extremitäten, der wechselnd ist, mehr zur Rigidität neigt, besteht eine ausgesprochene Hypotonie der Hals- und Nackenmuskulatur, weswegen das Mädchen nicht imstande ist, den Kopf geradezuhalten.

Die Sprache ist außerordentlich undeutlich, das Mädchen bringt in der Gegenwart des Arztes nur einzelne schwer verständliche Worte hervor. Wenn es allein mit den Eltern ist, soll die Sprache viel deutlicher sein.

Über den psychischen Zustand vergleiche die Anamnese.

Die Kranke ist jetzt (Anfang 1948) 23 Jahre alt. Ihr Zustand ist unverändert. Sie ist vollkommen hilflos. Die Angehörige müssen sie füttern, anziehen, sauber halten, im Bett umdrehen. Patientin leidet außerordentlich unter ihrem Zustand. Sie ist unruhig, leidet an Schlaflosigkeit. Der Gedanke, daß sie schwer krank ist und daß ihre Krankheit unheilbar ist, quält sie ständig. Als sie jünger war hat sie davon geträumt, die Schule zu besuchen, Geige zu spielen und fremde Sprachen zu erlernen. Seitdem sie die Aussichtslosigkeit ihres Zustandes begriffen hat, ist sie immer mehr und mehr düster und verzweifelt geworden. Das einzige, was ihr noch Freude bereiten kann, ist, wenn man ihr vorliest. Sie hat Interesse für alles.

III. Besprechung der Fälle.

A. Zugehörigkeit zum Icterus gravis neonatorum familiaris.

Die Frage, die uns in diesem Kapitel beschäftigen soll, ist die, ob den hier angeführten Fällen von E. p. i. tatsächlich ein Icterus gravis neonatorum *familiaris* vorausgegangen ist. Gemäß der herrschenden Auffassung trennen wir die *familiäre* Form des Icterus gravis neonatorum als eine nosologische Einheit mit noch unbekannter Ätiologie¹ scharf ab von den anderen *symptomatischen* Formen von schwerer Gelbsucht, welche im Verlaufe verschiedener Erkrankungen mit bekannter Ätiologie während der Neugeborenenperiode auftreten. Dazu gehören vor allem die kongenitale Gallengangssatzesie, die Lebersyphilis und die Sepsis. Auch der sog. Resorptionsikterus, der nach extravasalem Hämoglobinabbau auftreten soll, ist hierher zu rechnen. In diesem Sinne

¹ Die Arbeit war im Jahre 1943 abgeschlossen, bevor zu uns die Kunde von der Entdeckung des Rh.-Faktors kam.

sind wir berechtigt, von einem *idiopathischen* oder *familiären* Icterus gravis neonatorum zu sprechen und ihm den *symptomatischen* Icterus gravis neonatorum gegenüberzustellen. Zugunsten der Annahme einer familiären Form spricht nach FANCONI u. a. bei den übrigen Kindern das Auftreten von bestimmten krankhaften Erscheinungen, welche sich während der ersten 10 Tage des extrauterinen Lebens einstellen und welche dieser Autor, genau so wie den I. g. n., als Anpassungsstörungen auffaßt. Zu diesen Anpassungsstörungen, welche, wenn sie nicht den Tod herbeiführen, auffallend rasch und restlos ausheilen, rechnet FANCONI: 1. die blaue und weiße Asphyxie gleich nach der Geburt und die Apnoeanfälle der folgenden Tage; 2. Krämpfe, die bald tonisch, bald klonisch mehr oder weniger generalisiert verlaufen; 3. Ödeme, die von nur mit der Waage erfaßbaren Präödemen über das Oedema neonatorum bis zum Hydrops sich steigern können; 4. Anämie aller Grade; 5. Blutungen nach innen (intrakraniell, Cephalohämatom, in die Nebenniere usw.) oder nach außen (Meläna, Nabelblutungen, Hämaturie, Hautblutungen usw.) und 6. Thermolabilität, die besonders bei Frühgeborenen bedrohliche Formen annehmen kann.

Die familiäre bzw. endogene Disposition zum Icterus gravis neonatorum kann sich nach unserer Erfahrung auch in einer auffallenden Häufung spontaner Abgänge oder Frühgeburten der Mutter äußern, auf welche bei der Aufnahme der Anamnese besonders geachtet werden muß. Wie die Erfahrung lehrt, scheint außerdem die *Unreife* der Frucht ein Hilfsfaktor für die Entstehung der schweren Gelbsucht zu sein. Wir sehen jedenfalls bei manchen Familien das Auftreten von Icterus gravis *nur* bei den Frühgeburten.

Die Abgrenzung des Icterus gravis neonatorum familiaris (I. g. n. f.) gegen die kongenitale Gallengangsatresie ist insofern nicht schwierig, als sie stets zum Tode führt. Ebenfalls läßt sich eine Syphilis leicht auf Grund serologischer Untersuchungen ausschließen. Daß der sog. Resorptionsikterus keine nennenswerte Rolle beim Auftreten des Neugeborenenikterus spielt, hat neuerdings FANCONI gezeigt.

Schwieriger kann die Differentialdiagnose des I. g. n. f. gegenüber einer Sepsis bzw. einer Pericholangitis der Neugeborenen sein. Man muß sich aber vor Augen halten, daß, wie auch FANCONI hervorhebt, früher die Infektion als Ursache eines Icterus gravis neonatorum stark überschätzt wurde, wie überhaupt nach ihm die Infektionsbereitschaft der Neugeborenen im Gegensatz zu derjenigen der Säuglinge als recht gering bezeichnet werden muß. Aus diesen Gründen sind die Fälle von Neugeborenensepsis viel seltener als meist angenommen wird. Dazu kommt der Umstand, daß nur ein Bruchteil dieser Fälle einen Ikterus bekommt.

Andererseits aber prädisponiert gerade der I. g. n. f. sehr zu *sekundären* Infektionen, so daß sogar der Nachweis eines Erregers im Blute

oder sonstwo im Körper nicht gegen die Diagnose I. g. n. f. zu sprechen braucht. In zweifelhaften Fällen verfügen wir noch über einige wichtige differentialdiagnostische Kriterien. Da hilft uns z. B. die Beobachtung, daß im Gegensatz zu einer septischen Erkrankung, die mit Ikterus einhergeht, der I. g. n. f. am häufigsten in den *ersten* Tagen nach der Geburt auftritt, wenn die Kinder nicht schon mit Gelbsucht zur Welt gekommen sind. Andererseits muß man aber wissen, daß nach den Beobachtungen bei Fällen aus der Literatur und bei eigenen Fällen — im Gegensatz zu den Auffassungen von ZIMMERMANN-YANNET, HAWKSLEY-LIGHTWOOD und GERALD-GREENFIELD-KOUNINE — keineswegs auch ein späteres Auftreten von Ikterus die familiäre Form ausschließt. Immerhin muß ein späteres Auftreten der Gelbsucht als 2 Wochen nach der Geburt den Verdacht erwecken, daß es sich um eine symptomatische Form von Ikterus handelt¹. Dagegen kann die Dauer der Gelbsucht unseres Erachtens für die Differentialdiagnose nicht verwertet werden, denn sie unterliegt bei dem I. g. n. f. starken Schwankungen — angefangen von einigen Tagen bis mehreren Monaten; die längste Dauer, die man in der Literatur bei sicheren Fällen von I. g. n. f. findet, beträgt 12 Monate [1 Fall von HART und 1 Fall (F. B.) von GERALD-GREENFIELD-KOUNINE²]. Auch ein Schwanken in der Intensität des Ikterus spricht nicht gegen I. g. n. f.

Die von FINKELSTEIN aufgestellte Regel, daß der I. g. n. f. sehr selten das erste Kind betrifft, aber wenn eines der Kinder Gelbsucht bekommt, die folgenden Kinder davon meist nicht verschont bleiben, hat so viele Ausnahmen, daß sie differentialdiagnostisch nicht verwertbar ist.

Aus diesen Gründen ist es sehr zu begrüßen, daß bei differentialdiagnostisch schwer abgrenzbaren Fällen uns eine systematische Untersuchung des roten Blutbildes weiterführen kann. Wissen wir doch jetzt (v. GIERKE, LEHNDORFF, C. DE LANGE u. a.), daß der I. g. n. f. sehr häufig — allerdings nach unserer Erfahrung nicht immer — von einer hämolytischen Anämie, welche mit beträchtlicher Verminderung des Hämoglobingehaltes und vor allem der Erythrocytenzahl einhergeht, begleitet wird. Leider erfordert die Feststellung dieses wichtigen Symptoms eine fortlaufende Blutuntersuchung. Denn, wie wir besonders durch die Untersuchungen von H. LEHNDORFF bei der Anämie der Neugeborenen wissen, können die hämolytischen Vorgänge schubartig in Form von einzelnen Blutkrisen erfolgen, und zwar verschieden lange Zeit nach der Geburt. Deswegen kann der pathologische Blutbefund nur selten durch eine einmalige Blutuntersuchung richtig erfaßt werden. Genau so charakteristisch für den I. g. n. f. wie die Anämie, aber noch

¹ PÉHU, BROCHIER u. WANG setzen die obere Grenze sogar auf 3 Wochen.

² Bei einem Fall von E. p. i. von MORRIS, zitiert von HAWKSLEY und LIGHTWOOD, ist die Rede sogar von Gelbsucht, die $4\frac{1}{2}$ Jahre gedauert hat.

weniger konstant wie diese, ist die Erythroblastämie bzw. die Erythroblastose (v. GIERKE, C. DE LANGE u. a.), welche, wenn vorhanden, von großer differentialdiagnostischer Bedeutung ist.

Die Entdeckung der Rolle des Rhesus-Blutfaktors in der Genese des I. g. n. f. wird uns erlauben, durch serologische Untersuchung des Blutes der Eltern und des Kindes die Differentialdiagnose der familiären Form des I. g. n. gegenüber den symptomatischen Formen noch genauer zu gestalten und beide Formen noch schärfer voneinander abzugrenzen, als dies bis jetzt möglich gewesen ist.

Die Differentialdiagnose gegenüber dem gewöhnlichen, gutartigen Ikterus der Neugeborenen, welcher von vielen Autoren (v. GIERKE, FANCONI u. a.) nur als quantitativ verschieden von dem I. g. n. f. aufgefaßt wird, ist meist nicht schwierig, wenn man sich die Klinik und den Verlauf beider Formen von Icterus neonatorum vor Augen hält. Außerdem fehlt dem gewöhnlichen Ikterus sowohl die Anämie als auch eine nennenswerte Erythroblastämie. Ferner findet man bei dem I. g. n. f. im Gegensatz zum gewöhnlichen Ikterus im Serum sehr häufig auch die direkte VAN DEN BERGHsche Reaktion positiv und im Harn außer Urobilin und Urobilinogen auch Bilirubin¹, weswegen, im Gegensatz zum gewöhnlichen Ikterus, beim I. g. n. f. die Windeln charakteristisch verfärbt werden — ein Punkt, auf welchem man beim Erheben der Anamnese besonders achten muß.

Schließlich muß hier noch der Ikterus der Frühgeburten Erwähnung finden. Nach der Auffassung von FANCONI, der wir uns vollkommen anschließen, ist das Moment der Unreife nur als ein begünstigender Faktor in der Konstellation, die zum I. g. n. f. führt, zu werten. Daraus geht hervor, daß wir auch die Fälle von schwerer Gelbsucht, die bei Frühgeburten auftreten, zur familiären Form des Icterus gravis neonatorum zählen dürfen.

Betrachten wir nun nach diesen einleitenden Betrachtungen die Fälle der E. p. i. vom Standpunkt ihrer Beziehung zum I. g. n. f., so kommen wir zu folgenden Feststellungen.

Bei den Fällen von ARKWRIGHT, PITFIELD, GUTHRIE, GREENWALD-MESSER, HART, HOFFMANN-HAUSMANN (Fälle X. P., B IV, B V), C. DE LANGE (Fälle A, B und C), GERALD-GREENFIELD-KOUNINE (Fall D. P.) und bei unseren Fällen (1, 3, 5 und 14) liegt das familiäre Moment so klar zutage, daß wir uns über diese Fälle nicht weiter auszulassen brauchen.

¹ Nach EPPINGER enthält auch beim gewöhnlichen Ikterus der Harn geringe Mengen von Bilirubin. Die Ursache, weswegen er mit den gewöhnlichen Methoden nicht festgestellt werden kann und weswegen er die Leinen nicht verfärbt, liegt darin, daß die geringen Mengen von Gallenfarbstoff nicht im Harn gelöst sind, sondern sich in Krystallform abscheiden.

Von den übrigen Fällen, bei welchen dies nicht deutlich zutage tritt, ist zu sagen, daß das klinische Bild und der Verlauf bei den 4 Fällen von SPILLER, bei dem Fall von C. DE LANGE aus dem Jahre 1924, beim Fall R. von HOFFMANN-HAUSMANN, bei den Fällen S. H. und M. L. von ZIMMERMANN-YANNET, bei dem Fall WESTRIENEN-C. DE LANGE, beim Fall BURGHARDT-SCHLEUSSING, beim Fall II und F. B. von GERALD-GREENFIELD-KOUNINE, bei beiden Fällen von BIEMOND-VAN CREVELD, beim Fall von FANCONI sowie bei unseren Fällen 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15 und 18, so charakteristisch sind, daß es uns erlaubt erscheint, sie auch in Zusammenhang mit einem durchgemachten I. g. n. f. zu bringen, zum Teil gegen die Meinung der betreffenden Autoren. So z. B. halten ZIMMERMANN und YANNET ihren Fall S. H. für eine Sepsis auf Grund der Tatsache, daß am 28. Tage nach der Geburt aus dem Blute des Patienten ein hämolytischer Colistamm gezüchtet wurde, nachdem vorher häufige Blutkulturen sich stets als negativ erwiesen hatten. Dieser positive Befund wurde bei 3 folgenden Untersuchungen bestätigt und außerdem einige Wochen später ein osteomyelitischer Herd im linken Humerus festgestellt, welcher dann restlos und spontan ausheilte. Gegen die Diagnose „Sepsis“ spricht unseres Erachtens die Tatsache, daß der Ikterus schon bei der Geburt bestand; außerdem zeigte das Kind eine Anämie, lange bevor irgendwelche klinische oder bakteriologische Zeichen einer Sepsis auftraten. Auch C. DE LANGE hält diesen Fall von ZIMMERMANN und YANNET für einen I. g. n. f., kompliziert durch sekundäre Infektion. C. DE LANGE hält andererseits ihren ersten Fall aus dem Jahre 1924, bei welchem 26 Tage nach der Geburt aus dem Blute Streptodiplokokken gezüchtet wurden, für eine primäre Sepsis. Gegen diese Diagnose spricht aber, abgesehen vom ganzen Verlauf, die Tatsache, daß das Kind meist afebril war und daß es bereits am 3. Tag nach der Geburt stark ikterisch wurde. Die Diagnose „Cholangitis infectiosa“ beim Fall WESTRIENEN-C. DE LANGE wird eigentlich durch nichts gestützt und muß deswegen abgelehnt werden. Ähnliche Überlegungen gelten auch für die beiden Fälle von BIEMOND-VAN CREVELD, welche von den Autoren als Nabelsepsis aufgefaßt wurden. Ihre Hauptgründe für diese Diagnose sind, abgesehen von den entzündlichen Erscheinungen am Nabel, das Fehlen einer Erythroblastämie und die nur geringe Abnahme des Hämoglobins. Wie wir schon erwähnt haben, gehört aber die Erythroblastose nicht zu den obligaten Symptomen des I. g. n. f. Was das Fehlen einer stärkeren Anämie anbelangt, muß bemerkt werden, daß, abgesehen davon, daß auch sie in seltenen Fällen von I. g. n. f. fehlen kann, das rote Blutbild beim Fall E. C. erst am 13. Tag nach der Geburt untersucht wurde und daß beim Fall M. N. die am 4. Tage vorgenommene Blutuntersuchung 3 840 000 Erythrocyten ergab, was immerhin im Sinne einer Anämie zu

werten ist. Dazu kommt die Tatsache, daß bei beiden Fällen die Gelbsucht sehr bald nach der Geburt auftrat und daß die mäßig erhöhten Temperaturen nur kurze Zeit dauerten. Deswegen erscheint es uns erlaubt anzunehmen, daß es sich bei beiden Fällen von BIEMOND-VAN CREVELD um ein I. g. n. f. gehandelt hat, kompliziert durch Nabelinfektion. Das klinische Bild und der Verlauf des Falles von BURGHARDT-SCHLEUSSINC ist für die familiäre Form des schweren Ikterus der Neugeborenen so typisch, daß wir keine Bedenken haben, ihn auch zu dieser Erkrankung zu rechnen, obwohl im Blute einmal 120% Hämoglobin festgestellt worden ist. C. DE LANGE meint, daß dies genügt, um bei diesem Fall die Diagnose I. g. n. f. abzulehnen. Wir können uns der Meinung von C. DE LANGE nicht anschließen, weil der Hämoglobin gehalt nur einmal untersucht wurde und über die Zahl der Erythrocyten nichts gesagt wird. Außerdem aber wissen wir, daß bei großem Bilirubingehalt im Serum ein erhöhter Hämoglobin gehalt vorgetäuscht werden kann.

Es bleibt nur noch der Fall von PAUL, bei welchem vor allem das Auftreten der Gelbsucht erst am Ende der 2. Woche, weniger die sehr lange Dauer derselben (nämlich über 9 Monate) Zweifel an der Diagnose I. g. n. f. erwecken muß. Wir haben aber gesehen, daß unter besonderen, uns noch unbekannten Umständen auch beim I. g. n. f. die Gelbsucht verspätet auftreten kann, weswegen wir uns entschlossen haben, auch diesen Fall, obwohl unter Reserve, mitaufzunehmen. Daß es sich bei ihm um eine WILSONSCHE Krankheit handelt, woran der Verfasser auch denkt, halten wir für unwahrscheinlich.

Von den eigenen Fällen macht ernstere differential-diagnostische Schwierigkeiten eigentlich nur Fall 17. Erstens, weil nach der Anamnese die Möglichkeit besteht, daß das Nervenleiden im Zusammenhang mit einer im 5. Monat durchgemachten parainfektiösen Encephalitis steht; zweitens, weil klinisch eine zwar geringe, aber sichere Schädigung seitens der Pyramidenbahn links besteht. Auf der anderen Seite ist aber der Verlauf des Leidens so charakteristisch, daß wir keine Bedenken haben, ihn auch als Folgezustand eines I. g. n. f. zu betrachten. Die beschwerdefreie Periode bis zum 5. Monat, nachdem das Kind den I. g. n. f. durchgemacht hatte, wie wir sehen werden, paßt gut zu dieser Annahme.

Als auffallend muß die große Anzahl von Frühgeburten bei den eigenen Fällen bezeichnet werden. So z. B. während von den 28 Fällen aus der Literatur es sich nur bei 3 Fällen (Fall II von SPILLER, Fall M. L. von ZIMMERMANN und YANNET und Fall C. von C. DE LANGE) um Frühgeburten handelt, sind von den eigenen 18 Fällen nicht weniger wie 8 Fälle (4, 6, 7, 8, 11, 15, 17 und 18) Frühgeburten. Wir können uns diesen Unterschied nicht erklären. Daß ein bei einer Frühgeburt auftretender Icterus gravis aber prinzipiell nicht anders als wie bei einem ausgetragenen Kinde gewertet werden muß, wurde schon ausgeführt.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß höchstwahrscheinlich allen hier angeführten Fällen von E. p. i. ein I. g. n. f. und nicht eine symptomatische Gelbsucht vorausgegangen ist.

B. Klinik.

Genau so wie man bei der Kohlenoxydvergiftung die klinischen Erscheinungen des *akuten* bzw. des hypoxischen Stadiums von demjenigen des *chronischen* bzw. des posthypoxischen Stadiums, in welchem sich die Folgezustände der im ersten Stadium gesetzten Schädigungen des Zentralorgans geltend machen, unterscheidet, genau so nehmen wir an, daß der *Encephalopathia posticterica infatum* als einem krankhaften *Zustand* ein krankhafter *Vorgang* vorangeht. Den Zeitabschnitt, in welchem sich derselbe abspielt, bezeichnen wir als *Vorstadium* der *Encephalopathia posticterica infantum*.

Die Abgrenzung dieses Vorstadiums ist in vielen Fällen nicht schwierig, da, wie wir in der schon erwähnten Arbeit in bulgarischer Sprache aus dem Jahre 1940 zeigen konnten, ihm sehr häufig ein *Zwischenstadium* oder *Latenzstadium* folgt. Besonders deutlich ausgeprägt ist dieses Latenzstadium beim Fall S. H. und M. L. von ZIMMERMANN-YANNET, beim Fall D. P. von GERALD-GREENFIELD-KOUNINE, sowie bei den eigenen Fällen 3, 4, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 18. Dieses Zwischenstadium ist dadurch charakterisiert, daß die Säuglinge, nachdem sie den Ikterus überstanden haben, sich vollkommen erholen und sogar aufblühen, so daß man geneigt ist, sie für gesund zu halten. Auch seitens des ZNS. beobachtet man keine krankhaften Symptome, abgesehen in manchen Fällen von geringfügigen Symptomen, wie z. B. leichte Störungen des Muskeltonus, die aber den Eltern nur selten auffallen, so daß sie geneigt sind, das Kind für gesund zu halten. Leider erweist sich diese Hoffnung in den meisten Fällen als trügerisch, denn nach Ablauf von 1—6 Monaten treten nun die charakteristischen neurologischen Symptome der eigentlichen *Encephalopathia posticterica infantum* auf.

In anderen Fällen wiederum ist der Übergang des Vorstadiums zum vollentwickelten Bild der E. p. i. ein mehr kontinuierlicher, weswegen seine Abgrenzung sehr schwer fallen kann. In solchen Fällen können uns die Gelbsucht und Anämie als objektives Merkmal für die Abgrenzung des Vorstadiums dienen. Allerdings versagen bei länger dauernder Gelbsucht (beim sog. *Icterus gravis neonatorum prolongatus*) diese Unterscheidungsmerkmale.

a) Vorstadium der Encephalopathia posticterica infantum.

Das klinische Bild dieses Stadiums deckt sich mit dem Bilde des *Icterus gravis neonatorum*, bei dem neben dem Ikterus die Symptome seitens des Großhirns in den Vordergrund treten.

Am charakteristischsten ist die Angabe, daß die nicht selten kräftig und gesund zur Welt gekommenen Säuglinge, welche die ersten Tage gut an der Brust gefrunken haben, mit dem Auftreten der Gelbsucht sich plötzlich weigern, an der Brust zu trinken und schlaftrig werden. Die Gelbsucht pflegt sich außerordentlich schnell zu entwickeln und erreicht meist rasch hohe Grade. Selten kann sie schon bei der Geburt vorhanden gewesen sein. Meist entwickelt sie sich einige Stunden bis Tage nach der Geburt — im Durchschnitt etwa um den 2.—3. Tag. Wie wir aber schon gesehen haben, kann sie auch später, bis zu 2 Wochen nach der Geburt auftreten. Die Dauer der Gelbsucht beträgt im Durchschnitt etwa 15—30 Tage. Sie kann aber, in seltenen Fällen, bis zu einem Jahr dauern. Die Leber kann vergrößert gefunden werden, manchmal zusammen mit einer Milzvergrößerung. Der Harn ist meistens sehr dunkel und färbt die Windeln. In manchen Fällen kann im Harn die GMELINSche Probe negativ sein, während Urobilin und Urobilinogen nachgewiesen werden. Nicht selten ist auch die direkte VAN DEN BERGH-sche Reaktion positiv. In den meisten Fällen beobachtet man eine Anämie, welche allerdings meist durch den Ikterus verdeckt wird. Nur wenn sie, wie in seltenen Fällen, *vor* der Gelbsucht auftritt, kann sie schon klinisch erkannt werden, z. B. in einem Falle von HAWKSLY-LIGHTWOOD, wobei das Kind bei der Geburt blaß wie Marmor war. Neben der Anämie beobachtet man nicht selten eine mehr oder weniger ausgesprochene Erythroblastämie, die meistens das physiologische Maß weit übersteigt. Wir wissen aber jetzt, daß die Erythroblastämie kein obligates Symptom des I. g. n. f. darstellt.

Häufig beobachtet man eine hämorrhagische Diathese, welche ihren Ausdruck in Hautblutungen petechialer oder flechenhafter Art, in Hämathemesis, Meläna, meningealen Blutungen, Blutungen aus dem Munde, der Nase oder dem Nabel findet. Wie wir jetzt wissen, ist diese hämorrhagische Diathese nicht auf den Ikterus als solchen, sondern auf eine Störung der Prothrombinbildung zurückzuführen, im Zusammenhang mit der Störung der entsprechenden Leberfunktion. Ödeme finden sich meistens in geringen Graden an Fuß- und Handrücken, selten entwickelt sich ein universelles Ödem (KLEINSCHMIDT, BOEHNCKE, FANCONI).

Neben dem Ikterus sind die Erscheinungen seitens des Großhirns am eindrucksvollsten. Die Kinder sind schlaff, matt, schlaftrig, hören auf zu weinen; in seltenen Fällen wird angegeben, daß sie umgekehrt ununterbrochen schreien, in anderen Fällen wiederum wimmern die Kinder leise vor sich hin. In schweren Fällen wird das Sensorium getrübt, es treten Meningismus, Opisthotonus, seltener Konvulsionen auf. In ganz schweren Fällen beobachtet man richtiges Koma.

Als Ausdruck der Schädigung der zentralen vegetativen Zentren beobachtet man Atmungsstörungen. Die Atmung wird als beschleunigt

oder als verlangsamt, als vertieft oder flach, als unregelmäßig oder „eigenartig“ beschrieben. Dazu kommt in manchen Fällen Erbrechen. Die nicht selten vorhandene Temperatursteigerung (bis 38—39°), welche meist mit dem Auftreten der Gelbsucht einsetzt, kann in manchen Fällen als zentral bedingt angesehen werden. Zur selben Gruppe von Störungen gehört scheinbar auch das selten beobachtete außerordentlich starke Schwitzen, z. B. im Fall BURGHARDT-SCHLEUSSING. Allerdings trat dasselbe erst nach dem 20. Lebenstag auf.

