

(Aus dem Institut für Pathologische Anatomie und Pathohistologie
der Kgl. Ung. Nikolaus von Horthy-Universität in Szeged [Ungarn].)

Tuberöse Sklerose und innere Sekretion.

Von

Dr. Joseph v. Baló.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. November 1943.)

Einleitung.

Die mit zerstreuter Sklerose der Hirnwindungen einhergehende und hauptsächlich im Kindesalter vorkommende Krankheit wurde im Jahre 1880 von *Bourneville* mit dem Namen tuberöse Sklerose bezeichnet. Nach seinen Angaben soll sich diese Krankheit klinisch im allgemeinen im Bilde des Schwachsinns und der Epilepsie offenbaren. Es konnte bereits *Bourneville* feststellen, daß im Gesicht solcher Kranken oft Adenome der Talgdrüsen vorkommen, die zuerst von *Pringle* einem eingehenden Studium unterworfen und später nach diesem Forscher benannt wurden. Die Benennung von *Bourneville* bezieht sich nur auf die knotige Verhärtung der Hirnwindungen, das klinische Syndrom des Schwachsinns, der Epilepsie und des Adenoma sebaceum bezeichnete *Sherlock* als *Epiloia*. Weitere Beobachtungen haben gezeigt, daß bei dieser Krankheit auch Veränderungen anderer Art vorkommen zu pflegen. Mit dem Hartwerden der Gyri können gleichzeitig in die Hirnkammer vorgewölbte Gliome vorkommen, die gewöhnlich als Spongioblastome beschrieben werden. Kombinationen der tuberösen Sklerose mit Gliomen wurden von *Kaufmann*, *Schuster*, *Meduna*, *Creutzfeldt*, *Globus*, *Strauss* und *Selinsky*, *van Bogaert*, *Cook* und *Meyer* veröffentlicht. Weitere begleitende Veränderungen können Rhabdomyome des Herzens sein. *Recklinghausen* fand 1863 im Gehirn eines Neugeborenen sklerotische Hirnwindungen und Rhabdomyome im Herzen. Es hat im Jahre 1901 *Ponfick* als erster auf das gemeinschaftliche Vorkommen der Rhabdomyome des Herzens mit tuberöser Sklerose aufmerksam gemacht. *Farber* hat 1931 neben seinem eigenen Falle 48 Fälle aus dem Schrifttum gesammelt, in welchen im Herzen ein oder mehrere Rhabdomyomherde gefunden wurden. Bei etwa der Hälfte der Fälle lag auch tuberöse Sklerose vor. Daß Rhabdomyome des Herzens scheinbar auch alleinstehend vorkommen, soll sich nach *Steinbiss* dadurch erklären, daß in mehreren Fällen, in welchen Rhabdomyome im Herzen gefunden wurden, das Gehirn nicht seziert oder histologisch nicht untersucht wurde. Nach *Steinbiss* sollen die Rhabdomyome des Herzens beinahe immer mit

tuberöser Sklerose zusammen vorkommen, so daß Rhabdomyome ohne Sclerosis tuberosa nur ganz ausnahmsweise beobachtet werden. Seltener werden auch andere Veränderungen am Herzen angetroffen. So haben *Norman* und *Taylor* in einem Falle von Sclerosis tuberosa ein angeborenes Divertikel der linken Herzklammer beschrieben. Bei Sclerosis tuberosa kommen gewöhnlich auch Nierengeschwülste vor. Solche wurden bereits auch von *Bourneville* beobachtet. 1911 hat *W. Fischer* zum Teil auf Grund eigener Beobachtungen, zum Teil auf Grund literarischer Angaben festgestellt, daß die Nierengeschwülste meistens Mischgeschwülste, Fibromyolipome, Angiofibrome, Liposarkome, Adenosarkome, Cysten oder ausnahmsweise Hypernephrome sein können. Weniger beständige Veränderungen sind die von *Koenen* beschriebenen, an der Basis der Finger- und Zehennägel vorkommenden subungualen Fibrome, ferner die am Zahnfleisch beobachteten Fibrome und die am Halse vorkommenden gestielten Fibrome.

Van der Hoeve konnte nachweisen, daß in Fällen von tuberöser Sklerose im Augenspiegelbild erkennbare Tumoren, Phakome auf der Netzhaut vorkommen können. Er hält die am Augenhintergrund beobachteten Erscheinungen mit den an anderen Orten gefundenen Veränderungen für gleichwertig und bezeichnet die ganze Erkrankung als „Phakomatose“. In seiner ersten Arbeit berichtet er über kleinere-größere Tumoren der Retina. Später konnte er in familiären Fällen von tuberöser Sklerose Netzhauttumoren beobachten. *Van der Hoeve* untersuchte diese Geschwülste auch histologisch und stellte fest, daß sie gliosen Geschwülsten entsprechen. Ähnliche Netzhautgeschwülste haben auch *Schob*, *v. Herrenschwand*, *Creutzfeldt*, *Bau-Prussak*, *Bloch* und *Grove* beschrieben.

Der Zusammenhang von Neurofibromatose und tuberöser Sklerose wurde mehrererseits betont. *Orzechowski* und *Nowicki* haben einen Fall beobachtet, bei welchem Erscheinungen der tuberösen Sklerose mit *Recklinghausenscher Krankheit* zusammen vorgekommen sind. Ihrer Auffassung nach sollen die beiden Vorgänge identisch sein. Auch die Beobachtung von *Gamper* spricht in diesem Sinne. Er fand nämlich bei generalisierter Neurofibromatose Neurinome, gliöse ventrikuläre Tumoren und cerebrale Herde. *Urbach* und *Wiedmann* glaubten eine Kombination von *Morbus Pringle* und *Morbus Recklinghausen* bestätigen zu können. Die Untersuchungen von *Kufs*, ferner von *Carol* und *van Heusden* scheinen darauf hinzuweisen, daß das gemeinschaftliche Vorkommen der *Bourneville-Pringleschen Krankheit* mit der *Recklinghausenschen Krankheit* vorläufig nicht sicher bewiesen ist bzw. daß diese beiden Krankheiten voneinander getrennt werden könnten. Eine Identifizierung von Sclerosis tuberosa und *Recklinghausenscher Krankheit* scheint jedenfalls übertrieben, wie auch *Critchley* und *Earl* nachdrücklich betonen.

Knochenveränderungen neben tuberöser Sklerose.

Im folgenden möchten wir einen Fall von tuberöser Sklerose mit auffallenden Veränderungen am Knochensystem beschreiben.

Der 4jährige, von Kecskemét stammende Knabe Franz Cs. wurde am 22. 6. 31 auf die Kinderklinik der Universität in Szeged (Direktor: Prof. *Kramár*) aufgenommen.

Das Kind hatte sich bisher normal entwickelt und aus den anamnestischen Angaben konnten keine Schlüsse von Bedeutung abgeleitet werden. Die Eltern

sagten aus, daß das Kind seit 4 Wochen häufig Krampfanfälle habe. Das Knochen-, Muskel- und Nervensystem des gut entwickelten und gut ernährten Knaben wurde damals für normal gefunden, bei der Untersuchung der inneren Organe, des Urins und des Blutes konnte keine krankhafte Veränderung nachgewiesen werden. In der Klinik wurden mehrere epileptische Anfälle beobachtet. Nach Luminalgaben hörten die Anfälle auf und das Kind verließ die Klinik nach einer Woche.

