

(Aus der Psychiatrisch-neurologischen Klinik der kgl. ung. *Pázmány Péter*-Universität  
Budapest [Vorstand: Prof. Karl Schaffer].)

## Zur Anatomie und Klinik der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe.

Von

**T. v. Lehoczky,**  
Assistent.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. August 1931.)

Die *Wilson-Pseudoskleroseerkrankung* wird heute allgemein als ein einheitliches anatomisches und klinisches Krankheitsbild aufgefaßt, in welchem man die einzelnen Fälle anatomisch dadurch genauer zu charakterisieren pflegt, daß in jedem Falle das Verhältnis der *Wilson*- (d. h. der Erweichungs-) und der Pseudosklerose- (d. h. der *Alzheimerschen* atypischen Glia-) komponente festgestellt wird. Von dem verschiedenen Grad des Vorhandenseins der beiden Komponenten ist selbstverständlich schon a priori auf eine große Zahl von Variationsmöglichkeiten zu schließen, was die Erfahrung durch die Literaturangaben tatsächlich auch bestätigt.

Doch wenn wir die *Wilson*-, d. h. die Erweichungskomponente allein, ganz selbständige betrachten, begegnen wir ebenfalls sehr mannigfachem anatomischen Bilde. Nach den ursprünglichen *Wilsonschen* Linsenkern-erweichungsfällen wurden nämlich solche mitgeteilt, bei denen neben der dominierenden Erweichung der Linsenkerne sich auch im Groß- und Kleinhirn Veränderungen geringeren Grades vorfanden. Später ist die Linsenkernerweichung immer mehr zurückgetreten, so daß heute schon eine ganze Reihe von Fällen bekannt ist, bei denen die symmetrische Erweichung des Großhirns, insbesondere der frontoparietalen Gegend, einen *dominierenden Zug* des ganzen anatomischen Bildes darstellt.

Es fragt sich nun, ob diese sehr verschiedenen Formen auf eine gemeinsame pathologische Basis zurückgeführt werden können? Sind weiterhin den abweichenden anatomischen Bildern solche pathologische Charakteristika zu entnehmen, die durch die bunte Reihe der voneinander abweichenden Erscheinungsformen einheitlich zu verfolgen sind?

Durch die Umwandlung des anatomischen Bildes ergibt sich natürlich die Frage: Welche Veränderungen denn im klinischen Bilde dieser Erkrankung im Verlaufe der Zeit zu verzeichnen sind? Kommt die

im anatomischen Bilde gefundene Änderung nicht in irgendwelcher Weise auch in der klinischen Symptomatologie zum Ausdruck? Die Frage erscheint uns um so begründeter, als die anatomische Verschiebung hauptsächlich von lokalisatorischem Charakter ist, und somit man mit Recht auch einen symptomatologischen Ausdruck derselben erwarten darf.

Zu diesen Fragen möchte ich an Hand meines Falles Beiträge liefern.

Gy. L., 25jähriger Mann, diplomierter Volksschullehrer, stand 3 Wochen lang in klinischer Behandlung, vorher 2mal in unserer Poliklinik behandelt worden. Zuerst meldete er sich in seinem 20. Lebensjahr mit der Klage, daß er Schmerzen in seinen unteren Extremitäten, beim Gehen Reißen, des Nachts Muskelkrämpfe empfinde. Der neurologische Befund war negativ, doch fiel psychisch schon damals auf, daß Patient, der sein Lehrerdiplom erst vor einem Jahre erhielt, sich als Tagelöhner und Ziegenhirte durchschlägt, ja, daß *er sich auch nicht nach einer seinem Bildungsgrade entsprechenden Beschäftigung sehnt*. Dieses eigenartige Verhalten des Patienten, in Zusammenhang mit dem Fehlen des Schamgefühls und gewissen Zügen von Maniriertheit, lenkten die Aufmerksamkeit auf eine hebephrene Erkrankung hin. Patient meldete sich *4 Jahre später*, also in seinem 24. Lebensjahr wieder, damals betätigte er sich als Briefträger. Seine Beschwerden waren: *Seit 2 Jahren habe er besonders bei aktiven Bewegungen ein Zittern in den Händen, Füßen und im Kopf, die Sprache sei verändert*, der Schlaf sei schlecht. Neurologisch: In den Gliedern sich bei aktiven Bewegungen verstärkender Tremor, die Sprache etwas schleppend, stolpernd, Gesichtsausdruck „stuporös“. Da auch ein angedeuteter Nystagmus beobachtet wurde, wurde die wahrscheinliche poliklinische Diagnose auf multiple Sklerose gestellt. In unserer Poliklinik stand Patient 5 Monate lang in Behandlung. Während dieser Zeit hat sich der Tremor der Extremitäten verschlimmert. Patient wurde *1½ Jahre später* von der III. medizinischen Klinik uns überwiesen. In der medizinischen Klinik hatte er sich wegen des Zitterns der Arme und Beine, wegen Schlaflosigkeit und Schwindelgefühle gemeldet. Die Untersuchung ergab eine tuberkulöse Infiltration des linken Lungenoberlappens. Dazu gesellte sich in der Klinik eine Pneumonie, nach welcher ein allgemeiner körperlicher Schwächezustand zurückblieb. Während der zweimonatigen Behandlung verlor er — trotz der roborierenden Therapie — 13 kg an Gewicht. Von den klinischen Daten sei noch hervorgehoben, daß die obere Lebergrenze sich am oberen Rande der 6. Rippe befand, die untere nicht palpabel war, das Abdomen keine Druckempfindlichkeit zeigte, im Urin kein Urobilinogen nachgewiesen werden konnte. Die Überweisung erfolgte wegen Zunahme der psychischen Labilität des Patienten, er hatte zeitweise Wutanfälle.

*Auszug der Krankengeschichte der hiesigen Klinik.* Nach den Angaben des Patienten sind in der Anamnese auf Encephalitis suspekte Momente nicht zu finden. Ab und zu spricht er zwar von Doppelsehen, doch widerspricht er sich selbst dadurch, daß er „schon wieder gelogen“ habe. Der Gesichtsausdruck des Patienten ist starr, fast amimisch, es besteht Salbengesicht. Augenbewegungen frei, beim Blick nach oben langsame, vertikale, nystagmiforme Zuckungen. Linke Pupille etwas weiter als die rechte, beide reagieren auf Licht und Akkommodation prompt und mit mittlerer Ausgiebigkeit. Die Größe, das Volumen der Extremitätenmuskulatur, wie auch das Verhältnis der Extremitäten zueinander und zum Rumpf ist normal. An den distalen Teilen der Extremitäten ist die Haut cyanotisch und fühlt sich kalt an. *Aufrechte Körperhaltung*, der Kopf wird meistens nach vornüber gebeugt gehalten; Patient gibt an, sein Kopf falle wegen der großen Schwäche immer nach vorne. Die Muskulatur ist dem asthenischen Körper entsprechend, keine Muskelatrophien zu finden. Der *Tonus* der oberen Extremität und der Halsmuskulatur ist *erhöht*, bei passiver

Bewegung findet sich in ihnen ein Widerstand, der bei öfteren Bewegungen nachläßt. An den oberen Extremitäten kein Unterschied in der Tonuserhöhung. Der Tonus ist in der linken unteren Extremität normal, in der rechten unteren ist er erhöht. Die Extremitäten werden aktiv gut bewegt, doch kann Patient koordinierte feinere Bewegungen mit den oberen Extremitäten nicht ausführen, da ihn daran der bei intendierten Bewegungen sich verstärkende Tremor hindert. Ruhig daliegend zeigt sich bei ihm selten Tremor und nur geringfügig, beim Sitzen oder Stehen jedoch, besonders in den Armen und Händen, teils auch in der Hals- und Rumpfmuskulatur, grobschlägiger, langsamer Tremor. Dieser ist zeitweise auch in den Beinen vorhanden. Beim Finger-Nasenversuch deutlicher *Intentionstremor*, Knie-Hakenversuch beiderseits ausreichend ausgeführt, gelegentlich tritt nach Ausführung der Bewegungen Tremor auf. Grobe Muskelkraft erhalten, Romberg negativ. Der Gang ist breitspurig, mit geschlossenen Augen weicht Patient nach rechts und nach links ab, taumelt bei raschem Umdrehen, macht mit dem Rumpfe große Seitenexkursionen. Beim Gange sind die Mitbewegungen von geringerem Umfange als dem Normalen entsprechend. Keine parkinsonistische Körperhaltung und keine echte Bewegungsarmut. *Reflexe* an den oberen Extremitäten gleichmäßig auslösbar, der rechtsseitige Patellar- und Achillesreflex ist lebhafter als der linksseitige, rechts geringer Fußklonus und angegedeutet Oppenheim und Babinski. *Sensibel-sensorisch*: Sehvermögen gut, Geruch beiderseits herabgesetzt, linksseitige Schwerhörigkeit (Rinne negativ). Der Grund von letzterem ist eine im 15. Lebensjahr durchgemachte Otitis media. Oberflächen- und Tiefensensibilität o. B. Sprache langsam, schleppend, syllabierend. Auffassung gut, versteht die an ihn gerichteten Fragen, gibt entsprechende Antworten. Die Namen der Monate werden in umgekehrter Reihenfolge gut wiedergegeben. Gedächtnis und Merkfähigkeit ist etwas gestört, eine ihm vorgelesene kurze Erzählung kann er sehr mangelhaft reproduzieren.

Sein Benehmen ist charakterisiert durch eine psychomotorische Hemmung. Ab und zu zeigt sich zwar plötzlich auch ein kleinerer Affektausbruch bei ihm, dabei schreit er und schlägt um sich, doch sinkt er in einigen Minuten wieder in seinen gehemmten Zustand zurück. Während des Sprechens bleibt er oft stecken, setzt dann das Sprechen erst nach längerer Pause wieder fort, oder aber läßt es völlig sein. Seine Hemmung steigt sich zuweilen bis zum Stupor. Während der Exploration spricht er ab und zu auch 10—15 Minuten lang gar nichts, und antwortet nur nach längerem Zureden. Allein gelassen, läßt er den Kopf langsam sinken, beugt sich ganz nach vorne. Nach seinen Angaben habe er öfter elementare, akustische Halluzinationen gehabt. Es ist eine gewisse Neigung zum Lügen, zur Konfabulation bei ihm feststellbar, das sieht er selbst ein, indem er sagt: „Ich lüge ja andauernd.“ Wahnsnideen werden vom Patienten nicht hervorgebracht. Freie Assoziation läuft verlangsamt, schleppend ab, öfter Logoschisis. Zeitlich und örtlich orientiert, an eingerührte Daten erinnert er sich, gibt sie gut wieder. Kombinations- und logische Fähigkeiten sind sehr mangelhaft, abstrakte Begriffsbildung unvollkommen. Sein Wissenskreis ist stark eingeeengt. Patient wünscht nicht, eine seinem Bildungsgrade entsprechende Beschäftigung auszuüben. Auf unsere Fragen gibt er an, wenn er wieder stärker werde, möchte er wieder nur körperliche Arbeit verrichten. Schamgefühl herabgesetzt, spricht, ohne sich zu genieren, davon, daß er dauernd onaniert. Kein Fieber. Keine Salivation, kein vermehrtes Schlafbedürfnis. Obstipation. Urin geht beim Beginn der Miktion schwer ab, tropft ab, dann nachher noch eine Weile. Wassermann, Meinicke und Sachs-Georgi-Reaktion im Blute negativ.

Während der klinischen Beobachtung liegt Patient entweder starr, sprachlos im Bett oder ist sehr erregt, gereizt. Retentio urinae wechselt mit Inkontinenz ab. Wiederholt muß er katheterisiert werden, 10 Tage nach der Aufnahme ist er sehr hinfällig, liegt mit starrem Gesichtsausdruck da, isst sehr wenig. Nach einigen Tagen wird eine Sondenfütterung nötig, die bis zu seinem Tode öfter wiederholt werden

muß. Bekommt Fieber nur am Tage des Todes, maximale Temperatur 38° C. Zu gleicher Zeit rauhes Atmen über den Lungen. Exitus 18 Tage nach der Aufnahme infolge Erscheinungen von allmählich stärker werdender Herzschwäche.

*Sektion.* Beiderseitige tuberkulöse Brustfellentzündung. In beiden Lungen, besonders links, zahlreiche stecknadelkopfgroße tuberkulöse Knötchen, die links auch kleinere und größere Gruppen bilden; in den oberen Lappen auch kleine walnußgroße und haselnussgroße verkäste Gebiete. Die Leber beträgt etwa die Hälfte der normalen Größe. An ihrer Oberfläche feine Einziehungen, zwischen diesen flache, linsengroße oder etwas größere Erhabenheiten zu sehen (s. Abb. 1). Die körnige Oberfläche ist besonders an der unteren Oberfläche der Leber auffallend.

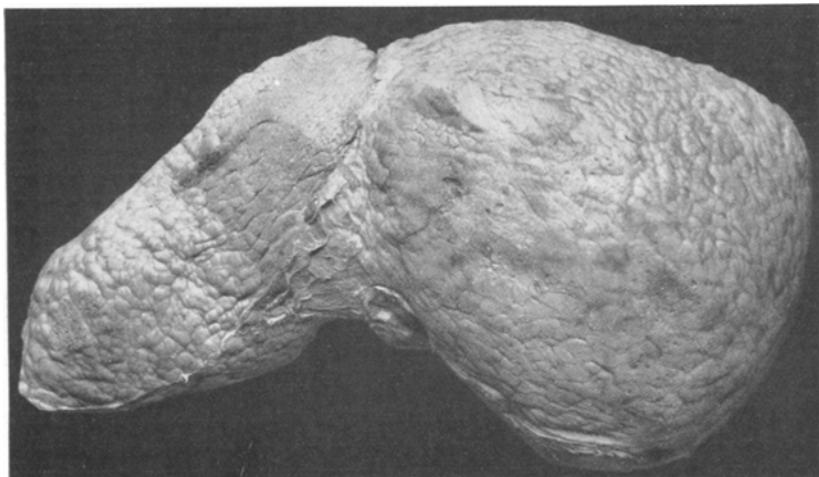


Abb. 1.

*Gehirn* in Formol fixiert, Gewicht 1175 g. *Makroskopisch.* An der konvexen Oberfläche über den frontoparietalen und zentralen Regionen starke Verdickung der weichen Hirnhäute, die besonders stark an dem Rande bzw. in der Umgebung der Fiss. mediana ausgeprägt ist. An dem Pol und der Basis des Frontallappens ist keine Verdickung der Häute zu sehen. An der Basis des Gehirns sind die Gefäße membranös, normal, die weichen Häute von normaler Dicke. Der Pons und die Medulla sind bedeutend kleiner als normal. Dies fällt besonders bei einer Schnittführung durch den Pons auf: Die Schnittfläche entspricht ungefähr der Hälfte einem normalen Ponsquerschnitt. Die Verkleinerung des Pons ist proportional. Der Aquädukt ist normal weit. Beim Durchschneiden des Gehirns sind die Sulci klaffend, die Seitenventrikel (besonders im Frontallappen) weiter als normal. Der Kopf der Nuclei caudati ist etwas abgeflacht. An den übrigen Teilen der basalen Ganglien sind mit freiem Auge keine pathologischen Veränderungen zu sehen.

