

Aus der Neurologischen und Hirnverletzenabteilung
(Leitender Arzt: Reg.-Med.-Rat Dr. GOTTSCHICK) des Versorgungskrankenhauses
Bad Pyrmont (Chefarzt: Oberreg.-Med.-Rat Dr. OETZMANN).

Die normale und die ARGYLL-ROBERTSON-Pupille im Krampfanfall.

Von
J. GOTTSCHICK.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 12. November 1954.*)

Das unter dem Namen „reflektorische Pupillenstarre“ (ERB 1886) bekannte Phänomen hat seit seiner ersten Beschreibung durch den schottischen Augenarzt ARGYLL ROBERTSON (1869) eine gründliche Erforschung wie kaum ein anderes Krankheitszeichen erfahren. Trotzdem ist der Neuromechanismus der ARGYLL ROBERTSON-Pupille (A-R-Pupille) ein heftig umstrittenes Problem, wie den zusammenfassenden Darstellungen von BEHR (1924), BING u. FRANCESCHETTI (1931) und JAENSCH (1936) zu entnehmen ist. Neuerdings hat Poos (1950) unser derzeitiges Wissen über die A-R-Pupille nochmals zusammenzufassen versucht und sich veranlaßt gesehen, eine neue Theorie der reflektorischen Pupillenstarre aufzustellen. Es mag daher gerechtfertigt sein, auf eine bisher noch nicht beachtete Besonderheit der A-R-Pupille aufmerksam zu machen, nämlich ihr Verhalten im Krampfanfall, und zu überprüfen, was sich daraus unter Berücksichtigung der übrigen Erfahrungstatsachen über den Neuromechanismus der A-R-Pupille aussagen läßt. Vorher ist es jedoch erforderlich, das Verhalten und die Reaktionen der normalen Pupille im Krampfanfall zu beschreiben, da hierüber allzuwenig bekannt ist, obwohl man sich gerade von der Pupillenbeobachtung mit die wichtigsten differentialdiagnostischen Hinweise bei Krampfanfällen zweifelhafter Art verspricht.

I. Die normale Pupille im Krampfanfall.

Wer sich an Hand der *Literatur* über das Verhalten der normalen Pupille im Krampfanfall unterrichten will, findet nur unvollkommene und sogar widersprechende Beschreibungen.

So sagt etwa GRUHLE (1930) in seinem Handbuchbeitrag unter Hinweis auf eine Arbeit von BUCHBINDER (1910), daß die Pupillen während des epileptischen Anfalls nicht immer lichtstarr sind, geht aber auf die Größe ihres Durchmessers und den Wechsel der Pupillenweite nicht weiter ein. Nach WEYGANDT (1935) sind die Pupillen in der tonischen Krampfphase weit und lichtstarr, aber nur schwer zu prüfen.

WILSON (1935) macht die etwas genauere Angabe, daß sich die Pupillen mit Beginn des Anfalls meist erweitern und von der tonischen Phase an bis zur Wiederkehr des Bewußtseins weit und auch (aber nicht immer) reaktionslos bleiben. Auch BEHR (1924) erwähnt den Erweiterungsimpuls während des epileptischen Anfalls, der sogar die vorher durch Eserin verengerte Pupille zu überwinden vermag, betont aber im Anschluß an SOMMER (1909), daß sich nach Abklingen des Anfalls die Eserinmiose wieder einstellt. Bei BING (1947) heißt es, im tonischen Krampf seien die Pupillen eng, im klonischen maximal dilatiert, und ähnlich bei BUMKE (1948): „Die Pupillen sollen sich zu Beginn des Anfalls verengern und sind während des weiteren Verlaufes gewöhnlich weit und absolut starr.“ Sowohl EWALD (1948) wie auch WILSON (1945) und GRINKER (1945) erwähnen in ihren Lehrbüchern nur weite und reaktionslose Pupillen im Krampfanfall, ROEDER (1950) und SCHALTENBRAND (1951) geben wieder die ausführlichere BING-BUMKESche Darstellung von zunächst engen Pupillen bei Krampfbeginn, die sich nachher erweitern und reaktionslos oder träge reagierend sind. Auch die neueste Beschreibung des epileptischen Anfalls durch SELBACH (1953) behandelt das Pupillenverhalten nur ungenau. Eigenartigerweise ist in den älteren Spezialarbeiten von FUCHS (1903), WEILNER (1910) und BUMKE (1911), die sogar Messungsergebnisse enthalten, das genaue Pupillenverhalten während eines epileptischen Krampfanfalls ebenfalls vernachlässigt.

Diese kurze Zusammenstellung zeigt einen wesentlichen Widerspruch in den Angaben der verschiedenen Autoren: nach WILSON (1935) beginnt sich die Pupille mit Einsetzen der Krämpfe zu erweitern, was möglicherweise auch SOMMER, BEHR und WEYGANDT gemeint haben, nach BING, BUMKE, ROEDER und SCHALTENBRAND verengert sie sich zunächst. Dieser Widerspruch erweckt den Verdacht, daß auch die von allen oben genannten Autoren übereinstimmend behauptete Reaktionslosigkeit der normalen Pupille nach Krampfende bis zum Erwachen nicht ganz den Tatsachen entspricht.

Nun bietet sich verhältnismäßig selten Gelegenheit, genuin- oder hirntraumatisch-epileptische Anfälle vom Krampfvorstadium an bis zum Erwachen der Kranken lückenlos und in genügender Anzahl zu beobachten. Etwas günstiger liegen die Verhältnisse bei medikamentös und elektrisch hervorgerufenen Anfällen, wie sie aus therapeutischen Gründen angewandt werden (EK). Hier läßt sich das Pupillenverhalten tatsächlich beinahe beliebig oft, beliebig lange und auch bei mehreren Personen ziemlich genau verfolgen (GOTTSCHICK 1949). Man kann allerdings bezweifeln, ob derart provozierte Krämpfe physiologisch vollkommen den spontanen Anfällen der Epileptiker gleichen, als brauchbare Modelle wird man sie aber mindestens ansehen können (EWALD 1948, SELBACH 1953).

Das normale Pupillenverhalten im EK ist bereits früher (allerdings ohne Maßwerte) beschrieben worden (GOTTSCHICK 1949). In Abb. 1 sind die Maßwerte für die rechte (normale) und linke (reflektorisch starre) Pupille bei einem Kranken graphisch dargestellt (Fall 4). Aus Kurve I, die als typisch für das normale Pupillenverhalten während eines EK angesehen werden kann, sowie aus zahlreichen darauf gerichteten Beobachtungen ergibt sich folgendes:

Eine Pupillenerweiterung geht dem Krampfbeginn entweder voraus oder fällt mit ihm zusammen; nur in ganz seltenen Fällen „überstürzten“ Krampfeinsatzes folgt die Pupillendilatation dem tonischen Krampfbeginn. Eine Pupillenverengung vor, bei oder nach Beginn des EK und vor der zweiten Hälfte der tonischen Krampfphase habe ich nie beobachtet.