Am 18. 2. 36 wurde der nun bereits 9 Jahre alte Knabe von seinen Eltern wieder auf die Klinik gebracht. Nach Angabe der Eltern soll der Knabe sich im Jahre 1931 nach dem Verlassen der Klinik eine längere Zeit wohl gefühlt haben. Seit 4 Wochen seien wieder immer häufiger Krampfanfälle aufgetreten. Diese erschienen anfänglich nachts, später auch am Tage und dauerten eine kurze Zeit. Bei ihrem Auftreten bekommt das Kind einen Schwindelanfall, verliert das Bewußtsein jedoch nicht. Die klinische Untersuchung zeigte damals, daß das mittelmäßig entwickelte und etwas fette Kind einen verhältnismäßig großen, etwas eckigen Schädel habe; die Fontanellen waren geschlossen. Am unteren Teil des rechten Oberschenkelknochens, oberhalb des lateralen Condylus des linken Oberschenkelknochens und am Köpfchen der linken Fibula sind haselnuss- bis nußgroße Exostosen aufgefallen. Ähnliche Exostosen wurden auch über dem inneren Knöchel des rechten und über dem äußeren Knöchel des linken Fußes beobachtet (Abb. 1). Kleinere Exostosen wurden auch an beiden Schlüsselbeinen in der Nähe des Sterno-claviculargelenks, an den Rippen in der Nähe des knorpeligen Teiles und in der Gegend beider Proc. styloidei der Ulnae gefunden.

An beiden Unterschenkeln ist die Haut von dichterer Konsistenz, etwas gespannt. Kryptorchismus auf der linken Seite. Mittelmäßige Blutfüllung der Rachenschleimhaut, Tonsillen leicht vergrößert.

Neurologische Untersuchung: Linke Pupille minimal weiter, beide Pupillen leicht unregelmäßig, exzentrisch, sie reagieren in jeder Beziehung gut. Druckpunkte des Trigeminus empfindlich. Die Nn. faciales innervieren gut. Augenbewegungen frei, beim Blicken nach links tritt ein mäßiger Nystagmus auf. Der linke Gaumenbogen steht etwas tiefer, bewegt sich gut. Zungenbewegungen gut ausführbar. Am ganzen Körper lebhafte Reflexe, linker Kniestehnenreflex gesteigert. Reflexogene Zone verbreitert, an der Patella können einige klonusartige Zuckungen ausgelöst werden. Keine pathologischen Reflexe. Bauchdecken- und Cremasterreflexe lebhaft. Rombergsches Zeichen negativ. Gang auch mit geschlossenen Augen gut. Keine Sensibilitätsstörung. Geistige Entwicklung dem Alter entsprechend. Augenuntersuchung: Papillen blaß, nicht vorgewölbt. Augenhintergrund, Gesichtsfelder normal. Mäßige Hypermetropie beider Augen. Lumbalpunktion:

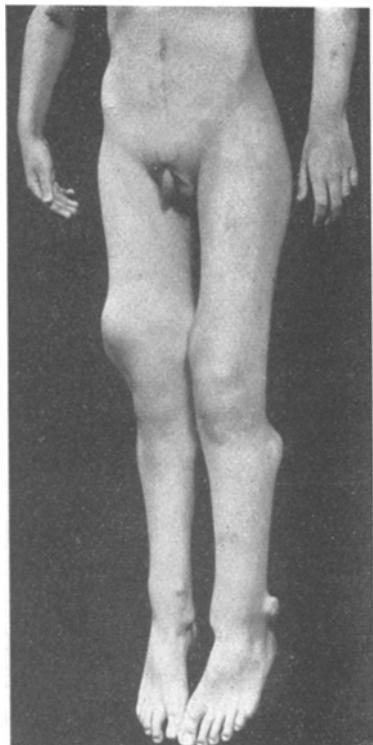


Abb. 1. Exostosen an den unteren Extremitäten.

Der Liquor entleert sich unter erhöhtem Druck, er ist klar, *Pandy*-Reaktion +, Fibrin negativ, Zellzahl 185/3, Liquorzucker 50 mg-%. Wa.R. im Blut negativ. Die Zahl der Blutzellen und das qualitative Blutbild zeigen keine krankhafte Abweichung. Die Encephalographie zeigte eine mächtig erweiterte seitliche und mittlere Hirnkammer. An der Grenze der mittleren und hinteren Schädelgrube sind zwei linsengroße Flecken sichtbar, die schärfer begrenzt sind, wenn die Platte an die rechte Schädelseite angelegt wird als Zeichen, daß die Veränderungen näher zur rechten Seite liegen (sie wurden ebenfalls als Exostosen gedeutet).

Während der klinischen Beobachtung hatte der Kranke täglich 1—2mal 1 bis 2 Min. dauernde Krämpfe, während welcher er über Hitzegefühl, Sehstörungen klagte, sein Bewußtsein jedoch nicht verloren hat. Es wurde eine Tonsillektomie ausgeführt und der Kranke zur Kontrolluntersuchung bestellt. Der Kranke meldete sich am 2. 5. 36 und am 12. 1. 37 zur Kontrolluntersuchung. Der Zustand hat sich eine Zeitlang gebessert, er hatte keine Anfälle. Am 3. 7. 39 war die Exostose am rechten Rippenbogen bereits nahezu faustgroß. Der beigezogene Chirurg empfahl eine Entfernung derselben. Dementsprechend wurde von der 7. Rippe eine $8 \times 6,5 \times 3,5$ cm große und eine nußgroße Geschwulst entfernt. Die größere Geschwulst ist annähernd kugelförmig. Die Oberfläche besteht aus Knorpelgewebe, die Basis dagegen aus Knochengewebe. Nach Angaben der histologischen Untersuchung war die Form und Größe der in der Grundsubstanz des die Geschwulstoberfläche überziehenden Hyalinknorpels liegenden Knorpelzellen sehr verschieden. Während im normalen Hyalinknorpel die Knorpelzellen im allgemeinen zu zweit, zu dritt liegen, waren hier aus 8—10 oder noch mehr Zellen bestehende Inseln sichtbar. Es werden auch Gebiete gefunden, in welchen die Knorpelsubstanz verkalkt ist und die den Knorpelzellen entsprechenden Löcher in diesem verkalkten Gebiete sichtbar sind. Der Kranke wurde von der Klinik mit der Weisung entlassen, daß der behandelnde Arzt daheim eine Reihe von Lumbalpunktionen vornehmen soll.

Nach etwa 1 Jahr, am 30. 7. 40, wird der Kranke vom behandelnden Arzt zur Hirnoperation wieder eingewiesen. Bei der Augenuntersuchung konnte damals eine doppelseitige Stauungspapille und eine rechtsseitige *Abducensparese* festgestellt werden, beide Gesichtsfelder waren frei. Ohrenuntersuchung: Funktion des N. cochlearis normal, Reizbarkeit des N. vestibularis dagegen herabgesetzt. Es konnten typische Anfälle von *Jackson-Epilepsie* beobachtet werden. Diese begannen mit klonischen Zuckungen der rechten Hand, die Augen deviierten nach links und der Kranke verlor das Bewußtsein. Die Pulszahl sank oft auf 52, er hatte oft Kopfschmerzen und lachte oft ohne jeden Grund. Blutzuckerwert normal, Blutcalcium 12,1 mg-%, Phosphor 4,2 mg-%. Bei der Ventrikulographie zeigte die rechte Seitenkammer keine Füllung, was mit den übrigen Symptomen zusammen darauf hinweist, daß das Foramen interventriculare durch eine Hirngeschwulst verschlossen ist.

Am 17. 7. 40 führte Prof. *Környey* eine osteoplastische Kraniotomie in der rechten Stirngegend aus. Nach Anfertigung einer kleinen Öffnung auf der stark gespannten Dura wird eine Kanüle in die rechte Kammer eingeführt, durch welche sich der Liquor mit hohem Druck entleert. Nach der Eröffnung der Dura wird auf der mittleren Stirnwundung ein 5 cm langer, bis zum Vorderhorn reichender Schnitt angelegt. Es stellt sich dabei heraus, daß das Foramen Monroi durch eine gelbliche, höckerige Geschwulst verlegt wird. Die Geschwulst wird mit der Polypenzange entfernt. Nach Blutstillung wird die Kammer und der subdurale Raum mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt und die Dura verschlossen. Sodann wird der Knochenlappen zurückgelegt, die Beinhaut, die Galea und die Haut mit Nähten vereinigt. Trotz aller therapeutischer Maßnahmen ist der Kranke 5 Stunden nach Beendigung der Operation, am Operationstag gestorben.

