

# Klinischer und anatomischer Beitrag zur Lehre von der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose (Wilsonschen Krankheit), insbesondere über Beziehungen derselben zur Encephalitis epidemica.

Von

A. Westphal und F. Sioli.

Aus der Provinzial-Heilanstalt und der Psychiatrischen Klinik in Bonn.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Mai 1922.)

Durch die mannigfachen Anregungen, welche die Zusammenfassung verwandter Krankheitsbilder unter dem Begriff des amyostatischen Symptomenkomplexes *Strümpells*, sowie des striären Syndroms *C.* und *O. Vogts* auf klinischem und anatomischem Gebiete gebracht hat, sind auch unsere Kenntnisse über die Pseudosklerose erweitert und vertieft worden. Der von *Spielmeyer*<sup>1)</sup> geführte Nachweis der histopathologischen Zusammengehörigkeit der Pseudosklerose und der *Wilsonschen Krankheit* hat wesentlich zum Verständnis der anatomischen, diesen Krankheitsbildern zugrunde liegenden Veränderungen beigetragen. Die zusammenfassende monographische Arbeit von *Hall*<sup>2)</sup> aus jüngster Zeit zeigt, wieviel Arbeit auf diesem Gebiete schon geleistet worden ist, sie zeigt aber auch, daß wir von einem Verständnis des Wesens dieser merkwürdigen Krankheit noch weit entfernt sind, daß die *Pathogenese derselben noch in Dunkel gehüllt ist*. Es erscheint deshalb geboten, auch Einzelbeobachtungen mitzuteilen, welche Tatsachen enthalten, die geeignet sind, nach irgendeiner Richtung einen Beitrag zur Beantwortung der mannigfachen schwebenden Fragen zu liefern, welche uns bei der klinischen und anatomischen Analyse des Leidens überall entgegenreten. Der vorliegende Fall bietet durch seine *ätiologischen Beziehungen*, seinen *klinischen Verlauf* und seine *histologischen Veränderungen* eine Reihe von Besonderheiten, welche seine ausführliche Schilderung gerechtfertigt erscheinen lassen.

---

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **57**. 1920.

<sup>2)</sup> La Dégénérescence hépatolenticulaire, Maladie de Wilson, Pseudo-Sclérose. Paris 1921.

Die 36jährige Näherin Marie Klein wurde am 4. 11. 1920 in die Psychiatrische Klinik der Lindenburg in Köln aufgenommen. Aus der uns freundlichst zur Verfügung gestellten Krankengeschichte geben wir das Wesentliche wieder:

Der Vater ist an „Speiseröhrenverengung“ gestorben, die Mutter lebt, ist gesund. *Patientin ist die 6. von 9 Geschwistern, die alle gesund sind. Es wird das Fehlen von allen Geistes- oder Nervenkrankheiten in der Familie betont.* Sie hat sich bis auf eine leichte Verkrümmung der Wirbelsäule normal entwickelt, ist, Kinderkrankheiten (Keuchhusten und Masern) ausgenommen, stets gesund gewesen. Geschlechtskrank ist sie nie gewesen. Erste Periode mit 19 Jahren, regelmäßig. In der Schule hat sie gut gelernt, wurde dann Dienstmädchen und Näherin, füllte ihre Stellungen zur vollen Zufriedenheit aus. Sie heiratete 1910, lebte mit dem Mann in sehr glücklicher Ehe; 5 Schwangerschaften, darunter 2 Fehlgeburten, eine durch Verheben, eine durch Aufregung zur Zeit des Todes ihres Mannes, der im Kriege am 7. 9. 18 infolge eines Unglücksfalles plötzlich starb. Bei der Todesnachricht erschrak sie so, daß sie ohnmächtig hinfiel. Nach diesem Ereignis (vgl. spätere Ergänzung der Anamnese) soll sofort das Zittern angefangen haben, von welchem sie früher nie das Geringste gemerkt hatte. Jedoch soll das Zittern, welches den r. Arm und das r. Bein betraf, bald nach dem Begräbnis des Mannes wieder aufgehört haben, so daß sie nach 6 Wochen wieder ihre Näharbeit aufnehmen konnte. Sie mußte sehr viel und angestrengt arbeiten, oft bis morgens um 4 Uhr, hatte viel Kummer und Sorgen wegen ihrer Kinder, so daß infolge von Überarbeitung und seelischer Aufregung das Zittern vor etwa einem Jahr wieder angefangen habe.

Patientin macht alle diese Angaben mit leiser, etwas schwerfälliger und langsamer Sprache. Sie klagt über Schwindel und Abnahme des Sehvermögens durch das viele Nähen. Auch der Gang sei unsicher geworden, angeblich durch Schwäche in den Beinen. Anfälle oder anfallsartige Zustände seien niemals aufgetreten.

Die eingehende Intelligenzprüfung ergibt keine Abweichung von der Norm. Pat. ist freundlich, entgegenkommend, erzählt einfach und ohne Umschweife. Sie ist eine mittelkräftige Person, von ausreichendem Ernährungszustand. Die Pupillen sind gleichweit, reagieren prompt auf Lichteinfall, kein Nystagmus. Die Augenbewegungen sind frei. Es besteht eine geringe Schiefheit des Gesichts und eine leichte Lordose und Skoliose der Wirbelsäule.

Herzgrenzen normal, Herztöne rein, die Herzaktion ist durch psychische Einflüsse leicht erregbar. Deutliche Dermographie.

Die Bauchdeckenreflexe sind vorhanden.

Die Patellarreflexe und Achillessehnenreflexe sind auslösbar.

Keine Kloni, kein Oppenheim oder Babinski.

*Keine Spasmen, grobe Kraft gut erhalten.* Alle Bewegungen aktiv und passiv ausführbar.

*Es besteht in der rechten oberen Extremität ein während der ganzen Untersuchung vorhandener, bei Hinlenkung der Aufmerksamkeit zunehmender, fein bis mittelschlägiger Tremor, an dem sowohl die proximalen Gelenke (Schultergelenk) wie die distalen Gelenke teilnehmen.* Im r. Bein vereinzelte gröbere Zuckungen. Links ist nur andeutungsweise ganz leichtes Zittern vorhanden. Bei intendierten Bewegungen nimmt das Zittern zu. Keine Ataxie in Armen und Beinen.

Keine Adiadochokinesis.

Fingerbewegungen werden etwas ungeschickt ausgeführt.

Pat. klagt über taubes Gefühl in den Beinen; bei geschlossenen Augen Schwanken, welches einen „psychogenen“ Eindruck macht.

Keine objektiv nachweisbaren Sensibilitätsstörungen.

Wa.R. im Blut und Liquor negativ.

Während des weiteren Krankenhausaufenthalts macht Patientin andauernd einen affektiv sehr labilen, leicht erregbaren, dabei schüchternen und ängstlichen Eindruck. Der große Einfluß aller Erregungen auf das Zittern war stets deutlich nachweisbar.

Am 28. 12. 20. wurde Patientin auf ihren Wunsch versuchsweise nach Hause entlassen.

Eine bestimmte Diagnose konnte bei der Entlassung, wie zusammenfassend in der Krankengeschichte bemerkt wird, nicht gestellt werden. Das ängstliche, leicht erregbare Wesen machte einen hysterischen Eindruck, während das Zittern und die Gangstörung eher auf eine organische Affektion hinwiesen.

Da Patientin nachträglich angab, an *Grippe* erkrankt gewesen zu sein, wurde auch an die Möglichkeit des Bestehens einer *Encephalitis epid.* gedacht, für die auch ein in der Universitätsaugenklinik erhobener Befund<sup>1)</sup> sprach.

Am. 18. I. 1921 erfolgte die Wiederaufnahme in die Lindenburg, da Patientin zu keiner Arbeit mehr fähig war und sich der Zustand immer mehr verschlechterte. Das Zittern hatte zugenommen, der Gang war so unsicher geworden, daß sie sich beim Gehen stützen mußte und einmal bei einem Gehversuch hingestürzt war.

Am 23. I. 1921 wurde Patientin in die Bonner Anstalt überführt.

Bei der Aufnahme wird von uns ein feinschlägiger, rascher, rhythmischer Tremor besonders des rechten Arms konstatiert, der bei Erregungen an Intensität wesentlich zunimmt und *mitunter in grobes Schütteln des ganzen Armes* übergeht, um bei eingetretener Beruhigung wieder abzunehmen und zeitweise ganz zu verschwinden. Am ausgesprochensten treten die Schüttelbewegungen im rechten Handgelenk im Sinn von Beugungen und Streckungen der Hand hervor, um nach dem Ellbogen und Schultergelenk zu an Stärke abzunehmen. Das rechte Bein und die linke Körperseite zittern erheblich weniger, sind häufig frei von Zittererscheinungen. Bei Erregungen treten auch Schüttelbewegungen des Kopfes in Gestalt eines rhythmischen Wechsels von Nick- und Negierbewegungen auf.

Facialisinnervation ist ohne Störung. Kein Nystagmus. *Keine Muskelspannungen nachweisbar*. Sehnenreflexe von mittlerer Stärke. Kein Babinski oder Oppenheim. Die Bauchdeckenreflexe sind vorhanden. Der Gang ist sehr unsicher, mit kleinen Schritten, trippelnd und schwankend, er erinnert an das Bild der trepidanten Abasie.

Pat. ist psychisch frei, durchaus geordnet, gut orientiert, sie faßt Fragen richtig auf und beantwortet sie willig und sinngemäß. Die Stimmungslage ist leicht depressiv. Ihr Leiden, das Zittern, führt sie auf den Schreck bei der Nachricht vom plötzlichen Tode ihres Mannes zurück. Später gibt sie auf unsere diesbezüglichen Fragen *mit größter Bestimmtheit an, daß sie zur Zeit des Erhaltens dieser Nachricht an Grippe mit Fieber krank zu Bett gelegen habe, daß also das Zittern im Verlauf oder im Anschluß an die Grippe entstanden sei*. Was nun das Zittern betrifft, ist zunächst bei der weiteren Untersuchung der Patientin immer wieder festzustellen, daß dasselbe in hohem Grade *suggestiv zu beeinflussen* ist. Während es bei allen Erregungen und unter dem Einfluß der Beobachtung stets in evidenter Weise zunimmt, ist es durch verbale beruhigende Einwirkung, allein oder in Verbindung

<sup>1)</sup> Auf unsere Anfrage erfuhren wir von Herrn Prof. Cords, dem wir für seine lebenswürdige Auskunft bestens danken, daß sich über die Patientin Frau Maria Klein unter seinen Aufzeichnungen vom 16. Okt. 1920 notiert findet: *Völlige Konvergenzlähmung, Parese der Akkomodation, Lichtreaktion der Pupillen gut, während die Konvergenzreaktion entsprechend der Konvergenzlähmung fehlt*. Bei der zweiten Untersuchung am 22. I. 1921 wurde von Prof. Cords derselbe Befund erhoben, außerdem beim Blick zur Seite *gleichseitige Doppelbilder, entsprechend einer beiderseitigen leichten Abducens Parese*.

mit leichter Galvanisation, bei Ablenkung der Aufmerksamkeit für kürzere oder längere Zeit wesentlich zu bessern, mitunter sogar zum Schwinden zu bringen. Der Zustand der Patientin bessert sich allmählich so weit, daß sie allein spazieren gehen kann, die Besserung ist indes nicht von Dauer. Das Zittern nimmt allmählich wieder zu und ist durch Suggestivbehandlung nicht mehr so prompt zu beeinflussen wie früher. Sehr deutlich tritt noch immer eine Zunahme des Zitterns auf, wenn Pat. sich beobachtet glaubt, so daß der unerfahrene Beobachter (Wartepersonal) leicht zu der Vorstellung gelangt, daß es willkürlich produziert werde, zumal sich auch *im psychischen Verhalten der Patientin Änderungen einstellen*, die sich mit dieser Annahme wohl vereinbaren ließen. Die früher freundliche und zugängliche Patientin wird zunehmend querulatorisch, hat zahlreiche Wünsche, ist mit nichts zufrieden. Im August 1921 fängt sie an, unrein zu werden. Sie geht in Abständen von wenigen Minuten zum Klosett, wirft sich auf dem Wege dahin auf den Boden und wälzt sich umher, entblößt sich dabei, indem sie die Beine in die Höhe streckt. Sie beschmutzt Klosett, Zimmer und Bett, defäziert neben das Klosett, selbst wenn sie darauf gesetzt wird, sie schmiert mit Kot und beschimpft Pflegerinnen und Kranke, die sie wegen ihres Verhaltens zur Rede stellen. Die Bewegungsunruhe hat zugenommen, hat auch in höherem Grade die linke Körperseite und die unteren Extremitäten ergriffen. Während es sich in den oberen Extremitäten jetzt mehr um zappelnde, unkoordinierte, schleudernde Bewegungen von *choreiformem Charakter* handelt, treten in den Beinen *rhythmische myoklonische Zuckungen* ganzer Muskelgruppen, mitunter auch einzelner Muskeln in den Vordergrund. Besonders werden die Füße durch diese Zuckungen gleichmäßig, in schnellem Tempo, abwechselnd plantar- und dorsalwärts bewegt. *Auch das Schütteln des Kopfes hat zugenommen und ergreift mitunter den ganzen Körper.* Zeitweilig zeigt die Bewegungsstörung ein schwer zu analysierendes Nebeneinander von Tremor, choreiformen und myoklonischen Zuckungen. Zu gleicher Zeit werden jetzt *Muskelspasmen* bei passiven Bewegungen in den Gelenken der oberen und unteren Extremitäten deutlich bemerkbar, so daß die Sehnenreflexe infolge dieser Muskelspannungen schwer auslösbar sind. Keine Pyramidenbahnsymptome.

*Im September werden zuerst bei einer Untersuchung die Pupillen, die bei früheren Untersuchungen keine Störung der Lichtreaktion hatten erkennen lassen, leicht verzogen und auf Lichteinfall und Konvergenz starr gefunden. Die systematisch fortgesetzte Pupillenuntersuchung ergibt, daß das Verhalten derselben ein ganz außerordentlich wechselndes ist, daß aufgehobene, träge und prompte Reaktion fortwährend miteinander abwechseln, so daß man von einer zur andern Untersuchung niemals weiß, ob man starre oder auf Lichteinfall reagierende Pupillen, einseitig oder doppelseitig vorfindet. Häufig ist zu konstatieren, daß die Pupille bei der ersten, mitunter auch noch bei der zweiten Belichtung reagiert, um dann lichtstarr zu werden, in der Regel im Zusammenhang mit einer Formveränderung und Verziehung des Pupillarrandes. Dies Verhalten der Pupillen ist bis zuletzt in sehr typischer Weise nachweisbar. Über die Konvergenzreaktion ist ein sicheres Urteil nicht zu gewinnen, da Patientin nicht konvergiert; ob noch infolge der früher vorhandenen Konvergenzlähmung, ist bei dem psychischen Zustand der Kranken nicht festzustellen. Die ophthalmoskopische Untersuchung (Dr. Gallus) ergibt, daß die Papillen temporal auffallend blaß sind, ohne daß eine Atrophie anzunehmen ist. Die Seitwärtsbewegungen der Bulbi erfolgen auffallend langsam, ruckweise. Nystagmus ist nicht vorhanden. Es besteht kein Cornealring.*

Die Untersuchung der Leber läßt perkutorisch und palpatorisch keine Abweichung von der Norm erkennen. Leider konnte eine Röntgendurchleuchtung der Leibeshöhle (Pneumoperitoneum), durch welche in einem von Westphal<sup>1)</sup> vor kurzem beschriebe-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv 65, H. 1/3.

nen Fall die Lebererkrankung nachgewiesen wurde, bei dem Widerstreben der Patientin nicht ausgeführt werden.

