

weitere Folgerungen von ihrer Lösung erwarten lassen. Ich muss bekennen, ausser in diesem kranken Rückenmarke, trotz zahlreicher Untersuchungen niemals Nervenzellenverbindungen in den Centralorganen gesehen zu haben, und konnte sie somit bisher nur für seltene Ausnahmserscheinungen halten, bevor mich die vorliegenden Beobachtungen veranlassten die Möglichkeit zuzulassen, dass sie dennoch häufige oder selbst regelmässige Vorkommnisse sein könnten, deren sicherer Nachweis jedoch nur unter besonders günstigen, und vielleicht aus den oben berührten Gründen gerade leichter unter gewissen pathologischen Verhältnissen gelingt, was bei der grossen Zartheit und Zerstörbarkeit der in Betracht kommenden Gebilde immerhin denkbar wäre.

X.

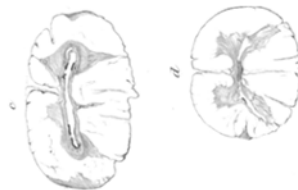
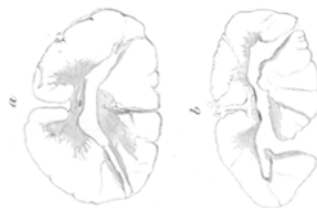
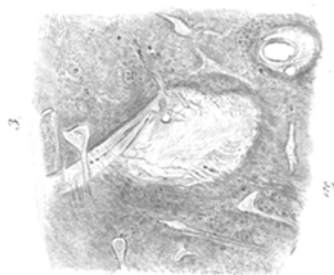
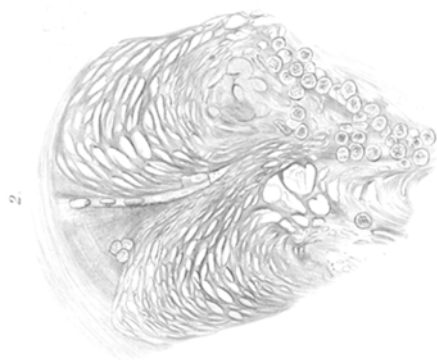
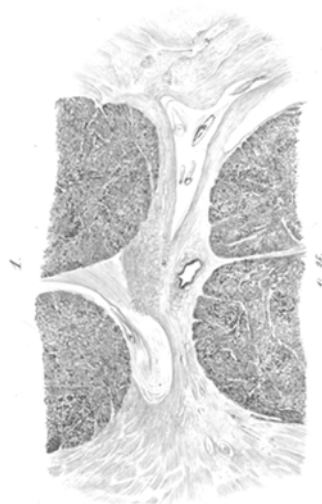
Zur Casuistik der Rückenmarksaffectionen (Tetanie und *Lepra anaesthetica*).

Von Prof. Theodor Langhans in Bern.

(Hierzu Taf. VII.)

1. Periarteriitis und Periphlebitis der weissen Commissur und der Vorderhörner. (Tetanie).

Sectionen von Individuen, welche während einer Erkrankung an Tetanie starben, gehören zu den Seltenheiten. In den wenigen Fällen dieser Art hat bis jetzt die Untersuchung kein positives Ergebniss gehabt, welches irgendwie das Wesen jener Affection erklären könnte. Hirnhyperämie und Erweichung des Rückenmarkes in seiner oberen Partie sind die einzigen Befunde von einem sehr zweifelhaften Werthe (Trousseau, Clinique méd. II, 216, 4 édit.). Trousseau selbst bemerkt und gewiss mit vollem Rechte, dass einer so vorübergehenden, anfallsweise auftretenden Erkrankung kaum tiefere Störungen des Centralnervensystemes zu Grunde liegen dürften. Indess darf man deshalb nicht die Hoffnung aufgeben, auch geringere anatomische Veränderungen mit dem Mikroskope zu er-



kennen, und eine mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes ist meines Wissens noch nicht ausgeführt.

Im folgenden Falle lassen sich Veränderungen nachweisen in der vorderen weissen Commissur und den Vorderhörnern der grauen Substanz, besonders hochgradig in der Halsanschwellung, weniger in der Lendenanschwellung und den unmittelbar nach oben und unten an beide Anschwellungen angrenzenden Partien. Mit Rücksicht auf diese Oertlichkeit, sowie auf ihr histologisches Verhalten lässt sich ein Zusammenhang mit den nervösen Erscheinungen vermuthen. Sie sind nemlich an die Gefässe gebunden und bestehen in einer gleichmässigen oder ungleichmässigen Verdickung der Adventitia der kleineren Arterien und Venen. Diese Periarteriitis und Periplebitis bedingen für das unbewaffnete Auge am frischen Rückenmark keine Veränderungen. Das Hauptgewicht liegt daher auf dem mikroskopischen Befunde, den ich hier folgen lasse.

Die Verdickung ist eine gleichmässige und ungleichmässige, ersteres vorzugsweise an den Stammgefässen, die in der vorderen Commissur verlaufen, letzteres ausschliesslich an den kleineren Gefässen der Vorderhörner. Sie beginnt in der Tiefe der vorderen Längsspalte (Fig. 1) gerade da, wo die Gefässe dieselbe verlassen, um in die vordere Commissur einzutreten, begleitet die Gefässe während ihres schrägen Durchtrittes durch die letztere bis dahin, wo sie an der seitlichen Grenze der Commissur sich in die Aeste für die Vorder- und Hinterhörner der grauen Substanz theilen. Bis dahin ist die Verdickung hochgradig; das Gefässbündel sammt umgebendem Bindegewebe nimmt auf dem Querschnitte des Rückenmarkes ovale Felder ein, von der Breite der weissen Commissur selbst, also etwa 0,3 Mm. im Durchmesser, während die Lumina der Gefässe nur 0,06 Mm. messen. An der seitlichen Grenze der Commissur verschmächtigt sich die breite Adventitia bedeutend, sinkt etwa auf die Hälfte des Gefässdurchmessers herab und wird an den Gefässen der Hinterhörner schon im Anfangstheil derselben normal. Auch in den Vorderhörnern wird sie rasch schmaler und übertrifft an den meisten Gefässen die Dicke der übrigen inneren Wand-schichten nur um Weniges. Wenn auch hier die Verdickung wegen der wechselnden normalen Verhältnisse bezweifelt werden könnte, so wird doch ein entschieden pathologischer Zustand an den Gefässen auch der Vorderhörner bewiesen 1) durch das Vorhanden-