Sektion: 137 cm lange und 30,5 kg schwere Leiche. Der Hirnschädel ist im Vergleich zum Gesichtsschädel unverhältnismäßig groß. Die Augen sind geschlossen, die linke Pupille ist minimal weiter, beide Pupillen leicht unregelmäßig, exzentrisch. Nase klein, gerade, Zähne und Zahnfleisch gesund. Rechts auf der Brustwand befindet sich eine mit der 7. Rippe parallel verlaufende 12 cm lange Operationsnarbe. Über dem Proc. xyphoideus des Brustbeins fehlt die Pigmentation der Haut auf einem 3,5 cm langen und 2 cm breiten Gebiete. Naevi sind weder im Gesicht, noch auf der Körperhaut sichtbar.

Sehr auffallend sind die Veränderungen des Knochensystems. Besonders stark sind die unteren Extremitäten verunstaltet. Am rechten Oberschenkel befindet sich oberhalb des eine normale Zeichnung aufweisenden Kniegelenkes und über dem Epicondylus medialis eine hühnereigroße, über dem Epicondylus lateralis eine mannsfaustgroße Exostose. Vorne wölbt sich zwischen den beiden Knoten noch ein dritter, taubeneigroßer Höcker hervor (Abb. 2). Alle diese Knoten sind pilzförmig, d. h. ihre Oberfläche ist breiter, höckerig. Der Stamm der pilzförmigen Gebilde besteht aus Knochengewebe, welches sich verbreiternd in den Hut übergeht, dessen Oberfläche mit Knorpelgewebe bedeckt ist. Am rechten Unterschenkel befindet sich unter dem Condylus der Tibia eine taubeneigroße Exostose, das Capitulum fibulae ist auf Hühnereigröße verdickt. 2 Querfinger oberhalb des Malleolus medialis der Tibia sitzt eine haselnußgroße Exostose. Am linken Oberschenkelknochen befindet sich oberhalb des Kniegelenkes und oberhalb des Epicondylus medialis und lateralis je eine taubeneigroße und zwischen der inneren Exostose und der Patella noch eine weitere ähnliche Exostose. Am linken Unterschenkel ist das Capitulum fibulae gänseeigroß verdickt, aus dem Malleolus lateralis fibulae steht ein 3,5 cm langer, 3 cm breiter und 2 cm dicker Knoten hervor (Abb. 3). Alle diese Exostosen sind mit gesunder Haut bedeckt. Am sternalen Ende des rechten Schlüsselbeines ist eine erbsengroße Exostose fühlbar und am Proc. styloideus des rechten Radius befindet sich ebenfalls eine erbsengroße Anschwellung. Links liegt in der Mamillarlinie auf der 7. Rippe eine gut erbsengroße Exostose. Das Zwerchfell stand zu beiden Seiten am unteren Rand der 4. Rippe. Von der rechten 6. Rippe hebt sich in der Mamillarlinie eine hühnereigroße, nur leicht höckerige Geschwulst in die Brusthöhle hinein. Infolge dieser Geschwulst ist die 6. Rippe mit der 7. Rippe verwachsen. Offenbar war dies jener Punkt, von welchem die Exostose der rechten 7. Rippe von der vorderen Oberfläche der Brustwand entfernt wurde. An mehreren



Abb. 2. Beide Oberschenkelknochen mit Exostosen.

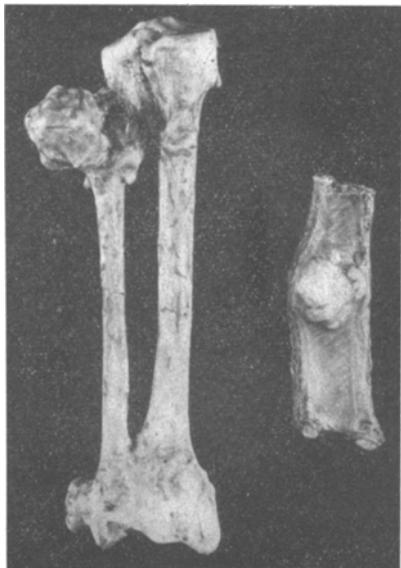
Rippen stehen sowohl vom knorpeligen, wie auch vom knöchernen Teil erbsen-große Knötchen hervor, die anscheinend nur aus Knorpelgewebe bestehen. Am Ramus superior des Os pubis befindet sich auf der linken Seite eine haselnußgroße Hervorwölbung. An der Wirbelsäule waren keine Hervorwölbungen nachweisbar und es zeigte auch das Knochenmark der Wirbel keine Veränderungen. Die Lymphfollikel der Zungenwurzel sind klein, die Kehlkopfknorpel zeigen keine Abweichung. Gewicht der Schilddrüse 13,50 g, von 2 Nebenschilddrüsen (die übrigen konnten nicht aufgefunden werden) 0,05 g. Die Thymusdrüse ist atrophisch und wiegt 5 g.

Gewicht des Herzens 190 g. Perikard glatt, die Aortenklappen sind beim Nodus Arantii verdickt. Keine krankhafte Veränderung im Herzmuskel. Die Lungen sind gebläht, in den Bronchien wenig gelbliches Sekret. Gewicht der Milz 90 g, Parenchym schlaff. Die Oberfläche der Leber ist glatt, Gewicht 715 g. Gewicht des Pankreas 50 g. Keine pathologische Veränderung in Milz, Leber und Pankreas. Die beiden Nieren sind gleich schwer, Gewicht der beiden 205 g. Die Kapsel ist leicht abziehbar, darunter sind zerstreut hirsekorn-erbsen-große, mit wasserklarer Flüssigkeit gefüllte Cysten sichtbar. Schleimhaut des Magen-Darmtraktes, der Harnblase bleich. Der eine Hoden wiegt 2,57 g, der andere 2,40 g, die eine Nebenniere 3,40, die andere 3,10 g.

Gewicht des Gehirns 1520 g. Auf der Konvexität der rechten Hemisphäre beginnt etwas vor dem Treppunkt des hinteren Teiles des Sulcus frontalis superior mit dem Sulcus praecentralis eine 4 cm lange und mit der Fissura longitudinalis cerebri parallel verlaufende

Abb. 3. Linke Unterschenkelknochen mit Exostosen und Rippen mit Chondrom.

Operationswunde, die am hinteren Teil des Gyrus frontalis medius in das vordere Horn des Seitenventrikels eindringt (Entfernungssstelle des Hirntumors) (Abb. 4). Auf der Hirnoberfläche sind mehrere Gyri verdickt, ohne daß die Gyrfifikation eine Veränderung erlitten hätte. Vor dem Treppunkt der Fissura longitudinalis und des rechten Sulcus praecentralis ist der rechte Gyrus frontalis superior auf einem 2 cm langen und 1 cm breiten Gebiet erhärtet. Ein 3 cm langer Abschnitt des rechten Gyrus frontalis medius ist 2,5 cm vor dem Sulcus praecentralis ebenfalls konsistenter. 1 cm oberhalb des rechten Polus frontalis ist neben der Fissura longitudinalis cerebri eine pfennigstückgroße Verdichtung nachweisbar. Vor der Pars triangularis des rechten Gyrus frontalis inferior und in der Pars superior des rechten Gyrus frontalis medius finden wir ebenfalls ein pfennigstückgroßes hartes Gebiet. Im rechten Gyrus temporalis superior befindet sich unterhalb des Gyrus supramarginalis ein 2,5 cm langes, stark verdichtetes Gebiet. 3 cm vom rechten Polus temporalis nach hinten finden wir eine 1,6 cm lange, sich nach hinten auf 1 cm verbreiternde Verhärtung. Im hintersten Teil des Gyrus temporalis inferior befindet sich eine nußgroße Verdichtung. Links liegt 4,5 cm vor dem Sulcus praecentralis in der Substanz des Gyrus frontalis superior, unmittelbar neben der Fissura longitudinalis cerebri, im Längsdurch-