Von selteneren Symptomen seitens des ZNS werden angegeben: Konvulsionen (ARKWRIGHT, WESTRIENEN-C. DE LANGE, BURGHARDT-SCHLEUSSING). Coma und Konvulsionen (PITFIELD), Bewußtlosigkeit (SPILLER), *Trismus* (HOFFMANN-HAUSMANN, eigener Fall 2), spastische Erscheinungen an den Extremitäten (HOFFMANN-HAUSMANN), Schluckkrämpfe (HOFFMANN-HAUSMANN), Streckkrämpfe mit Bewußtseinsverlust, Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und Augenverdrehen (HOFFMANN-HAUSMANN), Krampfanfälle, anscheinend tonischer Art, begleitet von Schreien und Erbrechen (GERARD-GREENFIELD-KOUNINE), Neigung, mit zurückgebeugtem Kopf zu liegen, Anfälle von tonischer Starre (eigener Fall 2).

Besonders erwähnt müssen gewisse Symptome seitens des extrapyramidal-motorischen Nervensystems werden, welche zwar der vollentwickelten E. p. i. eigen sind, welche aber, obwohl etwas anders geartet, selten auch im Vorstadium auftreten können. Die Muskelrigidität war das hervorstechendste Symptom beim Fall von C. DE LANGE vom Jahre 1924. Sie trat schon am 7. Lebenstag auf und war sehr stark, obwohl an Intensität wechselnd. Beim Fall A. B. derselben Verfasserin war die Rigidität nur mäßig ausgesprochen. In beiden Fällen ist die Rede von Spasmus mobilis. In dem Fall von PAUL, sowie in den beiden Fällen von BIEMOND-VAN CREVELD wurde das klinische Bild des Vorstadiums auch durch die Rigidität besonders des Nackens, des Rückens und der Arme, weniger der Beine charakterisiert. Auch als ein Symptom des extrapyramidal-motorischen Systems muß die auffallende Hypokinese und die mangelhafte Gesichtsmimik im Falle A. B. von C. DE LANGE aufgefaßt werden. Im 1. Fall von BIEMOND und VAN CREVELD wird neben der Rigidität ebenfalls die Hypokinese besonders erwähnt.

Bevor wir die Beschreibung des klinischen Bildes des Vorstadiums abschließen, möchten wir besonders hervorheben, daß in manchen Fällen die cerebralen Erscheinungen auch zur Zeit der starken Gelbsucht auffallend geringfügig sein können, ja, sie können sogar, wie z. B. beim Fall R. von HOFFMANN-HAUSMANN, vollkommen fehlen.

Der Liquor ist während des Vorstadiums der E. p. i. nur von wenigen Autoren untersucht worden. In manchen Fällen erweist er sich trotz starker Gelbsucht als wasserklar, in anderen Fällen dagegen ist er deutlich gallig verfärbt. Die Zellzahl kann dabei pathologisch erhöht sein. So z. B. beim Fall 3 (H.A.G.) von BOEHNCKE mit 44/3 Zellen.

Mit dem Abklingen der Gelbsucht beobachtet man meist eine deutliche Besserung des allgemeinen Zustandes der Kinder und auch die cerebralen Symptome nehmen ab. Die Kinder werden viel lebhafter, fangen wieder zu schreien und an der Brust zu trinken an. Es kommt zu einer starken Gewichtszunahme; allerdings erreichen die meisten Kinder ihr Ursprungsgewicht erst nach Monaten. Dieser günstige Verlauf wird oft durch die besonders zu dieser Zeit leicht auftretenden sekundären Infektionen aufgehalten bzw. stark verzögert.

b) Encephalopathia posticterica infantum.

Diese Krankheit ist charakterisiert durch Symptome vorwiegend seitens des extrapyramidal motorischen Nervensystems. In zweiter Linie beobachten wir Störungen seitens der *psychischen* Sphäre und erst an dritter Stelle rangieren Symptome seitens der *vegetativen* Zentren. Der E. p. i. liegt anatomisch ein *Narbenzustand* bestimmter zum extrapyramidalen System gehörenden Hirnabschnitten zugrunde, als Folge ihrer Schädigung während der Neugeborenenperiode. Dadurch und durch die Tatsache, daß der Schaden ein anatomisch und funktionell noch unfertiges und in schneller Entwicklung begriffenes Organ betrifft, erhält die E. p. i. ihr besonderes Gepräge gegenüber anderen Erkrankungen des extrapyramidal motorischen Systems, sowohl was Verlauf als auch Symptomatologie anbelangt.

Zu den charakteristischen Zügen der E. p. i. gehört, daß sie in sehr vielen Fällen durch eine außerordentliche Schlaffheit der Muskulatur, meist verbunden mit einer Akinesie eingeleitet wird. Wir haben zwar nie Gelegenheit gehabt, diese Phase persönlich zu beobachten, aber die Beschreibungen der Mütter, obwohl mit verschiedenen Ausdrücken, deuten immer wieder auf ein und denselben Zustand hin. Die bis dahin lebhaften, strammen und kräftigen Kinder fallen allmählich durch eine progressive Schlaffheit der Muskulatur auf. Sie werden häufig mit einem „Waschlappen“ verglichen; andere Mütter heben hervor, daß der Kopf und die Glieder beim Aufrichten wie leblos nach unten hingen. Auch die Akinesie wird hervorgehoben: die Kinder bleiben stunden-, ja tagelang unbeweglich und verharren in derselben Lage. Auch das Umdrehen im Bett tun sie ungerne. Es scheint, daß diese hypotonisch-hypokinetische Phase, in dieser Stärke mindestens, vorübergehender Art ist und zwischen einigen Monaten bis zu einem Jahr dauert. Reste von ihr sind aber stets vorhanden und mischen sich den erst später auftretenden neurologischen Symptomen hinzu.

Die Symptome des vollausgebildeten Leidens können eingeteilt werden in solche infolge Störungen des Muskeltonus (*Dystonia*), der Koordination (*Dyskoordination*) und der Motilität (*Dyskinese*).

Die Störung des *Muskeltonus* ist fast stets vorhanden, obwohl sehr verschieden ausgeprägt, so daß sie manchmal das klinische Bild beherrscht, ein anderes Mal aber besonders gesucht werden muß. Sie äußert sich meist unter dem Bild eines *Spasmus mobilis*, wobei entweder eine *Hypertonie* oder eine *Hypotonie* vorherrschend ist. Die *Hypertonie* ergreift selten sämtliche Gebiete der quergestreiften Muskulatur. Meist beschränkt sie sich auf einzelne Abschnitte derselben. Besonders häufig beobachtet man Rigidität der Nackenmuskeln mit Neigung, den Kopf nach hinten gebeugt zu halten, was dann manchmal fälschlich als ein meningo-krankes Symptom gewertet wird. Die Nackensteifigkeit, die übrigens auch einem Wechsel im Sinne eines *Spasmus mobilis* unterworfen ist, kann manchmal so stark sein, daß sich der Kopf tief in das Kissen einbohrt, oder daß sich das Kind auf den zurückgebeugten Kopf aufrichten läßt. Nicht selten kombiniert sich diese Nackensteifigkeit mit einer Rigidität der Extremitätenmuskulatur, welche auch isoliert bestehen kann. Die Stärke der Rigidität ist nicht selten auf beiden Körperteilen *unsymmetrisch* ausgebildet. Am seltensten wird die Rumpfmuskulatur, vor allem die langen Rückenmuskeln befallen, wobei nach C. DE LANGE die Kinder die Form eines Fragezeichens oder eines Bogens („*arc de cercle*“) annehmen können.

Bei einigen Fällen (GUTHRIE, SPILLER, HOFFMANN-HAUSMANN, eigene Fälle) wird als das hervorstechendste klinische Zeichen eine dauernde und ausgesprochene *Hypotonie* verzeichnet, und zwar über das Vorstadium der E. p. i. hinaus, welche sich vor allem in dem Unvermögen, den Kopf gerade zu halten, äußert. Ähnlich einer Gliederpuppe kippt er nach vorne oder seitlich um, während die Extremitäten wie leblos herunterhängen.

In sehr seltenen Fällen (Fall 3 von SPILLER) scheint die *Hypotonie* sich nur auf die Nackenmuskulatur zu beschränken, während die Extremitäten sogar *hypertonisch* sein können. Manchmal beobachtet man auch das Umgekehrte.

Die Störungen der *Koordination* erfordern eine besondere Besprechung, weil sie in der einen oder anderen Form fast nie vermißt werden. Sie stehen zwar in enger Beziehung zu der Dystonie und auch zu der Dyskinese, aber man hat den Eindruck, daß die Koordinationsstörungen nicht allein dadurch bedingt sind, denn sie können auch *ohne* erstere vorhanden sein. Außerordentlich häufig begegnen wir einer *Dysmetrie* von fast cerebellarer Ausprägung, besonders deutlich an den oberen Extremitäten. Sie ist oft eines der ersten und auffallendsten Symptome der Erkrankung. Die Eltern machen die Angabe, daß die bis dahin unauffälligen Kinder nicht mehr imstande sind, Gegenstände in den Mund zu stecken, oder wenn es sich um ältere Kinder handelt, daß sie den Löffel oder das Wasserglas nicht richtig, manchmal überhaupt nicht

an den Mund zu führen vermögen. Diese Dysmetrie kann auch an den unteren Extremitäten durch den Knie-Hacken-Versuch nachgewiesen werden. Am deutlichsten kommt die Dyskoordination an den unteren Extremitäten zum Ausdruck, wenn die Kinder zu gehen anfangen. Fast übereinstimmend berichten die Eltern, daß der Gang der Kinder dem eines Betrunkenen ähnlich sei. Am Kopf äußert sich die Störung der Koordination oft in einem charakteristischen Wackeln desselben.

Auch für das Unvermögen zu sitzen, stehen und gehen bzw. für ihr spätes Erlernen sind Koordinationsstörungen neben solchen der Tonusregulation und der Dyskinese maßgebend. Die meisten Kinder erlernen schließlich das Sitzen, Geradestehen und Gehen, wobei aber große Verschiedenheiten sowohl in bezug auf den Zeitpunkt des Erlangens dieser Fähigkeiten als auch in bezug auf den Grad der Vollkommenheit der Ausführung dieser zusammengesetzten Funktionen bestehen. Manche Kinder erlernen z. B. das Gehen erst im 5. oder 6. Lebensjahr. Aus diesen Gründen darf man die Prognose in bezug auf die Gehfähigkeit meist als gut bezeichnen. In seltenen Fällen allerdings, wie z. B. in den eigenen Fällen 14 und 18, erlernen die Kinder das Gehen und auch das Stehen nie, so daß sie für immer an das Bett gefesselt bleiben. Dann können sich Kontrakturen ausbilden. Der Gang behält fast immer, abgesehen von den oft vorhandenen Hyperkinesen, welche ihm ein charakteristisches Gepräge verleihen, etwas Unsicheres und Ungeschicktes oder aber Manieriertes. In seltenen Fällen kann er allerdings fast ganz normal werden (eigener Fall 17).

Zur Gruppe der durch Dyskoordination bedingten Störungen möchten wir auch die Sprachstörung oder, richtiger gesagt, die Sprechstörung hinzuzählen. Auch sie kann unseres Erachtens nicht allein durch die sehr oft vorhandenen Hyperkinesen der Zunge bzw. der anderen Sprachmuskeln oder durch die Dystonie allein erklärt werden. Diese Sprachstörung gehört zu den *konstantesten* Symptomen der E. p. i., obwohl sie nicht bei allen Fällen der Literatur besonders hervorgehoben worden ist. Uns ist jedenfalls bis jetzt kein einziger Fall von E. p. i. begegnet, bei welchem dieses Symptom nicht vorhanden gewesen wäre, obwohl auch in Andeutung. Deswegen möchten wir Fälle, bei denen eine Sprachstörung ganz fehlt, als *nicht* zur E. p. i. gehörend rechnen. Diese Sprachstörung kann die verschiedensten Grade aufweisen. Manchmal gelingt es auch im vorgerückteren Alter nur mit großer Mühe, einzelne ganz primitive Worte, wie z. B. „Mama“, „Papa“, herauszubringen. Das sind aber Ausnahmen. In den meisten Fällen erwerben die Kinder mit der Zeit eine bessere Sprechfähigkeit, wobei allerdings oft die Sprache nur den Angehörigen ganz verständlich bleibt. In seltenen Fällen, wie z. B. in dem eigenen Fall 17, kann das Sprachvermögen fast normal werden. Es gibt anderseits ganz seltene Fälle, wo auch

im erwachsenen Alter (eigener Fall 18) die Kranken nur einzelne Laute auszustoßen imstande sind.

Bei allen Fällen ist die Inkongruenz zwischen Sprachvermögen und Sprachverständnis auffallend und wird immer von den Eltern hervorgehoben. Damit soll keineswegs gesagt werden, daß das Sprachverständnis stets die normale Entwicklungsstufe erreicht. Die Störung des Sprachverständnisses hängt natürlich mit der Beeinträchtigung der psychischen und intellektuellen Funktionen eng zusammen, worüber wir später sprechen werden.

Das über das Sprachvermögen ausgeführte gilt in noch starkem Maße für das *Schreibvermögen*.

Zur Koordinationsstörung rechnen wir auch die selten auftretenden Schluckstörungen (Fall von C. DE LANGE vom Jahre 1924, eigene Fälle 9 und 11). Sehr selten sind sie mit Kaustörungen vergesellschaftet. Die Schluckstörungen können nur vorübergehend in die Erscheinung treten und nach einigen Monaten bzw. Jahren verschwinden.

Mit aller Vorsicht möchten wir zu den Koordinationsstörungen auch den in manchen Fällen (eigene Fälle 3 und 15) auftretenden *Strabismus* zählen, welcher meist in der Form eines Strabismus convergens zur Beobachtung kommt. Die Gründe, die uns dazu veranlassen, sind erstens die häufige Angabe, daß derselbe nicht bei der Geburt bestand, sondern erst im Beginn des 2. Stadiums in Erscheinung trat und zweitens, daß er genau so wie andere neurologische Symptome bei der E. p. i. vorübergehender Natur sein kann.

Die unwillkürlichen Bewegungen, die wir bei der E. p. i. beobachten, sind von Art der Chorea oder der Athetose. Sehr häufig handelt es sich um Kombination beider. In seltenen Fällen beobachten wir neben denselben andere Arten von Hyperkinesen, und zwar handelt es sich um echte *Myoklonien* mit lokomotorischem Effekt (eigene Fälle 6 und 9). Sie pflegen aber nur vorübergehend in Erscheinung zu treten. In seltenen Fällen scheint es, daß es vorübergehend auch zum *Torsionsspasmus* des Rumpfes kommen kann. Beim Fall D. P. von GERALD-GREENFIELD-KOUNINE traten eigenartige *Hyperkinesen der Augenäpfel* auf als einziges Symptom. Ein parkinsonistischer Tremor ist bis jetzt nicht beobachtet worden. Die choreatischen Bewegungen, welche in allen Stärkegraden auftreten und sowohl den Hals als auch die Extremitäten befallen, haben manchmal ein eigenartiges Gepräge. So z. B. bestand beim Fall WESTRIENEN-C. DE LANGE eine so heftige motorische Unruhe, daß das Kind keinen Augenblick still lag, weswegen die Autoren von einem „Rasen“ des 4 Monate alten Kindes sprechen. Während Arme und Beine in fortwährender Bewegung waren, drehte sich der Körper um seine Achse und ab und zu trat Opisthotonus auf. GERALD-GREENFIELD-

KOUNINE sprechen bei ihrem Fall F. B. von „unregelmäßigen Bewegungen der Hände, wie bei den Schlangentänzern, vergesellschaftet mit Unruhe der Arme und Streckbewegungen der Beine“.

Wie schon erwähnt, sind die choreatischen Bewegungen sehr häufig mit solchen athetotischer Art vergesellschaftet. Letztere können aber auch allein vorhanden sein. In diesen Fällen sind sie meist auf die Gesichtsmuskulatur beschränkt. Sehr oft sind die athetotischen Bewegungen im Gesichtsbereich vorzugsweise in der Mund- und Lippenmuskulatur ausgesprochen. Daher wird die Form des Mundes ständig gewechselt und es kommt zu ganz grotesken Bildern. Dies ist besonders dann der Fall, wenn, wie manchmal, auch die Kaumuskeln von unwillkürlichen Bewegungen befallen werden. In anderen Fällen werden neben den athetotischen Bewegungen der Gesichtsmuskulatur, selten allein, solche der Finger bzw. der Zehen beobachtet. Sehr häufig handelt es sich nicht so sehr um athetotische Bewegungen als um athetotische Stellungen, wobei die Bewegungen selbst nur wenig angedeutet sind. Dieselben verstärken sich oft beim Gehen und tragen zum charakteristischen Bild des Ganges unserer Kranken bei. Anstatt in spontanen Bewegungen kann sich die Dyskinese in *Mitbewegungen*, die durch intendierte Bewegungen oder auch durch psychische Reize in Gang gesetzt werden, äußern. Sie betreffen häufig nur die Gesichtsmuskulatur, wobei auch die Zungenmuskulatur sich daran beteiligt.

Das Gegenteil der Hyperkinesen, die *Hypokinesen*, kommen viel seltener vor, abgesehen von der Anfangsperiode des 2. Stadiums. Sie können zugleich mit der Rigidität als hypokinetisch-hypertonisches Syndrom (nach STERTZ) das Krankheitsbild beherrschen.

Eine besondere Besprechung erfordern die *anfallsweise auftretenden*, manchmal sehr eigenartigen neurologischen Erscheinungen, die selten vorkommen. Die corticale Epilepsie gehört nicht zum Bilde der E. p. i. und ihr Vorkommen muß Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose erwecken. Wo richtige klonische Krämpfe aufgetreten sind, sind sie immer nur ganz vorübergehender Art gewesen. Auch absence-artige Zustände werden nur sehr selten erwähnt (eigener Fall 1). Etwas häufiger beobachtet man Anfälle, deren Art eine subcorticale Genese (SOEKEN) vermuten lassen. Dazu gehören die eigenartigen Anfälle von Bewußtlosigkeit (Fall R. von HOFFMANN-HAUSMANN), sowie die Anfälle von tonischer Starre (Fall M. L. von ZIMMERMANN-YANNETT, eigene Fälle 4, 9), welche schon im Vorstadium auftreten können. Diese Anfälle können auch von einem Initialschrei eingeleitet werden. Während die Dauer dieser Anfälle meist kurz ist, gibt es ganz ausnahmsweise auch Fälle, bei denen es sich um anfallsartige Zustände von längerer Dauer handelt, wie z. B. beim eigenen Fall 15, bei welchem im 3. Lebensjahr ein Anfall von tonischer Starre auftrat, der nur die linke Körperhälfte

betraf und einige Tage dauerte. Zwei Jahre später trat wiederum ein neuer Anfall genau derselben Art auf, dauerte aber diesmal volle 10 Tage, so daß man zur Behebung der tonischen Kontraktur, die mit starken Schmerzen verbunden war, ernstlich einen chirurgischen Eingriff in Erwägung zog. Nachdem dieser Anfall verschwand, wiederholte er sich nie wieder. In diese Kategorie gehören endlich die von HOFFMANN-HAUSMANN im Fall P. anfallsweise auftretenden *Schluckstörungen*.

Schauanfälle, wie wir sie von dem parkinsonistischen Stadium der ECONOMOSCHEN Krankheit kennen, sind bei der E. p. i. nicht beobachtet worden, dagegen sahen wir einmal typische *Gähnanfälle* (eigener Fall 3).

Es gibt zweifellos Fälle von E. p. i., bei denen sich die neurologischen Symptome allein in Störungen des Muskeltonus, meist vergesellschaftet mit Koordinationsstörungen, erschöpfen. Es sind die Fälle, mit mehr oder weniger ausgesprochener Rigidität der Extremitäten und der Rumpfmuskulatur, vergesellschaftet mit Störungen der zusammengesetzten Funktionen des Stehens, Gehens und der Sprachfunktion. Manchmal zeigt die Störung des Muskeltonus mehr das Bild des Spasmus mobilis bzw. es kann die Hypotonie vorherrschend sein. Es empfiehlt sich, diese Form der E. p. i. als die „*dystonisch-dyskoordinatorische Form*“ der „*hyperkinetischen*“ Form gegenüberzustellen. Bei dieser letzteren weitaus häufigeren Form gesellen sich den Störungen des Muskeltonus und der Koordination unwillkürliche Bewegungen hinzu. Diese Hyperkinesen treten selten von Anfang an auf, sondern erscheinen etwas später, zwischen dem 6.—12. Monat, manchmal, wie z. B. im eigenen Fall 18, erst im 4. Lebensjahr. Von den 21 Fällen aus der Literatur (nach Abzug von 7 Fällen unter 6 Monaten) entfallen 10 Fälle auf die erste Form und 11 Fälle auf die zweite Form. Dagegen zeigen von unseren 18 Fällen nur 2 Fälle (1 und 11) keine Hyperkinesen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß beim Fall, der ein 9 Monate altes Kind betrifft, die Hyperkinesen später auftreten können. Worauf dieser Unterschied beruht, ist schwer zu sagen. Möglicherweise spielt dabei die Tatsache eine Rolle, daß die Hyperkinesen manchmal so diskret sind, daß sie nur dem Erfahrenen auffallen. Außerdem aber können die vorhandenen Hyperkinesen nach Ablauf von einigen Jahren fast vollkommen verschwinden.

Alle bis jetzt beschriebenen neurologischen Symptome weisen eindeutig auf das extrapyramidal-motorische Nervensystem als Ort der Schädigung hin. In älteren Veröffentlichungen ist zwar oft die Rede von Spastizität oder von spastischen Paraplegien. Es ist aber auch in diesen Fällen meist unschwer, sich auf Grund der Beschreibung davon zu überzeugen, daß es sich in Wirklichkeit dabei nicht um eine Spastizität, sondern um einen Rigor gehandelt hat. In anderen Fällen wird gelegentlich ein Babinski erwähnt. Man muß sich aber stets vor Augen halten,

daß, abgesehen davon, daß in der Neugeborenenperiode ein echter Babinski normal vorkommt, es bei Kindern in den ersten Lebensjahren manchmal schwer fällt zu entscheiden, ob es sich um einen echten Babinski oder um einen Pseudobabinski im Sinne von O. VOGT handelt. Dieser Pseudobabinski kommt bekanntlich besonders bei Fällen mit Hyperkinesen extrapyramidal-motorischen Ursprungs vor. Aus diesen Gründen möchten wir annehmen, daß der von GREENWALD-MESSER bei ihrem 2jährigen Kinde beschriebenen doppelseitigen Babinski ein Pseudobabinski gewesen ist. Auf der anderen Seite darf die Möglichkeit, daß ausnahmsweise auch bei der E. p. i. sichere Zeichen von Schädigungen der Pyramidenbahn auftreten, nicht bestritten werden. Als Beleg dafür möge unser Fall 17 dienen. Allerdings ist diese Schädigung meist nur geringfügiger Art.

Als charakteristisch für die E. p. i. muß die verhältnismäßig geringe *Beteiligung der psychischen und intellektuellen Funktionen* hervorgehoben werden. Das infolge von Artikulationsstörungen meist stark beeinträchtigte Sprachvermögen täuscht meist eine schwerere Schädigung dieser Funktionen vor, als in Wirklichkeit vorhanden. Trotzdem wird von den Autoren nur ausnahmsweise von Imbezillität gesprochen. Die meisten Autoren heben vielmehr ausdrücklich hervor, daß es sich bei ihren Patienten nicht um Idioten oder Imbezille handelt, sondern nur um in ihrer psychischen Entwicklung mehr oder weniger stark zurückgebliebene Kinder. Es werden besonders das gute Gedächtnis, die geistige Regsamkeit, das Einfühlungsvermögen, die Zärtlichkeit, die Anhänglichkeit, sogar selbst manchmal das Taktgefühl unterstrichen. Auch fällt es auf, daß in den meisten Fällen die Kinder sehr früh sauber werden. Sehr oft besteht vollkommene Krankheitseinsicht. Allerdings gibt es davon in seltenen Fällen Ausnahmen, wie z. B. beim eigenen Fall 11, wobei das 7 Jahre alte Kind einen ausgesprochenen imbezilen Eindruck machte, sowie beim eigenen Fall 13, bei welchem das ebenfalls psychisch stark zurückgebliebene Kind bis zum 4. Lebensjahr Stuhl und Urin unter sich gelassen hat. Andererseits gibt es zweifellos Fälle, wie z. B. unsere Fälle 15 und 17, bei welchen die psychischen und intellektuellen Funktionen als normal bezeichnet werden dürfen. Hierher gehört scheinbar auch der Fall von A. R. HART.

Wir kommen endlich zur Besprechung der Störungen seitens der *vegetativen Sphäre*. Da ist zunächst auf das übermäßige *Schwitzen*, welches in 2 Fällen (BUEGHARDT-SCHLEUSSING und VAN WESTRIENEN-C. DE LANGE) hervorgehoben wurde, hinzuweisen. Im Falle F. B. von GERALD-GREENFIELD-KOUNINE wird über periodisches Erbrechen bzw. über *Brechanfälle* berichtet, welche vom 1.—5. Jahre bestanden, um dann ganz zu verschwinden. Ab und zu ist bei manchen Fällen die Rede von vermehrtem Speichelfluß, welcher aber wahrscheinlich eher mit der

abnormalen Offenstellung des Mundes als mit einer zentralen Störung, wie beim Parkinsonismus, im Zusammenhang steht. BURGHARDT-SCHLEUSSING heben bei ihrem Fall das *ständige Spucken* als ein auffälliges Symptom hervor. Ganz einzigartig sind unsere Fälle 10 und der Bruder des Fall 3, bei welchen die E. p. i. mit einer Störung des Fettstoffwechsels eingeleitet wurde, wodurch es zu einer *abnormalen Fettsucht* kam, die sich erst nach langer Zeit zurückbildete. Diese Fälle erinnern an ähnliche seltene Beobachtungen nach überstandener ECONOMOSCHER Krankheit.