sein zahlreicher lymphoider Zellen, welche in Gruppen von 10, 20 und mehr bald zwischen Adventitia und Media, bald auf der Aussenfläche der ersteren liegen, und 2) durch das Auftreten ungleichmässiger Verdickungen. Letztere fallen besonders in die Augen (Fig. 3). Wie eine Vergleichung einer grösseren Zahl von auf einander folgenden Querschnitten zeigt, bildet dieselbe kleine rundliche oder längliche, spindelförmige Knoten, die die Gefässe von allen Seiten umgeben oder nur — und das ist meistens der Fall — an einer Seite desselben aufsitzen; es ist dies gewöhnlich die nach vorn zugekehrte Seite. Ihre Grösse ist verschieden; ihr Durchmesser kann bis 0,1 Mm. betragen bei einer Breite des Gefässes von 0,05 Mm. Der perivasculäre Lymphraum ist nirgends ganz verschwunden, und namentlich in der vorderen Commissur in grosser Ausdehnung vorhanden; er bildet hier eine Spalte von 0,02 Mm. Breite, welche sich zwischen die verdickte Adventitia und die umgebende Rückenmarkssubstanz einschiebt; er wird von queren Fasern durchzogen, welche mit trichterförmigen Ansätzen sich nach beiden Seiten hin inseriren und so den Lymphraum in schmale ovale Felder abtheilen. An den stärkeren Verbreiterungen in der vorderen Commissur sind diese Fasern — so erscheinen sie auf den Querschnitten des Rückenmarkes — eigentlich Querschnitte von Membranen, die durch den Lymphraum sich durchspannen und untereinander netzförmig zusammenhängen, so dass die einzelnen Abtheilungen des Lymphraumes zum Theil ganz von einander getrennt sind.

Der histologische Bau der Adventitia ist in der Commissur ein etwas complicirter. Der periphere Theil derselben, welcher an den Lymphraum angrenzt, erscheint auch bei Anwendung von Immersionslinsen feinkörnig, ohne Zellen und Kerne. Der centrale Theil dagegen ist mehr homogen, glänzend und lässt sich entweder durch Zerzupfen in gewöhnliches fibrilläres Bindegewebe mit wellenförmigem Verlauf der Fasern zerlegen, oder er besteht aus einem reticulären Gewebe mit eigenthümlicher Anordnung der Balken und Maschen (Fig. 2). Schmale mehr homogene Balken verlaufen parallel nebeneinander in gleicher Richtung mit und neben den Gefässen, in einer gegenseitigen Entfernung, die der Breite der Gefässe ziemlich gleichkommt. Sie senden von ihren Seitenrändern schmälere homogene Fasern aus, welche in der Mitte des von 2 Balken be-

grenzten Feldes zusammenstossen und zwar in flachen Bogen, deren Convexität nach der Verästelung der Gefässe hinsieht; die bogenförmigen Fasern sind durch schmale halbmondförmige Felder von einander getrennt, welche wieder durch kurze feine Verbindungsäste jener in rundliche, längliche oder auch halbmondförmige Lücken zerfallen; die Lücken sind auf der Höhe des Bogens am breitesten, werden nach den Seiten hin schmaler; sie sind leer. An Zerpupfungspräparaten, deren Zahl bei dem geringen Material eine beschränkte war, konnte ich erkennen, dass dies Gewebe in dünnen Lamellen angeordnet ist, die durch schmale feinkörnige Schichten von einander getrennt sind. An einigen Stellen bildete es die innere Auskleidung von drehrunden Kanälen, die einer andern Wand entbehrten, obgleich ihre Weite so bedeutend ist, wie die der Arterien und Venen (Lymphgefässen?).

Kerne sind in dem fibrillären und reticulären Gewebe von zweierlei Form vorhanden, kleine, kugelige, die entweder vereinzelt lymphoiden Zellen angehören oder in grösseren Gruppen und Reihen von 20, 30 und mehr zusammenliegen in einer feinkörnigen Substanz, die keine Zellgrenzen erkennen lässt; ferner ovale, abgeplattete, etwas grössere Kerne, die nur zum Theil an den beiden Endpolen eine kegelförmige Anhäufung von feinkörniger Substanz erkennen lassen, also Spindelnzellen angehören, welche auch beim Zerpupfen und Verschieben ihre Form nicht wesentlich verändern; ein anderer Theil zeigt keine solche Zellschubstanz; ob diese in abgeplatteten endothelienartigen Zellen liegen, konnte ich nicht erkennen.

An den Gefässen der Vorderhörner ist die Veränderung dieselbe; die gleichmässigen Verdickungen bestehen vorzugsweise aus wellenförmigen Fibrillen; in den ungleichmässigen findet sich auch reticuläres Gewebe.

Auch an manchen Capillaren lässt sich im isolirten Zustande eine Verdickung der Wand nachweisen; dieselbe erreicht eine Dicke, welche dem Durchmesser ihres Lumens gleichkommt.

Die beschriebene Veränderung findet sich im höchsten Grad in der Halsanschwellung von der Abgangsstelle des N. cerv. V bis zu der des N. dors. I, in geringerem Grade in der Lendenanschwellung. In den nach oben und unten an diese Stellen angrenzenden Theilen des Rückenmarkes sind die Lymphspalten um die Gefässe namentlich in der vorderen Commissur ausserordentlich

erweitert, von gleichen Dimensionen wie die verdickte Adventitia, von sehr lockerem Bindegewebe durchzogen.

Ferner finden sich sowohl an den letzterwähnten Partien, wie auch in der verdickten Adventitia rothe Blutkörper ausserhalb der Gefässe und gelbe Pigmentkörnchen.

Alle diese Befunde zeigen, dass der vorliegende krankhafte Prozess an die Gefässe und deren wechselnde Füllungszustände gebunden ist. In der übrigen Rückenmarkssubstanz waren keine Veränderungen nachzuweisen. Dieses, sowie die Vertheilung des Prozesses innerhalb des Rückenmarkes rechtfertigen wohl die oben ausgesprochene Vermuthung, dass er zu den nervösen Erscheinungen während des Lebens in einem engen Causalnexus stehen dürfte. Indess mit Hervorhebung dieser wenigen aber bedeutungsvollen Momente begnüge ich mich. Ob die Vermuthung richtig ist, wird erst durch wiederholte Untersuchung in ähnlichen Fällen festgestellt werden können.

Ich schliesse hieran die Krankengeschichte, welche ich der Güte meines Collegen Herrn Quincke verdanke und den Sectionsbefund.

