

Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck-Institut,  
München (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. G. PETERS)

## **Klinische und pathomorphologische Befunde bei chronischem Antiasthmaticamißbrauch**

Von

**FRIEDRICH UNTERHARNSCHIEDT**

Mit 4 Textabbildungen

*(Eingegangen am 5. März 1964)*

Klinische Beobachtungen über Mißbrauch und Sucht von Antiasthmatica, die meist neben anderen Bestandteilen Ephedrinabkömmlinge enthalten, sind bekannt.

Wir berichten im folgenden über eine 60jährige Patientin mit massivem chronischen Mißbrauch von Antiasthmatica — hauptsächlich Asthmolysin — der sich über 5 Jahre erstreckte. In den letzten 7 Monaten vor ihrem Tode hatte die Patientin insgesamt 5200 Ampullen Asthmolysin, d. h. täglich etwa 25 Ampullen verbraucht.

Außerdem werden wir über eine weitere Beobachtung von Antiasthmatica-Abusus berichten. Es handelt sich um eine 46jährige Patientin, die seit 18 Jahren an schwerem Asthma litt und erhebliche Mengen Antiasthmatica einnahm. Im Unterschied zu der anderen mitgeteilten Beobachtung bestand bei dieser seit etwa 4 $\frac{1}{2}$  Jahren eine Psychose schizophrener Prägung, bei der die psychotischen Erscheinungen in enger Beziehung zur Dosis der eingenommenen Antiasthmatica standen. Die Patientin stand in dieser Zeit zehnmal in stationärer nervenärztlicher Behandlung der Universitäts-Nervenklinik Köln und der Landeskrankenhäuser Galkhausen und Bonn<sup>1</sup>.

**Beobachtung 1.** Die bei Klinikaufnahme 60jährige Patientin ist das zweite von fünf Kindern eines Schmiedemeisters in einem kleinen Eifeldorf. Normale Geburt und unauffällige frühkindliche Entwicklung. Mit 22 Jahren heiratet sie einen Maschinisten; der Ehe entstammen sieben Kinder.

In der Familie keine Nerven- oder Gemütskrankheiten bekannt. Keine wesentliche Vorerkrankung. Bis zu ihrem 55. Lebensjahr (Juli 1948) führte die Pat. im ländlichen Milieu ein gänzlich unauffälliges Leben. Im Juli 1948 seien erstmals halbseitig betonte Kopfschmerzen aufgetreten, die nach einigen Stunden abklangen

<sup>1</sup> Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten danken wir Herrn Prof. Dr. SCHEID, Direktor der Universitäts-Nervenklinik Köln, Herrn Landesmedizinaldirektor Dr. SCHÄFFGEN, ehem. Direktor des Rheinischen Landeskrankenhauses Galkhausen und Herrn Ministerialrat Dr. LEWENSTEIN, ehem. Direktor des Rheinischen Landeskrankenhauses Bonn.

(sie habe bei warmem Wetter strickend vor der Haustür gesessen). Diese anfallsweisen Kopfschmerzen seien mit erheblicher Luftnot einhergegangen. Seit Oktober 1948 habe der Hausarzt ihr immer häufiger Injektionen verordnet, in der Hauptsache Scophedal, mit denen sich Kopfschmerzen und Atemnot angeblich schlagartig besserten. Die Schilderung der Attacken ist uncharakteristisch; sie paßt weder nach den subjektiven Angaben noch nach Alter und unauffälliger Vorgeschichte (bei fehlender Familien-Anamnese) in das Bild einer echten Migräne.

Anfang 1949 — 8 Monate nach den ersten Beschwerden — wurde die Pat. in einem Krankenhaus in der Eifel behandelt. Außer einer diffusen Bronchitis wurde kein krankhafter Befund festgestellt. Der behandelnde Arzt berichtet von uncharakteristischen Anfällen; die am ehesten für bronchialasthmatische Zustände sprachen und außerordentlich stark psychogen ausgestaltet schienen. Er betont, daß keine Alkaloide gegeben wurden, da zweifellos ein Verlangen danach bestehe und gibt auch den ersten Hinweis auf schwierige häusliche und persönliche Verhältnisse und berichtet, daß jeglicher Versuch einer psychotherapeutischen Einwirkung auf die Pat. fehlgeschlagen habe.

Aus den Angaben von Familienangehörigen und Personen, die die Verhältnisse gut kannten, erfährt man: Ein Sohn der Pat. saß im Gefängnis ein und brachte von dort seine Braut mit nach Hause. Das Verhältnis zur Schwiegertochter, die angeblich nicht arbeitete, war von Anfang an gespannt. Die eigene Tochter kam mit einem unehelichen Kind heim. Lange bestanden Wohnungsschwierigkeiten und als sie endlich gelöst sind, kann sich die Patientin in der neuen Wohnung nicht einleben („Es ist alles so fremd“ — Umzugsdepression). In letzter Zeit bestehen erhebliche Differenzen mit dem Ehemann, der als Vertreter jetzt viel unterwegs und tagelang nicht zu Hause ist. Die Patientin behauptet von ihm, er habe außereheliche Verhältnisse.

Zusammenfassend liegt also eine Fülle persönlicher und häuslicher Schwierigkeiten vor, die besonders etwa ein halbes Jahr vor Beginn der Krankheitserscheinungen auftraten. In der Folgezeit nehmen die Anfälle von Atemnot zu — über Kopfschmerzen wird nicht mehr geklagt. Die Zustände werden so dramatisch geschildert, daß man mehrfach den Pfarrer geholt habe, um die Pat. versehen zu lassen. Pro Tag habe sie etwa 8–10 Ampullen Morphin oder ähnliches erhalten. Später wurden die Injektionen meist von der Tochter verabreicht.

Am 30. 11. 1950 erfolgt die Einweisung in eine Landesnervenklinik zur Entziehung. Während des Anstaltsaufenthaltes bietet die Pat. keine psychotischen Symptome. Der Arzt kann die geschilderten Anfälle zunächst nicht beobachten, im Wachsaaal traten keine asthmatischen Anfälle auf. Erst nach einigen Wochen werden bronchialasthmatische Zustände berichtet, die nicht nur auf das jetzt erstmalig verordnete Asthmolysin sistieren, sondern auch auf Placebo-Injektionen. Der behandelnde Arzt verweist auf die Gefahr eines Rückfalles, wenn entsprechende Mittel wieder zugänglich werden sollten. Die beobachteten Anfälle werden als untypisch für Bronchialasthma erkannt. Die Patientin wird am 15. 1. 1951 auf eigenen Wunsch nach Hause entlassen.