Von neurologischen Störungen, die nicht im Zusammenhang mit der Schädigung der subcorticalen Ganglien stehen, möchten wir die Beeinträchtigung des Sehvermögens erwähnen, welche von einigen Autoren hervorgehoben wird. BURGHARDT-SCHLEUSSING sprechen vom starken Abnehmen des Sehvermögens mit beginnender Atrophie der Papillen bei erhaltener Lichtreaktion der Pupillen. GERALD-GREENFIELD-KOUNINE sprechen beim Fall D. P. sogar von einer Opticusatrophie und Blindheit, während beim Fall M. L. von ZIMMERMANN-YANNET nur von einer Beeinträchtigung des Sehvermögens und von einer mäßigen Abblässung der Papillen die Rede ist. Dazu ist folgendes zu sagen: bei dem Fall von BURGHARDT-SCHLEUSSING wurde die Sehstörung im Alter von kaum 1 Monat, beim Fall von GERALD-GREENFIELD-KOUNINE im Alter von 2 Monaten und nur beim Fall von ZIMMERMANN-YANNET im Alter von 20 Monaten festgestellt. Daß die Diagnose einer Sehstörung in diesem frühen Alter schwierig ist, liegt auf der Hand. In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß ZIMMERMANN-YANNET, welche ihren Patienten im Alter von 3 Jahren wieder zu sehen Gelegenheit hatten, nichts mehr von einer Sehstörung erwähnen. Wir haben bei unseren Fällen besonders auf diesen Punkt geachtet und konnten uns nie von einer Störung des Sehvermögens oder von irgendeinem abnormalen ophthalmoskopischen Befund an den Papillen überzeugen, abgesehen von einem Fall, bei welchem eine Abblässung der temporalen Hälfte der Papille vorhanden war, die nicht als sicher pathologisch angesprochen werden konnte. Deswegen glauben wir, daß Sehstörungen *nicht* zum gewöhnlichen Bilde der E. p. i. gehören.

Die Untersuchung des Liquors hat bei keinem Fall einen pathologischen Befund ergeben.

Eine Encephalographie wurde nur von BURGHARDT-SCHLEUSSING vorgenommen, welche Autoren eine mäßige, aber eindeutige symmetrische Erweiterung der Ventrikelräume feststellten. Wir haben bei 6 von unseren 18 Fällen eine Encephalographie vorgenommen und nur bei einem schweren Fall (Fall 14) eine deutlich ausgeprägte Erweiterung der Ventrikelräume festgestellt. Bei einem Fall (Fall 3) wurden die Subarachnoidalräume besonders im frontalen und parietalen Gebiet, sowie die Basalzisterne pathologisch erweitert gefunden.

In der Regel finden wir bei der E. p. i. keine Symptome seitens der übrigen Körperorgane. Bei einigen Fällen allerdings hat man beobachtet, wie das besonders von HOFFMANN-HAUSMANN hervorgehoben wurde, eine allgemeine Störung der *Körperentwicklung* bzw. des *Wachstums*, die vielleicht in manchen Fällen *zentral* bedingt ist.

Ganz anders bei den Fällen von sog. *Icterus gravis neonatorum prolongatus*, bei welchen wir eine chronische Störung der Leberfunktion feststellen können. Diese Störung drückt sich klinisch durch eine Vergrößerung der Leber und manchmal der Milz und vor allen Dingen durch einen Ikterus aus. Meist beobachten wir dabei auch eine Anämie nicht sehr hohen Grades. Spätestens bis zum Ende des 1. Lebensjahres pflegt sich auch diese Störung zurückzubilden, so daß wir nach Ablauf des 1. Jahres gewöhnlich seitens der inneren Organe keine Veränderungen feststellen können.

C. Verlauf und Prognose.

Der Verlauf der E. p. i. ist ziemlich charakteristisch, insofern als ein Vorstadium besteht, oft durch ein Zwischenstadium getrennt, während dem vollkommene Gesundheit vorgetäuscht wird. Ein anderes Charakteristikum ist, daß die E. p. i. mit einer auffallenden Muskelschlaffheit und Akinese eingeleitet werden kann. Erst später treten die charakteristischen Störungen des Muskeltonus, der Koordination sowie die Hyperkinesen hinzu. Im Beginn der E. p. i. hat man den Eindruck einer progressiven Verschlimmerung des Zustandes. Dieselbe ist aber nur scheinbar, insofern als sie nur die Manifestation einer schon bestehenden, aber latent gebliebenen Schädigung des Nervensystems darstellt, im Zusammenhang mit den höheren Ansprüchen, die mit der Entwicklung des Kindes an das Zentralorgan gestellt werden. Den Eltern fallen deswegen diese Störungen besonders in den Perioden auf, wo das Sitzen, Stehen und Sprechen erlernt werden, und zwar dadurch, daß diese komplizierten Fähigkeiten verspätet erworben und mehr oder weniger mangelhaft ausgeführt werden. Dazu kommt die Tatsache, daß manche neurologische Symptome, vor allem die Hyperkinesen, tatsächlich erst im weiteren Verlauf des Leidens, meist zwischen dem 5. und 12. Monat, auftreten. Nach Ablauf des 2.—3. Lebensjahres beobachtet man umgekehrt häufig eine langsame, aber fortschreitende Besserung der neurologischen Erscheinungen. Das ist nicht verwunderlich, wenn man daran denkt, daß die klinischen Erscheinungen der E. p. i. sozusagen ein Narbensyndrom darstellen. Dazu kommt noch, daß das anpassungsfähige Gehirn des Kindes eine weitgehende kompensatorische Umstellung gestattet. Die Besserung betrifft sowohl den Muskeltonus als auch die zusammengesetzten Funktionen, wie Gehen, Stehen, Sprechen usw. Häufig beobachten wir auch eine Abnahme der Hyperkinesen. Es gibt aber in

seltenen Fällen in dieser Beziehung Ausnahmen, wobei eher von einer Verschlimmerung als von einer Besserung des Zustandes gesprochen werden darf. So z. B. bei dem eigenen Fall 18. Man muß deswegen daran denken, daß die Noxe, die zur Schädigung des ZNS. geführt hat, hier ausnahmsweise weiter bestehen blieb.

Die Prognose quo ad sanationem ergibt sich aus dem Vorhergesagten. Wir dürfen in den meisten Fällen mit einer Besserung der neurologischen Symptome im Laufe des Lebens rechnen. Bei leichten Fällen kann es auf diese Weise sogar zu einem weitgehenden Ausgleich der gestörten Funktionen kommen. Noch mehr gilt das für die Leistungen auf psychischem oder intellektuellem Gebiete. Was die Prognose quo ad vitam anbelangt, so ist eine besondere Anfälligkeit der Kinder *sekundären* Komplikationen besonders infektiöser Art gegenüber nur innerhalb der ersten 2 Lebensjahre erkennbar. Merkwürdigerweise sind die Säuglinge besonders oft und stark im 3.—5. Lebensmonat gefährdet. Fälle von E. p. i. jenseits des 2. Dezenniums kommen anscheinend selten vor. Die ältesten uns bekannten Fälle sind Fall 18 aus der eigenen Beobachtungsreihe, der sehr schwer ist und ein 23jähriges Mädchen betrifft, und Fall 17, welcher zu den leichtesten Fällen gehört, die beobachtet wurden und ein 22jähriges Mädchen betrifft.

D. Differentialdiagnose.

Die E. p. i. muß als ein noch wenig bekanntes, obwohl gar nicht seltenes Leiden bezeichnet werden, weswegen ihre Unterscheidung immer noch auf Schwierigkeiten stößt. Kennt man aber das charakteristische klinische Bild und besonders den Verlauf dieses Leidens und erkundigt man sich nach einem durchgemachten schweren Ikterus nach der Geburt, so ist die Diagnose meist leicht zu stellen. Immerhin können in manchen Fällen, besonders bei Unkenntnis der Anamnese, Schwierigkeiten entstehen.

Eine besonders von Nichtneurologen häufig gestellte Fehldiagnose ist die *Idiotie*, welche Diagnose aber nur bei oberflächlicher Untersuchung differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten kann. Eine andere besonders im Zwischenstadium der E. p. i. gestellte Fehldiagnose ist die *Rachitis* bzw. die *Myopathia rachitica* (HAGENBACH-BING).

Daß viele Fälle von E. p. i. zur *LITTLESCHEN Krankheit* (Diplegia spastica infantilis), besonders früher, als unsere Kenntnisse über das extrapyramidal-motorische Nervensystem sehr mangelhaft waren, gerechnet worden sind, ist nicht weiter verwunderlich. Zählt man zur *LITTLESCHEN Krankheit* nur solche Fälle, bei welchen ausgesprochene Störungen seitens der Pyramidenbahn vorhanden sind, wie dies z. B. GAREISO und MAROTTA (zit. nach WOHLWILL) fordern, so ist die Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Erkrankungen meist nicht

schwierig, da, wie wir gesehen haben, Pyramidensymptome bei der E. p. i. entweder ganz fehlen oder, wenn, wie in ganz seltenen Fällen vorhanden, nur leicht ausgeprägt sind.

Schwer ist die Abgrenzung des Status marmoratus des Striatums (C. VOGTSche *Krankheit*) gegenüber bestimmten Formen der E. p. i., auch wegen der für beide Krankheiten charakteristischen Tendenz zur Besserung im Laufe der Jahre. Lediglich das Fehlen von schwerem Ikterus in der Anamnese und das Vorkommen von *epileptischen* Anfällen würde gegen E. p. i. sprechen. Ähnliche Erwägungen gelten auch gegenüber der *Athétose double*, welche von manchen Autoren mit der VOGTSchen Krankheit identifiziert wird. Es erhebt sich natürlich die Frage, ob überhaupt nicht viele Fälle von Athétose double, die seit der Geburt bestehen, zur E. p. i. gehören.

Von anderen bekannten chronischen Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Nervensystems, die differential-diagnostisch in Betracht kommen könnten, sind die WILSONSche *Krankheit*, die HUNTINGTONsche *Chorea* sowie die HALLERVORDEN-SPATZsche *Krankheit* zu erwähnen. Was die ältere anbelangt, so ist, abgesehen von dem ganz anderen Verlauf der WILSONSchen Krankheit, schon das klinische Bild ausreichend, um beide Erkrankungen gegeneinander trennen zu können. So fehlt z. B. der E. p. i. die Neigung zur Versteifung, ferner der Tremor, das Zwangslachen, das Zwangswinen usw. Eher könnten manchmal Schwierigkeiten bei der Abgrenzung der E. p. i. gegenüber der HUNTINGTONschen *Chorea* entstehen, wenn es sich um Patienten über 20 Jahre handelt. Doch sind solche Fälle von E. p. i. meist mit schwereren Störungen der zusammengesetzten Funktionen (Sitzen, Stehen, Gehen) sowie der Artikulation, als wir sie bei der HUNTINGTONschen *Chorea* beobachten, vergesellschaftet. Ein weiteres wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der WILSONSchen Krankheit und auch der HALLERVORDEN-SPATZschen Krankheit ist die Progredienz der Erscheinungen dieser Krankheiten, während für die E. p. i., ähnlich wie für die VOGTSche Krankheit, ein Rückgang der Symptome charakteristisch ist. Bei Fällen von E. p. i. mit schwerer Hypotonie ohne Hyperkinesen muß man auch die Myatonia congenita von OPPENHEIM in Betracht ziehen.

Es ist zweifellos, daß, wie wir uns wieder auf Grund einer persönlichen Beobachtung bei einem 10 Monate alten Kinde überzeugen konnten, eine *parainfektiöse Encephalitis* (in diesem Falle handelte es sich um eine solche nach Mumps) klinisch dieselben Symptome wie die hyperkinetische Form der E. p. i. erzeugen kann, so daß die Abgrenzung ohne Kenntnis der Anamnese unmöglich sein kann. Jeder erfahrene Neurologe kennt solche Fälle bei Kindern, bei denen extrapyramidal-motorische Symptome chronischer Art erst geraume Zeit nach der Geburt

aufgetreten sind und für die die entzündliche Genese am wahrscheinlichsten erscheint. Kommt hinzu noch, daß, wie beim oben zitierten Fall, das Leiden mit einem einseitigen klonischen Krampf eingeleitet wird, so hat man um so mehr Recht, sich gegen eine E. p. i. zu entscheiden. Die Abgrenzung der E. p. i. gegen gewisse Folgezustände der ECONOMOSCHEN Krankheit wird nur in sehr seltenen Fällen auf Schwierigkeiten stoßen.

Eine *luisch* bedingte Erkrankung der Stammganglien, wie sie sehr selten, z. B. im Verlaufe einer juvenilen Paralyse beobachtet wird, und die einen chronischen Verlauf nehmen kann, könnte gelegentlich auch differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. In diesen Fällen ist natürlich die serologische Untersuchung entscheidend.

Endlich ist an die Möglichkeit zu denken, daß eine Sauerstoffmangelhypoxidose im Zusammenhang mit dem Geburtsakt, wie z. B. Asphyxie infolge langer Dauer der Geburt, infolge Umschnürung des Nabelstranges um den Hals usw., eine hypoxische Schädigung des Gehirns nach sich ziehen kann. Daß das klinische Bild dabei eine große Ähnlichkeit mit der E. p. i. aufweisen kann, zeigt folgender Fall:

Es handelte sich um einen 5jährigen Jungen gesunder Eltern, welcher eine schwere Geburt durchmachte. Das Kind war ausgetragen und kräftig entwickelt, kam jedoch asphyktisch zur Welt infolge Atemlähmung, so daß man eine ganze Stunde lang künstliche Atmung machen mußte. Das Kind bekam zwar Ikterus, aber die Eltern betonen ausdrücklich, daß er schwach ausgeprägt war und nur 4—5 Tage dauerte. Während der ersten Wochen schrie das Kind ununterbrochen, konnte nicht an der Brust trinken und hatte außerdem Schluckstörungen, welche übrigens auch jetzt noch vorhanden sind. Danach konnte sich das Kind zwar nicht richtig entwickeln, schien aber sonst normal. Erst im 8. Monat fiel den Eltern auf, daß dem Kinde etwas fehlte. Das Kind hat nie Sitzen und Gehen gelernt. Auch die Sprache hat sich nicht entwickelt. Bei der Untersuchung findet man ein verhältnismäßig körperlich gut entwickeltes Kind. Die inneren Organe o. B., nur die Zähne in sehr schlechtem Zustande. Das Kind liegt fast ständig im Bett und zeigt fortwährend unwillkürliche Bewegungen choreo-athetotischer Art der Gesichtsmuskulatur und der Arme. Keine Störungen seitens des Pyramidenbahnsystems. Keine Spastizität. Das Kind spricht nur einzelne Worte, die es nur mit Mühe hervorbringt. Es soll aber alles verstehen. Auch das Gedächtnis soll gut sein.

E. Häufigkeit.

Über die Häufigkeit der E. p. i. sind wir noch sehr mangelhaft unterrichtet. Doch ist dieselbe unseres Erachtens viel größer, als man auf Grund der Literaturangaben vermuten könnte. Es ist schon an sich bezeichnend, daß uns, seitdem wir darauf achten, im Verlaufe von 3 Jahren 18 Fälle begegnet sind¹. Bei der Analyse der Hirnveränderungen infolge eines durchgemachten I. g. n. f. haben KLINGMANN und CARLSON 1937 6675 Fälle von geistig defekten Kindern untersucht und in 45 Fällen in

¹ Inzwischen ist ihre Zahl auf 38 gestiegen.

der Anamnese einen schweren Ikterus festgestellt. Eine ähnliche Untersuchung, aber weit nicht so ausgedehnt, wurde 1938 von CALVER ausgeführt. Von 9 überlebenden Fällen einer Gruppe von 50 Fällen mit Neugeborenenikterus wurde einer geistig defekt, einer hatte eine leichte Hemiplegie und einer starb an Bronchopneumonie. FITZ GERALD-GREENFIELD-KOUNINE, denen wir diese Angaben entnehmen, haben daraus geschlossen, daß die Hirnschädigungen infolge eines durchgemachten I. g. n. f. viel zahlreicher sind, als man auf Grund der in der Literatur veröffentlichten Fällen annehmen muß.

IV. Pathologische Anatomie.

a) Vorstadium.

Das in sehr vielen Fällen von I. g. n. f. eindrucksvolle makroskopische Bild des Gehirns ist dadurch bedingt, daß das Gallenpigment, im Gegensatz zu den Verhältnissen beim schweren Ikterus im späteren Alter, sowie beim *symptomatischen* schweren Ikterus der Neugeborenen ungehindert die Blut-Gehirnschranke bestimmter Prädilektionsabschnitte des Gehirns passiert, wodurch es in charakteristischer Weise ikterisch verfärbt wird. Diese Tatsache wurde, wie SCHMORL hervorhebt, schon im vorigen Jahrhundert durch BIRCH-HIRSCHFELD erkannt. Während aber dieser Autor eine mehr diffuse Verfärbung der *ganzen* Hirnsubstanz beschrieb, fand im Jahre 1875 ORTH bei einem an I. g. n. f. gestorbenen Neugeborenen eine scharf auf bestimmten subcortical gelegenen Gehirnteilen lokalisierte Verfärbung. SCHMORL, der sich eingehender mit dieser Frage beschäftigte, stellte 1903 fest, daß man neben einer diffusen, eine *circumscripte* Verfärbung im Gehirn findet, und zwar ist dieselbe streng auf die grauen Kerne des Hirnstammes, des verlängerten Markes und des Kleinhirns beschränkt. Der diffusen Form des Gehirnikterus stellte er die *circumscripte* gegenüber und sprach im letzteren Falle vom „*Kernikterus*“, ein Name, der sich sehr schnell in der Weltliteratur einbürgerte.

Obwohl die Topographie der Verfärbung beim Kernikterus sehr charakteristisch ist, sind von verschiedenen Autoren diesbezüglich gewisse Variationen festgestellt worden, welche uns im Zusammenhang mit der Frage der Genese der E. p. i. nicht unwichtig erscheinen.

SCHMORL fand in seinen beiden Fällen dieselben Hirnpartien gelb verfärbt, und zwar die 3 Glieder des Linsenkerns, also Putamen + Pallidum, und noch stärker das Corpus Luys, das Ammonshorn, den Nucleus dentatus, die verschiedenen Nervenkerne der Medulla oblongata und die Olive. Allerdings erwiesen sich nicht alle Hirnnervenkerne gefärbt, am wenigsten intensiv bzw. gar nicht gefärbt waren die Kerne der motorischen Hirnnerven. Das Rückenmark, welches nur in einem Falle untersucht wurde, zeigte eine blaß gelbliche Verfärbung der gesamten grauen Substanz, doch erschienen die Hinterhörner stärker ikterisch als die Vorderhörner.

Frei von Gelbfärbung war die Rinde des Groß- und Kleinhirns, der Nucleus caudatus und der Thalamus opticus.

Im Fall von BENECKE war das Gehirn im ganzen nur sehr schwach ikterisch gefärbt, die Rinde nicht stärker als die Marksubstanz. Das Ependym der Seitenventrikel sowie Tela und Plexus chorioideus waren deutlich stärker gelb. Thalami nicht auffällig gefärbt, Linsenkern etwas stärker gelblich. Dagegen waren die Ammonshörner sowie der Luyssche Körper beiderseits intensiv schwefelgelb mit starker Abgrenzung. Kleinhirnrinde streckenweise etwas stärker gelb als die Großhirnrinde. Nucleus dentatus nicht auffällig gefärbt. Bulbi olfactorii ungefärbt. Die kräftigsten Färbungen zeigten die Nervenkerne der Medulla oblongata, wobei die Kerne des Trigeminus und Acusticus in ihrer ganzen Ausdehnung als besonders stark verfärbt hervortraten. Sehr intensiv gefärbt waren ferner der Nucleus olivaris med., während die Olive selbst ungefärbt erschien. Der Nucleus fasciculi cuneati war stark, der Nucleus fasciculi gracilis schwach gefärbt. Im Rückenmark waren die Vorderhörner überall intensiv gelb, die Hinterhörner dagegen kaum auffällig gefärbt. Die Rückenmarkshäute waren ikterisch.

Im Falle von HART war die Hirnoberfläche ganz wenig gelblich gefärbt, mit Ausnahme der Corpora mamillaria, welche etwas stärkere Gelbfärbung aufwiesen. Starke Gelbfärbung des Corpus striatum und der oberen Vorderteile des Thalamus opticus, des Linsenkernes, besonders aber des Luysschen Körpers, des Ammonshorns, der Haubenregion, des Bodens des IV. Ventrikels, der Oliven und des Nucleus dentatus beiderseits. Im Halsrückenmark nur mäßige Färbung der Vorder- und Hinterhörner.

E. v. GIERKE fand im Bereiche der Stammganglien gelbliche Fleckung zu beiden Seiten der markweißen inneren Kapsel, sowie Gelbfärbung des Linsenkernes, des Luysschen Körpers, des Ammonshorns und des Nucleus dentatus. Großhirn- und Kleinhirnrinde ohne auffällige Färbung. Dagegen war der Plexus deutlich gelb. Durchschnitte durch die Medulla oblongata ließen die Nervenkerne am Boden der selben und die Olive intensiv gelb gefärbt hervortreten. Die graue Substanz des Rückenmarks zeigte einen gelblichen Schimmer.

ZIMMERMANN-YANNET fanden im Fall B. C. eine deutliche Verfärbung der Stammganglien, der grauen Substanz, des Hypothalamus, der Ammonshörner, der unteren Oliven, der Nuclei dentati und der Flocculi cerebelli. Im Fall B. L. wurde starke Gelbfärbung in den rostralen Enden beider Nuclei caudati festgestellt. Gelblich verfärbt waren auch der Linsenkern, der Thalamus, die graue Substanz um den III. Ventrikel, das Ammonshorn, die Colliculi superiores, der Wurm des Kleinhirns, die Nuclei dentati und die Kermassen am Boden des IV. Ventrikels. Die untere Olive war nicht ikterisch.

C. DE LANGE fand beim Fall A. im Gehirn, welches 3 Monate in Formalin lag, deutliche Färbung des Bodens des IV. Ventrikels und beiderseits der Flocculi und der Oliven. Zweifelhaft (vielleicht schon ausgelaugt) war die Färbung der Nuclei dentati. Deutlich gelb waren die Corpora subthalamica und die Gegend der Ammonshörner, das Striatum und die lateralen Teile der Thalami optici. Beim Fall B. waren der Wurm, die Flocculi, die Tonsillen und die Nuclei dentati des Kleinhirns stark gelb gefärbt, ebenso die Oliven, die Nebenoliven und der Boden des IV. Ventrikels. Auf dem Schnitt durch das Großhirn fiel auf, daß beiderseits die Capsula interna ganz weiß geblieben war. Das Striatum genau wie der Nucleus lentiformis erschien gelb. Auffallend stark gelb gefärbt war das Corpus subthalamicum, ferner beiderseits der ventrale Teil des lateralen Thalamuskernes und wieder auffallend stark die Ganglia habenulae und die Ammonsformation. Weiter sah man rechts eine mehr oder weniger ausgesprochene Gelbfärbung der tiefen Rindenschichten des Gyrus

frontalis primus und links eine leichte Verfärbung des Gyrus centralis anterior¹. Das Gehirn wurde, nachdem es 2 Monate in Fomalin lag, weiter durchschnitten. Die gelbe Verfärbung, obwohl noch größtenteils erhalten, war etwas zurückgegangen. In einem Frontalschnitt erbliekt man deutlich Gelbfärbung des Nucleus caudatus und des Putamens beiderseits sowie der Fornices descendentes. In einem caudal in der farbigen Zeichnung gegebenen Schnitt zeigt die Rinde des Gyrus cinguli und Gyrus parietalis superior eine leichte gelbe Verfärbung. Im Occipitalhirn ist eine leichte Verfärbung des Lobus lingualis sichtbar. Beim Fall C. waren beiderseits der Flocculus und der Vermis stark gelb. Die Nuclei dentati waren nicht oder nicht mehr verfärbt (das Gehirn lag einige Zeit in Formalin). Die Gelbfärbung der Oliven war deutlich, wenn auch nicht so stark als in den beiden vorher beschriebenen Fällen. Auch der Boden des IV. Ventrikels nahm an dem Prozeß teil. Stark gelb war auch hier wieder beiderseits die Ammonsformation, der laterale Thalamuskern etwas mehr als der ventromediale. Pedes pedunculi etwas gelb, Corpora subthalamica etwas mehr, aber nicht so ausgesprochen wie bei den vorhergehenden Fällen. Globus pallidus und Ganglia habenulae beiderseits deutlich gelb.

J. C. HAWKSLEY und R. LIGHTWOOD fanden in ihrem Fall W. P. (Nr. 3) eine gelbliche Verfärbung nur der Corpora subthalamica und schwache der weißen Substanz des hinteren Teiles des rechten Lobus parietalis, *sonst nirgends* ikterische Verfärbung des Großhirns oder des Rückenmarks.

ZISCHKA fand 1942 bei einem 12 Tage alten Kind mit I. g. n. f. und Krämpfen Gelbfärbung *nur in beiden Ammonshörnern*.

Aus diesen Feststellungen kann man die Folgerung ziehen, daß, so streng auch die Gelbfärbung auf bestimmten Gebieten des Hirnstamms und der Medulla lokalisiert erscheint, *von einer elektiven Verfärbung funktionell zusammengehöriger Nervenzentren nur bedingt die Rede sein kann*. Das gilt besonders für das extrapyramidal-motorische Nervensystem, wovon zwar wichtige Zentren wie das Pallidum, das Striatum, das Corpus subthalamicum und der Nucleus dentalis auffallend häufig gelb verfärbt gefunden werden, andererseits aber nicht minder wichtige Abschnitte desselben, wie z. B. der Nucleus ruber und die Substantia nigra niemals gefärbt gefunden werden. Auf der anderen Seite finden wir die Ammonsformation, die funktionell zu einem ganz anderen Hirngebiet gehört, fast stets stark gelb verfärbt. Dasselbe gilt für die am Boden des IV. Ventrikels gelegenen Nervenkerne. Wie C. DE LANGE hervorhebt, kann man auch keine Beziehungen zwischen der Ausbreitung des gelben Pigmentes und der philo- oder ontogenetischen Entwicklungsstufe des betreffenden Hirngebietes feststellen. Ebenso fehlt eine Übereinstimmung mit den durch ihren physiologischen Eisenreichtum ausgezeichneten Zentren.

Es muß an dieser Stelle ausdrücklich hervorgehoben werden, daß der Kernikterus gar keine obligate Erscheinung des I. g. n. f. darstellt. So z. B. fand ihn SCHMORL nur 6mal bei 120 Fällen von Gelbsucht des Neugeborenen, wobei es allerdings nicht klar ist, ob es sich dabei um den gewöhnlichen bzw. leichten oder um den schweren Ikterus handelte.

¹ Siehe Abb. 1 aus der Arbeit von C. DE LANGE, Jb. Kinderhk. 145, 273 (1938).

PFANNENSTIEL vermißte bei 6 Sektionsfällen von I. g. n. f. einen Kernikterus 2mal und YLPPÖ bei 2 Fällen — 1mal.