E. S., 48 Jahre alt, Frau, welche seit 10 Jahren an Prolapsus uteri litt, im übrigen aber stets gesund war, erkrankte im Sommer 1873 mit Magenbeschwerden, die anfänglich mit Verstopfung verbunden waren. Im August 1873 stellte sich Diarrhoe ein, die zuerst mit Tenesmus und blutig schleimigen Ausleerungen, nach einiger Zeit schmerzlos wurde. Durch diesen andauernden Durchfall mit 5–6 Entleerungen am Tage wurde Patientin schwach und mager. Es stellten sich allmählich leichte Oedeme der Extremitäten und des Gesichtes und Anfang Januar die gleich zu beschreibenden krampfhaften Zustände ein, so dass Patientin deshalb am 29. Januar 1874 sich im Inselspitale aufnehmen liess.

Hier constatirte man neben der Anämie, den erwähnten Oedemen und den diarrrhoischen etwas gallenarmen Stuhlgängen anfallsweise auftretende krampfartige und sehr schmerzhaft Steifigkeit der Arme, bei denen dieselben gestreckt, die Hand und Finger meist flectirt waren. Diese Anfälle waren von sehr wechselnder Dauer. In der Zwischenzeit bestand ein Gefühl von subjectiver Steifigkeit der Finger, wie wenn sie der Kälte ausgesetzt gewesen wären. Patientin konnte die Finger zwar bewegen, aber oft kaum ein Glas halten. Zeitweise wurden gleichzeitig auch die unteren Extremitäten von tonischen Contractionen befallen. Wenn der Krampf sehr heftig war, konnte Patientin den Mund nicht öffnen, die Zunge nicht gut bewegen; ja einige Male zeigte der ganze Körper an Tetanus erinnernde Steifigkeit. Ab und zu hatte die Patientin ein Kribbeln und Eingeschlafensein in den Extremitäten. Aeussere Kälte begünstigte den Krampf, während er im warmen Bade nachliess. Durch Druck im Sulcus bicip. int. konnte zuweilen der Krampf an Unterarm und Hand willkürlich hervorgerufen werden. Ob durch Compression der Arterie oder Nerven liess sich nicht entscheiden. Druck auf den N. ulnaris war wirkungslos.

An den Unterextremitäten hatte der Druck auf die grossen Gefässe und Nerven keinen Einfluss.

Diese Krampferscheinungen wurden während etwa 14 Tagen in wechselnder Intensität beobachtet, um dann allmählich zu verschwinden.

Auf die Diarrhoe hatte die Behandlung mit geeigneter Diät, Tannin und Arg. nitr. nur vorübergehenden Einfluss. Am 17. Februar war in den Stühlen häufig flüssiges oder geronnenes, wenig verändertes Blut beigemengt. Nach ziemlich heftiger Blutung trat noch einmal ein allgemeiner tetaniformer Krampfanfall auf.

Unter Fortdauer der Blutung und hinzutretender Fieberbewegung ging Patientin durch Collapsus am 23. Februar Mittags 12 Uhr zu Grunde.

Sectionsbefund: 24. Februar, 8 Uhr Morgens.

Stark abgemagerter Körper.

Schädelhöhle. Schädel symmetrisch, Nähte einfach. Sutura sagitt. im Verwachsen begriffen; viel blutarme Diploë. Dura normal. Im Sinus long. kein Blut. Die weichen Hirnhäute an Convexität und Basis hochgradig anämisch, fast keine subarachnoideale Flüssigkeit; auch an der Basis nur wenige Tropfen. Seitenventrikel mässig weit, mit ein Paar Tropfen Serum; Plexus sehr anämisch, mit zahlreichen Cysten. Grosshirn, centrale Ganglien und Kleinhirn von guter Consistenz, sehr stark anämisch. Pons und Medulla oblong. ebenso.

Rückenmarkshöhle. Ausserhalb der Dura nichts Besonderes; in dem Sack der Dura viel Serum; weiche Häute mässig injicirt, an der Rückseite zahlreiche kleine Knochenplättchen. Rückenmark im oberen Theil von etwas geringer Consistenz, Schnittfläche sehr anämisch. In der Cervicalanschwellung die Commissura alba sehr deutlich; die Vorderhörner daselbst wenig scharf begrenzt. Sonst mit blossen Auge nichts Weiteres zu erkennen.

Brusthöhle. In beiden Pleurahöhlen eine mässige Menge Serum. Lungen wenig retrahirt, gut aufgebläht, gross, sehr anämisch, in den oberen Partien trocken; in den unteren links wenig, rechts hochgradig ödematös; die Flüssigkeit arm an Luftblasen. Im Herzbeutel wenig Serum; Herz klein, fest, mit viel atrophischem, ödematösem Fettgewebe; wenig flüssiges Blut mit etwas stark gallertiger Speckhaut; Herzhöhlen eng; die eine Aortaklappe leicht gefenstert; Mitrals am freien Rande leicht verdickt. Herzfleisch blass, von guter Consistenz.

An Pharynx, Oesophagus, Larynx, Trachea starke Anämie. Mässige Struma.

Bauchhöhle. Wenig Serum in ihr. Milz klein, zähe, blass, Follikel gross, zahlreich. Nebennieren fest, ziemlich dick, ohne Fettinfiltration der Rinde. Fettgewebe um die Nieren ödematös; Nieren selbst anämisch. Im Duodenum galliger Inhalt. Magen sehr eng, Schleimhaut in Längsfalten mit gelbem Schleim. Leber klein, dunkelbraun; Galle hell, leicht fadenziehend; ein brauner runder Stein in der Gallenblase. Dickdarm weit, Dünndarm eng; Mesenterialdrüsen gross, fest, blass. Im Dünndarm dünnbreiige gallige Fäces, im Colon ascendens dickere Fäces, die vom Colon transversus an eine graue Farbe haben. Im Jejunum leichte Quellung der Falten, Schleimhaut fleckig injicirt, zum Theil mit Ecchymosen; ebenso im Ileum. Im Colon Schleimhaut blass, mit fest anhaftenden Fäces bedeckt. Im unteren Rectum dicht über dem Anus die Schleimhaut in grosser Ausdehnung, etwa an $\frac{3}{4}$ des Umfanges nekrotisirt, schwarzbraun, emphy-

sematös, mit gelber Demarcationszone, an welche stark injicirte Schleimhaut sich anschliesst. Auf einem Durchschnitte zeigt sich, dass die Nekrose die ganze Wand des Rectum, sowie das periproctale Bindegewebe ergriffen hat und bis an die hintere Wand der Vagina reicht. Auch hier überall eitrige Demarcationszonen. Harnblase mit viel hellem Harn. Uterus liegt nach links; das linke Lig. latum kurz; in seiner Höhle ein kleiner Polyp, in der Wand Fibroide. Prolapsus uteri.