#### *Histologischer Befund.*

An den vorderen Teilen der Großhirnhemisphären ist eine entzündliche Elemente nicht aufweisende Verdickung der weichen Hirnhäute zu sehen. Von Entzündungsscheinungen ist auch im Nervengewebe keine Spur vorhanden, weder in der Rinde noch in der Marksustanz. Die Nervenzellen der Rinde zeigen eine diffus verbreitete, degenerative Veränderung von chronischem Charakter (die Nisslsubstanz ist körnig zerfallen, vereinzelt vakuolisierter Zellkörper, fettige und

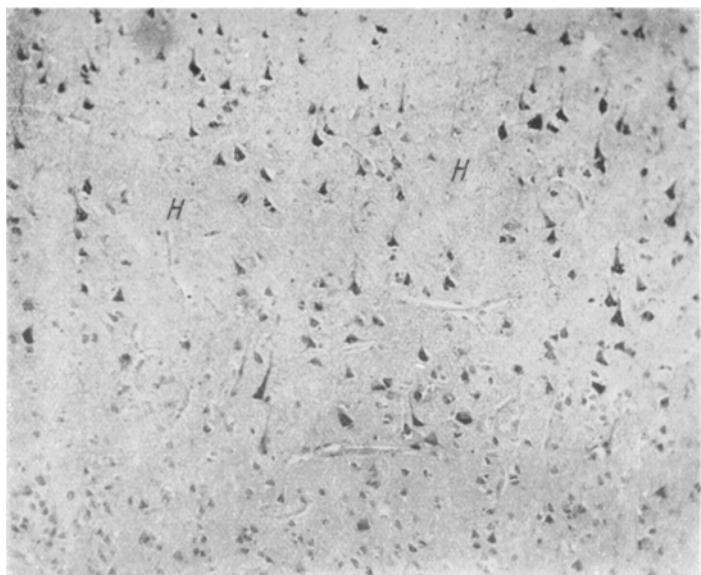


Abb. 2. Nisslfärbung. Regio frontalis granularis. Nervenzellenschatten, nervenzellenfreie Herde (H).

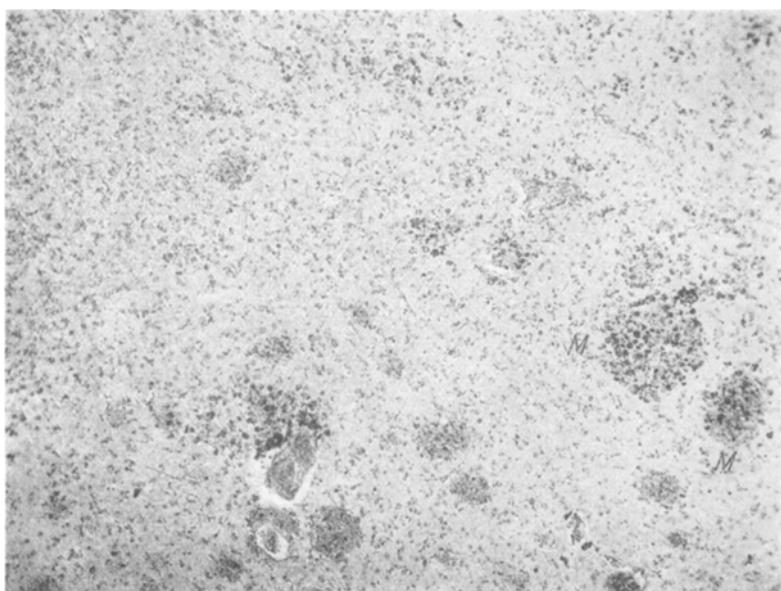


Abb. 3. Sudan III-Hämatoxylin. Nervenzellenfreie Herde (H). Rechtes Putamen. Sudan-positive Körnchenzellhaufen. Ein Teil der Herde ist auf die Markstrahlen (M) lokalisiert.

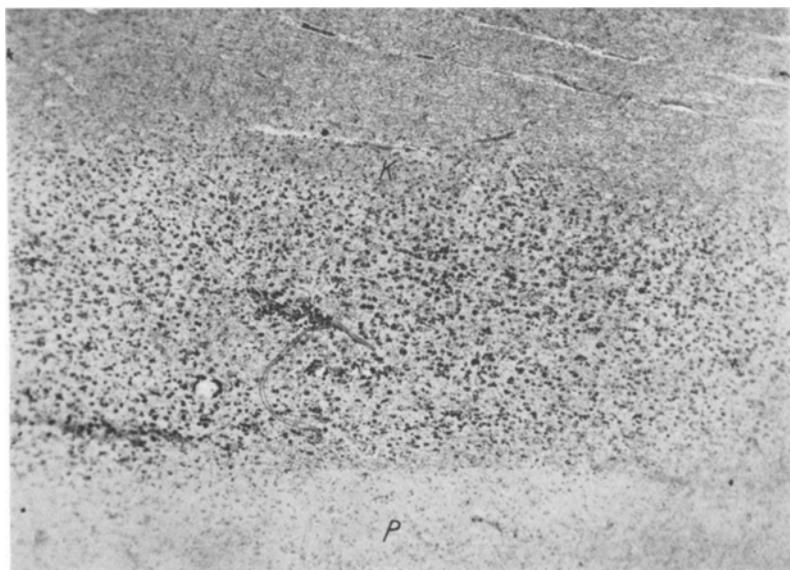


Abb. 4. Sudan III-Hämatoxylin. Erweichungsherd in äußerer Kapsel (K). P Putamen.

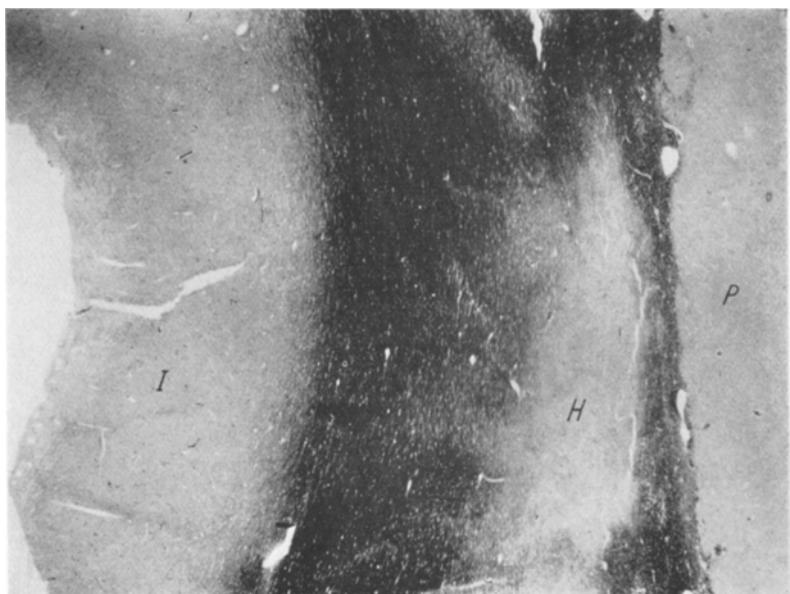


Abb. 5. Spielmeyers Markscheidenfärbung. Markloser Herd (H) in Capsula interna; I Insula.  
P Putamen.

silberkörnige Degeneration mäßigen Grades). Stellenweise kleinere herdförmige Nervenzellausfälle mit Zellschattenbildungen. Die Herde befinden sich hauptsächlich in der Lam. pyramidalis (Abb. 2), doch sind sie auch in anderen Schichten zu sehen. Die Glia ist inaktiv. Körnchenzellen oder Neuronophagie sind nicht zu finden. Die Endothelzellen der Capillaren enthalten sehr wenig Fett, die vereinzelt gefundenen, kleinen perivasculären Blutungen haben keine pathologische Bedeutung.

Von den *basalen Ganglien beiderseits im Putamen inselförmige Verfettung mit Körnchenzellen* (Abb. 3). Ein Teil der Inseln entspricht den das Putamen durchziehenden Marksträngen. Die Erweichung ist rechts ausgedehnter (nimmt etwa  $\frac{2}{3}$  des Putamenquerschnittes ein) als links, wo wir nur kleine fettige Inselchen

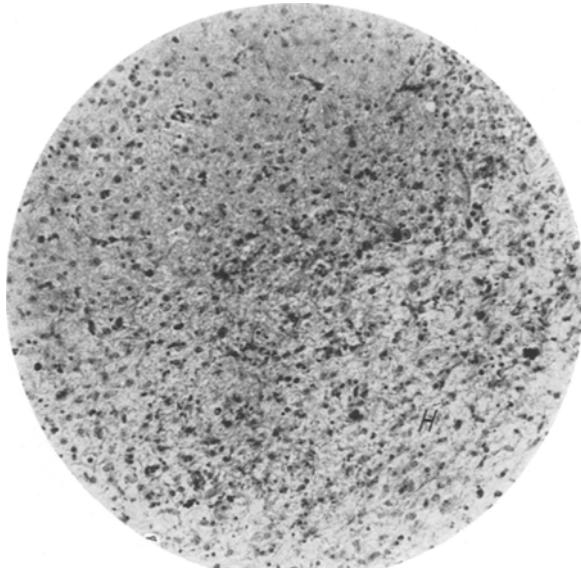


Abb. 6. Sudan III-Hämatoxylin. Spongiöser kleiner Herd (H) im Parenchym des linken Putamens.

vorfinden. In den verfetteten Inseln enthalten außer den sudan-positiven Körnchenzellen auch die vermehrten fixen Gliazellen reichlich Fett. In den perivasculären Räumen der Gefäße viel Körnchenzellen und freie Fetttröpfchen, die Wandelemente der Gefäße enthalten ebenfalls Fett. Vom Gesichtspunkte einer somatotopischen Gliederung ist die Verfettung in den oralen Teilen des Putamen schwerer, in den caudalen mäßig. An Spielmeyerbildern ist Markarmut, Blässe eines Teiles der Faserbündel, Markdegeneration zu sehen. Die Nervenzellen sind, abgesehen von den Herden, zahlenmäßig nicht vermindert, die großen Nervenzellen sind vacuolär degeneriert. Diffuse Gliavermehrung. Ebenfalls *beiderseitig in der äußeren Kapsel*, also symmetrisch lokalisiert, *fettkörnchenzellige Herde* (Abb. 4) mit dem entsprechenden inselförmigen Markausfall (Abb. 5). Die fettkörnchenzelligen Herde lassen sich nach unten zu in die subpallidäre Region verfolgen und setzen sich links in die Substantia innominata *Reichert* hinein fort. Je ein kleiner symmetrischer körnchenzelliger Herd in den *beiderseitigen unteren Thalamusteilen* vor der Spitze des Pallidum. *Die beschriebenen kleinen Herde bilden in ihrer Gesamtheit eine halbkreisförmige bilateral-symmetrische fettige Zone um die Putamina herum.* Der Aufbau sämtlicher

geschilderten Herde ist identisch: Sie bestehen aus sudanpositiven Körnchenzellen. Stellenweise finden wir auch körnchenzellfreie maschige spongiöse Inseln,



Abb. 7. *Spielmeiers* Markscheidenfärbung. Übersichtsbild. Entmarkte, helle Flecken im Mark des Lob. semilunaris superior und inferior. Q Lob. quadrangularis. S Semilunaris superior. I Semilunaris inferior.

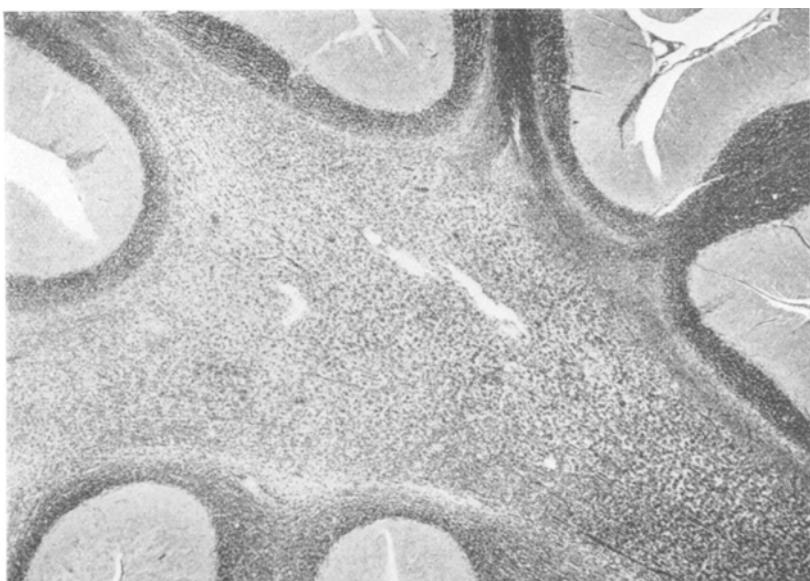


Abb. 8. Sudan III-Hämatoxylin. Erweichungsherd im Mark des Lob. semilunaris superior dexter. Die sudanpositiven Körnchenzellen machen Halt am Rande des Granulosum.

in welchen der Prozeß schon abgeklungen ist. So sind z. B. in den oralen Teilen des Putamen auch mit unbewaffnetem Auge kleine stecknadelkopfgroße, helle Flecke zu erkennen, in deren Gebiete die Grundsubstanz netzartig aufgelockert ist, die Nervenzellen ausgefallen, die Gliazellen in geringer Zahl vorhanden (Abb. 6).

In den Thalami sind außer den kleinen Herden diffuse, jedoch geringgradige Nervenzell- und Gliazellverfettung, im Pulvinar herdförmige Gliakernvermehrung. Der *Nucleus caudatus* ist an Fett- und Markbildern normal, an Nisslbildern die beim Putamen beschriebenen Nervenzellveränderungen. Im linksseitigen Caudatum spurenweise perivaskuläre Körnchenzellen und an einer Stelle perivaskuläre Nervengewebsdegeneration. Im *Pallidum* sind keine fettigen Herde, die Nervenzellen sind zahlenmäßig nicht vermindert, doch sind sie schwer verändert (geblaßt, vacuolisiert, die Nisslsubstanz körnig zerfallen, die Kerne dunkel). Im *Clastrum* ebenfalls schwere Nervenzellveränderungen mit häufigen Zellschattenbildungen. Die Erweichungsherde der äußeren Kapsel lassen sich stellenweise etwas in das Claustrum

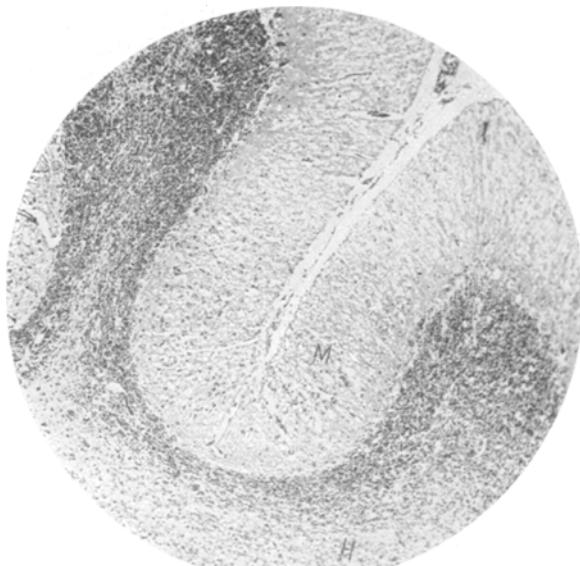


Abb. 9. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Die molekulare Schicht des Kleinhirns (M) zeigt spongiöse Struktur dicht über dem Erweichungsherd (H) der Marksustanz.

hinein verfolgen. Der *Nucleus ruber*, die *Substantia nigra* sind an Fett- und Markbildern völlig normal. Die Nervenzellen des Ruber weisen verschiedene schwere Veränderungen auf. Im Striatum, im Thalamus, in der *Reichertschen* Region, im Ruber, in der *Substantia nigra* um einige Gefäße herum kleine Blutungen. In den Basalganglien keine Spur einer Entzündung. Die Gefäße ohne Veränderungen. Die *innere Kapsel* an Fett- und Markscheiden- und Kernfärbungsbildern intakt. *Alzheimersche atypische Glia*: im Striatum mit mittlerer Häufigkeit anzutreffen, im Pallidum, im Thalamus selten, im Ruber, in der *Nigra*, im *Brachium conj.* überhaupt nicht. In unserem Falle ist von den von *Alzheimer* bei Pseudosklerose beschriebenen 2 Arten von atypischer Glia nur die eine, und zwar der plasmafreie, chromatinarme, sehr unregelmäßig geformte Gliakerntypus zu sehen, dessen Größe das 4–6fache des Normalen beträgt.