Wieder zu Hause, nimmt die Pat. weniger Scophedal, aber im steigenden Maße Asthmolysin<sup>1</sup>. Genaue objektive Angaben über die Menge der verordneten Medikamente fehlen. Erst nach zwei Jahren, ab April 1953 liegen wieder genaue Angaben über die verabfolgten Asthmolysin-Mengen vor. Nach Mitteilung der Krankenkasse (die sich allerdings auf die Medikamente beschränkt, die in einer be-

<sup>1</sup> Bei dem Präparat Asthmolysin zur Injektion (WZ. Pharmazeutische Fabrik Dr. Kade, Berlin, S 36) handelt es sich nach Angabe der „Roten Liste“ 1957 um eine wäßrige Lösung von 0,8 mg Adrenalin und 0,03 VE Hypophysenhinterlappen-Extrakt in 1,0 cm<sup>3</sup>.

stimmten Apotheke abgegeben wurden) erhielt die Pat im April 1953: 600, Mai 800, Juli 1000, August 600, September 600 und Oktober 700 Ampullen Asthmolysin verordnet, also in 7 Monaten 5200 Ampullen entsprechend einer durchschnittlichen Tagesdosis von 25 Ampullen — mindestens, da nur die Medikamente einer einzigen Apotheke erfaßt wurden. Außerdem nahm die Patientin Scopchedal, in welcher Menge ist unbekannt. Wegen hochgradiger Süchtigkeit veranlaßt der Amtsarzt die Einweisung zur Entziehung in eine Nervenklīnik.

Bei der Aufnahme am 9. 1. 1954 ist die Pat zeitlich und örtlich voll orientiert. Sie macht spontan nur wenige ungenaue Angaben über sich, spricht sich nicht aus, ist sehr mißtrauisch. Psychotische Inhalte fehlen. Bei der Exploration wird die Pat. zunehmend unruhig, keucht, atmet gepreßt, Schweiß bricht aus, die Atmung wird japsend, die Pat läßt unter sich. Wegen dieser schwersten Entziehungserscheinungen mußte die Exploration sofort abgebrochen und SEE und Asthmolysin verabfolgt werden.

*Neurologischer Befund.* Pat. in reduziertem Kräfte- und Ernährungszustand; Haut schlecht durchblutet. Angedeuteter Nystagmus beim Blick seitwärts und nach oben. Keine Hirnnervenausfälle. Tonus der Muskulatur schlaff, seitengleich. Keine Paresen. Die physiologischen Eigenreflexe sind schwach, nicht sicher seitendifferent. ASR fehlen beiderseits. BDR beiderseits schwach auslösbar. Pathologische Pyramidenbahnzeichen fehlen. Beim FNV Zittern, es besteht beiderseits Dysdiadochokinese. Erhebliche Hyperhidrosis.

Es wird eine Herz- und Kreislaufbehandlung eingeleitet. Die Scopchedal- und Asthmolysin-Dosen werden in den nächsten Tagen schrittweise abgebaut und durch andere Antiasthmatica ersetzt. Nach 3 Tagen ist das Allgemeinbefinden wesentlich gebessert, es treten keine asthmatischen Anfälle auf. In der fünften Nacht kommt die Pat. plötzlich ad exitum.

Die Obduktion ergibt eine chronische Tracheobronchitis mit zylindrischen Bronchiektasen mit geringgradigem Randemphysem beider Lungen. Daneben besteht eine Pulmonal-Arteriosklerose, eine schlaife Erweiterung des rechten Herzens, Stauungsleber mit Verfettung und eine Trigonumcystitis. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet: „Asthma bronchiale, akutes Herzversagen“.

Histologisch zeigen die Bronchien Veränderungen im Sinne einer chronisch-eitrigen Asthmobronchitis mit eosinophilen Leukocyten.

*Makroskopischer Hirnbefund.* Die weichen Häute über der Konvexität mit Ausnahme der Occipital- und Temporallappen sind geringgradig getrübt und verdickt. Keine Zeichen einer Volumenvermehrung des Gehirns. Die basalen Gefäße sind zartwandig und verlaufen der Norm entsprechend. Im linken Globus pallidus läßt sich eine etwa stecknadelkopfgroße Erweichungscyste wahrnehmen, sonst sind makroskopisch auf den Frontalscheiben keine krankhaften Veränderungen zu erkennen.

*Bei der feingeweblichen Untersuchung* der Hirnregionen in der Technik nach NISSL, Fettfärbung nach DADDI und Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN zeigen sich folgende Befunde: Im Bereich des gesamten Gehirns besteht eine erhebliche, als pathologisch zu wertende Verfettung der Nervenzellen und Endothelien sowie der Gliazellen, insgesamt frontal stärker ausgeprägt als occipital. In der Lamina zonalis der frontalen Cortex sieht man eine ausgedehnte feintropfige Verfettung der Astrocyten (Abb. 1) und weniger ausgeprägt der Nervenzellen, vor allem in der dritten und fünften Rindenschicht. Allgemeine feintropfige Lipoid-einlagerungen in den Nerven- und Gliazellen in Rinde und Mark. Unterschiedlich ausgeprägte Lipoideinlagerung in allen Teilen der Stammganglien und in den Endothelien ihrer Gefäße. In der Substantia perforata anterior bemerkt man eine extreme Lipoideinlagerungen in den Nervenzellen der Area olfactoria; sie sind mit

Lipoidtropfen gefüllt, der Zellkern ist randständig (Abb.2). Im Nucleus caudatus findet sich eine mäßige Verfettung von Nervenzellen und Glia; sie ist in der Umgebung der Seitenventrikel stärker ausgeprägt. Das Ependym zeigt Einlagerungen feintropfiger Lipoidanteile, die vor allem in basalen Teilen der Zellen gelagert sind.

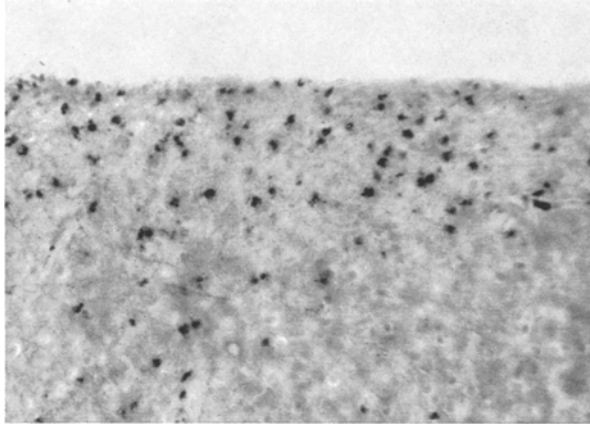


Abb.1. Verfettung der Astroglia der Lamina zonalis der Frontalregion. Fettfärbung nach DADDI; 80:1

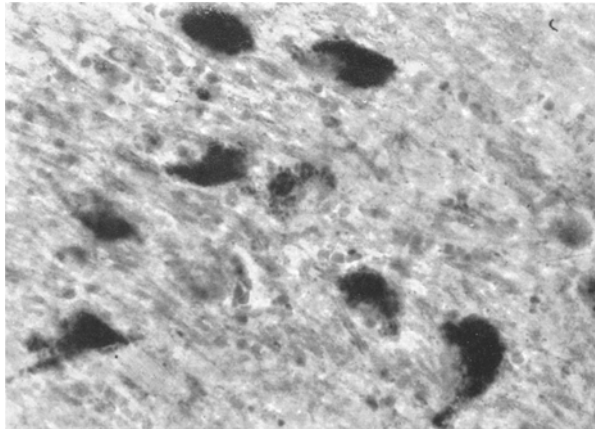


Abb.2. Verfettung in Nervenzellen der Area olfactoria und geringgradige, feintropfige Verfettung der Gliazellen. Fettfärbung nach DADDI; 320:1

Die Verfettung ist im Putamen weniger ausgeprägt, es besteht aber auch hier eine allgemeine Lipoideinlagerung in Nervenzellen, Glia und Gefäßendothelien. Im Globus pallidus ist die Lipoideinlagerung geringer. Im Thalamus findet sich keine wesentliche Lipoideinlagerung, ausgenommen der mediale Thalamuskern.