Der *mikroskopische* Befund, den man im Gehirn der an I. g. n. f. gestorbenen Kindern feststellte, ist sehr wichtig. Bei allen in der Literatur beschriebenen Fällen, die mikroskopisch untersucht wurden, war ein Kernikterus vorhanden. In den älteren Veröffentlichungen dreht sich meist die Frage darum, zu erfahren, ob der Gallenfarbstoff in die gesunden Ganglienzellen eindringt und sie dann eventuell schädigt, oder ob, wie ORTH zuerst annahm, eine primäre Nekrose der Ganglienzelle besteht, aus anderen unbekannten Gründen entstanden, und die ikterische Verfärbung nur die bekannte Färbung nekrotischer Gewebssteile darstellt.

SCHMORL fand im Bereich der gelblichen Flecken zahlreiche, bei weitem aber nicht alle Ganglienzellen mehr oder weniger intensiv gelb verfärbt. Dabei erschienen viele der gelb gefärbten Ganglienzellen schwach glänzend und homogen. Ihr Kern war blaß gefärbt und entbehrte vielfach des Kernkörperchens. SCHMORL zog daraus den Schluß, daß es sich um Ganglienzellen handelte, die zur Zeit des Todes nicht mehr ihre vollen vitalen Eigenschaften besaßen und im Zerfall begriffen waren, was auch daraus hervorging, daß die Nisslschen Schollen nicht oder nur unvollkommen in entsprechend gefärbten Präparaten zu erkennen waren. Die gelbe Färbung erstreckte sich auch auf die Ausläufer der Ganglienzellen, wobei der Achsenzylinderfortsatz besonders stark verfärbt war. Sowohl im Bereich der gelb gefärbten Nervenzellen als auch außerhalb derselben fand SCHMORL ziemlich reichliche feine rhombische Täfelchen (Hämatoindinkristalle), die mitunter auch im Protoplasma der Ganglienzellen lagen. Bilirubinnadeln dagegen fanden sich seltener und fast nur in den Blutgefäßen.

BENECKE bestätigt im großen und ganzen die von SCHMORL festgestellten Befunde. Er fand auch in allen Teilen des ZNS. eine reichliche Ausscheidung feiner rhombischer, seltener nadelförmiger Hämatoindinkristalle, welche überall im Gewebe zerstreut und deutlich an Zellen gebunden waren. Zu diesen allgemeinen Befunden kamen in den intensiv ikterisch gefärbten Nervenkernen eine mehr oder weniger intensive diffuse Gelbfärbung einer Anzahl von Ganglienzellen hinzu, gleichfalls ohne Bilirubinkristallbildung. Die betreffenden Zellen waren unverkennbar *nekrotisch*: ihr Protoplasma glasig glänzend, schollig oder körnig zerfallen, ihre Kerne gar nicht oder unvollkommen färbar.

Eine Abscheidung von Bilirubinkristallen, wie sie SCHMORL und BENECKE in Blutgefäßen und in ihrer Umgebung, ja selbst in nekrotischen Ganglienzellen gesehen haben, und wie sie im ORTHSchen Falle im ganzen Körper eine enorme Ausdehnung zeigten, konnte von C. HART nicht festgestellt werden, weswegen er diese Erscheinung als einen postmortalen Vorgang ansah. Dagegen ließen sich in allen, den makroskopisch mehr oder weniger gallig gefärbten Stellen entstammenden Schnitten, neben normalen, in Untergang begriffene, von Gallenfarbstoff imprägnierte Ganglienzellen und die Trümmer solcher auffinden und ebenso vielerorts körnigtröpfige, anscheinend wenigstens teilweise einem Netzwerk entsprechende gallige Partikel. HART ist der Meinung, daß die morphologisch feststellbare Schädigung der Ganglienzellen, welche sich durch die Tigroyse offenbart, durch den Gallenfarbstoff selbst verursacht wird.

E. v. GIERKE konnte eine Ablagerung von Hämatoind- und Bilirubinkristallen im Gehirn oder in sonstigen Organen nicht feststellen. Was die von SCHMORL,

BENECKE und HART beschriebenen *Degenerationsbilder an den Ganglienzellen anbelangt*, so äußert er sich dahin, daß sie zwar nicht ganz fehlen, aber relativ unbedeutend erscheinen.

ZIMMERMANN-YANNET fanden im *Fall B. C.* folgendes: die Stammganglien und die anderen Gebiete des Gehirns, welche makroskopisch verfärbt waren, sind Sitz ausgedehnter Nervenzellzerstörungen. Die Veränderungen in den Nervenzellen weisen alle Stärkegrade auf, von der akuten Schwellung angefangen bis zur vollständigen Cytolyse, wobei ganze Gebiete vollkommen ohne Zellen gefunden wurden. Die veränderten Zellen enthielten gelbes Pigment in ihrem Leib, aber die größte Menge lag entweder frei im interstitiellen Zellgewebe, welches diffus verfärbt war, oder in großen Gliazellen phagocytiert. Verbunden mit der Zerstörung der Nervenzellen wurde eine leichte proliferative Reaktion der Glia festgestellt. Die Capillaren in den ikterischen Zonen zeigten keine Proliferation ihrer Wände. Im *Fall B. L.* sind die Autoren vorsichtiger bei der Deutung des mikroskopischen Befundes. In den Gebieten, welche makroskopisch gelb gefärbt waren, fanden sie bei der mikroskopischen Untersuchung das Gallenpigment entweder körnig gespeichert im Leib der Ganglienzellen bzw. der Gliazellen oder aber das Gallenpigment farbte das interstitielle Gewebe diffus¹. Was die morphologische Veränderung der Ganglienzellen anbelangt, so sind die Autoren der Meinung, daß es unmöglich ist zu bestimmen, ob die Ganglienzellen geschädigt seien oder nicht, obwohl ihr Cytoplasma schlecht gefärbt war und öfters Vacuolen aufwies, weil ihre Unreife eine genaue Deutung der Veränderungen erschwerte.

C. DE LANGE widmet den mikroskopischen Veränderungen im Nervenparenchym beim Kernikterus großen Raum. Beim *Fall A.* fand sie großen Ausfall an Ganglienzellen sowohl im Putamen als auch im Globus pallidus. Es gibt viele Ganglienzellen, die mehr oder weniger wie Schatten aussehen, kernlos sind und nekrotisch aussehen. Neuronophagie wird nicht beobachtet. Die Autorin betont, daß es besser wäre, nicht zuviel über den Aspekt der erhaltenen Ganglienzellen zu sagen, weil das Gehirn 2 Monate lang in Formalin lag, ehe es eingebettet wurde. Sie hebt ausdrücklich das Fehlen einer Zunahme der Glia hervor. Während in der Medulla oblongata und in den Oliven keine sicheren Veränderungen festzustellen waren, scheint ihr im Nucleus dentatus ein gewisser Zellausfall infolge Nekrose vorhanden zu sein. Auch macht es den Eindruck, als ob hier und da Purkinje-Zellen verlorengegangen seien. Im Corpus subthalamicum wird eine bedeutende Anzahl Zellen festgestellt, jedoch scheint in der Mitte ein Ausfall zu sein. Schön gebildete Zellen mit langen Dendriten, wie sie für die Zellen des Corpus subthalamicum charakteristisch sind, sieht man nirgends. Auch im roten Kern soll ein Zelluntergang feststellbar sein, während das Ammonshorn normal gefunden wird. Über den Befund im *2. Fall B.* äußert sich die Verfasserin folgendermaßen: Im Striatum, mehr noch im Globus pallidus als im Putamen sind gewiß viele Ganglienzellen zugrunde gegangen oder im Begriffe zu verschwinden. Im Globus pallidus ist ein Teil der angegriffenen Ganglienzellen deutlich gelb mit bleichen exzentrischen Kernen; auch gibt es gelbe Schatten von Ganglienzellen und gelbe Fasern, die den Globus pallidus durchkreuzen. Auch im Corpus subthalamicum ist sicherlich ein Zelluntergang durch Nekrose festzustellen. Wo die stärkste Nekrose besteht, sind die Ganglienzellen oder die Reste davon größtenteils deutlich gelb gefärbt, während der Untergrund des Gewebes an vereinzelten Stellen auch eine gelbliche Schattierung aufweist. Im *3. Fall C.* findet Verfasserin, daß im Globus pallidus noch mehr als im Putamen zahlreiche Zellen im Begriff sind, zugrunde zu gehen. Ein

¹ Es ist nicht klar ersichtlich, wie man eine diffuse Gallenfärbung mikroskopisch feststellen kann. Ref.

Beginn von Neuronophagie ist an einzelnen Stellen ersichtlich. Aber diese Bilder sind doch sehr spärlich. Viele Gliazellen sowohl im Putamen als im Globus pallidus sind groß und haben einen breiten Protoplasmasaum. Das Corpus subthalamicum soll weniger angegriffen sein als in den beiden vorigen Fällen, doch gibt es dort nur wenige Zellen mit so schön ausgebildeten Dendriten wie bei den Kontrollpräparaten.

Die Beurteilung der veröffentlichten *mikroskopischen* Veränderungen des ZNS. im Vorstadium der E. p. i. stößt auf große Schwierigkeiten, weil die Säuglinge zu verschiedenen Zeiten gestorben sind und weil die Untersuchungen mit verschiedenen, meistens unzulänglichen Methoden ausgeführt worden sind. Mit Ausnahme der Fälle von C. DE LANGE wurden dieselben nicht in neuropathologischen Laboratorien ausgeführt. Nicht zu vergessen ist ferner, daß es sich um Gehirne von Neugeborenen handelt, welche erfahrungsgemäß besonders empfindlich Fixationsmitteln gegenüber sind, abgesehen davon, daß die Beurteilung des mikroskopischen Bildes des ZNS. beim Neugeborenen schwieriger als beim Erwachsenen ist und besondere Fachkenntnisse erfordert. Leider tragen auch die den Veröffentlichungen beigegebenen Zeichnungen und Mikrophotographien wenig dazu bei, um zu entscheiden, ob es sich im einzelnen Falle um intra vitam entstandene pathologische Hirnveränderungen oder aber um solche, die auch beim Normalen vorkommen bzw. Kunstprodukte darstellen, handelt. Die Skepsis erscheint durch die Tatsache, daß fast in allen Fällen Reparationsvorgänge seitens der Glia entweder ausdrücklich als sehr gering bezeichnet oder aber ganz vermißt werden, noch berechtigter.

Wir hatten Gelegenheit, das Zentralnervensystem eines Falles von I. g. n. f., welcher einige Tage nach der Geburt starb, zu untersuchen. Bei dem ein Jahr vorher geborenen Kinde derselben Mutter, welches auch einige Tage nach der Geburt an den Folgen eines I. g. n. f. starb, konnten wir einen ausgesprochenen Kernikterus feststellen. Ob beim Kind, über dessen Hirnbefund wir berichten möchten, auch ein Kernikterus bestand, können wir nicht sicher sagen, denn das Gehirn wurde ungeschnitten in Alkohol eingelegt, welcher den Gallenfarbstoff leicht auslaugt. Diese Art der Fixierung wurde gewählt, weil sie die Möglichkeit gab, die Ganglienzellen und die anderen Zellelemente unter optimalen Bedingungen zu untersuchen. Eine eingehende Untersuchung an Celloidinschnitten, gefärbt nach der Nisslschen Methode, aus den verschiedensten Teilen des Nervensystems zeigte *keine* pathologischen Veränderungen der Ganglienzellen, sei es im Sinne einer Nekrose, sei es in Form anderer Zellveränderungen. Auch die anderen Bestandteile des Nervengewebes erwiesen sich im Nisslbild als intakt.

Dieser Fall, sowie die Fälle von v. GIERKE und von ZIMMERMANN-YANNET (Fall B. L.) erlauben den Schluß, daß das ZNS. im Vorstadium der E. p. i. ohne morphologisch faßbare Veränderungen verlaufen kann.

Damit soll aber nicht gesagt werden, daß solche Veränderungen immer vermißt werden, denn man muß in Betracht ziehen, daß das Vorhandensein oder Fehlen von anatomischen Veränderungen auch vom Zeitfaktor abhängig ist. Es ist nicht gleichgültig, ob ein Kind am 3. oder am 15. Tag nach der Geburt stirbt. Auf jeden Fall hielten wir uns auf Grund der Durchsicht der in der Literatur veröffentlichten Fälle und auf Grund der Untersuchung des oben erwähnten eigenen Falles für berechtigt, den von verschiedenen Autoren beschriebenen Veränderungen im ZNS. vielfach skeptisch gegenüberzustehen. Diese Einstellung wurde aber durch die im Jahre 1942 erfolgte Veröffentlichung von ZISCHKA geändert.

Es handelt sich bei seinem Falle um ein im Alter von 12 Tagen gestorbenes Kind, welches klinisch das typische Bild des I. g. n. f. bot. Die makroskopische Untersuchung des Gehirns zeigte, wie bereits in anderem Zusammenhang erwähnt, eine ikterische Färbung ausschließlich in beiden Ammonshörnern.

Die histologische Untersuchung des Gehirns, die mit allen Kautelen der modernen histopathologischen Technik ausgeführt wurde, ergab unzweideutige Veränderungen, ausschließlich in den Ammonshörnern. Es handelt sich um eine ausgedehnte *Erweichung* mit reichlichem Gallenpigment in den Ganglienzellen des SOMMERSchen Sektors unter Freibleiben der gewucherten Gliazellen und der Zellen der übrigen Teile des Ammonshorns. Im Endblatt, dem dorsalen Band und im größten Teil des ventralen Blattes ist der normale Aufbau völlig zerstört. Im Nisslbild findet man nirgends im Pyramidenzellblatt des Ammonshorn völlig erhaltene, ungeschädigte Ganglienzellen, mit Ausnahme eines kleinen Bezirks im Subiculum. Vielmehr zeigen die noch erhalten gebliebenen Ganglienzellen Zeichen schwerster Schädigung. Die deutlich gewucherte Glia umgibt zahlreiche der beschriebenen nekrobiotischen Ganglienzellen, so daß Bilder echter Neuronophagie öfters zu sehen sind. Infolge zahlreicher Fettkörnchenzellen ist das Ammonshorn im Hämatoxylin-Sudan-Schnitt schou bei Betrachtung mit freiem Auge als rotes Band zu verfolgen. Die Zellen der Körnerschicht der *Fascia dentata* sind ebenfalls ausgedehnt herdförmig ausgefallen und diese Lücken mit gewucherter Glia erfüllt. Dieses Bild der fortgeschrittenen Erweichung bekommt aber im SOMMERSchen Sektor des Ammonshorns dadurch ein besonderes Gepräge, daß hier im Plasma der noch nicht völlig zugrunde gegangenen, schwer geschädigten Ganglienzellen reichlich gelblichgrünes feinkörniges Pigment zu sehen ist, welches oft den Zellleib ausfüllt. In ganz vereinzelten Zellen sind auch Krystalle vom Aussehen der Bilirubinkristalle zu erkennen. Diese pigmentierten Ganglienzellen finden sich lediglich an umschriebener Stelle im sonst diffus geschädigten Ammonshorn, und zwar im sog. SOMMERSchen Sektor desselben. Die Grenze gegen den resistenten Bandteil einerseits und gegen das ventrale Band andererseits erfolgt ziemlich scharf. Die gewucherten Gliazellen, welche die beschriebenen Ganglienzellen umklammern, lassen jegliches Pigment vermissen. Die chemische Analyse ergab, daß es sich bei diesem Pigment um Gallenpigment handelte.

Der Fall von ZISCHKA ist, obwohl es sich vorläufig nur um einen einzigen Fall handelt, deswegen von so großer Bedeutung, weil er uns zum erstenmal und eindeutig über die *Art* der Gewebsveränderungen im ZNS. im Vorstadium der E. p. i. unterrichtet. *Es handelt sich nämlich dabei um Folgen von Zirkulationsstörungen bzw. von hypoxydotischen Zuständen.* Dadurch wird unseres Erachtens die Frage, die die ersten

Untersucher des Kernikterus beschäftigte, in dem Sinne entschieden, daß der Gallenfarbstoff nicht die Ursache der nekrotischen Vorgänge sein kann, sondern daß er sekundär die geschädigten Gewebe imprägniert. Auch die Lokalisation der Veränderungen ist von Bedeutung, denn sie weist eindringlich auf Gebiete des ZNS. hin, welche sich immer Zirkulationsstörungen bzw. hypoxidotischen Zuständen gegenüber als besonders empfindlich erweisen.

b) Encephalopathia posticterica infantum.

Infolge Mangels eigener anatomischer Befunde müssen wir uns leider ausschließlich auf die Angaben aus dem Schrifttum beziehen.

Wir wollen mit dem Fall von BURGHARDT-SCHLEUSSING (1933) beginnen, nicht nur weil dieser Fall die älteste Veröffentlichung über die pathologische Anatomie der E. p. i. darstellt, sondern auch, weil er anatomisch gesehen ein Frühstadium darstellt. Dadurch bildet er sozusagen die Brücke zwischen der pathologischen Anatomie des Vorstadiums und derjenigen der eigentlichen E. p. i.

Wir wir schon gesehen haben, handelt es sich bei diesem Fall um ein im Alter von 5 Monaten und 9 Tagen gestorbenes Kind. Form und Größe des Gehirns erschienen bei der makroskopischen Betrachtung unverändert. Die Untersuchung der Schnittflächen ergab im Bereich des Hirnstamms eine auffallend graugelbe Verfärbung der grauen Substanz, und zwar eindeutig und stark ausgeprägt im Pallidum und im Corpus Luysii, sowie stark ausgeprägt im Ammonshorn, alles Gebiete, die, wie wir sehen werden, auch Sitz ausgedehnter mikroskopischer Veränderungen sind. Andere Hirnteile zeigten auch Verfärbungen, aber in geringerem Maße, so unter anderem Teile des Thalamus opticus, das Grau um den III. Ventrikel und der Nucleus dentatus des Kleinhirns. Weiterhin wurden im Markweiß beider Gehirnhälften vereinzelt kleine bis zu Hirsekorngröße graugelb gefärbte Erweichungsherde festgestellt.

Von den Ergebnissen der *histologischen* Untersuchung kann man allgemein sagen, daß die Art der Veränderungen überall die gleiche ist. Es handelt sich um Folgen von Zirkulationsstörungen bzw. von *hypoxidotischen Zuständen*. Regionäre Unterschiede bestehen nur in quantitativer Hinsicht. Von einer nahezu vollständigen Gewebszerstörung lassen sich alle Übergänge bis zu eben erkennbaren Gewebschäden nachweisen. Diese Veränderungen finden sich in verschiedener Stärke ausgeprägt in beiden Ammonsformationen, im Pallidum, im Corpus Luysii, weniger ausgesprochen im Nucleus dentatus. Frei von allen Veränderungen sind die Großhirnrinde, der Nucleus caudatus und das Putamen.

Zur Illustration der Art der Veränderungen bringen die Autoren einige Abbildungen von Schnitten aus der Ammonsformation, Corpus Luysii, Nucleus dentatus und vom Zwischenhirn, gefärbt mit Hämatoxylin-Sudan III. Von Untersuchungen mit anderen Färbemethoden ist leider nicht die Rede. Auch sonst ist dieser außerordentlich wichtige Fall als nicht genügend untersucht zu betrachten. Immerhin erlauben die beigegebenen Abbildungen uns ein objektives, obwohl grobes Urteil über die Art und den Grad der Schädigungen zu bilden. Die Autoren schreiben zu einer der Abbildungen folgendes: „Das geschlossene Band der Pyramidenzellen tritt als dunkel gefärbter breiter Streifen deutlich hervor. Stärkere Vergrößerungen zeigen, daß die eigentlichen Nervenzellen so gut wie

völlig zerstört sind und daß an ihrer Stelle mit Fett beladene runde Zellelemente, typische gliogene Fettkörnchenzellen getreten sind. Daneben treten erhaltene Ganglienzellen, deren Zelleib ebenfalls reichlich Fett und fetthaltige mesenchymale Zellen enthält durchaus in den Hintergrund. Zwischen den erwähnten Fettkörnchenzellen ist eine Gliauicherung unverkennbar, wobei die Hortega-Glia den Hauptteil trägt. Nennenswerte Gliafaserwucherungen fehlen, doch ist eine mesenchymale Gefäßreaktion innerhalb der Herde, aber auch in der näheren Umgebung unverkennbar. Abgesehen von einer ausgesprochenen Fettresorption in den Gefäßlymphscheiden finden sich lymphocytäre Infiltrate in der Gefäßwand.“

Über die Veränderungen der Gangliazellen (die Autoren geben nicht an, mit welcher Methode sie untersucht wurden) sagen die Autoren, daß sie neben den reaktiven Veränderungen an der Glia und am Mesenchym im Vordergrund stehen. Die Schrumpfungsprozesse an den Ganglienzellen treten durchaus in den Hintergrund gegenüber den erwähnten Verfettungen und gegenüber Schwellungen, Verflüssigungen, Vacuolenbildung und Änderungen der Färbbarkeit von Kern- und Tigroidschollen. Es wird von den Autoren besonders hervorgehoben, daß es sich bei den Veränderungen an den Ammonsformationen nicht um eine isolierte Erkrankung des SOMMERSchen Sektors handelt, sondern daß auch die Fascia dentata an dem Prozeß ausgeprägt beteiligt ist. Den makroskopisch sichtbaren graugelben Herden im Markweiß der Großhirnrinde entsprechen mikroskopisch die von VIRCHOW unter dem Namen „Fettkörnchenherde“ beschriebenen Veränderungen.

Der Fall von BURGHARDT-SCHLEUSSING ist deswegen sehr wichtig, weil er eine Ergänzung des Falles von ZISCHKA darstellt und die am letzteren Fall geknüpften Erwägungen und Vermutungen vollauf bestätigt. Wir sehen erstens, daß auch hier die mikroskopischen Veränderungen zweifellos Folgezustände von Zirkulationsstörungen bzw. von *hypoxidotischen Zuständen* darstellen und zweitens daß die Hirnabschnitte welche diese Veränderungen aufweisen, ausnahmslos makroskopisch gelb verfärbt waren.

Der 2. Fall betrifft den Fall P. von HOFFMANN-HAUSMANN. Das Kind starb im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten an einer Bronchopneumonie. Das Gehirn war normal geformt, blaß, die Ventrikel nicht erweitert. In den Stammganglien leichte Andeutung von gelber Verfärbung.

Mikroskopisch wurden im Thalamus, Globus pallidus, Striatum, Ammonshorn und Pons perivaskuläre, ziemlich dichte und auch etwas diffuse Rundzellinfiltrationen gefunden. Keine sicher nachweisbaren Ganglienzellschädigungen. Keine deutliche Gelbfärbung der Ganglienzellen.

Der Pathologe (Prof. HELLY) deutete diesen Befund als eine Encephalitis. Es erscheint uns aber wahrscheinlicher, daß hier nur eine symptomatische Entzündung vorlag, wie wir sie im Gehirn im Zusammenhang mit nekrobiotischen Vorgängen bzw. mit dem Fettabbau sehr häufig antreffen. Obwohl dieser Fall sehr summarisch untersucht worden ist, sind wir der Meinung, daß er bezüglich der *Art* der mikroskopischen Hirnveränderungen sich zwanglos den Fällen von ZISCHKA und BURGHARDT-SCHLEUSSING einreihrt.

Die folgenden Fälle, welche das *ausgeprägte* pathologisch-anatomische Bild der E. p. i. zeigen, werden nicht chronologisch, sondern je nach dem Alter der Kranken eingeordnet.

Fall 3 betrifft den ersten Fall E. C. von A. BIEMOND-VAN CREVELD, welcher im Alter von 3 Monaten an Bronchopneumonie starb. Bei der makroskopischen Untersuchung des Gehirns wurde nichts Besonderes festgestellt. Vor allen Dingen fehlte eine gelbe Verfärbung. Nur bei Lupenvergrößerung wurde Fehlen der Streifung des Globus pallidus auf beiden Seiten festgestellt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand man als hervorstechendste Veränderung eine starke *Demyelinisation* des Globus pallidus und des Corpus subthalamicum beiderseits. Das Putamen zeigte leichte Entmarkung, während der Nucleus caudatus normale Anzahl von Markscheiden zu enthalten schien. Im Nisslbild sah man in den entmarkten Zonen starken Verlust an Ganglienzellen, vergesellschaftet mit einer mäßigen Gliazunahme. Es ist auffallend, daß im allgemeinen die Entmarkung stärker war im Vergleich zu dem Ganglienzellenschwund. Dies zeigte sich besonders deutlich beim Betrachten der Corpora subthalamica, welche immer noch viele gut erhaltene Ganglienzellen zeigten, während die Markscheiden vollständig fehlten. Das Nisslbild in den verschiedenen Teilen der Hirnrinde zeigte normale Verhältnisse. Ebenso war die Substantia nigra normal. Nirgends Zeichen von Entzündung, keine Blutung oder Pigmentansammlung, kein Fettabbau.

Fall 4 ist der zweite Fall M. H. von BIEMOND-VAN CREVELD. Der Säugling starb im Alter von 4 Monaten an Bronchopneumonie. Auf Schnitten durch das Gehirn fand man noch eine leichte ikterische Färbung des Globus pallidus beiderseits, sowie der Corpora subthalamica. Die Streifung des Globus pallidus schien zu fehlen. Kein Hydrocephalus. Die Cerebrospinalflüssigkeit war ungefärbt.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung fand man eine deutliche *Entmarkung* des Globus pallidus und des Corpus subthalamicum, während das Putamen und der Nucleus caudatus normal waren. Hier war ebenfalls in den entmarkten Zonen ein Ganglienzellenverlust festzustellen, welcher im Verhältnis zur Entmarkung geringer war. Mäßige Gliose.