messer mit der Fissura longitudinalis cerebri parallel verlaufend, ein $1,8 \times 1,2$ cm großes hartes Gebiet. Der am linken Polus frontalis mit seinem Längsdurchmesser quer liegende Gyrus ist auf einem $2,4 \times 1,2$ cm großen Gebiete verhärtet. Der mit dem Gyrus centralis posterior parallel verlaufende Gyrus des linken Parietallappens ist unmittelbar neben dem Ramus posterior der Fissura cerebri lateralis in einer Länge von 4,5 cm verhärtet. 3 cm hinter dem linken Polus temporalis befindet sich im Gyrus temporalis medius eine dreieckige, oberflächliche Verhärtung, deren Seiten $2,0 \times 1,5 \times 1,2$ cm messen. 1,5 cm seitlich vom linken Polus occipitalis ist ein in der Richtung des Gyrus temporalis inferior verlaufender Gyrus occipitalis lateralis in einer Länge von 3 cm verhärtet. Auf der durch das Infundibulum geführten

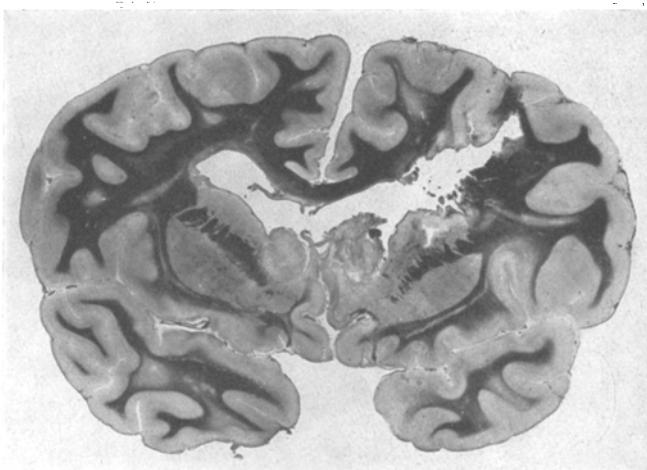


Abb. 4. Frontalschnitt auf der Höhe des Ventrikeltumors. Markscheidenbild nach Weigert-Pal.

frontalen Schnittfläche kann festgestellt werden, daß das Vorderhorn sowohl des rechten wie auch des linken Seitenventrikels stark erweitert ist. Das Septum pellucidum und die Columnae fornici sind zerrissen, so daß der rechte Seitenventrikel mit dem linken frei kommuniziert. Beide Seitenventrikel sind zum Teil mit geronnenem Blut gefüllt, welches das Ependym rötlich gefärbt hat. Rechts, also auf der Seite der Operation, ist das Caput nuclei caudati zerstört. Unmittelbar oberhalb des Infundibulum ist der stark erweiterte Recessus infundibuli der dritten Hirnkammer erkennbar. Darüber befindet sich eine in senkrechter Richtung 1,7 cm, in transversaler Richtung 2,0 cm, in sagittaler Richtung 2,0 cm messende glattwandige Höhle, welche den unteren, übriggebliebenen Teil der Columnae fornici von der Mittellinie nach links verlegt (Abb. 5). Rechts befindet sich in der zwischen Caput nuclei caudati und Septum pellucidum liegenden Furche ein auf der Schnittfläche in senkrechter Richtung 1 cm, in transversaler Richtung 1,2 cm und in sagittaler Richtung 2,5 cm messendes Gebilde, welches sich in das Vorderhorn des rechten Seitenventrikels hineinwölbt. Der Umstand, daß die Oberfläche dieses Gebildes ungleichmäßig ist, macht jene Annahme wahrscheinlich, daß bei der Operation der obere Teil dieses Gebildes entfernt wurde. Die blasse Rosafärbung dieses Gebildes sticht gegen die übliche Farbe des Gehirns ab. Links wölbt sich zwischen der Stelle des Caput nuclei caudati und des Septum pellucidum ein in senkrechter Richtung 1,4 cm, in transversaler Richtung 0,8 cm und in sagittaler Richtung 1,6 cm großer Knoten in die Seitenkammer hinein. Am medialsten Teil

des Caput des Nucleus caudatus und am angrenzenden Teil der Capsula interna kann dieses Gebilde gegen die Gehirnsubstanz gut abgegrenzt werden. Im Caput des linken Nucleus caudatus kann auf dieser Schnittfläche in der Nachbarschaft des Corpus callosum ein anderer erbsengroßer Knoten festgestellt werden, welcher sich in das Vorderhorn des linken Seitenventrikels vorwölbt. In der rechten Seitenkammer befinden sich an jener Stelle, wo die Pars centralis in das Cornu inferius

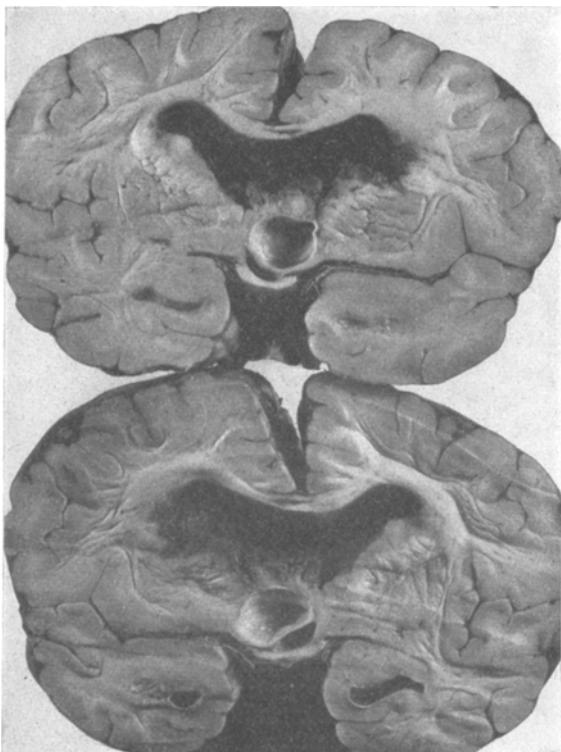


Abb. 5. Frontalschnitt des Gehirns. Oberhalb des Infundibulum nußgroße Cyste. Rechter Seitenventrikel mit dem linken kommuniziert. Über der Cyste Überrest des Ventrikeltumors.

übergeht, lateral vom Glomus chorioideum hintereinander zwei erbsengroße, außergewöhnlich dichte Knoten, die sich von der Cauda nuclei caudati in den Seitenventrikel hineinheben. Im linken Seitenventrikel finden wir lateral vom Glomus chorioideum in der Cauda nuclei caudati hintereinander 4 linsen-erbsengroße, sich in den Seitenventrikel hineinwölbende Knoten. Während die Seitenkammern stark erweitert sind, ist der Aquaeductus Sylvii nicht erweitert. Offenbar wurde das Foramen interventriculare durch die in der Gegend des Septum pellucidum sitzende Geschwulst zusammengedrückt. Auf der Innenfläche der stark erweiterten Seitenventrikel sitzen mohnkorngroße, stellenweise zusammenfließende Vorwölbungen. Im hinteren Teil der Seitenhörner ist an der Stelle der in den Seitenventrikel hineinragenden Knoten, von der Granulation der benachbarten Gebiete abweichend, das Ependym glatt (candle gutterings). Im Kleinhirn, im verlängerten Mark und im Rückenmark konnten keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden.