*Keine Urobilinurie* (einmalige Untersuchung).

Pat. wird zusehends stumpfer, ist dabei andauernd auffallend widerstrebend und negativistisch.

Der *Gesichtsausdruck* hat etwas *Starres, Maskenartiges* infolge von Armut der mimischen Bewegungen. Nahrungsaufnahme schlecht. Das Schlucken von festen Speisen ist erschwert. Pat. geht körperlich sehr zurück. An der rechten Schulter hat sich Decubitus entwickelt. Die Sprache, die bisher auffallendere Störungen nicht erkennen ließ, wird *ausgesprochen lallend und skandierend*.

Die *Spasmen, besonders in den Beinen, haben sehr erheblich zugenommen*. Es besteht *Beugecontractur* in den Kniegelenken. Die Intensität der Muskelspannungen ist wechselnd, mitunter so beschaffen, daß sie weder bei sanften, allmählichen, noch bei forcierten passiven Bewegungen überwunden werden können. Gehen und Stehen ohne Stütze nicht möglich. Beim Versuch dazu, vorwärts, rückwärts oder seitwärts taumeln. Keine paradoxe Kontraktion. Die Spasmen in den oberen Extremitäten sind geringer. Es bestehen aber in den Armen jetzt andauernd auch bei ruhigem Liegen *grobe, wackelnde, ausfahrende Bewegungen*, die mitunter an „Umsichschlagen“ erinnern und *bei allen intendierten Bewegungen an Stärke erheblich zunehmen*.

Dezember 1921. *Ausgesprochene Demenz mit negativistischem Verhalten*. Pat. ist völlig unzugänglich, belästigt die andern Kranken durch Heulen, Schreien und Schimpfen, besonders nachts, „da sie nicht schlief, brauchten die andern Kranken auch nicht zu schlafen“. Die Sprache ist oft ein kaum noch verständliches Lallen, dabei exquisit skandierend.

Sie wiederholt in *stereotyper, perseverierender Weise* bestimmte Ausdrücke, antwortet z. B. auf jede Frage „danke sehr“, diese Worte achtmal und öfter wiederholend. Ihren Namen vermag sie noch zu nennen, zeitlich und örtlich ist sie unorientiert, kann die einfachsten Rechenaufgaben nicht mehr lösen. Exitus am 6. XII. 1921.

Fassen wir den Krankheitsverlauf kurz zusammen: Bei einer 36jähr., früher stets gesunden Frau, deren zahlreiche Geschwister noch leben und gesund sind, in deren Familie Geistes- oder Nervenkrankheiten niemals vorgekommen sein sollen, entwickelt sich im Jahre 1918 zur Zeit einer Schwangerschaft *während einer Grippe* ein in erster Linie durch *Zittern ausgezeichnetes Leiden*, welches mit zeitweiligen Remissionen bis zu ihrem Tode Anfang Dezember 1921 fortbesteht. Durch ein psychisches Trauma (Nachricht vom Tode ihres Mannes während der Grippeerkrankung) scheint das Zittern ausgelöst und zuerst deutlich in die Erscheinung getreten zu sein. Während der ganzen ersten Zeit des Krankheitsverlaufes ist die psychische Beeinflussung des Zitterns, *die außerordentliche Suggestibilität* der Patientin, eine der auffallendsten Erscheinungen. Das Zittern macht im weiteren Krankheitsverlauf einer mehr *choreiformen Bewegungsstörung*, an der sich später auch *myoklonische Zuckungen* beteiligen, Platz, um in der letzten Zeit des Leidens in ein *grobes Schütteln und Wackeln*, besonders der *oberen Extremitäten und des Kopfes*, überzugehen. In den Beinen treten zu dieser Zeit schwere *spastische Contracturen* ein, bei Fehlen aller auf eine *Pyramidenbahnerkrankung* hinweisender Symptome.

Die Sprache, welche schon im Beginn der Erkrankung leichte Störungen gezeigt zu haben scheint, welche dann zurückgegangen sind, läßt in den späteren Krankheitsstadien schwere Veränderungen in Form *ausgesprochenen Skandierens* und eines kaum verständlichen *Lallens* erkennen. *An den Augen sind verschiedene für die Auffassung des Krankheitsfalles sehr wesentliche Störungen nachzuweisen.* Im Oktober 1920 wird zuerst von *fachärztlicher Seite* (Prof. Cords) *völlige Konvergenzlähmung und Akkomodationsparese festgestellt, die im Januar 1921 noch vorhanden war.* Außerdem bestand damals eine *leichte beiderseitige Abduzensparese.* Im späteren Krankheitsverlauf traten Störungen der *Lichtreaktion der Pupillen in den Vordergrund, in Gestalt eines unregelmäßigen Wechsels von erhaltener und aufgehobener Lichtreaktion.* In der letzten Zeit der Erkrankung wird eine *Verlangsamung der Seitwärtsbewegungen der Augen* von uns beobachtet, ohne daß Nystagmus besteht, sondern nur eine eigenartige, ruckweise erfolgende Seitwärtsbewegung der Bulbi. *Ein Cornealring ist nicht vorhanden* (Dr. Gallus), *auch sind Symptome von seiten der Leber nicht festzustellen.*

Von den psychischen Veränderungen bildet, abgesehen von der erwähnten hochgradigen *Suggestibilität* in den früheren Stadien des Krankheitsverlaufs, in den späteren Stadien die *Charakterveränderung* die auffallendste Erscheinung. Die früher freundliche und zugängliche Patientin wird boshaft, widerstrebend, chikaniert ihre Umgebung auf jede nur denkbare Weise. Mitunter treten förmliche *Wutanfälle* mit wüstem Schimpfen und Schreien auf. Eine schnell zunehmende, zu *tiefer Verblödung* führende geistige Schwäche mit hochgradigem *Negativismus* und anderen „katatonen“ Symptomen bildet den Ausgang des Leidens.

Die *Diagnose* des Falles stieß auf mannigfache und in den verschiedenen Phasen des Krankheitsverlaufes wechselnde Schwierigkeiten. Es geht aus der Krankheitsgeschichte hervor, daß besonders im Beginn des Leidens die Frage, ob lediglich Hysterie vorlag, im Vordergrund der Betrachtung stand. Der Umstand, daß die ersten krankhaften Erscheinungen im Anschluß an ein psychisches Trauma aufgetreten waren, schien in Verbindung mit der außerordentlichen Beeinflußbarkeit der motorischen Symptome, die während einer langen Beobachtungszeit eine der auffallendsten Erscheinungen darbot, für diese Auffassung zu sprechen. Als jedoch die eingehenden anamnestischen Erhebungen später ergaben, daß Patientin an Grippe bettlägerig krank war, als sie die erschütternde Nachricht erhielt, mußten Zweifel auftreten, ob die an und für sich zunächst uncharakteristischen Zitterbewegungen, nicht in näherer ätiologischer Beziehung zur Grippe ständen und ob dem psychischen Trauma nur eine auslösende Bedeutung zuzusprechen sei. Durch den in der Universitäts-Augenklinik (Köln) durch Prof. Cords geführten Nachweis, daß eine *Konvergenz- und Akkomodationslähmung* vorlag,

*Erscheinungen, die zweifellos zu den häufigsten und charakteristischsten Augensymptomen der Encephalitis epid. gehören, schien diese Annahme gesichert und erhielt durch die späteren Befunde an Augenmuskeln (Abducenzparese) und Pupillen weitere Stützen. Die Tatsache erhöhter Suggestibilität motorischer Erscheinungen steht mit den bei Encephalitis epid. vielfach gemachten Erfahrungen durchaus im Einklang. A. Westphal<sup>1)</sup> hat auf diese Verhältnisse bei der Analyse der von ihm bei Encephalitis epidemica gefundenen Pupillenphänomene mit Nachdruck hingewiesen und vor kurzem (l. c.) wieder betont, daß diese gesteigerte Beeinflußbarkeit mitunter zur Verwechslung mit rein psychogenen Störungen führt. In seiner großen Arbeit über die striären Bewegungsstörungen hebt O. Förster<sup>2)</sup> die interessante Tatsache hervor, daß dieselben sich in der Hypnose unter entsprechender Suggestion erheblich bessern, und daß selbst die charakteristische Schriftstörung der Pallidumkranken, die Mikrographie, sich durch Hypnose wesentlich bessern läßt (Reinhold). Andererseits erwähnt Förster, daß mannigfachste sensible und sensorische Reize die lebhaftesten Reaktivbewegungen bei diesen Kranken hervorrufen können, wohl ähnlich den Erscheinungen, wie sie früher als „myoklonische Reaktionen“ beschrieben worden sind. Von einem andern Standpunkt aus betrachtet, legt die ausgezeichnete Selbstbeobachtung eines an Encephalitis lethargica Erkrankten, die W. Meyer-Gross<sup>3)</sup> und Steiner wiedergegeben haben, Zeugnis ab von dem wesentlichen Einfluß psychischer Momente auf motorische Erscheinungen der Encephalitis lethargica. Wenn wir es mit diesen Autoren auch für verfrüht halten, auf Grund des vorliegenden Materials Erörterungen über allgemeine Beziehungen zwischen Psyche und extrapyramidalen Bewegungsstörungen anzustellen, glaubten wir doch die sehr auffallende Beeinflußbarkeit motorischer Vorgänge durch psychische Einflüsse in unserer Beobachtung besonders hervorheben zu müssen, da sie uns in dem Symptomenkomplex der extrapyramidalen-striären Erkrankungen ein wesentliches Moment zu sein scheint, welches bei diagnostischen Erwägungen, besonders gegenüber der Hysterie, nicht unbeachtet bleiben darf, worauf auch Megendorfer<sup>4)</sup> vor kurzem hingewiesen hat. Was die spezielle Form der Bewegungsstörung betrifft, zeigte dieselbe bei unserer Patientin das kaleidoskopisch bunte Bild von nebeneinander und nacheinander Vorkommen von Tremor, choreiformen Bewegungen und myoklonischen Zuckungen, wie es A. Westphal<sup>5)</sup> für manche Formen*

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **68**. 1921.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **73**. 1921.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **73**, 1921.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **75**. 1922.

<sup>5)</sup> Über seltene motorische Erscheinungen bei multipler Sklerose, nebst Bemerkungen zur Differentialdiagnose gegenüber der Encephalitis epidemica. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68/69**. 1921.

der Encephalitis epid. als charakteristisch geschildert hat. Auf Grund seiner ausgedehnten Erfahrungen kommt auch O. Förster (l. c.) zu dem Schluß, „daß von den entzündlichen Prozessen es besonders die epidemische Encephalitis ist, die, man darf sagen, bei spezifischer Lokalisation in den basalen Hirnganglien wohl alle Bilder striärer Bewegungsstörungen . . . ., oft bei denselben Individuen hinter- und zum Teil nebeneinander hervorbringt“.

*Die Art der Bewegungsstörungen des uns beschäftigenden Falles, bei dem sich dieselben im wesentlichen hintereinander abrollten, zum Teil aber auch miteinander vermischten, schien uns in Verbindung mit den okulären Symptomen mit der Annahme einer Encephalitis epid. durchaus übereinzustimmen. Abweichend von den bei der Encephalitis epid. gewöhnlich zu beobachtenden motorischen Störungen waren bei unserer Patientin grobe rhythmische Schüttelbewegungen, ein „Wackeln“ und „Schlagen“ besonders der oberen Extremitäten, welche in der letzten Phase des Leidens die motorischen Symptome beherrschten, aber mitunter auch im Beginn der Krankheit vorhanden waren.*

Durch diese von Strümpell<sup>1)</sup> wiederholt eingehend geschilderte und für die Pseudosklerose bis zu einem gewissen Grade als charakteristisch bezeichnete Bewegungsstörung wurde auch bei uns zuerst die Frage angeregt, ob es sich nicht um eine Pseudosklerose bei der Patientin handeln könnte? Die Sprachstörung, welche sich auch erst im späteren Krankheitsverlauf bemerkbar machte und dann sehr schnell zu einem fast unverständlichen Skandieren und Lallen führte, sprach für diese Auffassung. Das *eigenartige Perseverieren und Klebenbleiben an bestimmten Ausdrücken*, welches zuletzt hervortrat, erinnerte sehr an „das Beharrungsvermögen für gewisse Gedanken, resp. Wortfolgen“, wie es schon C. Westphal<sup>2)</sup> bei seiner ersten Schilderung der Pseudosklerose beschrieben hat. Die *Verlangsamung und Erschwerung der Augenbewegungen* unserer Kranken ist vielleicht identisch mit entsprechenden Beobachtungen von C. Westphal. Es ist aber bemerkenswert, daß ganz ähnliche Bewegungsstörungen der äußeren Augenmuskeln auch bei der Encephalitis epid. festgestellt und von Cords als „*myostatische Starre*“ bezeichnet worden sind. Eine besondere Würdigung verdienen in differentialdiagnostischer Hinsicht die psychischen Veränderungen unseres Falles: der Ausgang in eine *schwere Demenz*, wie wir sie feststellten, gehört nicht zu dem psychischen Krankheitsbilde der Encephalitis epid., ist aber auch bei der Pseudosklerose, bei der es, wenn überhaupt, in der Mehrzahl der Fälle nur zu einem mäßigen Grad geistiger Schwäche zu kommen pflegt, ein ungewöhnliches Vorkommnis. Die *ungemein schnelle Ent-*

<sup>1)</sup> Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 50 u. 63.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. XIV, 1883, und gesammelte Abhandlungen II. Teil, S. 510.



*wicklung einer tiefen Verblödung ist in unserm Fall besonders bemerkenswert.*

Die Charakterveränderung, bei unserer Kranken eine der auffallendsten Erscheinungen, nimmt unter den psychischen Störungen der Pseudosklerose eine wichtige Stelle ein.

C. Westphal (l. c.), Strümpell (l. c.), Alzheimer<sup>1)</sup> und Hösslin u. a. heben diese eigenartigen Veränderungen des Charakters, die so auffallend sind, daß sie mitunter der Diagnose den richtigen Weg weisen, ausdrücklich hervor. Für die Differentialdiagnose gegenüber der Encephalitis epid. fällt aber erschwerend in die Wagschale, daß ausgesprochene Charakterveränderungen auch bei dieser Krankheit im kindlichen und jugendlichen Alter öfters vorkommen, wie Beobachtungen von Kirschbaum<sup>2)</sup>, A. Westphal<sup>3)</sup>, Trömmel<sup>4)</sup> und Bonhöffer<sup>5)</sup> zeigen. Eine Beobachtung A. Westphals, in der sich bei einem Knaben im Anschluß an eine Grippeerkrankung eine ungemein schwere Charakterveränderung zu gleicher Zeit mit körperlichen Symptomen (Pupillenstarre, Nystagmus, Augenmuskellähmungen usw.) entwickelte, zeigt, daß die Charakterveränderung in engem Zusammenhang mit der organischen Erkrankung des Zentralnervensystems stehen kann.

Das hemmungslose, in auffallendem Gegensatz zu dem früheren Verhalten stehende Schimpfen der Kranken, wie es zuerst von C. Westphal bei der Pseudosklerose beschrieben wurde und wie es auch bei unserer Patientin zuletzt deutlich in die Erscheinung trat, ist neuerdings auch bei der Grippeencephalitis von Grage<sup>6)</sup> in 10 Fällen beobachtet worden. Daß sich auch die Pseudosklerose wie die Encephalitis epid. mit anscheinend hysterischen Erscheinungen verbinden kann, darauf weisen eine Reihe von Beobachtungen (A. Westphal<sup>7)</sup>, Völsch u. a.) hin, denen offenbar ähnliche Beziehungen zwischen extrapyramidalem System und Psyche zugrunde liegen wie die oben erwähnten.