2. Myelitis der grauen Commissur, Clarke'schen Säulen und Hinterhörner (*Lepra anaesthetica* s. *mutilans*.)

Seitdem Danielssen und Boeck bei der *Lepra anaesthetica* eigenthümliche Veränderungen an den peripheren Nerven der erkrankten Extremitäten nachgewiesen haben, gelten letztere allgemein als das eigentlich Wesentliche für dies Leiden; die Affectionen in Haut, Weichtheilen und Periost werden als secundär, als Folge der Zerstörung der Nerven und der dadurch bedingten Anästhesie angesehen. Ich bin weit entfernt, dieser Ansicht von dem eigentlich nervösen Ursprung der *Lepra anaesthetica* entgegenzutreten; ich möchte vielmehr durch Mittheilung der folgenden Beobachtung die Aufmerksamkeit auf eine Veränderung der Centralorgane lenken, welche den peripheren Affectionen vollständig parallel geht und wenigstens in diesem einen Falle wohl als Ursache, als das eigentlich Wesentliche der ganzen Krankheit anzusehen ist. Es handelt sich dabei um eine mit Erweichung endigende Myelitis der Hinterhörner, der Clarke'schen Säulen und der grauen Commissur.

Das doppelseitige Auftreten der Anästhesie und Verstümmelung, die grosse Ausdehnung, welche erstere nehmen kann, ihr Fortschreiten bis auf den Rumpf legen den Gedanken nahe, dass die Ursache derselben mehr central zu suchen sei. Es haben daher die genannten Forscher auch schon nach Veränderungen des Centralnervensystems gesucht; jedoch wesentlich nur solche der weichen Rückenmarkshäute gefunden. Eine partielle *circumscribed Meningitis* bald im Hals-, bald im Brust- oder Lendentheil, immer an der hinteren Fläche, selten zugleich auch auf der vorderen, häufiger dagegen sich auf die hinteren Wurzeln fortsetzend, bei ganz vollständiger Anästhesie so hochgradig, dass Arachnoidea und Pia in der Dura ähnliches Aussehen erhalten. Am Rückenmark selbst beobachteten sie eine mit der Dauer und dem Grade des Leidens stärker werdende Zunahme der Consistenz bis zu fast knorpliger

Beschaffenheit; es ist namentlich sehr zäh, lässt sich aber durch Druck noch abplatteln; zugleich wird es dünner; die graue Substanz ist schmutzig gelb. Aehnliche Veränderungen sahen sie am Hirn und namentlich eine starke Durchtränkung des Ganglion Gasseri mit einer trüben albuminösen Flüssigkeit in den Fällen, wo die Gesichtshaut afficirt war.

Dies sind nun allerdings Veränderungen, die, wie wir sehen werden, mit den von mir gefundenen nichts Gemeinsames zu haben scheinen. Denn in meinem Falle handelte es sich um eine colossale Erweichung der Hinterhörner, der Clarke'schen Säulen und grauen Commissur, so dass an Stelle derselben eine Höhle sich befand, welche vorzugsweise in querrer Richtung das Rückenmark durchsetzte und an den Stellen der stärksten Entartung (Cervicalanschwellung und oberem Brusttheil) an der frischen Schnittfläche die graue Substanz vollständig zu ersetzen schien. Es ist dies ein Befund, der fast vollständig mit dem von Steudener mitgetheilten übereinstimmt (Beiträge zur Pathologie der Lepra mutilans. 1867). Auch dieser fand in einem Falle von sporadischer Lepra anaesthetica ausgedehnte Erweichung im Rückenmark, welche vorzugsweise ebenfalls die graue Commissur und die Hinterhörner betraf, wenn auch nicht so regelmässig symmetrisch, wie wir dies im vorliegenden Falle kennen lernen werden; über das Verhalten der Clarke'schen Säulen, derjenigen Ganglienmasse, welche in meinem Falle am ausgedehntesten zerstört war, sagt Steudener nichts. In dem mikroskopischen Verhalten ergeben sich allerdings zwischen beiden Fällen Unterschiede; ich finde in der Umgebung der Erweichung vorzüglich Anhäufung von Zellen, so dass ich den Prozess als eine Myelitis bezeichnen darf, Steudener dagegen sieht der Erweichung eine colloide Degeneration vorhergehen. Eine Vergleichung beider Fälle nach dieser Richtung hin ist daher nicht möglich. Indess wird uns durch diese Fälle schon soviel Material an die Hand gegeben, dass wir auf Grundlage desselben die Frage nach der Bedeutung dieser Rückenmarksaffection, besonders für das periphere Leiden kurz erörtern können. Liegt hier vielleicht eine zufällige Complication beider vor? Steudener nimmt eine solche an, weil er im Rückenmark nicht jene Bildung von Granulationszellen erkennen konnte, welche nach Virchow für die lepröse Wucherung charakteristisch ist. Durch diesen zweiten ganz analogen Fall dürfte dieser Grund etwas an Gewicht verlieren. Ich

kann um so weniger Werth darauf legen, da ich auch in den Verdickungen der peripheren Nerven (Medianus und Ulnaris beiderseits) nicht jene junge Wucherung, sondern völlig reifes Bindegewebe finde, von ganz derselben Zusammensetzung wie die normale Binde-substanz der peripheren Nerven nach der Schilderung von Axel Key und Retzius, höchstens mit etwas grösserem Kernreichthum. Eine zufällige Complication ist meiner Ansicht nach mit Bestimmtheit auszuschliessen.