Die vergrößerte Hypophyse wiegt 1,0 g. Der Hinterlappen ist erbsengroß, darin befindet sich eine beinahe das ganze Parenchym des Lappens einnehmende, mit homogener, dicker Flüssigkeit gefüllte Cyste.

Histologische Untersuchung: *Bielschowsky* und *Gallus* haben in Übereinstimmung mit *Pellizzetti* auf der Hirnoberfläche in Fällen von tuberöser Sklerose verhärtete Gyri und nabelartig eingezogene Knoten unterschieden, die durch Furchen von den Nachbargebieten getrennt sind. In unserem Falle überwogen die verhärteten Gyri. Die Struktur des Gehirns war an den sklerosierten Stellen verändert. Auf ein am Gliafasern reiches zellfreies Stratum zonale folgte die Schicht der Pyramidenzellen, sodann war die 4.—6. Schicht der Rinde in eine polymorphe Zone verschmolzen. In der Rindensubstanz fallen die sog. großen Zellen auf, die in größter

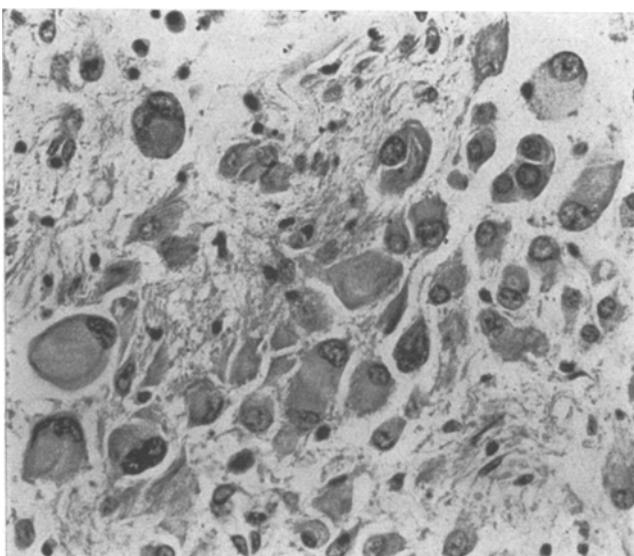


Abb. 6. Das histologische Bild des Ventrikeltumors. Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Zahl in den tieferen Schichten der Rinde liegen. Ihr Zellkörper ist homogen, sie besitzen lange Fortsätze, Fibrillen sind nicht nachweisbar, oft enthalten sie mehrere Kerne. Diese Zellen entsprechen plasmareichen Gliazellen. Außerdem kommen große Zellen vor, deren Bau mit jenem der Pyramidenzellen übereinstimmt, jedoch größer sind. Die Verzweigung der Dendriten, die Struktur des Zellkernes und die Anwesenheit von Neurofibrillen sprechen alle dafür, daß es sich um Ganglionzellen handelt. Im *Weigert*-Bild finden wir, daß den verhärteten Gebieten der Gyri entsprechend in der das Zentrum des Gyrus bildenden weißen Substanz die Markscheidenfasern ganz oder zum Teil zerstört sind. Wie die Imprägnation nach *Bielschowsky* zeigt, ist es in den Herden nicht nur zur Entblösung der Achsenzylinder, sondern auch zu deren vollständiger Zerstörung gekommen. Offenbar muß es mit dem umschriebenen Charakter der Herde erklärt werden, daß an den langen Bahnen keine nennenswerte Degeneration nachweisbar war. Das gliöse Stroma ist im Gebiete der Herde verstärkt, im Zentrum der Herde kommen jedoch Gebiete vor, in welchen neben großen, faserbildenden Astrocyten das Glianetz nur schwach wahrnehmbar oder ganz verschwunden ist. Derart kann in der Mitte des Herdes eine Cyste entstehen. Offenbar muß auch die über dem Infundibulum gefundene Cyste auf einen solchen Vorgang zurückgeführt werden. An der Grenze

der atrophischen Rinde fällt eine starke Vermehrung der Capillaren auf. In den Adventitialräumen der größeren Gefäße, ferner auf der Arachnoidea kommen spärlich

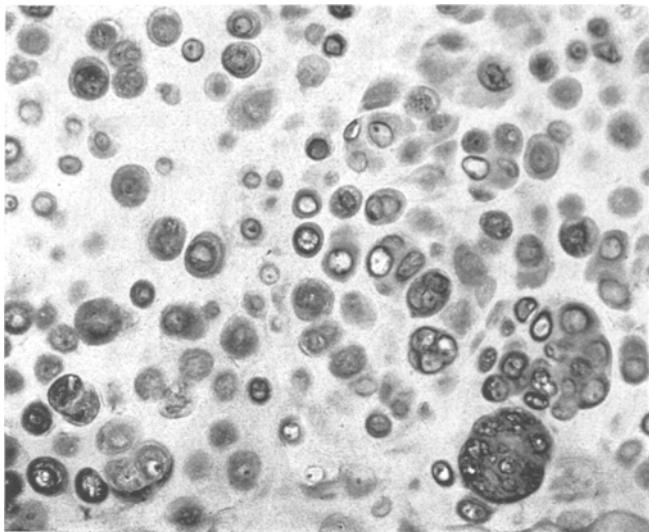


Abb. 7. Das histologische Bild des Chondroms. Hämatoxylin-Eosinfärbung.

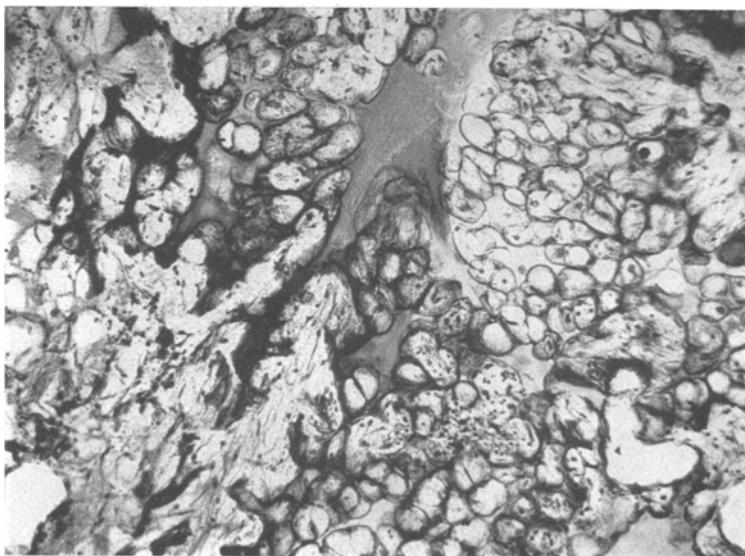


Abb. 8. Verknöcherter Teil der Exostosis cartilaginea. Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Rundzellen und einige Fettkörnchenzellen vor. Die Geschwulst des Vorderhorns des rechten Seitenventrikels besteht aus protoplasmareichen Gliazellen (Abb. 6).

