

(Aus der Hirnforschungsanstalt der königl. ungar. Franz-Josef-Universität
zu Szeged.)

Wilsonsche Krankheit und Kleinhirn.

Von

Prof. D. Miskolczy.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. März 1932.)

Die außergewöhnliche Mannigfaltigkeit im histologischen Bilde der *Wilsonschen* Krankheit bringt es mit sich, daß trotz der eifrigen Materialsammlung und trotz der erfolgreichen pathologischen Spezialforschungen seit *Wilsons* klassischer Beschreibung jeder weitere Fall immer wieder neue Daten zu unserem bisherigen Erfahrungsschatz über diese Krankheitsgruppe liefert. Hinter der einfachen Symptomentrias der 3 bekannten Krankheitszeichen (Lebercirrhose, Cornealring und extrapyramidale Bewegungsstörungen), welche heute schon die klinische Diagnose mit einer unfehlbaren Sicherheit ermöglichen, verbergen sich eine Reihe von ungelösten Fragen, die sich mit dem Fortschritte unserer Kenntnisse über diese nosologische Krankheitseinheit immer mehr verwickeln. Aus der Menge der Probleme möchten wir nur an die, seit *Spielmeyers* verdienten Feststellungen schon zur Entscheidung gebrachte Frage der Zugehörigkeit der *Wilsonschen* Krankheit zur Pseudosklerose erinnern. Ein anderes viel diskutiertes Problem bildeten die *Alzheimerschen* atypischen Gliaformen, die, obwohl sie im histologischen Gesamtbild nie fehlen dürfen, bezüglich ihrer Herkunft zu vielen Vermutungen so lange Anlaß gaben, bis sie auf Grund der spezifischen Glimethoden als degenerierende Formen der protoplasmatischen Glia erkannt wurden (*Környey*). Auch die Wechselbeziehungen der Rinden-Markkomponente (*v. Braunnühl*) bildeten bald den Gegenstand eingehender Forschungen. Die oft beobachtete bilaterale Symmetrie der Gehirnveränderungen drängte die Bedeutung des vasalen Faktors bei der Entstehung der bekannten Zerklüftungen in den Vordergrund (*Lehoczky*).

Bezüglich der Ätiologie herrscht auch eine ziemlich große Uneinigkeit der Meinungen. Hier möchten wir nur auf den *Kehrschen* Begriff der *Wilson-Pseudosklerosegruppe* mit der Einreihung von abdominalen, unvollständigen Formen in den vererbungspathologisch einheitlichen Formenkreis verweisen, zu dem die Annahme der enterotoxischen Genese

einen gewissen Gegensatz bilden könnte. Auch der Verlauf und Symptomenreichtum des neuro-psychiatrischen Befundes kann noch viele neue Einzelheiten enthalten und manche Beziehungen zur anatomischen Ausbreitung des Prozesses aufweisen, wie es neulich auch von *Lehoczky* klargelegt wurde.

Wir begnügen uns mit diesem kurzen Hinweis, um zu beleuchten, daß bei dieser Lage der Dinge die histologische Aufarbeitung jedes einzelnen Falles zur Klärung der vielfach verwickelten Probleme beizutragen vermag.

Auch der Fall, der den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen bildete, zeigt viele individuelle Eigentümlichkeiten, welche einerseits zur Frage der Pathologie der „hepato-cerebralen Degeneration“ eine gewisse Stellungnahme erlauben und andererseits bescheidene Beiträge zu unseren pathologisch-anatomischen Kenntnissen über das Kleinhirn ergeben.

Aus der Krankengeschichte des Falles Berta ♂ sei folgendes hervorgehoben:

Aufnahme in die neurologisch-psychiatrische Klinik der Universität Szeged am 3. 11. 26. 19 Jahre alter Landarbeiter. Tod: 3. 12. 30.

Solche genaue Familienforschungen, wie sie von *Kehrer* in musterhafter Weise durchgeführt wurden, liegen leider nicht vor. Nach den Angaben des Vaters sind ähnliche oder anderweitige Nervenkrankheiten in der Familie nicht bekannt. 6 Geschwister des Patienten starben jung an unbekannten Krankheiten. 2 Geschwister leben und sind anscheinend gesund.

Sowohl die körperliche, wie die geistige Entwicklung des Kranken ging ganz normal vonstatten. Die ersten Anzeichen der Erkrankung bemerkte der Vater vor 1 Jahre. Es fiel ihm auf, daß der Knabe nach der Verrichtung einer Mäharbeit beim Essen an beiden Händen zitterte. Vorher war er immer gesund, die Grippe hat er nicht mitgemacht, war nie auffallend schläfrig oder schlaflos.

Das Zittern zeigte sich hauptsächlich beim Ausstrecken der Hände. Dieser Zustand blieb über 1 Jahr unverändert. Am 25. 9. 26 wurde er bettlägerig. 4 Tage später waren sämtliche Glieder vom „Zittern“ befallen. Da dieser Zustand jeder ärztlichen Behandlung trotzte, lieferte man den Kranken in die Klinik ein.

Die klinische Beobachtung des Kranken dauerte 4 Jahre. Die Krankengeschichte möchten wir hier nur gekürzt und summarisch wiedergeben.

Der Verlauf der Krankheit kann in 2 Phasen zerlegt werden. Die 1. hyperkinetische Phase bestand ungefähr 5 Jahre, vom Beginn der Krankheit an bis kurz vor dem Tode.

I. Stadium der Hyperkinese. Bei der Aufnahme: Pupillen ohne Befund. *Augenbewegungen frei.* Beim Öffnen des Mundes macht der Unterkiefer einige unfreiwillige Kaubewegungen. Die vorgestreckte Zunge führt rhythmische, stoßende Streckbewegungen aus, welche sich beim Herabdrücken der Zungenwurzel noch mehr verstärken; das Zittern erstreckt sich bei solcher Gelegenheit sogar auch auf die Extremitäten. Der Patient selbst führt das Stärkerwerden des Zitterns auf ein Angstgefühl zurück, dessen Grund er aber nicht anzugeben vermag. Alle Reflexe sind gut auslösbar, etwas lebhaft. *Pathologische Reflexe* sind nicht vorhanden.

Am Tremor beteiligen sich nicht nur der Kopf, sondern auch die Gliedmaßen, hauptsächlich dann, wenn der Kranke intendierte Bewegungen ausführen will. Das Zittern der Hände hindert ihn beim Essen, beim Trinken usw. In der Ruhelage tritt das Zittern zurück. Sprache bradylalisch.

Psychisch ist ein mäßiger Schwachsinn zu beobachten. Zeigt für seine Umgebung kein Interesse, hier und da beklagt er sich über Kopfschmerzen der linken Seite und Schmerzen des rechten Beins.

Mit Scopolamingaben konnte das Zittern zeitweise beeinflußt werden, so daß er auch ohne Hilfe essen und bei den Reinigungsarbeiten des Krankensaales mit-helfen konnte.

Am 5. 3. 27 mußte er wegen typhöser Darmperforation in die hiesige chir-urgische Klinik eingeliefert werden. Bei der Laparotomie (Prof. *Vidakovits*) fiel dem Operateur die mit unregelmäßigen, körnigen, knolligen Erhebungen bedeckte Oberfläche der Leber auf. *Es wurde also die Lebercirrhose des Patienten bioptisch festgestellt.*

Die schüttelnden, ballistischen Bewegungen der Gliedmaßen dauerten ununter-brochen fort, und wurden besonders dann heftig, wenn der Kranke sich beobachtet fühlte. Die Sprache wurde allmählich unverständlicher; flüssige Nahrung konnte er nur mit Hilfe eines Gummischlauches zu sich nehmen.

9. 9. 30. Bei allen intendierten Bewegungen treten heftige schüttelnde Hyper-kinesien auf. Wollen wir die Augen untersuchen, so tritt ein ungewolltes Rollen der Augen auf. *Am oberen Cornealrande beider Augen ist eine gelblich grüne, sichel-förmige Verfärbung zu sehen.*

Das Gehen, Stehen, Sitzen ist durch die grobschlägigen Schüttelbewegungen sehr behindert. Der Kranke sucht in liegender Lage Ruhe zu gewinnen. Auf psychische Einwirkungen werden die ruckartig-rhythmischen Hyperkinesien, die von den ungewollten Mitbewegungen anderer Gliedmaßen begleitet werden, beson-ders lebhaft (Irradiation des Tremors).

15. 10. 30. Jede Nacht Incontinentia urinae et alvi.

1. 11. 30. Die Nahrungsaufnahme des Kranken wird immer schwieriger, daher hochgradige Abmagerung. Flüssige Nahrung kann nur mittels Gummischlauches verabreicht werden. Konsistentere Speisen fallen ihm beim Kauen infolge der massenhaften inkoordinierten Mitbewegungen der Zunge und der Lippen aus dem Munde. Auch die Sprache wird durch die hochgradige Bewegungsstörung der bei der Artikulation und Phonation sich betätigenden Muskeln unverständlich.

Von diesen Tagen an tritt zu diesen Bewegungsanomalien noch eine *psychische Störung* hinzu. Der Kranke springt öfters aus dem Bette, in seiner psychomotori-schen Unruhe zerreißt er sein Hemd und Bettwäsche, wühlt sein Bett auf, stößt den Strohsack um. Wird sehr unrein, beschmutzt sich mit eigenem Faeces. Will man ihn ins Reine legen, so schlägt er seine Pfleger mit Hand und Fuß.

In liegender Ruhelage, sowie während des Schlafes bleiben die Hyperkinesien vollkommen aus.

Am 24. 11. 30 tritt eine auffallende Wendung im Zustand des Kranken ein. *Die Hyperkinesien hören beinahe vollkommen auf, dabei ist ein Stärkerwerden der Cornealringe zu beobachten.*

Es beginnt also plötzlich eine neue, bewegungsarme Phase:

II. Stadium der Hypokinese.

25. 11. 30. Liegt tagsüber ruhig im Bett. Nach mehrmaligem Zurufen gibt er nur wortkarge Antworten, wobei *die Sprache zwar verlangsamt, aber gut verständlich geworden ist.* Während des Sprechens werden anstatt der bisherigen massenhaften mimischen Mitbewegungen kaum einige Zuckungen im Gesicht wahrgenommen. Auch die Hyperkinesie der Gliedmaßen hat erheblich nachgelassen. Incontinentia urinae et alvi.

1. 12. 30. Auf Ansprechen gibt er keine Antworten mehr, nur nach längerer Wiederholung der Fragen wendet er seinen Kopf gegen den Arzt oder blickt in die Richtung der Stimme. Die Hyperkinesie der Augäpfel hat auch ganz aufgehört. Auch bei intendierten Bewegungen der Hände treten die Mitbewegungen nur in

einer sehr milderen Form auf. Die oberen Extremitäten zeigen keine Lähmungserscheinungen.

Die Sehnen- und Periostreflexe der unteren Extremitäten sind sehr lebhaft, auf beiden Seiten lange dauernder Fußklonus, besonders links. *Babinski* und *Oppenheim* beiderseits *positiv*. Lebhaftes Fluchtbewegungen der Füße. Bauch- und Cremasterreflexe sind nicht auszulösen.

2. 12. 30. An den oberen Extremitäten, die in flektierter Stellung an den Brustkorb gedrückt gehalten werden, ist eine Hypertonie zu beobachten. Die spastischen Reflexe, sowie der Fußklonus haben sich noch mehr verstärkt. 3. 12. 30 Exitus.

Aus dem Sektionsprotokoll¹ seien folgende Daten hervorgehoben:

Die 158 cm lange männliche Leiche mit stark pigmentierter Haut wiegt nur 39 kg. Auf beiden Augäpfeln ist am oberen Rande der Hornhaut eine halbkreisförmige bräunlich-schwarze Verfärbung zu sehen. — Die Schilddrüse ist verkleinert. — Milzgewicht: 265 g, also schwerer als normal; die Schnittfläche ist eigenartig homogen mit einigen stecknadelkopfgroßen graugelben Verfärbungen. Beide Nieren wiegen 160 g. Ihr Gewicht bleibt also unter den normalen Verhältnissen. Nebennieren normal.

Gewicht der Leber: 1210 g. Die Oberfläche zeigt erbsen- bis kirschgroße, höckerige, graugefärbte Erhebungen in gleichmäßiger Verteilung. *Histologisch* zeigte sich folgendes: Das interlobuläre Bindegewebe ist gewuchert und mit rundzelligen Elementen mäßig infiltriert. Stellenweise ist das Gewebe noch zellreich, andere Stellen bieten das Bild der Narbenbildung dar. Als Zeichen der Regeneration sind Proliferation der Gallenwege und Pseudolobulusbildungen festzustellen (*Regeneratio nodosa*). Erwähnenswert ist, daß sich in gewissen Läppchen zentral oder peripherisch gelagerte kleine Nekrosen sowie durch Leukocytenansammlung entstehende miliare Abscesse sich befinden. Die Leberzellen sind mit feineren und gröberen Fettkörnern diffus besät.

Das histologische Bild entspricht einer atrophischen Lebercirrhose. Eine besondere Eigentümlichkeit des Falles sind die zahlreichen partiellen Läppchennekrosen und die an ihrer Stelle entstandenen miliaren Abszeßbildungen. Die übrigen Organe der Bauchhöhle ohne Befund.

Bei der makroskopischen Betrachtung des Gehirns fiel die *abnorme Kleinheit beider Kleinhirnhemisphären* auf. Formalinfixation des Gehirns.

Diagnose: *Cirrhosis hepatis*. *Splenomegalia*. Hypoplasia cordis, precipue renum. Bronchopneumonia confluens loborum inferiorum pulmonum. Bronchitis et tracheitis. Pleuritis filamentosa lat. utriusque. Hydrocephalus externus.

Überblicken wir die klinischen Daten, so fallen uns folgende Eigentümlichkeiten des Verlaufs und der Erscheinungsform auf.

Die Krankheit zeigte 2 Perioden. Einer 5 Jahre dauernden *hyperkinetischen* folgte eine zweite *akinetische Phase* mit Mangel an Spontanität; diese zweite Periode dauerte nur einige Tage.

Das hyperkinetische Syndrom kam in mehreren Schüben zur vollen Entfaltung. Zuerst trat nur ein Zittern der Hände auf. Erst nach einigen Jahren gesellten sich zu diesem einzigen Symptom die Bewegungsstörungen anderer Körperteile hinzu. Nur die Bulbusbewegungen blieben lange Zeit hindurch normal.