Wir haben diese differentialdiagnostischen Erwägungen etwas ausführlicher wiedergegeben, um zu zeigen, wie große Schwierigkeiten sich der Entscheidung der Frage, ob es sich in unserem Fall um eine Encephalitis epid. oder um Pseudosklerose handelt, entgegenstellten. Während die ätiologischen Beziehungen und die Erscheinungen am okulären Apparat mit Sicherheit für eine Encephalitis epidemica zu sprechen schienen, mußte die Eigenart einiger, besonders in der letzten Zeit des Leidens auf-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 8.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 73.

<sup>3)</sup> Psychiatrischer Verein der Rheinprovinz, 25. Juni 1921. Ref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 77.

<sup>4)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12.

<sup>5)</sup> Klin. Wschr. Nr. 29, 1922.

<sup>6)</sup> Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 73, 1922.

<sup>7)</sup> Dieses Archiv 54.

*tretender Symptome, Zweifel an der Richtigkeit dieser Auffassung erwecken.*

*Wir glauben, gezeigt zu haben, daß sich eine sichere Diagnose bei Abwägung aller in Frage kommender Momente nicht hat stellen lassen, da sich auf somatischem und psychischem Gebiete eine bemerkenswerte Mischung von Symptomen fand, die für diese Krankheiten für wesentlich gehalten werden, und da sich kein Symptom fand, welches wie die Leberaffektion oder der Cornealring nach dem heutigen Standpunkt unseres Wissens auf das Bestehen einer Pseudosklerose (Wilsonschen Krankheit) hingewiesen hätte. Nur die anatomische Untersuchung konnte die Entscheidung bringen.*

Sektionsbefund (Prof. Fischer):

Kleine weibliche Leiche in reduziertem Ernährungszustand. Starre in Lösung begriffen. Ziemlich ausgedehnter Decubitus am rechten Schulterblatt, an den Füßen, am Rücken. Muskulatur dürrig, von guter roter Farbe, Fettgewebe fehlt ganz. Bei Eröffnung der Bauchhöhle findet sich keine freie Flüssigkeit. Netz sehr fettarm, Därme kollabiert. Appendix lang und dünn. Milz 130 g. Kapsel hat an einigen Stellen weiße Verdickungen. Parenchym ziemlich blaß, ziemlich zähe, Follikel klein, Trabekel sehr dünn.

Herzgewicht 205 g. Spitze des Herzens von linkem Ventrikel gebildet, Perikard durchaus spiegelnd und glatt. Rechtes Herz klein, Endokard und Klappe durchaus intakt. Muskulatur etwas blaß, bräunlich, nicht verdickt. Linkes Herz mit durchaus normalem Endokard und Klappen. Muskulatur entsprechend dick, Coronargefäße dünn und zart, Foramen ovale geschlossen.

Linke Lunge an der Rückseite und an der Spitze kleine fibrinöse Adhäsionen. Lunge ist ziemlich voluminös und schwer. Auf dem Durchschnitt in den hinteren und oberen Teilen des Oberlappens und noch mehr des Unterlappens fein granulierte Herde von schmutzig grauroter Farbe und aufgehobenem Luftgehalt. In den Bronchien sehr viel, fast rein eitriges Sekret. Lungengefäße o. B. Die rechte Lunge mit durchaus glattem Pleuraüberzug fühlt sich überall lufthaltig an. Schnittfläche o. B. In den Lungenarterien etwas Cruor, bronchiale Schleimhaut ohne Veränderung, blaß. Nirgends in dieser Lunge Verdichtungsherde nur eine Spur Ödem.

Nebennieren ziemlich klein mit ausgedehnter zentraler Erweichung. Rinde schmutzig-cremefarben, Marksubstanz auffallend blaß. Beide Nieren von gewöhnlicher Größe und Form, Kapsel gut abziehbar, Nierenoberfläche glatt. Konsistenz und Farbe wie gewöhnlich, Zeichnung deutlich. Nierenbecken mit glatter blasser Schleimhaut, nicht erweitert. Niere links wiegt 150, rechts 135 g. *Leber wiegt 1200 g.* Linker Lappen macht etwa  $\frac{1}{4}$  des Ganzen aus. *Die Oberfläche der Leber ist allenthalben höckerig, und zwar handelt es sich um gelbliche bis gelblichbraune flache Höcker von Stecknadelkopf-Größe bis maximal etwa Kirschkern-Größe, die durch seichte Einziehungen voneinander abgegrenzt sind. Die Höcker fühlen sich etwas derb an; die Ränder der Leber sind abgestumpft.* Aorta auffallend dünnwandig, im übrigen von gewöhnlicher Breite. Das Pankreas von entsprechender Größe, Farbe und Konsistenz die gewöhnliche, Läppchenzeichnung deutlich.

Zunge von gewöhnlicher Größe, Follikel sehr deutlich, Tonsillen ziemlich groß, etwas derb, sonst o. B. Oesophagus o. B. Schilddüse (rechter Lappen) etwas vergrößert, Schnittfläche o. B. Larynx und Trachea o. B.

Blase klein, fast leer, Schleimhaut mit zahlreichen Ecchymosen, etwas geschwollen. Portio querspalten, hintere Lippe etwas ektropiert. Uterus von gewöhnlicher

Größe. Ovarien nicht sehr groß, derb, o. B. Im Rectum stark eingedickter, fester Kot. Schleimhäute o. B.

Schädeldach symmetrisch, ziemlich dick. Gefäßfurchen nicht sehr tief. Dura mäßig gespannt. Im Längsblutleiter Cruor und Speckhaut. Die Dura im ganzen etwas dick. An der Innenfläche der Dura, besonders rechts, in der vorderen und hinteren Schädelgrube, feinste Fleckchen und Streifen und feinste, eben abwischbare Membranen. Ziemlich stark vermehrter subduraler Liquor von klarer Farbe. Hirngewicht 1280 g. Arterien der Hirnbasis dünnwandig, o. B. (Gehirn in toto gehärtet.)

*Anatomische Diagnose: Eigenartige Cirrhose der Leber (Wilsonsche Krankheit). Große konfluierende bronchopneumonische Herde in der linken Lunge. Pleuraverwachsung links. Erosion der hinteren Muttermundlippe. Allgemeine Atrophie; ausgedehnter Decubitus.*

*Befund der Leber und Körperorgane (Prof. Fischer). Makroskopischer Befund:* Die Leber mißt 21 : 17 : 8 cm; größter Durchmesser des rechten Lappens 13,5 cm, des linken 7,5 cm. Gewicht der Leber 1150 g. Die Oberfläche der Leber ist grobhöckerig; die einzelnen Höcker sind von etwas verschiedener Größe, viele messen 4—5 mm im Durchmesser, manche bis 12 mm. Sie sind durch mehr dunkelgraurote streifige Züge voneinander getrennt. Auf dem Durchschnitt der Leber vermißt man die gewöhnliche acinöse Zeichnung vollkommen. Man sieht auf der Schnittfläche rundliche bis ovale meist gleichmäßig gelbbraune Parenchyminseln, deren Durchmesser meist um 8—10 mm beträgt; doch sind auch wesentlich kleinere und größere bis 19 mm im Durchmesser haltende Inseln vorhanden. Getrennt sind die Inseln durch ein ziemlich schmales fasriges, derbes, mehr grauroltes Gewebe. Die Konsistenz der Leber ist etwas vermehrt. Die Lebervenen und die Pfortader bieten keine abnormen Befunde, ebensowenig die Gallenblase und Gallenwege.

*Mikroskopische Untersuchung: Es liegt ein völliger Umbau der Leber vor.* Man findet Inseln von Leberparenchym in der verschiedensten Größe, oft von ganz unregelmäßiger Form. Die Inseln von Lebergewebe sind voneinander getrennt durch Züge von Bindegewebe, das ziemlich reich an kleinen Gefäßen ist, stellenweise etwas körniges, eisenhaltiges Pigment enthält und an den meisten Stellen von Infiltraten, von Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt ist. Diese Bindegewebssepten sind von verschiedener Breite, meist jedoch nicht allzu breit. Fast überall trifft man in den Septen sehr reichlich gewucherte Gallengänge. In den größten Inseln von Lebergewebe sind die Leberzellen von recht verschiedener Größe, oft am Rand eines Pseudoacinus große, an andern kleinere Leberzellen. Die großen Inseln von Leberzellen sind meistens sehr stark fetthaltig, an den kleineren und kleinsten Inseln ist der Befund wechselnd, manchmal auch hier hochgradige Verfettung. In den Leberzellen findet sich braungelbes oder auch dunkelbraunes Pigment in wechselnder Menge; am meisten da, wo auch hochgradige Verfettung vorliegt und insbesondere auch an solchen Stellen, wo nur noch ganz kleine Reste von Leberzellen sich von Bindegewebe umschlossen finden. Da, wo der Bau der Inseln einem normalen Leberacinus noch am ähnlichsten ist, findet sich ganz wenig oder gar kein Pigment in den Leberzellen. Dagegen findet sich an den Stellen der stärksten Abschnürung von Lebergewebe oft Pigment in sehr erheblicher Menge in den Leberzellen, die stellenweise auch gequollen erscheinen; die Kernform ist hier oft ganz unregelmäßig, ebenso die Form der ganzen Zelle; bisweilen sind auch hier 2—4 kernige Zellen zu finden. Das Fett in den Leberzellen ist relativ großtropfig; nur da, wo hochgradige Abschnürung, wo nur noch ganz winzige Reste von Leberparenchym vorhanden sind, findet man auch Fetttropfen von der Größe eines Leberzellkernes oder noch kleinere. Innerhalb der größeren Inseln von Lebergewebe ist keine Bindegewebsentwicklung festzustellen. Wo sich Bindegewebe findet, ist es immer ziemlich feinfasrig.

In den zahlreichen untersuchten Präparaten aus den verschiedensten Abschnitten der Leber finden sich nirgends Nekrosen (wie ja auch makroskopisch keine beobachtet wurden); nirgends in den Infiltraten Leukocyten, auch keine eosinophilen Leukocyten.

An den Gefäßen sind keine besonderen Veränderungen wahrzunehmen. In den verschiedenen Inseln von Lebergewebe kommen die Zentralvenen oft ganz exzentrisch zu liegen. Die Capillaren sind überall recht weit und gut gefüllt.

*Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe* ergibt keinerlei besondere Befunde.

Schilddrüse, Myokard, Pankreas, Milz zeigen nichts Abnormes. In der Niere wird ein ziemlich reichlicher Fettgehalt in den graden Kanälchen und Schaltstücken, z. T. auch in den Hauptstücken festgestellt, doch keine entzündlichen Veränderungen. Im Ovarium nur spärliche Follikel. Das Nebennierenmark ist etwas schmal, wenig pigmenthaltig; die zona glomerulosa und reticularis der Rinde sind mäßig fetthaltig.

*Gehirnbefund:* Die linke Hirnhälfte war in Alkohol, die rechte in Formol konserviert. Bei weiterer Zerlegung des Gehirns fand sich die nähere Umgebung der Substantia nigra (auf 2—3 mm nach allen Seiten) eigentümlich gelblich vorfärbt; diese Verfärbung geht schnell, aber nicht scharf in die weiße Umgebung über, der Farbton ist der eines ausgesprochenen Gelbbrauns; sie hat sich in der Formalhälfte bis zuletzt unverändert erhalten; in der Alkoholhälfte ist sie zurückgegangen so daß sie jetzt (4 Monate nach dem Tode) nicht mehr kenntlich ist. Auffällig gelb gefärbt, aber wesentlich weniger als die Substantia nigra sind Thalamus, Pallidum und Striatum; deren gelbliche Färbung ist nur gradweise stärker als der Farbton der anderen grauen Substanzen; man möchte sagen, sie sind stärker gefärbt, nicht verfärbt; die starke Färbung hat sich in der Formalhälfte gehalten, ist in der Alkoholhälfte zurückgegangen bis auf die des Pallidum, das noch jetzt einen ausgesprochen gelben Farbton hat.

Gestaltanomalien an Hirnrinde und übrigen Hirnteilen bestehen nicht, die Seitenventrikel sind nicht erweitert, ihr Ependym nicht granuliert, im IV. Ventrikel ist das Ependym der Recessus mäßig granuliert.

Die zur histologischen Untersuchung angewandten Färbemethoden sind: Färbung nach Nissls Prinzip mit Toluidinblau am uneingebetteten und eingebetteten Alkoholmaterial, *van Gieson*, *Weigerts* Elastica, *Bestsches* Glykogenfärbung, Heidelberger Gliafärbung, Klarfeldsche Tanninsilbermethode; am Formolmaterial: Lipoidfärbung mit Scharlachrot, *Bielschowsky*, Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer*, *Achucarro*s Tanninsilbermethode.

*Histologischer Befund:* Großhirnrinde (Frontal-, vordere und hintere Zentral-, Temp.-, Occipitalwindungen, Insel und Ammonshorn): *Pia* ist im allgemeinen verdickt; in der allgemeinen Verdickung sind einzelne Stellen noch besonders auffällig knotenartig verdickt, die *Pia* enthält sehr viele, z. T. vielkernige Fibroblasten, sehr viel Makrophagen und Körnchenzellen, von denen die letzteren mäßige Mengen feinkörnigem, grünen oder gelblichen Pigments enthalten. Die Belegzellen sind z. T. proliferiert und vielkernig. Bei manchen der vielkernigen Zellen ist nicht zu entscheiden, ob es sich um Fibroblasten, Belegzellen oder Adventitialzellen handelt (Abb. 1). Viele Kerne sind sehr groß und sehr chromatinarm, einige derartig große Kerne sind einseitig geöffnet wie ein offener Sack, andere weniger zahlreiche Kerne sind hyperchromatisch und bizarr verzogen. *Van Gieson*färbung zeigt lebhaftes Faserwucherung. Die Zusammensetzung der *Pia* ist über den verschiedenen Teilen der Hirnrinde gleichartig; die *Pia* ist über dem Frontal- und Occipitalhirn etwas stärker verdickt als über den übrigen untersuchten Stellen. Unter zahlreichen untersuchten Schnitten fand sich in einem Schnitt aus dem Temporalhirn eine Plasmazelle in der *Pia*.

*Die Hirnrinde:* Architektur der Hirnrinde ohne Störung. Die Ganglienzellen zeigen keine bemerkenswerte allgemeine Veränderung, sind in der Frontalrinde leicht wabig verändert und haben dort entsprechend erhöhten Lipidgehalt, diese Veränderung hält sich in dem Rahmen der üblichen Veränderung der frontalen Ganglienzellen; in allen Teilen des Hirnmantels finden sich vereinzelt Ganglienzellen

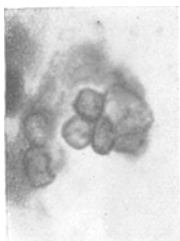


Abb. 1. Vielkernige hufeisenförmige Zelle in der Pia (die Zelle hat 10 Kerne, die nicht alle auf dem Bilde erscheinen). Vergr. 1000.