Die Zellen sind verschieden groß. Neben Zellen von durchschnittlicher Gliazellengröße kommen auch sehr große Zellen vor. Ihr Protoplasma ist homogen und umfaßt verschiedene große Kerne in verschiedener Anzahl. Häufig kommen sehr chromatinreiche große Kerne vor und es sind auch mehrkernige Zellen zu beobachten. Ein Teil der Zellen besitzt keine Fortsätze, ein anderer Teil ist mit Fortsätzen versehen und ist den Astrocyten ähnlich. Zwischen den Zellen ist ein ziemlich dichtes Gliafasernetz nachweisbar. Die Oberfläche der Geschwulst ist infolge des operativen Eingriffes uneben geworden. Die Oberfläche der mohnkorn-hirsekorn-großen Knötchen der Seitenventrikel ist mit einer zusammenhängenden Ependymsschicht bedeckt, unter dieser ist die faserige Glia stark vermehrt und bildet Knäuel. Wir finden auch in die Knäuel eingefäßte Gliazellen. Das Bild der Knoten des

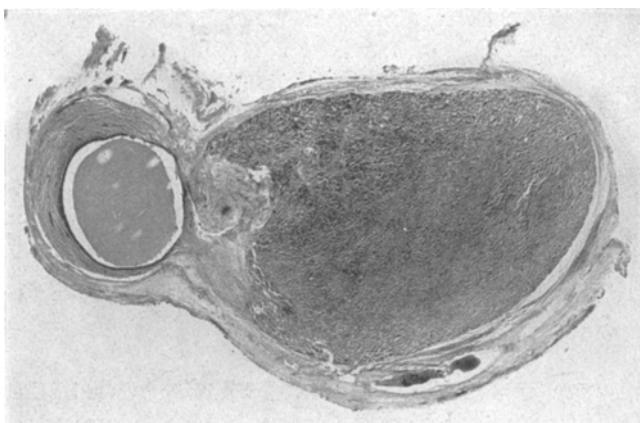


Abb. 9. Cyste im Hinterlappen der Hypophyse. Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Ependyms entspricht also dem Bilde der Ependymitis granulosa. Jene größeren Knoten, die sich in die Hinterhörner der Seitenventrikel hineinwölben, gleichen in ihrem Aufbau der operierten ventrikulären Geschwulst, sie entsprechen also Gliomen. Auffallend ist die Anwesenheit von Kalkkonkrementen. Solche Veränderungen haben *Bielschowsky* und *Freund* beschrieben und in ihrer Mitteilung auch eine Abbildung gebracht. Solche Konkremente können auch mit röntgenologischer Untersuchung nachgewiesen werden und sie stellen — wie *Macdonald*, *Yakovlev* und *Corwin* betont haben — ein wertvolles diagnostisches Zeichen der Sclerosis tuberosa dar. Offenbar haben in unserem Falle die verkalkten ventrikulären Tumoren bei der Encephalographie die an der Grenze der mittleren und hinteren Schädelgrube beobachteten beiden linsengroße Schatten geworfen.

Die Veränderung des Knochensystems entspricht zum Teil einer Exostosis cartilaginea multiplex. Die Exostosen bestehen in ihrem Inneren aus einer spongiosen Struktur, außen aus einer kompakten Substanz. In den Höhlen der Spongiosa befindet sich ein mit Fettgewebe gemischtes rotes Knochenmark. Der am meisten hervorstehende Teil des Gebildes ist gewöhnlich mit hyalinem Knorpel bedeckt (Abb. 7), dessen wuchernde Zellen wie bei der enchondralen Knochenentwicklung allmählich in Knochengewebe übergehen (Abb. 8). Ein anderer Teil besteht ausschließlich aus Knorpelgewebe, entspricht also einem Ekchondrom.

Die Cysten der Niere sind mit abgeflachtem kubischem Epithel bekleidet.

Die histologische Untersuchung der Hypophyse zeigte, daß der Vorderlappen einen regelmäßigen Aufbau besitzt. Hinter dem Vorderlappen ist ein kleines Gebiet der sich in den Stiel fortsetzenden Neurohypophyse sichtbar, in welchem Kolloid tropfen und mit braunem und schwarzem Pigment gefüllte Zellen nachweisbar sind. Den größten Teil des Hinterlapppens nimmt eine mit zylindrischem Flimmerepithel ausgekleidete Cyste ein (Abb. 9). Die Cyste ist nicht mit Kolloid, sondern mit einem feinkörnigen Detritus gefüllt, in welchem allem Anschein nach durch die Auslösung von Cholesterinkristallen entstandene Spalten sichtbar sind. In der Umgebung der Cyste zeigt das Gliagewebe eine ausgesprochene Verdichtung.

Der Zusammenhang der Knochenveränderungen mit der tuberösen Sklerose.

Die auffallendste Erscheinung in unserem Falle war die an den Knochen beobachtete Veränderung. Diese entspricht teils einer mehrfachen Exostosis cartilaginea, teils einem Chondrom. Es taucht nun die Frage auf, in welchem Verhältnis die Knochenveränderungen zur tuberösen Sklerose stehen.

G. S. Hall hat 1940 2 Fälle von tuberöser Sklerose mit Knochenveränderungen beschrieben. In dem einen Falle wurden Hyperostosen beobachtet. Beide Ulnae waren in ihrer ganzen Länge verdickt und in den Phalangen hatten sich subperiostale und corticale Cysten gebildet. Im zweiten Falle konnten Druckerscheinungen am Schädel nachgewiesen werden und es wurde eine Vertiefung der Sella turcica beobachtet. Daneben zeigten sich Hyperostosen an der 1. und 2. Phalanx des rechten Daumens und an der 2. Phalanx des rechten Zeige- und Mittelfingers. Dies ist die zuerst von *Léri* und *Joanny* beobachtete und als „Melorheostose“ bezeichnete Erscheinung. Die Melorheostose ist eine eigenartige, ätiologisch noch nicht geklärte Knochenerkrankung. Eine bezeichnende Eigenschaft dieses Leidens ist, daß es sich gewöhnlich auf die eine Seite beschränkt. Entweder erkranken die Knochen des einen Schultergürtels und der entsprechenden oberen Extremität, oder die eine untere Extremität mit dem Becken zusammen. Nach *Léri* und *Joanny* tritt die Osteosklerose und Hyperostose an je einem Glied an den aufeinanderfolgenden Knochen in Form einer Linie oder eines Streifens auf, als ob Kerzentropfen von der Schulter oder vom Becken bis zu den Fingern herabfließen würden (Knochenstraße, hyperostose en coulée, trainée hyperostosique, hyperostotic flow). Nach der Beobachtung von *Bury* kann die Veränderung ausnahmsweise gleichzeitig auch an mehreren Extremitäten vorkommen. Es ist nicht unser Ziel, uns an dieser Stelle mit der Ätiologie der Melorheostose zu beschäftigen, das gemeinsame Vorkommen dieses Leidens mit der tuberösen Sklerose lenkt aber die Aufmerksamkeit auf solche ätiologische Faktoren, die in gewissen Fällen von Melorheostose und Sclerosis tuberosa gemeinsam sein können. Die in unserem eigenen Falle beobachteten Knochenveränderungen entsprechen der Melorheostose nicht, sondern Exostosen und Chondromen, welche sich über den ganzen Körper verbreitet haben.

Zweifellos können also bei Sclerosis tuberosa verschiedenartige Knochenveränderungen vorkommen.

Gottlieb und *Lavine* haben im Anschluß an Sclerosis tuberosa am Schädel Osteoporose und periostale Knochenverdickungen beschrieben. An den metakarpalen Knochen und an den benachbarten Phalangen zeigten sich Knochencysten gleichende Rarefikationen. In ihrem Falle konnte keine Störung des Calcium-Phosphorhaushaltes nachgewiesen werden.

Erwähnenswert ist, daß in unserem Falle die epileptischen Anfälle zuerst im Alter von 4 Jahren aufgetreten sind, das Knochensystem damals jedoch noch gesund war. Erst im Alter von 9 Jahren traten an den Oberschenkel- und Unterschenkelknochen die einer Exostosis cartilaginea entsprechende Veränderungen, ferner Exostosen und Chondrome an den Rippen auf. In den beiden Nebenschilddrüsen konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden und auf Grund der Untersuchung des Kalk- und Phosphorgehaltes des Blutes hatten wir keinen Grund zur Annahme, daß die Ursache der Veränderungen in den Nebenschilddrüsen zu suchen sei. Es muß also angenommen werden, daß die Knochenveränderungen infolge des Hirnleidens aufgetreten sind. Welche der im Gehirn gefundenen Herdveränderungen eine solche Wirkung auf das Knochensystem ausgeübt hat, könnte nur schwer entschieden werden. Am ehesten scheint noch die Möglichkeit annehmbar, daß die oberhalb des Infundibulum liegende Cyste im Wege der Einwirkung auf die vegetativen Zentren des Hypothalamus einen solchen Einfluß auf den Kalkhaushalt ausgeübt hat. Es ließe sich also vermuten, daß auf den Kalkhaushalt neben den bisher bekannten Faktoren auch die vegetativen Zentren des Hypothalamus von Einfluß sind. Deren Funktionsstörung kann vielleicht eine Knochenresorption und ebenso auch eine Knochenbildung verursachen. Im weiteren möchten wir uns eingehender mit der Rolle der Hypophyse beschäftigen, wir können jedoch nicht umhin auch an dieser Stelle an die enge Korrelation zwischen der Tätigkeit der Hypophyse und des Hypothalamus zu erinnern.