¹ Für die liebenswürdige Überlassung des Sektionsprotokolls, sowie des sehr wertvollen Materials bin ich Herrn Prof. J. Baló (Pathologisches Institut) zu besonderem Danke verpflichtet.

Das volle Bild der Krankheit entwickelte sich erst nach 5jährigem Bestehen der Krankheit, wo auch schon die Augenbewegungen eine hochgradige hyperkinetische Unruhe zeigten.

Dabei bildete sich ein charakteristischer Cornealring aus, welcher allmählich stärker wurde. An diesem Punkt möchten wir erinnern, daß auch die Haut des Patienten eine braune Verfärbung zeigte. Die braune Pigmentierung der Haut fiel schon vielen Forschern auf. Diese Pigmentanomalie erheischt eine Berücksichtigung; es fragt sich, ob der Hornhautring und die Hautpigmentierung nur als ein zufälliges Zusammentreffen zu betrachten sind, oder ob beide Pigmentanomalien auf eine gemeinsame Ursache, auf die Leberfunktionsstörungen zurückzuführen sind. Wir sind mit *Bielschowsky*, *Hallervorden*, *Bostroem*, *Hall*, *Soederbergh*, *Környey* u. a. geneigt, diesen letzteren genetischen Zusammenhang anzunehmen.

Nach einer ungefähr 2 Wochen dauernden *psychotischen Periode* wurde die Hyperkinese von einem *akinetischen* Zustand abgelöst. Es besserte sich vorübergehend die Sprache, die massenhaften Mitbewegungen hörten auf. Allmählich entwickelte sich eine Hypertonie an den oberen und ein spastischer Zustand mit *Babinskischen* und *Oppenheimschen* Zeichen an den unteren Gliedmaßen. Hiernach könnten wir annehmen, daß neben der Affektion im extrapyramidalen System auch eine Erkrankung der Pyramidenbahn zustande kam. Ähnliche Beobachtungen sind in der Pathologie der *Wilsonschen* Krankheit keineswegs selten.

Die klinische Diagnose des Falles konnte noch besonders dadurch ungemein gesichert werden, daß bei der Laparotomie infolge einer typhösen Darmblutung die *höckerige Cirrhose der Leber bioptisch festgestellt werden konnte*.

Es durchlief also die Krankheit eine Reihe von neuro-psychopathologischen Erscheinungsformen, wobei die Verschlimmerungen und Änderungen des Zustandsbildes nicht allmählich auftraten, sondern sich immer plötzlich, also apoplektiform, ohne Bewußtseinsverlust entwickelten. Eine in der Literatur oft erwähnte Form der Verschlimmerung; *epileptiforme Anfälle*, wie solche hauptsächlich bei der Pseudosklerose des öfteren beobachtet wurden, *traten bei unserem Kranken nie auf*.

In psychischer Hinsicht können ebenfalls 2 Zustandsbilder auseinandergehalten werden. Zum leichten Schwachsinn des Kranken gesellten sich am Ende des Prozesses psychotische Erscheinungen hinzu, welche sich in psychomotorischer Erregung, Aggressivität, Unreinlichkeit usw. kundgaben.

Im Angesicht dieses Symptomenreichtums unseres Falles erwarteten wir mannigfache und ausgedehnte Veränderungen der Großhirnrinde, der Basalganglien, sowie des Kleinhirns.

Im folgenden möchten wir nun unsere diesbezüglichen Befunde kurz beschreiben.

Bei der makroskopischen Betrachtung der Gehirnoberfläche fiel vor allem die Kleinheit des Cerebellums auf. Die unteren Konturen der Hemisphären erreichten nicht wie gewöhnlich den Occipitalpol; der letztere überragte die unteren und hinteren Konturen des Kleinhirns ungefähr um 1 cm. Auch eine beträchtliche Kleinheit des Mesencephalons, der Brücke und des verlängerten Marks konnte festgestellt werden.

Vergleichen wir den Ponsquerschnitt unseres Falles mit einer normalen Brücke, so fällt ins Auge, daß die Volumreduktion hauptsächlich die



Abb. 1. Frontalschnitt in der Höhe der Corpora subthalam. Bemerkenswert sind die „Zerklüftungen“ im Temporalmark beider Hemisphären. Die Spaltbildungen sind nicht ganz symmetrisch. Links zieht sich die Spalte vom Unterhorn in die Marksubstanz des Gyrus fusiformis, rechts beginnt die Kluft unterhalb des Globus pall. und unterminiert die I. Temporalwindung. Zwischen dem Unterhorn und der Höhlung sieht man eine Marklamelle. Die Ventrikel sind hochgradig erweitert, der Thalamus ist stark abgeplattet.

basale Hälfte der Brücke betrifft, wobei die Fasciculi pyramidales bei der makroskopischen Betrachtung keine hochgradige Verminderung erlitten zu haben scheinen. Das *palaeoencephale* Tegmentum pontis ist im Vergleich zum normalen kaum betroffen, die Reduktion erlitten die *neonecephalen* Teile der Brücke.

An Frontalschnitten sahen wir folgende Veränderungen. Es fiel vor allem die übermäßige Erweiterung der Seitenventrikel, sowie der 3. Hirnkammer auf. Auch der Ventriculus septi pellucidi ist hochgradig erweitert (Abb. 1). Der Thalamus ist abgeplattet; auch die Medianfläche ist besonders beim Sulcus hypothalamicus Monroi eingesunken.

Im Temporalmark beider Hemisphären sind mächtige Spaltbildungen zu beobachten, welche mit den Unterhörnern des Seitenventrikels communicieren. Die gegenüberliegenden Wandungen werden mit Markbälkchen verbunden (vgl. Abb. 1 rechts). Die Zerklüftungen der Mark-

substanz sind nicht streng symmetrisch. Die größere, rechtsseitige Spalte unterhöhlt die erste Temporalwindung und zieht dicht unterhalb des Linsenkerns beinahe bis zur medialen Spitze des Globus pallidus. Links zerklüftet die Cyste die Marksubstanz des Gyrus fusiformis und vereinigt sich mit dem Unterhorn, wobei aber auch die unterhalb des Linsenkerns liegende weiße Substanz geschädigt wurde. Auf beiden Seiten setzt sich die gemeinsame Höhle der Cysten und der Unterhörner nach vorne bis in die unmittelbare Nähe der Rindensubstanz mit Belassung eines schmalen Marksaumes fort. Nach hinten vereinigen sie sich unter Bildung von einigen lamellenartigen Markbälkchen, welche die gegenüberliegenden Wände der Kluft überbrücken, ebenfalls zu einer hochgradig erweiterten gemeinsamen Höhle, welche, auch das Hinterhorn auswölbend, bis in die Nähe des Occipitalpols heranreicht ¹.

Besonders hervorzuheben sind noch die Farbunterschiede, die sich auf der frischen Schnittfläche des Gehirns zeigten. *Der Globus pallidus ist nämlich gelblichbraun verfärbt.* Aber auch an manchen Stellen der Marksubstanz sind diffuse Flecken zu sehen, welche sich aus der weißen Umgebung durch ihren graugelben Farbenton deutlich hervorheben. Solche Flecken finden sich in der Marksubstanz überall zerstreut und sind von den Rindenteilen, welche durch die zufällige Schnittführung scheinbar in der Marksubstanz liegen, durch den deutlichen Farbenunterschied sehr leicht zu unterscheiden.

Die *Weigertfärbung* einer Frontalserie hat uns nun über das Verhalten der *Markkomponente* unseres Falles genauer unterrichtet.

Der Kopf des Nucleus caudatus (vgl. Abb. 2) ist mäßig abgeplattet. Die Seitenventrikel sind hochgradig und ungleichmäßig erweitert. Es fällt besonders auf, daß die Faserung der inneren Kapsel (*C. i.*) beiderseits ungefärbt ist. Nur die dem Centrum semiovale angrenzenden Faserbündelquerschnitte zeigen eine normale Markscheidenfärbung. Aber nicht nur die innere, sondern auch die äußere Kapsel des Linsenkerns weist beträchtliche Marklichtungen auf. Auf der linken Seite des Präparates liegt ein streifenförmiger Ausfall zwischen dem Faserzug der Capsula externa, rechts wird die Lichtung aus kleineren zusammenfließenden Herden, welche auch auf das Claustrum übergreifen, gebildet.

Das Markgeflecht des Striatum ist äußerst spärlich; auch viele der kleineren charakteristischen Faserbündel werden entmarkt gefunden. Auf der oberen Fläche des Balkens, in der Nähe der Stria longitudinalis medialis, ist ein kleiner Entmarkungsherd zu sehen. Hier möchten wir

¹ Bei der makroskopischen Betrachtung dieser Zerklüftungen könnte man den Verdacht hegen, daß wir eigentlich Fäulnisprodukte vor uns haben. Abgesehen davon, daß diese Kavernen auffallend glatte, weiße Wandungen besitzen, hat uns die histologische Aufarbeitung des Falles endgültig beruhigt. Die Kavernenwände bestehen nämlich aus einem schmalen Gliaaum, worauf erst die Marksubstanz folgt.

erwähnen, daß ähnliche marklose Flecken auch an vielen anderen Stellen des Gehirns gesehen wurden (s. auch die Abb. 4).

Merkwürdig ist, daß auf den etwas caudaler liegenden Schnitten die Capsula interna immer mehr wohl erhaltene Markfaserbündel zeigt (Abb. 3). Der Entmarkungsprozeß befiel außer der Capsula interna auch die pallidären Kerne auf beiden Seiten. Der rechte Globus pallidus hat stärker gelitten. Zu betonen ist, daß die pallidäre Erweichung sich auch auf die benachbarten Teile der inneren Kapsel ausgebreitet hat.

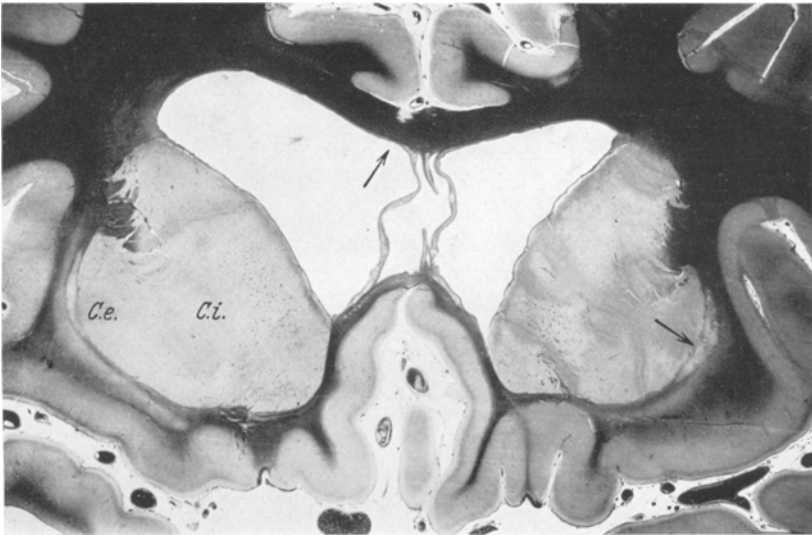


Abb. 2. Frontalschnitt durch den Kopf des Nucl. caudatus. Am Weigertbild fällt die Entfärbung der mittleren Teile der inneren Kapsel (*C. i.*) auf. Auch die äußere Kapsel (*C. e.*) ist teilweise entmarkt. Im Balken ist ein kleiner Entmarkungsherd zu sehen. Erweiterte Seitenventrikel.

Neben diesen Entmarkungsherden finden wir auch ungefärbte, also marklose Stellen in der Marksubstanz von anderen Gebieten auch. Wir haben schon oben auf einen kleinen Herd im Balken aufmerksam gemacht. Auch in der Marksubstanz der I. Frontalwindung (vgl. Abb. 4), sowie des Gyrus rectus sind marklose Flecken von verschiedener Ausdehnung zu beobachten. Im Querbalken der rechtsseitigen Zerklüftung erscheinen auch markarme und marklose Flecke. In den Markleisten des Gyrus frontalis I und II fällt uns ein markarmer Streifen auf, der bogenförmig zum Centrum semiovale hinabzieht. Sogar in den Marklamellen des Septum pellucidum sind fleckförmige Entmarkungsherde zu beobachten.

Jene Rindengebiete, welche durch die Kluftbildung unterhöhlt wurden, weisen eine gewisse Markarmut auf. Nicht nur das supraradiäre und intraradiäre Flechtwerk ist hochgradig gelichtet, sondern

auch die Radii selbst sind markarm geworden. Die Höhlungswand zeigt einen zarten marklosen Saum.

Auf caudaleren Frontalschnitten sind noch folgende Einzelheiten erwähnenswert. Auf der oberen Fläche des rechten Sehhügels ist eine ungefähr 4 mm breite, dorsoventral abgeplattete Cyste zu sehen. Die obere Wand der Cyste besteht aus einer schmalen marklosen Substanz. Die Cyste beginnt beim Tuberculum anterior thalami und ist auch an Schnitten aufzufinden, die aus der Höhe der Corpora mamillaria stammen.

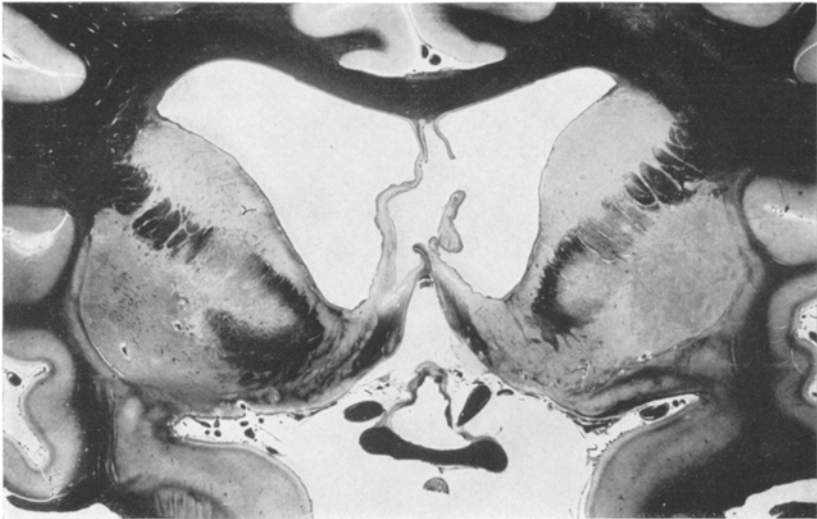


Abb. 3. Bilaterale Erweichung der inneren und äußeren Kapsel. Rechts ist auch das Pallidum entmarkt. Markscheidenfärbung.