Der 5. Fall betrifft Fall D. P. von FITZ GERALD-GREENFIELD-KOUNINE. Es handelt sich bei ihm um ein Kind, welches im Alter von $4\frac{1}{2}$ Monaten verstarb. Die *makroskopische* Untersuchung des Gehirns zeigte nur eine Schrumpfung des Globus pallidus.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung fand man, daß die Ganglienzellen des Globus pallidus beiderseits fast vollständig verschwunden waren. Nur einzelne geschrumpfte Zellen blieben übrig, und zwar hauptsächlich in den Polen. Im ganzen Bereich des Globus pallidus konnte man einen großen Überfluß an Astrocyten feststellen mit einem ziemlich dichten Filzwerk von Gliafasern. Im Putamen dagegen konnten *keine* pathologischen Veränderungen festgestellt werden, mit Ausnahme vielleicht einer leichten Verminderung der großen Nervenzellen. Bei der Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKI wurde im vorderen Teil des Globus pallidus eine beträchtliche Verminderung der Fibrillen festgestellt. Das Markscheidenbild zeigte bei schwacher Vergrößerung den Globus pallidus *bleich* und *geschrumpft*. Im Corpus subthalamicum beiderseits konnten *keine Ganglienzellen* in den zentralen Dreiviertel gefunden werden, außer einiger Zellen in den inneren und äußeren Polen. Die normale Struktur dieses Kernes war durch faserreiche Astrocyten ersetzt, wodurch eine *dichte Gliose* entstanden ist. Es waren eine beträchtliche Anzahl von Markscheidenfasern zu sehen trotz des Schwundes der Ganglienzellen. Einige dieser Fasern hatten Terminalknöpfe. Die Ammonshörner und die Fascia dentata waren *geschrumpft* und *sklerosiert* und die Struktur der Ammonsformation konnte im Nisslbild nur durch die Ansammlung der Gliazellen und durch isolierte Ganglienzellen wieder erkannt werden. Einige Nervenzellen konnte man in den mehr vorn gelegenen Teilen des Subiculums und in den äußeren

Teilen der *Fascia dentata* sehen. Die ganze Ammonsformation wurde fast ganz durch ein dichtes Filzwerk eingenommen. Die roten Kerne, die *Substantia nigra* beiderseits, die unteren Oliven, die *Nuclei dentati* und die übrige graue Substanz des Hirnstammes waren normal. Die Hirnrinde zeigte nur insofern eine Abweichung vom Normalen, als die Ganglienzellen ein neuroblastisches Aussehen mit sehr schmalem Plasmaleib aufwiesen. Auch das Rückenmark zeigte keine Veränderungen.

Der 6. Fall betrifft den im Jahre 1934 beschriebenen Fall A. B. von C. de LANGE. Das Kind verstarb im Alter von etwa 6 Monaten. Bei der *makroskopischen* Betrachtung des Gehirns fiel auf, daß die normale Streifung des *Globus pallidus*, welche schon beim Neugeborenen sichtbar ist, hier sehr wenig ausgeprägt war. Im Nisslbild wurde beiderseits eine sehr große Armut an Ganglienzellen im *Nucleus caudatus*, *Globus pallidus* und *Putamen* mit mäßiger Gliose festgestellt. Die *Substantia nigra* erwies sich als intakt.

Besonders interessant war das Markscheidenbild, welches zeigte, daß der sonst so auffallende, schon makroskopisch wahrnehmbare Unterschied im Faserreichtum zwischen *Globus pallidus* und *Putamen* nicht vorhanden war. Während sich der *Globus pallidus* normalerweise vom *Putamen* durch die zahlreichen dunkelgefärbten myelinhaltigen Fasern abhebt, sehen die beiden *gleich blaß aus*. Bei der *mikroskopischen* Betrachtung sah man im *Pallidum* etwas mehr Markscheiden, aber es stand trotzdem fest, daß eine große Anzahl von Fasern entmarkt war. Auch das *Corpus subthalamicum* wurde als sehr arm an Nervenfasern gefunden; hier ist die Gliose mehr ausgesprochen.

Der 7. Fall betrifft den von WESTRIENEN-C. de LANGE im Jahre 1937 beschriebenen Fall. Das Kind starb im Alter von etwa 9 Monaten. Die *makroskopische* Untersuchung des Gehirns zeigte nur Undeutlichkeit der Streifung des *Globus pallidus* und Schmalheit des Balkens. Keine gelbe Verfärbung.

Die *mikroskopische* Untersuchung, die im Laboratorium der Neurologischen Universitätsklinik in Amsterdam vorgenommen wurde, ergab, daß im *Globus pallidus* ziemlich viele Ganglienzellen vorhanden waren, obwohl einige von ihnen geschrumpft waren. Auch die *Glia* war nur geringfügig vermehrt. Im Gegensatz dazu war die *Gliazunahme im Nucleus caudatus und Putamen viel stärker ausgebildet*, so daß diese Teile sich auf den mit Kresylviolett gefärbten Präparaten durch ihre dunkle Farbe abhoben. Die Ganglienzellen in diesen Teilen hatten bestimmt abgenommen, und zwar vor allem die kleinen Ganglienzellen. Das *Corpus subthalamicum* erwies sich als sehr verkleinert. Ganglienzellen waren in ihm kaum vorhanden, während eine starke *Gliazunahme* bestand. Die *Substantia nigra*, die roten Kerne, die Olive und die *Nuclei dentati* zeigten im Nisslbild keine Veränderungen. Die Markscheidenfärbung zeigte, daß im Vergleich zum Normalbild der *Globus pallidus* zu bleich ist, zu wenig markhaltige Fasern enthält. Das galt in noch stärkerem Maße für den medialen als für den lateralen Teil. Der Mangel an Markscheiden war im *Putamen*, welches normalerweise ein bleicheres Aussehen hat, noch größer. Vergleicht man die van-Gieson-Schnitte mit dem Weigert-Pal-Präparaten, so sieht man im *Putamen* auf ersteren mehr Fasern. Wahrscheinlich haben sie aber ihr Mark verloren. Dasselbe gilt auch für das *Caudatum*. Die Autoren schließen, daß in diesem Fall das *Neostriatum* mehr angegriffen war als das *Paleostriatum*. Besonders stark war der *Untergang von Ganglienzellen und die Gliazunahme im Corpus subthalamicum*.

Der 8. Fall betrifft den Fall 2 von GERALD-GREENFIELD-KOUNINE. Das Kind verstarb im Alter von 1 Jahr. Die makroskopische Untersuchung zeigte, daß die Stammganglien und insbesondere der *Globus pallidus geschrumpft* waren und *bleich erschienen*. Bei der *mikroskopischen* Untersuchung wurden im *Globus pallidus*

zwar eine größere Anzahl von Nervenzellen als im Fall D. P. derselben Autoren gefunden, aber die vorhandenen Zellen waren wiederum geschrumpft. Das bessere Erhaltensein der Zellen, welches im Fall D. P. festgestellt wurde, war auch hier vorhanden. Es war ein Überschuß an Astrocyten festzustellen, ohne Vermehrung der Gliafasern. Im Markscheidenbild erschien das Pallidum im allgemeinen bleicher als das Putamen, aber bei der Untersuchung mit stärkerer Vergroßerung fand man eine beträchtliche Anzahl von Markscheiden. Die *Corpora subthalamica* waren auffallend geschrumpft und zeigten eine starke dichte neurogliale Sklerose. Sie waren fast vollkommen entblößt von Ganglienzellen. Bei den Schnitten durch das Vorderende der Ammonshörner und der Fascia dentata beiderseits schien letztere durch ein unregelmäßiges Band von Nervenzellen, an manchen Stellen nur 1 oder 2 Zellen dick, vertreten. Die Pyramidenzellen der Ammonshörner schienen etwas rarefiziert. In den mehr nach hinten gelegenen Teilen war die Fascia dentata durch kurze Streifen von gegeneinanderstehenden Zellen isoliert. Im übrigen schien die Mehrzahl der Zellen geschwunden, obwohl einzelne Zellen noch übrig blieben. Die pyramidale Schicht des Ammonshorns war in dieser Höhe durch isolierte Nervenzellen und Anhäufung von Astrocyten markiert. Die Substantia nigra, die roten Kerne, die Nuclei dentati und die graue Substanz des Hirnstammes waren normal. In der Hirnrinde wurde in den meisten Ganglienzellen als abweichend von der Norm ein etwas schmäler zerfranster Körper gefunden, in welchem es unmöglich schien, die Nisslschollen zu färben. Diese Erscheinung wird von den Autoren als postmortal gedeutet, bei Zellen auftretend, die noch nicht ihre endgültige Differenzierung erhalten haben.

Der 9. und letzte Fall betrifft den Fall M. L. von ZIMMERMANN-YANNET, beschrieben im Jahre 1935. Das Kind starb im Alter von 3 Jahren. Beim Durchschneiden schien das Gehirn normal, auch im Bereich der Stammganglien, nur die Substantia nigra schien zu fehlen. Die hinteren Hörner beider Seitenventrikel waren auffallend erweitert, als Folge der Schrumpfung der umgebenden weißen Substanz, welche weich und nekrotisch war (?)¹. Der Prozeß schien alt (?)¹ zu sein, weil in den Erweichungszonen nur wenig Phagocyten vorhanden waren. Markscheidenpräparate aus dieser Gegend zeigten Untergang der Markscheiden. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die Ammonshörner und die Fascia dentata vollständig zerstört waren. Die Schädigung bestand im Verlust der Nervenzellen. Zeichen von Erweichung oder proliferative Reaktionen seitens der Glia waren in dieser Gegend nicht feststellbar. Von den Kernmassen, welche die Stammganglien bilden, erwiesen sich nur das Claustrum und die Mandelkerne mikroskopisch normal. Im Striatum fehlten die großen Nervenzellen, während die Zahl der kleinen Ganglienzellen normal zu sein schien. Der Globus pallidus enthielt keine Ganglienzellen. Der laterale Thalamuskern war auch Sitz nekrobiotischer Veränderungen in den Ganglienzellen. Es waren in dem Kern zellenlose Zonen unregelmäßig zerstreut. Das Mesencephalon zeigte 3 wichtige Veränderungen. Die eine war der fast vollkommene Schwund des Corpus subthalamicum, die andere die deutliche Ganglienzellarmut des roten Kernes und die dritte das Fehlen der Substantia nigra, wo nur einige Nervenzellen in der medialen Hälfte noch intakt waren. Die Zellen des mammilo-infundibularen Kernes des Hypothalamus waren wenig an Zahl und pathologisch verändert. Die Kerne des 3. Hirnnerven waren intakt, ebenso die pontinen Kerne, die Kerne der Hirnnerven in der Medulla und diejenigen des vorderen und hinteren Horns des Rückenmarkes. Ein vollkommen normales Bild zeigten die untere und die Nebenoliven. Es waren keine Veränderungen in der Kleinhirnrinde, aber die Nuclei dentati enthielten

¹ Das Fragezeichen vom Ref.

wenig Ganglienzellen, ohne Vermehrung der Gliazellen. Die wenigen Ganglienzellen waren pathologisch blaß und schlecht gefärbt.

Der Verlust der Ganglienzellen in jedem der beschriebenen Kerne wurde nach den Autoren durch Nekrobiosis hervorgerufen. Nirgends waren Erweichungen des Parenchyms oder proliferative Veränderungen seitens der Glia festzustellen. Im Zusammenhang mit dem Ganglienzellenverlust war öfters eine Verdichtung der normalen Glia des betreffenden Gebietes festzustellen, aber es war keine pathologische Glia zu finden. Keine Alzheimer-Glia.

Bei der Markscheidenfärbung fand man *Fehlen von Markscheiden im Globus pallidus*, während diesbezüglich sich der Nucleus caudatus und das Putamen normal verhielten.

Die *Sehnerven* und die *Chiasma* schienen bei der makroskopischen Betrachtung atrophisch und etwas weich. Präparate nach SPIELMEYER zeigten weit verbreitete Entmarkungsherde, welche eine vermehrte Anzahl von interstitiellen Zellen enthielten. Viele der Markscheiden waren fragmentiert und bildeten runde Gebilde. Die Nerven zeigten ein schwammiges Aussehen infolge einer großen Anzahl von cystischen Höhlen. Die Mehrzahl davon waren leer, aber einige enthielten Reste von Myelin und wenige mononukleäre Phagocyten. Im Fettpräparat wurden kleine Ansammlungen von unphagocytierten Fettkügelchen in den Degenerationszonen festgestellt, aber ein Teil des Fettes lag in mononukleären Zellen und um Blutgefäße herum, sowie zwischen den mit Markscheiden umhüllten Nervenfibrillen.

Überblicken wir die Befunde im Gehirn bei der E. p. i., so ist bei allen Fällen eine auffallende Übereinstimmung in der *Ausbreitung* des pathologischen Prozesses unverkennbar. Wir finden in den allermeisten Fällen am häufigsten die *Ammonsformation*, das *Corpus subthalamicum* und den *Globus pallidus* beteiligt. An 2. Stelle kommen das Striatum, die Nuclei dentati und die Oliven. Nur ganz vereinzelt wird von Veränderungen des Hemisphärenmarkes, der Substantia nigra, des Nucleus ruber, der Sehnerven und anderer Hirnabschnitte berichtet. Eine Übereinstimmung in der Topographie der anatomischen Veränderungen mit der Topographie der ikterischen Verfärbung besteht insofern, als die Abschnitte, die mikroskopische Veränderungen zeigen, sich immer verfärbt erweisen. Umgekehrt aber gibt es Gebiete, die regelmäßig gefärbt gefunden werden, wie z. B. das Gebiet am Boden des IV. Ventrikels, bei welchen aber bis jetzt *makroskopische* Veränderungen nicht beschrieben worden sind. Vieles spricht aber dafür, daß eine speziell auf Gliafaser gerichtete Untersuchung hier eine Gliafaserwucherung aufdecken würde (siehe den Fall von W. SCHOLZ auf S. 181).

Was die *Art* der anatomischen Veränderungen anbelangt, so finden wir bei den Fällen von ZISCHKA, BURGHARDT-SCHLEUSSING und beim Fall P. von HOFFMANN-HAUSMANN nekrobiotische Vorgänge im Stadium der Reparation, wie wir sie als Folge von Kreislaufstörungen bzw. von *hypoxydotischen Vorgängen* kennen. Schwieriger ist die Art der Veränderungen bei den übrigen Fällen zu beurteilen. Wollen wir auch diese Veränderungen auf hypoxydotische Zustände zurückführen, was uns am wahrscheinlichsten erscheint, so müssen wir diese Veränderungen in die

Gruppe der sog. *unvollständigen* Erweichung einreihen. Dabei reichen nur in einigen Fällen die Kriterien aus, um hier auch das Stadium des Prozesses zu bestimmen. Am wahrscheinlichsten ist es, daß es sich bei den älteren Fällen, etwa über 1 Jahr alt, um ein *End bzw. Narbenstadium* handelt.

Dieses Narbenstadium zeigt sich im Nisslbild durch Abnehmen bzw. Verschwinden der Ganglienzellen in den Nervenzentren der Stammganglien, mit oder ohne Vermehrung der Gliakerne. Die Nervenzentren, welche am ausgesprochensten den *Nervenzellschwund* zeigen, sind das *Pallidum* und das *Corpus subthalamicum*. Leider ist nur in seltenen Fällen besonders auf die Zunahme der Gliafasern geachtet worden bzw. sind dieselben mit Spezialmethoden zur Darstellung gebracht worden. In einigen Fällen ist dabei eine starke Zunahme der Gliafasern festgestellt, so z. B. im Falle von WESTRIENEN-C. DE LANGE, wo die starke Gliafaserzunahme im Striatum ausdrücklich hervorgehoben wird. Meist ist aber die Rede nur von geringer Gliafaserbildung.

Am eindrucksvollsten erscheinen den Autoren die Veränderungen im *Markscheidenbild*. Übereinstimmend wird von einer *Entmarkung*¹ des *Globus pallidus* und besonders auch des *Corpus subthalamicum* gesprochen, während die Entmarkung des Striatums entweder als gering oder als gar nicht vorhanden angegeben wird. Nur im Falle von WESTRIENEN-C. DE LANGE wird die Entmarkung im Striatum als stärker wie im Pallidum angegeben. Von einer Überschußregeneration der Markscheiden, wie wir sie bei narbigen Zuständen im Striatum finden und wodurch es zum sog. *Status marmoratus* kommt, ist *nirgends* die Rede.

Noch einige wenige Worte über den *makroskopischen* Befund des Gehirns bei der E. p. i. In den meisten Fällen ist die Rede von Verlust der Streifung im Gebiet des *Globus pallidus*. In einigen Fällen wird die *Schrumpfung* bzw. die weiße Farbe dieses Hirnteiles hervorgehoben. Wenn die Schrumpfung des Pallidums bzw. der Stammganglien höhere Grade erreicht, dann kann es zu einem mehr oder weniger ausgesprochenen *Hydrocephalus internus* kommen.

Bevor das Kapitel über die pathologische Anatomie der E. p. i. zum Abschluß gebracht wird, möchten wir einiges über die Veränderungen der übrigen Körperorgane sagen. Dabei ist nur die Leber von Interesse.

Während die ersten Beschreiber der pathologischen Anatomie des I. g. n. f., vom Bild des Kernikterus fasziniert, ihr Augenmerk ausschließlich auf das Hirn lenkten, fanden HART, YLPPÖ und E. v. GIERKE eigenartige Veränderungen in der Leber. Es handelte sich um zahlreiche *Blutbildungsherde*, die unregelmäßig in den Läppchen zerstreut lagen und fast ausschließlich aus verschiedenen großen.

¹ Es erscheint uns viel richtiger, nichts präjudizierend von *Markscheidenarmut* anstatt von Entmarkung zu sprechen.

mit verschieden gestalteten Kernen versehenen Erythroblasten bestanden. Die Lagerung der Herde war teils in den erweiterten Kapillaren, teils außerhalb derselben. Im periportalen Gewebe und unter der Leberkapsel fanden sich etwas größere Zellen, welche die Oxydaseraktion gaben. In Ferrocyanaliumsalzsäure fand v. GIERKE den Leberschnitt leicht blau. Dabei waren die Leberzellen der Läppchenperipherie etwas stärker diffus gebläut und mit feinen blauen Körnchen bestäubt. Auch C. DE LANGE fand in der Leber *Blutbildungsherde* und positive Eisenreaktion. MACCLURE fand auffallend reichliche Blutbildungsherde in Leber und Milz bei einem Fall, dessen Blutbefund nur dem einer einfachen Anämie ohne abnorme Vermehrung der Erythroblasten entsprach. Es muß ausdrücklich betont werden, daß die Blutbildungsherde in der Leber bzw. in der Milz bei nicht wenigen sicheren Fällen von I. g. n. f. vermißt werden.

Verschiedene Autoren messen Leberveränderungen anderer Art wie den beschriebenen Blutbildungsherden noch größere Bedeutung bei, wie wir heute hinzufügen können, mit Recht. Nach KLEINSCHMIDT beobachtete schon PFANNENSTIEL umschriebene Zellnekrosen der Leber, wobei es nicht klar war, ob sie mit *toxischen* Einwirkungen oder aber mit Gallenstauung zusammenhingen. HOFFMANN-HAUSMANN beschrieben 1926 in der Leber ihres Falles B 5, welcher im Alter von 8 Wochen verstarb, eine ausgebreitete *Lebercirrhose* und Gallenthromben¹. HAWKSLEY und E. LIGHTWOOD fanden 1934 von etwa 15 Fällen von I. g. n. f. in 7 eine beginnende *Lebercirrhose*. Es handelte sich meist um Kinder, welche einige Wochen am Leben blieben. Diese Autoren weisen auf einen Fall von MORRIS hin, welcher ein Kind betraf, bei welchem ein seit der Geburt bestehender Ikterus bis zu seinem Tode mit 4½ Jahren bestand. Dieser Fall schien den Autoren als Beweis dafür, daß ein Kind manchmal die Periode des I. g. n. f. mit einer so geschädigten Leber überleben kann, daß die Wiederherstellung entweder verzögert oder unmöglich gemacht wird. J. BERNHEIM-KARRER hat 1936 über eine Familie berichtet, in welcher I. g. n. f. öfters auftrat. Von 6 Kindern bekamen 3 I. g. n. f. und jedesmal fand man bei ihnen eine Beteiligung der Leber in Form einer *interstitiellen Hepatitis* und Gallengangswucherung und Gallenthromben. Die Leberzellen waren atrophisch und durch Bindegewebe in kleine Inseln zerlegt. Die Gallengänge wiesen Sprossen auf. Starke Steatose, Gallenthromben und Galle in den Leberzellen. Starke Hämosiderosis der Leber und Milz. Eine beginnende Lebercirrhose nach I. g. n. f. ist noch von BERNHEIM-KARRER, DE LANGE, BOSSERT, BRAID-EBBS, MACKAY und ZOLLINGER beschrieben worden.

¹ Bei dem 2 Jahre älteren Bruder des Säuglings, welcher eine typische E. p. i. zeigte (Fall B 4), war die Leber stark vergrößert, reichte in der Mammillarlinie bis zur Nabelhöhe, war derb und mit anscheinend glatter Oberfläche. Die Untersuchung des Harnes bei diesem Fall deckte eine eigenartige Leberinsuffizienz auf. Auch KEEL und E. ZIEGLER haben bei Fällen von I. g. n. f. durch *klinische* Proben eine Leberfunktionsstörung aufdecken können.

Sowohl die Blutbildungsherde als auch die cirrhotischen Leberveränderungen sind nicht selten irrtümlicherweise als entzündlich aufgefaßt und daraufhin ist der Fall für einen symptomatischen Ikterus zufolge einer Pericholangitis erklärt.

Es muß aber ausdrücklich hervorgehoben werden, daß in der *Mehrzahl* der Fälle von I. g. n. f. cirrhotische Veränderungen der Leber vermißt werden.

V. Formale und kausale Genese der E. p. i.

Während über den engen Zusammenhang zwischen dem I. g. n. f. und der E. p. i. kaum ein Zweifel mehr bestehen kann, ist über die Noxe, welche zu den Veränderungen des ZNS. führt, bis jetzt nichts Sichereres bekannt.

Am naheliegendsten wäre es, die gallige Durchtränkung des Gehirns für die Schädigung des Nervenparenchyms zu beschuldigen, um so mehr, als gerade diejenigen Teile, die morphologische Gewebsveränderungen zeigen, immer eine gallige Verfärbung aufweisen.

Der erste Beschreiber des Kernikterus, ORTH, war bekanntlich der Meinung, daß die Ganglienzellen schon *vor* der ikterischen Verfärbung nekrotisch waren, ohne daß er sich über die Ursache dieser Nekrose äußert.

SCHMORL stellt sich die Frage, ob die gelb gefärbten Ganglienzellen zuerst absterben und dann den Gallenfarbstoff aufnehmen, oder ob umgekehrt die Imbibition der letzteren dem Absterben vorausgeht bzw. das Absterben bedingt. Für die zweite Annahme würde nach ihm die Tatsache sprechen, daß die Gallenbestandteile sicher schädigend auf Zellen einwirken, wie dies bei der herdförmigen Nekrose der Leberzellen bei länger dauernden Gallenstauungen in der Leber der Fall ist. Gegen diese Annahme würde nach ihm der Umstand sprechen, daß eben nicht alle Ganglienzellen eines Nervenkernes ikterisch sind und daß es nicht einzusehen ist, weshalb, wenn es sich um Imbibition lebenskräftiger Zellen handelt, nicht alle Ganglienzellen *gleichmäßig* davon ergriffen werden.

Nach BENECKE könnte erstens eine spezifische Attraktion des Gallenfarbstoffes eine besonders starke Farbstoffaufnahme in den Zellen hervorrufen und allmählich die Ursache für deren Absterben bilden. Hierbei müßte allerdings ein Unterschied der Attraktionskraft der verschiedenen Ganglienzellgebiete und der einzelnen Ganglienzellen angenommen werden. Zweitens könnte die primäre Schädigung der Ganglienzellen durch andere Stoffe, z. B. Gallensäuren, bedingt sein. Die Ganglienzellen würden dann je nach dem Grade ihrer Schädigung nachträglich oder gleichzeitig den Gallenfarbstoff aufnehmen, am stärksten nach erfolgter Nekrose.

Nach HART ist das örtliche Gift, welches das langsame Absterben der Ganglienzellen bedingt, der angehäufte Gallenfarbstoff selbst. Dabei imprägnieren sich die absterbenden Ganglienzellen im zunehmenden Maße mit Gallenfarbstoff.

Vieles spricht dagegen, daß der Gallenfarbstoff als solcher Ursache für die Schädigung des Gehirns beim I. g. n. f. ist. Zunächst die Fälle von ZISCHKA und BURGHARDT-SCHLEUSSING, bei welchen die Gewebsveränderungen am Gehirn ohne Zweifel Folgezustände von Zirkulationsstörungen bzw. von hypoxydotischen Vorgängen sind. Aber auch

bei den anderen Fällen von E. p. i., bei welchen die Art der Veränderungen nicht so eindeutige Rückschlüsse bezüglich ihrer formalen Genese gestattet, kommt der Gallenfarbstoff als Noxe kaum in Betracht. Denn eines der wichtigsten und überraschendsten Ergebnisse bei der Beschäftigung mit den Intoxikationen des Nervensystems ist, daß die übliche Vorstellung von der großen Verwundbarkeit des Nervengewebes und speziell des hochwertigen Neurons durch Gifte nicht den Tatsachen entspricht. Das Neuron besitzt im Gegenteil eine erstaunlich hohe Widerstandsfähigkeit in bezug auf toxische Einwirkungen, die z. B. gegenüber dem leicht ins Nervenparenchym eindringenden Tellur diejenige der Drüsenzellen der Magen-Darmschleimhaut übertrifft (PENTSCHEW)¹. Anders steht es allerdings mit den Giften, die eine Hypoxydose zu erzeugen imstande sind, welche regelmäßig zu morphologischen Hirnveränderungen, meist irreversibler Natur führen. Dazu gehört aber der Gallenfarbstoff sicherlich nicht. Abgesehen davon muß jede Theorie, welche die Schädigung des Gehirns beim I. g. n. f. in kausalen Zusammenhang mit dem Gallenfarbstoff zu bringen sucht, nicht nur den Nachweis erbringen, daß er imstande ist die Blut-Gehirnschranke zu schädigen, sondern muß zugleich erklären warum diese Insuffizienz der Blut-Gehirnschranke für Gallenfarbstoff an bestimmten *Prädispositionssstellen* gebunden ist. Denn wir stimmen nicht der von manchen Autoren (SPATZ u. a.) ausgesprochenen Meinung bei, wonach die Blut-Gehirnschranke zur Zeit der Geburt *physiologischerweise* an diesen Stellen besser durchgängig für Gallenfarbstoff als beim Erwachsenen ist.