Der *Pons* und die *Medulla* sind, abgesehen von der schon makroskopisch feststellbaren Kleinhirn, völlig normal. Die Gehirnnervenkerne enthalten Nervenzellen in normaler Zahl und von normaler Struktur.

In der weißen Substanz der beiderseitigen *Kleinhirnhemisphären* körnchenzellige Verfettung von symmetrischer Ausbreitung. Die symmetrischen Herde betreffen

die Marksubstanz der Lob. semilun. sup. und inf. (Abb. 7 und 8), biventer und der Vermis inf. Im Gebiete der Verfettung ist Markausfall, Axonendegeneration (geschlängelte, kolbenartig aufgetriebene und fragmentierte Achsenzylinderrfortsätze) zu finden. Die Zerfallssubstanz der Körnchenzellen ist nicht nur mit Sudan, sondern auch mit Markfärbung nachweisbar. Im linksseitigen Lob. biventer ist keine körnchenzellige Degeneration, wie im rechtsseitigen, sondern es zeigt eine spongiöse Struktur den vorangegangenen Erweichungsprozeß an. Die Lob. quadrang. und die Flocculi sind verschont. Die Verfettung geht nirgends über das Granulare hinaus und macht im allgemeinen an dessen Grenze Halt (wie dies auf der Abb. 8 deutlich zu sehen ist). Mit stärkerer Vergrößerung ist die Abgrenzung nicht scharf, da die tieferen Schichten des Granulosum reichlich Körnchenzellen enthalten. Die in der Nachbarschaft der erweichten Gebiete sich befindenden Kleinhirnrindenpartien zeigen Ausfall der Purkinjezellen, Axonendegeneration, Gliavermehrung (diese bezieht sich hauptsächlich auf die Mikrogliazellen und auf die Bergmannschen Gliazellen), weiterhin zahlenmäßige Verminderung der Korbfasern und Lichtung der tangentialen Fasern, endlich eine spongiöse Auflockerung des ganzen Molekulars (Abb. 9). Die zentrale Marksubstanz um den Nucleus dent. herum ist spongiös aufgelockert, an dieser Stelle ist kein Fett. Der Nucleus dent. selbst ohne größere Veränderungen, die Nervenzellen zahlenmäßig nicht vermindert, jedoch schwer verändert (gebläht, der Zellkörper ist feinkörnig oder vacuolisiert, geringgradige Fett- und silberkörnige Degeneration). Im ganzen Kleinhirn ist nur im Nucleus dent. Alzheimerische Glia zu finden, doch auch hier selten.

### I. Anatomischer Teil.

Wenn man die Resultate der histologischen Untersuchung überblickt, so ist am auffallendsten die körnchenzellige Verfettung, die wir im Putamen, in der Capsula externa und im Kleinhirn in völlig symmetrischer Lokalisation vorfinden konnten. Da wir das Zustandekommen dieser fettigen Degeneration weder mit einer Entzündung, noch mit einer Gefäßveränderung in Zusammenhang bringen können, so haben wir es mit primären Degenerationsherden zu tun. Für diese Degeneration ist charakteristisch, daß in ihrem Gebiete das funktionstragende Nervengewebe zugrunde geht, Markzerfall, Axonenzerbröckelung, in älteren Herden Nervenzellausfall und spongiöser Zerfall des Grundgewebes zu sehen ist. Der gliöse Ersatz der untergehenden Elemente ist sehr mangelhaft, in einzelnen Herden finden wir zwar eine Gliakernvermehrung, in anderen nicht einmal diese. Die Glia ist im allgemeinen inaktiv, nirgends Neuronophagie oder auf Verfaserung hinweisende Erscheinungen. Im Gebiete der Herde und in ihrer Umgebung sind die fixen Gliaelemente reichlich mit Fettkörnchenzellen beladen, so daß dadurch stellenweise auch die feineren Äste der Glia sichtbar wurden. In den zentralen Teilen der Herde sind jedoch die fetthaltigen Gliazellen abgerundet, in gliogene Körnchenzellen umgewandelt, der größere Teil der Herde besteht sogar in toto aus Körnchenzellen. Es degeneriert also einerseits die Glia selbst, andererseits beteiligt sie sich an einem Abbauprozeß, sie transportiert die Zerfallsprodukte des Nervenparenchyms zu den Gefäßen. Letzteres beweisen auch die massenhaften Körnchenzellen der perivasculären Räume und ihre freien Fetttröpfchen

All diese Eigenarten stellen das Wesen des Prozesses in sehr prägnanter Weise vor Augen, welcher *in seinen sämtlichen Eigenschaften an eine Wilsonsche Erkrankung erinnert*. Kann es sich in unserem Falle um eine solche handeln?

Der Umstand, daß die Verfettung in den Putamina nicht zu größerer anatomischer, cystischer Erweichung geführt hat, spricht nicht gegen eine Wilsonsche Erkrankung, da dies nur einen graduellen oder zeitlichen Unterschied bedeutet. In diesem Sinne sprechen die Beobachtungen von *Spielmeyer, Rotter* und *Uchimura*, in denen die Körnchenzellen ebenfalls zerstreute Herde gebildet haben. Es spricht auch das Vorhandensein der fettigen Herde in der äußeren Kapsel und im Kleinhirn nicht gegen einen Wilson. Von solchen Herden in der Capsula externa macht schon *Wilson* eine Erwähnung; nach ihm haben sie *Economo, Pollak, Anton, Stöcker, Braunmühl, Uchimura* ebenfalls beschrieben; die Erweichungsherde des Kleinhirns erwähnen *Pollak, Spielmeyer, Rotter, Ramsay-Hunt*.

Auf dieser Grundlage ist unser Fall *ohne Widerspruch in das Wilsonsche Krankheitsbild einzureihen*; eine weitere Stütze dafür ist die bei der Sektion gefundene grobhöckerige Lebercirrhose. *Bei unserem Falle handelt es sich also auf Grund der anatomischen Untersuchung um eine Wilsonsche bzw. nach der modernen Nomenklatur um eine Wilson-Pseudosklerose-erkrankung.*

Wenn wir jetzt unseren Fall in die W.-P.- (*Wilson-Pseudosklerose-*) Gruppe genau einreihen wollen, so müssen wir die Rolle der *Alzheimerschen atypischen Glia* in unserem Krankheitsbilde angeben. Nach dem histologischen Befunde überwiegt die Wilsonkomponente deutlich über die Pseudosklerose- (d. h. die *Alzheimersche Glia-*) Komponente. Die *Alzheimerschen atypischen Gliazellen* konnte ich nämlich nur im Striatum in einer mäßigen Häufigkeit antreffen, im Pallidum, im Thalamus und im Nucleus dent. schon selten, sonst nirgends. Dagegen fand ich an verschiedenen Stellen des Nervensystems (Putamen, äußere Kapsel, Kleinhirn) sehr ausgesprochene Erweichungsherde. Ich möchte betonen, daß ich an den erwähnten Stellen auch nicht die *Alzheimerschen*, riesigen, plasmatischen Gliazellen vorfand, sondern plasmafreie, chromatinarme große Gliakerne von bizarre Form.

Hiernach möchte ich diejenigen meiner anatomischen Beobachtungen besprechen, welche gegenüber den bisher bekannten W.-P.-Fällen eine gewisse *individuelle Eigenart* bedeuten. Eine derartige Eigenart ist, daß bei meinem Fall der Verfettungsprozeß im allgemeinen aus vielen kleinen Herden besteht, wie dies auf der vom Putamen verfertigten Abb. 3 deutlich zu sehen ist. Die kleinen Herde zeigten von beiden Putamina nur im rechten eine Tendenz zur Einschmelzung, wo übrigens auch die Ausbreitung der Verfettung hochgradiger war als auf der linken Seite. Diese zwei Tatsachen deuten darauf hin, daß der

*degenerative Prozeß auch innerhalb derselben morphologischen Einheit von mehreren kleineren Herdchen ausgeht und nur durch ihre Verschmelzung einen größeren Umfang erreicht.* Die kleineren Herde erweisen sich mit stärkerer Vergrößerung betrachtet zum kleineren Teil als perivasculär angeordnet, während dies für den größeren Teil der Herde nicht zutrifft. *Ein Teil der Herde entspricht zweifellos den das Putamen durchziehenden Markfaserbündeln.* Dementsprechend sehen wir an Marscheidenbildern in einem Teil der Markbündel hochgradige Markarmut oder völligen Ausfall. Ähnliches fanden Pollak und Uchimura; letzterer hat auch ein „haarscharfes“ Aufhören der strialen Markbündelverfettung an der Grenze des Pallidum beschrieben. Das anatomische Bild der *äußeren Kapsel* zeigt ebenfalls den aus mehreren kleineren Herden bestehenden Charakter des degenerativen Prozesses, in welchem wir gleichzeitig deutlich beobachten können, wie die vielen kleineren Herde doch zu demselben Endprodukt führen: Zu einer spongiosis Atrophie des Grundgewebes. Die mehrherdige Tendenz kommt auch im Kleinhirn zum Ausdruck.

An sämtlichen oben erwähnten erweichten Partien innerhalb des selben Gebietes (Putamen usw.) können wir auch die zeitlich verschiedene Entstehung der einzelnen Herde feststellen. So sind in den Putamina *körnchenzellfreie*, schon mit bloßem Auge sichtbare, circumsripte kleine Herde anzutreffen, in denen wir keine Nervenzellen finden, die Glia mäßig vermehrt ist, das Grundgewebe spongiosis Struktur zeigt. In der äußeren Kapsel finden wir in unmittelbarer Nachbarschaft spongiosis und körnchenzellige Herde. Im Kleinhirn ist spongiosis Struktur um den Nucleus dent. herum und im linksseitigen Biventer. Diese Gebiete betrachten wir als solche, in denen sich der degenerative Prozeß schon abgespielt hat, in welchen er also früher begonnen haben muß. Wir betonen jedoch, daß diese Herde von spongiosis Struktur gegenüber den fettigen zahlenmäßig erheblich zurücktreten. Den *Gang der Einschmelzung* im rechten Putamen studierend, fällt zwischen den kleinen Herden zunächst der reichliche Fettgehalt der fixen Glia auf: Die einzelnen Gliazellen sind so reichlich mit Fettkörnchen beladen, daß ihre Zugehörigkeit zu den verschiedenen Gliatypen mit Leichtigkeit festzustellen ist. In demselben Gebiete sind die zahlenmäßig verminderten Nervenzellen meistens völlig fettfrei. Daraus können wir auf zwei Umstände schließen: Die Nervenzellen gehen nicht durch Verfettung zugrunde, weiterhin, sie degenerieren früher als die Gliazellen.

Aus unseren histologischen Bildern können wir die Entwicklung des degenerativen Prozesses derart rekonstruieren, daß zuerst die Nervenzellen zugrunde gehen, ihre Zerfallsprodukte werden von der Glia aufgenommen, welche auch selbst fettig degeneriert, dann in Körnchenzellen umgewandelt, den Transport der Zerfallsprodukte besorgt. An solchen Stellen, wo sich der Herd in nervenzellfreiem Gebiete befindet (z. B.

äußere Kapsel oder die Marksubstanz des Kleinhirns), besteht der Prozeß in dem Zerfall von Markfasern, später der Axonen, also auch hier der *funktionstragenden Nervenelemente*; damit geht die Umwandlung der Glia in gliogene Körnchenzellen Hand in Hand. Aus alledem geht hervor, daß die Bildung der Herde in der grauen und in der weißen Substanz nach dem gleichen Prinzip erfolgt: Die funktionstragenden Elemente gehen zugrunde, die Glia degeneriert fettig, danach räumt sie — in Körnchenzellen umgewandelt — die Zerfallsprodukte ab. Das Endresultat unserer histologischen Analyse ergibt demnach, daß *sowohl die funktionstragenden wie auch die Stützelemente von dem Prozeß befallen werden*, so daß endlich eine spongiöse Struktur zurückbleibt. Dadurch erklärt sich gleichzeitig jene in der Literatur oft erwähnte Tatsache, daß die Reaktion der faserbildenden Glia auszubleiben pflegt. Da eben *die Glia selbst erkrankt ist, kann man also auch keine gliöse Ersatztätigkeit von ihr erwarten.*

Eine weitere, allgemein wichtige anatomische Eigenart meines Falles ist das morphologische Bild der Capsula externa-Degeneration. Das aus vielen kleinen Herdchen zusammengesetzte fettige Band sticht nämlich vom benachbarten Putamen scharf ab, dessen *laterale, also zur äußeren Kapsel zu gelegene Teile fast völlig verschont sind*. Richtiger gesagt, wenn sich auch an diesen Stellen vereinzelte sehr kleine Herdchen befinden, so könnte man eher von einem Übergreifen des Prozesses von der äußeren Kapsel her sprechen als umgekehrt. Diese räumliche Unabhängigkeit der Capsula externa-Degeneration vom Putamen halten wir aus dem Grunde für wesentlich, weil sie den primären Charakter des kapsulären Herdes scharf hervorhebt. Einen Hinweis auf die Unabhängigkeit der kapsulären Erweichung finden wir auch in Literaturangaben; so hängt beim Fall Stöckers die cystische Erweichung des Putamen mit der Capsula externa-Degeneration nicht zusammen. Braunmühl fand in der äußeren Kapsel Markzerfall und in der fixen Glia Fettspeicherung, von denen im Striatum keine Spur nachzuweisen war. Uchimura stellt auf seiner Abb. 5 die Stärke der körnchenzelligen Erweichung in der äußeren Kapsel dem geringgradigeren Abbauprozeß des Putamen gegenüber. Ebenfalls Uchimura wies, die Bedeutung seines Befundes erkennend, auf den primären Charakter der äußeren Kapseldegeneration hin. Diese Feststellung, auf die ich später noch zurückkomme, ist für die Beurteilung der Frage der Pathogenese dieser Erkrankung von Bedeutung.