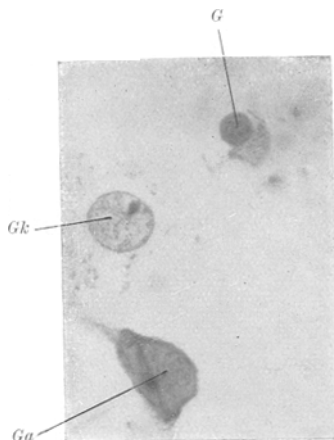


Abb. 2a. Großer chromatinarmer Gliakern (*Gk*) ohne Protoplasma aus der Hirnrinde. *Ga* = Ganglienzelle, *Gl* normalgroße Gliakerne. Vergr. 1000.

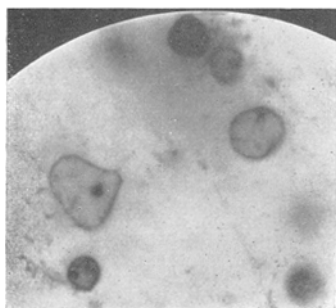


Abb. 2b. Große chromatinarme Gliakerne ohne Protoplasma aus der Hirnrinde. Vergr. 1000.

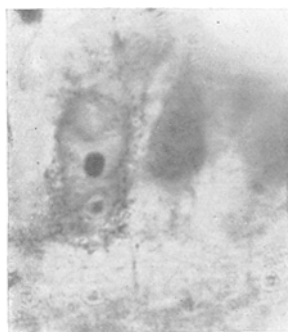


Abb. 2c. Atypischer großer chromatinarmer Gliakern mit Abschnürung, ohne Protoplasma, von Pigment umgeben, aus dem Globus pallidus. Vergr. 1000.

mit Verflüssigungserscheinungen und Vermehrung und Umklammerung von Gliazellen, deren Zahl ist nicht hochgradig. In der Temporalrinde liegt unter eine später zu erwähnenden Strecke starker Gliafaserwucherung ein Bezirk chronisch veränderter Ganglienzellen.

An den Gliazellen finden sich keine ausgesprochenen regressiven Veränderungen; ein Teil der Gliakerne entspricht an Größe und Chromatingehalt der Norm; ein anderer großer Teil der Gliazellen aber zeigt eine *außerordentliche Größe und eine außerordentliche Chromatinarmut des Kerns*, viele von diesen 2 Polkörperchen;

die Form dieser großen Kerne ist meist glatt, rund, eiförmig oder birnförmig, eine mäßige Anzahl von ihnen zeigt aber Membranfaltung, Einkerbung, eckige Verziehung, leichte Lappung oder kleinere Abschnürungen, einzelne sind einseitig geöffnet; ein Plasma stellt sich in diesen Zellen mit keiner Färbung dar, einzelne rosa metachromatisch gefärbte Pünktchen oder Körnchen liegen dicht an den Kernen oder in einiger Entfernung; diese großen Gliakerne (Abb. 2a) liegen teils einzeln, teils in mehreren Exemplaren unter sich oder mit kleineren Gliakernen zusammen, teils mit, teils ohne räumliche Beziehungen zu Ganglienzellen; auffällig wenig in räumlicher Beziehung zu Gefäßen. *Diese Gliaveränderung ist der auffälligste Befund an der Hirnrinde*, die großen Kerne finden sich in allen untersuchten Teilen des Hirn-

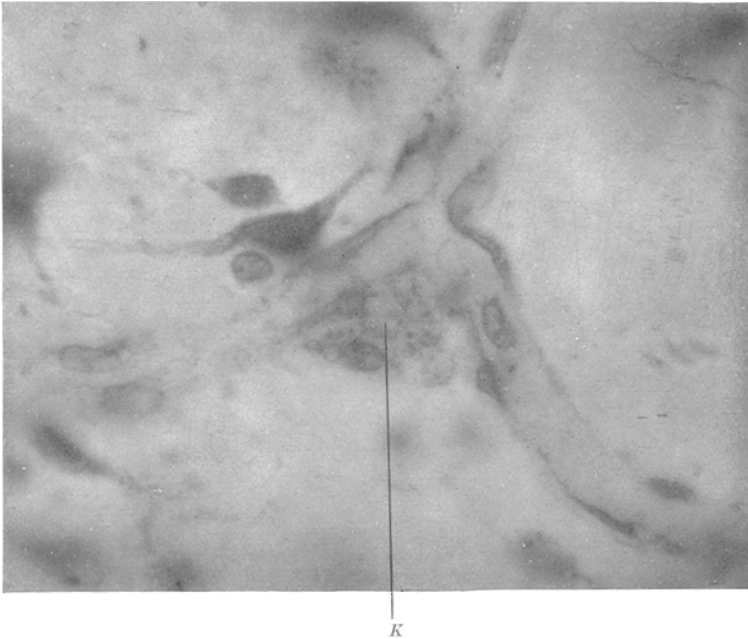


Abb. 3. Kleines Gefäß aus der Hirnrinde mit knötchenartiger Vermehrung von Adventitialzellen (K). Vergr. 1000.

mantels, in großer Zahl, sie sind zahlreicher in der Frontalrinde, in der vorderen Zentralwindung und der Occipitalrinde als in der hinteren Zentralwindung, der Temporalrinde und dem Ammonshorn; sie finden sich in allen Rindenschichten; auch im Mark der Hirnwindungen kommen sie vor, aber in geringerer Zahl als in der Rinde. Faserghia ist an der Hirnoberfläche, der Rinde, dem subcorticalen Marklager und dem Mark der Hirnwindungen nicht darstellbar (außer an den unten zu erwähnenden Stellen), plasmareiche Gliazellen finden sich nirgends (außer den unten zu erwähnenden Stellen).

Die Gefäße sind an Zahl nicht vermehrt, ihre Wand aber ist stellenweise verändert: sie ist auf kurzen oder längeren Strecken auffällig kernreich und färbt sich bei der Nisslfärbung im ganzen schwach metachromatisch an, die Kernvermehrung ist an einigen Stellen als Vermehrung von Gefäßwandelementen, insbesondere adventitieller Zellen zu erkennen (Abb. 3), an anderen ist es nicht zu unterscheiden, welche Art von Zellelementen vermehrt sind; ganz vereinzelt finden sich

Plasmazellen und Mastzellen; die Sicherheit von Vergrößerung und Wucherung von Intimakernen ist an ganz seltenen Stellen zu gewinnen, sie tritt zurück hinter der Wucherung sicher adventitieller Elemente. Unverkennbar ist das Vorhandensein von Stäbchenzellen, von denen ein Teil Beziehungen zu Gefäßen erkennen läßt. In den Gefäßwandzellen liegen sehr viele feine Pigmenttröpfchen, die

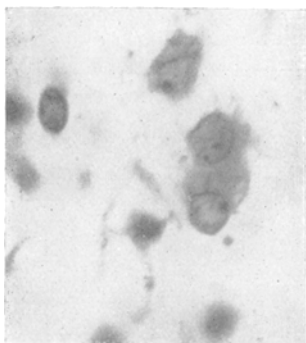


Abb. 4a. Protoplasmareiche Gliazellen aus dem Ammonshorn. Vergr. 1000.

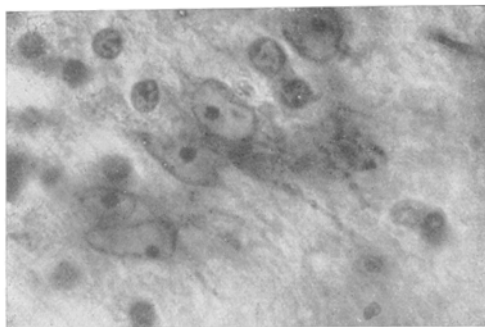


Abb. 4b. Syncytiumartig zusammenliegende protoplasmareiche Gliazellen mit großen Kernen aus dem Globus pallidus. Vergr. 1000.

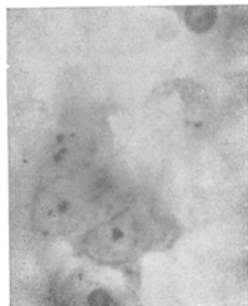


Abb. 4c. Protoplasmareiche zweikernige Gliazelle mit tiefdunkelgrünem Pigment aus dem Globus pallidus. Vergr. 1000.

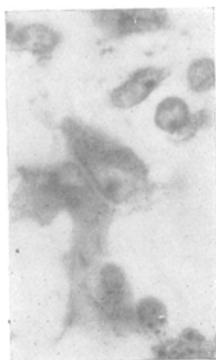


Abb. 4d. Mehrkernige protoplasmareiche Gliazellen mit Fortsätzen aus dem Globus pallidus. Vergr. 1000.

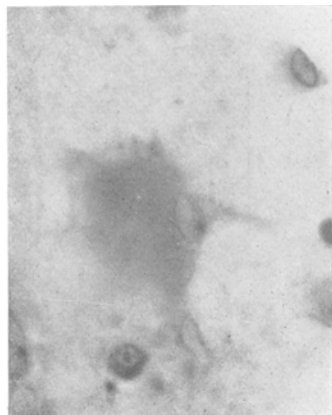


Abb. 4e. Atypische protoplasmareiche Riegliazelle mit Pigment aus dem Globus pallidus. Vergr. 900.

Lipoidreaktion geben. In der Rinde sind nur vereinzelte Fettkörnchenzellen an Gefäßen, im Mark aber recht reichlich Körnchenzellen mit Lipoid oder protagonoiden Stoffen in den adventitiellen Scheiden. Elastikamembran färbt sich auch an den feinsten Capillaren stark, van Giesonfärbung zeigt stellenweise eine Vermehrung der Bindegewebsfasern, Bielschowskyfärbung zeigt stellenweise Darstellung breiter Gefäßwände. Diese Veränderung der Gefäße ist überall aufzufinden, sie ist von den untersuchten Rindenteilen am stärksten in der temporalen Rinde.

Die Lipoidfärbung zeigt, wie oben erwähnt, mäßige Mengen Lipoid in Ganglienzellen, in frontaler Rinde mehr als in übriger; sie zeigt auch in Gliazellen mäßige Mengen Lipoidtropfen, zeigt aber keine um die großen Gliakerne und zeigt in Gefäßwänden und -scheiden eine mäßige Vermehrung. Glycogenfärbung nach *Best* zeigt keine Befunde (außer den unten zu erwähnenden Corpora amylacea in der Temporalrinde).

Die bisher erwähnten Befunde finden sich überall in der Hirnrinde, die geringfügigen regionären Unterschiede sind oben bemerkt. Außer diesen diffusen Veränderungen sind noch zwei Sonderbefunde zu registrieren: An der Temporal-

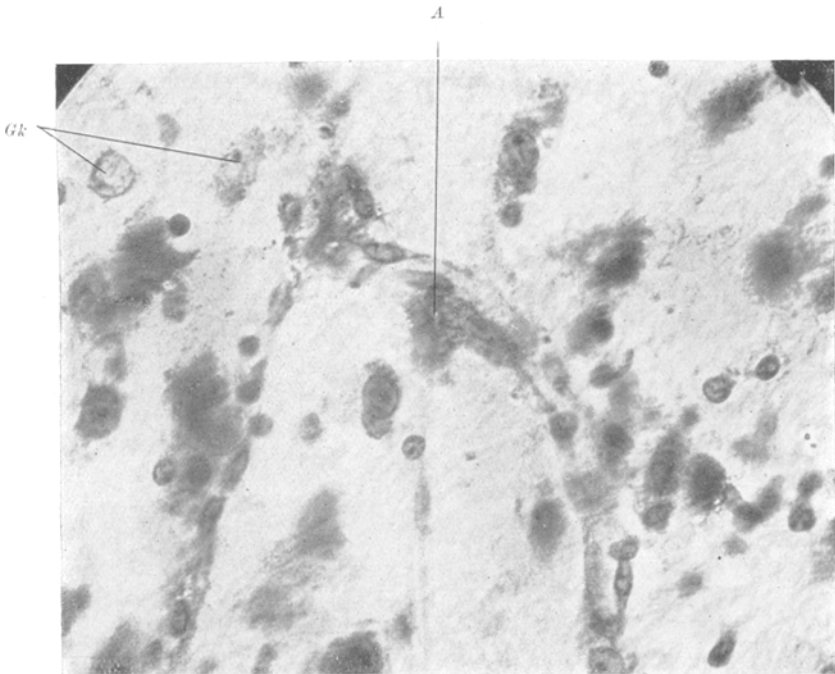


Abb. 5. Gefäßaussprossung (A) im Globus pallidus mit endarteriischen Erscheinungen; atypisch große Gliakerne (Gk). Vergr. 800.

rinde findet sich eine kleine lokal beschränkte Stelle mit starker Vermehrung faserbildender Gliazellen, so daß ein dichter Faserfilz in der ganzen ersten Rindenschicht entsteht, in dem zahlreiche Corpora amylacea liegen; unter dieser Stelle sind, wie oben erwähnt, die Ganglienzellen der Hirnrinde chronisch verändert; über dieser Stelle ist die Pia ein kleines, nicht entwirrbares Convolut von fasrigem Gewebe, das offenbar von einem vielfach geschlängelten Gefäß ausging.

Im Subiculum des Ammonhorns ist der Gyrus dentatus von einem dicken und dichten Gliafaserfilz überzogen mit zahlreichen Gliafaserzellen; die Ganglienzelleiste des Gyrus dentatus, deren Ganglienzellen keine wahrnehmbare Veränderung erkennen lassen, hat unter und über sich eine in der übrigen Rinde fehlende Gliazellveränderung, nämlich Vergrößerung der Kerne mit reicher Plasmawucherung; die Kerne sind mäßig chromatinreich, haben oft 2 Polkörperchen, manche Zellen haben 2 und mehr Kerne, der Plasmaleib zeigt kurze Fortsätze,



oft Vacuolen, eine ganz feinkörnige Struktur, oft liegen mehrere Zellen syncytium-artig zusammen. Die Abb. 4a zeigt derartige Zellen und läßt die Größe von Kern und Leib mit den großen Gliakernen der Rinde und den weiter unten anzuführenden Gliazellen vergleichen.

Die Stammganglien fallen durch wesentlich stärkere Veränderungen auf. Übersichtsbilder zeigen einen außerordentlichen Zellreichtum dieser Kerne. Der Zellreichtum ist verursacht durch *ausgesprochenere Wucherungserscheinungen der Gefäße*, an denen Sprossungserscheinungen und Zellansammlungen deutlich sind (Abb. 5). Außer den Wucherungserscheinungen und Zellansammlungen an Gefäßen finden sich *Knötchen kleiner runder Zellen* ohne erkennbaren Zusammenhang mit Gefäßen im Gewebe (Abb. 6), und es findet sich ein großer Reichtum *atypischer Gliazellen*. Diese

atypischen Gliazellen sind verschiedener Art: in reichlicher Menge finden sich *ungeheuer große, ganz chromatinarme Kerne mit einem oder mehreren Polkörperchen und Membranfaltungen* oder auch finger- oder kopfartigen Abschnürungen; eine Anzahl dieser Kerne ist ganz nackt, andere haben in ihrer Umgebung stippchenartige Körnchen wie bei großen Gliazellen der Hirnrinde, noch andere sind *von Pigment umgeben*; dieses Pigment ist feinkörnig, tiefdunkelgrün, meist ziemlich dicht am Kern gelagert (Abb. 2c), manchmal auch in Form feiner Fortsätze . . . angeordnet. Diese Zellen finden sich im

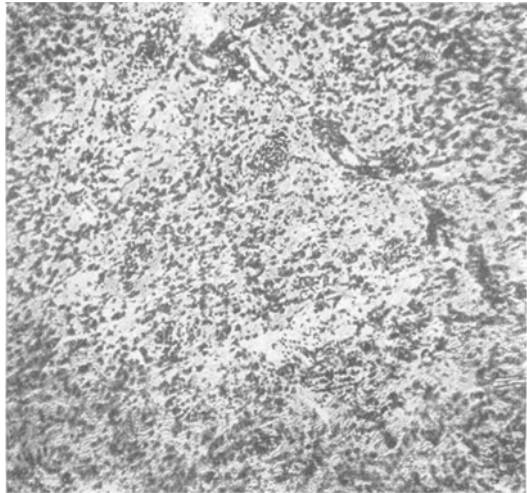


Abb. 6. Übersichtsbild aus dem Globus pallidus mit zahlreichen kleinzelligen Knötchen an Gefäßen mit dem erkennbaren Zusammenhang mit Gefäßen. Vergl. 40.