Die Ätiologie der tuberösen Sklerose.

Bourneville meinte seinerzeit, daß die Herde der tuberösen Sklerose auf einen im fetalen Leben beginnenden encephalitischen Vorgang zurückgeführt werden könnten. Demgegenüber soll nach *Hartdegen* diese Hirnkrankheit einer Geschwulst entsprechen, welche auf der Grundlage einer im späteren Fetalen Leben auftretenden Entwicklungsstörung entstehen würde. Nach der teratologischen Theorie von *Pellizzi* müßte die tuberöse Sklerose auf eine Entwicklungsanomalie des Nervenparenchymzurückgeführt werden, welche sich in der Veränderung des cytoarchitektonischen Baues offenbaren würde. Seiner Ansicht nach wäre die Gliawucherung eine sekundäre Erscheinung. Während die Theorie von *Bourneville* bereits vor langer Zeit verworfen wurde, stehen

heute zwei Auffassungen einander gegenüber: Die Vertreter der einen Auffassung halten die tuberöse Sklerose für eine Entwicklungsstörung, die Anhänger der anderen Auffassung für eine Geschwulst. *Bielschowsky* versuchte in mehreren Arbeiten die letztere Theorie zu beweisen. Nach seiner Ansicht zeigt die Gliawucherung einen Geschwulstcharakter und entsteht in der normal entwickelten Rinde. An der Stelle der Gliawucherung gehen mehrere Ganglienzellen zugrunde, an den entfernteren Stellen zeigen die Ganglienzellen dagegen Regenerationserscheinungen. Damit kann ein Teil der atypischen großen Zellen erklärt werden, welche also Ganglienzellen entsprechen, während der andere Teil aus wuchernden Gliazellen besteht. Die Auffassung von *Meduna* vereinigt die beiden Theorien.

Kufs hat bereits 1913 darauf hingewiesen, daß auch erbliche Formen der Sclerosis tuberosa vorkommen. *Berg* konnte die Vererbung in 3 Generationen verfolgen. *P. Schuster* hat 1914 8 Fälle von Sclerosis tuberosa beschrieben und konnte in 4 Fällen die Erblichkeit nachweisen. In ihren neueren Arbeiten haben *Kufs* und *van Bogaert* festgestellt, daß es vorkommen könne, daß von der mit charakteristischen Hirnveränderungen, mit Adenoma sebaceum im Gesicht, mit Angiomyofibromen oder Fibromyolipomen in der Niere, Fibromen an den Nagelfalzen der Finger und Zehen einhergehenden tuberösen Sklerose im Falle von Vererbung nur die eine oder andere Manifestationsform der Krankheit zum Ausdruck kommt. Es können z. B. einzelne Glieder der Familie die Hirnveränderung, andere wieder die Hautveränderungen erben. Diese Vererbungsweise durch drei Generationen wird am besten durch die Beobachtung von *Koenen* demonstriert. Für das familiäre Vorkommen haben noch *Bouwdijk-Bastiaanse*, *Ley*, *Borremans*, *Dyckmans* und *van Bogaert*, *Garcin*, *Renard*, *Huguet* und *Carnon* Angaben geliefert. Demgegenüber zeigte von den 16 Fällen von Sclerosis tuberosa von *Brushfield* und *Wyatt* nur einer einen familiären Charakter. Offenbar handelt es sich also nur bei einem Teil der Fälle um eine familiäre Erkrankung.

Helmke hat in einem Falle von Sclerosis tuberosa Glykogen in den Ganglienzellen des Gehirns nachgewiesen und wirft, da Glykogen auch in den Rhabomyomen des Herzens vorkommt, die Möglichkeit auf, ob es sich hier nicht um eine atypische Glykogenspeicherkrankheit handle.

Eine beachtenswerte Erscheinung unseres Falles ist die Veränderung der *Hypophyse*. Sie liefert eine Grundlage zur innersekretorischen Theorie der tuberösen Sklerose. Unsere früheren Beobachtungen weisen darauf hin, daß in der Strömung des Hypophysensekrets zum Gehirn Störungen auftreten können, die eine schädliche Wirkung auf das Gehirn ausüben. Wir fanden in einem Falle von diffuser Sklerose des Gehirns im Hypophysenhinterlappen eine mit klarer Flüssigkeit gefüllte Cyste, deren Wand von verdichtetem Glia gebildet wurde. Auf Grund unserer Untersuchungen über die Cysten der Hypophyse schien nicht wahrscheinlich, daß die Cyste durch Sekretretention entstanden sei. In dem oben beschriebenen Falle von Sclerosis tuberosa fanden wir im Hinterlappen der Hypophyse eine mit zylindrischem Flimmerepithel ausgekleidete Cyste. Solche Cysten der Hypophyse werden gewöhnlich auf Entwicklungsstörungen zurückgeführt. Die Bedeutung der Cyste kann

verschieden beurteilt werden. Man könnte daran denken, daß die Cyste der Hypophyse in die Reihe jener Veränderungen gehört, die bei tuberöser Sklerose in den verschiedenen Organen vorkommen. Die Veränderungen der so mannigfachen Funktionen und Regulationswirkungen ausübenden Hypophyse können jedoch auch eine viel größere Bedeutung besitzen als die Veränderungen anderer Organe. Auf Grund der engen Korrelation von Hypophyse und Gehirn kann die mit Flimmerepithel bekleidete Cyste des Hinterlappens einen Einfluß auf den Zustand des Gehirns, ja sogar des ganzen Organismus ausüben. Das Sekret der Hypophyse strömt aus dem Vorderlappen in den Hinterlappen. Der histologische Bau des Hinterlappens läßt keine Erzeugung eines selbständigen Sekrets annehmen, viel wahrscheinlicher nimmt er das Sekret des Vorderlappens wie ein Schwamm auf und sichert die gleichmäßige Strömung desselben zum Gehirn. Nimmt eine Cyste die Substanz des Hinterlappens ein, so kann eine Störung des Sekretstromes zum Gehirn angenommen werden. Ein wichtiges Hormon des Vorderlappens ist das Wachstumshormon. Eine besondere Bedeutung kommt diesem Hormon im wachsenden Organismus zu. Die Schwankungen der Erzeugung können Ursache von Zergewuchs oder Riesenwuchs sein. Aber selbst im entwickelten Organismus kann die Überproduktion des Wachstumshormons Störungen verursachen, wie wir sie bei Akromegalie beobachten können. Alle jene Erscheinungen, die in unserem Falle und bei der tuberösen Sklerose im allgemeinen vorkommen, könnten unseres Erachtens dadurch erklärt werden, daß das Wachstumshormon seine Wirkung im Gehirn und im ganzen Organismus in abnormer Weise ausübt. Die im Gehirn und in unserem Falle an den Knochen beobachteten Veränderungen werden sofort verständlich, wenn wir annehmen, daß die Entwicklungs- bzw. Wachstumsimpulse in dem Organismus in regelwidriger Weise zur Geltung kommen. Als Ergebnis zeigt sich ein abnormes Wachstum im Gehirn und an anderen bestimmten Körperstellen. Die dieses normale Wachstum auslösende regelwidrige Verteilung des Wachstumshormons könnte eine Folgeerscheinung der anatomischen Veränderung der Hypophyse sein. Auf dieser Grundlage könnten die im Gehirn gefundenen progressiven Gliaveränderungen und Gliome einheitlich abgeleitet werden, da die in den tuberösen Herden und in den Gliomen, ferner die in anderen Organen vorkommenden Erscheinungen auf ein und dieselbe Ursache zurückgeführt werden könnten und zwischen den einzelnen Veränderungen nur quantitative Unterschiede angenommen werden müßten. Spatz berichtete 1937 an der 3. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Neurologen und Psychiater in München über multizentrisch wachsende Gliome. Er erwähnte, daß bei Gliomen die Neuroglia auch von der Geschwulst entfernt Zeichen der Wucherung zeigen könne. Es wäre nach seiner Ansicht schwer daran zu denken, daß aus der Geschwulst Metastasen entstehen. In Verbindung mit der Sclerosis tuberosa