Eine andere erwähnenswerte anatomische Eigenschaft meines Falles ist das Hineinreichen der Erweichungsherde in die subpallidäre Region, links sogar in die Substantia innominata Reichert. Von einem Hineinreichen sprechen wir aus dem Grunde, weil diese kleinen Herde jenen Halbkreis nach unten zu sozusagen zu schließen scheinen, welchen die fettig degenerierte äußere Kapsel um die Putamina herum bildet.

An den genannten Stellen wurde in den bisher mitgeteilten Wilsonfällen keine Erweichung gefunden. Allein *Uchimura* beobachtete in der Pars olfactoria der vorderen Commissur fettig degenerierte Teile, die mit einem größeren Herde des Putamen in Zusammenhang standen. Ich fand die Commissura anterior sowohl an Markscheiden, wie auch an Fettbildern normal, die fettigen Herde befanden sich weit unterhalb der Commissur, vom Putamen völlig unabhängig.

Die Thalami werden in den Literaturangaben entweder als völlig normal bezeichnet (*Uchimura, Pollak, Economo*), oder sie weisen einen ähnlichen, jedoch mäßigeren Prozeß als das Striatum auf (*Pines, Rotter*). Ich fand im Thalamus einen mäßigen, diffusen Degenerationsprozeß (Nervenzell- und Gliazellverfettung, vereinzelt Körnchenzellen) und im Pulvinar Gliakernvermehrung. Außerdem befand sich an den unteren Teilen beider Thalami, in der nächsten Umgebung der inneren Kapsel, jedoch sich auf diese nicht verbreitend, ein an Markscheiden- und Fettbildern gleichsam deutlich sichtbarer Erweichungsherd in völlig symmetrischer Lage. Die Herde entsprechen, was ihre feinere histologische Struktur angeht, denjenigen der äußeren Kapsel und des Putamen. Betreffs ihrer topographischen Verhältnisse an den medialen untersten Teilen der Thalami sind sie nur in gewissen Niveaus aufzufinden, an anderen Schnitten sind sie fast in ihrem ganzen Umfange in der hypothalamischen Gegend zu sehen. Die Hauptlokalisation der Herde ist die Gegend des Nucleus periventricul. tuberi. In verschiedenen Niveaus ist die Form der Erweichungen sehr verschieden, in einzelnen zeigen sich Dreieck-, in anderen Sichelform. Der untere Schenkel der sichelförmigen Erweichung betrifft auch die Ansa lenticularis, in anderen Niveaus ist auch ein kleiner Teil des Fornix in die Erweichung miteinbezogen. Da jedoch an den Schnitten des Crus fornicis weder Verfettung noch Markausfall zu sehen ist, ist es sehr wahrscheinlich, daß der Herd sich nur sekundär auf den Fornix verbreitete. Demnach setzt sich die Erweichung der Capsula externa und der subpallidären Region ein Stückchen weit auch noch hinauf in die hypothalamische Gegend fort. Ein Analogon für dieses Verhalten ist die in zahlreichen Fällen der Literatur gefundene Degeneration der inneren Kapsel, welche von den Forschern ebenfalls als eine sekundäre Verbreitung der lentikulären Erweichung auf die innere Kapsel aufgefaßt wurde.

Eine weitere interessante Eigenart bedeutet die Kleinhirnerweichung. Diese betrifft ausschließlich die Marksubstanz des Kleinhirns, sitzt in beiden Hemisphären symmetrisch, ist jedoch auch im Vermis inferior anzutreffen. Die Erweichung ist auch hier rezent, besteht aus Fettkörnchenzellen, ebenso wie in den Basalganglien. Eine weitere Übereinstimmung ist, daß die Erweichung aus mehreren Herden besteht (Lobulus semilunar, biventer, zentrale Marksubstanz), dagegen ist als eine Abweichung zu verzeichnen, daß wir innerhalb der einzelnen Herde

nicht die Zusammensetzung aus kleinen Herdchen vorfinden, wie das z. B. im Putamen der Fall ist. Im Kleinhirn zeigt also die Erweichung eher eine Tendenz zum Konfluieren. Der Nucleus dent. beteiligt sich an der Erweichung nicht. Wir können in ihr nicht einmal vereinzelte Körnchenzellen finden, die umgebende Marksubstanz (die Kapsel des Nucleus dent.) ist spongios aufgelockert, als Ausdruck eines vorangegangenen degenerativen Prozesses. Die Zellen des Nucleus dent. sind schwer degeneriert, in ihnen silberkörnige Degeneration zu sehen. *Ramsay-Hunt* fand Nervengewebsdegeneration und Gliavermehrung, *Anton* marklose Herde und kleine Nekrosen in der Marksubstanz um das Dentatum herum. Der Fall *Antons* stimmt auch darin mit meinem überein, daß die Nekrosen auch bei ihm in die Kleinhirnlamellen hineinreichten. Bei *Pollak* besteht „das gesamte Kleinhirnmark“ aus marklosen Gebieten, stellenweise mit spongiosis Strukturen, „die Halt macht an den Läppchen der Hemisphären“. *Rotter* fand in der Kapsel und im Hilus des Dentatum fettkörnchenzellige Erweichung, im Hilus außerdem noch Status spongiosus. Die Nervenzellen des Nucleus dent. sind schwer verändert, doch befindet sich in ihnen kaum Fett. Bei *Schob* weist die Kapsel und der Hilus des Nucleus dent. körnchenzellige Verfettung auf. Aus den angeführten Fällen geht hervor, daß bei Wilson die Kleinhirnmarksubstanz und besonders deren zentraler Teil eine Prädisposition von Erweichungen ist. Das Beschränktbleiben der Erweichung auf die Marksubstanz wird auf der Abb. 8 schön dargestellt, wo wir deutlich sehen, daß die Körnchenzellen am Rande des Granulosum Halt machen bzw. nur ganz vereinzelt in dessen unterste Teile hineindringen. Das relative Verschontbleiben des Nucleus dent. ist eine weitere Übereinstimmung mit den Literaturangaben, andererseits ist es eine Abweichung von jenem Fall *Spielmeiers*, in welchem das balkenartige, gliogene Körnchenzellgewebe sowohl im Nucleus dent. wie auch in dessen nächster Umgebung zu sehen war.

Wenn aber die Erweichung sich auf die Kleinhirnrinde auch nicht verbreitete, fand ich darin doch sehr schwere Veränderungen. Diese betreffen nur die mit den Erweichungen benachbarten Rindenpartien, denn die weiter abgelegenen sind völlig normal. Das Wesen der Veränderungen: die Purkinjezellen sind zugrunde gegangen, die Markfasern und die Achsenzyllinderfortsätze degeneriert, das Grundgewebe des Stratum moleculare spongios gelichtet, die Glia stark vermehrt, ihr Plasma an Nisslbildern gut zu sehen. Eine schwere Veränderung der Kleinhirnrinde finden wir nur beim Falle 3 von *Rotter* in Form einer ausgedehnten Atrophie der Rinde (mit Vermehrung der faserbildenden Glia), entsprechend derjenigen, welche man bei Gefäßveränderungen und CO-Vergiftungen zu sehen bekommt. Die spongiöse Veränderung betrifft bei mir nur die molekulare Schicht, weiterhin ist sie nur an jenen Stellen zu schen, wo sich im Mark körnchenzellige Erweichung befindet und endlich

von diesen Gebieten sind auch nur jene Kleinhirnläppchen lädiert, bei denen die Erweichung sich bis in die kleinsten Marklamellen hinein fortsetzte, ja es sind durch sie sogar die unteren Schichten des Stratum granulosum aufgelockert. Aus diesen Daten geht deutlich hervor, daß zwischen dem Markprozeß und den Veränderungen des Molekulare irgendwelche Zusammenhänge anzunehmen sind. Welcher Art ist dieser Zusammenhang? Am wahrscheinlichsten erscheint, daß die molekulare Schicht und die weiße Substanz von derselben Noxe betroffen wurden, worauf dann diese zwei Gebiete eben wegen ihrer strukturellen Verschiedenheiten verschiedentlich reagierten. Ein schwer zu lösender Punkt für diese Annahme ist die Intaktheit der granulären Schicht. Es ist nämlich schwer vorzustellen, daß eine Noxe, die stark genug ist, in der molekularen Schicht akuten Stat. spongiosus und in dem darunter liegenden Mark körnchenzellige Erweichung hervorzurufen, die zwischen beiden liegende granuläre Schicht intakt lassen sollte. Demgegenüber wäre zu erwähnen, daß die granuläre Schicht nur relativ verschont ist: stellenweise setzt sich die Erweichung auch in die granuläre Schicht fort und lockert besonders deren unteren Teile stark auf.

Den beschriebenen Kleinhirnveränderungen spreche ich aus dem Grunde eine prinzipielle Bedeutung zu, weil sie mit den bei W.-P.-Fällen beschriebenen Großhirnveränderungen in Analogie gebracht werden können. In den *Schob-Hallervorden-Bielschowskyschen* Fällen saßen die symmetrischen Erweichungen der Frontallappen in der weißen Substanz und oberhalb dieser Erweichungen zeigte sich die Rinde zwar atrophisch, doch war sie in ihrer ganzen Kontinuität erhalten. In der Rinde, oberhalb der Erweichungen, fand *Bielschowsky* bei seinem ersten Falle Gliavermehrung und Gefäßproliferation, beim zweiten ein poröses „Gittergerüst“, das die Stelle der massenhaft zugrunde gegangenen Nervenzellen und Markfasern einnahm, ebenfalls mit starker Glia- und Gefäßproliferation. Der pathologische Prozeß im Falle *Bielschowskys* entspricht also meinem Kleinhirnrindenbefunde, mit Ausnahme der mesenchymalen Proliferation, die bei mir fehlte, wie ich eine mesenchymale Reaktion auch sonst vermißte. Bei *Braunmühl* bot die Rinde oberhalb der Großhirnerweichung ein abwechslungsreiches Bild dar, dominierend war der Untergang des Nervengewebes und die Bildung einer „schwammigen Gewebsstruktur“ mit lebhafter vacuolärer Proliferation. Zusammenfassend können wir also sagen, daß wir die bekannten Rindenveränderungen des Großhirns bei meinem Falle sozusagen auf das Kleinhirn transportiert vor uns haben.

Ist es nun möglich, aus meinem Falle irgendwelche allgemeinpathologische Schlußfolgerungen betreffs der W.-P.-Erkrankung zu ziehen?

Da es sich auf Grund des anatomischen Bildes um einen „frischen“ Fall handelt, so hoffe ich, nach *Uchimuras* Angaben, gerade für die Frage der Pathogenese gewisse Hinweise zu erhalten. Vor allen Dingen

möchte ich jene Tatsache ausdrücklich betonen, daß bei meinem Falle die Erweichung innerhalb derselben lädierten morphologischen Einheit (Putamen, Capsula externa) aus zahlreichen, selbstständigen kleinen Herdchen besteht. Besonders auffallend ist dies im Putamen, wo wir ganz kleine (aus 10—12 Körnchenzellen bestehende) Herdchen sehen (Abb. 3). Durch Einschmelzung der kleinen Herde kommen die größeren Degenerationsgebiete (bei meinem Falle besonders im rechten Putamen) zustande. Die ungleichmäßige Verteilung der Erweichung innerhalb des erkrankten Striatum hebt in seinem frischen Falle auch Uchimura hervor, wir finden jedoch auch in anderen Fällen Hinweise dafür, so fanden sich bei Pollak „areolierte Herde“ und um den größeren Herd herum kleinere Nekroseherde, bei Rotter disseminierte körnchenzellige Herde im Putamen usw. *Die Wilsonerweichung kommt also nach alledem höchstwahrscheinlich auf Grund von Verschmelzung mehrerer kleiner Herde zustande.*

Was für eine Bedeutung können wir dieser Tatsache zusprechen? Offenbar jene, daß *bei dem Zustandekommen der Erweichung die vasculäre Komponente irgend eine Rolle zu spielen vermag*. Da jedoch bei Wilson eine pathologische Veränderung der Gefäße fehlt, so kann die vasculäre Komponente offenbar nicht mit *Gefäßwandveränderungen* zusammenhängen. Rotter versucht diese Schwierigkeit mit dem Einführen des Rickerschen Funktionsfaktors zu überbrücken, meines Erachtens mit Unrecht, da man bei einer derartig chronischen Erkrankung, wie Wilson, der Vasokonstriktion keine genetische Bedeutung beimesse darf. Ich schließe mich in dieser Frage der Auffassung Braumühls an, nach welcher die Rolle der Gefäße allein darin bestehe, daß durch sie irgendein toxisches Agens in das Parenchym gelangt. Auf die Rolle der Gefäße ist außer der kleinherdigen Erweichung auch aus jenem histologischen Befunde meines frischen Falles zu schließen, nach welchem ein Teil der kleinen Herde zweifellos perivasculär lokalisiert ist. Andererseits können wir auf die Rolle des toxischen Agens aus dem histopathologischen „Gesamtbild“ Schlußfolgerungen ziehen, worauf auch Környey hingewiesen hat: „Dieses histopathologische Bild trägt die Kennzeichen einer toxisch-ektodermotropen Erkrankung.“

Somit besitzt also jene Auffassung die größte Wahrscheinlichkeit, nach welcher *bei der Wilson-Erkrankung durch die Gefäße irgendwelche toxische Substanzen* (z. B. Hepatotoxin nach Bostroem) *in die Gehirnsubstanz gelangt und dort eine progressive Degeneration verursacht*. Freilich taucht hier sofort die schwer zu beantwortende Frage auf: warum kommt die Degeneration nur an der fraglichen Stelle zustande, d. h. *was ist die Ursache der typischen Lokalisation des Morbus Wilson?*

Zur Untersuchung der Frage müssen wir zu der oben erwähnten Feststellung zurückgreifen, daß der Wilson eine toxisch-ektodermotrope

Erkrankung ist. Für die Abgrenzung des Begriffes *Ektodermotropie* gebührt *Schaffer* das Verdienst, der diese der *Ektodermogenie*, d. h. der auf endogener Abiotrophie beruhenden Keimblatterkrankung, gegenüberstellte. Erstere ist eine exogene, letztere eine endogene Keimblatterkrankung; bei der ersten handelt es sich um eine chemische, bei der letzteren um eine genetische Elektivität (*Schaffer*). Nach *Schaffer* wird die Lokalisation bei den toxischen ektodermotropen Erkrankungen durch den Konstellationsfaktor bestimmt: „In der exogenen Lokalisation ist ausschlaggebend der Zufall, die chemische Affinität, die Gefäßverteilung.“ Von diesen Faktoren messen wir beim Wilson der Gefäßverteilung und der chemischen Affinität eine Bedeutung bei. Die Rolle der Gefäßverteilung betont auch *Rotter*, der auf Grund von Literaturangaben sagt: „Kommt ... für die Stammganglienerweichung beim Wilson in erster Linie das Versorgungsgebiet der Arteria fossae Sylvii in Frage, in deren Bereich auch bei andersartigen Erkrankungen weiße oder rote Erweichungen am häufigsten sind.“ Daß jedoch außer der Gefäßdisposition auch *andere Momente* in Frage kommen, geht schon daraus hervor, daß betreffs des Nucleus dent. der nach dem Putamen die schwersten Veränderungen aufzuweisen pflegt, „eine gleiche Beweisführung nicht möglich ist“ (*Rotter*). Dieses andere Moment kann nichts anderes sein als die chemische Affinität der fraglichen Gebiete dem fremden, pathogenen Toxin gegenüber.