Mit Rücksicht hierauf mache ich besonders aufmerksam auf das parallele Verhalten der centralen und peripheren Affection — die stärksten Veränderungen waren an den oberen Extremitäten entsprechend der stärksten Erweichung in der Halsanschwellung; im Rückenmark selbst waren wieder die zur Sensibilität in enger Beziehung stehenden Hinterhörner, Clarke'schen Säulen und die graue Commissur theilhaftig. Es kann sich nur noch um die Frage handeln, wo der primäre Sitz des Leidens zu suchen ist, ob in den peripheren Nerven oder im Rückenmark. Schon jetzt lässt sich Manches zu Gunsten des Rückenmarkes sagen; ist doch in diesem Organ hier in meinem Fall wie in dem von Steudener die Erkrankung im Verhältniss zu den peripheren Nerven weitaus am stärksten; ich fand in letzteren nur wenige Fasern unter der bindegewebigen Wucherung im Zustand der Atrophie; Steudener sah sogar nur am Radialis die bekannte Anschwellung, allerdings auch in den beiden anderen Vorderarmnerven, die makroskopisch unverändert waren, mikroskopische Zellwucherung und Zerstörung der Nervenfasern. Nimmt man noch das oben Gesagte hinsichtlich des Vorkommens und der Ausdehnung der Anästhesie hinzu, so wird die Anschauung von der primären Natur der Myelitis entschieden als die einfachste den Vorzug verdienen. Die Veränderungen der Nerven sind darnach secundär und stehen auf der gleichen Linie mit allen anderen Prozessen in dem anästhetischen Gebiete; sie sind Folgen der häufigen Entzündungen, die letztere betreffen, etwa ebenso aufzufassen, wie die Affectionen der Nerven an elephantiasischen Theilen. Dies stimmt vollständig mit der Auffassung von Danielssen und Boeck überein, welche die Affection der Nerven bei beiden Formen der Lepra in gleicher Weise auftreten sahen (*Traité de la Spédalskhed.* 1848. p. 216 u. 282); auch für sie ist dieselbe nur eine Entzündung secundärer Natur, fortge-

leitet aus der Nachbarschaft. Sie finden sie, ohne dass jedesmal während des Lebens Anästhesie bestand und damit stimmt die neueste Beobachtung von Thoma (dieses Archiv Bd. LVII, S. 455) überein. Dagegen ist bemerkenswerth, dass die norwegischen Forscher Veränderungen des Centralnervensystems nur bei *Lepra anaesthetica* erwähnen. Dagegen nicht bei *L. tuberosa*, wie auch Thoma in seinem Falle dasselbe normal fand.

Indess dürfen wir diese Betrachtungen nicht zu rasch verallgemeinern; dazu mahnt uns der Widerspruch, der zwischen diesen beiden Fällen und den Angaben von Danielssen und Boeck besteht. Eine so ausgedehnte Erweichung hätten diese beiden Forscher kaum übersehen; indess fanden sie doch makroskopisch das Rückenmark verändert; worin diese Veränderung bestand, welche Theile des Rückenmarkes sie betraf, das kann uns nur die mikroskopische Untersuchung lehren. Diese ist bis jetzt noch nicht von Forschern durchgeführt worden, welche öfter Gelegenheit zur Beobachtung von *Lepra anaesthetica* haben. Wenn ich durch Mittheilung dieses Falles und scharfe Hervorhebung des ihm Eigenthümlichen zu einer solchen ausgedehnten Untersuchung anregen sollte, so wäre der Zweck dieser Zeilen erreicht.

Das Verhalten der Entartung an den einzelnen Abschnitten des Rückenmarkes ist folgendes. Am stärksten ist sie wie gesagt an der Halsanschwellung und dem oberen Dorsalmark (Fig. 4 b). Hier fehlen graue Commissur und Hinterhörner zum grössten Theil; in letzteren ist vorzugsweise der mittlere Theil defect, während die mediale und namentlich die laterale Partie noch erhalten ist. Die Erweichung geht durch die ganze Länge der Hinterhörner bis an die Pia, so dass hier die Hinterstränge von dem übrigen Rückenmark ganz abgetrennt sind und nur noch durch die Pia in der Lage erhalten werden. In der grauen Commissur fehlt die hintere breitere Partie bis an den Centralkanal hin, dessen hintere Wand ebenfalls zerstört ist; das Epithel seiner vorderen Wand ist erhalten und kleidet die Spalte in der Mitte und nach vorn zu aus. Ferner geht die Spaltbildung hier weit in den Tractus intermedio-lateralis (Clarke-Henle) hinein. Es nimmt so dieselbe eine Hufeisenform an; das Mittelstück liegt in der grauen Commissur, die Seitentheile entsprechen den Hinterhörnern. Nach oben hin, im oberen Halstheil (Fig. 4 a) wird die Spalte kleiner; von der grauen Commissur ist

auch noch die hintere Begrenzung des Centralkanales erhalten, so dass letzterer im ganzen oberen Halstheil sich direct vor der Spalte nachweisen lässt, allerdings nicht mit Lumen versehen, sondern nur (wie so häufig) in Gestalt eines ovalen Feldes, das von zahlreichen grossen Zellen eingenommen wird. Auch in den Hinterhörnern tritt allmählich zu beiden Seiten der Spalte, namentlich lateral und links immer mehr graue Substanz hervor; ziemlich rasch verschmälert sich die Spalte; verschwindet in den Hinterhörnern und ist unter der Medulla oblongata nur noch in der hinteren Partie der grauen Commissur nachzuweisen, um auch hier rasch dem normalen Gewebe Platz zu machen.

Nach unten zu erhält sich der Defect in der oben für die Halsanschwellung und den oberen Dorsaltheil beschriebenen Ausdehnung etwa bis zum Abgang des N. dors. IV. Von hier an wird er kleiner (Fig. 4 c); die Hinterhörner treten deutlich hervor; die Spalte findet sich nur in der grauen Commissur und dem seitlich angrenzenden Theil der grauen Substanz; namentlich sind die Clarke'schen Säulen (*Columnae vesiculares* von Henle) völlig zerstört; die Spalte reicht fast bis an die Seitenstränge heran. Sie hat also hier quere Richtung. Der Centralkanal ist in der Bildung der Spalte aufgegangen; indessen ist sein Epithel noch an verschiedenen Stellen der vorderen und hinteren Wand, besonders auch in den ganz seitlichen Partien nachweisbar, so dass die Spalte sich ausnimmt wie eine Erweiterung des Centralkanales, dessen Epithel an einzelnen Stellen in Folge der Dehnung der Wand auseinandergewichen wäre.

In der Lendenanschwellung (Fig. 4 d) erstreckt sich dieselbe wieder in die Hinterhörner und zwar in deren lateralen Theil; sie schwindet nach unten vollständig; zuerst im rechten, dann im linken Hinterhorn, dann in der Commissur. Auch hier ist das Epithel des Centralkanales in der Mitte der Spalte auf ihrer vorderen und hinteren Wand vorhanden.