Im Ammonshorn (Abb.3) ist die Lipoidanhäufung in  $h_2$  (sogenannter dorsaler resistenter Bandanteil nach SPIELMEYER) und  $h_3$  (sogenannter Bratzscher Sektor, Endblatt oder Hilus) ausgeprägt und in  $h_1$  (etwa dem Sommerschen Sektor entsprechend) nur gering (Abb.4). In der Fascia dentata ist die feintropfige Fetteinlagerung in den inneren Zelllagen hilusnahe stärker ausgeprägt. Feintropfige

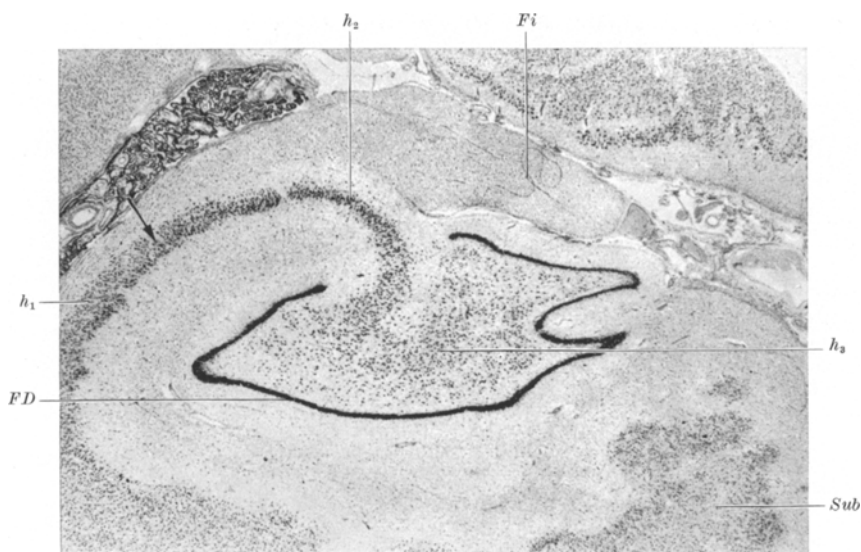


Abb. 3. Frontalschnitt durch den linken Gyrus hippocampi. *FD* Fascia dentata. *Fi* Fimbria. *h<sub>1</sub>* Anteil des Ammonshornbandes, etwa entsprechend dem Sommerschen Sektor. *h<sub>2</sub>* dorsaler resistenter Bandanteil nach SPIELMEYER. *h<sub>3</sub>* Endblatt oder Hilus, etwa entsprechend dem Bratzschen Sektor. *Sub*. Subiculum. Schwerste Ganglienzellverfettung in *h<sub>2</sub>* und *h<sub>3</sub>*. Von *h<sub>2</sub>* nach *h<sub>1</sub>* in der Grenzzone Abnahme der Verfettung (limitrophe Annäherung an die benachbarte Area). Feintropfige Lipoid einlagerung in den Nervenzellen der Fascia dentata. Erhebliche feintropfige Verfettung der Gliazellen zwischen Fascia dentata und Ammonshornband im Bereich des Markstreifens. Beim Pfeil liegt die in Abb. 4 vergrößerte Grenzzone zwischen *h<sub>2</sub>* und *h<sub>1</sub>*. Nissl-Färbung; 8:1

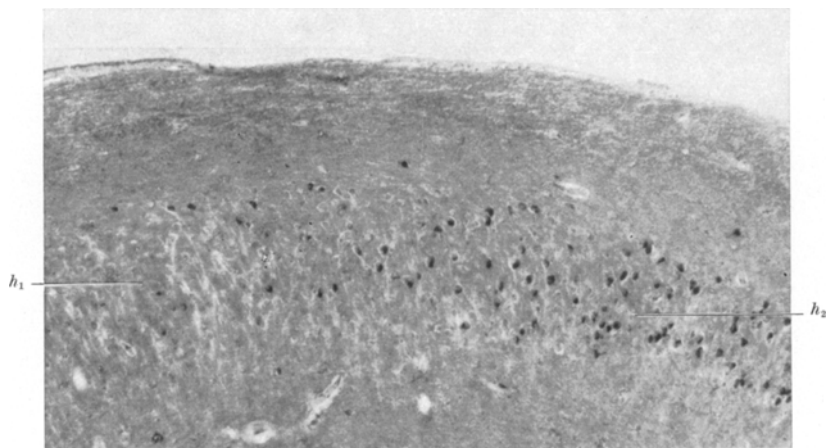


Abb. 4. Ausschnitt aus dem Ammonshornband, dem Sektor in der Umgebung des Pfeiles in Abb. 3 entsprechend. An der Grenze zwischen *h<sub>2</sub>* und *h<sub>1</sub>* allmählich abnehmende Ganglienzellverfettung (Fett auf der Abbildung schwarz dargestellt). Fettfärbung nach DADDI; 25:1

Lipoid einlagerung in der Glia zwischen Fascia dentata und Ammonshornband im Markstreifen; auch hier liegt eine ausgedehnte Lipoidose des Gefäßendothels vor.

Das Kleinhirn weist im Stratum moleculare feintropfiges Lipoid in Capillarendothelien, im Endothel der Gefäße des Stratum granulosum, dagegen nicht in den Purkinje-Zellen auf.

In den caudalen Abschnitten der Medulla oblongata besteht eine Intimaverfettung der Gefäße.

In der Hypophyse liegt eine mäßige Bindegewebszunahme, besonders im mittleren Teil der Adeno-Hypophyse vor.

Unsere weiteren Untersuchungen galten der Frage nach der Art der Fettstoffe.

1. Schultzsche Cholesterin-Färbung keine tropfenförmigen Fetteinlagerungen.

2. Feyrterische Einschlussfärbung auf das Vorhandensein von Phosphatiden und Cerebrosiden negativ.

3. Sudan-B-Färbung nach LISON feintropfige Fettstoffe in den Nervenzellen wie bei der Daddi-Methode. Mit der Daddi-Färbung werden außer den Glyceriden (Neutralfetten) auch die übrigen Fettstoffe in den Geweben angefärbt.

4. Fettrot-Färbung mit Ciba 7 B zur Darstellung von Neutralfetten. Ergebnisse wie bei der Sudan-B- und Daddi-Methode.

Die verschiedenen Färbemethoden (SCHULTZ, FEYRTER, LISON und DADDI) ergaben, daß es sich um Neutralfette (Glyceride) handelt.