Clastrum, im Putamen, im Nucleus caudatus, im Globus pallidus und in allen Teilen des Thalamus. Im Globus pallidus ist der Pigmentreichtum um solche Kerne unzweideutig hochgradiger als in den andern Kernen; hier finden sich auch Zellen mit großen Kernen, umgeben von weitverzweigten Fortsätzen, die aus enggelagerten kleineren und größeren Körnern des tiefdunkelgrünen Pigments gebildet sind. Die blauschwarzen Körner und Brocken, die *Spielmeyer* beschreibt, haben wir nicht gesehen; wohl aber ist zu betonen, daß die tiefdunkelgrüne Farbe des Pigments manchmal der blauschwarzen nicht fernsteht. Außer diesen diffusen Veränderungen findet sich stellenweise verschieden viel gelbes Pigment in Gefäßwand, Gefäßscheiden, in Gliazellen mit Fortsätzen, teils mit größerem, teils mit kleinerem pyknotischen Kern und vereinzelt in Körnchenzellen. Auch das gelbe Pigment ist im Globus pallidus am reichlichsten. Neben den bisher erwähnten plasmaarmen Gliazellen finden sich auch eine ziemliche Anzahl *Gliazellen mit Wucherung des Plasmas*: um die meist beträchtlich vergrößerten Kerne von mittlerem Chromatingehalt erstreckt sich meist nach einer, teils auch nach mehreren Seiten ein Protoplasma-leib von teils wabiger, teils homogener Struktur; vereinzelt finden sich Vakuolen,

die Zelleiber sind konkav begrenzt und enden in sehr verschieden weiten, teils feinen, teils plumpen Fortsätzen. Manche haben mehrere Kerne; andere lappig gestaltete Kerne (Abb. 4 b, 4 c, 4 d). Solche Zellen liegen teils einzeln, teils syncytium-artig zusammen (Abb. 4 b), sie sind unregelmäßig verteilt, am häufigsten sind sie im Pallidum; unverkennbar sind nachbarliche Beziehungen zu Gefäßen; um einige etwas größere Gefäße bilden sie einen Wall (Abb. 7); an kleinen Gefäßen liegen sie oft so an, daß sie zunächst als Gefäßwandzellen imponieren; weiterhin liegen sie am Rande der Knötchen kleiner Rundzellen. Von diesen großen Gliaelementen mit gewuchertem Plasma führt eine stufenweise Reihe zu größeren ähnlichen

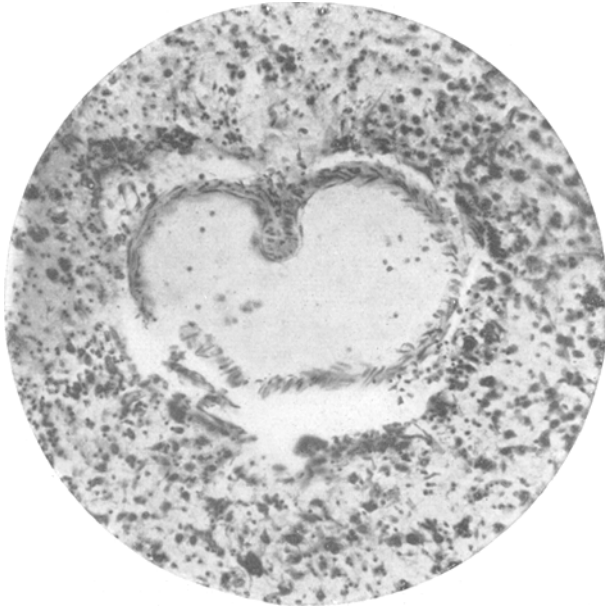


Abb. 7. Gliazellwallbildung um ein Gefäß im Globus pallidus. Vergr. 100.

Exemplaren bis zu sehr vereinzelt *riesenhaften Gliazellen* mit mehreren großen ovalen Kernen mit ein oder zwei, z. T. sehr großen Polkörperchen oder gelappten Kernen mit Abschnürungen, Zellen, deren Plasma mehr oder weniger intensiv gefärbt und abgrenzbar ist und von denen einige spärliche tiefdunkelgrüne Pigmentkörper enthalten oder gelegentlich andere kleine Gliakerne einschließen (Abb. 4 e).

In den Stammganglien zeigen manche Ganglienzellen eine Homogenisierung des Kerns; die kleinen Ganglienzellen des Striatums sind von den großen Gliazellen mit gewuchertem Protoplasma manchmal sehr schwer zu unterscheiden, so daß wir nicht sicher entscheiden können, ob ein Ganglienzellausfall eingetreten ist; Lipoidfärbung zeigt im allgemeinen viel, aber stellenweise sehr verschieden viel Lipoid in Ganglienzellen, Gliazellen und Gefäßwänden; die Gliazellen des Pallidum enthalten am meisten Lipoid, es ist aber spärlich grade um die großen Kerne, so daß man annehmen kann, daß das tiefdunkelgrüne Pigment der sehr großen Gliakerne keine Lipoidreaktion gibt.

Gliafaserfärbung zeigt eine außerordentliche Verstärkung des Gliaüberzugs von Thalamus und nucleus caudatus mit dicken Lagen von Gliafaserzellen; in

den grauen Kernen und den benachbarten weißen Massen fehlt Gliafaserung fast ganz, hier und da sind einige mächtige Fasern dargestellt.

Eine stärkere Proliferation der Gefäßwandzellen und zweifellose Gefäßsprossung ist oben erwähnt; in einigen Gefäßscheiden finden sich zahlreiche Zellen, die bei schwacher Vergrößerung den Eindruck der Infiltration machen (Abb. 8), es sind fast überwiegend Adventitialzellen, hier und da findet sich aber auch eine Plasmazelle. Die oben erwähnten kleinzelligen Knötchen mit oder ohne Zusammenhang mit Gefäßen halten wir für Gliazellknötchen. Außer der knötchenartigen Gliazellanhäufung an Gefäßen findet sich um einige Gefäße eine mehr ringförmige

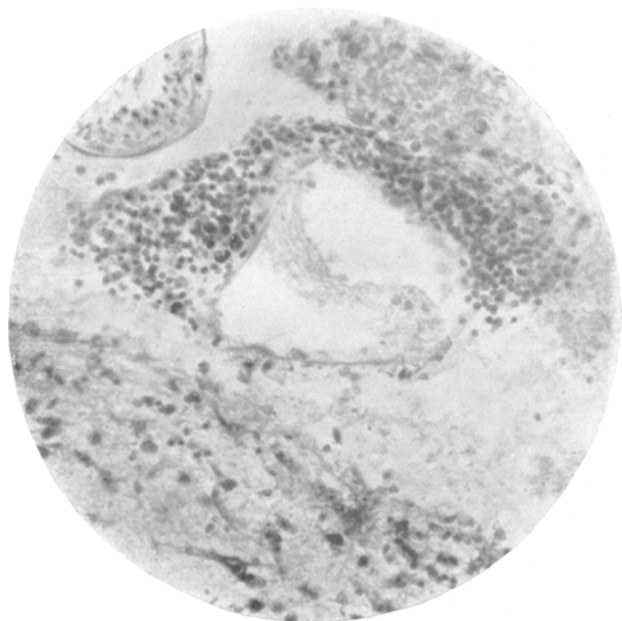


Abb. 8. Zellvermehrung in der Gefäßscheide im Thalamus, meist Adventitialzellen. Vergr. 200.

Wallbildung von Gliazellen, teils unmittelbar an den Gefäßen, teils um einen kernfreien Raum, der die Gefäße umgibt, herum. Hervorzuheben ist, daß die Veränderungen im Striatum, Pallidum und Thalamus gleichartig sind, daß sie im Pallidum ein wenig hochgradiger erscheinen.

In der Substantia nigra und ihrer Umgebung finden sich große Mengen eines hellgelben Pigments in Gliazellen, die pigmentführenden Gliazellen haben meist einen kleinen hyperchromatischen Kern, Fortsätze oder plattenartige Gestalt, nur einige sind zu deutlichen Körnchenzellen abgerundet; sie liegen zwar sehr zahlreich, aber stets vereinzelt im Gewebe und bilden kleine Anhäufungen. Die Lipoidfärbung zeigt sehr beträchtliche Vermehrung von Lipoid, in einer Anordnung, die der Pigmentverteilung entspricht; nur scheint das Pigment im Toluidinblaupräparat noch reichlicher als das Lipoid, so daß man vermuten kann, daß das Pigment zwar im allgemeinen, aber nicht oder nicht mehr in großer Menge lipoidfärbbar ist. (Eine gewisse Vorsicht ist für solche Vermutungen dadurch gegeben, weil Alkoholmaterial und Formolmaterial aus den verschiedenen Hirnhälften stammen.) Außer dem hellgelben Pigment findet sich auch etwas dunkel-

grünes Pigment in Gliazellen. Atypische große Gliakerne und plasmareiche Riesengliazellen kommen vor wie im Globus pallidus (Abb. 4d), aber in wesentlich geringerer Menge als in den Stammganglien. Gefäße sind zahlreich, aber ihre Wand ist blasser und weniger kernreich als in den Stammganglien und in der Hirnrinde. Im Gewebe färben sich im Toluidinpräparat viele basophile Schollen.

Im nucleus dentatus sind die Veränderungen ähnlich, aber weniger ausgesprochen: zahlreiche atypische große nackte Gliakerne, ziemlich viel gelbes Pigment in Gliazellen, aber wesentlich weniger als in der Substantia nigra, keine plasmareichen großen Gliazellen, viele basophile Schollen im Gewebe, Gefäßreichtum ohne wesentliche Kernvermehrung der Gefäßwand, einige Gefäße zeigen bindegewebige Verdickung. In der Olive ist der Befund ähnlich, hier sind auch eine Anzahl plasmareicher mittelgroßer Gliazellen. In allen grauen Kernen der Brücke und des verlängerten Marks finden sich wie in der Rinde viele große Gliakerne wie in der Hirnrinde.

Das Rückenmark zeigt keine Strangdegeneration.

*Zusammenfassung des histologischen Hirnbefundes:* Es fand sich 1. eigenartige Gliaveränderung: plasmaarme Zellen mit riesigen Kernen von lappiger Gestalt und äußerster Chromatinarmut mit eigentümlich tiefdunklem Pigment, das keine Lipoidreaktion gibt, und plasmareiche riesige Gliazellen mit großen, z. T. mehreren und abgeschnürten Kernen, auch diese mit Pigment. Plasmareiche mittelgroße, z. T. mehrkernige, in ihrer Art den riesigen ähnliche, Gliazellen finden sich neben den Riesengliazellen in den Stammganglien, dem Gyrus dentatus des Ammonhorns, der Olive, der Substantia nigra. Die atypischen plasmaarmen Zellformen vorwiegend im Striatum, Pallidum, Thalamus, weniger in der Substantia nigra und im nucleus dentatus, die plasmareichen am stärksten im Pallidum, dann in der Substantia nigra, im Striatum und im Thalamus.

2. allgemeine Neigung der Gliazellen zur Bildung großer Kerne mit Ausbuchtungen und Chromatinarmut ohne Plasmavermehrung in allen grauen Substanzen. Alle genannten Gliaelemente bilden keine Fasern. Sehr starke Verstärkung des Gliafaserüberzugs des Thalamus, nucleus caudatus und Gyrus dentatus, mit lebhafter Astrocytenvermehrung.

3. Vermehrung eines lipoiden Pigments in Gliazellen bis zum Auftreten spärlicher, stets einzeln liegender Körnchenzellen. Diese Veränderung vorwiegend in der Substantia nigra, im Pallidum und im Nucleus dentatus.

4. Veränderung der Gefäße: Proliferation der Gefäßwandzellen, und zwar mehr der Adventitialzellen als der Intimazellen; Stäbchenzellen; geringe Aussprossungserscheinungen an Gefäßen, geringe Infiltration, Ansammlung von Gliazellen an Gefäßen, z. T. zu Zellknötchen, die auch ohne erkennbare Beziehung zu Gefäßen im Gewebe liegen, an den Stellen, an denen der Gefäßprozeß am stärksten ist, nämlich im Striatum, Pallidum und Thalamus. Starke fasrige und zellige Bindegewebsproliferation der Pia mit vielkernigen Zellen und einzelnen Infiltrationszellen.

*Erörterung des anatomischen Befundes:*

Mit der eigenartigen Leberveränderung und den atypischen Gliazellen weist der Fall die charakteristischen Befunde der Pseudosklerose auf.

Die atypischen Gliazellen sind von *Alzheimer* (l. c.) 1912 beschrieben, der bereits ihre zwei Arten hervorhob: „Überall begegnen wir riesenhaften Gliaelementen, die wieder zerfallen, ohne eine besondere Neigung zur Faserbildung zu zeigen, und noch verbreiteter zeigt sich eine Eigenart der gliösen Elemente, große Kerne zu bilden, welche lappige Auswüchse entwickelt, mehrere Kerne abschnüren, reichlich Kernmembran erkennen lassen, dabei chromatinarm sind und einen sehr kleinen Zellleib haben.“

In einer Reihe anderer Fälle von Pseudosklerose wurden die *Alzheimerschen* Gliazellen in der Folgezeit gefunden (*A. Westphal*, *Stöcker*, *Bostroem*, *Woerkum*, *Economo*).

Nicht immer waren die Befunde völlig gleich; dem *A. Westphalschen* Fall (l. c.) fehlten die plasmareichen Riesengliaelemente, es waren nur die lappigen großen chromatinarmen Kerne vorhanden, auch *Woerkum*<sup>1)</sup> scheint nur die großen hellen Gliakerne in Rinde und subkortikalen Ganglien gefunden zu haben, neben schweren Veränderungen der Nervenzellen in den Zentralganglien.

*Bostroem*<sup>2)</sup> fand neben alten Glianarben mit hyalinen Gefäßen, schwer degenerative Veränderungen der Ganglienzellen mit hydropischer Quellung der Gliazellen, die den *Alzheimerschen* Veränderungen entsprechen dürften, am stärksten im Linsenkern, dem nucleus dentatus, der Groß- und Kleinhirnrinde. *Stöcker*<sup>3)</sup> hatte neben dem Befund von *Wilsonscher* Erweichung und cystöser Entartung des Linsenkerns weitverbreitet die großen hellen plasmaarmen Gliakerne, und auf die Brücke beschränkt die Kern- und plasmareichen Riesengliazellen gefunden. Schließlich ist zu erwähnen, daß *v. Dziembowski*<sup>4)</sup> die Gliaveränderungen sowie überhaupt histologische Veränderungen des Zentralnervensystems ganz vermißt und annimmt, daß die *Alzheimerschen* Veränderungen an den Gliakernen und die *Wilsonsche* Degeneration im Linsenkern möglicherweise erst allmählich sekundär infolge der toxischen Schädigung entstanden.