Was nun den Prozess anlangt, durch den diese ausgedehnte Erweichung entstanden, so ist derselbe als ein entzündlicher zu bezeichnen, bei welchem allerdings die entzündliche Wucherung selbst schliesslich wieder zu Grunde geht. Man sieht in dem die Spalte begrenzenden Gewebe reichliche Zellwucherung, namentlich gilt dies von den hinteren Ausläufern der Spalte. Das bei Carminimbition

lebhaft roth gefärbte Gewebe, das dieselbe zu beiden Seiten begrenzt, besteht aus fibrillärem Bindegewebe mit zahlreichen Kernen. Von den letzteren kann man 2 Formen unterscheiden; kleine kuglige etwa von der Grösse der rothen Blutkörper und grosse ovale, deren längerer Durchmesser etwa dreifach grösser ist; eine scharfe Grenze ist indess nicht zu ziehen; denn auch manche kuglige Kerne erreichen eine etwas bedeutendere Grösse. Die Kerne sind scharf contourirt, mit 1—2 Kernkörperchen und sonst hellem Innern. In Zerzupfungspräparaten sind die kleinen kugligen meistens völlig isolirt, nur an wenigen haftet eine geringe Menge einer feinkörnigen Masse; oder sie hängen an einer Fibrille fest, an deren Ende sie hin und her schwingen. Die grösseren ovalen oder kugligen Kerne sind dagegen fast immer von einer feinkörnigen Protoplasmamasse umgeben, sie gehören also Zellen an von meist polyedrischer Form mit abgerundeten Ecken; manche sind etwas länglich, wenige von Spindelgestalt. Ein Zusammenhang dieser Zellen mit Fibrillen konnte nicht festgestellt werden. Ferner finden sich da, wo etwas mehr der Substanz der Hinterhörner vorhanden ist, noch deutliche kleine Ganglienzellen.

Weniger ausgesprochen ist die Zellinfiltration an dem Theil der Spalte, der in der Commissur liegt; doch lässt sich auch hier eine solche nachweisen, die hier und da sogar in der Wand der Gefässe, die von der vorderen Längsspalte aus in die weisse Commissur und die Vorderhörner eindringen, deutlich sichtbar ist. Soweit die Spalte eine rein quere, nur in der Commissur gelegene ist (im Dorsalmark Fig. 4 c), wird sie von einer schmalen Lage concentrisch fasrigen Bindegewebes ausgekleidet. In der Spalte selbst finden sich noch Gefässe, sowohl Capillaren wie kleinere Arterien und Venen, deren Wand sehr reich ist an kugligen kleinen Zellen, und feine Bündel von Fibrillen; sie durchziehen die Spalte in verschiedenster Richtung oft Netze bildend.

Abgesehen von den beschriebenen Veränderungen der grauen Substanz kommen auch ähnliche, wenn auch in geringerem Grade, in der weissen Substanz vor. An die beschriebenen schliessen sich zunächst intensive Zellwucherungen in den Processus reticulares der Seitenstränge an, namentlich an den Stellen, wo die Erweichung sehr nahe an die letzteren herandringt; indess sind die Nervenfasern dabei nicht wesentlich verändert. Gewöhnliche graue Degene-

ration mit Bildung von fibrillärem Gewebe, mit kugligen und grösseren Kernen, ganz identisch mit den oben beschriebenen, mit Corpora amylacea und mit zu Grundegehen der Nervenfasern findet sich in den Hinter- und in den Seitensträngen. In ersteren im oberen Halsmark (Fig. 4 a); hier zunächst an der hinteren Wand des Erweichungsheerdes etwa das vordere Drittel oder Viertel beider Hinterstränge einnehmend, und nach hinten zu besonders in dem linken Hinterstrang parallel dem linken Hinterhorn vordringend. In den Seitensträngen am obersten Halsmark, sowie am Dorsal- und oberen Lendenmark an der Peripherie, nur wenig in das Innere vordringend und namentlich auf die Mitte ihres Umfangs beschränkt. An beiden Stellen schliesst sie sich vorzugsweise den grösseren und selbst den kleinsten Gefässen an; dies gilt besonders von der Entartung der Hinterstränge. Hier sieht man auf Querschnitten ein feinkörniges Gewebe; die Körnchen entsprechen den querdurchschnittenen, der Längsaxe des Rückenmarkes parallel verlaufenden Fibrillen; sie stehen am dichtesten in einem engen Ring um die kleinen und grösseren Gefässe, deren Wand stark verdickt ist. In den Zwischenräumen stehen sie weiter auseinander und bilden netzförmige Linien, die an die normale Anordnung der Binde-substanz erinnern.

Hinsichtlich der Veränderungen an den peripheren Nerven muss ich die bisherigen Angaben erweitern. Während nach letzteren es sich um Wucherung von Zellen um die Primitivbündel und im Perineurium handelt, finde ich von frischer Zellwucherung nichts, sondern nur Bindegewebe, das dem normalen völlig gleicht. Die genaueren Verhältnisse sind folgende. Die Verdickung betrifft wesentlich Perineurium und Endoneurium ¹⁾, in geringerem Grade auch das Epineurium. Das Perineurium, dessen Dicke 0,1—0,25 betragen kann, ist sehr leicht in concentrisch geschichtete feine Lamellen zu zerlegen, welche wiederum aus noch feineren (zum mindesten aus 3) bestehen; diese zu isoliren, gelingt wegen der Brüchigkeit, die vielleicht Folge der längeren Erhärtung in Spiritus ist, nicht. Die Lamellen sind nicht deutlich fibrillär; sondern mehr

¹⁾ Ich wende diese Namen nach dem Vorschlage von Axel Key und Retzius (Arch. f. mikroskop. Anatomie IX. 344) an, wonach Perineurium in der üblichen Weise angewandt wird, Endoneurium das nach innen davon gelegene, Epineurium das nach aussen befindliche Bindegewebe bedeutet.

feinkörnig; sie enthalten grosse, stark abgeplattete, runde oder ovale Kerne, bald längs, quer oder schräg gestellt. Zwischen den Lamellen finden sich noch längs oder schräg verlaufende Fibrillenbündel. Es stimmt dieser Befund fast vollständig mit der Beschreibung und Abbildung überein, welche Axel Key und Retzius von dem normalen Perineurium geben, nur konnte ich wegen der Brüchigkeit der Lamellen nicht zu einer deutlichen Anschauung davon gelangen, dass jeder fibrilläre Zug auf beiden Flächen von kernhaltigen Membranen bedeckt wird. Das einzig Abweichende war eine etwas grössere Zahl der Kerne und ferner das Vorhandensein von ganz zerstreuten protoplasmareichen grösseren runden oder ovalen Zellen, von denen einzelne Fettkörnchen enthielten und sich in Körnchenkugeln umwandelten.

Dass das Endoneurium verdickt ist, sieht man auf Quer- und Längsschnitten. Besonders an letzteren fällt der ausserordentliche Reichthum an Bindegewebsfibrillen auf, unter denen die Nervenfasern fast verschwinden. Zwischen denselben finden sich grosse längliche stark abgeplattete Kerne, die in einer homogenen Membran liegen, wie das Zerpupfen zeigt. Kleine kuglige Kerne sind nur sehr spärlich.