**Beobachtung 2. Familienanamnese.** Die bei der ersten Aufnahme in die Kölner Universitäts-Nervenklinik im Jahre 1954 42-jährige Pat. entstammt einer Familie, in der keine Nerven- und Gemütsleiden bekannt sind. Sieben noch lebende Geschwister sind gesund und unauffällig.

*Eigenanamnese.* Geburt angeblich erschwert, frühkindliche Entwicklung unauffällig. Die Pat. besuchte mit ausreichendem Erfolg die Grundschule, war als Hausangestellte tätig und heiratete mit 23 Jahren. Eine Tochter, lebt mit der Pat. im Haushalt zusammen. Seit einem Jahr lebt die Pat. vom Ehemann getrennt.

*Spezielle Anamnese.* Seit 14 Jahren (damals 28-jährig) leidet die Pat. an Asthma, das vor allem im Frühjahr und Herbst zu schweren Anfällen führte. Vor der ersten Aufnahme und auch zwischen den verschiedenen Klinikaufenthalten nimmt sie vorwiegend Felsol, daneben Adrenalinsulfat, Aludrin, Amidopyrin, Asthmocranit, Asthmolysin, Barbitursäurepräparate, Bronchisan, Ephedrin, Rhodamid, Nebennieren- und Hypophysenextrakte, Parazol und Theophyllin u. a.

Seit Mitte 1953 ist die Pat. erstmals psychisch grob auffällig. Sie sieht Buchstaben an der Wand, fühlt sich von Leuten beobachtet, die über sie sprechen und ihre Handlungsweise kommentieren. Sie glaubt, man rufe sie, hört Stimmen. Mehrfach werden ernsthaftige Suicidversuche unternommen (Einnahme großer Mengen Antiasthmatica).

*Körperlich* ist die Pat. in herabgesetztem Allgemein- und Körperzustand. Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Feinschlägiger Tremor der gespreizten Finger. Über beiden Lungen bronchitische Geräusche.

*Neurologisch* unauffälliger Befund.

*Psychisch* ist die Pat. zunächst leicht bewußtseinsgetrückt, später bewußtseinsklar, ausreichend orientiert. Im Vordergrund stehen bei der stationären Aufnahme optische und akustische Halluzinationen; sie sieht Schlangen am Bett und Löwen am Himmel. Der Gedankenablauf ist verlangsamt, die Pat. ist ratlos, verängstigt, gequält, von einer ziellosen, umtriebigen motorischen Unruhe erfaßt und bettflüchtig.

Ein Sternalpunktat und eine Magensaftuntersuchung zum Ausschluß einer Psychose bei perniziöser Anämie haben negative Ergebnisse.

Nach sechswöchiger stationärer Behandlung, bei der die Antiasthmatica abgesetzt wurden, klingen die psychotischen Erscheinungen langsam ab, es bleibt eine gewisse Ratlosigkeit und Unsicherheit bestehen.

In den folgenden 4 Monaten verhält sich die Pat. anfangs unauffällig. Nachdem sie wieder steigende Dosen Antiasthmatica nimmt, tritt erneut ein ängstlich-ratloser Verwirrheitszustand mit erheblicher motorischer Unruhe ein und macht am 22. 10. 1954 wieder eine Aufnahme in die Kölner Universitäts-Nervenklinik notwendig. Zeitweilig optische und akustische Halluzinationen. Es bestehen Gedächtnislücken, vorübergehend desorientiert. Es findet sich die Krankenblatteintragung: „intellektueller Abbau“.

Während des Jahres 1955 wird die Pat. noch zweimal in die gleiche Klinik aufgenommen und jedesmal in das Rheinische Landeskrankenhaus Bonn bzw. Galkhausen verlegt. Die Pat. hört ihre Mutter und Tochter rufen, läuft in den Keller um dort zu sehen, wer ruft. Sie berichtet von fürchterlichen Stimmen die ihr Angst einjagen, sieht den Vater vor dem Fenster auf einem Baum sitzen, bemerkt Särge im Zimmer. Sie muß den eigenen Stimmen antworten und sich verteidigen. „Im Schein vom Radio sah ich Tiere.“ Daneben bestehen zwangsartige Mechanismen.

Die Pat. ist bewußtseinsklar, ängstlich-gespannt, verstört-unruhig, hat Wahnhinhalte bedrohlichen Charakters, akustische und optische Halluzinationen, außerdem wohl auch illusionäre Verkennungen und Pareidolien.

Nach jeder Entlassung besteht für kurze Zeit relatives Wohlbefinden. Mit neu einsetzendem, zunehmendem Antiasthmatica-Abusus treten immer wieder psychotische Störungen auf.

Am 14. 12. 1957 wird die Pat. erneut in der Kölner Universitäts-Nervenklinik aufgenommen und von dort in das Bonner Landeskrankenhaus verlegt. Der Verbrauch von Antiasthmatica war in der Zeit vor dieser Aufnahme unkontrollierbar geworden.

Die Pat. hat massive optische und akustische Halluzinationen, leidet unter „Teufelsgedanken“, „man wird mich schlachten und mit dem Kopf nach unten aufhängen“. Sie berichtet von einem Zahlensystem, das sie in Briefen verwende. Bei bestimmten Worten habe sie festgestellt, daß sich in ihnen bestimmte Zahlen wiederholen, die einen bestimmten Sinn haben.

Am 8. 3. 1958 erleidet die Pat., die seit einigen Tagen wegen einer Tonsillitis behandelt wird, einen plötzlichen Sekundenherztod.

*Pathologisch-anatomischer Befund.* Pseudomembranös-nekrotische Tonsillitis beiderseits mit Übergreifen auf den weichen Gaumen und das Zäpfchen, in geringem Maße auf die seitlichen Abschnitte des Zungengrundes. Doppelseitiges Lungenemphysem bei nur mäßig ausgeprägter Tracheobronchitis. Geringes Ödem der Lungen. Ziemlich starke Adipositas cordis. Fragliche fleckförmige Nekrosen des Herzmuskels in der Vorderwand und im Bereich des Septums der li. Kammer. Geringe Lipoidsklerose der Aorta. Mäßig starke Erweiterung und geringe Hypertrophie des re. Herzventrikels. Cyanose von Leber, Milz und Nieren. Beginnende Granulierung der Nieren beiderseits. Todesursache: Herzversagen.

*Makroskopischer Hirnbefund.* Weiche Häute über Basis und Konvexität zart und durchsichtig. Keine Atrophie im Großhirnbereich.

Nach der Zerlegung des Gehirns in Frontalscheiben in Höhe des rostralen Thalamuskernes eine unter dem Ependym gelegene und den Nucleus caudatus ganz einbeziehende Nekrose im II. bis III. Stadium. Keine weiteren Erweichungen oder Blutungen.