Als Beweis für seine Auffassung führt SPATZ unter anderem die Experimente von BEHNSEN an. Dieser Autor hat nachgewiesen, daß bei neugeborenen Mäusen das paraneurale verabreichte Trypanblau im Gehirn selber auftritt. Allerdings nur in mäßigen Mengen und nur auf bestimmte Stellen beschränkt, welche eine Vergrößerung jener Zonen, welche auch bei den erwachsenen Tieren eine erhöhte Durchlässigkeit aufweisen, darstellen. Das sind das Infundibulum, das Plexus-anheftungsgebiet und die Area postrema. Schon daraus ersieht man, daß eine Analogie mit den Verhältnissen beim Kermikterus schwer durchzuführen ist. Dazu kommt noch, daß, wie SPATZ selber hervorhebt, MANDELSTAMM und KRYLOW gefunden haben, daß bei Kaninchen hinsichtlich der Durchlässigkeit der Blut-

¹ Das gilt natürlich nur bei der *paraneuralen*, d. h. peroralen und parenteralen Gifteinverleibung. Wenn man die Gifte *endoneural*, d. h. direkt in das Zentralorgan oder in den Liquor spritzt, gelingt es ohne weiteres anatomische Veränderungen zu erzeugen. SPATZ erklärt das damit, daß obwohl die Gifte und Arzneimittel an und für sich die Potenz zur Erzeugung morphologischer Veränderungen im Gehirn besitzen, es dazu aber jener *konzentrierten* Lokalwirkung bedarf, welche nur bei endoneuraler Einverleibung und sehr selten bei paraneuraler verwirklicht wird. Allerdings ist hervorzuheben, daß das Eindringen von *hochmolekularen* Stoffen, z. B. Proteine durch die insuffizient gewordene Blut-Gehirnschranke ebenfalls zu ausgedehnten Gewebsveränderungen im Gehirn führen kann.

Gehirnschranke noch geringere Unterschiede und daß beim Meerschweinchen gar *keine* Unterschiede zwischen Neugeborenen und Erwachsenen bestehen.

Den größten Einwand aber, den man gegen die Auffassung von SPATZ erheben kann, bildet die Tatsache, daß, wie schon von verschiedenen Autoren (HOFFMANN-HAUSMANN, KLEINSCHMIDT u. a.) hervorgehoben worden ist, es *nicht* bei allen Fällen von I. g. n. f. zum Kernikterus kommt und noch mehr der Umstand, daß bei den *symptomatischen* Formen des schweren Ikterus des Neugeborenen z. B. infolge von angeborener Gallengangsatresie man nie Kernikterus beobachtet. Eine Ausnahme davon scheint der Fall von PASSACOFF zu bilden, welcher Autor bei einem Fall von angeborener Gallengangsatresie Kernikterus festgestellt hat. Wie der Autor aber selber ausführt, handelte es sich in seinem Falle um einen I. g. n. f., *kompliziert* mit Gallengangsatresie. Das schließt er mit Recht unter anderem daraus, daß in seinem Falle ausgedehnte Blutbildungsheide in der Leber, der Milz, den Nieren, den Nebennieren und den Lungen vorhanden waren.

Endlich begegnet die Annahme einer *physiologisch* erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Gehirnschranke in der Neugeborenenperiode einer anderen Schwierigkeit. Sie kann uns nicht befriedigend erklären, warum sie auf ganz bestimmten Abschnitten des Gehirns beschränkt ist. Wenn die erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Gehirnschranke tatsächlich mit der Unreife des Gehirns zusammenhängen sollte (SPATZ), so ist nicht einzusehen, warum gerade diejenigen Teile des Gehirns, welche bei der Geburt am unausgereiftesten sind, wie z. B. die Hirnrinde, verschont bleiben, während das Paläostriatum immer daran beteiligt ist.

Alle diese Tatsachen sprechen unseres Erachtens dafür, daß die erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Gehirnschranke für den Gallenfarbstoff beim I. g. n. f. *keinen* physiologischen Vorgang darstellt bzw. *nicht* mit der Unreife des Gehirns zusammenhängt, sondern durch *Schädigung* dieser Schranke hervorgerufen wird.

Die Frage der Beeinflussung der Permeabilität der Blut-Gehirnschranke ist Objekt verschiedener Experimente gewesen. Man hat gleichzeitig mit den Eingriffen intravenös Trypanblau verabreicht, wobei der Farbstoff als Indicator für eine Erniedrigung oder Erhöhung der Durchlässigkeit der Schranke dienen sollte. Es liegen darüber zahlreiche Versuche, besonders aus der Schule von LINA STERN, mit verschiedenen Gefäßgiften, mit Röntgenstrahlen, mit Diathermie usw. vor. Es hat sich dabei herausgestellt, daß es meist nur durch *ganz grobe Läsionen* gelingt, die Schranke zu beeinflussen.

Erst in neuerer Zeit ist es M. PRADOS und SUCH gelungen, eine einwandfreie Beeinflussung der Blut-Gehirnschranke zu erzielen, und zwar durch Erzeugung von *epileptiformen Krampfanfällen*.

Als Versuchstiere verwendete der Autor Katzen, welchen er täglich oder jeden 2. Tag 10 ccm einer 1% Lösung von Trypanblau in physiologischer Kochsalzlösung intravenös injizierte. Sofort nach der Injektion des blauen Farbstoffes provozierte er einen Krampfanfall durch Verabreichung von Monobromkampfer und auf diese Weise wiederholte er den Versuch so oft, bis im ganzen 80 ccm der blauen Lösung eingespritzt und etwa 8 Krampfattacken hervorgerufen waren. Die Tiere wurden sogleich nach dem Krampfanfall, welcher der letzten Injektion des Färbemittels entsprach, getötet.

Das *Gehirn* war in seiner ganzen Ausdehnung *intensiv blau* gefärbt, wenn auch einige Prädilektionsstellen beobachtet wurden. Diese entsprachen hauptsächlich dem Mittelhirn und dem Kleinhirn. Im allgemeinen war die graue Substanz stärker gefärbt als die weiße.

CAMPAILLA gelangte zu denselben Resultaten durch Anwendung von *Cardiazol*. Sobald die Tiere mehr wie 5—7 Anfälle durchmachten, wurde die Blut-Gehirnschranke durchlässig für Trypanblau, und zwar sowohl bei intravenöser als auch bei intramuskulärer Einverleibung.

Ausgehend von der Tatsache, daß die epileptischen Anfälle eine ausgesprochene *Störung des Sauerstoffaustausches* im Gehirn hervorrufen, dürfen wir auf Grund dieser Versuche verallgemeinernd sagen, daß die *Blut-Gehirnschranke am sichersten und leichtesten durch hypoxydotische Zustände im Gehirn zu beeinflussen ist, und zwar im Sinne einer Erhöhung der Permeabilität derselben.*

In guter Übereinstimmung mit dieser These steht die Tatsache, daß die Insuffizienz der Blut-Gehirnschranke für Gallenfarbstoff, die zu den charakteristischen Erscheinungen des I. g. n. f. gehört, gerade diejenigen Hirnabschnitte betrifft, welche wir bereits aus früheren Erfahrungen als besonders empfindlich für Sauerstoffmangel kennen. Das sind das *Pallidum*, das *Striatum*, das *Dentatum*, das *Ammonshorn* und die *Oliven*.

Die *Corpora subthalamica*, welche sowohl im Vorstadium als auch bei der E. p. i. selbst außerordentlich häufig und stark beteiligt sind, verdienen besondere Besprechung. Daß diese Kerne zu den für Sauerstoffmangel besonders empfindlichen Hirnabschnitten gehören, war uns nicht bekannt, bevor die schöne Arbeit von W. SCHOLZ über den Einfluß von chronischem Sauerstoffmangel auf das menschliche Gehirn erschien.

SCHOLZ fand bei einem 18jährigen Patienten mit angeborener Pulmonalstenose, Defekt der Vorhofscheidewand, offenem Foramen ovale und mit allgemeiner Blausucht ohne Ödeme eine recht beträchtliche, im wesentlichen gleichmäßige Schädigung des *Pallidums*, des *Dentatums* und der *Corpora subthalamica*. Es handelte sich um einen gleichmäßigen Nervenzellausfall mit Atrophie der Ganglienzellen. Im Markscheidenpräparat war ein deutlicher Verlust an Markfasern sichtbar. Die Beschränkung der Veränderungen auf das Gebiet dieser Kerne und ihr scharfes Abschneiden gegen die Umgebung kam besonders deutlich im *Gliafaserpräparat* zum Ausdruck, wobei eine dichte Sklerose festgestellt wurde. Auch das *Striatum* und die *Oliven* wiesen gleichartige Veränderungen, obwohl in *geringerem Maße*, auf¹.

¹ Wir haben Bedenken gegen die Richtigkeit der Auffassung des Autors bezüglich der *Pathogenese* seines Falles. Sowohl die Anamnese als auch der anatomische Befund dieses Falles erinnern außerordentlich an die E. p. i. Sollte sich unsere Vermutung bewahrheiten, so würden die von SCHOLZ beschriebenen Hirnveränderungen nicht auf die Einwirkung eines *chronischen* Sauerstoffmangels infolge einer Sauerstoffmangelhypoxydose (STRUGHOLD), sondern auf eine *einmalige*

Die Befunde von SCHOLZ zeigen eine auffallende Ähnlichkeit mit den Befunden bei der E. p. i., sowohl was ihre Art als auch ihre Topographie anbelangt. Freilich deutet SCHOLZ seine Befunde etwas anders als wir. Er führt nämlich nur die Veränderungen im Pallidum, Dentatum und Striatum auf eine besondere Empfindlichkeit dieser Kerne für Sauerstoffmangel zurück. Die Veränderungen der Corpora subthalamica und der Oliven dagegen faßt der Verfasser nicht als *primär*, durch Sauerstoffmangel bedingt, auf, sondern als *sekundär*, hervorgerufen durch die Schädigung vorgeschalteter Neuronensysteme. Das bezieht sich in erster Linie auf das Corpus subthalamicum Luysi, das bekanntlich nach Zerstörung des Pallidums einer Atrophie anheimfällt.

Nach unserer Auffassung dagegen spricht die Tatsache, daß die Corpora subthalamica und zum Teil auch die Oliven schon im Vorstadium der E. p. i. eine Schädigung aufweisen, kenntlich an der Erhöhung der Durchlässigkeit ihrer Blut-Gehirnschranke für Gallenfarbstoff dafür, daß auch diese Kerne zu den für Sauerstoff besonders empfindlichen Hirnabschnitten gehören. Daß sich später hinzu auch *sekundäre* Veränderungen im Sinne von SCHOLZ gesellen mögen, ist wohl nicht zu bestreiten¹.

Auf Grund der Annahme, daß die ikterische Verfärbung eines Hirnabschnittes im Vorstadium der E. p. i. genügt, um ihn als besonders empfindlich für Sauerstoffmangel zu kennzeichnen, rechnen wir auch das Nervenkerngebiet am Boden des *IV. Ventrikels* zu den primär hypoxydoseempfindlichen Kerngebieten. Daß die Sauerstoffempfindlichkeit dieses Hirnabschnittes uns bis jetzt entgangen ist, erklären wir damit, daß wir einen so feinen Indicator für das Vorhandensein einer Hypoxydose im Gehirn, wie die Änderung der Durchlässigkeit der Blut-Gehirnschranke ist, nicht gekannt haben. Der bis jetzt bekannte Indicator, nämlich die anatomisch sichtbaren Parenchymveränderungen, konnte in diesem Hirnabschnitt wegen der Lebenswichtigkeit der darin gelegenen Zentren, keine Anwendung finden. In guter Übereinstimmung mit unserer Annahme fand SCHOLZ in seinem oben erwähnten Fall auch im dorsalen Teil der *Medulla oblongata* eine *erhebliche Faserläuse*, welche den ganzen Boden des *IV. Ventrikels* einnahm. Während in diesen an sich markarmen Gebieten ebenfalls eine leichte Aufhellung der Markfaser festgestellt wurde,

Schädigung infolge einer *akuten* Hypoxydose kurz nach der Geburt, vielleicht im Zusammenhang mit I. g. n. f. zurückzuführen sein. Aber auch in diesem Falle würde der Fall von SCHOLZ für uns nicht an Bedeutung verlieren, denn er würde der anatomisch am besten untersuchte Fall von E. p. i. beim Erwachsenen darstellen.

¹ Inzwischen ist W. SCHOLZ auf Grund weiterer entsprechenden Untersuchungen auch zu der Ansicht gelangt, daß es sich bei der Corpora subthalamica und der Oliven ebenfalls um *primär* hypoxydoseempfindliche Kerngebiete handelt. (Nach brieflicher Mitteilung.)

bestand ein mit Sicherheit feststellbarer Ausfall an Nervenzellen hier *nicht* — ganz im Sinne des vorher Ausgeführten. Es ist in diesem Zusammenhang nicht überflüssig zu erwähnen, daß W. SCHOLZ eine gleichartige, wenn auch nicht so hochgradige Vermehrung des gliös-faserigen Gewebes auch in den an der Wand des *Aquädukts* und des Ausgangs des *III. Ventrikels* liegenden Kerngebieten feststellte, welche oft auch gallige Verfärbung aufweisen.

Das, was für den Gallenfarbstoff ausgeführt wurde, gilt natürlich auch für die anderen Bestandteile der Galle, welche beim Ikterus in vermehrter Menge im Blute kreisen, wie Gallensäuren usw. Wie schon erwähnt, hat BENECKE 1907 ausführlich die Frage erörtert, ob nicht die Gallensäuren Ursache für die Schädigung des Gehirns beim I. g. n. f. sein könnten. Wir wissen aber heute, im Gegensatz zu früheren Auffassungen, daß die Gallensäuren nur geringe Toxizität für das ZNS. besitzen. EPPINGER weist darauf hin, daß nur, wenn sehr große Mengen Gallensäure, welche beim Menschen gar nicht in Betracht kommen, injiziert werden, gewisse Symptome seitens des Nervensystems hervorgerufen werden können, welche vielleicht den Erscheinungen, die wir von der Cholämie beim Menschen kennen, vergleichbar sind. Ein richtiges Koma kann aber dadurch nicht erzeugt werden.

*Wir kommen somit zu dem wichtigen Schluß, daß nicht nur die für den I. g. n. f. charakteristische Durchlässigkeit der Blut-Gehirnschranke für Bilirubin, sowie die Hirngewebsveränderungen, sondern auch ihre eigenartige Topik sich auf einen Nenner bringen lassen, wenn wir annehmen, daß die unbekannte Noxe, welche die E. p. i. erzeugt, zu einer Störung der Oxydationsprozesse im Gehirn führt*¹.

Man könnte daran denken, daß diese Störung auf einer ungenügenden Sauerstoffversorgung des Gehirns, infolge der Anämie, welche sehr oft den I. g. n. f. begleitet, beruht. Zugunsten einer solchen Auffassung würden die Fälle von symmetrischer Erweichung des Putamens bei sekundärer Anämie (OVERHOF, SCHERER, v. BALÓ) sprechen.

Bedenken gegen diese Annahme müssen aber die Verhältnisse bei der essentiellen Neugeborenenanämie, die ohne Ikterus einhergeht, erwecken. LEHDORFF hebt die Geringfügigkeit der Störung des Allgemeinbefindens bzw. das Fehlen von Symptomen seitens des ZNS. als geradezu pathognomonisches Zeichen dieses Leidens hervor. Auch die auffallend gute Prognose quo ad vitam und quo ad sanationem der Neugeborenenanämie, auch bei sehr tiefen Hämoglobin- und Erythrocytenwerten, muß auffallen, wie z. B. beim Kranken von PRITCHARD und SMITH, welcher am 7. Tage

¹ Daß die intracerebralen Arteriolen als Sitz der Blut-Gehirnschranke ebenso wie regionäre Verschiedenheiten bezüglich der Empfindlichkeit für Sauerstoffmangel aufweisen, wie das Hirnparenchym selbst, soll uns nicht wundern, denn das Parenchym und das Mesenchym sind funktionell untrennbar und reagieren meist als Ganzes (O. VOGT, FISCHER-WASELS, KINO).

nur 750 000 Erythrocyten bei nur 10% Hg aufwies und trotzdem vollkommen genas.

Man könnte dieses Argument vielleicht zu entkräftigen suchen, indem man annimmt, daß die *Kombination* beider Faktoren — der Hyperbilirubinämie und der Anämie — eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung der E. p. i. spielen.

Wir unterzogen daraufhin die uns zugänglichen Fälle der Literatur von I. g. n. f. (TÖRLING, ZIMMERMANN-YANNET, BERNHEIM-KARRER, H. BOEHNCKE, HAWKSLEY-LIGHTWOOD, KLEINSCHMIDT u. a.) und von E. p. i. (HOFFMANN-HAUSMANN, GREENFIELD-MESSER, C. DE LANGE BIEMOND v. CREVELD, BERNHEIM-KARRER u. a.) mit Angaben über das rote Blutbild einer Durchsicht, vom Standpunkte der uns beschäftigenden Frage und kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei den meisten Fällen von I. g. n. f. wird zwar eine Anämie festgestellt, welche sogar sehr niedrige Werte erreichen kann (unter 1,5 Mill. Ery. und 40% Hg), aber irgendwelche Beziehung zwischen Stärke der Blutarmut und den allgemeinen Symptomen bzw. den Symptomen seitens des ZNS. bestehen nicht. Auch in bezug auf den Verlauf und auf die Prognose quo ad vitam scheint die Höhe der Blutarmut nicht maßgebend zu sein. Das ersieht man besonders aus den Fällen von I. g. n. f. welche — obwohl sie ein fast *normales* Blutbild geboten haben (Fall Werner S. von BERNHEIM-KARRER und Fall K. Ö. von BOEHNCKE) — ad exitum kamen, im Gegensatz zu anderen Fällen (Fall N. L. A. und G. C. A. von BOEHNCKE und Fall 14 von HAWKSLEY-LIGHTWOOD), wobei trotz sehr stark ausgesprochener Anämie (im Fall von HAWKSLEY-LIGHTWOOD bis 800 000 Erythrocyten) die Säuglinge mit dem Leben davon kamen.

2. Die Anamnese mancher Fälle von E. p. i. zeigt, daß die Anämie nicht von Bedeutung für die Hirnschädigung ist. Das ersieht man besonders klar aus dem Fall von BERNHEIM-KARRER, bei welchem trotz Mangel einer Anämie es zu E. p. i. kam.

Max M. war das 2. Kind. Das 1. Kind, ein Mädchen, ist gesund. Geburtsgewicht 3500 g. Am 1. Tag nach der Geburt deutlicher Ikterus, welcher in den nächsten Tagen sich sehr schnell steigert. Mit der Zunahme des Ikterus wird das Kind leicht benommen, verweigert die Nahrung und zeigt Opisthotonus. Am 4. Tag Milz und Leber unter dem Rippenbogen fühlbar. Nach einem Monat immer noch leichter Ikterus und palpable Milz und Leber. Mit 3 Monaten wird das Kind im *spastischen Zustand* heimgeholt und stirbt 8 Monate alt.

Der Blutstatus am 1. Tag: Hg 110%, Ery. 551 000, kernhaltige 12 600, Normoblasten 3,5 auf 100 weiße, demnach eine beim Neugeborenen normale Zahl. Am 6. Tag: Hg 105%, Ery. 575 000. Am 11. Tag: Hg 87%, Ery. 480 000. Im 3. Monat: Hg 62%, Ery. 4420 000.

Auf der anderen Seite fanden wir Fälle, welche eine starke Anämie boten und trotzdem ohne Schädigung des Gehirns geheilt wurden. Dazu gehört Fall S. C. von A. BOEHNCKE.

Es handelte sich bei ihm um das 2. Kind, welches durch den Kaiserschnitt entbunden wurde und 2820 g wog. Das 1. Kind war gesund. Das 3. starb aber 1 Stunde nach der Geburt und zeigte bei der Autopsie an Leber und Milz einen Befund entsprechend dem Icterus gravis. Patient wurde am 4. Tag wegen schwerer Gelbsucht aufgenommen. Die Leber überragte den Rippenbogen um einen Querfinger, die Milz war nicht vergrößert. Am 6. Tag nach der Geburt wurden 42% Hg festgestellt, bei 2170000 Ery.; viele kernhaltige Erythrocyten. Am Tage der Aufnahme wurden 45 ccm Blut intravenös einverleibt. Am 8. Tag war das Hg auf 38% abgesunken, weswegen abermals 45 ccm transfundiert wurden. Der zuerst schwere Zustand besserte sich zusehends. Am 10. Tag begann der starke Ikterus abzublassen. Dennoch wurde nochmals eine Transfusion vorgenommen. Am 25. Tag konnte das Kind *geheilt* entlassen werden. 2 Jahre später teilte die Mutter mit, daß sich das Kind *völlig normal entwickelt* habe.

Noch krasser ist der 2. Fall C. S. desselben Autors.

Das Kind, welches am 29. 12. 36 geboren wurde, hat sich in der 1. Woche unauffällig benommen, gut getrunken und an Gewicht zugenommen. Erst am 8. 1. 37 begann es nach jeder Mahlzeit zu spucken und zu erbrechen. Der am 12. 1. in die Klinik aufgenommene gut entwickelte Säugling zeigte Ödeme am ganzen Körper. Haut und Schleimhäute waren strohgelb, Milz und Leber vergrößert. Am 14. 1. wurden 26% Hg bei nur 1 Mill. Ery. festgestellt. Dabei massenhaft kernhaltige rote Blutkörperchen. An diesem Tage wurde eine Transfusion vorgenommen. Am 17. 1. wurden 1700000 Ery. gezählt, bei einem Hämoglobin gehalt von 50%. Am selben Tage gingen die Ödeme langsam zurück. Am 23. 1. wurde eine 2. Transfusion gemacht. Nach einer vorübergehenden Ernährungsstörung nahm das Kind gut zu und konnte am 8. 4. *geheilt* entlassen werden. Das Blutbild war seit dem 2. 2. normal. Die Mutter teilte nach $2\frac{1}{2}$ Jahren mit, daß sich das Kind *normal entwickelt* habe.

Zur selben Kategorie gehört Fall 15 von HAWKSLEY-LIGHTWOOD.

Es handelte sich ebenfalls um einen Fall von I. g. n. f., welcher mit Bluttransfusionen behandelt wurde.

Am 11. Tag Hg 30%, Ery. 1400000, am 13. Tag Hg 58%, Ery. 2800000, am 22. Tag Hg 45%, Ery. 2400000, am 29. Tag Hg 55%, Ery. 3460000, am 35. Tag Hg 54%, Ery. 2880000, am 37. Tag Hg 90%, Ery. 3680000, am 47. Tag Hg 75%, Ery. 3310000, am 57. Tag Hg 76%, Ery. 4690000, am 67. Tag Hg 86%, Ery. 5500000.

Bluttransfusionen von je 100 ccm wurden am 12., 22. und 36. Tag gemacht. Das Kind wurde mit 6 Monaten gesehen *ohne krankhafte Symptome seitens des ZNS*.

Wir möchten endlich in diesem Zusammenhang auch die Familie von DIAMOND-BLACKFAN und BATY anführen.

Es handelt sich um eine Familie, bei welcher das 1. bis 4. Kind normal und gesund waren. Das 5. Kind wurde ikterisch geboren und starb am 12. Tage. Es zeigte eine Anämie. Das 6. Kind bekam am 2. Tag Gelbsucht, die rasch zunahm und bis zum 13. Tage allmählich abklang. Mit dem Schwinden der Gelbsucht wird die Anämie immer deutlicher. Am 18. Tag wird 30% Hg bei 1500000 Ery. festgestellt. Das Kind *genas*. Das 7. Kind zeigte eine reine Neugeborenenanämie ohne Ikterus, *genas* ebenfalls. Das 8. Kind bekommt schweren Ikterus und Anämie sehr bald nach der Geburt. Schon 10 Stunden nach der Geburt werden 48% Hg, bei 1790000 Ery. festgestellt. Das Kind *genas* nach Bluttransfusion.

Da aus dem bis jetzt Ausgeföhrten klar hervorgeht, daß die Erscheinungen seitens des Gehirns während und nach Ablauf des I. g. n. f. weder auf Anwesenheit des Gallenfarbstoffes im Nervenparenchym noch auf Hämoglobinmangel beruhen können, muß man nach einer anderen Noxe suchen, welche imstande wäre, den Oxydationsstoffwechsel im Gehirn zu beeinträchtigen. Eine solche Beeinträchtigung könnte *theoretisch* Folge entweder der Anwesenheit oder umgekehrt der Abwesenheit eines bis jetzt unbekannten Stoffes sein. Im erstenen Falle müßte dieser Stoff die Eigenschaft besitzen, die Oxydationsvorgänge zu stören, im zweiten sie zu fördern. Es ist schwer vorstellbar, daß ein endogenes Gift, welches ähnliche Eigenschaften wie Kohlenoxyd oder Cyan haben müßte, sich bis jetzt einem Nachweise entziehen würde. Deswegen erscheint es wahrscheinlicher, daß die Schädigung des Nervensystems bei dem I. g. n. f. durch *Mangel* eines physiologisch wirksamen Stoffes entsteht, welcher die Oxydationsvorgänge im Gehirn fördert.

Auf der Suche nach einer solchen Substanz kam uns unerwartet die Arbeit des Göttinger Physiologen HERMANN REIN aus dem Jahre 1943 zu Hilfe. Der Titel dieser Arbeit lautet: „Physiologische Beziehungen zwischen der Leber und dem Energiestoffwechsel des Herzens.“ Auf Grund experimenteller Befunde kommt REIN zu der Auffassung, daß die Leber irgendwie entscheidend in den oxydativen Stoffwechsel des Herzens eingreift. Nach REIN scheint die Leber auch auf den Stoffwechsel anderer Körperteile so einzuwirken, daß O_2 -Mangel leichter ertragen wird.

Ausgehend von der schon lange bekannten Beziehung zwischen Leber und Gehirn stellten wir uns die Frage, ob nicht auch das Hirngewebe zu den Geweben gehört, welche ebenfalls eines von der Leber produzierten Stoffes bedürfen, damit der Oxydationsstoffwechsel bestimmter Sauerstoffmangel gegenüber besonders empfindlicher Hirnabschnitte ungestört verläuft. Bevor wir dieser Frage weiter nachgehen erscheint uns notwendig, ein wenig bei der formalen und kausalen *Genese* des I. g. n. f. zu verweilen.

Beim Versuch, in die Genese des I. g. n. f. einzudringen, müssen wir von dem *benignen* Ikterus des Neugeborenen ausgehen. Denn unabhängig davon, ob man den I. g. n. f. als eine Steigerung des fast physiologischen, benignen Neugeborenenikterus auffaßt (E. v. GIERKE, FANCONI u. a.), oder ob man zwischen beiden Erkrankungen prinzipielle Unterschiede anzunehmen geneigt ist, bleibt die Tatsache, daß zwischen ihnen enge verwandtschaftliche Beziehungen bestehen, unbestritten. Wir entnehmen dem Lehrbuch der Leberkrankheiten von EPPINGER die Darstellung der heute, dank den Untersuchungen von YLPPÖ, A. HIRSCH, ANSELMINO und HOFFMANN, herrschenden Auffassung über die Genese des benignen Ikterus der Neugeborenen.