Inzwischen hatte *Bielschowsky*<sup>5)</sup> die *Alzheimerschen* Gliaveränderungen bei Pseudosklerose in Beziehung gesetzt mit Zellformen bei

<sup>1)</sup> La cirrhose hépatique avec altérations dans les centres nerveux évoluant chez des sujets d'âge moyen. Nouv. iconogr. de la Salpêtr. 1914, Nr. 1. Ref. Jahresbericht 1914, S. 289.

<sup>2)</sup> Fortschr. d. Med. 1914. Nr. 8 u. 9.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 25. 1914.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Nervenheilk. 57.

<sup>5)</sup> Journ. f. Neurol. u. Psychiatr. 20, 24. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 26.

der tuberkulösen Sklerose einerseits, der *Recklinghausenschen* Krankheit anderseits und die Meinung ausgesprochen, daß es sich um eine der Krankheit zugrunde liegende Entwicklungsstörung vorwiegend in der Richtung einer früh einsetzenden blastomatösen Wachstumstendenz der Spongocyten handle. (Den Beziehungen der tuberosen Sklerose zur *Recklinghausenschen* Krankheit ist lebhaft widersprochen, insbesondere von *Nieuwenhuisje* (Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 24).

Die Berührungspunkte mit der tuberosen Sklerose und die Möglichkeit, daß „beide Krankheiten auf frühe Störungen in der Anlage des zentralen Nervensystems zurückzuführen“ seien, hatte schon *Alzheimer* ins Auge gefaßt, und *Stoecker* hatte als gegeben angesehen: „einen gewissen Beweis, daß es sich auch bei der *Wilsonschen* Krankheit um einen familiär auftretenden, in der Anlage bedingten Krankheitsprozeß handelt“.

Als 1920 *Spielmeyer*<sup>1)</sup> auf Grund des umfangreichen Materials von 6 anatomisch untersuchten Fällen die histopathologische Zusammengehörigkeit der *Wilsonschen* Krankheit und der Pseudosklerose überzeugend dartat (deren pathogenetische Einheit schon vorher klinisch aufgefaßt war (*Oppenheim*, *Rausch* und *Schilder* u. a.), vereinigte er die „pseudosklerotische Komponente“ der typischen Gliaabwandlung mit der „*Wilsonschen* Komponente“ degenerativer Vorgänge von Ganglienzellzerfall, Ausbleiben von Gliafaserwucherung, Abbau vom Körnchenzelltyp, Auflockerung des Gewebes im Striatum. Zu der *Bielschowskyschen* Vermutung, daß es sich bei der *Alzheimerschen* Gliaveränderung um eine blastomatöse Erscheinung handelt, verhielt er sich vorsichtig zweifelnd unter Hinweis, daß entfernt ähnliche Gliaveränderungen auch bei schweren Infektionskrankheiten vorkämen und daß auch dereigenartige von *Creutzfeldt*<sup>2)</sup> beschriebene Prozeß sie zeige. *Spielmeyer* hielt die Erwägung offen, ob diese gliösen Elemente nicht doch Teilerscheinungen eines degenerativen Vorganges seien.

*A. Jacob*<sup>3)</sup> hat dann die *Alzheimerschen* atypischen Gliaelemente, sowohl die plasmaarmen wie die plasmareichen bei einem Krankheitsprozeß beschrieben, der klinisch vorwiegend psychotische Züge trug und nur durch seinen leeren starren Gesichtsausdruck und die Bewegungsarmut eine andeutungsweise Beteiligung der Zentralganglien vermuten lassen kann. Er fand die Rinde voll klein- und großfleckiger Ausfälle, in ihnen schwere Erkrankung der Ganglienzellen bis zum Untergang, atypische *Alzheimerscher* Gliazellen, schwerste Verfettung von Ganglien-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 57.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 57 und *Nissl-Alzheimers* histologische und histopathologische Arbeiten. Supplementsband (letzterer uns nicht zugänglich).

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 66.

zellen, Gliazellen und in Gefäßwand; in manchen Herden, worauf wir weiter unten eingehen werden, Gefäßvermehrung, Capillarsprossung und Proliferationsvorgänge der Gefäßelemente, manchmal kleine Gefäßpakete. Weniger hochgradig, aber im gleichen Sinne war das Striatum verändert und besonders schwer der nucleus dentatus. *Jacob*<sup>1)</sup> fand weiterhin bei einem Fall *Addison*scher Krankheit atypische protoplasmareiche Gliazellen von ganz bizarrer und ungewöhnlicher Form und teilt die *Bielschowskysche* Auffassung der blastomatösen Natur der *Alzheimerschen* atypischen Gliazellen nicht, unter Hinweis, daß man bei allen möglichen infektiösen und toxischen Prozessen im Zentralnervensystem nicht selten groteske und ungewöhnliche Gliiformen treffe; er meint, daß man aus gliösen Einzelerscheinungen keine weitergehenden Schlußfolgerungen auf eine bestimmte Genese des Gehirnprozesses ziehen dürfe. Die atypischen Gliareaktionen im Sinne der *Alzheimerschen* atypischen großen Gliazellen könnten kein Hinweis sein auf vorliegende oder mitspielende Entwicklungsstörungen oder blastomatöse Prozesse. „Sie sind offenbar der Ausdruck eigenartiger, wohl stürmisch verlaufender pro- und regressiver Veränderungen, die sich besonders häufig in Verbindung mit schweren Parenchymstörungen rein toxischer Art entwickeln.“ „Atypische Gliareaktionen können bei Hirnprozessen der verschiedensten Ätiologie und Genese auftreten, dürfen nur im Rahmen des Gesamtprozesses, nicht als Einzelerscheinungen bewertet werden.“

*Daß in unserem Fall die atypischen Gliazellformen den eben erörterten entsprechen, ist durch die oben gegebene Beschreibung und die Abbildungen belegt; von Bedeutung scheint uns, darauf hinzuweisen, daß die atypischen Formen in ihrer höchsten Ausbildung so wie sie den Bildern Alzheimers, Stöckers, Spielmeyers, Jacobs gleichen, zwar vorhanden sind, daß aber neben solchen ausgewachsenen Formen eine gradweise Abstufung bis zu gering abgewandelten besteht. Das gilt für die plasmareichen und plasmaarmen Formen: von den mittelgroßen plasmareichen Gliazellen mit großem teils ovalem, teils Andeutung von Einschnürungen zeigenden Kern und ihrem homogenen, oder fein retikulären Protoplasma mit oder ohne Vakuolen, wie sie im Gyrus dentatus des Ammonshorns und in der Olive verbreitet sind, führt in den Zentralganglien eine stufenweise Vergrößerung bis zu den Riesengliazellen mit mehreren Kernen und Kernabschnürungen mit dem bald stark, bald schwach gefärbten Plasma, das tiefdunkelgrünes Pigment oder gelegentlich andere kleine Gliakerne enthält; gemeinsam sind all diesen Zellen der Mangel von Faserbildung und der Mangel an Lipoid. Es ist wohl noch nicht möglich, jetzt schon Beziehungen dieser Zellformen zu denen anderer beschriebener, wie den gemästeten Gliazellen Nissls, den epitheloiden Friedmanns u. a., zu erklären; entfernte Ähnlichkeiten*

<sup>1)</sup> Zieglers Beitr. 69.

mit mancherlei Zellformen bei anderen diffusen und lokalen Krankheitsprozessen sind aber im Auge zu behalten.

*Ebenso kann man einen stufenweisen Steigerungsgrad der Entwicklung der „nackten“ Gliakerne sehen von der mäßigen Vergrößerung, Chromatinarmut, Membranfaltung und umgebenden einzelnen basophil metachromatischen Körnchen, wie sie in unserm Fall in der Hirnrinde allgemein sind, bis zu den enormen Formen mit tiefdunkelgrünem Pigment, wie sie in den Stammganglien vorkommen; auch derartige gewaltige Kerne sieht man vereinzelt bei Paralyse und anderen Krankheitsprozessen. Das tiefdunkle nicht lipoides Pigment, das gerade zu den enorm geschwollenen Kernen gehört, ist in seiner Genese und Bedeutung unklar; Spielmeyer bringt es mit dem Befund eigentümlicher dunkelblauer Körnchen und Körperchen in Verbindung, für die er ganz vorsichtig vermutet, daß es sich um Ausstoßung von Kernsubstanz handeln könne, eine Veränderung des Chromidialapparats, als ein Anzeichen gestörter Zelldynamik (Vermutungen, die auch für die Entstehung der Negrischen Körperchen gemacht werden<sup>1</sup>). Wir haben die tiefdunkelblauen Körnchen und Körperchen nicht gefunden.*

Die Erörterungen über die atypischen Gliazellen unseres Falles führen uns daher zu gleichen Folgerungen wie *Spielmeyer* und *Jakob*, daß in der Atypie der Gliazellen kein Beweis für die blastomatöse Grundlage des Krankheitsprozesses gegeben ist, da eine Abstufung der Entwicklung der atypischen Formen vorliegt und Ähnlichkeiten mit Formen bei anderen Prozessen nicht von der Hand zu weisen sind, für die eine Entwicklungsstörung nicht in Frage kommt. Wir sind uns darüber klar, daß das noch kein absoluter Gegenbeweis gegen eine in der Anlage begründete Störung ist.

Erwägenswert ist die Tatsache, daß die plasmareichen und plasmaarmen atypischen Gliazellen nicht immer gemeinsam vorkommen müssen, wie sie *Alzheimer* ursprünglich fand; in dem *A. Westphalschen* Fall fanden sich seinerzeit nur die plasmaarmen atypischen Zellen (auch erneute Durchsicht dieses Falles bestätigt das), ähnlich scheint der Befund *Woerkums*. Ob diese Tatsache nur darauf beruht, daß die plasmareichen in diesen Fällen nicht gefunden wurden, oder ob sie tatsächlich nicht vorkamen, dürfte nicht entscheidbar sein; *Stoecker* fand in seinem Fall die plasmareichen nur in der Brücke und es wäre denkbar, daß sie in nicht untersuchten Teilen vorkamen. Wie verschieden der Hauptsitz der Veränderungen auch in den klinisch gesicherten Fällen von Pseudosklerose bzw. *Wilsonscher* Krankheit ist, zeigt die Literatur. Sicher erscheint es, daß die plasmaarme Veränderung an Verbreitung die plasmareiche überwiegt.

<sup>1</sup>) *Benedek und Porsche*. Berlin, S. Karger 1921.



Unser Fall zeigt weiterhin eine beträchtliche Vermehrung von lipoidfärbbarem Pigment, das im allgemeinen in Gliazellen mit Fortsätzen oder von plattenartiger Form liegt, von denen nur einige die Gestalt von Körnchenzellen annehmen. Das reichliche Vorkommen von Lipoid und Körnchenzellen hatte schon *Alzheimer* im Nucleus dentatus und der Capsula externa konstatiert, und ebenso hat es *Spielmeyer* in seinen 5 ersten Fällen nirgends vermißt und hat auf sie gestützt die Brücke zur *Wilsonschen* Lenticulardegeneration mit ihren bereits makroskopisch sichtbaren Veränderungen, wie auch im *Stoeckerschen* Fall, geschlagen, indem er auch noch den spongiösen Rindenschwund als stürmischen Untergang großer Gewebsmassen festlegte. In unserem Fall ist zu betonen, daß das scharlachgefärbte Pigment immer in diffus einzeln liegenden Zellen aufgenommen ist, die nicht zu Körnchenzellanhäufungen zusammengeschlossen sind, insgesamt aber in ihrer einzelnen Lage doch so zahlreich sind, daß sie wohl die Erklärung für die eigenartige makroskopisch wahrnehmbare Gelbfärbung der Stammganglien, besonders des Pallidum und noch hochgradiger der Umgebung der Substantia nigra abgeben können.

Die Veränderung der Substantia nigra drängt sich der anatomischen Beachtung auf. *Jacob*<sup>1)</sup> erwähnt einen Fall (*Witt*), klinisch von *Meggendorfer*<sup>2)</sup> beschrieben, von progressivem postencephalitischem Parkinson, in dem die Substantia nigra von besonders schweren Veränderungen betroffen war. Weiterhin hat *K. Goldstein*<sup>3)</sup> bei parkinsonähnlicher Erkrankung bei Encephalitis epidemica neben geringeren Veränderungen im nucleus ruber, Pallidum und Caudatum, Hauptveränderungen in der Substantia nigra demonstriert; sie war im ganzen stark geschrumpft, kolossal gliareich, die Ganglienzellen an Zahl reduziert und fast alle verändert (geschrumpft), fast ganz von Pigment erfüllt, von vielen Gliazellen umgeben, Kerne geschrumpft oder fehlend. Die *französischen Autoren* scheinen Veränderungen der Substantia nigra besonders beobachtet und auch anatomisch untersucht zu haben, uns ist leider nur ein Referat darüber zugänglich, daß die histologischen Einzelheiten nicht wiedergibt<sup>4)</sup>. Für unsern Fall ist zu betonen, daß der Befund gleichsinnig wie der der großen Stammganglien, besonders des Pallidum ist, daß das scharlachfärbbare Pigment reichlicher als im Pallidum, wie dort in Gliazellen, die nur selten Körnchenzellform annehmen, liegt, daß die atypischen Gliaformen sowohl die plasmaarmen, wie die plasmareichen vorhanden, aber spärlicher als im Pallidum sind. Angesichts der Gemeinsamkeit der Veränderung im

<sup>1)</sup> Verhandl. d. Ges. d. Nervenärzte am 16. u. 17. XI. 1921.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Ref. 21, S. 144.

<sup>3)</sup> Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 26, S. 487, 1921.

<sup>4)</sup> Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. XXVII, S. 302.

Pallidum und der Substantia nigra ist auf die bekannten Beziehungen zwischen beiden Körpern hinzuweisen, wie sie zuletzt von *Spatz*<sup>1)</sup> zusammengefaßt und mit neuen Befunden der Eisenreaktion gestützt sind. Ob sich einmal Beziehungen dieser Art von Veränderung zu der eigentümlichen makroskopischen Verfärbung um den Nucleus dentatus des Kleinhirns feststellen lassen, die wir in unserem Fall von Myoklonusepilepsie beschrieben haben<sup>2)</sup> und für die wir histologisch kein hinreichendes Substrat fanden, müssen wir noch dahingestellt sein lassen.

Außer den bisher besprochenen bei der Pseudosklerose bzw. der *Wilson*schen Krankheit bekannten Veränderungen, finden sich in unserem Falle *ausgedehnte und starke Veränderungen am Gefäßapparat und der Pia*.

*Alzheimer* vermißte ausdrücklich entzündliche Erscheinungen und Infiltrate, desgleichen *Bostroem*, der in seinen alten Herden hyaline Gefäße angibt, und *Stoecker*, der nur von einer hie und da vorhandenen ganz leichten Verdickung der Adventitia spricht. *Spielmeyer* aber findet bei mehreren seiner *Wilson*-Fälle progressive Vorgänge am Gefäßapparat, bei einem nur Zunahme des adventitiellen Maschengewebes, ohne sicher erweisbare Gefäßvermehrung, bei 2 andern außerordentlich auffallende Gefäßvermehrung und Wucherung der mesenchymalen Netze und Brücken, zwischen den Gefäßen; *Spielmeyer* hält Gefäßneubildung und mesenchymale Wucherung für in der Deutung unklar; sie gleichen nach ihm der Reaktion auf entzündlich proliferativen Reiz, davon könne aber bei der Lenticulardegeneration keine Rede sein und man müsse daher vermuten, daß die Zerfallsvorgänge den Anlaß zur mesenchymalen Wucherung gäben, es sei „zu registrieren, daß auch bei diesem Prozeß, der nach den bisherigen Untersuchungen als rein degenerativ erscheint, Wucherungen des mesenchymalen Apparats auftreten können, obschon eine primäre Durchbrechung der biologischen Grenzscheiden nicht gegeben scheint, und obschon der ‚Zweck‘ einer Organisation nicht klar erweisbar ist“.