Die erweiterten Pupillen verengern sich in der Regel erst gegen Ende der klonischen oder in der darauf folgenden „komatösen“ Phase. Der Pupillendurchmesser sinkt dabei fast immer unter den vor dem therapeutischen Krampfreiz angetroffenen

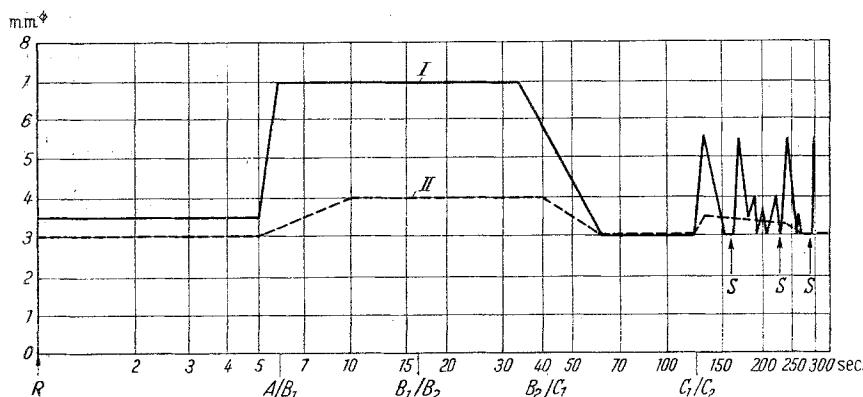


Abb. 1. Schwankungen der Pupillenweite während eines EK bei einem Kranken mit einseitig reflektorischer Pupillenstarre (Fall 4). Kurve I: rechte, normale Pupille; Kurve II: linke, reflektorisch starre Pupille. R Krampfreiz; S Schmerzreiz; A/B₁ Ende des Vorstadiums, Beginn der tonischen Krampfphase; B₁/B₂ Ende der tonischen, Beginn der klonischen Krampfphase; B₂/C₁ Ende der klonischen Krampfphase, Beginn der komatösen Nachkrampfphase; C₁/C₂ Ende der komatösen, Beginn der deliriosen Nachkrampfphase. Für die Dauer der einzelnen Phasen wurden Durchschnittswerte (nach GOTTSCHICK 1949) eingesetzt. Ordinate: Pupillendurchmesser in Millimeter, bestimmt mit dem HAABSchen Pupillometer; Abszisse: logarithmische Zeitskala.

Wert. Erfolgt die Verengerung langsam, so kann sie gelegentlich durch Schmerzreize verzögert werden, doch gelingt es während der komatösen Nachkrampfphase nicht, durch Schmerzreize eine Pupillenerweiterung zu erzielen. Lichtreize vermögen in dieser Phase die einmal verengerte Pupille nicht weiter zu verengern. Beginnt die Pupillenverengung in dieser Phase erst einige Sekunden nach Aufhören der klonischen Zuckungen, und wird die Lichtreaktion gerade in diesem Augenblick geprüft, so kann ein ungestörter Lichtreflex vorgetäuscht werden.

In der folgenden „deliriosen“ Phase erweitert sich die Pupille öfter spontan und schubartig, um sich bald von selber wieder zu verengern. Der Pupillendurchmesser kann dabei so groß wie während der Krampfphasen werden und anschließend wieder auf die Weite der komatösen Phase zurückgehen. Die spontanen Pupillenerweiterungen und -verengerungen sind das erste Zeichen für das Ende der vorigen Nachkrampfphase; später schließen sich „pseudoaffektive“ Bewegungsstürme unterschiedlichen Ausmaßes an. In dieser Phase des Nachkrampfes kann die verengerte Pupille auch durch Berührungs- oder Schmerzreize zur Dilatation veranlaßt werden, (Cilio spinalreflex), wobei es bei starken Schmerzreizen außer zu Abwehr durch unkoordinierte Körperbewegungen des bewußtlosen Kranken zu maximalen Pupillenerweiterungen kommt. Ob Lichtreize in dieser Phase die spontan oder durch Schmerzreize erweiterten Pupillen verengern können, ist schwer zu entscheiden, weil ja ein Lichtreiz mit dem unkontrollierbaren spontanen Nachlassen des Dilations-

impulses zusammenfallen kann. Bleibt aber die Pupille in dieser Phase von Anfang an weit (was gelegentlich vorkommt), so ist sie auch lichtträge oder -starr; ebenso reagiert sie während der Dauer des Schmerzreizes nicht auf Belichtung.

Allmählich fällt der Behandelte in einen physiologischen Schlaf (sommolente Phase), in dem die Pupillen miotisch werden, Schmerzreize aber noch immer Pupillenerweiterungen hervorrufen.

Ist es berechtigt, im EK ein Modell des epileptischen Krampfanfalles zu sehen, so wird (in teilweisem Gegensatz zu den üblichen Lehrbuchbeschreibungen) hervorzuheben sein: 1. die normale Pupille *erweitert* sich mit dem Krampfbeginn; 2. sie bleibt nicht gleichmäßig weit, sondern verengert sich nach Abklingen der klonischen Krämpfe (komatöse Phase) und verändert ihren Durchmesser in verhältnismäßig raschen Erweiterungen und Verengerungen in der delirösen Nachkrampfphase; 3. die normale Pupille ist im Nachkrampf nicht reaktionslos, sondern reagiert in der delirösen und somnolenten Nachkrampfphase auf Berührungs- und Schmerzreize mit Dilatationen, die 75—100% des Ausgangswertes betragen können.

II. Die A-R-Pupille im Krampfanfall.

Gelegentlich leiden *Paralytiker mit A-R-Pupillen* auch an *Krampfanfällen*; bei solchen Kranken müßte sich das abweichende Pupillenverhalten während der Anfälle deutlich nachweisen lassen. Wegen der Seltenheit dieser Paralyseform und der noch selteneren Gelegenheit, einen epileptischen Anfall während seines ganzen Verlaufs ärztlich zu beobachten, sind die Verhaltensunterschiede zwischen normaler und A-R-Pupille im Krampfanfall der Aufmerksamkeit bisher anscheinend entgangen; auch bei unserem Fall 3 war es nicht möglich, dieses Versäumnis nachzuholen, obwohl das gleich bei der Aufnahme der Kranken geplant war.