Die Nervenfasern zeigen einen Schwund der Markscheide; dieselbe ist vielfach unterbrochen, auf einzelne weit von einander liegende unregelmässige oder kuglige Reste reducirt. Der Axencylinder ist noch erhalten.

Im peripheren Theil des N. ulnaris findet sich noch Vermehrung des Endoneuriums mit Verschmälerung der Nervenfasern, hier und da eine Körnchenkugel, aber keine Anhäufung von lymphoiden Zellen. Im centralen Theil sind dieselben Veränderungen, aber geringer. Der Plexus brachialis ist normal.

Joh. Leineweber, 40 Jahre alt, aus Steinbach, stammt aus einer gesunden Bauernfamilie. Geschwister leben noch und sind gesund, auch war Patient bis vor zwei Jahren ganz gesund. Syphilis nicht nachzuweisen. Sonstige Fälle von Lepra sind in dem Orte nicht vorgekommen. Vor 2 Jahren begann die Krankheit ohne nachweisbare Ursache damit, dass die einzelnen Finger der rechten Hand zuerst, später auch die Finger der linken Hand kolbenförmig anschwellen. Ueber Nacht entstand an einem Finger der rechten Hand (an welchem ist nicht mehr zu bestimmen) plötzlich eine heftige Entzündung. Am Morgen des folgenden Tages war die erste Phalanx des betreffenden Fingers lose. Das Knochenstück wurde ausgezogen und die Wunde heilte sehr schnell (angeblich binnen 4 Tagen) fast ohne Narbe. Dieser Prozess wiederholte sich innerhalb der zwei Jahre mehrmals und

verlor der Patient dadurch mehrere Phalangen sowohl der rechten wie der linken Hand. Der Kranke suchte niemals ärztlichen Rath, erst am 1. Juli 1872 kam derselbe ambulatorisch in die Klinik zu Giessen. In der Nacht zuvor hatte der Prozess die letzte Phalanx des Ringfingers der rechten Hand ergriffen. Zu dieser Zeit boten beide Hände ein eigenthümliches Ansehen dar. Die Finger beider Hände, an denen mehrere Glieder fehlten, kolbig angeschwollen, die Haut auf der Dorsalfäche der Hand sehr verdickt und kaum faltbar. Die rechte Hand war jedoch weit unförmlicher als die linke. Das Gefühl war im Gebiete des Nervus ulnaris der rechten Hand beinahe ganz geschwunden; tiefe Einstiche mit einer Nadel wurden nur an einzelnen wenigen Stellen empfunden, mehr auf der Volar- wie Dorsalseite. Im Gebiete des Nervus radialis und medianus war die Empfindung ebenfalls sehr bedeutend herabgesetzt, jedoch war dieselbe grösser als im Gebiete des Nervus ulnaris. Gegen den Vorderarm hin wurde die Empfindung immer exacter, so dass in der oberen Hälfte des Vorderarmes dieselbe wieder normal war. Die linke Hand zeigte ganz analoges Verhalten in Bezug auf die Verbreitung der Empfindung, nur war die Störung im Ganzen etwas geringer als in der rechten Hand. Am 2. Juli wurde der Kranke in das Hospital aufgenommen. Patient bekam täglich mehrere Handbäder und wurden Einreibungen mit jodhaltiger Jodkalisalbe gemacht. Die Wunde der rechten Hand wollte jedoch nicht wie früher heilen. In der Nacht vom 11. auf den 12. Juli bildete sich eine Eitersehnung an der rechten Hand aus. Die Hand wurde in ein permanentes Bad von carbolisirtem Wasser gelegt und eine Gegenöffnung gemacht. Der Patient fieberte jetzt. Am 14. Abends bekam der Kranke einen Schüttelfrost mit nachfolgendem Sch weiss. Am anderen Tage hörte man auf der Brust überall trockenes Rasseln. Am Abend des 15. Juli nochmaliger Schüttelfrost, ebenso in der Nacht. Am Morgen des 16. Juli fühlt man bei Bewegungen des Handgelenkes deutlich die einzelnen Carpalknochen an einander sich reiben und man kann sich leicht durch das Gefühl überzeugen, dass die einzelnen Knochen mit Flüssigkeit umspült sind. Bei Druck auf das Gelenk fliess t aus der Oeffnung an der Hand ein dünner jauchiger Eiter aus. Es wurde ein sehr tiefer Einschnitt bis auf das Gelenk gemacht und die Hand im permanenten Bade gelassen. Im Laufe des 16. und 17. noch mehrmaliger Schüttelfrost und am 17. Abends Exitus letalis.

Sectionsbefund. Section 18. August 1872, 4 Uhr.

Kräftige Leiche von mittlerer Grösse; mässige Leichenflecke. Pannic. mässig entwickelt. Am äusseren Ende der linken Clavicula eine kleine cavernöse Geschwulst. An der rechten Hand fehlt der 4. Finger; die übrigen stark, der Daumen etwas weniger flectirt. Sämmtliche Finger stark verdickt, kolbig angeschwollen. Die Nägel stark convex, sowohl im Längs- als Querdurchmesser, am 3. und 5. Finger kurz, am 1. und 2. lang. Auch die übrige Hand stark verdickt, die Epidermis in der Vola in weiter Ausdehnung abgehoben, sehr stark verdickt, besonders in der Nähe der Handwurzel. Haut am Rücken der Hand und des angrenzenden Theils des Vorderarmes gerunzelt, pigmentirt, Epidermis nicht verdickt. Auch an den Fingern die Haut pigmentirt mit Ausnahme der Gelenkgegend, die wie die Epidermis der Vola blass ist. Pigmentirung und Verdickung der Epidermis schliessen sich gegenseitig aus; die verdickten Partien sind weiss.

Am Handgelenk ein 10 Cm. langer Längsschnitt mit schmutzig grünlichem Grund, auf dem Sehnen sowie einzelne nekrotische Knochenstücke blossliegen. — Das Unterhautgewebe stark verdickt, sclerotisch. — Am Medianus über dem Handgelenk eine leichte Verdickung; an dem Ulnaris hinter dem Epicondylus med. eine starke spindelförmige, etwa 6 Cm. lange Verdickung.

Die rechtsseitigen Achseldrüsen stark geschwellt, bis taubeneigross, weich, zäh, zum Theil weisslich, zum Theil besonders im centralen Theil stark injicirt.