Der *Sehhügel* ist stark verkleinert. Das dichte Markgeflecht des hochgradig reduzierten und abgeplatteten Sehhügels bildet sozusagen einen *Status fibrosus*, wo die topographischen Verhältnisse ganz verwischt sind und die einzelnen Thalamuskern nicht unterschieden werden können. Im Thalamus sind keine Entmarkungsherde zu sehen. Die Fornixfaserung ist intakt. Auch die Fasern der Fasciculi thalamomamillares sind normal.

Im *Corpus mamillare* der rechten Seite befindet sich eine kleinere Cyste, welche hauptsächlich die lateralen Teile zerstört und mit einer anderen, unterhalb des Globus pallidus liegenden Höhlung communiciert.

Die *Capsula externa* ist auch an caudaleren Schnitten markarm, obwohl in mäßigerem Grade, als auf den frontaleren Abschnitten (vgl. Abb. 3).

Bemerkenswert ist, daß an Frontalschnitten, welche durch die Corpora mamillaria gelegt worden sind, die Hauptmasse der inneren Kapsel

bezüglich der Markscheiden normale Verhältnisse zeigt. Im medialen Pallidumkern befindet sich eine ungefähr 3 mm breite und 12 mm lange, sich der inneren Kapsel anschmiegende Erweichung. Hier nehmen auch die angrenzenden Teile der inneren Kapsel am Prozeß teil. Das ganze Gebiet der Erweichung ist mit Körnchenzellen dicht besät. Ein Teil der Zellen ist diffus blau gefärbt, ein anderer Teil enthält feinere oder gröbere mit Hämatoxylin tiefblau gefärbte Schollen. Die Markscheiden zeigen verschiedene Phasen des Abbaues. Im Zentrum der Erweichung befindet sich eine kleinere Arterie, deren Lumen mit einem Thrombus ausgefüllt ist.

Die Brücke ist, wie schon bei der makroskopischen Beschreibung erwähnt wurde, hauptsächlich in ihren basalen Teilen verkleinert. Der dorsoventrale Durchmesser mißt 22 mm (normal: 28 mm). Am Markscheidenbild können keine Faserausfälle festgestellt werden. In der Nähe des Sulcus lateralis mesencephali der rechten Seite, oberhalb der Ponsfaserung, ist eine kleine, ungefähr 1 mm breite Cyste zu sehen.

Kleinhirnrinde. Einzelne Markscheiden des Stratum intragranulare sind hochgradig geschwollen. Viele der pathologisch veränderten Markscheiden zeigen gezackte Konturen. Sonst ist das Markbild so gut wie normal.

Ähnliche Markscheidenveränderungen sind auch an einzelnen Fasern des *Nucleus dentatus* zu sehen.

Unterhalb des *Nucleus dentatus*, im Markkörper des Kleinhirns befindet sich ein diffuser Lichtungsherd, wo die Markscheiden hochgradig gebläht sind. Daneben liegen viele Markkugeln frei im Gewebe. Im Herde sind die Querschnitte von einigen kleinen Cysten zu sehen. Ähnliche Cystenbildung war auch in einzelnen Markstrahlen des Oberwurms zu beobachten.

Das *verlängerte Mark* bietet bezüglich der Markscheiden normale Verhältnisse. Erwähnenswert ist aber, daß in den Schnitten aus der Höhe der Pyramidenkreuzung sich in der Nähe des Zentralkanal eine marklose Lücke befindet, welche mit einem losen Geflecht von Gliafasern ausgefüllt ist. In der Mitte des Entmarkungsherdes sind einige Gefäßquerschnitte zu sehen. An der Peripherie lassen sich einige hochgradig geschwollene Markscheiden, sowie frei liegende Markballen beobachten. Sonst ist die Faserung der *Oblongata* normal.

Die Abb. 4 stellt *alte* Entmarkungsherde in der Marksubstanz der I. Frontalwindung dar. An den Rändern der marklosen Herde sind die Markscheiden geschwollen, fragmentiert und kugelig zerfallen. Es sei hier vorweggenommen, daß in diesen Herden mit der Sudanfärbung keine Lipoidschollen nachgewiesen werden konnten, dagegen fand sich an Randstellen der Entmarkung ein dichter Filz von Gliafasern (*Viktoriablau*färbung, *Cajals* Silberoxydmethode).

Turnbull blau-Präparate zeigten nirgends pathologische Ansammlungen von Eisen.

Sudanfärbung. Bezeichnend sind die pathologischen Veränderungen, die auf Grund der Sudanfärbung festgestellt werden können. Ein großer Teil der durch

den Kopf des Nucleus caudatus hindurchziehenden Markbündelchen ist, wie es schon auf Grund der Markscheidenfärbung zu erwarten war, fettig degeneriert. Oft fiel nur eine Partie des Bündels dem lipoiden Abbau anheim, die übrigen Fasern des befallenen Bündels sind intakt geblieben. An einzelnen längs getroffenen Bündeln kann man ein höchst eigentümliches Verhalten beobachten; viele von diesen Marksträngen sind nicht in ihrem ganzen Verlauf erkrankt, sondern es ist nur der mittlere Abschnitt des Faserbündels vom Abbauprozess befallen. Die Nervenzellen des Caput nuclei caudati enthalten kein Fett. Im Corpus nuclei caudati läßt sich in den Nervenzellen eine mäßige Fettspeicherung feststellen. Die perivaskulären Räume sind mit Fett nur mäßig beladen.



Abb. 4. Alte Entmarkungsherde in der Marksubstanz der I. Frontalwindung.

Die dem Nucleus caudatus, sowie dem Putamen angrenzenden Teile der *inneren Kapsel* sind auch fettig degeneriert. Hier ist die Eigentümlichkeit zu beobachten, daß von einem größeren Bündel nur die der grauen Substanz anliegenden Partien erkrankt sind.

Den marklosen Herden der *äußeren Kapsel* entspricht am Sudanpräparat ein lebhafter fettiger Abbau.

Das *Putamen* ist ebenfalls der Sitz von einem lebhaften fettkörnchenzelligen Abbau der Faserung. Daneben sind im Putamen die Querschnitte von rundlichen, oft unregelmäßigen oder spaltförmigen Cysten zu sehen. Die Wandungen solcher Cysten sind frei von Körnchenzellen. Die großen und kleinen Zellen des Putamens speichern Fett in mäßigem Grade.

Die am Markscheidenbild beschriebenen bilateralen Erweichungsherde des *Pallidum* sind mit dicht gelagerten sudanophilen Körnern besät; die Gefäße besitzen hier einen breiten Ring aus eng nebeneinanderliegenden Körnchenzellen. Die mediale untere Partie des Pallidum ist verhältnismäßig verschont. Die Pallidumzellen enthalten mäßige Mengen lipoider Substanz.

Die Faserzüge der *Commissura anterior*, *Columna fornicis* und des *Vicq d'Azyr*-schen Bündels enthalten keine Fettkörnchenzellen. Auch im hochgradig geschrumpften

Sehhügel sind keine Abbauherde zu sehen. In der Umgebung der oben erwähnten breiten Cyste an der Oberfläche des Thalamus findet sich kein fettiger Abbau.

Die Zellen der *Sehhügelkerne*, sowie des Nucleus ruber enthalten Fett in mäßiger Menge. In den stark vakuolisierten Zellen des Nucleus supraopticus sind keine Sudankörner zu sehen. Dagegen zeichnen sich die Ganglienzellen der *Substantia innominata* durch ihren besonderen Reichtum an lipoiden Substanzen aus.

Brücke. Verlängertes Mark. Brachium conjunctivum, Brachium pontis, corpus restiforme, Pyramidenbahn, Lemniscus medialis enthalten keine lipoiden Abbauprodukte. Dagegen finden wir in allen Hirnnervenkernen mehr oder weniger ausgesprochene Verfettung in den Ganglienzellen. Auch die Zellen der Brückenkerne und der vorderen Säulen des Rückenmarks enthalten lipoiden Substanzen.

In der *Großhirnrinde* ist die Lipoidanhäufung der Nervenzellen sehr mäßig. In der *Lamina zonalis* haben die geringgradig proliferierten Mikrogliazellen lipoiden Substanzen gespeichert. Die mittelgroßen und großen Pyramidenzellen enthalten Fett in feinkörniger Form. Im *Cuneus* findet man nur in den perivascularären Räumen sudanefärbte Körner.

Auffallend ist, daß in den schon makroskopisch feststellbaren *marklosen Herden* des Großhirns (vgl. Abb. 4) die Fettfärbung völlig negativ ausfiel.

Im *Kleinhirn*, wo sich doch, wie wir später sehen werden, bedeutende pathologische Veränderungen abspielen, lieferten uns die Fettfärbungen geringfügige Befunde. Die Dentatumzellen sind mit Fett nur sehr spärlich beladen. Die Purkinjezellen, die mit anderen Färbungen ziemlich schwere Grade der Erkrankung zeigten, sind völlig frei von lipoiden Körnern. An Stellen, wo die nach Schwund der Purkinjezellen proliferierenden *Bergmannschen* Elemente sich zu einer *Lannoi-Paviotschen* Schicht verdichtet haben, finden wir in einigen Zellen sudanophile Körnchen in spärlicher Zahl.

Die Marksubstanz des Kleinhirns zeigt bei der Sudanfärbung völlig normale Verhältnisse.

Die Befunde, welche wir auf Grund der *Nissl- und Hämatoxylin-Eosin-* bzw. *van Gieson-Färbungen* gewonnen haben, möchten wir folgend zusammenfassen.

Die Gehirnhäute sind stellenweise verdickt. Die Piagefäße einiger Kleinhirnwindungen zeigen an vielen Stellen Rundzelleninfiltrate mit regressiven Kernen. In der *Substantia nigra* fanden wir einige Blutungen.

1. *Neuronale Elemente.* Die Veränderungen der *Nervenzellen* sind unspezifisch. Sklerotische, vakuolisierte Nervenzellen wechseln mit Zellschattenbildungen ab. In vielen Rindenpartien, aber hauptsächlich in den temporalen Windungen finden wir ausgesprochene, umschriebene oder diffuse Lichtungen der *Lamina pyramidalis*, wie sie kürzlich auch von *Lehoczky* in der *Großhirnrinde* bei der *Wilsonschen* Krankheit beschrieben worden sind. Stellenweise ist auch in der 2. und 5. Schicht ein Schwund der Nervenzellen zu beobachten.

Wir möchten hervorheben, daß die kleinen und großen Zellen des Nucleus caudatus und Putamens verhältnismäßig gut erhalten sind. Die pallidären Zellen liegen zwischen den Körnchenzellen der Erweichung eingebettet. Auch die Zellen des Corpus subthalamicum sind gut erhalten. Im Nucleus ruber sind viele Neuronophagen, vakuolisierte Zellen zu sehen.

2. *Neuroglöse Elemente.* Viel größere Bedeutung möchten wir den Veränderungen beimessen, die wir seitens der *Glia* feststellen konnten. Hier springen eine Reihe von pathologischen Erscheinungen in die Augen. Wir fanden nämlich *beide Arten der Alzheimerschen* atypischen Gliakerne in großer Zahl vor. Den klassischen Schilderungen *Alzheimers* über diese eigenartigen Elemente der hepato-cerebralen Erkrankungsform (*Braunmühl*) können wir nichts Wesentliches hinzufügen. Wir beschränken uns darauf, die topographische Verteilung der atypischen Gliazellen, sowie andere erwähnenswerte Einzelheiten der Gliabilder aufzuzählen.

Bei Betrachtung des Stratum moleculare der Großhirnrinde fallen uns sehr charakteristische *Gliaknötchen* auf, welche an die Rosettenbildungen *Spielmeyers* erinnern. Die Kerne dieser Gliaelemente sind teils chromatinarm, teils hyperchromatisch-pyknotisch. Die meisten Gliaknötchen enthält die polare Rinde des Temporallappens, aber ähnliche Gliahäufchen sind auch an anderen Stellen des Großhirns (G. frontalis superior inferior; temporalis superior, medius, inferior, G. fusiformis; G. centralis anterior, posterior; Cuneus, Induseum griseum, Gyrus cinguli usw.) anzutreffen. In der Substantia reticularis der Brückenhaube konnten wir die Gegenwart von Gliaknötchen auch feststellen.

Ein anderer wesentlicher Zug unseres Falles besteht in der hochgradigen Vermehrung der *interfasciculären Gliaelemente* (Glia interfascicularis *Hortega's*) der weißen Substanz. Die Proliferation der Gliakerne ist diffus; dabei aber sind örtliche, rosettenförmige, stellenweise zwiebelschalenartig geschichtete Anhäufungen von Gliakernen zu finden. Manchmal sind diese Gliaproliferationen perivascular, aber viele Gliahäufchen scheinen zu den Gefäßen keine Beziehungen zu besitzen. Die Gliakerne der weißen Substanz verhalten sich bezüglich der Größe und der chromatischen Substanz sehr verschieden. Einzelne chromatinarme Kerne sind auf das 10fache des ursprünglichen Umfangs vergrößert. Ihre Form ist meistens oval, oft sind sie aber von unregelmäßiger Gestalt. Andere Kerne sind im Gegenteil hyperchromatisch-pyknotisch und zeigen verschiedene degenerative Formveränderungen.

In allen Schichten der Großhirnrinde lassen sich beide Arten der *Alzheimerschen* Gliazellen auffinden. In der Lamina zonalis sieht man viele chromatinarme Kerne, welche manchmal größer sind, als die Nervenzellen der Umgebung; durch die relative Zellarmut dieser Schicht können diese charakteristischen Elemente sehr leicht aufgefunden werden. Ähnliche kolossale Gliakerne sind auch im *Induseum griseum* in großer Zahl vorhanden.

Auch die Basalganglien enthalten die geschilderten pathologischen Gliaelemente.

Im *Striatum*, *Corpus subthalamicum*, *Nucleus ruber* sind die apolaren Gliaelemente vermehrt. Im Striatum fanden wir viele, übergroße atypische Gliakerne.

Im *Thalamus* können die gleichen Befunde erhoben werden. An der medialen Wand des 3. Ventrikels befindet sich unterhalb der Ependymschicht ein breiter Wall von unregelmäßigen Kernen, die höchstwahrscheinlich als regressive Mikrogliakerne anzusehen sind. Auch zwischen den Marksträngen sind viele chromatinarme und hochgradig vergrößerte Kerne zu finden. Vergleichende Gliafärbungen klärten uns weitere Einzelheiten der pathologischen Gliaveränderungen auf.