Während des EK zeigt die A-R-Pupille so geringe und träge Veränderungen ihres Durchmessers, daß sie nur bei scharf darauf gerichteter Aufmerksamkeit und mit Hilfe eines Pupillometers zu erkennen sind. Das gilt allerdings nur von der voll ausgebildeten reflektorisch starren Pupille der Kurve III von Abb. 3, nicht aber von der lichttragen A-R-Pupille der Kurve II. Bei unvollständig reflektorischer Pupillenstarre erleidet der Pupillendurchmesser unter dem Einfluß eines EK-Reizes und der Krämpfe etwa die gleichen Veränderungen wie die normale Pupille der Abb. 1 (Kurve I).

Leider verfüge ich nur über Beobachtungen an 4 Fällen vollständig reflektorisch starrer Pupillen, bei denen auf das Verhalten und die Reaktionen im EK (bei insgesamt 11 EK-Reizen) geachtet werden konnte. Fünfmal wurde das Pupillenverhalten mittels des HAABSchen Pupillometers verfolgt¹.

¹ Herrn Doz. Dr. FRIEMANN, Städt. Augenklinik Bremen, danke ich für die Überlassung des Pupillometers und für fachärztliche Anregungen, Herrn Prof. Dr. BRAUN, Direktor des Niedersächsischen Landeskrankenhauses Königslutter, und Herrn Prof. Dr. Dr. KLOOS, Direktor des Niedersächsischen Landeskrankenhauses Göttingen, für die Überlassung der Krankenakten der folgenden 4 Fälle.

Fall 1. Frau H., eine 49 Jahre alte Kranke, leidet an einer progressiven Paralyse; nach Malariabehandlung hat sie eine paranoid-halluzinatorische Psychose zurück behalten und muß wegen Erregungszuständen öfter mit EK behandelt werden. Während eines Abortivkrampfes vom 6. 12. 1949 änderte sich der Pupillendurchmesser praktisch nicht, während zweier Voll-EK vom 5. und 7. 12. 1949 trat im deliriösen Nachkrampf eine langsame und fragliche Dilatation um höchstens 0,5 mm, bei einem Voll-EK vom 9. 1. 1950 um etwa 1,0 mm auf; die typische Erweiterung der normalen Pupille während der tonisch-klonischen Krämpfe und auf Schmerzreize während des deliriösen Nachkrampfes (hierbei vorhandene Schmerzabwehr) fehlte. Am 15. 5. 1950 wurde in das re. Auge Homatropin, in das li. Suprarenin (2 Tropfen aus einer Ampulle zu 1%_{oo}) eingeträufelt; die Pupillen waren (wie auch vorher stets) miotisch. In der somnolenten Nachkrampfphase wurde die li. Pupille übermittelweit, die re. deutlich erweitert (aber untermittelweit) angetroffen.

Fall 2. Frau L., eine 55 Jahre alte Kranke, leidet ebenfalls an den Folgen einer malaria behandelten Paralyse und muß wegen häufiger Erregungszustände mit EK behandelt werden. Die Erweiterung der Pupillen (re.=li. zwischen 2,0 und 3,0 mm) auf Homatropin erfolgt entsprechend Kurve III der Abb. 3. Pupillenbeobachtung während der EK vom 13., 14. und 17. 7. 1953. Dabei trat einmal beidseitig und einmal nur einseitig eine Pupillenerweiterung während der tonischen Krampfphase um maximal 1,0 mm und eine Pupillenverengerung einseitig um 0,5 mm einmal am Ende der klonischen und Anfang der komatösen Phase auf. In der deliriösen Nachkrampfphase konnte nur während eines EK eine Spontanerweiterung um 0,5 mm festgestellt werden, bei zwei EK kam es in der deliriösen und somnolenten Phase auf Schmerzreize (bei erheblicher Körperabwehr) zu einer Pupillenerweiterung von höchstens 1,0 mm.

Fall 3. Frau K. leidet (trotz negativer Seroreaktionen) mit ihren 45 Jahren wahrscheinlich an paralytischen Anfällen und stand nur kurz in Beobachtung. Ein solcher Anfall konnte leider nur vom Pflegepersonal beobachtet werden. Pupillen nicht typisch miotisch, re. 3,5 mm, li. 4,0 mm. Diagnostischer EK vom 15. 5. 1952 mit Einwilligung der Kranken: auf Unterschwellenreiz keine Änderung der Pupillendurchmesser; auf Vollreiz erweitern sich die Pupillen im Krampf stadium von re.=li. 3,5 mm auf re.=li. 4,0 mm; in der anschließenden komatösen Phase verengert sich nur die li. Pupille auf 2,5 mm; in der deliriösen Phase erweitert sie sich spontan auf 3,0 mm, auf Schmerzreize sogar bis auf 4,0 mm, die re. Pupille bleibt auf 4,0 mm stehen.

Fall 4. Herr R., ein 27 Jahre alter Kranker, leidet an unklaren (daneben aber auch an echt epileptischen) Anfällen, die mit Wahnideen einhergehen. Von der Univ.-Augenklinik Göttingen ist bei ihm eine linksseitige reflektorische Pupillenstarre (queroval entrundete Pupille von 3,5 : 3,0 mm) festgestellt worden. Auf Homatropin reagiert die re. Pupille entsprechend Kurve I, die li. Pupille entsprechend Kurve III der Abb. 3. Am 2. 3. 1954 war wegen eines Erregungszustandes EK Behandlung erforderlich. Die dabei mit dem HAABSchen Pupillometer gemessenen Veränderungen des Pupillendurchmessers sind in Abb. 1 graphisch dargestellt.

III. Diagnostische und pathophysiologische Erörterungen.

Die eben mitgeteilten Beobachtungsergebnisse führen zu zwei ganz konkreten Fragen:

1. Welche Hinweise ergeben sich aus der Beobachtung normaler Pupillen während des EK für die Differentialdiagnose hirnorganischer Krampfanfälle?

2. Worauf beruht das unterschiedliche Verhalten der normalen und der A-R-Pupillen während des EK und was läßt sich hieraus für die Theorie der reflektorischen Pupillenstarre entnehmen?

Pupillenerweiterung erfolgt bei erschlaffendem Sphincter tonus durch Tonuszunahme des Dilatatormuskels, wobei möglicherweise die Eigenelastizität des Irisstromas unterstützend mitwirkt. Pupillenverengerung ist umgekehrt die Folge einer Tonussteigerung im Sphinctermuskel, wobei es in der Regel zu einer reflektorischen Tonusabnahme im Dilatator kommen dürfte. Der M. sphincter pupillae steht unter dem Einfluß parasympathischer, der M. dilatator pupillae unter dem Einfluß sympathischer Nervenbahnen. Abb. 2 stellt einen schematischen Ausschnitt der wichtigsten peripheren und zentralen Bahnen für Pupillenverengung und -erweiterung dar, soweit sie für das Verständnis der Lichtverengerungs- und Schmerzerweiterungsreaktion der Pupillen von Wichtigkeit sind; die (anatomisch noch nicht nachgewiesene) Hemmungsbahn zum Pupillenverengerungszentrum O. K. ist weggelassen.