Das sog. arterielle Blut, welches im Embryo kreist, ist nur knapp mit 20% Sauerstoff gesättigt, d. h. es besitzt nur $\frac{1}{2}$ der mütterlichen arteriellen Sättigung. Der Ausspruch von ANSELMINO und HOFFMANN: „Prinzipiell lebt also die Frucht im Uterus, was die Sauerstoffspannung anbelangt, unter den gleichen Bedingungen wie ein Bergsteiger in großen Höhen“, erscheint daher vollkommen berechtigt. In Wirklichkeit leidet die Frucht unter weit größerem Sauerstoffmangel als der Bergsteiger; entsprechend der im Fetus gefundenen Sauerstoffspannung müßte ein Bergsteiger bis auf 10000 m Höhe hinaufsteigen, um in seinem arteriellen Blute eine gleich niedrige Sauerstoffsättigung zu erlangen wie diejenige, mit der der Fetus schon normalerweise sein Auskommen findet. Der kindliche Organismus leidet somit während des ganzen intrauterinen Lebens gewissermaßen unter einer extremen Hypoxie; eine solche tiefe Reduktion wäre im extrauterinen Dasein für die Dauer mit dem Leben unvereinbar. Der extreme Sauerstoffmangel löst im fetalen Organismus gewisse Kompensationsmaßnahmen aus, die den bestehenden Sauerstoffmangel korrigieren. Als eine solche kommt die Vermehrung der roten Blutkörperchen in Betracht. Die Erythrocytenzahl beträgt bei der Frucht durchschnittlich 6500000 gegenüber 4500000 bei der Norm. Die Bluthämoglobinwerte betragen bei der Frucht bis zu 24 g-% in 100 ccm Blut gegenüber rund 16 g-% bei der Mutter.

Unmittelbar nach der Geburt setzt die normale Atmung ein. Plötzlich bekommt der Embryo normales, mit Sauerstoff gesättigtes arterielles Blut. Es setzen deswegen Abbauvorgänge ein. Von der Stärke des Blutuntergangs, wie er beim Neugeborenen Platz greift, kann man sich eine ungefähre Vorstellung machen, wenn man berücksichtigt, daß bald nach der Geburt eine Abnahme der Gesamtblutmenge im Mittel um 30%, in Höchstfällen sogar bis zu 60% eintritt (SÄCKEL).

Die Frage nach der Ursache des erhöhten Blatabbaues beim Neugeborenen scheint damit zum Teil geklärt und es erhebt sich nun die 2. Frage, warum es in dem einen Fall zum Ikterus kommt, während er bei den anderen Kindern vermißt wird. Da dies auch vom Gehalt des Bilirubins im Serum abhängt, so entsteht die Frage, warum beim gleichen Blatabbau der Bilirubingehalt im Blute einmal erhöht ist, wenn er ein anderes Mal niedere Werte zeigt.

Bekanntlich ist die Leberzelle nur das Ausscheidungsorgan des im retikulo-endothelialen Apparates gebildeten Gallenfarbstoffes. Die Quantitäten, die von den Leberzellen verarbeitet werden können, ohne daß es dabei zu einer Bilirubinretention kommt, sind sehr groß. Der normalen Leber bereitet es keine Schwierigkeiten, große Gallenfarbstoffmengen, die angeboten werden, restlos zu verarbeiten; diesem Umstande ist es zuzuschreiben, daß es beim erhöhten Angebot zu keiner vermehrten Bilirubinämie kommen muß. Setzt daher bei vermehrtem Blutuntergang doch ein Ikterus ein, so ist nach EPPINGER die Ursache dafür in einem geschädigten Ausscheidungsmechanismus zu suchen, also in einer *Parenchymschädigung der Leber*.

Diese Annahme EPPINGERS wurde neuerdings durch die interessanten Untersuchungen von WAUGH, MERCHANT und MAUGHAM bestätigt, welche gezeigt haben, daß Blatabbau und Ikterus weitgehend voneinander unabhängig sind.

Bei 53 Neugeborenen wurden durch diese Autoren jeweils aus dem Nabelschnurblut, ferner am 2., 6. und 9. Tage nach der Geburt das Gesamtserumbilirubin, das Bilirubin, welches die direkte VAN DEN BERGHsche Reaktion gibt, das Hämoglobin, das Volumen und die Resistenz der Erythrocyten bestimmt. Bei allen, auch bei den nicht ikterischen, stieg in den ersten Tagen mit Maximum am 5. Tage das Serumbilirubin an. Bei allen Neugeborenen findet also ein starker Blutzerfall statt. Dies ist selbstverständlich die Ursache, warum das Blutbilirubin zunimmt. Jedoch besteht keine Parallelität zwischen der Höhe der Bilirubinämie, der Stärke des Icterus neonatorum einerseits und der Intensität des Blutzerfalls andererseits, denn das Maximum des Blutzerfalls, erkennbar am Abfall des Hämoglobins und des Erythrocytenvolumens, fällt gerade auf die Zeit zwischen dem 4. und 9. Tag, wo die Hyperbilirubinämie und der Ikterus bereits stark im Abnehmen begriffen sind.

Die Autoren kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zum Schluß, daß nichts der Annahme entgegensteht, die Entstehung des Icterus neonatorum ausschließlich mit einer verminderten Fähigkeit der Leberzelle das im Übermaß gebildete Bilirubin auszuscheiden, zu erklären. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kommen DORDI und ROSSI. Sie konnten nachweisen, daß ikterische Neugeborene nicht mehr Blutpigment zerstören als nichtikterische.

Zusammenfassend kommen wir also zu dem Schluß, daß Neugeborene, die einen Icterus neonatorum haben, in ihrer Leberfunktion als geschädigt anzusprechen sind, gegenüber solchen, die keinen Ikterus zeigen (EPPINGER).

Wenn dies für den benignen Ikterus der Neugeborenen gilt, so sind wir berechtigt dasselbe auch für den I. g. n. f. anzunehmen. In diesem Sinne sprechen die schon erwähnten (S. 177) Beobachtungen, nämlich daß sich die Leber in vielen Fällen von I. g. n. f. als vergrößert erweist und daß man bei einigen Fällen durch die bekannten Leberproben eine Funktionsstörung dieses Organs nachzuweisen imstande gewesen ist. Dazu noch, daß in nicht wenigen Fällen auch zu morphologischen Leberveränderungen, im Sinne einer Präcirrhose kommt. Endlich ist in diesem Zusammenhang an die seltenen Fälle von Icterus gravis neonatorum *prolongatus*, bei welchem die Leberschädigung so offensichtlich zutage tritt, zu erinnern. Alle diese Tatsachen haben schon lange verschiedene Autoren veranlaßt, in das Zentrum des pathologischen Geschehens des I. g. n. f. die Leber zu setzen.

Wir wissen jetzt, daß nicht nur die Gallenfarbstoffausscheidungsfunktion der Leber, sondern auch die meisten anderen Leberfunktionen beim Übergang zum extrauterinen Leben schwer mitgenommen werden (FANCONI), wahrscheinlich infolge der Umstellung des Blutkreislaufes vom Placentarkreislauf der Mutter auf den eigenen Kreislauf des Neugeborenen und der dabei einsetzenden Umschaltung des Leberkreislaufes (HORSTERS). Dadurch werden die Leberzellen plötzlich vor ganz neue Aufgaben gestellt. Manche Autoren sehen in der Bereitschaft der Leber der Neugeborenen zu krankhaften Manifestationen in den ersten Lebens-

tagen mehr die Folgen einer noch nicht erfolgten Reifung der Funktionen als der Umschaltung des Leberkreislaufes. Um nichts zu präjudizieren, spricht FANCONI von Anpassungsstörungen der Leberfunktionen, wobei er es dahingestellt sein lässt, ob die Unreife oder eine andere Ursache der Krankheitsbereitschaft zugrunde liegt.

FANCONI macht eine für unsere Fragestellung sehr wichtige Zusammenstellung der bekannten Leberfunktionen unter Berücksichtigung der Pathologie des Neugeborenen: Als *erste* Funktion führt er die Aufspaltung des Ringsystems der 4 Pyrrolkerne des Hamins, welche dem retikulo-endothelialen System, speziell den KUPFFERSchen Zellen obliegt, an. Eine Störung dieser Partialfunktion ist beim Neugeborenen noch nicht nachgewiesen worden. Die *zweite* Funktion ist die Ausscheidung des durch das retikulo-endotheliale System gebildeten Bilirubins, welche eine Funktion der Leberzelle darstellt. Die Störung dieser Funktion führt je nach dem Grade der Schädigung zu einem Icterus *levis* oder *gravis* neonatorum. Die *dritte* Störung, nämlich die Störung der Abfangfunktion der Leber für das aus dem Darm rückresorbierte Urobilinogen, lässt sich beim Neugeborenen nicht nachweisen. Eine Ausreifungsstörung der Leber, bestehend in der Fortdauer der fetalen hepatischen Blutbildung über die Geburt hinaus, tritt klinisch beim Neugeborenen in Form einer oft hochgradigen Erythroblastose des peripheren Blutes in Erscheinung. Histologisch findet man in der vergrößerten Leber zahlreiche Blutbildungsherde. Auf Störung der wichtigen Leberfunktion bei der Regelung des Wasser- und Kochsalzwechsels führt FANCONI das Oedema neonatorum *levis* und das Oedema neonatorum *gravis* oder den Hydrops congenitus zurück. Als Ausdruck der Störung der Kohlehydratregulation des Neugeborenen sind vielleicht gewisse Krämpfe während der Neugeborenenperiode zurückzuführen, und zwar infolge einer durch einen relativen Hyperinsulinismus bedingten Hypoglykämie (v. REUSS). Seit 2 Jahren hat eine neue Partialfunktion der Leber, nämlich die Bildung des Prothrombins große Bedeutung erlangt. Eine Hypoprothrombinaemia simplex oder *levis* tritt, wie der Ikteus, bei fast jedem Neugeborenen auf. Die Hypoprothrombinaemia *gravis*, die bis zur völligen Ungerinnbarkeit des Blutes gehen kann und oft schon am ersten Tage da ist, dürfte wohl auf einer primären Leberstörung beruhen.

Diesen bekannten Leberfunktionen möchten wir auf Grund der Hirnbefunde beim I. g. n. f. sowie bei der E. p. i. eine neue einreihen, nämlich *die Bildung eines noch nicht bekannten Stoffes (Antihypoxidin)*, welcher *für den ungestörten Oxydationsstoffwechsel bestimmter Hirnabschnitte unbedingt notwendig ist*. Die Störung dieser Leberfunktion führt zu einer *Wirkstoffmangelhypoxydose* (STRUGHOLD) besonderer Art im Gehirn, als deren Folge es zur Encephalopathia posticterica infantum kommt.

Leberfunktionsstörungen, die wir bei Neugeborenen beobachten, sind nach FANCONI oft koordiniert, aber nicht subordiniert gekoppelt, d. h. jede dieser verschiedenen Funktionsstörungen kann für sich allein auftreten, obwohl allerdings sich häufig mehrere Störungen kombinieren, so z. B. die Erythroblastose mit Hydrops, mit Icterus *gravis*, mit der Neugeborenenanämie oder eine Hypoprothrombinaemia *gravis* mit Icterus *gravis*, eine Spasmophilie mit Erythroblastose usw.

Besonders häufig scheint demnach die Störung der Bildung des hypothetischen Stoffes Antihypoxidin an der Störung der Gallenfarbstoffauscheidungsfunktion der Leber gekoppelt zu sein.

Vorliegende Abhandlung wurde im Jahre 1944 abgeschlossen, bevor zu uns die Kunde von der wichtigen Entdeckung des Rhesusfaktors des Blutes durch LANDSTEINER und WIENER, sowie von der Anwendung dieser Entdeckung auf das Problem des I. g. n. f., gelangen konnte.

Bekanntlich haben LEVINE und seine Mitarbeiter im Jahre 1941 gezeigt, daß der kongenitale universelle Hydrops, der schwere Ikterus sowie die Anämie der Neugeborenen Folge der Isoimmunisation der Rh-negativen Frauen infolge Schwangerschaft mit Rh-positiven Feten sind. BOORMAN, DODD und MOLLISON sowie RACE, TAYLOR und MCFARLANE haben dann 1943 angenommen, daß die fraglichen Erkrankungen auf die schädigende Einwirkung der durch die Placenta permeierenden Rh-Antikörper der isoimmunisierten Mutter auf das *hämatopoëtische* System des Fetus zurückzuführen sind. Dementsprechend wurden diese Erkrankungen unter dem Namen „*Hämolytische Erkrankungen*“ zusammengefaßt. Dieser Name ist unglücklich gewählt, denn er entspricht nicht dem wirklichen Tatbestand. In der Tat spielt die Hämolyse und die mit ihr eng verbundene Anämie eine entscheidende Rolle nur bei dem unwichtigsten, weil prognostisch am günstigsten dieser 3 Erkrankungen, nämlich bei der Anämie.

Es ist richtig, daß SCHRIDDE, welcher 1910 die Erythroblastose beim kongenitalen universellen Hydrops beschrieben hat, sowohl das Ödem des Unterhautzellgewebes als auch den Hydrops der Höhlen in direktem kausalen Zusammenhang mit der Anämie, die auch beim kongenitalen universellen Hydrops sehr ausgesprochen ist, gestellt hat. Diese Auffassung steht aber nicht im Einklang mit bestimmten grundlegenden Konzeptionen der allgemeinen Pathologie. Wir wissen nämlich, daß die Wände der Blutgefäße in Gemeinschaft mit dem vasomotorischen Apparat und dem Wasserausscheidungsapparat einen ziemlich großen hydrämischen Zustand, bedingt durch Anämie, zu kompensieren imstande sind. COHNHEIM und LICHTHEIM haben durch ihre klassischen Versuche schon im vorigen Jahrhundert zeigen können, daß sogar bei extremer hydrämischer Plethora, hervorgerufen durch Injektion großer Mengen 0,6% Kochsalzlösung in der Blutbahn, man Ödeme nur in bestimmten besonders prädisponierten Organen (Schleimhaut des Verdauungstraktes, Leber, lymphatische Drüsen, Pankreas, Nieren, sublinguale, submaxillare und Tränendrüsen) und auch Ascites, aber *kein* Hydrops der Pleurahöhlen und des Herzbeutels, sowie Anasarca erzeugen kann. Man muß allerdings in Betracht ziehen, daß diese Feststellungen nur für die Verhältnisse des extrauterinen Lebens Geltung haben,

während sich die pathologischen Vorgänge, die zum kongenitalen universellen Hydrops führen, sich im *intrauterinen* Leben abspielen.

Die geringste Rolle spielt die Hämolyse im pathologischen Geschehen, das zum I. g. n. f. führt. Es ist richtig, daß ohne eine pathologisch gesteigerte Hämolyse kein Ikterus entstehen würde, andererseits wissen wir aber, daß die Anämie der Neugeborenen ohne Gelbsucht verläuft, obwohl bei ihr die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte als Maßstab der Hämolyse sehr niedrig sein können, wie z. B. in dem Falle von PRITCHARD und SMITH mit 10% Hg und 750000 Erythrocyten.

A. S. WIENER, einer der Entdecker des Rhesusfaktors, hat neuerdings folgende Auffassung über die Pathogenese der genannten 3 Krankheiten geäußert. Nach ihm können Personen, welche für den Agglutinogen Rh (und auch für die Agglutinogene Hr, A und B) sensibilisiert worden sind, zwei Formen von Antikörpern bilden, nämlich Agglutinine (bivalente Antikörper) und bzw. oder blockierende Antikörper oder Glutinine (univaleente Antikörper). Die klinischen Erscheinungen hängen von der *Art* der Isoantikörper, anwesend im mütterlichen Serum, ab.

Die Anwesenheit kleiner Mengen von den für die roten Blutkörperchen des Fetus spezifischen *univalenten* Antikörpern erzeugt die *Anämie* der Neugeborenen. Wenn größere Mengen davon im mütterlichen Serum vorhanden sind, so daß mehr davon im Organismus des Fetus eindringt, kommt es noch *in utero* zu einer hochgradigen Anämie. Die Folge davon ist der universelle Hydrops anasarca.

Da die bivalenten Antikörper wahrscheinlich größere Molekülen wie die univalenten besitzen, können sie während der Schwangerschaft nur selten durch die Placenta permeieren. Während den Wehen und dem Geburtsakt dagegen kann der vergrößerte intrauterine Druck die Agglutinine in den fetalen Kreislauf einpressen. Die Folge davon ist die Agglutination der roten Blutkörperchen mit Bildung von Agglutinationsthromben in den kleinen Gefäßen. Dadurch soll eine Schädigung besonders der *Leber* und des *Gehirns* erfolgen, was sich klinisch unter dem Bild des *Icterus gravis neonatorum* manifestiert.

Die Auffassung von WIENER ist sehr interessant, weil sie uns erklärt, wieso der Rhesusfaktor zu klinisch so verschiedenartigen Bildern führt und warum die Krankheitsvorgänge das eine Mal *in utero* stattfinden das das andere Mal erst einige Zeit *nach der Geburt* einsetzen. Auf der anderen Seite aber ist die Erklärung der Schädigung der Leber und des Gehirns beim I. g. n. f. durch Zirkulationsstörungen, bedingt durch Bildung von Capillarthromben, unbefriedigend. Es ist nicht einzusehen, warum ausgerechnet die Leber durch diese Capillarthromben in Mitleidenschaft gezogen werden soll, während andere Organe, wie z. B. Herz und Niere, die empfindlicher gegen Zirkulationsstörungen

sind, davon verschont bleiben sollen. Auch vermißt man in der Leber die hämorrhagischen und anämischen Nekrosen, wie wir sie bei Bildung von Thromben in den Capillaren, den kleinen interlobulären Arterien und Pfortadernästen beobachten. Was das *Gehirn* anbelangt, ist zwar dieses Organ für Zirkulationsstörungen sehr empfindlich, doch führt die Verstopfung der intracerebralen Arteriolen und Capillaren zu ganz anderen anatomischen Bildern, als wir sie bei der Mehrzahl der Fälle im Vorstadium und auch bei der E. p. i. selbst treffen. Ebensowenig könnte damit die Entstehung des Kernikterus erklärt werden. Endlich wäre es sehr merkwürdig, wenn den sich bis jetzt mit der pathologischen Anatomie des Kernikterus beschäftigenden Forschern die Thrombosierung der kleinen intracerebralen Gefäße entgangen wäre. In neuester Zeit werden solche Thrombenbildungen von S. FARBER auf Grund der Untersuchung von 55 Fällen von Kernikterus entschieden in Abrede gestellt¹.

Thrombosierte Gefäße mit hyaliner Degeneration der Wände beschreibt dagegen 1903 SCHMORL bei der *diffusen* Form des Gehirnikterus der Neugeborenen. Er wirft bereits auch die Frage auf, ob nicht diese Thromben durch Erzeugung von Zirkulationsstörungen die Ursache für die zuerst von VIRCHOW 1867/68 beschriebenen Fettkörnchenherde bilden. Diese opaken gelbweiße bis gelb gefärbten punkt- bis überlinsengroßen Flecken haben in der Regel eine ganz bestimmte Lokalisation, völlig verschieden von derjenigen des *circumscripthen* Gehirnikterus, d. h. des Kernikterus; sie finden sich fast stets symmetrisch im Marklager der Hemisphären, lateralwärts von den Zentralganglien. SCHMORL meint, daß die Bezeichnung dieser Herde als Fettkörnchenherde nicht ganz zutreffend ist, da sie nicht alle Veränderungen umfaßt, welche diese Herde in sich schließen, denn an Schnittpräparaten kann man sich sehr leicht überzeugen, daß es sich um typische *Erweichungsherde* handelt.

Es wäre nun äußerst verlockend die Bildung dieser Fettkörnchenherde, deren enge Beziehung zu Blutgefäßen schon von MÖBIUS hervorgehoben worden ist, auf Bildung von Agglutinationsthromben im Sinne von A. S. WIENER zurückzuführen. Dies um so mehr als schon MÖBIUS darauf hingewiesen hat, daß ein Zusammenhang zwischen Icterus gravis neonatorum und Fettkörnchenherden besteht. In dem von ihm verarbeiteten Material, welches sich auf 300 Sektionen Neugeborener stützt, waren sie nur bei Ikterus zu finden. SCHMORL, der sich dieser Meinung anschließt, hat bei den von ihm vorgenommenen Sektionen Neugeborener, die sich auf 280 Leichen erstreckten, diese Fettkörnchenherde nur bei gleichzeitig bestehendem Ikterus gefunden, wobei ein Gehirnikterus nicht regelmäßig vorhanden gewesen ist.

Über die Genese des diffusen Gehirnikterus der Neugeborenen und noch mehr über die Bedeutung und Entstehung der Fettkörnchenherde herrscht auch heute vollkommen Dunkelheit, trotz der Bemühungen zahlreicher Autoren². Nach SCHMORL ist es jedenfalls sicher, daß sie nicht auf Infektionen zurückzuführen sind. Vieles spricht dafür, daß auch hier dem Rh-Blutfaktor eine hervorragende Rolle zukommt. Wir würden danach die *diffuse* Form des Gehirnikterus und die

¹ FARBER, S.: Arch. Neur. (Am.) 58, 113 (1947).

² Siehe F. SCHOB: Handbuch der Geisteskrankheiten, herausgeg. von O. BUMKE Bd. XI, S. 920. Berlin: Springer 1930.

Bildung der Fettkörnchenzellenherde auf Zirkulationsstörungen im Gebiet der kleinen Hirngefäße infolge Agglutination der roten Blutkörperchen mit Bildung von Agglutinationsthromben zurückführen. Möglicherweise hat A. S. WIENER, der Thromben in den kleinen Hirngefäßen beschreibt, einen solchen Fall von Gehirnikterus vor sich gehabt.

Wir haben uns eine *andere* Vorstellung von der kausalen und formalen Genese des I. g. n. f. und der damit in engem Zusammenhang stehenden Hirnschädigungen gebildet, die uns mit verschiedenen Tatsachen experimenteller, klinischer und morphologischer Art besser vereinbar erscheint.

Die Rh-Antikörper, wahrscheinlich die schwer permeierenden Anti-Rh-Agglutinine, üben auf einer noch nicht näher bekannten Weise eine schädigende Wirkung auf das Leberparenchym aus. Möglicherweise spielen dabei nicht nur spezifisch hepatotoxische Eigenschaften der Anti-Rh-Agglutinine eine Rolle, sondern auch die besondere Vulnerabilität der Leber um die Zeit der Geburt, wie wir das schon ausgeführt haben. Ja es ist sogar nicht unwahrscheinlich, daß in manchen Fällen diese physiologische Vulnerabilität, gesteigert durch angeborene Minderwertigkeit oder Unreife dieses Organs (bei Frühgeburten!) genügt, um allein eine schwere Leberfunktionsstörung zu erzeugen mit aller ihren Folgen. Das *optische Signal* der Leberschädigung ist die *Gelbsucht*, infolge Störung der exkretorischen Funktion der Leberzelle bezüglich des Gallenfarbstoffes. Gleichzeitig mit dieser Funktion werden aber auch andere *vitalere* Leberfunktionen *inkretorischen* Charakters in Mitleidenschaft gezogen. Unter ihnen spielt eine besonders wichtige Rolle die Bildung des von uns sog. Antihypoxydins, welches für manche Oxydationsvorgänge im Gehirn unentbehrlich ist. Der Mangel dieses Stoffes führt als *erste Etappe* zu einer *Insuffizienz* der Blut-Gehirnschranke für Gallenfarbstoff in bestimmten für Sauerstoff besonders empfindlichen Hirnabschnitten, wofür der äußere Ausdruck der Kernikterus ist. Bei größerem Mangel an Antihypoxydin bzw. bei längerer Dauer dieses Mangels beobachten wir als *zweite Etappe* das Auftreten von *irreversiblen* Gewebsveränderungen in denselben Prädilektionsstellen.

Von dem Grad und der Ausdehnung dieser Gewebsveränderungen hängt das Schicksal des Neugeborenen ab. Wird das Gebiet am Boden des IV. Ventrikels stärker geschädigt, so ist die unausbleibliche Folge der Tod infolge Lähmung der dort befindlichen Lebenszentren. Auf jeden Fall ist die Bedrohung des Lebens nur von *kurzer Dauer*, weil die Schädigung der Leber durch die Anti-Rh-Agglutinine vorübergehend ist. Anders steht es leider mit den *Folgen* der einmal gesetzten Gewebsveränderungen im Gehirn. Diese Folgen manifestieren sich im Augenblick, wo die automatischen Apparate der Statik, der Lokomotion und der Koordination besonders stark beansprucht werden, d. h. in der Periode des Erlernens des Aufrichtens, Stehens, Gehens und Sprechens.

VI. Pathologische Physiologie.

Es ist im klinischen Bild des Vorstadiums der E. p. i. schwer, die toxische Wirkung der im Blute angehäuften *Gallenbestandteile* auf das ZNS. einerseits und die Wirkung der Hypoxydose andererseits auseinanderzuhalten. Ausgehend von klinischen Beobachtungen in Fällen von schwerem Ikterus ohne Hypoxydose und solcher von Hypoxydose ohne Ikterus (wie z. B. bei der CO- und Cyanvergiftung) wäre man geneigt anzunehmen, daß die Krämpfe, die Muskelrigidität bzw. der Opisthotonus und die Atmungsstörungen auf das Konto der Hypoxydose zu setzen sind, während die Apathie und die Somnolenz auf die Einwirkung der Gallenbestandteile beruhen. Wie verwickelt dabei die Verhältnisse sind, ersieht man daraus, daß nach v. REUSS die Krämpfe der Säuglinge mit einer Hyperinsulinämie zusammenhängen können.

Die charakteristische Latenzperiode zwischen dem Vorstadium und der eigentlichen E. p. i. haben wir schon zu erklären versucht. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die Analogie mit dem Latenzstadium, das wir nach *Kohlenoxydvergiftung* beobachten, hinweisen. Eine andere Eigentümlichkeit der E. p. i., nämlich ihre Einleitung durch eine hypotonisch-hypokinetische Phase, ist vorläufig schwer erklärbar. Man könnte vermuten, daß sie dadurch bedingt ist, daß die Schädigung des Nervenparenchyms in einer Periode erfolgt, in welcher die Entwicklung des Gehirns, vor allen Dingen die *Markreifung*, noch nicht vollendet ist.