Mit Hilfe der *Cajalschen* Silberoxydmethodode konnten wir gleich *Környey* bestätigen, daß die atypischen Gliazellen mit schwer erkrankten Makrogliazellen identisch sind. Viele Zellen befinden sich in Stadien der Klastodendrose. Viele der protoplasmatischen Gliazellen sind vakuolisiert. Erwähnenswert ist, daß sich die Gliosomen jener Zellen, deren Kerne eine hochgradige Blähung erlitten haben, viel blasser imprägnieren lassen als unter normalen Verhältnissen. An vielen perineuronalen Gliazellen konnten wir beobachten, daß die sich den Nervenzellen anschmiegenden Fortsätze mäßig geschwollen sind und sich auf der Oberfläche des Neurons membranartig ausbreiten. Viele Kerne zeigen ovale oder langgestreckte, mehrfach gebogene Formen, die aber infolge ihrer Größe mit Mikrogliausername nicht verwechselt werden können. Das Protoplasma der großkernigen Gliazellen ist geschwollen. In der Lamina zonalis ist ein dichter Filz von Gliafasern zu sehen; auch die unteren Schichten der Rinde und die Marksubstanz enthalten Gliafasern in reicher Zahl. Besonders dichter Faserfilz können wir in der Umgebung der älteren Lichtungen in der subcorticalen Marksubstanz beobachten.

Diese Verfaserung der Gliafortsätze kann auch mit Hilfe der *Viktoriablau-färbung* festgestellt werden. Erwähnenswert ist, daß die Anhäufungen der Gliakerne in der Marksubstanz verhältnismäßig wenig Gliafasern enthalten. Sonst ist eine mäßige diffuse Faserbildung in der Marksubstanz zu beobachten.

Im *Kleinhirn* finden wir sowohl im Stratum moleculare, als auch im Nucleus dentatus atypische Gliazellen.

Im 3. und 4. Ventrikel läßt sich eine Ependymitis granulosa feststellen.

Bevor wir die Einzelheiten des pathohistologischen Befundes im Kleinhirn beschreiben, möchten wir die bisher mitgeteilten Ergebnisse unseres Falles folgend zusammenfassen.

Die Zugehörigkeit unseres Falles zu der *Wilson*-Pseudosklerosegruppe wird durch die allörtliche Gegenwart der *Alzheimerschen* Gliazellen gesichert. Die degenerativen Veränderungen der gliösen Elemente weisen im Sinne *Schaffers* auf die Eigenerkrankung der Glia hin, wie es auch schon von *Környey* in überzeugender Weise an der Hand seines Wilsonfalles dargetan wurde.

Infolge von Erweichungen, welche im Gehirn zu verschiedenen Zeiten entstanden sind, bildeten sich, höchstwahrscheinlich je nach der Ausdehnung und Lokalisation des Prozesses, Marklichtungsherde und Cysten, bzw. Zerklüftungen. Das Alter der Veränderungen kann mit Hilfe der Sudanfärbung und Gliamethoden festgestellt werden. Der plötzliche Wechsel des klinischen Krankheitsbildes kurz vor dem Tode kann durch die frischen Erweichungsherde erklärt werden, welche das Pallidum auf beiden Seiten hochgradig geschädigt haben. Dadurch ist es verständlich, daß nach einem langen Bestehen der Hyperkinesen beinahe plötzlich eine Hypokinese auftrat. Frische Abbauherde sahen wir noch im Striatum und in der Capsula externa. Der sehr lebhafteste Markscheidendenabbau in einzelnen Abschnitten der *inneren Kapsel* macht uns das Auftreten des *Babinskischen* Phänomens begreiflich.

Wenn wir die Krankheitsgeschichte unseres Falles überblicken, so fällt es uns auf, daß sowohl das Auftreten der Krankheit als auch die einzelnen Verschlimmerungen sich ziemlich plötzlich einstellten. In anatomischer Hinsicht mag jedem plötzlichen Wechsel des Verlaufes ein ähnlicher Prozeß zugrunde gelegen haben, wie jener lebhafteste Abbau im Pallidum und seinen striopallidären Verbindungsbahnen, welcher kurz vor dem Tode das Umschlagen des hyperkinetischen Syndroms in ein hypokinetisches verursachte.

Manche der durch das schubweise Auftreten der Erweichungen entstandenen Zerklüftungen sind höchstwahrscheinlich ziemlich alt. Sie waren schon vielleicht zu einer Zeit vorhanden, als der Gehirnprozeß sich noch durch keine klinische Zeichen verriet, da die Erweichungen entweder noch zu klein und spärlich gewesen sind, oder infolge ihrer Lagerung keine neurologisch faßbaren Symptome hervorriefen. So sind z. B. die zwei großen Zerklüftungen im Temporallappen, welche mit dem Unterhorn communicieren (vgl. Abb. 1), höchstwahrscheinlich schon sehr früh entstanden, vielleicht schon in den ersten Monaten des extrauterinen Lebens (wir möchten hier an die grundlegenden Untersuchungen von *Spatz* bezüglich der Reaktionsweise des unreifen Nervenparenchyms

erinnern), nur so ist die mächtige Ausdehnung dieser Höhlungen begreiflich.

Am Ende der hyperkinetischen Phase traten bei unserem Kranken psychotische Erscheinungen auf. Die Zellausfälle der Großhirnrinde — wie sie kürzlich auch von *Lehoczky* beschrieben wurden —, könnten mit diesen Symptomen in Beziehung gebracht werden.

Somit wäre die Symptomatologie und der Verlauf unseres Falles durch den anatomischen Befund in den wesentlichsten Zügen geklärt.

Wir möchten hier die Rolle des vasalen Faktors beim Zustandekommen der annähernd symmetrischen Erweichungen nicht eingehend erörtern. Darüber entstand schon seit den ersten Beschreibungen *Wilson*s eine ziemlich große Literatur. *Wilson* selbst äußert sich sehr zurückhaltend über diese Frage, indem er sagt: „Man muß nicht glauben, daß die Selektivwirkung nur eine Frage der Gefäßverteilung ist.“ Er führt als Analogie an, daß bei *Icterus gravis neonatorum* der *Nucleus lentiformis* und das *Corpus subthalamicum* eine bedeutende Gallenfärbung zeigt und das Pigment in den Nervenzellen gefunden wird. Er schließt daraus, daß gewisse graue Substanzen eine Affinität für das zirkulierende Toxin hepatischen Ursprungs zeigen. Auf die Beziehungen zwischen Leberfunktionsstörung und Gehirnerkrankung weisen auch die seit *Hahn*, *Maßen*, *Nencki* und *Pawlow*¹ oft wiederholten Untersuchungen an Hunden hin, die nach Anlegung einer *Eck*-Fistel ausschließlich mit Fleisch gefüttert wurden. Es würde zu weit führen, wollten wir hier die an sich sehr interessante Geschichte dieser Frage in allen Einzelheiten schildern, wir möchten nur darauf verweisen, daß es in jüngster Zeit *Baló* und *Korpássy*² gelang, bei *Eck*-Fistelhunden eine encephalitis-ähnliche Erkrankung hervorzurufen, wobei im Striatum neben anderen Stellen des Gehirns, als histologische Zeichen der Encephalitis, perivaskuläre Rundzelleninfiltrate gefunden wurden. Die Untersuchungen *Baló*s und *Korpássy*s sind noch von einem anderen Gesichtspunkt aus sehr lehrreich. Sie vermochten diese experimentell erzeugte Encephalitis-*noxe* durch intracerebrale subdurale und lumbale Impfungen nicht auf andere Tiere zu übertragen. Sie schließen also die durch die Leberschädigung ermöglichte Aktivierung eines latenten Virus aus (vgl. *Kirschbaum* und *Silberstein* u. a.) und denken in erster Linie daran, daß die Encephalitis von intermediären Stoffwechselprodukten verursacht wird. Damit ist es ganz berechtigt, mit *Braunmühl* von einer hepato-cerebralen Degeneration zu sprechen.

Ungelöst bleibt, auch mit Zuhilfenahme des vasalen Faktors und der aktuellen chemischen Affinität der betreffenden Zentren (*Lehoczky*) die Frage, wodurch die Eigenerkrankung der Glia zustande kommt. Die allörtliche Ausbreitung der Gliaerkrankung weist nämlich darauf hin, daß

¹ *Hahn*, *Massen*, *Nencki* und *Pawlow*: Arch. exper. Path. **32**, 161 (1893).

² *Baló* und *Korpássy*: Arch. of Path. **1932**.

die Verteilung des hepatogenen Toxins ziemlich große Gebiete des Zentralnervensystems gleichmäßig betraf. Auch die eigenartigen Entmarkungsherde bei der multiplen Sklerose werden auf vasale Faktoren zurückgeführt, ohne eine so weitgehende Symmetrie und eigenartige Lokalisation zu zeigen, wie die Schädigungen der Hepatotoxine bei der *Wilson-Westphal-Strümpellschen* Krankheit.

Es wäre auch denkbar, daß die spezifischen Toxine, welche nur bei bestimmten Erkrankungen der Leber in die Zirkulation gelangen (*Wilsonleber*), komplex gebaut sind. Eine Komponente wäre für die elektive Erkrankung der Glia verantwortlich (*gliotrope Wirkung*), eine andere Komponente wäre für die Markerkrankung schuldig (*myelotrope Wirkung*), einer 3. Komponente käme endlich eine *lenticulotrope* Eigenschaft zu. Wir kennen doch Gehirnveränderungen infolge von anderweitigen Lebererkrankungen (*Kirschbaum, Lehoczky*), wo weder der oft erwähnte vasale Faktor, noch die spezifisch lenticulotrope Wirkung im Vordergrund steht. Bei der experimentellen Encephalitis *Balós* und *Korpássys* kämen wieder andere Lebertoxine in Betracht. Nach unseren bisherigen Kenntnissen aber vermag nur die *Wilsonleber* allein die soeben analysierte vielfältige Giftwirkung auf das Gehirn auszuüben.

Im Sinne dieser „mehrdimensionalen“ Auffassung der Giftwirkung wären auch die Fälle zu deuten, wo bei neurologisch symptomlosem Verlauf im Gehirn sehr charakteristische Veränderungen gefunden werden. In dieser Beziehung ist *Rotters* Fall 2 besonders wertvoll. Hier wurde die Zugehörigkeit des Prozesses zu der *Wilson-Pseudosklerosegruppe* noch besonders dadurch erhärtet, daß die Patientin die jüngere Schwester des typischen Falles 1 von *Rotter* gewesen ist. Wohl kann man auch daran denken, daß bei *Rotters* Fall 2 der Gehirnprozeß trotz der Lebercirrhose mit Ascites und Stauungsmilz noch ziemlich initial war. Aber auch die Annahme könnte zu Recht bestehen, daß die einzelnen Faktoren des hepatogenen Toxins erst in zeitlich nacheinander folgenden Phasen ihre degenerative Wirkung entfalten und die Leberdegeneration sich noch in der ersten Phase befand. Hier möchte ich bemerken, daß nicht nur der Gehirnprozeß, sondern auch die Lebererkrankung in Schüben vor sich gehen kann. In diesem Sinne wäre der histologische Befund unseres Falles zu deuten, wo in der Leber jene besondere Eigentümlichkeit gefunden wurde, daß sich in gewissen Läppchen zentral oder peripherisch gelagerte kleine Nekrosen und miliare Abscesse befanden. Diese partiellen Läppchennekrosen und die an ihrer Stelle entstandenen miliaren Absceßbildungen können vielleicht mit den *frischen Erweichungen* im Linsenkerngebiet in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. Selbstverständlich ist dies ein Hinweis darauf, daß künftighin bei der Untersuchung von weiteren diesbezüglichen Fällen mit apoplektiformem Verlauf auch diese Einzelheiten berücksichtigt werden sollten.

Ein weiteres Postulat unseres Gedankenganges wäre, daß Fälle bekannt werden, wo bei nachweisbarer Zugehörigkeit des Krankheitsprozesses zu der *Wilson-Westphal*-Gruppe die Linsenkernkomponente vermißt werde. Bei der überaus großen Mannigfaltigkeit der Lokalisation des Prozesses ist dies keineswegs unmöglich.

Vorliegende Ausführungen möchten selbstverständlich nur als Anregung bei der Aufarbeitung von weiteren Fällen dienen. Im Angesicht der großen Individualität jedes einzelnen Falles wird man zu Erwägungen solcher Art gewissermaßen verführt. Vielleicht lassen sich mit Hilfe dieser Betrachtungsweise innerhalb der ätiologischen Zusammengehörigkeit einerseits noch weitere Unterformen unterscheiden und andererseits zur Unterscheidung noch andere pathologische Kennzeichen als unter anderem das Fehlen oder das Vorhandensein der Erweichung (vgl. die interessanten Betrachtungen von *Lehoczky*) finden.

Kleinhirn.

Das Kleinhirn ist der Sitz von so mannigfaltigen pathologischen Veränderungen, daß eine besondere Betrachtung angezeigt ist.

Rotter war der erste, der namhafte Veränderungen im Kleinhirn bei der *Wilsonschen* Krankheit nachweisen konnte. Durch diese Beobachtung wurde die Aufmerksamkeit der Forscher auf diesen Gehirnteil gerichtet. Bei unserer Beschreibung möchten wir das Gewicht auf Befunde legen, die bisher bei dieser Erkrankung wenig bekannt sind. Dabei glauben wir, daß gewisse Befunde auch für die allgemeine Kleinhirnpathologie verwertbar sind.

Eingangs haben wir schon erwähnt, daß das Kleinhirn schon bei der makroskopischen Betrachtung etwas verkleinert gefunden wurde. Daneben fiel es auf, daß die Windungen etwas schmaler waren als normal, besonders im Oberwurm, aber auch in den hinteren Partien der Hemisphären. Im Oberwurm konnte man den Status spongiosus der weißen Substanz schon mit freiem Auge feststellen.

Mikroskopisch fanden wir die schwersten Veränderungen im Vermis. Weniger schwer war der Prozeß in den Hemisphären, obwohl auch hier sehr charakteristische Befunde erhoben werden konnten.

Im allgemeinen entsprach das Gesamtbild des histopathologischen Prozesses einer Läppchensklerose mit Rarefizierung bzw. Schwund der Purkinjezellen, Vermehrung der *Bergmannschen* Elemente, Verschmälерung der molekulären Schicht und isomorpher Fasergliose (*Spielmeyer*). Interessant sind aber die pathologischen Zwischenphasen, die zu diesem Endbild geführt haben.