1. Differentialdiagnostische Bedeutung des Pupillenverhaltens im organischen Krampfanfall.

Es gibt verschiedene Arten von „Anfällen“ mit Bewußtseinsverlust und tonisch-klonischen Erhöhungen des Muskeltonus; Bewußtlosigkeit und Muskelkrämpfe können sogar bis zu einem gewissen Grade vorgetauscht werden. Wem das gelingt, dem ist auch das Vortäuschen und willkürliche Herbeiführen einiger typischer Symptome der Nachkrampfphasen zuzutrauen: Asphyxie und Atemstillstand mit anschließender stertoröser Atmung in der komatösen Nachkrampfphase, „pseudo-affektive“ Bewegungen und BABINSKISCHES Zeichen in der deliriosen Phase und „Schlaf“ in der somnolenten Phase. Der Kenner wird in solchen Fällen allerdings mindestens Verdacht schöpfen, wenn auch nur selten in der Lage sein, den ganzen Anfallsablauf von Anfang bis Ende mitzubeobachten.

Die typischen Pupillenveränderungen und -reaktionen eines EK und damit auch eines hirnorganischen Krampfanfalles sind willkürlich nicht hervorzurufen, allerdings auch nicht alle nur für den epileptischen Anfall charakteristisch. Normal reagierende Pupillen erweitern sich meist auch im psychogenen Anfall und bei synkopalen und vasomotorischen Ohnmachtszuständen und reagieren nicht auf Lichteinfall. Es handelt sich dabei um das Symptom einer Sympathicustomisierung infolge einer affektiven Entladung oder eines zentralen Steuerungsversuches zur Überwindung der Bewußtseinsstörung.

Beim hirnorganischen Krampfanfall kommt es demgegenüber zu einer Erregungsableitung und -entladung auf fast allen (oder unvergleichlich

vielen) zentralen und peripheren Nervenbahnen, die mit einem Zusammenbruch zahlreicher Hemmungs- und Bremseinrichtungen im Gehirn (JUNG u. TÖNNIES 1950) einhergeht. Folge davon ist u. a. die Pupillenerweiterung. Nach Krampfende ist das Gehirn oberhalb der Mittelhirn-Zwischenhirngrenze erschöpft und praktisch funktionsunfähig (GOTTSCHICK 1949), was sich hirnelektrisch in der fehlenden Wellenproduktion (JUNG 1950, MEYER-MICKELEIT 1950) kundtut. Derartig weitgehende reversible Ausschaltungen der Hirnzentren findet man sonst nur noch bei tiefsten Narkosen, vielleicht noch bei tiefen Komata, nicht aber bei anderen Arten von „Anfällen“. Mittelhirn und Oblongata sind in dieser Phase von corticalen und subcorticalen Erregungszuflüssen abgeschnitten, was sich an der Pupille in einem Überwiegen des Oculomotoriustonus und einer Miose auswirkt. Bei anderen Arten von Anfällen fehlt diese auf eine Mydriasis prompt folgende Miose.

Die allmähliche Funktionswiederkehr der subcorticalen und corticalen Zentren macht sich an der Pupille durch spontane Mydriasis, schubartige Pupillenerweiterungen und -verengerungen und leichte Auslösbarkeit des Ciliospinalreflexes bemerkbar. So leicht auslösbar wie im epileptischen Nachkrampf ist dieser Reflex nur bei schwersten generalisierten Rindenfunktionsstörungen mit Bewußtlosigkeit. Die „pseudoaffektiven Bewegungen“ in der deliriösen Nachkrampfphase ähneln den Bewegungsstürmen bei psychogenen und anderen nichtepileptischen Anfällen; hier sind aber die Pupillen konstant erweitert, verengern und erweitern sich nicht ruckartig und erheblich in ihrem Durchmesser und reagieren vor allem nicht prompt auf Schmerzreize (weil der Schmerzreiz den schon erhöhten Sympathicustonus kaum weiter steigern kann).

Aus der Beobachtung normaler Pupillen während des EK und seiner pathophysiologischen Deutung ergibt sich also, daß für die Differentialdiagnose eines hirnorganischen Krampfanfalles weder die Pupillenerweiterung während krampfähnlicher Bewegungen noch die fehlende Lichtreaktion, die sowieso schwer festzustellen ist (WEYGANDT 1936), kennzeichnend ist, sondern (außer der Gesamtsymptomatik) nur die auf die Krampfmydriasis folgende erhebliche Miose in der komatösen, die spontan wechselnde Mydriasis und Miose in der deliriösen und der leicht auslösbare Ciliospinalreflex in der deliriösen und somnolenten Nachkrampfphase.

2. Pathophysiologie der A-R-Pupille.

Da reflektorisch starre Pupillen fast ausschließlich bei metaluischen Krankheitszuständen vorkommen, die mit Bestimmtheit zu einer Schädigung des ZNS führen, und außerdem bei A-R-Pupillen die Lichtverengerung zusammen mit der Schmerzerweiterungsreaktion aufgehoben ist, hat man geglaubt, die A-R-Pupille aus einem einzigen

Störungsherd erklären zu können, wenn er an einer Stelle des ZNS liegt, durch die Bahnen beider Reflexbögen hindurchziehen. Das ist nun wahrscheinlich an der in Abb. 2 durch Pfeil 1 angedeuteten Stelle der Fall, und nach der Theorie von MERRITT u. MOORE (1933) würde die reflektorische Pupillenstarre auf einer Unterbrechung des 2. afferenten pupillomotorischen Neurons zum Oculomotoriuskern und des 1. (aus dem Hypothalamus stammenden) efferenten sympathischen Neurons beruhen.