*Jakob* hat wie oben erwähnt in seinem Fall in manchen Rindenherden, im Striatum und in den eigentümlichen Marklagerherden Gefäßwucherung, Capillarsprossung, Proliferationsvorgänge der Gefäßwandelemente und Gliapakete gefunden.

*Die Veränderungen am Gefäßapparat unseres Falles bestanden in einer zelligen Proliferation der Gefäßwand und der Pia, vorwiegend der adventitiellen Elemente aber mit gewisser Beteiligung der Intimazellen, in einer geringen Gefäßaussprossung aber nicht seltenen Stäbchenzellen, im spärlichen Vorkommen von Plasmazellen und Mastzellen in Gefäßscheiden und Pia, in Ansammlung von Abraumzellen in den Gefäßscheiden und von*

<sup>1)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 45.

<sup>2)</sup> Dieses Arch. 63, H. 1.

*Gliazellen an Gefäßen, teils unmittelbar, reihenweise oder in Knötchen, teils als Wall hinter einer kernfreien Zone; schließlich fanden sich Knötchen kleiner runder Zellen auch ohne Zusammenhang mit Gefäßen, die wir als Gliazellknötchen auffassen* (wir drücken diese unsere Auffassung vorsichtig aus, weil in der Literatur die kleinzelligen Knötchen auch als Bindegewebs- oder Blutelemente aufgefaßt werden und wir keinen sicheren Weg der Entscheidung zwischen beiden Auffassungen sehen). *Das sind die Befunde, die uns als histologische Symptome der Encephalitis lethargica durch die Arbeiten von Economo<sup>1)</sup>, Stern<sup>2)</sup>, Creutzfeld<sup>3)</sup> u. a. bekannt sind.*

*Wir haben also anatomisch in unserem Fall den Nachweis der Veränderungen, wie sie die Fälle von Pseudosklerose, bzw. Wilsonscher Krankheit bieten, im Verein mit dem Nachweis der Veränderungen der Encephalitis lethargica, also eines exogenen Prozesses, bei dem die entzündliche Komponente nicht bestritten wird.*

Der Leberbefund schließt die Reihe des anatomischen Befundes. Über den Charakter der bei Pseudosklerose fast regelmäßigen Veränderungen herrscht unter den pathologischen Anatomen keine Einigkeit, Schmincke<sup>4)</sup>, der zuletzt das Lebermaterial der Spielmeyerschen Fälle bearbeitet hat, kommt zu keiner sicheren Entscheidung. Aus dem oben angeführten Befund von Herrn Prof. Fischer ist zu entnehmen, daß in unserem Fall kein Hinweis auf kongenitale oder blastomatische Störungen liegt, daß andererseits deutliche, wenn auch nicht erhebliche Reste entzündlicher Erscheinungen vorhanden sind, die nach ihrem Aussehen kein sehr hohes Alter haben müssen, daher die Entwicklung aus einem vor wenigen Jahren begonnenen Prozeß zeitlich möglich erscheinen lassen.

Die weitere Erforschung der Leberveränderungen bei der Pseudosklerose (Wilsonschen Krankheit) wird in erster Linie Aufgabe der Pathologen sein. Wir beschränken uns auf den Hinweis, daß auch der Leberbefund in unserem Fall der für diese Krankheit charakteristische ist, daß sich demnach auf pathologisch anatomischem Gebiete alle diagnostisch wesentlichen Zeichen dieses Leidens neben den anatomischen Veränderungen der Encephalitis epidemica finden, eine Tatsache, die in Verbindung mit den ätiologischen Verhältnissen des Falles und seiner Symptomatologie besonders bemerkenswert ist. Es wirft sich die Frage auf, ob wir in dieser Verbindung einer Pseudosklerose mit Encephalitis epidemica ein zufälliges Zusammentreffen zu sehen haben, oder ob nähere Beziehungen zwischen diesen beiden Erkrankungsformen bestehen? Man könnte sich

<sup>1)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 46. — Wien. Arch. f. inn. Med. 1920. — Wien. med. Wochenschr. 1921. — Schilder, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 55.

<sup>2)</sup> Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 61.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Referate.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 57.

vorstellen, daß zu einer schon längere Zeit bestehenden Pseudosklerose eine epidemische Encephalitis hinzugetreten ist, und es somit zu einer Vermischung der Erscheinungen beider Krankheiten gekommen wäre. Gegen diese Annahme spricht sowohl der klinische Verlauf, welcher keinerlei Krankheitssymptome vor der Grippeinfektion erkennen ließ, wie der anatomische Befund an der Leber, bei dem Herr Prof. *Fischer* hervorhob, daß er keineswegs auf eine längere Dauer der Affektion hinweist, vielmehr durchaus, was *den Grad der Cirrhose und die noch vorhandenen entzündlichen Erscheinungen anbetrifft*, mit den anamnestischen Daten in Einklang zu bringen ist. *Wir müssen demnach eine zufällige Komplikation beider Leiden als sehr unwahrscheinlich bezeichnen*, wenn sich auch naturgemäß ganz bestimmte Schlüsse in dieser Hinsicht nicht ziehen lassen. Bei der Annahme eines engeren Zusammenhangs der Krankheiten tritt die Frage der ätiologischen Beziehungen in den Vordergrund und spitzt sich dahin zu, ob wir irgendwelche Anhaltspunkte dafür besitzen, daß die Pseudosklerose in ursächlichem Zusammenhang mit der Grippeerkrankung steht, daß infektiöse oder toxische Momente bei ihrer Entstehung mit in Betracht kommen. Die Annahme toxischer Momente würde Beziehungen zu der Anschauung derjenigen Autoren besitzen, welche mit *Wilson* die Pseudosklerose auf eine Autointoxikation zurückzuführen geneigt sind, im Gegensatz zu der von andern Forschern vertretenen Theorie, die in der Linsenkerndegeneration und der Lebercirrhose den Ausdruck einer Entwicklungsstörung, einer Anomalie constitutionelle congénitale, héréditaire familiale (*Hall*) sehen, die der Abiotrophie (*Gowers*) und den hereditär-abiotrophischen Prozessen (*Jendrassik*) nahesteht. Daß in unserem Fall die Familiengeschichte ein in dieser Hinsicht völlig negatives Resultat ergibt, und daß wir keine genügend sicheren Anhaltspunkte besitzen, die auf eine kongenitale Grundlage der gefundenen anatomischen Veränderungen hinweisen, ist bereits ausgeführt worden. Dagegen finden wir in den Krankengeschichten einer größeren Reihe der in der Literatur beschriebenen Pseudosklerosefälle anamnestische Angaben, die im Lichte des uns beschäftigenden Falles an Bedeutung gewinnen. Es sind das Angaben über Kopfschmerzen, Schwindel, Abgeschlagenheit, rheumatoide Schmerzen, hohes und unregelmäßiges Fieber (*Wilson*), akute, mitunter mit Darmstörungen einhergehende Fieberschübe (*Boström*), usw., die trotz ihrer Unbestimmtheit in Verbindung mit anderen Faktoren nicht ganz belanglos sind, da sie auf die Möglichkeit einer vorausgegangenen infektiösen Erkrankung hinweisen. Daß das Fehlen solcher Angaben in keiner Weise gegen das Vorausgangensein einer Infektionskrankheit verwertet werden kann, braucht nach den Erfahrungen, die wir während der letzten Grippeepidemie häufig zu machen Gelegenheit hatten, kaum hervorgehoben zu werden.

Was nun die Symptome der Pseudosklerose-*Wilson*-Gruppe und die der Encephalitis epidemica betrifft, ist ihre weitgehende Ähnlichkeit, zum Teil Identität, eine nicht zu verkennende und wiederholt in der Literatur erwähnte Tatsache. *Öckinghaus*<sup>1)</sup> hat die Frage zum Gegenstand einer besonderen Studie gemacht. Aus seinen epikritischen Besprechungen geht die Schwierigkeit, resp. Unmöglichkeit, die Krankheiten in manchen Fällen klinisch ungezwungen von einander zu trennen, deutlich hervor. Nach unsern Erfahrungen sind es besonders die Fälle juveniler Paralysis agitans bei Encephalitis epidemica, die dem von *Wilson* gegebenen Krankheitsbilde mitunter völlig entsprechen, aber auch der Pseudosklerose außerordentlich ähnliche Krankheitsbilder kommen mitunter bei Encephalitis epidemica zur Beobachtung.

Ein von dem bekannten grobschlägigen Tremor der Pseudosklerose nicht zu trennender Tremor findet sich auch bei andern Formen des amyostatischen Symptomenkomplexes. *A. Westphal*<sup>2)</sup> hat ihn bei striären Erkrankungen syphilitischer Genese beschrieben, er ist also nicht für die Pseudosklerose pathognomonisch. Der Skleralring ist nicht in allen Fällen von Pseudosklerose vorhanden (*Strümpell*). Für die uns beschäftigende Frage ist der Umstand von größter Bedeutung, daß *Holzer*<sup>3)</sup>, Cornealring und Erscheinungen von Seiten der Leber als Folgeerscheinungen der Encephalitis epidemica bei einem in Heilung übergegangenen Fall nachweisen konnte, daß demnach die Kombination dieser eigenartigen Symptome sich sowohl bei der Pseudosklerose, wie, wenn auch nur sehr selten, bei der Encephalitis epidemica findet. *Dieser Befund weist deutlich darauf hin, daß nahe Beziehungen der Encephalitis zur Pseudosklerose bestehen können, ohne daß man „gutartige Mittelformen zwischen echter Pseudosklerose und progressiver lenticulärer Degeneration Wilsons (Pseudo-Wilsonsche Krankheit)“ anzunehmen braucht, wie es Holzer tut.*

Der Nachweis der für die Pseudosklerose-*Wilson*-Gruppe charakteristischen Lebercirrhose ist intra vitam oft nicht möglich; daß die Cirrhosis hepatis bei Pseudosklerose auch fehlen kann, darauf weisen anatomisch untersuchte Fälle von *Spielmeyer*, *Maas* und *Wimmer*<sup>4)</sup> hin. Symptome von Seiten der Leber sind auch bei der Encephalitis epidemica eine nicht ganz seltene, wie es scheint besonders bei bestimmten Erkrankungsfällen mancher Epidemien vorkommende Erscheinung, ein Punkt auf den wir später eingehen werden. Eine ganz auffallende „Schlafsucht“ ist von *A. Westphal* (l. c.) in seinem früheren

<sup>1)</sup> Encephalitis-epidemica und Wilsonsches Krankheitsbild. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **72**, 1921.

<sup>2)</sup> Dieses Arch. **65**, 1922.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 38.

<sup>4)</sup> Rcf. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **27**, H. 6, 1922.

Fall von Pseudosklerose beobachtet worden, lange ehe man an die „Schlafkrankheit“ dachte. Das Symptom wurde, worauf *Nonne* hingewiesen hat, bei typischen Fällen der Pseudosklerose sonst vermißt, ist aber auch zweifellos bei vielen Fällen der Encephalitis epidemica nicht nachweisbar.

Symptome von seiten des okulären Apparats, die in der Symptomatologie der Encephalitis epidemica eine so wichtige Rolle spielen, scheinen bei Fällen der Pseudosklerose-Wilson-Gruppe seltener beobachtet zu sein, fehlen aber keineswegs, so wurde in dem ersten von *C. Westphal* beschriebenen Fall von Pseudosklerose das Leiden durch Doppelsehen eingeleitet. Ob auch die leicht der Beobachtung entgehende Akkomodationsparese, die in unserem Falle eine der ersten Krankheitserscheinungen bildete, häufiger bei Pseudosklerose-Wilson vorkommt, müssen weitere Beobachtungen zeigen.

Bemerkenswert ist, daß das von *A. Westphal* (l. c.) bei Encephalitis epidemica beschriebene Symptom der *wechselnden absoluten Pupillenstarre*, welches nach unseren Erfahrungen eine häufige Pupillenstörung bei dieser Erkrankung darstellt, auch in der vorliegenden Beobachtung eine der auffallendsten Erscheinungen bildete. Die von *Westphal* postulierten Grundlagen des Phänomens auf psychischem Gebiete, eine hochgradig gesteigerte Suggestibilität mit lebhaft erhöhter Beeinflußbarkeit motorischer Vorgänge, war in ausgesprochenster Weise vorhanden. Eine anatomisch nachweisbare Erkrankung des Striatum, auf welche als hypothetische Grundlage der Pupillensymptome auf nervösem Gebiete *Westphal* an der Hand zweier Fälle mit positivem Befunde, mit allem Vorbehalt hingewiesen hat, fand sich auch in der vorliegenden Beobachtung in besonders ausgeprägter Weise. Nur kurz sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß die Untersuchungen aus neuester Zeit [*Jakob*<sup>1)</sup>, *Josephy*<sup>2)</sup>] Erkrankungen des Striatum bei unter katatonen Symptomen verlaufenden Psychosen, wie bei klinisch einwandfreier Katatonie ergeben haben, eine Tatsache, die mit Hinsicht auf die Frage der Grundlage der „katatonischen Pupillenstarre“ nicht ohne Interesse ist, zumal in *Jakobs* Fall Pupillenstörungen, besonders die für viele Fälle charakteristischen Formveränderungen der Pupille bestanden hatten. Die Ausführungen *P. Schilders*<sup>3)</sup> über die Beziehungen des extrapyramidalen Systems zur Psyche, sind auch für das Problem der Entstehung dieser Pupillensymptome nicht ohne Bedeutung.

Trotz der weitgehenden Übereinstimmung, die, wie wir gezeigt haben, zwischen den Symptomen der Encephalitis epidemica und der Pseudo-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 66.

<sup>2)</sup> Diskussionsbemerkung. 11. Jahresvers. d. Ges. deutscher Nervenärzte Braunschweig. September 1921.

<sup>3)</sup> Einige Bemerkungen zu der Problemsphäre: Cortex, Stammganglien-Psyche-Neurose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 79. 1922.

sklerose bestehen kann, ist es nicht gestattet aus derselben ohne weiteres Schlüsse auf nähere ätiologische Beziehungen dieser Krankheiten zu ziehen, da die fortschreitende Kenntnis des amyostatischen Symptomenkomplexes lehrt, daß Schädlichkeiten der allerverschiedensten Art, die das Corpus striatum betreffen, instande sind, einander sehr ähnliche, nicht selten klinisch nicht zu trennende Krankheitsbilder zu erzeugen, daß vielmehr *die Lokalisation und die Ausdehnung der krankhaften Prozesse für die Gestaltung der Symptomenkomplexe von entscheidender Bedeutung ist*, wie das für die Pseudosklerose in besonders eindringlicher Weise aus neueren Beobachtungen (*Wimmer, Charlotte Jakob*) hervorgeht, die unter dem Bild der Torsionsdystonie verlaufende Fälle beschrieben, bei denen in dem einen Fall durch *Wimmer*<sup>1)</sup> der anatomische Nachweis geführt wurde, daß es sich um Pseudosklerose handelte, während in dem Falle *Ch. Jakobs*<sup>2)</sup> zunächst nur die klinische Diagnose einer Pseudosklerose gestellt werden konnte. Bei der Schwierigkeit der Verwendbarkeit der klinischen Symptome für die Beurteilung ätiologischer Zusammenhänge wirft sich die Frage auf, ob die Gründe, welche in erster Linie für die endogene, auf kongenitaler Veranlagung beruhende Entstehung der Pseudosklerose angeführt zu werden pflegen, vielleicht auch eine andere Deutung zulassen, *die mit der nahen ätiologischen Beziehung zu exogenen Schädlichkeiten, auf die unser Fall hinweist*, in Einklang zu bringen ist.