Neben diesem atrophischen Prozeß sind noch Lageveränderungen der Purkinjezellen zu beobachten, welche eine besondere Besprechung erheischen.

Hier möchten wir noch einmal betonen, daß atypische Gliazellen sowohl in der Rinde, als auch in der Marksubstanz gefunden wurden. Außerdem findet eine Vermehrung der interfasciculären Gliaelemente statt. Viele Zellen des Nucleus dentatus sind teils mit Pigment gefüllt, teils sklerotisch. Die Nisslschollen sind blaß gefärbt, die Kerngrenze ist kaum zu unterscheiden. Das Kernkörperchen zeigt eine hyperchromatische Färbung mit vielen feinen Excrescenzen.

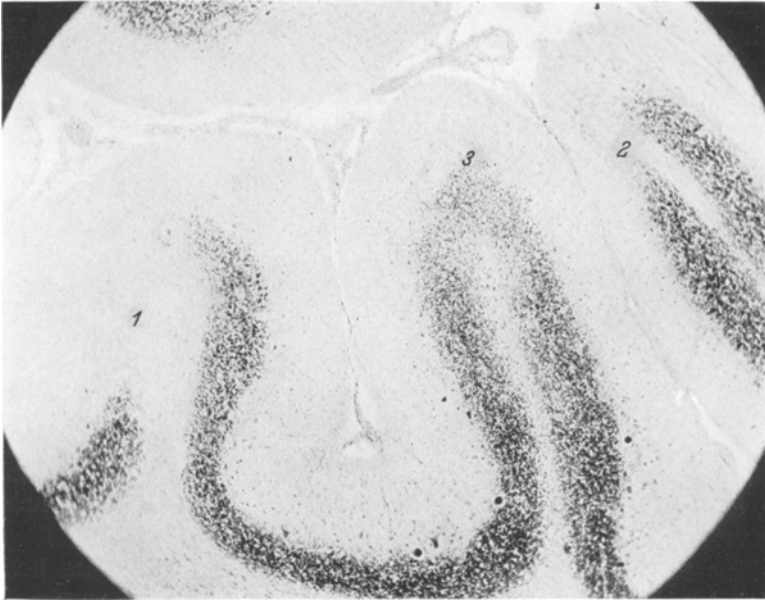


Abb. 5. Die drei nebeneinander liegenden Kleinhirnwindungen (1—3) zeigen verschiedene Grade der Ausfälle im Stratum granulare. Bei „1“ ist ein ausgedehnter, bei „2“ ein sektorförmiger und bei „3“ ein diffuser Ausfall der Körner zu sehen. Oberhalb der Körnerschicht ist ein blaßgefärbter Saum von vermehrten *Bergmannschen* Körnern zu sehen. Purkinjezellen sind nur im Furchental in spärlicher Zahl vorhanden.

Die Markscheidenfärbung wies nur leichte Veränderungen in der Dentatusfaserung und im Stratum intragranulosum nach. Die Sudanfärbung lieferte negative Resultate. Weder die später zu beschreibenden vakuolisierten, noch die heterotopischen Purkinjezellen enthalten lipoiden Abbauprodukte. Intracelluläre lecithinoide Schollen sind im Kleinhirn ebensowenig wie in anderen Stellen des Zentralnervensystems zu finden.

Stratum granulare. An Nisslbildern konnte man folgende pathologische Veränderungen feststellen. In den atrophischen Lappchen bzw. Windungen, sowie im Gebiet des Status spongiosus (Vermis superior) sind die Körnerzellen entweder ganz verschwunden oder hochgradig rarefiziert. Die Abb. 5 aus der Hemisphäre zeigt 3 nebeneinander liegende

Windungen mit Verschmälerung der molekulären Lage an der Windungskuppe; vereinzelte Purkinjezellen sind nur im Furchental und an Seitenwänden der Gyri cerebellares zu sehen. Oberhalb der Körnerschicht zieht als ein blasser Streifen die an den Windungskuppen dichter und breiter werdende *Lannoi-Paviotsche* Schicht der *Bergmannschen* Zellen. Die Körnerschicht der 3 Windungen zeigt verschiedene Grade des Ausfalls. Bei „3“ ist ein diffuser Schwund der Körner zu sehen. Bei „2“ ist

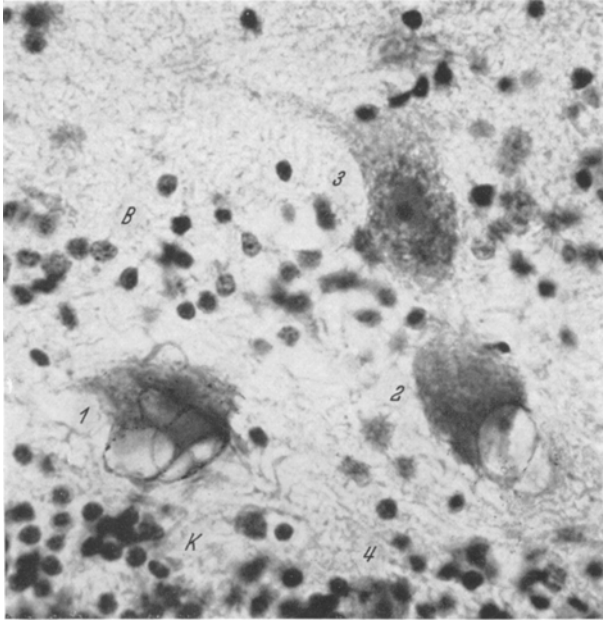


Abb. 6. Zu beachten ist, daß sich die *Bergmannsche* Schicht (*B*) vom *Stratum granulare* (*K*) abgehoben hat. Dazwischen liegen zwei Purkinjezellen (1, 2), deren Zelleib am unteren Pol durch Vakuolen verunstaltet ist. Dicht oberhalb der Zelle „2“ in der Höhe der *Bergmannschen* Kerne liegt eine annähernd normal gestaltete Purkinjezelle. Bei „4“ ist eine Golgizelle der Körnerschicht zu sehen.

der Ausfall der Körnerzellen total und sektorförmig mit haarscharfen Grenzen. Bei „1“ erscheint eine Kombination der beiden Schwundformen: Die rechte Seite der Windung enthält eine annähernd normale Körnerzellenschicht, an der Windungskuppe beginnt ein allmählicher Ausfall der Granularelemente, um am linken Abhang des Gyrus zu einem völligen Schwund der Zellen dieser Schicht zu führen.

Die *Golgizellen* der Körnerschicht sind verhältnismäßig gut erhalten. Sie sind auch in jenen Rindengebieten vorhanden, wo die Purkinjezellen völlig verschwunden sind. Beim hochgradigen Ausfall der Körnerzellen werden auch diese in Mitleidenschaft gezogen. Hier möchten wir bemerken, daß in vielen Markleisten kugel- oder spindelförmige Nerven-

zellen gefunden werden. Diese sind vielleicht mit *Landaus* synarmotischen Zellen identisch.

Purkinjezellen. Die pathologischen Veränderungen dieser Elemente könnte man in 2 Gruppen teilen, und zwar in Veränderungen 1. der Form und Struktur; und 2. der Lagerung.

1. *Form und Strukturveränderungen der Purkinjezellen.* Die Tigroid-schollen sind an vielen Zell Exemplaren teilweise oder ganz verschwunden.

Im Gebiet der Lappchen-sklerose sind alle Stadien des Zellenschwundes zu beobachten. Dabei zeigen viele Zellen sklerotische Erscheinungen. Manche der sklerotischen Zellen besitzen weithin



Abb. 7.

Abb. 7. Nisslbild. Kernauflagerungen (bei „1“, „2“, „3“). Die atrophische Purkinjezelle „2“, die ihre ursprüngliche Birnengestalt verloren hat, enthält einen abgeplatteten Kern mit unregelmäßig verdickter Kernmembran.



Abb. 8.

Abb. 8. Cajalbild. Vermis. Im dichten Fasergeflecht liegende Purkinjezellen mit perinucleärer Konservierung ihres Fibrillengerüsts. a der Kern liegt in einem dichten Fibrillengeritter, welches sich in den dendritischen Hauptstamm der Zelle fortsetzt. Der fibrillenlosen Oberfläche der Zellen liegen feine ringförmige Faserendigungen an. Bei „b“ sind in der Umgebung des Kernes nur Reste eines Fibrillengerüsts zu sehen.

sichtbare Dendriten, welche stellenweise mächtige Anschwellungen tragen. Oft kommt es vor, daß die Dendritenanschwellung gleich beim Zellkörper beginnt, wodurch eine röhrenförmige Verdickung des dendritischen Hauptstammes zustande kommt.

Eine andere sehr charakteristische und ziemlich oft vorkommende Veränderung möchten wir mit dem Namen *basale Vakuolisierung* der Purkinjezellen bezeichnen (s. Abb. 6). Die Vakuolen können oft auch größere Dimensionen erreichen, wie es aus der Abb. 6 (bei 1 u. 2), ersichtlich ist. Beim Fortschreiten des Prozesses wird allmählich der ganze Zellkörper vakuolisiert.

Bevor wir die Ergebnisse der fibrillären Methoden beschreiben,

möchten wir noch einige Kernveränderungen kurz streifen (vgl. Abb. 7). Man fand nämlich zahlreiche Purkinjezellen, deren Kerne am Nisslbild tiefblau gefärbte eigentümliche Strukturen zeigten. Manche von ihnen (Abb. 7 bei „3“) erinnern an das intracelluläre Golginetz. *Spatz* faßt diese Veränderungen als „Kernauflagerungen“ auf. Oft gewinnt man den Eindruck, daß diese Gebilde eigentlich dunkelgefärbte Kernmembranfalten sind. Mit der Gestaltsveränderung des Zellkörpers kann auch eine Deformation des Kerns einhergehen, wie es auf der Abb. 7, bei „2“ in einer atypischen multipolaren Purkinjezelle beobachtet werden kann.

Mit *Cajals* Silberimprägnationsmethode am Gefrierschnitt lassen sich weitere, sehr charakteristische Veränderungen der Purkinjezellen beobachten. Der krankhafte Prozeß führt entweder zu einem Schwund des Fibrillengerüsts oder tritt eine Hyperchromatose der Zellen auf. Der Schwund der Fibrillen beginnt oft an der Peripherie der Zellen, so daß das perinucleäre Fibrillengerüst verhältnismäßig lange erhalten bleibt; es kann sogar eine tiefschwarze Imprägnierung annehmen, wodurch das Bild entsteht, als wenn der Kern in einem Beutel herabhängen würde (vgl. Abb. 8 bei „a“). In späteren Stadien verschwinden auch diese perinucleäre Reste der imprägnierbaren intracellulären Substanz (Abb. 8 bei „b“). Die erkrankten Zellen erinnern an die *hirudiformen Zellen* *Cajals*, die er bei seinen experimentellen Kleinhirnverletzungen beobachten konnte. *Cajal* betrachtet diese Alterationsformen als nekrobiotische Übergangsphasen der absterbenden Zelle. Die Nester der erkrankten Zellen sind verhältnismäßig gut erhalten, es können sogar auch die, dem Zellkörper anliegenden ringförmigen Endigungen mit Leichtigkeit nachgewiesen werden (Abb. 8, Zelle „a“). Am Fundort dieser Degenerationsformen ist die Schicht der Purkinjezellen verhältnismäßig gut erhalten, nur hier und da erblicken wir leere Nester.

Eine andere Gruppe bilden die hyperchromatischen Formen. Diese Zellen finden wir gewöhnlich in Gebieten, welche eine Läppchensklerose zeigen. An solchen Stellen sind die meisten Purkinjezellen schon verschwunden. Viele der vereinzelter, überlebenden Exemplare zeigen mehr oder minder ausgesprochene Zeichen der Degeneration. Der Zellkörper dieser Zellen ist eher etwas geschrumpft, im schwarz imprägnierten Zellkörper läßt sich der Kern oft kaum unterscheiden. Die Retraktion des Zellkörpers ist in vielen Fällen auch daran zu erkennen, daß sich die Korbfasern nicht unmittelbar der Zelle anschmiegen, sondern zwischen ihnen eine Lücke entsteht, welche manchmal mit Kernen ausgefüllt ist. Die Schrumpfung der Zelle kann manchmal enorme Grade erreichen (Abb. 9, Zelle „B“), wodurch der Zelleib als ein abgeplatteter Anhängsel des gleichzeitig exzessiv geschwollenen Dendritengeästs erscheint.

Die *Dendriten* erfahren gewöhnlich zweierlei Veränderungen. Entweder sind sie etwas atrophisch oder erleiden diffuse bzw. umschriebene Anschwellungen (Abb. 9 bei „b“). Es kann auch vorkommen, daß ein

Hauptast des Purkinjeneurons annähernd normal bleibt (Abb. 10 bei „1“), während die anderen Äste derselben Zelle verschiedene Grade der Schwellung erleiden (Abb. 10 bei „2“ und „3“). Die umschriebenen Anschwellungen der Purkinjedendriten können gegebenenfalls so hohe Grade erreichen, daß sie an Ausdehnung die Größe des Zelleibes mehrfach übertreffen.

Eine seltenere Form der Dendritendegeneration ist die Bildung von kugeligen Endanschwellungen. Man findet auch Bilder, wo der eine

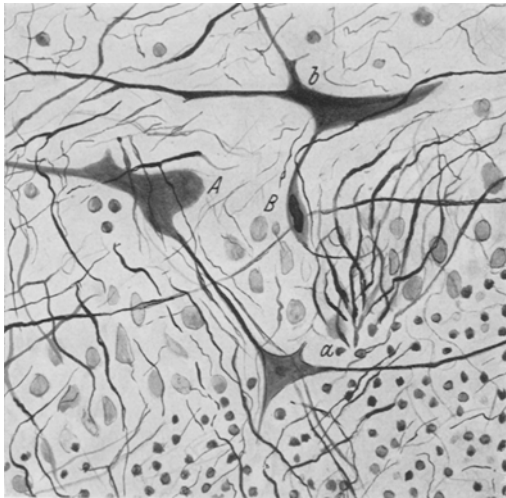


Abb. 9. *A* Purkinjezelle, deren Axon bei der Bildung des I. Seitenastes unterhalb der *Bergmannschen* Schicht eine große dreieckige Anschwellung (*a*) zeigt. Die Zelle besitzt nur spärliche Korbfasern. Die hochgradig abgeplattete dislozierte Purkinjezelle (*B*) mit stäbchenförmigem Kern trägt eine mächtige Dendritenschwellung (*b*).