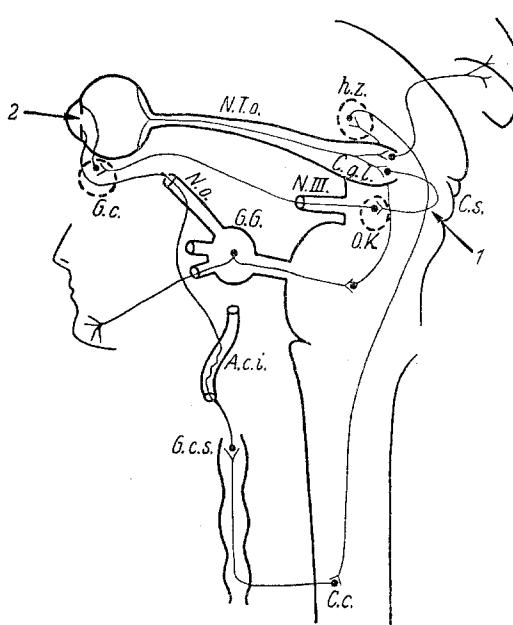


Abb. 2. Schema der Bahnen für den Licht- und Schmerzreflex der Pupille (aus GOTTSCHICK 1952). *A.c.i.* Art. carotis int.; *C.c.* Centrum ciliospinale; *C. g.l.* Corpus geniculatum lat.; *C.s.* Colliculus sup.; *F.c.* Fissura calcarina; *G.c.* Ganglion ciliare; *G.c.s.* Ganglion cervic. sup.; *G.G.* Ganglion Gasseri; *h.Z.* hypothalamisches Zentrum für Pupillenerweiterung; *N.o.* Nerv. ophthalmicus trigem.; *N.T.o.* Nervus und Tract. opticus; *N.III* Nerv. oculomot.; *O.K.* Oculomotoriuskern; Pfeil 1: Störungsstelle nach MERRITT u. MOORE (1933); Pfeil 2: Störungsstelle nach Poos (1950) für A-R-Pupillen.

Demgegenüber hat Poos (1950) hervorgehoben, daß eine Läsion zentraler Neurone bei Fällen mit A-R-Pupillen niemals überzeugend nachgewiesen wurde und pupillenverengende wie -erweiternde Fasern noch an einer anderen Stelle eng beieinander liegen, nämlich in der Iris; Poos möchte daher die reflektorische Pupillenstarre aus einer Schädigung der Iris selbst (Pfeil 2 der Abb. 2) erklären. Beide Theorien können in der Tat mehrere Umstände zu ihren Gunsten anführen. Eine genaue Abwägung aller für A-R-Pupillen charakteristischen Symptome einschließlich ihres Verhaltens während des EK ergibt aber, daß keine dieser Theorien voll befriedigt, wie die folgende Aufstellung zeigt.

a) *Die vereinfachte Iriszeichnung* bei Kranken mit A-R-Pupillen ist ein Symptom, das auch dem Nicht-Ophthalmologen kaum entgehen kann. BEHR (1924) macht dafür die Miöse verantwortlich: infolge chronischer Dehnung des Irisgewebes werden die geschlängelten Stromafasern geglättet. Bei Poos ist die vereinfachte Iriszeichnung Ausgangspunkt aller Überlegungen; mangelhafte Vascularisierung der Iris führt zu einem Untergang von Parenchymzellen (S. 522), zu einer in der Peripherie beginnenden und von hier „allmählich aufsteigenden“ Degeneration der Nervenendigungen und postganglionären Fasern (S. 532), damit zu einer Insuffizienz der Irismuskeln (S. 525), also im ausgereiften Stadium zu einer Atrophie der Nerv-

Muskel-Endverbindungen (S. 526), wobei die Muskeln selber annähernd intakt gelassen werden (S. 524). Wenn Poos gegen alle zentralnervösen Theorien den Vorwurf erhebt, daß Nervendegenerationen bei A-R-Pupillen im ZNS niemals überzeugend nachgewiesen wurden, so wundert man sich, weshalb er den anatomischen Beweis für seine Theorie (der zugegebenermaßen schwer zu erbringen sein wird) selbst unterläßt. Wenn aber die von Poos angeschuldigten hämodynamischen Verhältnisse in der Iris tatsächlich für die Entstehung der A-R-Pupille verantwortlich zu machen wären, müßten von der Atrophie in erster Linie die *Irismuskeln* betroffen sein, und zwar die in Nähe des Pupillensaumes gelegenen Fasern des Sphincter eher und stärker als die des Dilatator. Beides ist nach Poos (siehe obige Zitate) nicht der Fall. Es wird sich aber im folgenden zeigen, daß man zur Erklärung der A-R-Pupille eine Dilatatorschwäche entweder infolge Denervierung der sympathischen Nervenendigungen oder infolge Atrophie der Muskelfasern annehmen muß, andererseits aber auch eine Intaktheit des Sphinctermuskels. Falls die hämodynamischen Verhältnisse in der Iris bei metaliuischen Erkrankungen die Parenchymzellen tatsächlich in der von Poos behaupteten Weise schädigen, dürften sie das auch am ehesten bei den Dilatatorfasern tun, die als flaches Band knapp oberhalb der hinteren Pigmentschicht liegen.

b) Die fehlende Pupillenerweiterung nach Cocaineinträufelung bei A-R-Pupillen ist mit der Theorie von MERRITT u. MOORE und der Annahme einer Schädigung präganglionär sympathischer Neurone gar nicht, mit der Theorie von Poos aber sehr gut in Einklang zu bringen. Normale Pupillen erweitern sich nach Cocaineinträufelung prompt, sogar nach Hemisektion des Halsmarkes und verlängerten Markes (BING u. FRANCESCHETTI 1931) und nach Vorderseitenstrangdurchschneidung (Durchtrennung des 1. sympathischen Neurons, FOERSTER u. GAGEL 1932, GAGEL 1953), was auf einer Cocainreizung der sympathisch-dilatatorischen Fasern in der Iris beruht. Wenn A-R-Pupillen nach Cocaineinträufelung miotisch bleiben, so vermag das Cocain entweder die nach Poos degenerierten Nervenendigungen nicht mehr zu reizen, oder der Reiz kann sich an den atrophierten Dilatatorfasern nicht mehr auswirken.

c) Die verzögerte und unvollkommene Atropinwirkung bei A-R-Pupillen (vgl. Abb. 3) wird von MERRITT u. MOORE aus der Unterbrechung des 1. efferenten Sympathicusneurons erklärt: dem Dilatatormuskel können nicht genügend Erweiterungsimpulse zugeführt werden, um den atropingelähmten Sphincter zu überwinden. Nach FOERSTER u. GAGEL (1932) erweitert aber Atropin die normale

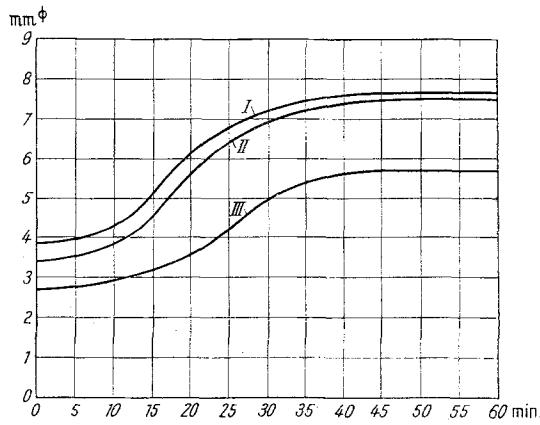


Abb. 3. Das Verhalten der normalen Pupille (Kurve I, Durchschnittswerte von 14 Pupillen bei 8 Personen), der träge reagierenden (Kurve II, Durchschnittswerte von 8 Pupillen bei 4 Personen) und der typischen A-R-Pupille (Kurve III, Durchschnittswerte von 5 Pupillen bei 3 Personen) auf Homatropin. Abszisse: Zeit in Minuten nach Einträufelung von einem Tropfen einer 1% Homatropinlösung in jeden Augenwinkel; Ordinate: Pupillendurchmesser in Millimeter, gemessen mit dem HAABSchen Pupillometer.