Daß wir es beim Wilson tatsächlich mit einer Toxinwirkung durch die Gefäße zu tun haben, beweist die *bilateral-symmetrische Lokalisation der Erkrankung*. Dies ist besonders in solchen Fällen auffallend, bei denen sich, wie bei meinem, an mehreren Stellen des Nervensystems Erweichungen finden. Es ist ein frappantes Bild, das wir, außer in den beiden Putamina, in beiden Capsulae externae, in den beiderseitigen subpallidären Regionen und in den beiderseitigen Lobb. semilunaris und bivent. in völlig gleicher Weise dieselbe pathologische Veränderung vorfinden. Diese Eigenart wäre dann verständlich, wenn z. B. der Wilson einen systematischen endogenen Gehirnprozeß darstellen würde. Da jedoch auf Grund des histologischen Gesamtbildes davon keine Rede sein kann (s. die diesbezüglichen Erörterungen *Környey*s, weiterhin jene Feststellungen *Spielmeyers* und *Pollaks*, nach welchen der Wilson keine echten systematischen Charakterzüge besitzt), so erklärt sich die geheimnisvolle Eigenart befriedigend nur auf folgende Weise: das pathogene Agens gelangt auf dem Wege der Gefäßbahn in das Gehirn. Dies ist nämlich die einzige anatomische Möglichkeit, welche die symmetrischen Veränderungen in beiden Hemisphären des bilateral-symmetrisch gebauten Gehirns verständlich machen kann. Ich erblicke also in der *bilateral-symmetrischen Verteilung der Wilson-Veränderungen einen wesentlichen Anhaltspunkt dafür, daß das pathogene Agens auf dem Wege der Gefäße in das Gehirn gelangt*.

Aus welchem Grunde die bilateral-symmetrische Lokalisation in den einzelnen Fällen verschieden ist, d. h. warum in dem einen Falle nur die Putamina erkranken und in anderen Fällen auch andere Teile des Gehirns, könnte vielleicht mit der *aktuellen chemischen Affinität* der betreffenden Zentren erklärt werden. Diese kann natürlich *in einem gegebenen Falle* in beiden Hemisphären nicht verschieden sein, und dadurch kommt die bilateral-symmetrische Verteilung der Veränderungen zustande. *In den verschiedenen Fällen* wird jedoch diese Affinität eine verschiedene sein, wie die chemische Affinität auch sicherlich keinen *absolut konstanten Wert* bedeutet. Hier können individuelle und vielleicht Altersunterschiede in Frage kommen, deren Feststellung selbstverständlich nur an einem großen kasuistischen Material möglich wäre.

Die Richtigkeit unserer Auffassung wird durch das bunte Bild der Lokalisation bei den Fällen der Literatur bewiesen. Sind doch heute schon solche W.-P.-Fälle bekannt, in denen die Putamina nicht oder kaum lädiert sind, während das Großhirn ausgedehnte Erweichungen aufweist. In diesen Fällen sehen wir also eine völlige Verschiebung des ursprünglichen Wilsonbildes, und scheinbar haben diese mit den Fällen von beiderseitiger Linsenkernerweichung nichts mehr zu tun. Dies ist jedoch nur scheinbar so, denn die Lebercirrhose, die *Alzheimerschen Kerne* und die bilateral-symmetrische Verteilung ermöglichen doch die Diagnose. Die bilaterale Symmetrie ist also ein Kernpunkt der W.-P.-Erkrankung und ihre Rolle halten wir besonders in den sog. „reinen“ Wilsonfällen für wesentlich. Der Grund dafür ist der: je näher ein Fall dem reinen Wilson steht, um so weniger zeigt er ein sehr wichtiges differential-diagnostisches Merkmal der W.-P., die *Alzheimersche Glia*. Unserer Auffassung nach ist also *im pathologischen Bilde der reinen Wilsonfälle der symmetrischen Lokalisation der Erweichungen dieselbe Bedeutung beizumessen, wie in reinen Pseudosklerosefällen den Alzheimerischen Glia-kernen*. Die abwechslungsreiche Lokalisation besitzt somit einen wesentlichen Kernpunkt, der gerade dadurch zu seiner Bedeutung gelangt, daß er die Genese der Erkrankung betrifft, und dieser Punkt ist: die bilaterale Symmetrie.

Das Vorhandensein der bilateralen Symmetrie als einen essentiellen Unterschied gegenüber jeder anderen, vaskular bedingten Läsion möchte ich besonders betonen, und beim Fehlen dieses Zeichens taucht mit Recht der Verdacht bezüglich der Richtigkeit der Diagnose eines Wilson auf. Es sei hervorgehoben, daß die Symmetrie zwar seit *Wilson* von jedem Forscher erwähnt wird, bis jetzt jedoch von niemandem versucht wurde, sie von einem allgemeinpathologischen Gesichtspunkte aus zu betrachten, mit den übrigen pathologischen Eigenarten der Wilsonerkrankung in Zusammenhang zu bringen und ihre Bedeutung auf diese Weise festzustellen. Der Umstand, daß in der Literatur zweimal, und zwar in den Fällen von *Anton* und von *Nayrac* die Erweichung nur einseitig war, widerlegt nicht

unsere betreffs der Symmetrie erörterte Auffassung. Bei *Nayrac* ist nämlich die Erweichungs- (Wilson-) Komponente im allgemeinen sehr schwach ausgeprägt (ist nur an einer Stelle des Nervensystems, im rechten Claustrum vorhanden), außerdem ist aber der Prozeß auch im Claustrum der anderen Seite angedeutet, so daß eine gewisse Symmetrie auch hier nicht zu leugnen ist, und die Asymmetrie sich streng genommen nur auf den *Grad* der Veränderungen beziehen kann. Bei *Anton* finden wir ebenfalls einen Hinweis auf die Symmetrie darin, daß sich in den beiderseitigen Putamina eine *unvollständige* Erweichung befand, die zum Teil auch die äußere Kapsel traf; die asymmetrische Erweichung war nur im Frontallappen zu beobachten. Wir sehen also, daß wir *sogar bei den in der Literatur für einseitig gehaltenen Wilsonfällen* im anatomischen Bilde *Hinweise auf die symmetrische Lokalisation der Veränderungen antreffen.*

**Zusammenfassend** können wir sagen, daß die Veränderungen an den 3 Prädilektionsstellen der Wilsonerkrankung bei den einzelnen Fällen in sehr verschiedenem Maße und Grade sich bilateral-symmetrisch entwickeln. Diese 3 Stellen sind: die frontoparietale Region des Großhirns, der Linsenkern und das Kleinhirn. Gegenüber den am häufigsten gefundenen ursprünglichen Wilsonfällen, deren Wesen durch eine *reine Linsenkernerweichung* dargestellt wird, stehen die gemischten Fälle, bei denen das Bild *durch die Linsenkernerweichung beherrscht wird*, es finden sich jedoch auch an den Prädilektionsstellen des Groß- und Kleinhirns milder stark ausgeprägte Veränderungen. Die zweite Gruppe wird von jenen Fällen gebildet, bei denen sich *die dominierenden Veränderungen in der frontoparietalen Gegend* befinden, neben welchen die übrigen mehr oder weniger zurücktreten. Und endlich für die dritte Gruppe wäre charakteristisch, daß bei dieser den *dominannten Veränderungen des Kleinhirns* gegenüber diejenigen der beiden anderen Prädilektionsstellen völlig zurücktreten oder auch gänzlich fehlen. Diese letzte Gruppe ist nur hypothetisch, denn bis heute ist in der Literatur ein derartiger Fall noch nicht bekannt. Der Umstand jedoch, daß bei meinem Fall die Schwere der Kleinhirnveränderungen mit derjenigen der Basalganglien etwa gleichzusetzen ist, weiterhin, die bei den ersten zwei Gruppen beobachteten Variationsmöglichkeiten machen es wahrscheinlich, daß wir in der kasuistischen Literatur auch solchen Fällen begegnen werden.

Demnach beantworte ich die in der Einleitung aufgeworfene Frage: *ist es möglich, die sehr verschiedenen lokalisierten Wilsonfälle auf eine gemeinsame pathologische Basis zurückzuführen?* in folgender Weise: Das Wesen des pathologischen Prozesses ist die Degeneration des ektodermotropen Parenchyms (*Schaffer*), die durch irgendeine sich auf dem Wege der Gefäßbahn verbreitende Noxe verursacht wird. Dies beweisen die histologischen Untersuchungen für jeden einzelnen Fall *ohne Rücksicht auf lokalisorische Verschiedenheiten*. Die Abweichungen in der Lokali-

sation werden höchstwahrscheinlich durch den aktuellen chemischen Zustand der lädierten Gebiete bzw. durch ihre aktuelle Affinität zum toxischen Agens bestimmt. Die Verbreitung des toxischen Agens durch die Blutbahn beweist hauptsächlich die bilateral-symmetrische Verteilung der Veränderungen. *Diese Symmetrie ist beim Wilson topisch, lokal bedingt und beruht nicht auf endogener Abiotrophie.* Dementsprechend ist die Elektivität beim Wilson eine chemische und nicht eine genetische. Zur Hervorhebung des prinzipiellen Unterschiedes, welcher zwischen beiden besteht, zitiere ich die Worte Schaffers: „Während die chemische Elektivität auf einer gesetzmäßigen chemisch-organischen Korrelation beruht . . . besteht das Wesen der genetischen Elektivität in der Degeneration des abiogenetischen Nervensystems.“ Auf die umfassenden, allgemeinen Feststellungen Schaffers stützend (s. besonders seine Arbeit: „Über die werktätigen Prinzipien“ usw.) ist die Wilsonerkrankung als eine exogen bedingte, strukturell ektodermotrope Erkrankung anzusehen, bei welcher die Lokalisation durch den „Konstellationsfaktor“, der insbesondere beim Wilson (wie oben angeführt) die chemische Affinität bedeutet, bestimmt wird. Da nun das Gehirn ein nach dem Prinzip der bilateralen Symmetrie gebautes Organ ist, so müssen die chemische Affinität und, damit im Zusammenhang, auch die durch diese bedingten Veränderungen nach der bilateralen Symmetrie auftreten, was soviel bedeutet, daß die beiderseitigen, *einander entsprechenden* (d. h. mit gleichem Bau, gleicher Funktion und offenbar auch gleichen chemischen Eigenschaften behafteten) Gebiete im Prinzip gleiche Veränderungen aufweisen.

Nach alledem ist also die bilaterale Symmetrie beim Wilson als ein wichtiges Merkmal anzusehen, und ihre Bedeutung tritt besonders in reinen Wilsonfällen hervor. Ihre Bedeutung setzen wir bei diesen Fällen ungefähr jener gleich, die man gewöhnlich der atypischen oder Alzheimer'schen Glia bei Pseudosklerosefällen beizumessen pflegt.

## II. Klinischer Teil.

Die wesentlichsten Züge des klinischen Krankheitsbildes meines auf Grund der anatomischen Untersuchung als Wilson erkannten Falles fasste ich im folgenden zusammen.

25jähriger Mann, die Erkrankung begann im 20. Lebensjahr mit Schmerzen und Muskelkrämpfen in beiden Beinen. Dazu gesellten sich im 22. Lebensjahr Kopf- und Gliedtremor, die bis zu seinem Tode bestanden. Da es möglich ist, daß die vom Kranken als Muskelkrämpfe bezeichneten Erscheinungen den Anfang des späteren hypertonischen Zustandes bedeuteten, nehme ich als die Krankheitsdauer 5 Jahre an, von welchen 2 Jahre auf die unbestimmt latente, 3 Jahre auf die ausgeprägteren Symptome fallen.

Die ausgeprägten Symptome sind die folgenden: starrer Gesichtsausdruck, vertikaler Nystagmus, *erhöhter Tonus* in Muskeln des Halses, der oberen Extremitäten und der rechten unteren Extremität; grobschlägiger langsamer *Tremor* in beiden Armen, Händen, in der Hals- und Rumpfmuskulatur, seltener und mäßiger in den unteren Extremitäten. Der Tremor ist in Ruhe im allgemeinen geringer, *bei intendierter Bewegung verstärkt er sich deutlich*. Grobe Muskelkraft erhalten, die Reflexe der rechten unteren Extremität sind gesteigert, im übrigen sind die *Reflexe auslösbar, keine deutlichen Pyramidenzeichen*. Sensibilität intakt. Breitbeiniger, taumelnder Gang, beim Gehen *mangelhafte Mitbewegungen, langsame schleppende Sprache*. Wenn wir zu diesem neurologischen Bilde die im psychischen Bilde gefundene Reizbarkeit und die Wutanfälle hinnnehmen: *die klinische Symptomatologie entspricht im ganzen und in den Details der anatomisch-diagnostizierten Wilsonerkrankung*. Der Umstand, daß der *Kayser-Fleischersche Cornealring* in unserer Krankengeschichte fehlt, spricht nicht gegen einen Wilson, da er in einem Teil der Literaturfälle (*Ramsay-Hunt, Gerstmann-Schilder-Pollak, Economo, Stöcker*) ebenfalls vermißt wurde.

Die topische Verteilung eines Teiles der erwähnten Symptome können wir mit den lokalisatorischen Eigenschaften des Gehirnprozesses in Zusammenhang bringen. So erklärt sich der Umstand, daß der Tremor und die Tonuserhöhung in der Hals- und oberen Extremitätenmuskulatur ausgeprägter war dadurch, daß der orale Teil der Putamina stärker lädiert war als der caudale. Die Tonusdifferenz der unteren Extremitäten (rechts erhöht, links normal) könnte vielleicht mit der stärkeren Läsion des rechten Putamen in Zusammenhang gebracht werden. Endlich die Gangstörung (taumelnder, breitbeiniger Gang) erklärt sich durch die Läsion des Kleinhirns.

Von diesen klinisch-anatomischen Übereinstimmungen fand ich für die erstere wenig Beispiele in der Literatur. *Stöcker* sah den caudalen, *Biel-schowsky* den mittleren Teil des Striatum schwerer verändert, das klinische Bild wies jedoch keine entsprechende symptomatologische Akzentuierung auf. Nur beim Falle von *Rauh-Uchinura* ist es erwähnt, daß der Tremor zuerst in den Beinen auftrat, und wir lesen in der anatomischen Beschreibung; daß der caudale Teil des Striatum stärker lädiert ist. Von dem Zusammenhang der Bewegungsstörungen und der Kleinhirnläsion finden wir bei *Ramsay-Hunt* und bei *Pollak* Erwähnungen. Darauf komme ich später noch zurück.