Seitenast in eine mächtige kugelige Anschwellung ausläuft, während der andere Ast eine spindelförmige, *asteriforme* Anschwellung trägt¹.

Interessante Strukturveränderungen führt die Abb. 9 vor unsere Augen. Die Abbildung stammt aus einem etwas schrägen Schnitt einer Windungskuppe. Der Axon der Zelle „*A*“ verzweigt sich unterhalb der *Bergmannschen* Schicht in mehrere Äste; an der Verzweigungsstelle entstand eine dreieckige Anschwellung mit einem zentral liegenden dunkleren Körperchen. Ähnliche axonale Anschwellungen fanden wir ziemlich oft im

Vermis superior. Seit *Cajals* experimentellen Untersuchungen wissen wir, daß diese Bildungen auf eine Unterbrechung des Axons hinweisen, wobei die, oberhalb der Durchtrennung liegenden Kollateralen des zentralen Stumpfes eine Hypertrophie erfahren. Die Zelle „*B*“ mit stäbchenförmig pyknotischem Kern ist hochgradig sklerotisiert; daneben befindet sich ein „leerer Korb“. Zwischen den Korbfasern liegen Kerne der *Bergmannschen* Zellen. Bemerkenswert ist, daß der Hauptast der stark geschrumpften Zelle eine hochgradige Anschwellung erfuhr (*b*). Die erwähnte Zelle liegt eigentlich außerhalb des Faserkorbes, nur eine einzige feine Faser schmiegt sich dem Zelleib an.

2. *Heterotopische Lagerung der Purkinjezellen.* Bei der Suche nach atypischen Formen der Purkinjezellen machten wir die interessante

¹ Vgl. *Cajal*: Degeneration and Regeneration. London 1928, S. 619.

Beobachtung, daß Abweichungen von der normalen birnenförmigen Gestalt sehr oft an solchen Zellen vorkommen, die zugleich auch abnorm gelagert sind.

Bei der Beurteilung der Lageveränderungen der Purkinjezellen standen uns zwei Gesichtspunkte zur Verfügung. In den nicht sklerotisierten Kleinhirnpartien dient naturgemäß die ununterbrochene Reihe der Elemente der ganglionären Schicht zum Vergleich. An atrophischen Gebieten, wo manchmal auf weite Strecken keine Purkinjezellen zu sehen waren, gaben uns über die Lagerung der betreffenden Zelle die breite *Bergmannsche* Schicht, sowie die Faserkörbe Aufschluß. Die obere Grenze der Körnerschicht läßt sich nicht immer mit Sicherheit bestimmen, weil doch in sklerotischen Gebieten auch diese Schicht eine beträchtliche Rarefizierung erleidet und somit ist sie zur Lagebestimmung ungeeignet. Wie wir später sehen werden, auch die purkinjelosen Körbe erfahren bei der Läppchensklerose verschiedene Veränderungen, so daß bei der Beurteilung der Lageveränderungen der Purkinjezellen meistens die *Bergmannsche* Schicht allein maßgebend ist.

In diesem Sinne können die heterotopischen Purkinjezellen sich entweder unterhalb oder oberhalb der *Bergmannschen* Zellen befinden.

a) *Purkinjezellen unterhalb der Bergmannschen Schicht* sind sehr selten in unseren Präparaten. Abb. 6 stellt eine solche Lageveränderung dar. Oberhalb der Körnerschicht liegen zwei hochgradig vakuolisierte Purkinjeurone und dazwischen sind spärliche Kerne zu sehen. Die eigentliche *Bergmannsche* Schicht (B) erstreckt sich oberhalb diesen schwer erkrankten Zellen (1, 2). In gleicher Flucht mit dem Kernstreifen liegt ein normalgestaltetes *Purkinjesches* Element (3), das sich oberhalb der vakuolisierten Zelle „2“ befindet. Die etwas schiefe Stellung der Zellen verrät uns, daß die Schnittführung die Purkinjestämme nicht genau perpendikulär traf. Aus der geschlossenen Reihe der *Bergmannschen* Zellen ist aber zu schließen, daß diese Abweichung von der, bezüglich der Purkinjezellen günstigsten Schnitttrichtung keine so große gewesen ist, daß man die Verlagerung der Zellen als zufällige und technisch bedingte auffassen dürfte. Gerade in dieser Hinsicht konnte man die *Bergmannsche* Kernschicht bei der Orientierung sehr gut verwenden. Denn jene Purkinjezellen, die, wenn auch noch so entfernt von der Körnerschicht, aber in der Gesellschaft von *Bergmannschen* Zellen gefunden wurden, betrachteten wir selbstverständlich nicht heterotopisch.

b) *Purkinjezellen in der Lamina molecularis*. In unserem Falle befinden sich die abnorm hoch gelagerten Purkinjezellen meistens in der unteren Hälfte des Stratum moleculare. An der Oberfläche der Molekularlage oder gar subpial liegende Purkinjezellen, wie sie von

*Lotmar*¹ in Kretinenkleinhirnen gefunden wurden, sahen wir trotz eifrigen Suchens nicht.

Viele Zellen liegen *unmittelbar oberhalb* der *Bergmannschen Schicht*. Die Abb. 10 stammt aus einem sklerotischen Vermisläppchen. Die Form der Zelle ist leicht atypisch zu nennen, da sie 3 Hauptstämme besitzt.

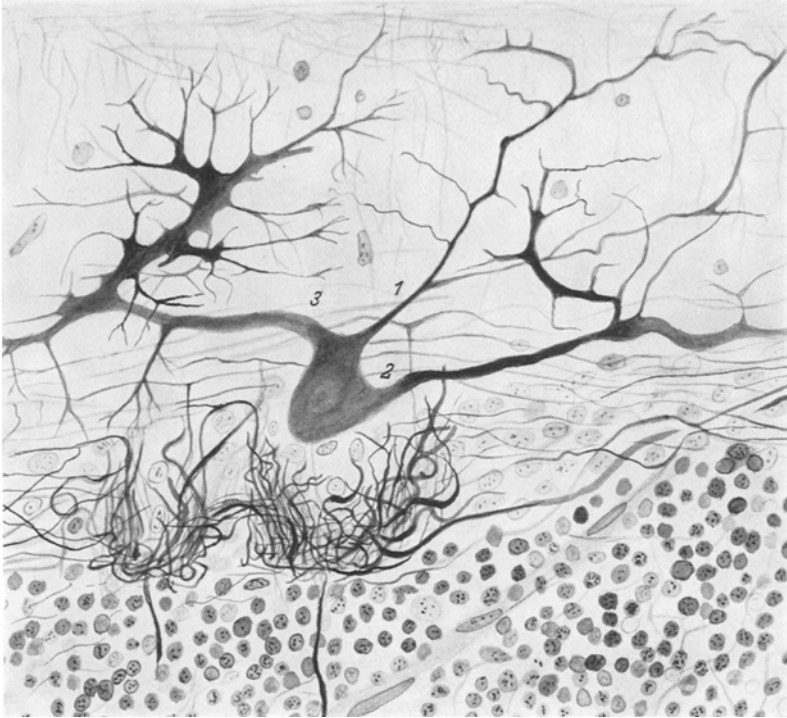


Abb. 10. Die drei Dendritenstämme der oberhalb eines Fasernestes liegenden Purkinjezelle zeigen verschiedene Phasen des Schwellungsprozesses. 1 ein annähernd normaler Dendrit, 2 mäßig verdickter weithin verfolgbarer Dendrit, 3 kaktusförmige Veränderung des Dendriten, dessen weithin sichtbare Verästelungen in allen Richtungen des Raumes bis zu den feinsten Ausläufern zu unterscheiden sind. Neben dem dichten Faserkorb der dislozierten Purkinjezelle liegt ein leeres Nest mit geschlängelten Fasern.

Der eine protoplasmatische Fortsatz (1) ist annähernd normal gestaltet, die beiden anderen (2 und 3) zeigen verschiedene Grade der umschriebenen Verdickung, wodurch jene aus den ersten Beschreibungen von *Cajal* und nach ihm von *Sántha* und *Hechst* u. a. bekannt gewordenen kaktusförmigen, *asteriformen* Dendritenverästelungen zustande kommen. Bemerkenswert ist die horizontale Ausbreitung der weithin verfolg-
baren Dendriten (2 und 3). Der Zellkörper liegt dicht oberhalb dem

¹ *Lotmar*: Entwicklungsstörungen in der Kleinhirnrinde beim endemischen Kretinismus. Z. Neur. 136 (1931).

Bergmannschen Kernstreifen. Eigentümlich ist es dabei, daß zwischen dem Zellkörper und dem darunterliegenden Faserkorb sich eine mit runden, chromatinarmen Kernen ausgefüllte Lücke befindet. Man bekommt den Eindruck, als ob die Zelle aus ihrem Faserkorb herausgezerrt, luxiert wäre. Ein daneben liegender, „leerer“ Faserkorb ist durch hinüberziehende Fasern einer „Hängemattenvorrichtung“ (*Schaffer*) mit dem vorhin erwähnten *Cajalschen* Korb verbunden. Wenn auch solche Befunde zugunsten der Auffassung *Schob's* von der nachträglichen

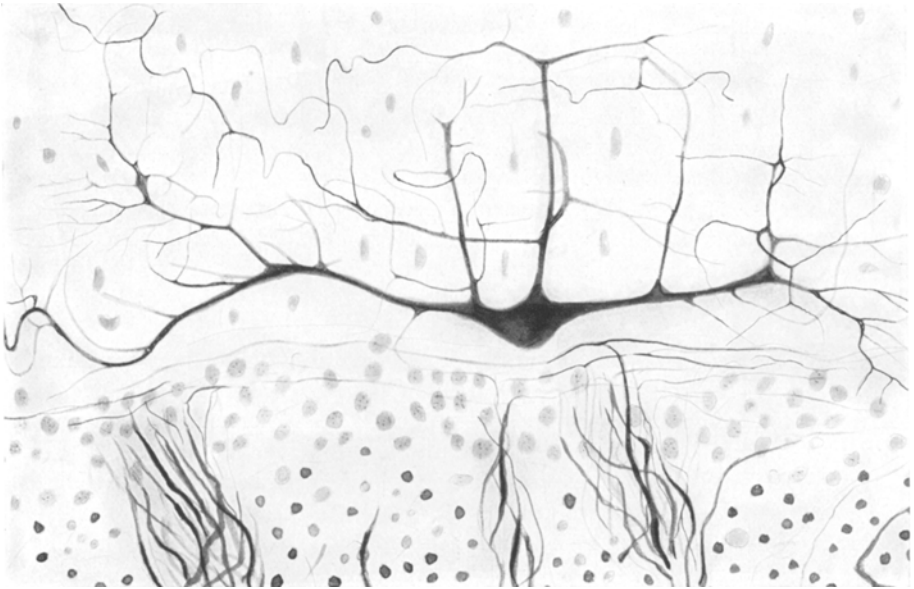


Abb. 11. Oberhalb der breiten *Bergmannschen* Schicht liegt eine sich völlig horizontal erstreckende sklerotische *Purkinjezelle ohne Faserkorb*. Die Faserkörbe in der Granularis sind leer, ihre Fasern sind hypertrophisch.

Heraushebung oder Verdrängung in die Molekularschicht sprächen, so liegen andererseits ähnliche Befunde vor, welche schwerlich durch eine sekundäre Dislokation erklärt werden können. Dadurch wird die Deutung des soeben beschriebenen Befundes ohne die Zuhilfenahme der sekundären Herausziehung ermöglicht.

Wir fanden nämlich *Purkinjesche* Neurone, die eine völlig horizontale Lage eingenommen haben, wobei ihre zwei Hauptdendriten sich beinahe in einer Linie befanden und der Zellkörper eine Spindelform zeigte. Die auf der Abb. 11 dargestellte, hyperchromatisch-sklerotische Zelle befindet sich in einer atrophischen Windung oberhalb der *Lannois-Paviotschen* Schicht. Wir möchten ausdrücklich betonen, daß diese horizontale *Purkinjezelle* sich nicht in der Tiefe der Furche, wo die Dendriten-

verästelt auch unter normalen Verhältnissen gewisse Varietäten zeigen kann, sondern in einer *Windungskuppe* befindet. Das weithin verfolgbare Dendritengeäst reicht bis in die Nähe der seitlichen Abhänge der sklerotischen Windung. Merkwürdig ist dabei, daß die Zelle keinen *Cajalschen Korb* besitzt. Wohl sind im Gesichtsfeld einige, aus verdickten und abnorm tief in die Granularis dringenden Fasern bestehende purkinjlosen Körbe zu sehen, diese besitzen aber offensichtlich keine Beziehungen zum horizontalen Purkinjoneuron. Die Tatsache, daß diese aus der Reihe der *Purkinjeschen* Elemente allein überlebende ektopische Zelle keinen eigenen Faserkorb besitzt, obwohl die Korbzellen-axone mitsamt ihren pinselförmigen freien Endigungen sonst erhalten sind, spricht dafür, daß die fragliche Zelle nicht erst sekundär ihre gegenwärtige Lage einnahm, sondern ihre abnorme Lagerung und Gestalt primär entstand. Daraus, daß die horizontal durchziehenden Korbzellen-axone meistens *unterhalb* der atypischen Zelle liegen, läßt sich folgern, daß unsere atypische Purkinjezelle im Laufe der Entwicklung sich erst dann entfaltet haben mag, als schon die Axone der Korbzellen angelegt waren und ihren Bestimmungsort erreicht haben. Dadurch blieb also der verspätete Ankömmling im Laufe der Tektogenese ohne *Cajalschen Korb*.

Wir sehen also, daß die sklerotische Kleinhirnrinde zum Studium gewisser Zellabnormitäten sich aus dem Grunde besonders gut eignet, weil diese, infolge des Schwundes der umgebenden Elemente, gegebenenfalls geradezu herauspräpariert vor uns liegen können.

Noch überzeugender sind die Bilder, wo die Verlagerung in die Molekularis bei Verschontsein der Lamina ganglionaris beobachtet werden kann. In den Hemisphären unseres Falles finden wir überall zahlreiche Beispiele dafür. Oft sehen wir *multipolare*-heterotaktische Purkinjezellen, die oberhalb von normal gelagerten Purkinjezellen liegen. Die Tigroidschollen der in der Molekularlage „schwebenden“ Zellen sind meistens gut erhalten. — Nicht selten findet man hochgestellte spindelförmige Elemente. Auch dreieckige, mit der Spitze nach unten gerichtete Formen sind nicht selten, wo also die untere charakteristische Abrundung der normalen Purkinjezellen fehlt. Daß diese Zellen schon im Laufe der Entwicklung ihre Verlagerung erlitten, beweist jener Befund, wo eine „schwebende“ Purkinjezelle in dem Geäst der darunter befindlichen normalen Zelle, gleichwie in einem Nest eingebettet liegt.