Pupille nach Unterbrechung des zentralen wie des prä- und postganglionären sympathischen Neurons gleich gut. Falls diese Beobachtung den Tatsachen entspricht, kann die mangelhafte Atropinwirkung bei A-R-Pupillen nicht auf einer Läsion der sympathischen Nervenbahnen an Stelle 1 oder auf einer Degeneration der sympathischen Nervenendigungen in der Iris (Stelle 2 der Abb. 2) beruhen, sondern höchstens auf einer Schwäche des Dilatatormuskels. Da aber nach FOERSTER u. Mitarb. (1936) Atropin nach Exstirpation des Ciliarganglions wirkungslos bleibt, könnte die mangelhafte Atropinwirkung bei A-R-Pupillen eine Folge der von Poos angenommenen Degeneration der parasympathischen Nervenendigungen in der Iris sein. Allein auch diese Erklärung ist unbefriedigend, denn es mutet unwahrscheinlich an, daß die angeblich sphincter gelähmte A-R-Pupille erst durch zusätzliche Atropinlähmung doch so deutlich (wenn auch verzögert und unvollkommen) erweitert werden soll, wie es Kurve III der Abb. 3 zeigt. Bei einer zusätzlichen Lähmung der bereits insuffizienten Sphincterfasern durch Atropin müßten A-R-Pupillen nach Abklingen der Atropinwirkung auch erheblich später ihren Ausgangsdurchmesser erreichen als normale Pupillen, was nicht der Fall zu sein scheint (eigene Beobachtungen). Die Atropinwirkung bei A-R-Pupillen läßt sich mit der Annahme am besten erklären, daß dieses Mydriaticum an einem intakten und gut (wenn nicht sogar übermäßig) tonisierten Sphinctermuskel angreift und der Erweiterungsgrad von den noch verbliebenen Sympathicuszuflüssen und vielleicht auch der Eigenelastizität des Irisstromas abhängt.

d) Die Unwirksamkeit von eingetrüffeltem Adrenalin bei A-R-Pupillen scheint zunächst zugunsten der Theorie von MERRITT u. MOORE zu sprechen, da eine Adrenalinmydriasis nur nach Schädigung des sympathischen Endneurons zu beobachten ist (MELTZER u. MELTZER-AUER 1904, CORDS 1911, FOERSTER u. Mitarb. 1932, 1936). Sie beruht auf der Adrenalin-Überempfindlichkeit entnervter sympathisch innervierter Muskelorgane, die aber nur bei völliger, chirurgischer Entnervierung und nicht bei allmählich entstehender (wie bei A-R-Pupillen) auftritt, die zu einer chronischen und schlaffen Lähmung der glatten Muskelfasern führt (WHITE u. SMITHWICK 1945). Das gilt gerade auch für den Dilatatormuskel der Pupille (FOERSTER u. Mitarb. 1936), so daß die fehlende Adrenalinmydriasis der A-R-Pupille auch der Poosschen Theorie nicht widerspricht. Unter resorptionsfördernden und „sympathicotischen“ Umständen erweitert übrigens Adrenalin die normale Pupille (CORDS 1911, BING u. FRANCESCHETTI 1931). Sieht man in der hyperämischen Sklera während der Krampfphase eines EK einen „resorptionsfördernden Umstand“ und in der deliriosen Nachkrampfphase eine „generalisierte Sympathicustonisierung“, so scheint Ähnliches auch für die A-R-Pupille zu gelten: die Pupillen bei unserem Fall I waren durch den EK allein nie zu erweitern, am 15. 5. 1950 wurde aber die vorher suprarenin-gereizte li. Pupille in der somnolenten Nachkrampfphase übermittelweit angetroffen. Falls es sich dabei nicht um einen Zufallsbefund handelt, wird man zu überlegen haben, ob das rasch resorbierte Suprarenin nach der Theorie von Poos ohne Mitwirkung der degenerierten Sympathicusendigungen einen intakten Dilatatormuskel oder (in Abwandlung der Poosschen Theorie) bei ungeschädigten sympathischen Nervenendigungen einen ernährungsgestörten Dilatatormuskel beeinflußt hat. Die zweite Alternative erscheint mir eher zutreffend, wie überhaupt die Veränderungen des Pupillendurchmessers anläßlich des EK vom 15. 5. 1950 bei Fall I mit der Annahme am besten in Einklang zu bringen ist, daß bei A-R-Pupillen der peripher Sphinctermechanismus ungeschädigt und am Dilatatorapparat der Irismuskel selbst geschädigt ist.

e) Die hochgradige Miosis im Endstadium der A-R-Pupille ist für diese Art der Pupillenstörung charakteristisch. Es ist unnötig, dafür eine Reizung des Oculomotoriuskernes verantwortlich zu machen („Reizmiosis“), schon die Unterbrechung

aller sympathischer Erregungszufuhren zur Iris erzeugt eine Miose, wie beispielsweise beim HORNERSchen Syndrom. Eine A-R-Pupillen-Miose wäre auch bei einer Schädigung des 1. sympathischen Neurons entsprechend der Theorie von MERRITT u. MOORE zu erwarten, und zwar um so mehr, als hier möglicherweise gleichzeitig reziprok hemmende Impulse zu Oculomotoriuskern in Wegfall kämen, und nach der Theorie von Poos wäre die Miose bei A-R-Pupillen aus der Dilatatorschwäche zu erklären. Wenn aber Poos bei A-R-Pupillen auch eine Sphincterschwäche annimmt — wodurch soll dann die Miose hervorgerufen werden? Dieselbe Frage stellt sich ein, wenn man die Entwicklung der A-R-Pupille auf Grund der hämodynamischen Ansichten von Poos verfolgt. Danach würde der Sphinctermuskel bereits im Frühstadium geschädigt sein, und als Folge müßte sich eine Mydriasis einstellen, die noch niemand als Frühsymptom einer A-R-Pupille beschrieben hat. Gesellt sich dann die Dilatatorschwäche hinzu, könnte der bereits erheblich geschädigte Sphincter doch kaum die hochgradige Miose des Endstadiums herbeiführen. Die Poos'sche Theorie versagt also bei der Erklärung der A-R-Pupillenmiose vollkommen.