Die *feingewebliche Untersuchung des Gehirns* zeigt eine massive, als pathologisch zu wertende Lipoideinlagerung sowohl in den Nerven- und Gliazellen als auch in den Endothelien der Gefäße.

Bei dieser Beobachtung besteht weitgehend Übereinstimmung hinsichtlich der Lokalisation der Lipoideinlagerung mit der eingangs erwähnten. Die Fetteinlagerung nimmt von frontal nach occipital ab. Besonders befallen ist die Lamina zonalis und die 3. und 5. Rindenschicht. Die Veränderungen an den Stammganglien entsprechen einander in beiden Fällen.

Um die Gefäße, in den Endothelien und auch innerhalb der Gefäße besteht erhebliche Lipoideinlagerung. Fast jedes getroffene Gefäß zeigt die genannten Veränderungen.

Besonders ausgeprägte fein- bis mitteltropfige Fetteinlagerungen bestehen in den Nervenzellen des Nucleus dentatus und in den übrigen Kleinhirnmarklagern. Die als lipophob geltenden Purkinje-Zellen sind frei von Fettsubstanzen.

In den Oliven liegt ebenfalls eine erhebliche Verfettung sämtlicher Zellen vor. Besonders schwer befallen sind die Kerngebiete des N. vagus, N. hypoglossus, N. facialis und N. statoacusticus.

Das Endblatt oder der Hilus (sogenannter Bratzscher Sektor), auch  $h_3$  genannt, zeigt eine massive Verfettung sämtlicher Nervenzellen, die noch ausgeprägter als im Falle der ersten Beobachtung ist. Desgleichen ist der sogenannte dorsale resistente Bandanteil SPIELMEYERS ( $h_2$ ) in der selben Weise schwer verändert. Im sogenannten Sommerschen Sektor,  $h_1$  entsprechend, besteht nur eine geringgradige, eben wahrnehmbare Lipoideinlagerung in einzelnen Nervenzellen. Am Übergang von  $h_2$  in  $h_1$  des Zellbandes bricht die Lipoideinlagerung unvermittelt ab.

### Diskussion

Lipoid ist in den verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems und deren Zellelementen in unterschiedlichem Ausmaße vorhanden.

KELLER, der 15 Gehirne von Hirngesunden zwischen dem 8. und 55. Lebensjahr untersuchte, sah im kindlichen Alter eine geringgradige Lipoideinlagerung in den Nervenzellen als normalen Befund an. Die Lipoidbestäubung soll in der Mitte des ersten Dezenniums beginnen. Es ist auch bekannt, daß vorzugsweise Pyramidenzellen befallen werden. Da die Einlagerungen fließende Grenzen vom Normalen zum Pathologischen aufweisen, ist für die Beurteilung die Kenntnis der physiologischen Schwankungsbreite in den einzelnen Lebensaltern wichtig. Wir verweisen auf die Übersicht von MANNEN hinsichtlich der Lipoidverteilung in den Zellen der verschiedenen Anteilen des Zentralnervensystems.

Als lipophil gelten die Zellen des Thalamus, Globus pallidus, Nucleus dentatus, der Oliva inferior, die großen Zellen des Striatums, die Zellen vom Golgi-Typ im Kleinhirn und die Pyramidenzellen des Ammonshornbandes, deren Lipoidgehalt vom Endblatt in Richtung zum Subiculum stark abnimmt (WEIMANN; SCHERER); als lipophob die Purkinje-Zellen und Körnerzellen des Kleinhirns (OBERSTEINER; GELLERSTEDT). Bezüglich des Hypothalamus machen GELLERSTEDT und OBERSTEINER unterschiedliche Angaben.

Allgemein sind die großen Zellen stärker als die kleinen befallen, beispielsweise die Nervenzellen der III. und V. Schicht der Cortex ausgeprägter als die der Körnerschichten.

Weitere Untersuchungen über Vorkommen und Verteilung von Lipoiden und Lipofuscin im ZNS, auf die hier nicht näher eingegangen wird, machten OBERSTEINER (1903/04), SHIONOYA (1915), LUBARSCH (1922), MANDELSTAMM (1935), BETHE u. FLUCK (1937), sowie ALTSCHUL (1938).

In der mitgeteilten Beobachtung zeigt die Frontalregion die stärkste Lipoideinlagerung, wie sie auch KELLER bei Hirngesunden sah. Etwa gleich starke Einlagerungen fanden sich nach dem genannten Autor in



der Parietal- und Temporalgegend; die motorische Region wies eine geringere Einlagerung auf, die nur von der occipitalen Region unterboten wurde. Der Lipoidgehalt der Glia war stets geringer als der der Nervenzellen und in den Astrocyten der Lamina zonalis fanden sich stärkere Einlagerungen als in den übrigen Rindenschichten. Unsere Befunde zeigen Lipoidvorkommen in den verschiedenen Regionen, wie es der normalen Verteilung nach KELLER entspricht; nur war im untersuchten Gehirn der Grad der Ablagerungen bedeutend intensiver und zweifellos als pathologisch anzusehen.

In beiden untersuchten Gehirnen bestand eine topische Verfettung (Glyceride) im Ammonshornband in  $h_3$  und  $h_2$ , während  $h_1$  frei geblieben war.

Dem Befund einer „sektorförmigen“ Erkrankung topischer Einheiten, wie sie C. und O. VOGT beschrieben, steht die Spielmeyersche Auffassung gegenüber (vgl. auch UCHIMURA; BODECHTEL), daß bei hypoxischen Gewebeschäden die Vascularisation ein orts- und formbestimmender Faktor in den Erkrankungen der Ammonshornformation ist. W. SCHOLZ nimmt in seinem Beitrag „zur Frage vasaler oder systematischer Faktor“ als orts- und formbestimmendes Moment nicht ein Entweder-Oder, sondern ein Sowohl-Als-auch an. Man kann davon ausgehen, daß die hypoxischen Gewebsschäden ein anderes Verteilungsmuster besitzen als die nicht hypoxidotischen. Gerade bei den von uns mitgeteilten Beobachtungen, es handelt sich um chronische Intoxikationen, wird man ein anderes Ausbreitungsmuster der geweblichen Veränderungen am Ammonshorn erwarten können als bei hypoxischen Gewebsschäden.

SCHERER (1932) hat darauf hingewiesen, daß beim Ammonshorn „Lipophilie“ und „Vulnerabilität gegen die amaurotische Idiotie“ zusammenfallen. „Im Ammonshorn erweisen sich also gerade diejenigen Abschnitte als besonders vulnerabel gegen die amaurotische Idiotie, deren Zellen schon normalerweise besonders lipophil sind (SCHERER).“ Es besteht somit ein bemerkenswerter Gegensatz zwischen der Verteilung der amaurotischen und anoxischen Veränderungen des Ammonshornes. Bei anoxischen Zuständen sind der Sommersche Sektor ( $h_1$ ) sowie Endblatt-Endteil ( $h_3$ ) in erster Linie geschädigt, während der dorsale resistente Bandanteil SPIELMEYERS ( $h_2$ ) mehr oder weniger erhalten bleibt. Bei der amaurotischen Idiotie zeigten die Zellen des Endblattes und des dorsalen resistenten Bandteils die schwersten Veränderungen. Der Sommersche Sektor erwies sich immer als weniger schwer verändert als Endblatt und resistenter Bandteil (SCHERER; SJØVALL; ESCOLA).