In erster Linie ist es der Umstand des auffallend häufigen, nach *Hall* (l. c.) ungefähr in der Hälfte der bisher bekannt gewordenen Fälle konstatierten *familiären Auftretens* der Fälle der Pseudosklerose-Wilson-Gruppe und das jugendliche Alter, welches von den Autoren als eine Stütze der Annahme für die Entstehung auf kongenitaler, endogener Grundlage (*Strümpell*) angeführt wird. Hierzu ist mit Hinsicht auf unsere Beobachtung zu bemerken, daß auch die Encephalitis epidemica mit Vorliebe jugendliche Personen ergreift, wenn auch höhere Altersstufen nicht verschont bleiben. Aber auch die Pseudosklerose (*Wilson*) befällt mitunter, wenn auch nur in vereinzelt Fällen, die von *Hall* (l. c.) angeführt werden, das höhere Alter. Unsere Patientin hatte zu Beginn des Leidens das 30. Lebensjahr bereits überschritten<sup>3)</sup>, ebenso ein neuer interessanter Fall *Siemerlings* (*Klin. Wschr.* 22, 1922).

<sup>1)</sup> Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 28, H. 6/7, 1922.

<sup>2)</sup> Dieses Arch. 65, 1922.

<sup>3)</sup> Während des Niederschreibens dieser Zeilen kommt ein 76jähr. Fräulein bei uns zur Sektion, die seit ihrem 47. Lebensjahr an den typischen Symptomen der Pseudosklerose — Wilsonschen Krankheit — leidet, und ununterbrochen bei uns in Behandlung war. Die Sektion ergibt große, alte und frische Erweichungsherde in beiden Corp. Striata, am erheblichsten ist der N. Caudatus betroffen. Kleine Herde im Thalamus opticus. Keine Cirrhosis hepatis. Ausgedehnte cerebrale Arteriosklerose. Der mikroskopische Befund steht noch aus.

Nehmen wir weiterhin an, daß der in unserem Fall aller Wahrscheinlichkeit nach vorhandene nahe Zusammenhang der Pseudosklerose mit einer Infektionskrankheit kein vereinzelter ist, sondern vielleicht durch spätere Untersuchungen eine allgemeinere Bedeutung erlangt, *so findet das häufige familiäre, aber nicht hereditäre Auftreten der Pseudosklerose (Wilson)*, wenigstens für einen Teil der in Betracht kommenden Fälle, möglicherweise eine Erklärung, durch die von einer Reihe von Autoren vertretene, zuletzt von *Stiefler*<sup>1)</sup> in eingehender Weise begründete Ansicht, daß *familiäre Infektionen* bei Encephalitis epidemica vorkommen, wobei die Infektion durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch, oder durch dritte Personen (klinisch anscheinend gesunder Viruszwischeneträger), zustande kommt. Diese Annahme steht keineswegs im Widerspruch mit der Vorstellung, daß endogenen Faktoren eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Entstehung der Encephaliden nach Grippe zukommt. Auf die Bedeutung derartiger in einer konstitutionellen Disposition liegender Momente haben u. a. *Villinger* und *Meggendorfer*<sup>2)</sup> hingewiesen, und *Runge*<sup>3)</sup> hat durch bestimmte Beobachtungen konstitutionelle Dispositionen für Erkrankungen des Linsenkerns bei Folgezuständen grippöser Erkrankung wahrscheinlich gemacht. Ganz ähnliche Erwägungen sind neuerdings von *Haber*<sup>4)</sup> bei Erörterung der Frage des hereditären Auftretens der multiplen Sklerose angestellt worden.

Von klinischen Erscheinungen der Pseudosklerose-Wilson-Gruppe, die auf kongenitale Störungen hinzuweisen scheinen, ist der in manchen Fällen beobachtete *Infantilismus, namentlich die zurückbleibende Entwicklung der Genitalien und der sekundären Geschlechtscharaktere*, wie sie vor kurzem *Söderbergh*<sup>5)</sup> und *Saiz*<sup>6)</sup> beschrieben haben, hervorzuheben. Die Erfahrungen der letzten Grippeepidemie haben indessen gezeigt, daß sich analoge Erscheinungen auch auf dem Boden einer Encephalitis epidemica entwickeln können, ohne daß irgendwelche Beziehungen zu entwicklungsgeschichtlichen Momenten nachweisbar sind. *A. Westphal*<sup>7)</sup> hat einen solchen Fall vor kurzem mit Hinweis auf ähnliche Fälle von *Stiefler* und *Fendel* demonstriert, denen sich Beobachtungen

1) Zur Frage der Kontagiosität der Encephalitis letharg. epidem. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **74**, H. 4/5. 1922.

2) Konstitutionelle Disposition zur Encephalitis epidemica. Münch. med. Wochenschr. Nr. 29. 1921.

3) Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 6. 1922. Vereinsbericht.

4) Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **51**, H. 4. April 1922.

5) Eine semiologische Studie über einen Fall extrapyramidalen Erkrankung (Wilsonkrankheit bzw. Pseudosklerose). Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **64**, H. 1. u. 2. S. 62. 1919.

6) Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **29**, H. 2/3. 1922. (Ref.)

7) Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. XXVIII, H. 4/5. 1922. (Ref.)



aus den Kliniken *Siemerlings* und *Hoches*, von *Runge* und *Grünewald*<sup>1)</sup> anschließen. In diesen Fällen weisen die Erscheinungen der *Dystrophia adiposo genitalis* in der Regel auf eine Beteiligung der Hypophysis an dem encephalitischen Prozeß hin. Diese Feststellungen sind um so bemerkenswerter, als schon früher bei zum amyostatischen Symptomenkomplex gehörigen Fällen mangelhafte Ausbildung der Sexualorgane, abnorme Kleinheit der Hoden usw. beschrieben worden ist, so in Beobachtungen von *A. Westphal* und *Thomalla*. Der anatomisch eingehend untersuchte Fall *A. Westphals* (*Johann Reichardt*), der sich nachträglich mit großer Wahrscheinlichkeit als zur *Encephalitis epidemica* gehörig herausgestellt hat, so daß die frühere Annahme der kongenitalen Grundlage des merkwürdigen Krankheitsbildes nicht mehr aufrechterhalten werden kann, zeigt, wieviel Vorsicht bei der Deutung von krankhaften Erscheinungen geboten ist, bei deren Entstehung die so ungemein vielgestaltige *Encephalitis epidemica* in Betracht kommt.

*Die Gesamtheit unserer Erwägungen zeigt, daß wir für den uns beschäftigenden Fall weder auf anatomischem noch auf klinischem Gebiete genügend Anhaltspunkte besitzen, welche die Annahme kongenitaler Anomalien als wesentlich für die Entstehung des Leidens rechtfertigten, wenn auch die Möglichkeit einer individuellen Disposition für die Erkrankung infolge einer exogenen Schädlichkeit nicht von der Hand gewiesen werden kann, deren ätiologische Bedeutung in erster Linie durch den anatomischen Befund, welcher auf einen toxisch-infektiösen Prozeß hinweist, sehr wahrscheinlich gemacht ist. Die zuletzt von Hall (l. c.) in seiner Monographie begründete Ansicht, daß die Affektion der Leber und des Gehirns auf eine angeborene Minderwertigkeit dieser Organe zurückzuführen sei, während exogenen Momenten höchstens eine auslösende Rolle zukommt, läßt sich mit unserem Befund, der die anatomischen Veränderungen der Encephalitis epidemica verbunden mit den klassischen Erscheinungen der Pseudosklerose im Zentralnervensystem vereinigt zeigte, nicht in Einklang bringen.*

Wir sehen also, daß die *einheitliche Deutung* der ätiologischen Grundlage der Pseudosklerose-Wilson-Gruppe noch großen Schwierigkeiten begegnet, und daß wir von einem *allgemeineren Verständnis derselben noch weit entfernt sind*, zumal wenn wir bedenken, daß einer der erfahrensten Forscher auf diesem Gebiet, *Spielmeyer* (l. c.) noch vor kurzem betonte, „daß bei der Lenticulardegeneration von einer Entzündung keine Rede sein könne“. Aber grade die Befunde *Spielmeyers* von Gefäßneubildung und mesenchymaler Wucherung bei *Wilsonscher Krankheit* und der Pseudosklerose, die er zunächst nur registriert, ohne über ihre Ursache einigermaßen begründete Vermutungen aussprechen zu können, erhalten durch den klaren Befund unseres Falles mit seinen

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. XXV. H. 4. (Sammelreferat.)

Veränderungen der Encephalitis eine weitere Beleuchtung, die vielleicht geeignet ist, auch die *Spielmeyerschen* Befunde dem Verständnis näher zu bringen, zumal wenn weitere histologische Untersuchungen ein häufigeres Vorkommen von Veränderungen am Gefäßapparat erkennen lassen, die sich mit der Annahme toxisch-infektiöser Einwirkungen vereinbaren lassen. Der Umstand, daß sich derartige Veränderungen in der Regel bei der Pseudosklerose-Wilson-Gruppe nicht nachweisen lassen, kann wohl nicht *gegen die Möglichkeit* eines solchen Zusammenhanges verwertet werden, da klinische und anatomische Tatsachen darauf hinweisen, daß die *entzündlichen Veränderungen der Encephalitis einer Rückbildung* fähig sind, wie u. a. neuere Erfahrungen *Forsters*<sup>1)</sup> in deutlicher Weise zeigen, so daß wohl positiven Befunden eine größere Beweiskraft zukommt wie negativen, besonders bei dem in der Regel *sehr chronischen Verlauf* der Fälle der Pseudosklerose-Wilson-Gruppe.

Zusammenfassend läßt sich über die Vorstellung, welche wir uns von der Genese unseres Falles gemacht haben, sagen, daß dieselbe der schon von *Wilson* geäußerten Ansicht nahe steht, welcher den Krankheitsprozeß auf „toxisch-infektiöse“ Schädlichkeiten zurückführt. Insbesondere scheint uns die weitere Ausführung dieses Gedankens durch *Boström* (l. c.), welcher geneigt ist, endogen entstehenden Darmgiften eine wesentliche Bedeutung unter diesen Schädlichkeiten beizumessen, geeignet zu sein, in Verbindung mit von uns beobachteten Tatsachen, zur Lösung der ätiologischen Frage beizutragen. Der Umstand, daß *Boström* und vor kurzem *Sjövall* (cit. nach *Jakob*) in Fällen *Wilson'scher* Krankheit umfangreiche Veränderungen am Darmkanal festgestellt haben, ist für unseren Fall, in dem sich die Krankheitserscheinungen an eine Grippeerkrankung anschlossen, besonders bemerkenswert, *weil wir bei einer Reihe mit hohem Fieber einhergehenden, durch Darmstörungen ausgezeichneten Grippefällen sich Ikterus entwickeln sahen*, der in einem, einen jungen Kollegen betreffenden Fall schwer und lange andauernd, unter wiederholten Recidiven verlaufend war und mit *Leber- und Milzschwellung* einherging, die sich nur ganz allmählich zurückbildeten. Auch konnten wir bemerkenswerterweise *familiäres Auftreten von Ikterus* bei mehreren Familienmitgliedern im Anschluß an Grippe konstatieren. *Mourgue*<sup>2)</sup> hebt in seinem unter dem Bilde des Torsions-spasmus verlaufenden Fall von Grippeencephalitis den Befund von reichlichem Urobilin in Harn besonders hervor und rechnet den Fall zu der hepato-lenticulären Erkrankungsform *Halls*<sup>3)</sup>. *Derartige*

<sup>1)</sup> Zur Encephalitis lethargica. Ref. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatr. **28**, H. 4/5, S. 239. 1922.

<sup>2)</sup> Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux, 28. Mai 1922.

<sup>3)</sup> *Anmerkung während der Korrektur:* Der Nachweis des Vorliegens einer ausgesprochenen Störung der Leberfunktion bei Restzuständen von Encephalitis epid.

*Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß unter bestimmten uns nicht näher bekannten Umständen, vielleicht bei der Entwicklung bestimmter, besonders intensiver Gifte oder bei verminderter Resistenzfähigkeit der Leber gegen toxische Einwirkungen, die Leber und bestimmte besonders disponierte Gehirnterritorien (Jakob), in mehr oder weniger elektiver Weise erkranken können. Daß unter diesen Gehirnterritorien der Nucleus lentiformis in überragender Weise für toxische Einwirkungen disponiert ist, darauf weist der schon von Wilson hervorgehobene Icterus gravis neonatorum, in Verbindung mit zahlreichen, sich noch immer vermehrenden Erfahrungen [Edelmann<sup>1</sup>] der neueren Zeit, in unzweifelhafter Weise hin. Ob das supponierte „toxische Agens“ zunächst die Leber angreift, und dort produzierte Gifte zunächst den Linsenkern schädigen oder ob die Veränderung beider Organe der gleichzeitige Ausdruck ein und derselben Giftwirkung ist (Stertz), lassen wir dahingestellt, wenn auch die oben erwähnten Fälle von Pseudosklerose ohne nachweisbare Leberveränderungen darauf hinweisen, daß eine größere Leberschädigung zum Zustandekommen des Leidens nicht unbedingtes Erfordernis ist, so daß für diese Fälle der Leberaffektion wohl keine primäre Bedeutung zukommt. Was die vom Darm ausgehende Intoxikation betrifft, haben neue interessante Tierversuche A. v. Wassermanns<sup>2</sup>) und M. Fischers gezeigt, daß bei ihnen schwere Allgemeinerscheinungen, auch cerebraler Natur (tonisch-klonische Krämpfe usw.) auftreten können, ohne daß lokale Darmerscheinungen nachweisbar zu sein brauchen, ein Umstand, der auch für die menschliche Pathologie beachtenswert erscheint.*

Wenn durch diese Darstellung die Aufmerksamkeit der Kliniker und Pathologen auf eine *eingehendere vergleichende Betrachtung der bei der Pseudosklerose-Wilson-Gruppe und bei der Encephalitis epidemica vorkommenden Krankheitserscheinungen und pathologisch-anatomischen Veränderungen des Gehirns und der Leber* gelenkt sein sollte, so sehen wir ihre Aufgabe als erfüllt an, die wir in dem Hinweis erblicken, daß sich *nähere ätiologische Beziehungen dieser Krankheiten in unserem Fall mit großer Wahrscheinlichkeit nachweisen ließen*, ein Ergebnis, welches zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung anregt.

und namentlich bei chronisch-progressiven amyostatischen Encephalitiden, wie er in neuester Zeit erbracht ist (F. Stern und R. Meyer-Bisch, Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 31, S. 1559), erscheint für die uns hier beschäftigende Frage von besonderem Interesse.

<sup>1</sup>) Ein Beitrag zur Vergiftung mit gasförmiger Blausäure, insbesondere zu den dabei auftretenden Gehirnveränderungen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 72, 1921.

<sup>2</sup>) Ref. Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 12, S. 452.