dachten *Marchand*, *Brisson* und *Maillefer* an eine solche Möglichkeit. Nach *Spatz* wäre es wahrscheinlicher, daß der das Blastomwachstum erregende Stoff im Gehirn weiterschreitet und seine Wirkung in mehreren Herden ausübt. Die gleiche Auffassung kommt auch in der Arbeit von *Th. Hasenjäger* zum Ausdruck, der in Fällen von Glioblastoma multiforme die Entstehung der in den Hirnventrikeln vorkommenden Geschwülste in der Weise erklärt, daß ortsansässige Zellen durch einen Blastomwachstum erregenden Stoff zur Tumorbildung angeregt werden. Nach den Untersuchungen von *Spatz* und seiner Schule kann der Blastomwachstum erregende Stoff seine Wirkung gleichzeitig auf mesodermale Elemente und auf die Neuroglia ausüben. In ähnlichem Sinne äußerte sich auch *Stigliani*, der die bei tuberöser Sklerose in den Gliomen, in den ventrikulären Knoten und in den tuberösen Herden gefundenen Glia-veränderungen als Varianten der Glialhyperplasie betrachtet und deren Entstehung auf einheitlicher Grundlage ableitet.

Über den Zustand der Hypophyse im Falle von tuberöser Sklerose konnten aus Literaturangaben keine Aufklärungen gewonnen werden, da der Zustand der Hypophyse und der innersekretorischen Drüsen im Anschluß an diese Krankheit nicht untersucht wurde. Unsere Beobachtung möchte die Aufmerksamkeit auf diese Untersuchungsrichtung lenken, wodurch vielleicht neue Anhaltspunkte zur Frage der Ätiologie der tuberösen Sklerose gewonnen werden können.

Zusammenfassung.

In einem Falle von tuberöser Sklerose zeigten sich eigenartige Exostosen und Chondrome an den Knochen. Diese Erscheinungen weichen von der im Anschluß an tuberöse Sklerose beobachteten Melorheostose ab. Die Ursache der Knochenveränderungen konnte weder in Störungen des Kalk-Phosphor-Haushaltes, noch in Veränderungen der Nebenschilddrüsen gefunden werden, sondern sie muß im Gehirn, in den vegetativen Zentren des Hypothalamus, gesucht werden.

In demselben Falle wurde in der Hypophyse eine den Hinterlappen beinahe vollständig einnehmende mit zylindrischem Flimmerepithel ausgekleidete Cyste gefunden, so daß es naheliegt, daß diese Cyste zu Störungen der neurokrinen Funktion der Hypophyse geführt hatte, indem sie die Strömung des Hormons des Vorderlappens zum Hinterlappen und zum Hypothalamus verhinderte. Alle jene Erscheinungen, welche im Verlaufe der Sclerosis tuberosa im Gehirn bzw. im Organismus gefunden werden, können allem Anschein nach auf die durch regelwidrige Verteilung des Wachstumshormons bedingten abnormen Wachstumsimpulse zurückgeführt werden.

Literaturverzeichnis.

- v. Baló*: Z. Neur. **176**, 80 (1943). — *Bau-Prussak*: Z. Neur. **145**, 275 (1933). — *Bielschowsky u. Freund*: J. Psychol. u. Neur. **24**, 20 (1919). — *Bielschowsky u. Gallus*: J. Psychol. u. Neur. **20**, 1 (1913). — *Bloch and Grove*: Arch. of Ophthalm. **19**, 34 (1938). — *van Bogaert*: Revue neur. **63**, 353 (1935). — *Borremans, Dyckmans et van Bogaert*: J. belge Neur. **33**, 713 (1933). — *Bourneville*: Arch. de Neur. **1**, 397 (1880/81). — **11**, 29 (1900). — *Bouwdijk-Bastiaanse*: J. belge Neur. **33**, 697 (1933). — *Brushfield and Wyatt*: Brit. J. Childr. Dis. **23**, 178 (1926). — *Bury*: Röntgen-Prax. **11**, 292 (1939). — *Carol u. van Heusden*: Arch. f. Dermat. **175**, 1 (1937). — *Cook and Meyer*: J. of Neur. **15**, 320 (1935). — *Creutzfeldt*: Zbl. Neur. **62**, 396 (1931). — *Critchley u. Earl*: Brain **55**, 311 (1932). — *Farber*: Amer. J. Path. **7**, 105 (1931). — *Fischer*: Beitr. path. Anat. **50**, 235 (1911). — *Gamper*: J. Psychol. u. Neur. **39**, 39 (1928). — *Garcin, Renard, Huguet et Carnon*: Revue neur. **71**, 62 (1939). — *Globus, Strauss u. Selinsky*: Z. Neur. **140**, 1 (1932). — *Gottlieb and Lavine*: Arch. of Neur. **33**, 379 (1935). — *Hall*: Quart. J. Med. N. s. **9**, 1 (1940). Ref. Zbl. Neur. **98**, 147 (1941). — *Hartdegen*: Arch. f. Psychiatr. **11**, 117 (1881). — *Hasenjäger*: Z. Neur. **161**, 153 (1938). — *Helmke*: Virchows Arch. **300**, 130 (1937). — *v. Herrenschwand*: Klin. Mbl. Augenheilk. **83**, 732 (1929). — *Hoeve, van der*: Arch. Ophthalm. **111**, 1 (1923). — *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **82**, 418 (1938). — *Koenen*: Acta Psychiatr. (København.) **7**, 813 (1932). — *Kufs*: Z. Neur. **18**, 291 (1913). — Z. Neur. **144**, 562 (1933). — *Léri et Joanny*: Bull. méd Hôp. Paris **46**, 1141 (1922). — *Ley*: J. belge Neur. **33**, 684 (1933). — *Macdonald*: Brit. J. Radiol. **8**, 697 (1935). — *Marchand, Brissot et Maillefer*: Encéphale **34** I, 57 (1939). — *Meduna*: Z. Neur. **129**, 679 (1930). — *Norman and Taylor*: J. of Path. **50**, 61 (1940). — *Orzechowski u. Nowicki*: Z. Neur. **11**, 237 (1912). — *Pellizzi*: Riv. sper. Freniatr. **27**, 265 (1901). — *Ponfick*: Verh. dtsch. path. Ges. **4**, 226 (1901). — *Schob*: Z. Neur. **95**, 731 (1925). — *Schuster*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **50**, 96 (1914). — *Sherlock*: The feeble-minded. London 1911. — *Spatz*: Z. Neur. **161**, 160 (1938). — *Steinbiss*: Virchows Arch. **243**, 22 (1923). — *Stigliani*: Arch. DeVecchi **2**, 317 (1939). — *Urbach u. Wiedmann*: Arch. f. Dermat. **158**, 334 (1939). — *Yakovlev and Corwin*: Arch. of Neur. **42**, 1030 (1929).