Lipoideinlagerungen in den Pyramidenzellen des Ammonshornbandes bei den von uns mitgeteilten beiden Beobachtungen von Patientinnen mit chronischer Intoxikation entsprechen in der Lokalisation

einmal der physiologischen „Lipophilie“ der Zellen im Ammonshornband, zum andern denen bei der amaurotischen Idiotie.

Befunde von Nervenzellverfettung nach Antiasthmatica-Abusus, besonders im Ammonshorn, wurden uns in der Literatur nicht zugänglich.

Dagegen liegen feingewebliche Untersuchungen über die Verfettung der Hirnnervenzellen nach akuten und chronischen Vergiftungen vor. CREUTZFELDT (1926) fand bei einem Patienten mit akuter Morphinvergiftung bei chronischem Morphinismus eine schwere Verfettung der Nervenzellen der Großhirnrinde, vor allem der 3. Schicht, des Plexus und sämtlicher Zellen des Ammonshornbandes.

Auf die unterschiedliche Verteilung von Lipoid in den einzelnen Arealen des Ammonshornbandes bei chronischen Vergiftungen wiesen WEIMANN (1924) und GRÜNTAL (1927) hin.

Bei einem 42jährigen Morphinisten fand WEIMANN verfettete Nervenzellen und Gefäße, am ausgeprägtesten in der Frontalrinde, von der die 3. Schicht am stärksten betroffen war, dann folgte die 5. und 6. Schicht. Die Nervenzellen des Ammonshornbandes waren besonders stark befallen, mit Bevorzugung des Endblattes und des „schmalen Bandes“. Außerdem waren die großen Striatumzellen, Zellen im Thalamus und Ependym betroffen. Bei einem 2. Patienten fanden sich im wesentlichen gleiche feingewebliche Befunde.

Im Tierversuch lag nach langdauernder Adrenalin-Verabfolgung eine Degeneration der Hinterstränge in der Lumbalregion (KÜLS 1905), Schrumpfung der Nervenzellen des Gehirns und stellenweise Verdickung der Pia und Wucherung des Ependyms (SHIMA 1908) vor. STIEF und TOKAY, die Kaninchen und Hunden in 5–6 Wochen durchschnittlich 30 Injektionen Adrenalin verabfolgt hatten, beschrieben in Rinde und Hypothalamus disseminiert ischämisch veränderte Nervenzellen, sub-arachnoideale Blutungen, sowie fleckförmige und pseudolaminäre Parenchymnekrosen.

Ein Versuch, die erhebliche Lipoideinlagerung bei der ersten Patientin im ZNS mit Hilfe der chronischen Adrenalin-Hyperglykämie zu erklären, muß eine theoretische Erörterung bleiben, die nicht gesichert werden kann. Mit ihr haben wir unseres Erachtens nur einen weiteren Faktor bei der Entstehung und Ablagerung von Fettstoffen erfaßt. Wir erinnern, daß nach chronischen Vergiftungen mit anderen Medikamenten ohne jeden Adrenalinzusatz ebenfalls pathologisch zu wertende Fetteinlagerungen im ZNS auftreten können.

Nach Vergiftung mit KCN konnte MEYER (1932) im Tierversuch zeigen, daß die Felder  $h_1$  und  $h_2$  des Ammonshornbandes besonders empfindlich und stärker betroffen werden als  $h_3$ . PURPURA u. GONZALEZ-MONTEAGUDO (1960) erzielten mit Antipyridoxingaben vollständige Nervenzellausfälle im Endblatt ( $h_3$ ). Ähnliche Veränderungen beobachteten GOGGESHALL u. McLEAN mit 3-Acetylpyridin.

Im Unterschied zu der ersten Beobachtung bestand bei der zweiten Patientin eine Psychose schizophrener Prägung:

Bei der ersten stationären Aufnahme stehen akustische und optische Halluzinationen im Vordergrund. Innere Stimmen kommentieren die Handlungsweise. Nach sechswöchiger Behandlung und Absetzen der in hohen Dosen eingenommenen Antiasthmatica klingen die psychotischen Symptome völlig ab, es bleibt lediglich eine gewisse ängstliche Ratlosigkeit und Unsicherheit bestehen.

Wiederholt treten in der Folgezeit, nach Perioden der Einnahme steigender Dosen von Antiasthmatica, ängstlich-ratlose Verwirrheitszustände mit erheblicher motorischer Unruhe auf. Dabei und nach Abklingen der Bewußtseinsveränderung bestehen optische und akustische Halluzinationen, wohl auch illusionäre Verkennungen und sichere Pareidolien. Die psychotischen Inhalte treten regelmäßig nach Absetzen der Antiasthmatica zurück und verschwinden schließlich ganz nach etwa 4—6 Wochen. Es lag also in Abhängigkeit von der Dosis der Antiasthmatica ein psychopathologisches Syndrom vor, das für eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis charakteristische Züge aufwies. Wir können nach WEITBRECHT von einem schizoformen Syndrom oder einer schizoformen Psychose sprechen. „Dadurch wird nichts pretendiert, was über die Erscheinungsform des Syndroms hinausginge“ (WEITBRECHT).

Auffallend ist die Angabe, daß eine leichte Bewußtseinsstrübung lediglich bei Einsetzen der psychotischen Erscheinungen für 1—2 Tage bestand und daß die Patientin später, nach Absetzen der Antiasthmatica, bewußteinsklar war, während die psychotischen Erscheinungen noch andauerten.

Es finden sich von SCHNEIDERS Symptomen ersten Ranges das Hören von Stimmen in Rede und Gegenrede, sowie Stimmen, die das eigene Tun kommentieren, und außerdem Symptome zweiten Ranges und weitere Sinnestäuschungen.

Es handelt sich um eine Psychose durch Intoxikation nach langjährigem chronischem Antiasthmatica-Mißbrauch mit geweblichen Veränderungen im ZNS — nach SCHNEIDER und SCHEID — um eine reversible, körperlich begründbare Psychose. Mit Einsetzen der psychotischen Erscheinungen bei steigender Dosis bestand zwar zunächst eine leichte Bewußtseinsstrübung, aber wir erinnern daran, daß mehrere zusammengesetzte Antiasthmatica sedative Bestandteile enthalten.

MATTAR-VAHAR beschrieb den typischen Symptomverband einer Psychose schizophrener Prägung nach langjähriger Medikation von Akineton, mit Wahnwahrnehmungen, akustischen Halluzinationen und ängstlich-erregter Gespanntheit. Sechs Tage nach Absetzen des Medikamentes klangen sämtliche psychotischen Inhalte ab. Der Kranke selbst konnte ruhig und kritisch zu seinen psychotischen Erscheinungen Stellung nehmen. Nach erneuter Verabreichung trat das Syndrom

unverändert wieder auf. Die psychotischen Erscheinungen waren also reproduzierbar. Der Verfasser betonte mit Recht den außerordentlich engen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Verabfolgung des Medikaments und dem Auftreten der Psychose, die zudem nach Absetzen der Droge prompt abklang.