Eine interessante Eigenart meines klinischen Bildes ist das vom Patienten dargebotene *psychische Bild*. Patient hat sich noch vor dem Auftreten der neurologischen Erscheinungen psychisch auffallend verändert. Der bis dahin strebsame junge Mann wird trotz seines Lehrerdiploms gewöhnlicher körperlicher Arbeiter, Taglöhner, Ziegenhirt, Briefträger, und bei diesen Beschäftigungen bleibt er bis zu seinem Tode; nach

seinen Angaben hat er *nicht einmal den Wunsch, eine andere Tätigkeit auszuüben*. Sein Schamgefühl hat nachgelassen, zeitweise ist er gereizt und es war eben ein Wutanfall der unmittelbare Anlaß zur Verlegung in die hiesige Klinik. Abgesehen von seinen Affektausbrüchen ist für sein Benehmen eine hochgradige *psychomotorische Hemmung* charakteristisch. Während des Sprechens bleibt er oft stecken (*Logoschisis*), seine Assoziation ist verlangsamt, seine Hemmung erinnert an *Stupor*. Er neigt zu *plötzlichen Wutausbrüchen*, die jedoch nur einige Minuten anhalten, danach versinkt er wieder in die frühere Hemmung. Sein Gedächtnis zeigt keine größeren Ausfälle, doch ist seine Kombinationsfähigkeit, die Bildung abstrakter Begriffe sehr mangelhaft, und sein Wissenskreis ist auch sehr eingeengt. Im psychischen Bilde herrscht die hochgradige psychomotorische Hemmung vor, weiterhin die Demenz und der Ausfall auf moralischem Gebiete. Wenn wir die elementaren akustischen Halluzinationen dazu nehmen, weist das ganze Krankheitsbild auffallend viel Beziehungen zu den schizophrenen Erkrankungen auf.

Diese Ähnlichkeit ist im einheitlichen klinischen Bilde der W.-P. (*Maas, Hall*) eine wohlbekannte Tatsache. So erinnert nach *Fränkel* bei der W.-P. „die häufigste Form der symptomatischen Psychose“ durchaus an *katatone Zustandsbilder*, teils voll ausgeprägt, teils in *forme fruste*“. Doch hebt *Forster Fränkel* gegenüber scharf hervor, daß es sich nicht um *Dementia praecox*-ähnliche Bilder, sondern um eine affektive Übererregbarkeit und um einen exogenen Reaktionstyp handelt. *Forster* kam zu dieser Behauptung auf Grund eines negativen Wilsonfalles und der kritischen Durchsicht der einschlägigen kasuistischen Literatur. Sein Verfahren, wobei er aus den Krankheitsbildern verschiedener Forscher andere Schlußfolgerungen zieht als die Forscher selbst, ist zwar von seinem Standpunkte aus verständlich, jedoch oft willkürlich. Seine Annahme, daß bei W.-P. in „einzelnen Fällen“ eine mehr oder weniger deutliche Demenz usw. zu finden sei, entspricht nicht den objektiven Tatsachen, denn es wird bei jedem Falle gerade in der neueren Literatur von sehr ausgeprägten psychischen Symptomen, fortschreitender Demenz (*Meyjes, Bielschowsky-Hallervorden*) berichtet. Darin stimme ich aber in vollem Maße *Forster* bei, „daß die psychischen Defektsymptome auf die Rindenerkrankung zurückzuführen sind“. *Fränkel* hat andererseits darin Unrecht, daß der Grund der psychischen Ausfälle nicht in der Verbreitung des Prozesses auf die Rinde zu suchen sei. *Fränkel* erwähnt dazu die Fälle von *Economio* und von *Maas*, bei denen die Rinde angeblich intakt war. Demgegenüber möchte ich betonen, daß *Economio* seinen Fall hauptsächlich zum Studium der faserpathologischen Verhältnisse benutzt hat und so in seinen Beschreibungen die Nisslbilder der Rinde fehlen. Ohne diese sind aber feinere histologische Veränderungen der Rinde unmöglich auszuschließen. *Maas* sagt wiederum selbst, daß sein altes Formolmaterial zu feineren Untersuchungen nicht

geeignet ist und „*feinere Veränderungen*, deren Vorhandensein im Hinblick auf die hochgradige Verblödung wahrscheinlich sind, *sind natürlich nicht ausgeschlossen*“.

Andererseits möchte ich *Forster* gegenüber betonen, daß man daraus, daß in älteren Fällen psychische Symptome häufiger beobachtet wurden als Rindenveränderungen, nicht auf eine Unzulänglichkeit der klinischen Beobachtungen schließen könne, sondern vielmehr auf einen Mangel der damaligen histologischen Untersuchungen. Die Richtigkeit meiner Auffassung geht daraus hervor, daß es heute schon kaum einen Fall gibt, bei dem geringere oder stärkere Rindenaffektionen nicht vorzufinden wären, während das klinische Bild — *wenigstens auf den ersten Blick* — keine auffallenden symptomatologischen Verschiebungen zeigt. Es ist also gerade die histologische Forschung derjenige Punkt, an welchem durch Vervollkommennung der Methodik eine Erweiterung des Horizontes erfolgte, während die Feststellung der Demenz bei einem guten Beobachter vor 50 Jahren im wesentlichen zum selben Endergebnis führen mußte als heute. Es ist zwar auf den ersten Blick sehr verlockend, anzunehmen, daß die motorischen Hemmungen des extrapyramidalen Apparates den älteren Autoren nicht bekannt war und dabei an psychische Ursachen gedacht haben, doch steht dem gegenüber, daß seitdem sich die Kenntnisse betreffs der Anatomie des Extrapiramidiums wesentlich vermehrt haben, die psychischen Veränderungen in der klinischen Symptomatologie auch weiterhin nicht vermißt werden. Die psychischen Symptome zeigen sogar in jenen neueren Fällen im wesentlichen keine Änderung, in denen die Veränderungen der Basalganglien gegenüber derjenigen der Rinde völlig zurücktreten. Als Beispiel dafür seien die Fälle von *Bielschowsky-Hallervorden* (1. und 2. Fall), *Anton*, *Braunmühl* und *Ostertag* erwähnt. Meine diesbezügliche Auffassung möchte ich so zusammenfassen, daß die anatomischen Veränderungen aller Wahrscheinlichkeit nach bei dem mit schwereren psychischen Störungen einhergehenden Krankheitsprozessen früher ebenso bestanden wie heute, nur ist damals dem Extrapiramidium bzw. seinen speziellen Problemen so viel Aufmerksamkeit gewidmet worden, daß dadurch eine ausführliche und systematische Untersuchung der Rinde nicht ausgeführt wurde.

Es könnte zwar eingewendet werden, daß eine derartig grobe Erweichung, wie es in den *Bielschowsky-Hallervordenschen* usw. Fällen der Fall war, nicht übersehen werden kann. Diesem Einwand können wir jedoch damit begegnen, daß es zahlreiche Fälle gibt, bei denen die anatomische Veränderung nur mikroskopisch feststellbar war. Und diese histologische Veränderung hat sich doch als so schwer erwiesen, daß die psychischen Erscheinungen des Krankheitsbildes damit in Zusammenhang gebracht werden konnten. So war der Patient *Rauh-Uchimuras* eigensinnig, reizbar, lügnerisch, „sehr erhebliche Verschlechterung der psychischen Funktionen“: in der Rinde fanden

sich schwere Nervenzellveränderungen und chronische Piaverdickungen. Beim Fall *Meyjes* zeigte sich Kritiklosigkeit, Reizbarkeit, fortschreitende Demenz, in der Großhirnrinde waren reichlich Nervenzelldegenerationen, im Mark Gliahaufen. Im Fall 1 von *Rotter* fand *Kehrer* eine sehr ausgeprägte psychische Veränderung, die histologische Untersuchung ergab eine diffuse Degeneration der Nervenzellen der Rinde und eine Wucherung der Glia. Im *Gerstmann-Schilder-Pollakschen* Falle war fortschreitende Demenz, in der Rinde in den 2. und 3. und auch in den tieferen Schichten kleine Lichtungen, stellenweise ebensolche „spongiöse Entartung“, wie im Putamen, im Mark Gliavermehrung. *Stöcker* erklärt die bei seinem Falle gefundene Demenz mit diffusen Veränderungen der Rinde. Beim Falle *Detmer* von *Jakob* war fortschreitende Demenz und Stumpfheit, anatomisch in den fronto-zentro-parietalen Regionen symmetrische, sich auf die Rinde verbreitende marklose Gebiete und hochgradige nervenzellfreie Herde.

Endlich können wir auch unseren Fall zu jenen zählen, bei welchen die ziemlich schweren Veränderungen der Rinde mit dem geschilderten klinischen Bilde in Zusammenhang gebracht werden können. Das Wesen dieser Veränderungen ist eine diffuse, chronische Parenchymdegeneration mit Nervenzellschatten und herdförmigen Nervenzellausfällen; die Glia ist inaktiv, an Fettbildern ist der Abbau sehr gering. Die nervenzellfreien Herde sitzen hauptsächlich in der Pyramidenenschicht (Abb. 2), was in Anbetracht der speziellen Pathoklise dieser Schicht nicht verwunderlich ist. Da sich jedoch auch in anderen Schichten der Rinde Herde vorfinden, kann keineswegs daran gedacht werden, daß es sich etwa um eine zufällige Kombination von *Wilson* mit irgendwelchem anderen Krankheitsbildc handelt. Auf Grund des klinischen Bildes käme vor allen Dingen eine *Dementia praecox* in Frage, wofür ich also *wenigstens auf Grund der histologischen Untersuchung meines Falles keine Stütze finden konnte*.

Zusammenfassend stimme ich *Forster* darin völlig bei, wenn er sagt, daß wir psychische Symptome „affektive so gut wie psychomotorische nur bei solchen Linsenkernkrankungen finden, bei denen eine diffuse Hirnrindenschädigung besteht“, nur kann ich nicht annehmen, daß diese Symptome bei W.-P. selten seien, denn dies wird durch eine ganze Reihe von anatomische Veränderungen aufweisenden Fällen (darunter auch meine) widerlegt.

Freilich wäre hier sehr interessant, zu entscheiden, *warum gerade das psychische Bild der W.-P. so viele Beziehungen zur Dementia praecox darbietet?* Hierzu können wir folgendes sagen: Beim *Wilson* besteht ein Rigor extrapyramidalen Ursprungs, der äußerlich gewisse Ähnlichkeiten mit der psychomotorischen Akinese von Präcoxkranken zeigen kann. Doch ist bei W.-P. auch eine fortschreitende Demenz, deren histologische Grundlage, wie gesagt, mit derjenigen der Präcox übereinstimmt: beide

beruhen auf Veränderungen der Großhirnrinde. Wenn wir berücksichtigen, daß bei der Schizophrenie die Basalganglien intakt sind (*Fünfgeld, Josephy, Hechst*), so können wir den anatomischen Berührungspunkt der klinisch-symptomatologischen Ähnlichkeit beider Erkrankungen nur im Großhirn suchen. *Auf dieser Grundlage müssen wir die Hemmung — wenigstens in einem Teil der Wilsonerkrankungen — nicht nur als extrapyramidal bedingt, sondern als ausgesprochene psychomotorische Erscheinung auffassen.* Dazu liefert gerade die Klinik unseres Falles einen überzeugenden Beitrag. Bei diesem Falle ging nämlich der psychische Rückgang, die Charakterveränderung, das Nachlassen des Schamgefühls lange der Ausbildung der neurologischen Erscheinungen voran und so ist es nicht denkbar, daß die Hemmung des Kranken im Sinne der Auffassung *Forsters* nur eine sekundäre Erscheinung des motorischen Ausfalles der Linsenkernfunktion darstellte. Ich möchte noch besonders hervorheben die bei *Gerstmann-Schilder-Pollak* und bei mir gefundenen herdförmigen Nervenzellausfälle in der Rinde, die nicht nur auf die Schichten 3 und 5 lokalisiert waren, wie bei der Präcox. Ihr Vorhandensein halte ich deswegen für wichtig, weil sie vielleicht in der weiteren Forschung der klinisch-anatomischen Berührungspunkte beider Erkrankungen als gewisse Hinweise dienen können.

In meinen bisherigen Ausführungen habe ich die W.-P. als eine einheitliche klinische Krankheitsgruppe behandelt. Es fragt sich jedoch, ob man in den einzelnen Fällen das klinische Bild nicht ebenso einer Analyse unterziehen kann, wie wir es bei dem histologischen Bilde getan haben? Mit anderen Worten, *gibt es für den Wilson und für die Pseudosklerose so charakteristische klinische Symptome, deren Auswirkung sich sogar in den gemischten Krankheitsbildern bemerkbar macht?*

Die Lösung der Frage ist anscheinend sehr leicht: es sind auf der einen Seite die klassischen „reinen“ Fälle *Wilsons*, auf der anderen diejenigen von *Westphal-Strümpell, Hößlin-Alzheimer*. Demgegenüber erhebt sich jedoch der begründete Einwand, daß, nachdem die anatomische Vereinigung beider Krankheiten nur in neuerer Zeit durchgeführt wurde, diese älteren Fälle man heute nicht als „reine“ Fälle ansehen könne. Dieser Einwand wird dadurch erhärtet, daß auch im *Hößlin-Alzheimerschen* Falle an 2 Stellen des Nervensystems eine fettkörnchenzellige Degeneration beschrieben ist: in der äußeren Kapsel und im Nucleus dent.; wir müssen also sogar bei diesem klassischen Pseudosklerosefalle das Vorhandensein der Einschmelzungs-, d. h. der Wilsonkomponente anerkennen, so daß wir die exakte Entscheidung der Frage nur von solchen neueren, genau durchuntersuchten Fällen erwarten können, bei denen die eine oder die andere Komponente *völlig fehlt*, die also anatomisch entweder als reine Wilson- oder als reine Pseudosklerosefälle anzusehen sind. Da jedoch in der Literatur nicht mehr als 3 derartige Fälle aufzufinden waren, von denen einer

ein Wilson- und 2 Pseudosklerosefälle sind (ersterer *Bielschowskys* Fall von 1922, die beiden letzteren je ein Fall *Westphals* und *Meyjes'*), halten wir das Material zu gering dazu, daß wir aus ihm auf feinere symptomatologische Unterschiede schließen könnten.

Unter solchen Umständen müssen wir uns mit der indirekten und vorläufigen Lösung des Problems begnügen. Dieser indirekte Weg ist folgender: da wir in der neueren Literatur vereinzelte Andeutungen für solche Symptome antreffen, von denen einige *mehr* für Wilson, andere *mehr* für Pseudosklerose charakteristisch sind, versuchen wir eine kritische Zusammenstellung dieser Symptome durchzuführen und auf diese Weise die Differentialmerkmale zu gruppieren. Die Richtigkeit unserer Auffassung werden wir dann an Hand der anatomisch untersuchten neueren Literaturfälle zu prüfen haben.

In der Literatur finden wir am ehesten bei *Hall* Hinweise auf das uns interessierende Problem. *Hall* bespricht in bekannter Weise 68 Literaturfälle, und auf Grund dieser stellt er fest, daß der Tremor bei der Pseudosklerose, die Hypertonie beim Wilson die größere Rolle spielt; weiterhin, die psychischen Störungen sind bei der Pseudosklerose häufiger, bei welcher auch der *Kayser-Fleischersche* Ring öfter beobachtet wurde. Von den übrigen Untersuchern führt *Meyjes* neben den annähernd gemeinsamen Momenten beider Erkrankungen solche Differentialmerkmale an, die offenbar auf den von *Hall* erwähnten beruhen. Im großen und ganzen ist bei den übrigen Forschern (*Schob*, *Braunmühl* u. a.) dasselbe festzustellen, doch könnte man aus ihren vereinzelten Angaben noch die Dysarthrie und Dysphagie, als mehr für den Wilson, und die epileptiformen Anfälle als mehr für die Pseudosklerose charakteristische Zeichen anführen. Demnach können wir also sagen, daß in der Literatur 4 Symptome erwähnt werden als mehr für den Wilson, und 4, die mehr für die Pseudosklerose charakteristisch sind. Diese sind: beim Wilson die Starre, die Hypertonie, die Dysarthrie und die Dysphagie; *bei der Pseudosklerose*: die psychische Veränderung, der Cornealring, der Tremor, die Anfälle.