Die „schwebenden“ Purkinjezellen sind pathologischen Veränderungen ebenfalls unterworfen. Oft fanden wir Exemplare mit Kernhomogenisation, partiellem oder totalem Schwund der Nisslschollen usw. Gelegentlich sehen wir auch am Nisslbild ektopische Purkinjeurone, deren Dendriten geschwollen sind (vgl. Abb. 12 bei „3“).

Die bisher beschriebenen ektopischen Purkinjeelemente fanden wir vereinzelt in allen Regionen des Kleinhirns zerstreut. Schon aus den

Imprägnationsbildern schöpften wir Beweise dafür, daß diese Zellen nicht durch den sklerotischen Prozeß herausgezerrt, sondern infolge einer Entwicklungsstörung in der Wanderung aufgehaltene „Nachzügler“ der *Lamina ganglionaris cerebelli* sind. *Schaffer* und seine Schüler¹ haben schon schwerwiegende Argumente gegen die oben zitierte Auffassung *Schob's* angeführt. Im nachstehenden möchten wir diese mit folgenden zwei Beobachtungen bereichern.

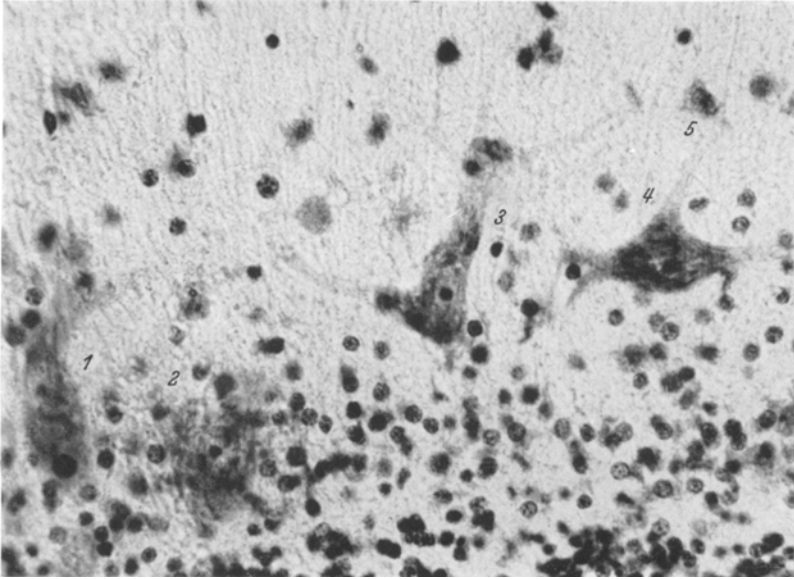


Abb. 12. Nisslbild. Bei „1“ ist eine schlanke sklerotische Purkinjezelle mit hochgelagertem Kern zu sehen. Während die Zellen „1“ und „2“ normal gelagert sind, liegen die Zellen „3“ und „4“ oberhalb der *Bergmann'schen* Schicht. Die Zelle „3“ zeigt weithin sichtbare, mäßig geschwollene Dendriten. Die Zelle „4“ nimmt eine völlig horizontale Lage ein und liegt ganz in der Molekularschicht. 5 Korbzelle.

In dem auf Abb. 12 dargestellten Befund erblicken wir einen schlagenden Beweis dafür, daß die Purkinjeelemente im Laufe der Tektogenese der Kleinhirnrinde aus der superfiziellen Körnerschicht allmählich herunterwandern. Unter normalen Verhältnissen erfolgt das Heruntersinken *aller* Purkinjezellen eines gewissen Kleinhirnabschnittes (Wurm, Flocculus, Hemisphären) *zu gleicher Zeit*. Wenn aber in der Periode der Auswanderung irgend eine Störung eintritt, wie in unserem vorliegenden Falle, so bleiben die einzelnen Zellen unterwegs stehen, als wenn die Entwicklung in dieser Phase erstarrt wäre. Eine solche Phase wurde auch auf unserer Abb. 12 festgehalten, wo neben den pathologisch veränderten aber normal gelagerten Purkinjezellen (1, 2) zwei atypisch

¹ Vgl. die ausgezeichnete Studie von *Sántha*: Arch. f. Psychiatr. 91, 1930.

gestaltete, schwebende Purkinjeneurone zu sehen sind; sie blieben in verschiedenen Entfernungen von ihrem Bestimmungsorte stehen, wodurch eine stufenweise Verlagerung dieser Elemente entstand. Während die annähernd pyramidenförmige Zelle „3“ senkrecht gestellt ist, liegt die Zelle „4“ ganz horizontal. Wenn auch die Zelle „3“ durch ihre verzerrte Form an die Abbildungen *Schobs*, welche zur Erhärtung seiner

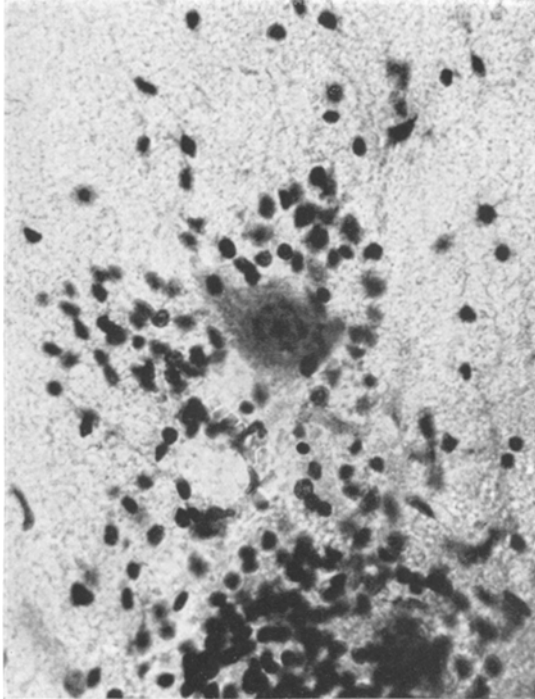


Abb. 13. Eine im Str. moleculare schwebende Purkinjezelle dicht umschwärmt von heterotopischen Körnerzellen.

Annahme dienen sollen, erinnert, ist die horizontale Zelle („4“) unbedingt als das Resultat einer Dysgenese aufzufassen. Wie wäre aber vorzustellen, daß eine Zelle erst sekundär aus ihrer ursprünglichen Lage in die Lamina molecularis heraufgezogen wäre, während die andere daneben liegende ektopische Zelle, als ein verspäteter Ankömmling, in derselben Schicht festgehalten bliebe?

Als letztes Argument für die teratologische Genese möchten wir noch die Abb. 13 vorlegen. Hier wird die im Stratum moleculare schwebende Purkinjezelle von einem dichten Schwarm von Körnerzellen umgeben. Die ganze Gruppe befindet sich in einer Windungskuppe. Beim ersten Blick würde man glauben — wie wir es selbst taten —, daß die vor-

liegende Formation gar nicht pathologisch ist, da auch normalerweise die Körnerschicht an der Kuppe mancher Windungen aufgelockert erscheint, und Fortsätze in die molekuläre Schicht oft hinauftragen. Bei der Durchmusterung der Schnittserie stellte es sich aber unzweideutig heraus, daß es sich hier tatsächlich um einen verlagerten Schwarm von Körnerzellen handelt und in diesem Körnerhaufen liegt die atypische Purkinjezelle eingebettet. Wenn wir *Lotmars* höchst interessanten Beobachtungen, die er in der Kleinhirnrinde beim endemischen Kretinismus erheben konnte, mit unserem vorliegenden Befunde vergleichen, so stellt sich heraus, daß das von uns beobachtete Bild eine Zwischenstufe zu den, bisher nur von *Lotmar* im Kretinenkleinhirn festgestellten Befunden bedeutet. *Lotmar* hat nämlich im Kretinenkleinhirn das Vorkommen einer bis ins erwachsene Alter erhalten bleibenden oberflächlichen Körnerschicht beschrieben, in der vereinzelte Purkinjezellen lagen. Ferner sah er das Vorkommen isolierter, nicht von Körnern begleiteter, an der Oberfläche subpial gelegener Purkinjezellen. In *Lotmars* Falle soll der Zeitpunkt der Entwicklungshemmung etwa an die Grenze von zweitem und letztem Drittel der Fetalzeit verlegt werden. In unserem Falle setzte die Störung wahrscheinlich etwas später ein und hat vielleicht kürzere Zeit gedauert; wir haben nämlich trotz eifrigen Suchens keine persistierende oberflächliche Körnerschicht gesehen.

Wir schließen uns also auf Grund unserer teratologischen Befunde jenen Forschern an, die einen Teil dieser Zellen aus den Elementen der embryonalen oberflächlichen Körnerschicht herleiten. Dafür, daß ein anderer Teil der Purkinjeelemente aus der ventrikulären Keimzone stammt, spricht die Tatsache, daß wir in unserem Falle auch unter die *Bergmannsche* Kernlage verlagerte Purkinjeurone beobachten konnten (vgl. Abb. 6).

Die Frage, wodurch die geschilderte embryogenetische Störung zustande kam, möchten wir am Schluß unserer Beschreibung zu erörtern versuchen.

Sternzellen der Molekularlage. Diese Zellart ist in unserem Falle auch an Stellen von fortgeschrittener Läppchensklerose ziemlich gut verschont. Dies kann sowohl an *Nissl*- wie auch an *Cajal*präparaten mit Leichtigkeit nachgewiesen werden, und unsere Zeichnungen und Photographie liefern zahlreiche Belege dafür. Das Erhaltenensein der Sternzellenaxone läßt sich am überzeugendsten mit Hilfe der Imprägnationsmethoden nachweisen, wo zahlreiche korb- oder pinselförmige Formationen ihrer freien Endverästelungen auch an solchen Stellen aufzufinden sind, wo die synapsisbildende Purkinjeurone schon einer Degeneration anheimfielen und verschwanden. — Die Korbzellenaxone, die auf diese Weise ihre Kontaktbeziehungen verloren haben, zeigen teils a) *regressive* und teils b) *progressive* Veränderungen.

a) Zu den *regressiven* Prozessen möchten wir jene pathologischen Erscheinungen rechnen, die wir auf der Abb. 14 (bei „B“) dargestellt haben. Die aus verschiedenen Richtungen zusammentreffenden Axone rollen sich hier zu einem völlig unentwirrbaren Faserknäuel auf, wodurch das Bild eines *geschrumpften, atrophischen* Korbes entsteht. Diese Bildungen kommen ziemlich selten in unseren Präparaten vor. In ihrer Umgebung sind kaum einige erhaltene Körner zu sehen, auch die Molekularschicht ist hochgradig sklerotisch. Merkwürdig ist es dabei, daß die korb bildende Faser „a“, nach der Abgabe einiger Nebenäste für den

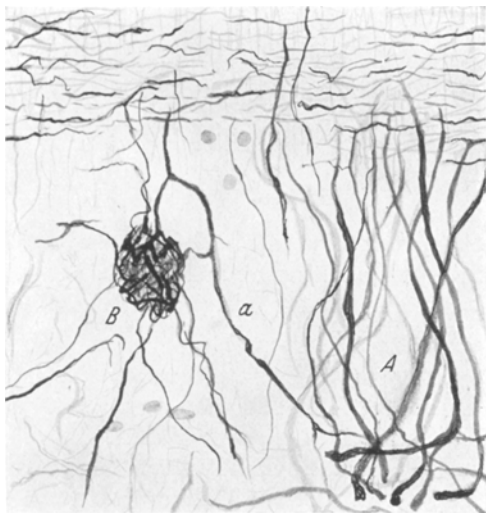


Abb. 14. A leerer Korb, bestehend aus hypertrophischen Fasern. B Faserknäuel eines leeren Korbes, die seltene Erscheinung der *Korbatrophie* zeigend.

geschrumpften Korb (B), zu einem in der Nähe befindlichen, ebenfalls purkinje-losen Faserkorb hinüberzieht. Der Faserkorb (A) zeigt aber schon deutliche progressive Erscheinungen.

b) Die *progressiven Erscheinungen der Korbzellen-axone* kommen sehr oft und besonders in jenen Gebieten vor, wo die Kleinhirnrinde von einem sklerotischen Vorgang befallen ist, bzw. die Purkinjezellen einem Schwundprozeß unterlagen. Die Abb. 14 stellt bei „A“ eine aufgelockerte, hypertrophische Korbformation dar, deren verdickte Fasern tief in die granuläre Schicht

hineindringen. Für die Tatsache, daß diese Erscheinungen durch ein aktives Vorwachsen der kontaktlos gewordenen Korbfasern zustande gekommen sind, finden wir in unseren Präparaten zahlreiche histologische Beweise. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung die Abb. 15, wo die, aus den klassischen Schilderungen *Schaffers* bekannte „Hängemattenvorrichtung“ aus 2 Körben gebildet wird, von denen die Körbe „a“ und „b“ ihre Purkinjezellen verloren haben. Dabei trennen sich einzelne verdickte Axone aus dem Fasergewirr ab und ziehen tief in die granuläre Schicht gegen die Marksubstanz hinunter (vgl. die Faser „c“ und „d“). Die Faser „b“, welche sich aus dem Fasernest der erhaltenen Purkinjezelle (A) löst, erreicht sogar die Markleiste auch, wobei sie während ihres geschlängelten Verlaufes mehrere feine Kollateralen (bei 1, 2, 3 und 4) abgibt. Die verdickte Faser mitsamt ihren Kollateralen muß unbedingt als Ergebnis einer Neubildung aufgefaßt

werden, weil normalerweise und in typischen Fällen derartige Korbfaserverformungen überhaupt nicht vorkommen. Sie sind also die Ergebnisse eines postembryonalen, infolge des Verlustes der normalen und physiologischen Kontaktbeziehungen mit ihren zugehörigen Purkinjezellen ins