Die gleiche deutliche Abhängigkeit der psychopathischen Phänomene vom Grad der Intoxikation ließ der Psychoseverlauf jener von ZEH beschriebenen Patientin erkennen, die über längere Zeit hinweg Pervitin und „Halloo-Wach“<sup>1</sup> in großen Dosen genommen hatte.

Die Psychose wurde also nicht nur ausgelöst, sondern auch unterhalten. Ebenso ungewöhnlich ist der Umstand, den MATTAR-VAHAR hervorhob, daß der Patient prompt, nach wenigen Tagen und noch während des Abklingens der Psychose völlige Krankheitseinsicht entwickelte und gleichzeitig erkannte, daß die seelischen Störungen durch das Medikament bedingt waren. Der Verfasser schließt, daß Psychose und Medikation in einem so festen Verhältnis zueinander standen, daß das Akineton bei Auslösung und Entstehung der Psychose sich nicht „wegdenken“ ließe.

WEITBRECHT hat ausgeführt, daß „das Ergebnis der grundlegenden Pionierarbeit, die KRAEPELIN mit der Ordnung der endogenen Psychosen geleistet hatte, im Laufe der Zeit von recht verschiedenen Gesichtspunkten her kritisiert worden ist“. „Von keinem geschah dies übrigens einfallsreicher und souveräner als von ihm in der großartigen späten Studie über die Ordnungen der Psychiatrie“. WEITBRECHT schienen „andere Wege gangbarer als der Versuch, jedes Sichtbarwerden eines sogenannten manisch-depressiven oder schizophrenen Symptoms mit einer abortiven Psychose aus einem dieser beiden Formenkreise oder mit dem Manifestwerden einer hypothetischen Teilanlage zu erklären“. Seine Forderung geht dahin, „an Hand von an den Syndromen gewonnenen Typen einzelne Lebensläufe zu sammeln und immer erneut zu prüfen, *in welcher Beziehung Syndrome und Verläufe stehen*“. Die Kenntnis der pathomorphologischen Veränderungen am ZNS wird unser Wissen um diese Zusammenhänge vertiefen.

Die Darstellung des vorliegenden Falles soll ein Beitrag zu WEITBRECHTS Auffassung von den schizoformen, akuten, körperlich begründbaren Psychosen sein. Nicht allein die Beziehungen zwischen psychopathologischem Syndrom und Verlauf der Psychose sind wichtig, sondern eine genaue Beschreibung des pathomorphologischen Befundes ist zu erstreben. Arbeitet man die umfangreiche Literatur über körperlich begründbare Psychosen durch, so wird man mit Überraschung feststellen, in wie wenigen Fällen bei meist eingehenden und ausgezeichneten psychopathologischen Befunden das ZNS histologisch untersucht wurde. Wir werden an anderer Stelle die einschlägige Literatur an Hand der Kasuistik von 3 Patienten mit Psychosen bei Balkenmangel (Agenesia corporis callosi) zitieren und besprechen. Jede im Längsschnitt erfaßte Beobachtung und eingehende histologische Untersuchung von körperlich be-

<sup>1</sup> „Halloo-Wach“ ist ein Anregungsmittel mit Extrakten aus Kaffeebohnen, Colanuß, Kakao sowie Traubenzucker und Vitamin C.

gründbaren Psychosen fördert nach unserer Meinung das bessere Verständnis des Krankheitsvorganges. An die Bemerkung WEITBRECHTS, „daß die klinische Psychopathologie als Grundlage der Psychiatrie keineswegs erstarrt und an ein Ende gelangt ist, sondern daß sie erst in ihren Anfängen steht“, möchten wir mit der Feststellung anknüpfen, daß auch die Neuropathologie imstande ist, mit ihrer Methodik nicht nur eine Ergänzung und Bereicherung zu liefern, sondern zu den Grundlagen der Psychiatrie mit neuen Impulsen beizutragen in der Lage ist.

### Zusammenfassung

Es werden die klinischen und morphologischen Befunde von zwei Patientinnen mit chronischem Antiasthmatica-Mißbrauch mitgeteilt.

Eine 60jährige Patientin führt bis zum 55. Lebensjahr ein unauffälliges Leben. Da treten erstmals anfallsweise Zustände von Atemnot auf, verbunden mit uncharakteristischen halbseitigen Kopfschmerzen. Damals sieht sich die Patientin einer Reihe von häuslichen und persönlichen Schwierigkeiten gegenüber, mit denen sie offensichtlich nicht fertig wurde. In dieser Lebenskrise wird die Patientin alkaloidsüchtig, so daß eine erste Entziehung notwendig wird. Die Alkaloidsucht tritt weitgehend zurück, statt dessen nimmt die Patientin in steigendem Maße sehr hohe Dosen Asthmolysin (5200 Ampullen in 7 Monaten, d. h. täglich etwa 25 Ampullen). Es wird eine zweite klinische Entziehung durchgeführt. Das Asthmolysin wird schrittweise abgesetzt und durch andere Antiasthmatica ersetzt. Das Allgemeinbefinden bessert sich anfänglich und die Anfälle von Luftnot sistieren. In der 5. Nacht nach Klinikaufnahme kommt die Patientin plötzlich ad exitum.

Eine 46jährige Patientin leidet seit 18 Jahren an schwerem Asthma und nimmt erhebliche Mengen verschiedener Antiasthmatica ein. In den letzten  $4\frac{1}{2}$  Lebensjahren stand die Patientin wegen einer Psychose schizophrener Prägung, bei der die psychotischen Erscheinungen in enger Beziehung zur Dosis der eingenommenen Antiasthmatica standen, zehnmal in stationärer Behandlung. Zu wiederholten Malen treten, stets nach der Einnahme steigender Dosen von Antiasthmatica, ängstlich-ratlose Verwirrheitszustände mit erheblicher motorischer Unruhe sowie optische und akustische Halluzinationen neben illusionären Verkennungen und Pareidolien auf. Schizophrene Symptome ersten Ranges blieben jeweils nach Abklingen der inzipienten Bewußtseinsveränderungen weiter bestehen. Die psychotischen Inhalte ihrerseits traten nach Absetzen der Medikamente zurück und verschwanden schließlich ganz. Es handelt sich um eine reversible, körperlich begründbare Psychose schizophrener Prägung. Die Patientin starb während einer Tonsillitis an plötzlichem Herzversagen.

Infolge der chronischen Intoxikation ist es in den Nerven- und Gliazellen des Gehirns zu einer als pathologisch zu wertenden Lipoideinlagerung gekommen. Im Ammonshornband bestand eine ausgeprägte Verfettung in den Feldern  $h_3$  und  $h_2$ , während  $h_1$  verschont blieb. Es wird auf die in der Literatur bereits bekannte Verfettung des ZNS nach Intoxikationen, insbesondere chronischen Morphinvergiftungen, hingewiesen; ebenso auf die unterschiedliche Fettverteilung in den einzelnen Feldern des Ammonshornes.