f) Die Lichtstarre bei A-R-Pupillen ergibt sich aus der Theorie von MERRITT u. MOORE durch die Unterbrechung des 2. afferenten Lichtreflexneurons; es können keine Lichtverengerungsimpulse zum Oculomotoriuskern gelangen. Auch mit der Poos'schen Annahme einer Sphincterschwäche infolge Degeneration der parasympathischen Nervendigungen in der Iris wäre zwar die fehlende Lichtreaktion bei A-R-Pupillen zu erklären, gegen diese Annahme sprechen aber die bisher vorgebrachten Einwände.

g) Der fehlende Schmerzreflex (Ciliospinalreflex) bei A-R-Pupillen beruht nach der Theorie von MERRITT u. MOORE auf der Unterbrechung des zentralen (1. sympathischen) Neurons des entsprechenden Reflexbogens. Dagegen ist einzuwenden, daß durch eine Läsion an Stelle 1 der Abb. 2 kaum nur pupillomotorische und keine anderen sympathischen Neurone aus dem Hypothalamus geschädigt sein können, während bei Kranken mit A-R-Pupillen nur die sympathischen Pupillenreaktionen, nicht aber auch die übrigen Sympathicusfunktionen hochgradig versagen; auch während des EK bemerkt man an derartigen Kranken nur die mangelhaften bis fehlenden sympathicomimetischen Pupillenveränderungen, alle übrigen Zeichen einer Sympathicustomisierung, die mit den Muskelkrämpfen und der delirösen Phase vergesellschaftet sind, fehlen jedoch keineswegs. Räumlich getrennt von anderen sympathischen Bahnen sind die pupillodilatatorischen mit Sicherheit nur in der Iris. Der fehlende Ciliospinalreflex bei A-R-Pupillen ist also mit der Poos'schen Annahme einer Dilatatorschwäche infolge Nerv-Muskel-Enddegeneration bzw. (in modifizierter Form) einer Dilatatoratrophie besser erklärt. Auch die Beobachtung von FOERSTER u. GAGEL (1932, GAGEL 1953), daß nach Vorderseitenstrangdurchschneidung oberhalb des Centrum ciliospinale beim Menschen der Pupillen-Schmerzreflex besonders leicht auszulösen ist, würde eher für die Theorie von Poos und gegen die Theorie von MERRITT u. MOORE sprechen. Dem stehen aber experimentelle Befunde von HARRIS, HODES u. MAGOUN (1944) an Katzen entgegen, wonach bei Vorderseitenstrangdurchschneidung der Cilio-spinalreflex caudal von der Verletzungsstelle nicht mehr auszulösen ist. Man kann sich in der Tat nur schwer vorstellen, wie dieser Reflex nach Unterbrechung des afferenten und zentralen Neurons (die beide im Vorderseitenstrang des Halsmarkes liegen) nicht nur vorhanden, sondern sogar besonders leicht auslösbar sein soll.

h) Die ungestörte und oft sogar gesteigerte Naheinstellungsreaktion bei A-R-Pupillen ergibt sich aus der Theorie von MERRITT u. MOORE durch die Annahme einer Unversehrtheit des Oculomotoriuskernes: beim Nahblick fließen ihm vermehrt Erregungen zu, was sich in einer Verstärkung der Miose auswirkt. Nach

Poos ist aber auch bei normalen Pupillen für die Naheinstellungsmiose kein Erregungszufluß über die Sphincterfasern erforderlich, diese beruht vielmehr auf einer mit der Linsenakkommodation einhergehenden Verschmälerung der Ciliar-muskelbasis (Entspannungsmiose). Die Beobachtung von FOERSTER u. Mitarb. (1936), daß nach Exstirpation des Ciliarganglions die Nahblickreaktion ungestört ist, kann als Stütze der Poosschen Erklärung dieser Pupillenreaktion angesehen werden.

i) Die ungestörte Lidschlußreaktion bei A-R-Pupillen ist mit der Theorie von MERRITT u. MOORE gut zu vereinbaren, wenn man mit BEHR (1924) eine Verbindung zwischen Facialiskern und Oculomotoriuskern annimmt, so daß bei kräftiger Facialisinnervation der Oculomotoriuskern vermehrt Impulse abbekommt. Von Poos wird die ungestörte Lidschlußreaktion bei A-R-Pupillen zwar erwähnt, pathophysiologisch jedoch aus seiner Theorie nicht begründet. Lage entsprechend seinen Annahmen bei A-R-Pupillen eine Sphincterinsuffizienz vor, und wären für die Lidschlußreaktion Erregungszuflüsse aus dem Oculomotoriuskern erforderlich, so müßte diese Reaktion aufgehoben sein.

Die obige Zusammenstellung zeigt, daß die Theorie von MERRITT u. MOORE wie auch die Theorie von Poos nur etwa in ihren einander entgegengesetzten Hälften mit den bekannten Erfahrungstatsachen in Einklang stehen. Alle oben angeführten Reaktionen und Verhaltensweisen der A-R-Pupille einschließlich denen, die sich aus ihrer Beobachtung während des EK-Ablaufes ergeben, zwingen zu der Annahme, daß der Lichtreflexbogen oberhalb des Oculomotoriuskerns (etwa im 2. afferenten Neuron) unterbrochen und beim Schmerzreflexbogen die Erregungsübertragung in der Iris selber infolge Degeneration der sympathischen Nerv-Muskel-Endigungen oder infolge Atrophie des Dilatatormuskels aufgehoben ist. Damit wird das bisherige Prinzip, für die Symptome der A-R-Pupille eine einzige Störungsstelle verantwortlich zu machen, verlassen. Gerade dieser unbefriedigende Umstand macht es erforderlich, über A-R-Pupillen neues Tatsachenmaterial zu beschaffen. Dazu eignet sich besonders die Beobachtung von A-R-Pupillen während des EK-Ablaufes, und zwar vor allem nach vorheriger Einträufelung von verschiedenen Mydriatica, nachdem die geringe Wirksamkeit des EK auf A-R-Pupillen im Endstadium ihrer Entwicklung bereits durch die hier mitgeteilten Beobachtungsergebnisse als gesichert angesehen werden kann.

Zusammenfassung.

1. Unsere derzeitigen Kenntnisse des Pupillenverhaltens während hirnorganischer Krampfanfälle sind ungenügend und reichen zu einer Differentialdiagnose nicht aus. Elektrokrämpfe (EK) sind pathophysiologisch spontanen epileptischen Anfällen gleichzusetzen. Die gesetzmäßig auftretenden Veränderungen der Pupillenweite und die auslösbareren Pupillenreaktionen während des EK-Ablaufes werden beschrieben.