Wenn wir nun die differentialdiagnostische Richtigkeit dieser Symptome in den oben erwähnten 3 anatomisch reinen Fällen zu prüfen versuchen, so finden wir folgendes: im *Westphalschen* Falle, der eine anatomisch reine Pseudosklerose ist, sind die für diese Erkrankung als charakteristisch angeführten 4 Symptome alle vorhanden, von den dem Wilson entsprechenden fehlen dagegen 3 völlig und eine ist nur andeutet. Diese letztere ist die Sprachstörung, von der *Westphal* angibt: „Die Sprache ist abgehackt, etwas skandierend und langsam mit leichtem nasalen Beiklang.“ Diese ist also — wie aus der Schilderung hervorgeht — so geringfügig, daß man sie gar nicht als Dysarthrie bezeichnen kann. Dieser Fall — da die anatomische und die klinische Symptomatologie

völlig übereinstimmen — bestätigt also in vollem Maße die oben erwähnte symptomatologische Zusammenstellung.

Dies ist in dem 2. reinen Pseudosklerosefalle (*Meyjes*) jedoch nicht der Fall, da wir hier auch Dysphagie und geringere Sprachstörung antreffen. Im *Bielschowskyschen* reinen Wilsonfalle fanden wir ungefähr dasselbe, welcher außer Starre, Hypertonie und Dysarthrie noch den für Pseudosklerose charakteristischen Tremor aufgewiesen hat. In dem seit Jahrzehnten bestehenden „Schwachsinn“ spielen nach *Bielschowsky* konstitutionelle Faktoren eine Rolle, deswegen habe ich dieses Symptom bei der Zusammenstellung der Differentialmerkmale außer acht gelassen.

Wir sehen also, daß bei einem von den 3 „reinen“, also nicht gemischten Fällen auch das klinische Bild ein völlig „reines“ war, und in den beiden anderen nur geringe Abweichungen von der von mir zusammengestellten und als Differentialmerkmale supponierten Symptomengruppe sich vorhanden. Aus diesen 3 Fällen geht hervor, daß wir bei der Zusammenstellung der Differentialsymptome eine richtige Spur verfolgen, was soviel bedeutet, daß man *in den einzelnen Fällen innerhalb des einheitlichen Krankheitsbildes ebenfalls für die eine oder die andere Krankheit charakteristische Symptome auffinden kann*. Doch ist aus den Abweichungen zu folgern, daß die zusammengestellten Differentialgruppen nur einen Versuch darstellen und nicht als endgültige Lösung der aufgeworfenen Frage anzusehen sind.

Als eine interessante Tatsache möchten wir verzeichnen, daß wir die in den „reinen“ Krankheitsbildern angetroffenen Übereinstimmungen und Abweichungen auch für die anatomisch „gemischten“ Krankheitsbilder feststellen konnten.

Und zwar fanden wir von 16 Literaturfällen 5mal völlige, 4mal fast völlige Übereinstimmung zwischen den anatomischen und klinischen Abweichungsmerkmalen. Zur ersten Gruppe können wir auch unseren Fall zählen.

Als Ergebnis unserer Erwägungen können wir feststellen, daß die auf dem erwähnten indirekten Wege gewonnenen klinischen Differentialzeichen in dem größeren Teil der Fälle zweifellos zutreffen, sie stimmen bei einem Teil der Fälle — und zwar sowohl bei dem anatomisch reinen, wie auch bei den gemischten — sogar mit den charakteristischen anatomischen Symptomen bzw. mit dem Intensitätsgrad derselben völlig überein.

Bisher hatte ich vor Augen, innerhalb der klinischen Krankheitseinheit der W.-P. für die einzelnen aufbauenden Elemente, also teils für den Wilson, teils für die Pseudosklerose charakteristische Symptome zusammenzustellen. Im Interesse dieses Gesichtspunktes habe ich alle jene Symptome, die nur in einzelnen Fällen festzustellen waren, vernachlässigt, denn nur auf diese Weise konnte ich auch von den charakteristischen Symptomen jene absondern, die als *Differentialzeichen* charakteristisch waren. In meinen weiteren Ausführungen möchte ich

gerade diesen vernachlässigten klinischen Symptomen Aufmerksamkeit widmen und damit im Zusammenhang jene Frage klären, ob im klinischen Bilde die im anatomischen Bilde in jüngster Zeit beobachtete Verschiebung zum Ausdruck kommt.

Ich möchte betonen, daß die anatomische Verschiebung streng genommen nur die Wilson-, d. h. die Erweichungskomponente betrifft. Dies geht schon daraus hervor, daß die Verschiebung sich nicht auf das Wesen, sondern nur auf eine Änderung der anatomischen *Lokalisation* bezieht; um eine solche kann es sich jedoch bei der Pseudosklerose schon deswegen nicht handeln, weil das Vorhandensein der atypischen Glia schon von *Hößlin-Alzheimer* im ganzen Zentralnervensystem gefunden wurde. Die Pseudosklerosekomponente ist also eigentlich seit *Hößlin-Alzheimer* aus lokalisatorischen *Gesichtspunkten* als völlig unverändert zu betrachten. Dies ist aus dem Grunde wichtig, weil wir auf diese Weise beim Studium der ungewöhnlichen klinischen Symptome (was nur mit Berücksichtigung des ganzen, d. h. einheitlichen klinischen Bilde der W.-P. erfolgen kann) die Pseudosklerosekomponente ohne gröbere Fehlerquellen vernachlässigen können.

Im Laufe unserer Untersuchungen berücksichtigen wir, wie das übrigens aus der Problemstellung naturgemäß hervorgeht, nur die Fälle mit Sektionsbefund. Den Leitfaden gibt uns ebenfalls die anatomische Untersuchung, und dementsprechend behandeln wir die Literaturfälle in 2 größere Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob die anatomische Verschiebung von den zentralen Ganglien zum Großhirn oder zum Kleinhirn erfolgte.

Zur 1. Gruppe gehören 10 Fälle, deren ältester von *Anton* (1908), jüngster von *Bielschowsky-Hallervorden* (1931) publiziert worden sind. Ein Teil der Fälle ist nicht einmal als Wilson bzw. W.-P. mitgeteilt, und erst die späteren Untersucher haben ihre Zugehörigkeit festgestellt. Ein derartiger ist der *Antonsche* Fall, der noch vor den *Wilsonschen* Publikationen mitgeteilt wurde. Solche Fälle stellen weiterhin die von *Ostertag* und *Jakob* dar, welche von *Braunmühl* und *Bielschowsky* gegenüber *Hallervorden* mit Recht zur W.-P. gezählt werden.

Bei der Durchsicht der 10 klinischen Fälle fällt zunächst die Häufigkeit des *Babinskischen* Zeichens auf. Dieses Zeichen wurde von *Schob*, *Braunmühl*, *Ostertag*, *Bielschowsky-Hallervorden* beobachtet. Außerdem erwähnt *Schütte* doppelseitigen Fußklonus, *Bielschowsky-Hallervorden* Patellarklonus (2. Fall). Diese auf eine Läsion der Pyramidenbahn hinweisenden Symptome erklären sich im Rahmen des extrapyramidalen Krankheitsbildes dadurch, daß in diesen Fällen sich die symmetrische Erweichung in den Frontallappen befindet und sich mehr oder weniger auch auf die zentralen Gyri verbreitet, wodurch eine sekundäre Degeneration der Pyramidenbahnen zustande kommt. Diese Auffassung wird dadurch erhärtet, daß die Seitenpyramiden im Rückenmark (bzw. die Pyramidengebiete der Pons oder der Oblongata) in sämtlichen erwähnten Fällen eine sekundäre Degeneration oder zum mindesten einen Faserausfall aufwiesen (*Schütte*). Das Vorkommen von Pyramidenzeichen wird auch in der älteren Literatur erwähnt (*Wilson*, *Economo* usw.). In der neueren Literatur erwähnten *Pines* und *Rauh-Uchimura* positiven *Babinskischen* bzw. *Oppenheimischen* Reflex. Beide Forscher fanden in einem Teil der Capsula interna degenerierte Gebiete. *Rauh-Uchimura* hebt hervor, daß die fettige Degeneration der inneren Kapsel nur einen Teil des im Striatum lokalisierten primären Hauptherd darstellt. Diese Fälle weichen also wesentlich von den

oben erwähnten Fällen mit frontaler Erweichung ab, in denen die Pyramiden-degeneration zweifellos corticalen Ursprungs ist.

Eine weitere symptomatologische Eigenart ist die Störung der Augenbewegungen. So beschreiben *Bielschowsky-Hallervorden* in ihrem 2. Falle Blickkrämpfe, *Anton Deviation conjuguée*, *Schob* „grobes Wackeln“ der Augen. Die Beobachtung *Antons* ist mit der Erweichung des linken oberen frontalen Gyrus derartig in Zusammenhang zu bringen, daß der Erweichungsherd auf das linksseitige corticale Blickzentrum einen Reiz ausgeübt hat. Beim 2. Falle *Bielschowskys* ist der Blickkrampf folgend beschrieben: „Kopf und Augen wurden zeitweilig krampfartig nach rechts gedreht, ohne daß dabei das Bewußtsein verloren ging.“ Das Erscheinen des Blickkrampfes ist in der Wilsonliteratur ein Novum, und ihr Vorhandensein ist vielleicht damit in Zusammenhang zu bringen, daß bei diesem Falle sich das corticale Blickzentrum (der Fußteil des Gyrus frontalis II) innerhalb der Erweichungszone befand.

Eine weitere symptomatologische Eigenart der Fälle ist eine Unsicherheit beim Gange. *Bielschowsky-Hallervorden* schildern diese in ihrem 2. Falle folgend: beim Gang „deutliche Neigung nach vorn zu fallen“. Die Gleichgewichtsstörungen „haben zu häufigem Schwanken und Umkippen geführt“. Bei *Anton* fand sich „breitspuriger unbeholfener Gang“. Die langsame und ungeschickte Ausführung der Bewegungen gehört zum klassischen Bilde des Wilson, doch bedeutet der obige Grad der Störungen einen Plus, der, wie darauf auch *Bielschowsky* an Hand der Erweichungsherde des Frontallappens hinweist, mit der Läsion der frontopontinen Bahnen zu erklären ist. Freilich konnte außerdem bei *Bielschowsky* die Läsion des Nucleus dent., bei *Anton* diejenige des Kleinhirnmarkes die Gleichgewichtsstörungen verstärken.

*Schob* und *Bielschowsky-Hallervorden* (1. Fall) erwähnen eine auffallende braune Pigmentierung der Haut. Es ist interessant, daß *Bielschowsky* sowohl in der Pia, wie auch längs der intracerebralen Gefäße sehr viel Chromatophoren und in einem Teil der Alzheimerschen Zellen ein melaninartiges Pigment vorfand. Die Pigmentanhäufung faßt *Bielschowsky* als ein zum W.-P.-Komplex gehöriges Krankheitszeichen auf und stellt es mit der Bedeutung des Cornealrings im Parallele. Für die *Bielschowskysche* Auffassung spricht bis zu einem gewissen Grade, daß die braune Verfärbung auch in den älteren Wilsonkrankheitsbildern Erwähnung fand (*Holloway, Bostroem, Soederbergh, Hall*). Da jedoch das Pigment nur in einem verschwindend kleinen Teil der Fälle angetroffen wurde, ist die Pigmentierung in differential-diagnostischer Hinsicht nicht zu verwerten.

Die apoplektiformen und epileptiformen Anfälle sind bei der Wilsonerkrankung nicht unbekannt. Früher wurde über solche mehr in den Anfangsstadien der Krankheit berichtet, die im Anschluß daran sich entwickelnden Hemiparesen sind nur vorübergehenden Charakters (*Maas, Higier*). Die Anfälle kamen von den besprochenen 10 Fällen 8mal vor, sind also auffallend häufig. Ihre Erscheinungsform zeigt von den älteren Fällen jene Abweichung, daß die Erkrankung nur bei einem Fall mit Anfällen begann (*Schütte*), während bei den übrigen die Anfälle nur im Verlaufe oder gar am Ende der Krankheit aufgetreten sind. *Jakob* und *Schob* beschreiben je einen apoplektiformen Insult, die übrigen Autoren erwähnen in 5 Fällen epileptiforme Anfälle. Der Patient *Jakobs* bekam 2 Monate vor dem Tode den einzigen apoplektiformen Insult. Bei *Schob* trat der mit längerem Bewußtseinsverlust einhergehende Anfall im 5. Jahre der Krankheit auf, doch kamen schon früher Schwindelanfälle vor. Von den Fällen mit epileptiformen Anfällen wird im *Bielschowsky-Hallervordenschen* 1. Fall nur ein einziger Anfall erwähnt, während bei den übrigen Autoren von einer größeren Zahl der Anfälle berichtet wird. So litt *Hadfields* Patient mehrmals an von 2 Minuten bis 1½ Stunden andauernden Anfällen, und die unmittelbare Todesursache war ein mehrstündiger Stat. epilepticus mit etwa 50 Anfällen. Bei *Anton* wiederholten sich die Anfälle

ebenfalls mehrmals, bis sie zu tiefem Bewußtseinsverlust und endlich zum Tode führten. Im 2. Falle von *Bielschowsky-Hallervorden* bildeten die epileptiformen Anfälle einen dominierenden Zug des Krankheitsbildes, die seit dem Beginn der Erkrankung vorhanden waren, „mit oder ohne Bewußtseinsverlust“ einhergingen, gehäuft auftraten (an einem Tag 35) und in eigenartiger Weise immer mit Temperaturerhöhungen vergesellschaftet waren. In ganz eigenartiger Weise zeigten sich die Anfälle bei *Anton* und bei *Ostertag*. Bei dem ersten hatten die Anfälle infolge der begleitenden Deviation conjuguée einen corticalen Charakter, während bei *Ostertag* der eigenartige tonische Charakter der Anfälle auf diffuse Sklerose hingewiesen hat. Die im Anschluß an die epileptiformen Anfälle auftretenden Hemiparesen bildeten sich auffallend rasch zurück (*Schütte, Jakob*), die epileptiformen Anfälle übten auf den weiteren Verlauf der Krankheit entweder keinen wesentlichen Einfluß aus (*Hadfield, Ostertag*) oder aber zogen sie eine mehr oder weniger ausgeprägte Verschlechterung der Krankheitsscheinungen nach sich (*Schob, Bielschowsky-Hallervorden 1. und 2. Fall*). Dies war besonders im 2. *Bielschowsky-Hallervordenschen* Falle sehr deutlich, in dem die Verfasser auch erwähnen, daß „die schlagartige Progression der somatischen und psychischen Symptome“ . . . , fällt aber „aus dem gewöhnlichen Rahmen des Krankheitsbildes heraus.“

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die *epileptiformen und apoplektiformen Anfälle in den Großhirnerweichung aufweisenden W.-P.-Fällen auffallend häufig vorkommen*, gelegentlich sogar im Vordergrunde des klinischen Bildes stehen. Es sei besonders betont, daß sie in einzelnen Fällen (*Anton, Ostertag*) auf Grund ihres speziellen Charakters direkt auf eine Läsion der Großhirnrinde bzw. des Großhirnmarkes hinweisen.