### Literatur

- ALTSCHUL: Über die sog. „Alterspigmente“ der Nervenzellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **301**, 273—282 (1938).
- BETHE, A., u. M. FLUCK: Über das gelbe Pigment der Ganglienzellen; seine kolloid-chemischen und topographischen Beziehungen zu anderen Zellstrukturen und eine elektive Methode zu seiner Darstellung. *Z. Zellforsch.* **27**, 211—221 (1937).
- BODECHTEL, G.: Die Topik der Ammonshornschädigung. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **123**, 485—535 (1930).
- BONHOEFFER, K.: Die exogenen Reaktionstypen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **58**, 58—70 (1917).
- COGGESHALL, R. E., and P. D. McLEAN: Hippocampal lesions following administration of 3-Acetylpyridine. *Proc. Soc. exp. Med.* **98**, 687 (1958).
- CREUTZFELDT, H. G.: Histologischer Befund beim Morphinismus mit Morphin- und Veronalvergiftung. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **101**, 97—108 (1926).
- ESCOLA, J.: Über die Prozeßausbreitung der amaurotischen Idiotie im Zentralnervensystem in verschiedenen Lebensaltern und Besonderheiten der Spätform gegenüber der Pigmentatrophie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **202**, 95—112 (1961).
- GELLERSTEDT, N.: Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. *Upsala Läk.-Fören. Förh.* **38**, 253 (1933).
- GRÜNTAL, E.: Klinisch-anatomisch vergleichende Untersuchungen über den Greisenblödsinn. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **111**, 763—818 (1927).
- KELLER, L.: Menge und Verteilung des lipoiden Pigmentes in der normalen menschlichen Großhirnrinde in verschiedenen Lebensaltern. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **164**, 259—272 (1939).
- KÜLS: Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **53** (1905).
- LUBARSCH, O.: Über das sogenannte Lipofuscin. *Virchows Arch. path. Anat.* **239**, 491—503 (1922).
- MANDELSTAMM, M.: Über die lipoiden Einschlüsse in den Zellen der Großhirnrinde. *Ziegl. Beitr.* **94**, 508—542 (1935).
- MANNEN, M.: La cytoarchitecture du système nerveux central humain regardée au point de vue de la distribution de brains de pigments jaunes contenant de la graisse. *Acta anat. Nippon.* **30**, 151—174 (1955).
- MATTAR-VAHAR, H.: Über eine durch Akineton ausgelöste Psychose schizophrener Prägung. *Nervenarzt* **32**, 473—475 (1961).
- MEYER, A.: Experimentelle Vergiftungsstudien. II. Vergleichende phylogenetische Untersuchungen über Kohlenoxydvergiftung des Gehirns. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **139**, 422—433 (1932).
- OBERSTEINER, H.: Über das hellgelbe Pigment in den Nervenzellen und das Vorkommen weiterer fettähnlicher Körper im ZNS. *Arb. a. d. neurol. Inst. Wien* **10**, 245—274 (1903).

- OBERSTEINER, H.: Weitere Bemerkungen über die Fettpigmentkörnerchen im ZNS. Arb. a. d. neurol. Inst. Wien **11**, 400—406 (1904).
- PETERS, G.: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. Stuttgart: Thieme 1951.
- Wege der somatischen Forschung bei der Schizophrenie. Ref. Kongreß d. Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde. 7.—9. September 1962, München.
- PURPURA, D. P., and O. GONZALEZ-MONTEGUDO: Acute effects of Methoxyppyridoxine on hippocampal endblade neuron, an experimental study of special pathoclosis in the cerebral cortex. Z. Neuropath. exp. Neurol. **19**, 421—432 (1960).
- SCHEID, W.: Die sogenannten symptomatischen Psychosen, ihre Stellung im System der Psychiatrie und ihre psychopathologischen Erscheinungen. Fortschr. Neurol. Psychiat. **28**, 131—144 (1960).
- SCHERER, H. J.: Die Ammonshornveränderung bei der familiären amaurotischen Idiotie. Z. ges. Neurol. Psychiat. **138**, 481—492 (1932).
- SCHNEIDER, K.: Klinische Psychopathologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme 1959.
- SCHOLZ, W.: Die Krampfschädigungen des Gehirns. Monogr. a. d. Gesamtgeb. d. Neurologie u. Psychiatrie. Heft 75. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1951.
- An nervöse Systeme gebundene (topistische) Kreislaufschäden. Hdb. d. spez. pathol. Anat. u. Histol. Bd. **13**, S. 1326—1383. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- SHIMA, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf das ZNS des Kaninchens. Arb. a. d. neurol. Inst. Wien **14**, 492—512 (1908).
- SHIONOYA, F.: Zur Kenntnis der Lipide im Zentralnervensystem. Mitt. a. d. med. Fak. d. Kaiserl. Univ. Tokio **14**, 121—190 (1915).
- SJØVALL, E.: Die Bedeutung der pathologisch-histologischen Veränderungen im ZNS bei der juvenilen amaurotischen Idiotie. Verh. dtsch. path. Ges. **27**, 185—190 (1934).
- SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1922.
- STIEF, A., u. L. TOKAY: Beitrag zur Histologie der experimentellen Adrenalinvergiftung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **96**, 643—660 (1932).
- UCHIMURA, Y.: Zur Pathogenese der örtlich elektiven Ammonshornerkrankungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **114**, 567—601 (1928).
- Über die Gefäßversorgung des Ammonshornes. Z. ges. Neurol. Psychiat. **112**, 1—19 (1928).
- VOGT, C., u. O. VOGT: Erkrankungen der Großhirnrinde im Lichte der Topistik, Pathoklise und Pathoarchitektonik. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **28**, 1—171 (1922).
- Sitz und Wesen der Krankheiten im Lichte der topistischen Hirnforschung und des Variierens der Tiere. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **47**, 237 (1937).
- WEIMANN, W.: Gehirnveränderungen bei akuter und chronischer Morphinvergiftung. Z. ges. Neurol. Psychiat. **105**, 704—751 (1926).
- Zur pathologischen Anatomie der akuten und chronischen Morphinvergiftung. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **8**, 205 (1926).
- WEITBRECHT, H. J.: Symptomatische Psychosen. In: Klinik der Gegenwart. Hrsg. v. COBERT, GUTZEIT u. BOCK. Bd. II, S. 483 ff. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956.
- Das Syndrom in der psychiatrischen Diagnose. Fortschr. Neurol. Psychiat. **27**, 1—19 (1959).
- Psychiatrie im Grundriß. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1963.
- ZEH, W.: Über eine „Halloo-Wach“-Psychose. Nervenarzt **26**, 244—246 (1955).
- Priv.-Dozent Dr. FRIEDRICH UNTERHARNSCHIEDT, Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut), 8 München 23, Kraepelinstr. 2