2. Die ARGYLL-ROBERTSON (A-R)-Pupille zeigt demgegenüber während des EK-Ablaufes nur ganz träge und geringe, kaum meßbare

Schwankungen ihres Durchmessers, falls ihre Ausprägung so hochgradig ist, daß bei deutlicher Miose keine Lichtreaktion auftritt.

3. Die Erörterung der Pathophysiologie normaler Pupillen während des EK-Ablaufes lehrt, daß für einen epileptischen Anfall nicht die Mydriasis im Krampf stadium oder der aufgehobene Lichtreflex von diagnostischer Wichtigkeit ist, sondern die spontane Miose bald nach Aufhören der klonischen Zuckungen, die spontane Erweiterung und Wiederverengerung in der deliriosen Nachkrampfphase und die leichte Auslösbarkeit des Ciliospinalreflexes in dieser und der somnolenten Nachkrampfphase.

4. Das Verhalten der A-R-Pupillen während des EK-Ablaufes wie auch alle bekannten Erfahrungstatsachen über A-R-Pupillen sind mit den Theorien von MERRITT u. MOORE und Poos nur zum Teil vereinbar. Widerspruchslos ist die bisher bekannte Symptomatik der A-R-Pupillen nur aus einer Unterbrechung des Lichtreflexbogens oberhalb des Oculomotoriuskernes und einer Schwäche des Dilatatormuskels zu erklären, was die Annahme zweier Schädigungsorte erfordert. Dieser unbefriedigende Umstand läßt weitere Beobachtungen von A-R-Pupillen unter bisher nicht beachteten, aber bekannten Umständen, etwa während des EK-Ablaufes, erwünscht erscheinen.

Literatur.

- BEHR, C.: Die Lehre von den Pupillenbewegungen. Berlin 1924. — BING, R.: Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Zürich 1937. — BING, R., u. A. FRANCESCHETTI: Die Pupille. In: Kurzes Handb. d. Pphthalmolog. VII, S. 80—155, Berlin 1931. — BUCHBINDER: Pupillenreaktionen im epileptischen Krampfanfall. Med. Klin. 1910, 819—823. — BUMKE, O.: Pupillenstörungen bei Geistes- und Nervenkranken, 2. Aufl. Jena 1911. — Lehrbuch der Geisteskrankheiten. Heidelberg-Göttingen-Berlin 1948. — CORDS, R.: Die Adrenalinmydriasis und ihre diagnostische Bedeutung. Wiesbaden 1911. — ERB, W.: Über spinale Myosis und reflektorische Pupillenstarre. Universitätsprogr. Leipzig 1886. — EWALD, G.: Lehrbuch der Neurologie und Psychiatrie, 2. Aufl. Berlin-München 1948. — FOERSTER, O., u. O. GAGEL: Die Vorderseitenstrangdurchtrennung beim Menschen. Z. Neur. 138, 1—92 (1932). — FOERSTER, O., O. GAGEL u. W. MAHONEY: Über die Anatomie, Physiologie und Pathologie der Pupilleninnervation. 48. Kongressverh. dtsch. Ges. inn. Med. 1936, 386—398. — FUCHS, A.: Die Messung der Pupillengröße und Zeitbestimmung der Lichtreaktion der Pupille bei einzelnen Psychosen und Krankheiten; Jb. Psychiatr. 24, 326 (1903). — GAGEL, O.: Vegetatives System. In: Handb. inn. Med., V/I, 453—703 Berlin 1953. — GOTTSCHICK, J.: Verhaltens- und Reaktionsweisen im Elektrokrampf; Arch. f. Psychiat. u. Z. Neur. 182, 607—632 (1949). — Die Leistungen des Nervensystems; Jena 1952. — GRINKER, R. R.: Neurology; Springfield/Ill. 1945. — GRUHLE, H. W.: Epileptische Reaktionen und epileptische Krankheiten; In: BUMKES Handb. d. Geisteskrankh., 8, 669—728, Berlin 1930. — HARRIS, A. J., R. HODES and H. W. MAGOUN: The afferent path of the pupillodilator reflex in the cat; J. Neurophysiol. 7, 231 (1944). — JAENSCH, P. A.: Pupille; in: BUMKE-FOERSTERS Hanbd. d. Neurol., 4, 267—339 Berlin 1936. — JUNG, R.: Hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokrampf. Arch. f. Psychiat. u. Z. Neur. 183, 206—244 (1950). — JUNG, R. u. J. F. TÖNNIES: Hirn-

elektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen; Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 185, 701—735 (1950). — MELTZER, S. J., u. C. MELTZER-AUER: Über die Einwirkung von subcutanen Einspritzungen und Einträufelungen in den Bindegahutsack von Adrenalin auf die Pupillen von Kaninchen, deren oberes Halsganglion entfernt ist; Zbl. Physiol. 17, 651 (1904). — MERRITT, H. H. and M. MOORE: The ARGYLL ROBERTSON pupill; Arch. of Neur. 30, 357—373 (1933). — MEYER-MICKELEIT, R. W.: Das Elektrencephalogramm beim Elektrokrampf des Menschen; Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 183, 12—33 (1950). — Poos, F.: Das System der Pupillenstarre in seinen kausalgenetischen Zusammenhängen, I; Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 183, 493—533 (1950). — ROBERTSON, A.: Four cases of spinal miosis, with remarks on the action of light on the pupil; Edinburgh med. J. 15, 487 (1869). — ROEDER, F.: Erkrankungen des Nervensystems; Göttingen 1950. — SCHALTENBRAND, G.: Neurologie; Stuttgart 1951. — SELBACH, H.: Die cerebralen Anfallsleiden; in: Handb. inn. Med., Berlin 1953, V/III, 1082 bis 1227. — SOMMER: Zur Pathologie der Pupille; Wschr. Therap. Hyg. d. Auges 1909 (zit. n. BEHR 1934). — WEILER, K.: Untersuchungen der Pupille und der Irisbewegungen beim Menschen; Z. Neur. 2, 101—274 (1910). — WEYGANDT, W.: Lehrbuch der Nerven- und Geisteskrankheiten; Halle a. S. 1935. — WHITE, J. C., and R. H. SMITHWICK: The autonomic nervous system, N. Y. 1945. — WILSON, S. A. K.: The Epilepsies; in: BUMKE-FOERSTERS Handb. d. Neurol., 17, 1—87 Berlin 1935. — Neurology; Baltimore 1945.

Reg.-Med.-Rat. Dr. J. GOTTSCHICK,
Neurolog. Abt. d. Versorgungskrankenhauses Bad Pyrmont.