Wir möchten hier noch einiges über diese hypotonisch-hypokinetische Phase einfügen. Bekanntlich hat FÖRSTER 1909 einen „atonisch-astatischen Typus“ der infantilen Cerebrallähmung beschrieben. In seinem großangelegten Handbuchbeitrag über Symptomatologie des Großhirns von 1937 spricht er von einem „atonisch-astatischen Cerebralsyndrom“ und widmet ihm ein besonderes Kapitel. Nach ihm stellt dieses Syndrom ein angeborenes Leiden dar, das dann von anderen Autoren (A. THOMAS, LUDLOFF, IBRAHIM, MARINESCO und DRAGANESCO) bestätigt worden ist. Das markanteste Symptom ist eine *generalisierte Aufhebung des Dehnungswiderstandes* der *Muskeln*, eine *hochgradige Atonie*. Die Spielbreite der passiven und aktiven Bewegungsexkursionen ist in einer Weise gesteigert, wie es kaum bei einer anderen der mit Aufhebung oder Herabsetzung des Dehnungsreflexes der Muskeln einhergehenden Erkrankungen. Die aktive Beweglichkeit der Glieder ist erhalten, aber es tritt bei ihnen dieselbe gesteigerte Exkursionsbreite wie bei den passiven Bewegungen zutage. Außerdem macht sich bei den Bewegungen, welche in Gelenken mit mehrgradiger Bewegungsfreiheit erfolgen, wie im Hüftgelenk, ein Mangel oder völliges Fehlen der Mitinnervation der kollateralen Synergisten bemerkbar. Das beruht nach FÖRSTER auf einer *Koordinationsstörung*.

Wenn die Kinder älter werden, gibt sich eine *statische Störung* beim *Sitzen* und *Stehen* zu erkennen. Es besteht vollkommene *Akathisie* und *Astasie*. Wie das Stehen ist natürlich gemäß auch das Gehen schwer gestört, und zwar auf Grund der mangelhaften Gleichgewichtserhaltung des Körpers auf dem Stützbein.

FÖRSTER betont, daß das Leiden im Laufe der Zeit einem mehr oder weniger weitgehenden *Ausgleich* zugängig ist. Am ehesten wird die aufrechte Kopfhaltung

erlernt und erst später das Sitzen, Stehen und Gehen. So charakteristisch das FÖRSTERSche atonisch-astatische Cerebralsyndrom ist, so wenig ist bisher bekannt, auf den Ausfall welches Abschnittes des Nervensystems dasselbe zurückzuführen ist. Es läßt sich nach FÖRSTER nur sagen, daß es im Rahmen der verschiedensten diffusen Erkrankungen des Gehirns, der Mikrocephalie, der Makrogyrie, der Porencephalie, der lobären Sklerose, der amaurotischen Idiotie und des angeborenen Hydrocephalus entsteht. Mit Bestimmtheit läßt sich sagen, daß eine Erkrankung des Cerebellums, an das man ja angesichts der Atonie und Astatie in erster Linie zu denken versucht sein könnte, nicht verantwortlich gemacht werden kann. Das hat die genaue mikroskopische Untersuchung des Cerebellums gelehrt. FÖRSTER betont ferner ausdrücklich, daß die von ihm in seiner ersten Mitteilung gemachte Annahme, daß das Syndrom von einer Erkrankung des Stirnhirns abhängen könnte, sich nicht hat bestätigen lassen.

Jedem unvoreingenommenen Beobachter muß die Ähnlichkeit des FÖRSTERSchen „atonisch-astatischen“ Cerebralsyndroms mit der hypotonisch-hypokinetischen Phase der E. p. i. auffallen. Dauert nun diese Phase bis über das 1. Lebensjahr, wie das vorkommt, so wird die Ähnlichkeit durch Hervortreten auch der astatischen Komponente noch deutlicher. Diese Tatsache erscheint uns auch deswegen von besonderem Interesse, weil sie auf das pallidostriatäre System als Sitz des atonisch-astatischen Syndroms hinweist. FÖRSTER führt zwar an, daß JAKOB in einem von ihm anatomisch genau untersuchten Fall, in dem das Syndrom in geradezu klassischer Form ausgeprägt war, keinen Anhaltspunkt für eine Lokalisation des Syndroms finden konnte. Man muß aber berücksichtigen, daß wie die Beobachtungen bei der E. p. i. lehren, die Hirnbefunde in den subcorticalen Ganglien sehr diskret und nur durch spezielle Untersuchungsmethoden (vor allem Gliafaserfärbungen) morphologisch faßbar sein können.

Wir erblicken in den Beobachtungen von FÖRSTER, verglichen mit denjenigen bei der E. p. i. eine neue Bestätigung für die Auffassung von C. VOGT, wonach das striopallidäre System ein übergeordnetes Zentrum für die *koordinatorischen* Leistungen beim *Sitzen, Stehen und Gehen* und darüber hinaus beim *Sprechen*, bei der *Phonation* und beim *Schlucken* (s. Fall 9) darstellt. Seltene Beobachtungen bei der E. p. i. scheinen uns ferner zu lehren, daß auch die Koordination der *Augenbewegungen* in bestimmter Beziehung zu der Funktion des striopallidären Systems steht.

Für die pathologische Physiologie der subcorticalen Zentren erscheint uns auch die Beobachtung bemerkenswert, daß die außerordentlich häufige anatomisch nachweisbare Beteiligung des *Corpus subthalamicum* bei der E. p. i. in auffallendem Gegensatz zum Fehlen derjenigen Symptomen steht, wie wir sie sonst bei Schädigung dieses Zentrums auftreten sehen. Dies ist zum erstenmal von C. DE LANGE hervorgehoben worden.

VII. Stellung der E. p. i. innerhalb des Formenkreises der LITTLESCHEN Krankheit und der Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Nervensystems.

Wie wir gesehen haben, können gewisse Formen der E. p. i. klinisch nicht immer von der VOGTSchen Erkrankung und der Athétose double unterschieden werden. Es entsteht deswegen die Frage, ob ein Teil dieser Erkrankungen nicht zur E. p. i. gehört. Nun ist es auffallend, daß anatomisch gesehen, die E. p. i. eher an den *Status dysmyelinisatus* des Pallidum von O. und C. VOGT erinnert, während ihr klinisches Bild mehr den sog. *Status marmoratus* des Striatums von C. VOGT erwarten lassen würde.

Es ist aber den Gedankengängen von W. SCHOLZ folgend zu berücksichtigen, daß die Überschußregeneration der Markscheiden, welche dem Status marmoratus das charakteristische Gepräge verleiht, doch mehr oder weniger etwas Zufälliges darstellt und mehr von Nebenumständen als vom Wesen des pathologischen Prozesses abhängig ist. Solange wir nicht über die besonderen Umstände orientiert sind, welche zur Überschußwucherung der markhaltigen Nerven führen, haben wir die Berechtigung zu erwarten, daß auch einmal Fälle von E. p. i. gefunden werden, welche den ausgesprochenen Status marmoratus des Striatums zeigen (USUNOFF). Es würde sich aber empfehlen, vorläufig den Trennungsstrich zwischen dem Status marmoratus bzw. der VOGTSchen Krankheit und der E. p. i. aufrecht zu erhalten. Sehr bemerkenswert ist es, daß auch für die Entstehung der VOGTSchen Krankheit die *Hypoxydose* eine wichtige Rolle zu spielen scheint (SCHOLZ, WAKE und PETERS u. a.). Hier kommt aber nicht eine Wirkstoffmangelhypoxydose in Betracht, sondern offenbar nur eine Sauerstoffmangelhypoxydose im Zusammenhang mit dem Geburtsakt. Icterus gravis neonatorum ist bei der VOGTSchen Krankheit bisher noch nicht vermerkt worden.

Sicher ist jedenfalls, daß durch die Aufstellung der E. p. i. man von der Gruppe der sog. LITTLESCHEN Krankheit eine nosologisch und pathogenetisch einheitliche, gut definierte Krankheit abtrennen konnte. Dadurch wurde der Kreis der sog. LITTLESCHEN Krankheit noch weiter eingeengt.

Was die anderen chronischen Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Nervensystems anbelangt, so ist es nun außerordentlich interessant festzustellen, daß, worauf HAWKSLEY und LIGHTWOOD hingewiesen haben, WILSON in seiner ersten Veröffentlichung über die progressive, lentikuläre Degeneration eine Verwandtschaft zwischen dem Kernikterus und der von ihm zuerst beschriebenen Erkrankung annahm. Zugunsten dieser Auffassung führt er die Tatsache an, daß es sich bei beiden Erkrankungen um *umschriebene* Hirnschädigungen handelt und

daß bei beiden die Leber eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Als weiteres Argument führt er die Beobachtung an, daß bei seinen 12 Fällen von lentikulärer Degeneration 2mal eine Gelbsucht aufgetreten ist und in einem Fall klinisch eine Störung der Leberfunktion beobachtet wurde. Diese rein intuitive Stellungnahme WILSONS dem Kernikterus bzw. der E. p. i. gegenüber, die übrigens auch von anderen Autoren geteilt wird (HAWKSLEY-LIGHTWOOD, FITZ GERALD-GREENFIELD-KOUNINE), stimmt mit der hier entwickelten, zum Teil noch hypothetischen Auffassung über die formale und kausale Genese der E. p. i. gut überein. Nach ihr sind *beide* Erkrankungen auf Störung einer bestimmten Leberfunktion zu beziehen, welche die Produktion eines Stoffes betrifft, welcher für den Oxydationsstoffwechsel bestimmter für Sauerstoffmangel besonders empfindliche Hirnabschnitte unbedingt notwendig ist. Während es sich aber bei der WILSONSchen Krankheit um eine *chronisch fortschreitende partielle* Störung dieser Funktion handelt, steht die Störung der Produktion des hypothetischen Stoffes Antihypoxydins, die zur E. p. i. führt, im Zusammenhang mit einem *akuten* und *vorübergehenden* Zusammenbruch fast aller Leberfunktionen. Dadurch und wegen der Tatsache, daß in letzterem Fall die Noxe ein noch *unausgereiftes* Organ trifft, bekommt die E. p. i. das charakteristische klinische und anatomische Gepräge, welches erlaubt, sie ohne Schwierigkeiten von der WILSONSchen Krankheit abzusondern. Es gibt aber ganz seltene Fälle, bei welchen die Leber der Neugeborenen sich nicht von der sonst vorübergehenden Schädigung erholen kann und eine mehr oder weniger stark ausgesprochene Leberinsuffizienz zurückbleibt, welche dann den Verlauf und das klinische Bild der E. p. i. modifizieren und der WILSONSchen Krankheit annähern kann. Diese Fälle stellen sozusagen das Bindeglied zwischen der WILSONSchen Erkrankung und der E. p. i. dar.

Zusammenfassung.

1. Fremde und eigene klinische Beobachtungen lassen keinen Zweifel darüber, daß im Zusammenhang mit dem Icterus gravis neonatorum familiaris (I. g. n. f.) ein cerebrales Leiden mit charakteristischem Krankheitsbild und Verlauf auftreten kann. Verfasser schlagen für dieses Leiden den Namen *Encephalopathia posticterica infantum* (E. p. i.) vor.

2. Der E. p. i. geht ein *Vorstadium* voraus, in welchem die Hirnschädigung stattfindet. Die Hirnerscheinungen dieses Stadiums können nicht in reiner Form beobachtet werden, denn sie vermischen sich immer mit Erscheinungen seitens der Leber und sehr oft mit solchen des hämatopoietischen Systems. Alle diese Erscheinungen bestimmen zusammen das verwickelte klinische Bild des I. g. n. f.

3. Das Vorstadium der E. p. i. kann durch ein *Latenz-* bzw. *Zwischenstadium* von einigen Monaten Dauer gefolgt werden, in welchem vollkommene Gesundheit vorgetäuscht wird.

4. Die E. p. i. wird durch Erscheinungen *ausschließlich* seitens des Großhirns gekennzeichnet, wobei der 1. Platz durch Symptome seitens des *extrapyramidal-motorischen* Systems eingenommen wird. Erst an 2. Stelle kommen hinzu Symptome seitens der *Psyche* und ganz zuletzt solche seitens der *vegetativen* Sphäre.

5. Auf Grund von Beobachtungen bei 28 Fällen aus der Literatur und 18 eigenen Fällen werden zweckmäßigerweise 2 klinische Hauptformen der E. p. i. unterschieden. Die eine ist die *dystonisch-dyskoordinatorische* und die andere, die viel häufiger ist, die *hyperkinetische*. Beiden Formen gemeinsam und für das Leiden sehr charakteristisch ist die Störung der für das *Sitzen*, *Stehen* und *Gehen* notwendigen *koordinatorischen* Leistungen. Pathophysiologisch zur selben Kategorie gehören die fast nie fehlenden und sehr charakteristischen *Sprachstörungen*, sowie die sehr seltenen *Schluck-* und *Kaustörungen*. Ausnahmsweise können auch eigenartige *Anfälle* wahrscheinlich subcorticaler Genese auftreten.

6. Bei den Symptomen seitens der psychischen Sphäre handelt es sich meistens nur um einen Rückstand in der psychischen Entwicklung, welcher oft infolge der Sprachstörung schwerer erscheint als er in Wirklichkeit ist. Seltene Fälle mit vollständiger Unversehrtheit der psychischen Funktionen sprechen dafür, daß die psychischen Störungen *kein obligates Symptom* darstellen. Dasselbe gilt in noch stärkerem Maße für die Symptome seitens der vegetativen Sphäre, wie übermäßiges Schwitzen, Brechanfälle und Störungen des Fettstoffwechsels.

7. Zu den charakteristischen Zügen der E. p. i. gehört, daß sie sehr häufig durch ein *hypotonisch-hypokinetisches Syndrom* eingeleitet wird, welches mit dem *atonisch-astatischen Cerebralsyndrom* FÖRSTERS übereinstimmt und welches einige Monate und mehr dauern kann. Ein anderes Charakteristikum ist die den meisten Fällen eigene Neigung zu *fortschreitender Besserung* im Laufe der Jahre.

8. Das *anatomische* Substrat des Vorstadiums der E. p. i. wird durch den sog. *Kernikterus* dargestellt, der weiter nichts ist, als das optische Signal einer *pathologisch* bedingten *Insuffizienz* der Blut-Gehirnschranke in bestimmten subcortical gelegenen Hirnabschnitten, nämlich: Ammons-hornformation, Pallidum, Corpus subthalamicum, Striatum, Nucleus dentatus, Gebiet am Boden des IV. Ventrikels, Oliva superior. Das Gemeinsame aller dieser Abschnitte ist ihre besondere *Empfindlichkeit* für *Sauerstoffmangel*.

Tritt der Tod nicht in dieser Phase ein, so entwickeln sich in allen diesen Abschnitten — mit Ausnahme des Gebietes am IV. Ventrikel —

Gewebsveränderungen irreparabler Art. Vieles spricht dafür, daß es sich dabei um die Folgen von hypoxidotischen Zuständen handelt.

9. Das anatomische Substrat der vollausgebildeten E. p. i. wird als die *Narben- bzw. Endphase* in der Entwicklung dieser Gewebsveränderungen aufgefaßt.

Als am meisten charakteristisch wird von der Mehrzahl der Autoren die *Markscheidenarmut* des *Pallidums* und des *Corpus subthalamicum* hingestellt. Außerdem werden *Nervenzellausfälle* vor allem im *Pallidum*, im *Corpus subthalamicum*, in der *Ammonshornformation*, seltener im *Striatum*, im *Nucleus dentatus* und in der oberen *Olive* beschrieben. In einigen Fällen ist deutliche *Gliazell- und Gliafaser vermehrung* gesehen worden. Manches spricht dafür, daß eine speziell auf *Gliafaser* gerichtete Untersuchung eine starke *Gliafaser vermehrung* in allen oben aufgezählten Hirnabschnitten zutage fördern würde, auch in solchen, die zunächst als normal imponieren.

10. Die pathologische Anatomie der E. p. i. deckt sich zum guten Teil mit dem *Status dysmyelinisatus* des *Pallidums* von O. und C. VOGT, während ihre Klinik sich weitgehend der VOGTschen Krankheit und der idiopathischen Form der *Athetose double* nähern kann, deren anatomisches Substrat nach C. VOGT der *Status marmoratus* des *Striatum* ist.

11. Die *kausale* Genese der E. p. i. fällt mit derjenigen des I. g. n. f. zusammen. Wie wir jetzt wissen, steht sie in der überwiegenden Anzahl der Fälle in enger Beziehung zu dem Übertritt der Rhesus-Antikörper aus dem Blut der isoimmunisierten Mutter in den fetalen Kreislauf während der Geburt.

Über die *formale* Genese des Leidens haben Verfasser folgende Theorie aufgestellt. Die im Blute des Neugeborenen eingedrungenen Anti-Rh-Agglutinine üben eine schädigende Wirkung auf seine *Leber* aus, das Organ, welches an und für sich um die Zeit der Geburt besonders anfällig ist (FANCONI). Der sinnfällige Ausdruck dafür ist die schwere Störung der *exkretorischen* Funktion der Leberzelle für den *Gallenfarbstoff*. Zugleich werden aber auch andere noch wichtigere *inkretorische* Leberfunktionen in Mitleidenschaft gezogen, darunter die *Bildung* eines *physiologisch wirksamen* Stoffes, welcher für den *Ablauf* des *oxydativen Stoffwechsels* gewisser Hirnabschnitte unentbehrlich ist. Die Folge davon ist eine *Wirkstoffmangelhypoxydose* (STRUGHOLD) besonderer Art im Gehirn.

Diese Theorie, die sich auf wichtige Beobachtungen experimenteller und klinischer Art stützt, vermag nicht nur die Insuffizienz der Blut-Gehirnschranke für Gallenfarbstoff und die Hirnveränderungen des Vorstadiums und der E. p. i. selbst, sondern auch ihre eigenartige *Topik* auf

einen Nenner zu bringen. Sie erklärt uns ferner zwanglos die Eigentümlichkeiten der Klinik und des Verlaufes dieser Krankheit.

12. Diese Theorie gibt uns eine Erklärung auch für die schon von WILSON vermutete genetische *Verwandtschaft* zwischen der WILSON-schen *Krankheit* und der E. p. i. Denn nach der Auffassung der Verfasser beruhen beide auf Mangel des hypothetischen von der Leber gebildeten Antihypoxydins. Während es sich aber bei den Krankheiten der Wilson-Pseudosklerosegruppe um eine *angeborene partielle Insuffizienz* dieser Leberfunktion handelt, die *fortschreitenden* Charakter hat, steht die zur E. p. i. führende Störung der Antihypoxidinproduktion im Rahmen der Störung noch anderer Leberfunktionen als Folge einer *einmaligen* und *vorübergehenden* Schädigung der Leber. In diesem Sinne ist die E. p. i. als ein *Krankheitszustand* aufzufassen im Gegensatz zur Wilson-Pseudosklerose, die einen *Krankheitsvorgang* darstellt.

13. Die Häufigkeit der E. p. i. kann wegen des ungenügenden Vertrautseins mit diesem Leiden noch nicht eingeschätzt werden. Vieles spricht aber dafür, daß sie viel häufiger vorkommt, als man nach der Literatur anzunehmen geneigt wäre.

Literatur.

- ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1932** II. — Arch. Gynäk. **143**, 477 (1931). — ARKWRIGHT: Edinbgh med. J. **2**, 156 (1902). — BALÓ: Dtsch. med. Wschr. **1941**, 479. — BEHNSEN: Münch. med. Wschr. **1926**, 1143. — BENECKE, R.: Münch. med. Wschr. **1907** II, 2023. — BERNHEIM, J. u. KARRER: Z. Kinderhk. **58**, 105 (1936). — BIEMOND, A. and S. VAN CREVELD: Arch. Dis. Childh. **12**, 174 (1937). — BIRCH-HIRSCHFELD: Zit. nach SCHMOEL. — BOHNCKE, H.: Z. Kinderhk. **60**, 666 (1939). — BOORMAN, K. L., B. E. DODD and P. L. MOLLISON: Brit. med. J. **2**, 535 (1942). — J. Obstetr. **51**, 1 (1944). — BOSSELT, O.: Handbuch der Kinderheilkunde, von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. IV, S. 483. Berlin: Vogel 1931. — BRAID, F. and J. EBBS: Arch. Dis. Childh. **12**, 389 (1937). — J. Obstetr. **51**, 1 (1944). — BURGHARDT u. H. SCHLEUSSING: Klin. Wschr. **1933** II, 1526. — CAMPAILLA, G.: Atti con. sulla terap. mod. schizofr. **1937**. — CAPPELL, D. F.: Brit. med. J. **1946**, 601, 641. — COLVER, T.: Arch. Dis. Childh. **13**, 285 (1938). — DIAMOND, K., K. D. BLACKFAN and J. M. BATY: J. Pediatr. (Am.) **1932**, 269. — DORDI, A. M. e. G. ROSSI: Il recambio emoglobinico nei neonati con ittero fisiologico-Lattante, Bd. 8, S. 539. 1937. — EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Berlin: Springer 1937. — FANCONI, G.: Med. Klin. **1940** I, 991. — Die Störungen der Bluterinnung beim Kinde. Leipzig: Georg Thieme 1941. — FINKELSTEIN, H.: Säuglingskrankheiten. Amsterdam: Elsevier 1938. — FITZ GERALD, J. G. GREENFIELD and B. KOUNINE: Brain **62**, 292 (1939). — FÖRSTER, O.: Dtseh. Arch. klin. Med. **98**, 216 (1910). — Handbuch der Neurologie, herausgeg. von BUMKE u. FÖRSTER, Bd. VI. — GIERKE, E. v.: Verh. dtsch. path. Ges. **19**, 322 (1921). — GREENWALD, H. M. and W. MESSER: Amer. J. med. Sci. **174**, 793 (1927). — GUTHRIE, L.: Proc. Soc. Med. Lond. **7**, 86 (1913/14). — HAMPSON: Lancet **1929** I. — HART, A. P.: University of Toronto. Selected Papers from the Department of Pediatrics (ohne Jahresangabe!). —

- HART, C.: Berl. klin. Wschr. **1917** I, 71. — HAWKSLEY and LIGHTWOOD: Quart. J. Med. **3**, No 10 (1934). — HOFFMANN, W. u. M. HAUSMANN: Mschr. Kinderhk. **33**, 193 (1926). — KEEL, M.: Ann. Paed. **160**, 113, 179 (1943). — KLEINSCHMIDT: Klin. Wschr. **1930** II. — KLINGMANN, N. and E. CARLSON: Bull. neur. Inst. N. Y. **6**, 238 (1937). — LANGE, C. DE: Acta paediatr. (Schwd.) **4**, 60 (1924/25). — Jb. Kinderhk. **142**, 255 (1934); **145**, 273 (1935). — LEHDORFF, H.: Erg. inn. Med. **52**, 611 (1937). — MACCLURE: Z. Kinderhk. **51** (1931). — MACKAY, R.: Lancet **212**, 1183 (1927). — MANDELSTAMM u. KRYLOW: Z. exper. Med. **58**, 256 (1927); **60**, 63 (1928). — ORTH, J.: Arch. path. Anat. **63**, 447 (1875). — OVERHOF: Virchows Arch. **287** (1933). — PASACHOFF, H. D.: Amer. J. Dis. Childr. **50**. — PAUL, S.: Arch. Kinderhk. **74**, 38 (1924). — PÉHU, BROCHIER et WANG: Rev. frang. Pédiatr. **11**, Nr 3 (1935). — PENTSCHEW, A.: Über eine neue ethiologisch einheitliche Erkrankung aus dem Formenkreis der sog. LITTLESCHEN Krankheit, (bulgar.) Sofia 1940. — Arch. Psychiatr. (D.) **102**, 749 (1934). — PFANNENSTIEL: Münch. med. Wschr. **1908** II, 2233. — PITFIELD: Arch. Pediatr. (Am.) **1912**, 760. — PRADOS u. M. SUCH: Z. Neur. **105**, 17 (1936). — PRITCHARD and SMITH: Arch. Dis. Childh. **6**, 325 (1931). — REUSS, A.: Pathologie der Neugeburtspériode. In PFAUNDLERS und SCHLOSSMANNS Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. I, S. 483. — RACE, RR., G. L. TAYLOR, D. F. CAPPELL and M. N. McFARLANE: Brit. med. J. **2**, 289 (1943). — REIN, H.: Klin. Wschr. **1942** II, 873. — SCHERER: Z. Neur. **134** (1931). — SCHMOEL: Verh. dtsch. path. Ges. **1903**, 109. — SCHOLZ, W.: Z. Neur. **171**, 426 (1941). — SCHOLZ, W., J. WAKE u. GERM PETERS: Z. Neur. **163**, 193 (1938). — SPATZ, H.: Arch. Psychiatr. (D.) **101**, 267 (1933). — SPILLER, W. G.: Amer. J. med. Sci. **149**, 345 (1915). — STERN, L. et GAUTIER: Arch. internat. Physiol. **17**, 138, 391 (1921). — STERN, L. et RAPPOPORT: C. r. Soc. Biol. **98**, 1515 (1928). — STRUGHOLD: Lufti.med. **2**, 192 (1938). — THORLING, J.: Uppsala Läk. för. Förh. **28**, 1 (1917). — USUNOFF, G.: Annuaire de l'université Sofia. Faculté de médecine. Vol. XXIII, 1943/44. — VOGT, C. u. O.: J. Psychol. u. Neur. **25**, 627 (1920). — WAUGH, T. H., T. F. MERCHANT and G. B. MAUGHAM: Amer. J. med. Sci. **199**, 9 (1940). — WESTRIENEN, A. u. C. DE LANGE: Jb. Kinderhk. **60**, 257 (1937). — WIENER, A. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **61**, 390 (1946). — WILSON, J. A. K.: Brain **34**, 295 (1912); **36**, 427 (1914). — WOHLWILL, F.: Cerebrale Kinderlähmung. Handbuch der Neurologie, Bd. 16. Herausgeg. von O. BUMKE u. O. FÖRSTER. 1936. — YLPPÖ, A.: Z. Kinderhk. **17**, 334 (1918). — Münch. med. Wschr. **1918**, 98. — ZIEGLER, E.: Helvet. paed. Acta, Suppl. **2** (1946). — ZIMMERMANN, H. M. and HERMANN YANNET: Amer. J. Dis. Childr. **45** (1933); **49** (1935). — ZISCHKA: Zbl. Path. **79**, 71 (1942). — ZOLLINGER, H. U.: Helvet. paed. Acta, Suppl. **2** (1946).