An der linken Hand fehlt am 4. Finger die 3. Phalanx; am Ende der 2. Phalanx sitzt ein kurzer dünner Nagel. Am Index fehlen 2 Phalangen. Sonst die Verhältnisse wie rechts, nur Eiterung fehlt. Der Ulnaris am Ellbogen in der Länge von 7—8 Cm. verdickt, die Verdickung nach oben scharf, nach unten allmählich abfallend. Der Medianus ebendasselbst in einer Länge von 8 Cm. mässig verdickt. — Die Musculatur beider Vorderarme ödematös durchtränkt.

Die linke grosse Zehe verdickt; an der rechten kleinen Zehe über dem Gelenk zwischen 1. und 2. Phalanx ein erhabener bläulich-weisser Fleck.

Schädelhöhle. Schädel lang, schmal, die rechte Hälfte etwas nach hinten verschoben. Nähte einfach. Sutura sagitt. im hinteren Theil verknöchert. Auf der Innenfläche des rechten Scheitelbeines eine flache geknöpfte Exostose, links eine kleinere. Dura nicht abnorm gespannt, durchscheinend. Im Sinus long. transparente Speckhaut. In den Subarachnoidealräumen ziemlich viel Flüssigkeit; weiche Häute mässig blutreich. An Basis nichts Besonderes. Rechter Seitenventrikel sehr weit, enthält viel ganz klares Serum. Ependym blass, derb, mit durchsichtigen Körnchen besonders an der Grenze zwischen Thalamus opticus und Corp. striatum. Linker Ventrikel ausserordentlich weit, besonders das Hinterhorn stark nach der Seite hin ausgedehnt, so dass hier die Hirnsubstanz kaum 1 Cm. dick ist und neben der Rinde nur eine ganz schmale Schicht weisser Substanz enthält. 3. Ventrikel ebenfalls weit; 4. Ventrikel nicht abnorm. Weisse Substanz der Grosshirnhemisphären von guter Consistenz, feucht, blutarm, Rinde schmal, leicht röthlich. Centrale Ganglien weich und blass. Kleinhirn wie Grosshirn. Schnittfläche der Medulla oblongata normal, etwas weich.

Rückenmarkshöhle. Auf der Aussenfläche der Dura nichts Besonderes. Dura normal dick. An der Lendenanschwellung viel Serum. Pia auf der hinteren Fläche blutarm, nur die Venen im unteren Theil etwas gefüllt; daselbst einige Knochenplättchen. Lendenanschwellung von normaler Form und Consistenz. Das übrige Rückenmark stark abgeplattet, besonders oben, und weich. An der Halsanschwellung erscheinen, wenn das Rückenmark auf der vorderen Fläche liegt, die Hinterstränge stark eingesunken, so dass die Seitenstränge sammt den über sie quer hinziehenden Nerven als seitliche Wülste vorragen. Pia daselbst am schwächsten injicirt.

Die Beschreibung der Schnittfläche zu wiederholen ist überflüssig. Nur den Umstand will ich hervorheben, dass die Spalte an der frischen Schnittfläche viel grösser erschien, als nach der Erhärtung; denn die graue Substanz sank ein und wurde daher in ihrer Menge unterschätzt; ja hier und da konnte kaum etwas davon gesehen werden. Erst die genauere Untersuchung berichtigte manches Irrthümliche, was auf diese Weise in das Sectionsprotokoll sich einschlich.

Brusthöhle. Im Herzbeutel $\frac{1}{4}$ Schoppen Serum. Viel epicardiales Fett. Herz sehr breit, 13 Cm. breit, ebenso lang. Blut links flüssig, rechts viel gallertige Speckhaut. Mitrals etwas eng, langes Segel verkürzt; am freien verdickten Rand kleine frische Wucherungen. Tricusp. am freien Rande dick, mit einer continuirlichen Leiste frischer Wucherungen an der Schliessungslinie sämtlicher Segel. Semilunarklappen normal. Rechtes Herz gross, Con. pulm. sehr weit; Wand desselben 8 Mm. dick; Musculatur von guter Beschaffenheit.

Lungen beiderseits emphysematös, zum Theil grossblasig, gut lufthaltig, blutreich. Starker Bronchialkatarrh mit zähem Schleim, Wulstung und Röthung der Schleimhaut. Bronchialdrüsen stark geschwellt, schwarz. In der rechten Lunge kleine metastatische, noch nicht erweichte Heerde mit oberflächlicher Pleuritis. — In den Pleurahöhlen nur wenig Serum.

Tonsillen geschwellt, Schleimhaut des Pharynx injicirt. Larynx, Oesophagus normal. Trachea stark injicirt, mit viel zähem Secret.

In der Bauchhöhle wenig Serum.

Milz 16 Cm. lang, 10 breit, $4\frac{1}{2}$ dick, sehr derb, Kapsel gerunzelt, blutreich, Trabekel und Follikel deutlich, letztere sparsam.

Nieren gross, derb, wie Nebennieren normal.

Magen, Schleimhaut stark gewulstet, fleckige Injection.

Leber. Peripherie der Acini hell, nicht getrübt. Mehrere cavernöse Tumoren. In der Gallenblase mehrere Steine. Uebrige Baueingeweide ohne Veränderung.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VII.

Tetanie.

- Fig. 1. Querschnitt durch die Commissur und die angrenzenden Theile aus der Halsanschwellung. Verdickung der gemeinsamen Gefässscheiden in der Commissur. 25 : 1.
- Fig. 2. Reticuläres Bindegewebe aus einer solchen verdickten Gefässscheide. Zahlreiche kugelige Kerne. Hartnack IX. 3.
- Fig. 3. Knotige Verdickung der Gefässscheiden aus dem rechten Vorderhorn. Sie liegt an beiden Gefässen auf der nach vorn zugewandten Fläche. 120 : 1.

Lepra anaesthetica.

- Fig. 4. Querschnitte des Rückenmarkes an verschiedenen Stellen. Sie wurden an dem eingeschmolzenen Rückenmark angefertigt. In Folge der ausgedehnten centralen Spalte sind die Stränge der weissen Substanz etwas verschoben und dadurch erscheint das Rückenmark fast in allen Schnitten asymmetrisch. Indess besteht eine wirkliche Asymmetrie der weissen Substanz nicht. Die graue Substanz, ob normal oder durch Degeneration entstanden, ist gleichmässig hell schattirt. Der Centralkanal und dessen Epithel, soweit es die Wände der Spalte auskleidet, sind durch dunkle Contouren angedeutet. a Gegend des N. cervic. III. b Unterer Theil der Halsanschwellung. c Abgangsstelle des N. dors. VIII. d Unterer Theil der Lendenanschwellung. 3 : 1.