Was die psychische Symptomatologie der 10 Fälle angeht, so würde man infolge der schweren Rindenveränderungen des Großhirns (die besonders in den Frontalregionen vorhanden waren) schwere psychische Veränderungen erwarten, doch finden wir diese nur in 5 Fällen erwähnt, während sie in den 5 anderen entweder völlig fehlten oder nur angedeutet sind. So schreibt *Barnes-Hurst*: „Her mental condition was clear, but of a childish type.“ Bei *Schob* sprach der „interessierte“ Ausdruck der Augen gegen einen größeren Intelligenzdefekt. *Antons* Patient war, abgesehen von einer Charakterveränderung und zynischer Sprache, psychisch intakt. *Hadfield* erwähnt zwar außer einer geringgradigen Schwäche des Gedächtnisses, daß sein Patient gelegentlich „slightly imbecilic“ war, doch erklärt er dies ebenfalls mit der Dysarthrie. Bei *Braunmühl* fand sich eine langsame Abnahme der psychischen Fähigkeiten, also keine ausgesprochene Demenz, was besonders deswegen auffallend ist, weil man auf Grund der ausgedehnten Erweichungen in den fronto-parietalen Gebieten und in den Temporalwindungen die schwersten psychischen Defekte erwarten würde. Die Tatsache, nach welcher in den übrigen 5 Fällen schwere Verblödung, in einem sogar auf eine Spätkatatonie hinweisende Symptome (*Jakob*) vorkommen, ändert nichts Wesentliches an unseren bisherigen Feststellungen. Die psychischen Symptome sind nämlich bei der W.-P. auch im allgemeinen häufig genug, so daß ihr Vorkommen in 50% kein auffallender Befund ist.

Meine Durchsicht zusammenfassend können wir also unsere Fragestellung: *kommt die Verschiebung der Wilsonkomponente in der Richtung des Großhirns im klinischen Bilde zum Ausdruck?*, folgend beantworten: Eigentlich fand ich nur ein Symptom, welches in der bisherigen Symptomatologie der W.-P. nicht erwähnt wurde und dieses ist der Blickkrampf des Falles 2 von *Bielschowsky-Hallervorden*. Seine Bedeutung wird auch dadurch wesentlich vermindert, daß er nur in einem Falle angetroffen wurde und seine anatomische Lokalisation noch unentschieden ist. Von den

übrigen Symptomen möchte ich die Pyramidenzeichen und die epilepto-apoplektiformen Anfälle hervorheben. Beide sind zwar auch in der älteren Literatur der W.-P. nicht unbekannt, doch werden sie neuerdings auffallend häufiger erwähnt. Bei den Pyramidenerscheinungen ist es erwähnenswert, daß sie nicht durch die Erweichung der inneren Kapsel, sondern durch eine symmetrische Erweichung der zentralen, corticalen Region verursacht wird. Die Anfälle stehen mitunter ganz im Vordergrunde des klinischen Bildes, andermal verraten sie sich infolge ihres speziellen Charakters als durch die Großhirnrinde bzw. -mark verursacht. Endlich deutet die in einigen Fällen anzutreffende Unsicherheit des Ganges auf eine Läsion der frontopontinen Bahn hin. Demnach sind also von den klinischen Symptomen die Anfälle, die Pyramidenzeichen, weiterhin gewisse Blick- und Gangstörungen auf Grund ihrer Häufigkeit *in gewissem Grade als charakteristisch für die mit verändertem anatomischen Bilde gefundenen neueren Fälle anzusehen*. Die angeführten Symptome können wir zwar einzeln nicht für eine Differentialdiagnose geeignet erachten, doch läßt ihr sehr deutliches und besonders *gemeinsames* Auftreten bei einem gegebenen W.-P.-Fall mit einiger Wahrscheinlichkeit für die atypische Lokalisation der Wilsonkomponente, d. h. auf eine Verschiebung in der Richtung des Großhirns, schließen.

Was die *Kleinhirnveränderungen* aufweisenden W.-P.-Fälle betrifft, so darf ich vorausschicken, daß in der W.-P.-Literatur zwar den Wendepunkt bekanntlich die Untersuchungen *Spielmeyers* darstellen, doch können wir uns auf diese vom Standpunkt unseres Problems deswegen nicht stützen, weil *Spielmeyer* die klinischen Daten in seiner Arbeit vernachlässigte. Weiterhin muß ich ganz außer acht lassen den Fall Detmer von *Jakob*, bei welchem trotz den sehr ausgeprägten anatomischen Veränderungen (schwere Nervenzelldegeneration im Nucleus dentatus, marklose Herde im Mark um das Dentatum herum usw.), im klinischen Bilde keine Spur von Kleinhirnerscheinungen zu finden war. Dasselbe gilt für den Fall *Rotters*.

Die klinischen Daten der so zurückbleibenden 8 Fälle, zu welchen ich auch meinen Fall rechne, überblickend, war in 3 Fällen *Nystagmus* vorhanden. Bei meinem Falle langsamer vertikaler Nystagmus beim Blick nach oben, bei *Pines* Einstellungsnystagmus, bei *Schob* „zeigten die Augen grobes Wackeln“. Der Nystagmus fehlt in der ursprünglichen Symptomatologie des *Wilson*, doch ist er bei einigen älteren Fällen beobachtet worden. Andererseits ist in der Literatur noch nicht entschieden, ob man ihn als *direktes Kleinhirnsymptom* auffassen kann. So können wir auch diesem Symptom keine wesentliche Bedeutung beimessen.

Anders verhält es sich mit der *Hypotonie*, die in 2 Fällen gefunden wurde und deren Bedeutung eine zweifache ist: sie steht mit einem der Hauptsymptome der W.-P., der Hypertonie, diametral in Gegensatz, weiterhin ist sie eine der wichtigsten Lokalisationssymptome der Kleinhirnläsionen. Von den beiden Fällen ist der eine der *Ramsay-Huntsche*, bei dem „une légère Hypotonie“, der andere der *Meyjesche* ebenfalls mit leichter Hypotonie.

Noch größere Bedeutung ist zuzusprechen jener *Unsicherheit des Ganges*, die in 3 Fällen erwähnt wird (*Anton*, *Meyjes*, eigener Fall), und welche über die allgemeine

körperliche Un geschicktheit der W.-P.-Kranken hinausgeht. Bei *Anton* war der Gang „breitspurig, trippelnd, bei Körperwendungen . . . Unsicherheit“, bei mir kommt außerdem noch Abweichung nach rechts und links mit geschlossenen Augen, bei Umdrehung Taumeln vor und Patient macht mit dem Rumpf große Seitenexkursionen. Der anfangs unsichere Gang beim Fall *Meyjes'* wird später „schlotternd mit Einknickern der Knie“. Die Ataxie ist also in 3 Fällen cerebellar und war besonders in meinem ausgeprägt, dafür spricht auch, daß mein Patient die einzelnen Bewegungen richtig ausgeführt hat, nur war die Synergie der Bewegungen nicht mehr vorhanden. Anatomisch waren sowohl bei *Anton* wie auch bei mir im Kleinhirnmark symmetrische marklose Herde, die bei mir gleichzeitig fettkörnchenzellige Erweichungen darstellten. Bei *Meyjes* Gliaverdichtungen im Mark, die Zellen der N. dent. sind zahlenmäßig vermindert und degeneriert.

Ein weiteres wichtiges Kleinhirnsymptom, den *Schwindel*, finden wir bei *Schob* erwähnt. Seine Bedeutung wird jedoch dadurch herabgesetzt, daß er nur in der Anamnese erwähnt wird.

Endlich sei noch der *Tremor* erwähnt, der von den 8 Fällen 7mal angegeben wird. Zunächst ist die Frage zu klären, um was für einen Tremor es sich handelt, denn der Tremor ist ja kein abweichendes Symptom, sondern gehört direkt in das typische Bild der W.-P. hinein. Der Tremor ist nach *Wilson* rhythmisch, zeigt pro Sekunde 4—8 Ausschläge, wird durch Erregung und willkürliche Innervation gesteigert. *Pollak* begründet in seinem Falle den cerebellaren Ursprung des Tremors dadurch, daß dieser einen eigenartigen *Intentionscharakter* aufweist. Er hält es in seinem Falle (auf Grund der Untersuchungen von *Forster*) die starke Irradiation des Tremors und der Hypertonie ebenfalls für eine Kleinhirnläsion als charakteristisch. *Ramsay-Hunt* bringt seinen Intentionstremor ebenfalls mit dem Kleinhirn in Zusammenhang. Der Tremor enthält nach ihm 2 Elemente „tremblement intentionnel et le tremblement de repos“. Erstere ist cerebellospinal, letztere striospinal bedingt. Übrigens ist die Irradiation auch aus seiner Beschreibung herauszulesen.

Von den übrigen Forschern fand *Ostertag* einen sich bei *Intention* verstärkenden Tremor, zu dem später choreiforme und athetoidische, noch später Torsionsbewegungen hinzukamen. *Schob* erwähnt nur in der Anamnese den Tremor, *Meyjes* beobachtete besonders bei *intendierten* Bewegungen erscheinenden Tremor, und aus seiner Beschreibung ist auch die Irradiation des Tremors herauszulesen. *Anton* erwähnt choreatische Bewegungen, die besonders bei *intendierten* Bewegungen sich sehr erheblich verstärkten. Bei meinem Fall kam der Tremor ebenfalls bei *intendierten* Bewegungen zum Vorschein. In der Ruhe war er selten und geringgradig vorhanden. Beim Finger-Nasenversuch deutlicher Intentionstremor. Also von 7 Fällen ist der Tremor in 5 deutlich *intentionell* Charakters. Obwohl also der Tremor bei der W.-P. keine symptomatologische Sonderstellung bedeutet, läßt doch sein sehr ausgeprägter *Intentionscharakter*, evtl. irgendwelche mit ihm vergesellschaftete Erscheinungen (z. B. die Irradiation), auf eine Kleinhirnläsion schließen.

Bezüglich der Fälle, die mit einer Kleinhirnläsion einhergehen, sind folgende Schlußfolgerungen zu ziehen: Eine schwere anatomische Läsion kam bei 2 Fällen in dem klinischen Bilde überhaupt nicht zum Vorschein. In einem Teil der Fälle fanden wir vom gewöhnlichen Bilde abweichende Symptome, von denen wir hauptsächlich die Ataxie (3 Fälle), die Hypotonie (2 Fälle) und den Tremor von deutlichstem *Intensionscharakter* (evtl. mit Irradiation) hervorheben möchten (5 Fälle). Diese Symptome sind mit der Kleinhirnläsion in engen Zusammenhang zu bringen. Unter den erwähnten Fällen befinden sich auch solche, in deren Krankheitsbilde von den aufgezählten Symptomen gleichzeitig mehrere vor-

handen waren. So hätte z. B. im Fall von *Meyjes* das *gemeinsame* Auftreten von Ataxie, Hypotonie und Intentionstremor schon im Leben gewisse Schlüsse betreffs der zu erwartenden Kleinhirnläsion gestatten können. Wir sehen also: das bei den Fällen von Großhirnlokalisation Gesagte hat auch beim Kleinhirn seine Gültigkeit, nämlich, daß bei richtiger Abwägung der einzelnen Symptome für eine intravitale Differentialdiagnose die Möglichkeit gegeben ist.

Am Schluß unserer Betrachtungen angelangt können wir *zusammenfassend* sagen, daß die Verschiebung des anatomischen Bildes der W.-P. wenigstens in einem Teil der Fälle auch in der klinischen Symptomatologie zum Ausdruck kommt. Dies zeigt sich im wesentlichen darin, daß in den erwähnten Fällen solche Symptome zum Vorschein kamen, die bei der W.-P. bis jetzt entweder überhaupt nicht oder nur selten vorkamen. Diese sind in den Großhirnfällen die Anfälle, die Pyramidenzeichen, die Augenbewegungs- und Gangstörungen. In den Kleinhirnfällen die Ataxie, die Hypotonie und der Tremor von deutlich intentionellem Charakter. Keine der aufgezählten Symptome können wir als sicheres differentialdiagnostisches Zeichen betrachten, doch kann das sehr deutliche Auftreten der einzelnen Symptome oder besonders ihr gemeinsames Erscheinen auf eine bestimmte Lokalisation des Prozesses hinweisen.

### Literaturverzeichnis.

- Anton*: Münch. med. Wschr. **55**, Nr 46 (1908). — *Barnes-Hurst*: Brain **48**, 279 (1925); **49**, 36 (1926). — *Bielschowsky*: J. Neur. **27**, 272 (1922). — *Bielschowsky-Hallervorden*: J. Neur. **42**, 177 (1931). — *Braunmühl, v.*: Z. Neur. **130**, 1 (1930). — *Economio, v.*: Z. Neur. **48**, 173 (1918). — *Forster*: Mschr. Psychiatr. **54**, 215 (1923). — *Fränkel*: Z. Neur. **70**, 312 (1921). — *Gerstmann-Schilder*: Z. Neur. **58**, 30 (1920). — *Hadfield*: Brain **46**, 147 (1923). — *Hall, S. Mahaim*: Schweiz. Arch. Neur. **16**, 17 (1925). — *Hechst*: Z. Neur. **134**, 163 (1931). — *Höflein-Alzheimer*: Z. Neur. **8**, 183 (1912). — *Jakob*: Z. Neur. **66**, 178 (1921). — *Kleist*: Mschr. Psychiatr. **52**, 253 (1922). — *Környey*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **108**, 39 (1929). — *Maas*: Neur. Zbl. **37**, 16 (1918). — *Meyjes*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **115**, 27 (1930). — *Nayrac*: Revue neur. **2**, 151 (1924). — *Ostertag*: Arch. f. Psychiatr. **77**, 453 (1926). — *Pines*: Z. Neur. **118**, 307 (1929). — *Pollak*: Arb. neur. Inst. Wien. Z. Neur. **30**, 148 (1928). — Z. Neur. **77**, 37 (1922). — *Ramsay-Hunt*: Revue neur. **1**, 138 (1925). — *Rauh*: Z. Neur. **123**, 667 (1930). — *Rotter*: Z. Neur. **111**, 157 (1927). — *Schaffer*: Arch. f. Psychiatr. **86**, 16 (1928). — Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1926. — *Schob*: Arch. f. Psychiatr. **87**, 689 (1929). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **84**, 145 (1925). — *Schiüte*: Arch. f. Psychiatr. **51**, 334 (1913). — *Spielmeyer*: Z. Neur. **57**, 312 (1928). — *Stertz*: Der extrapyramidalen Symptomenkomplex. Berlin: S. Karger 1921. — *Stöcker*: Z. Neur. **25**, 217 (1914). — *Uchimura*: Z. Neur. **123**, 679 (1930). — *Wilson*: Handbuch der Neurologie von *Lewandowsky* Bd. 5, S. 591. 1914.