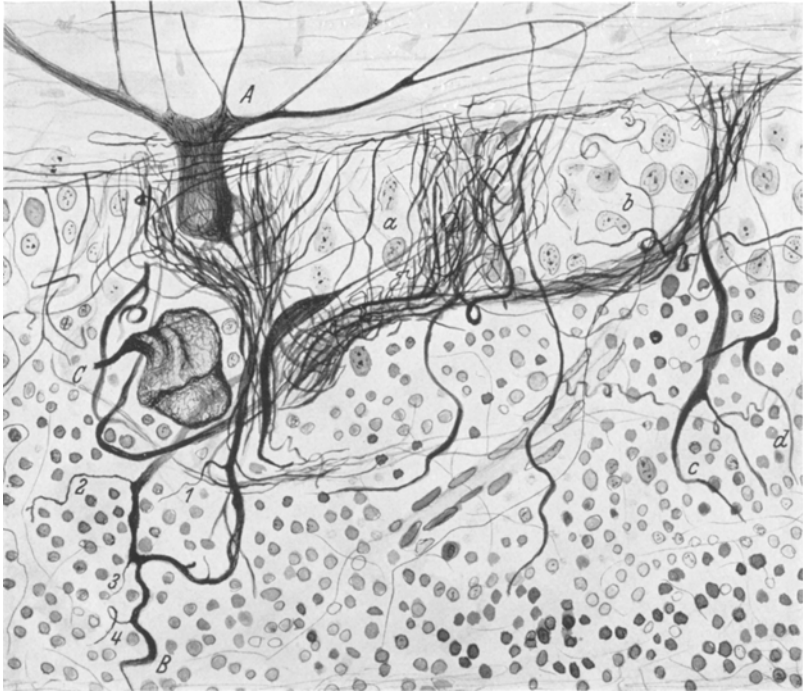


Abb. 15. *a, b* leere Körbe, deren Fasern eine Hängemattenvorrichtung bilden. Das Korbgeflecht der Purkinjezelle (*A*) besteht neben normalen Fasern aus stark verdickten Nervenfasern. Bemerkenswert ist die Faser (*B*), welche eine mächtige Schlinge beschreibt, um ihren Weg bis zu der Marksubstanz fortzusetzen. Während ihres geschlängelten Verlaufes gibt sie mehrere Kollateralen (*1, 2, 3, 4*) ab. *C* eine mächtige Endanschwellung. *c, d* Korbfasern, die, sich vom Korbgeflecht lösend, nach Abgabe von Seitenästen gegen die Marksubstanz vordringen.

Werk gesetzten Wachstums aufzufassen (*Cajal, Schaffer, Sántha, Estable, Castro* u. a.).

Afferente Faserung der Kleinhirnrinde.

1. Bezüglich der *Kletterfasern* konnten wir keine einwandfreien Beobachtungen sammeln. Ihre Darstellung ist auch mit Hilfe der ausgezeichneten *Cajalschen* Methode oft mit Schwierigkeiten verbunden. So möchten wir daraus, daß wir in unseren Präparaten keine, als Kletterfaser unzweideutig identifizierbare Gebilde in der Molekularschicht nachweisen konnten, keineswegs den pathologischen Schwund derselben folgern. Doch möchten wir hier zwei Befunde beschreiben, welche möglicherweise als degenerierende Kletterfasern aufzufassen sind.

Die Abb. 16 führt einen schwer zu deutenden Befund vor unsere Augen. Aus dem Bündel von hypertrophischen Korbfasern eines leeren Purkinjenestes biegt sich eine stärkere Faser (A) ab und endigt in eine mächtige kugelförmige Anschwellung, welche von Korbfasern umwickelt wird. Bemerkenswert ist das Verhalten der Faser „B“. Ein Ast dieser

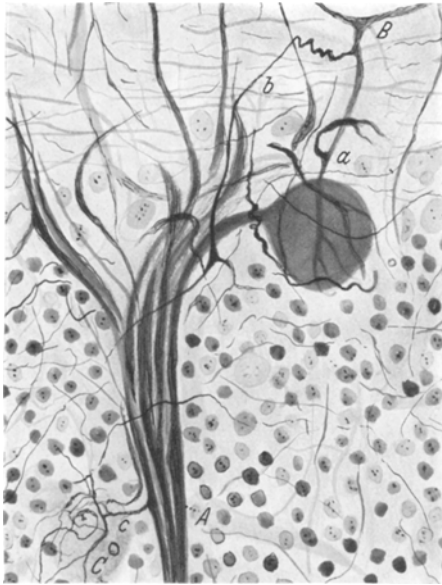


Abb. 16. Aus dem Fascikel der hypertrophischen Korbfasern biegt sich eine stärkere Faser (A) ab und endet in eine mächtige kugelförmige Anschwellung, welche von Korbfasern umwickelt wird. Bemerkenswert ist das Verhalten der Faser „B“. Ein Ast der Faser zieht zu der Kugel (a), der andere (b) nimmt an der Bildung des purkinjelosen Korbes teil. Zu beachten ist, daß zum Kleinhirnglomerulus „C“ Kollateralen (c) aus dem Korbfaserkübel hinüberziehen.

Faser zieht nämlich zu der Kugel (a), ein anderer (b) nimmt an der Bildung des purkinjefreien Nestes teil. Nebenbei ist es zu beachten, daß zum Kleinhirnglomerulus (C) Kollateralen (c) aus dem Korbfaserfascikel hinunterziehen. Aus *Schaffers* eingehender Darstellung wissen wir, daß an der Nestbildung nicht nur Sternzellenaxone, sondern auch aus der Markleiste herführende *afferente* Fasern teilnehmen. Die Faser, welche einen Seitenast (c) zum Kleinhirnglomerulus entsendet, um hier mit den Dendriten der Körnerzellen eine Synapse zu bilden, muß nach unseren bisherigen Kenntnissen als Moosfaser aufgefaßt werden. Die mit dem mächtigen Endkolben versehene Faser steigt ebenfalls aus der Markleiste empor und da sie einerseits bis an die *Bergmannsche* Schicht heranreicht und andererseits ihre Richtung —

aus dem Verlauf der Faser und aus der Lage der Endkugel zu schließen — eine corticopetale ist, stellt sie höchstwahrscheinlich eine andere *afferente* Faserkategorie des Kleinhirns und zwar eine nach Absterben des artikulierenden Purkinjenurons *degenerierende Kletterfaser* dar. Leider sind solche Bildungen in unseren Präparaten äußerst selten und so konnten wir keine weiteren histologischen Beweise für unsere diesbezügliche Auffassung sammeln. Wäre diese Annahme richtig, so könnte man auch die auf der Abb. 15 bei „C“ dargestellte mächtige Endanschwellung auch als das Degenerationsprodukt einer Kletterfaser erachten, um so mehr, weil, wie wir soeben sehen werden, die beschädigten Moosfasern in unserem Falle eine grundverschiedene Reaktionsweise, wie die vorliegende,

bekunden. Vorläufig dürfen wir die hochgradige, beutelförmige und gerunzelte Endanschwellung auf der Abb. 15 nur mit Vorbehalt als eine Kletterfaserdegeneration ansehen.

2. Die *Moosfasern* werden auch nicht vom Krankheitsprozeß verschont. In Gebieten der fortgeschrittenen Läppchensklerose sind sie völlig verschwunden. Dort, wo das topographische Bild der Kleinhirnrinde noch ziemlich gut erhalten blieb und die Purkinjezellen zwar mehr oder minder erkrankt sind, aber noch größtenteils in ihren Nestern liegen,

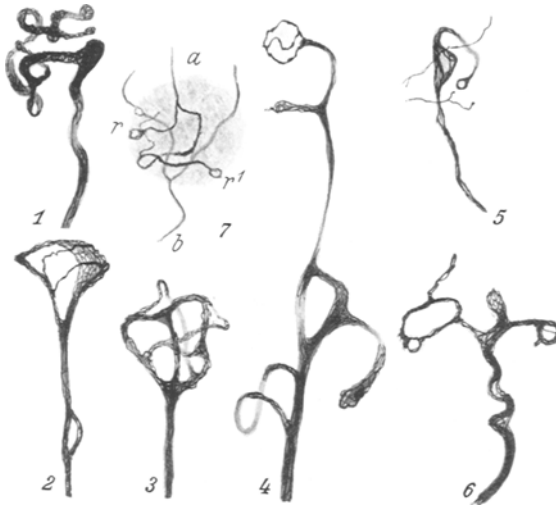


Abb. 17. Verschiedene Degenerationsformen von Moosfasernendigungen. Cajalbild. Vermis. Bei „7“ ist vergleichshalber das Normalbild eines Glomerulus cerebelli zu sehen, wo die feine Faser „a“ zwei ringförmige Moosfaserendigungen (*r*, *r*¹) zeigt. Die sich aufteilenden Äste der Faser „b“ verlassen den Glomerulus ohne Endgebilde abzugeben.

findet man in der Körnerlage zahlreiche, sehr charakteristische Degenerationsformen der Moosfasern. Auf der Abb. 17 haben wir einige kennzeichnende Formen davon vereinigt. Vergleichshalber zeichneten wir mit der gleichen Vergrößerung (*Abbéscher* Zeichenapparat, Zeiß Apochrom. Imm. 1,30; Oc. 15×) auch eine normale Moosfaserendigung ab (Abb. 17 bei „7“). Es lassen sich von der einfachen mäßigen Verdickung und fusiformen Anschwellung bis zu den bizarrsten Gebilden alle Übergänge beobachten. Merkwürdig sind die henkelförmigen seitlichen Auswüchse der Faserstämme (bei „4“), welche zu Beginn vielleicht nur als ovale Aufspaltungen der verdickten Faser erscheinen (Abb. 17 bei „2“). Auch die Endknöpfe können tiefgreifende Alterationen erleiden. Die plumpe Fasser „1“ z. B. zeigt eine knäueelförmige Aufrollung. Bei einer anderen Faser („4“) ist das Endknöpfchen mächtig vergrößert und scheint mit einer homogenen, hyalinen Masse ausgefüllt zu sein. Die Fasern „2“ und „3“, endlich sind mit pathologischen End-

formationen versehen, welche als löffelförmige Gebilde einem Schaumschläger ähneln.

Überblicken wir die im Kleinhirn unseres Wilsonfalles erhobenen Befunde, so können wir eine Gruppe von krankhaften Veränderungen unterscheiden, welche als Ausdruck eines degenerativen Prozesses aufzufassen sind und schließlich zu einer völligen Verödung der Kleinhirnrinde mit Ausgang in isomorphe Gliose führen. *Die beobachteten Veränderungen sind unspezifisch.* Die Unspezifität der Alterationen wird dadurch bewiesen, daß die meisten von ihnen bei exogen und endogen bedingten Krankheitsprozessen und nach experimentellen Traumatismen gleichfalls nachgewiesen wurden. Demzufolge glauben wir, daß eine eingehende Beschreibung dieser Veränderungen bei der *Wilsonschen Krankheit* vom allgemein-pathologischen Standpunkt aus berechtigt gewesen ist.

Eine andere Gruppe der Form- und Lageveränderungen gewisser spezifischer Kleinhirnelemente (Heterotaxie der *Purkinjeschen Zellen*) müssen wir als spätfetal entstandene Bildungsfehler deuten. Die oben geschilderten, am vollentwickelten Gewebe sich abspielenden Zell- und Faserveränderungen können teils mit der allgemein toxischen Schädigung der durch die Lebererkrankung frei gewordenen Hepatotoxine in Beziehung gebracht, teils als unmittelbare Folgen der lokalen Erweichungen (*Status spongiosus*) angesehen werden. Die zweite Gruppe der Veränderungen ist aber zweifellos während des intrauterinen Lebens entstanden und erheischt daher eine eingehendere Besprechung, weil sie nach unserem Ermessen für die Entstehung mancher Veränderungen bei der *Wilsonschen Krankheit* von prinzipieller Bedeutung sein kann.

Für die Erklärung der Bildungsfehler der Purkinjezellen bieten sich zwei Möglichkeiten.

1. Die meisten Forscher stimmen darin überein, daß der *Morbus Wilson* eine endogen bedingte Krankheit ist. Wie sich *Kehrer* ausdrückt: Es liegt bisher kein sicherer Anhaltspunkt dafür vor, daß die Pseudosklerose Westphal-Wilson durch irgendwelche von außen kommende Einwirkungen auf den Organismus verursacht oder bedingt wird. Es spricht — nach *Kehrer* — alles dafür, daß das Ursprüngliche eine fehlerhafte Anlage der Leber darstellt, die Hirnveränderungen aber nur Folgeerscheinungen der erblichen Lebererkrankung sind. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese fehlerhafte Leberanlage nur dann zur Erkrankung führt, wenn irgend eine, heute noch nicht faßbare äußere Noxe einwirkt.

Diese Worte *Kehrer*s möchten wir vollinhaltlich unterschreiben. Ist aber die primäre Erkrankung der Leber bei der *Wilsonschen Krankheit* endogen bedingt und gleich dem *Morbus Gaucher* und der *Splenohepatomegalie* als eine *nicht* ektodermale Heredodegeneration im Sinne *Schaffers*

aufzufassen, so ist es wohl denkbar, daß im Gehirn *Mikrostigmen* (*Schaffer*) einer allgemein konstitutionellen Schädigung überbleiben können. Im Sinne dieser Auffassung wären die Bildungsfehler des Kleinhirns primär durch die Genschädigung bedingt.

2. Noch wahrscheinlicher scheint uns die zweite Erklärungsmöglichkeit.

Auf Grund von *Rotters* hochwichtigen Befunden bei seinem Fall 2, wo bei *neurologischer Symptomlosigkeit* die charakteristische Lebercirrhose mit fortgeschrittenen Gehirnveränderungen einherging, ferner im Sinne der sehr genauen Familienforschungen *Kehrsers*, der die sog. abdominalen Wilsonfälle vererbungspathologisch in die Wilson-Westphalgruppe einzureihen vermochte, sind wir der Ansicht, daß die erblich bedingte Abiotrophie der Leber in gewissen Fällen schon in intrauterinem Leben beginnen kann. Wir sahen in unserem Falle, daß das Vollbild der Krankheit sich schubweise entwickelte und nicht nur im Gehirn, sondern auch in der Leber neben alten Herden frische Prozesse festgestellt wurden. Es ist wohl denkbar, daß auch schon im intrauterinen Leben hepatogene Toxine in die Zirkulation gelangen konnten, wodurch dann die Entwicklungsstörung der Purkinjezellen entstand. Gerade die Purkinjezellen sind als sehr empfindliche Indikatoren den verschiedensten krankhaften Eingriffen gegenüber bekannt.

Wir neigen also zu der Auffassung, daß bei unseren Kranken der abiotrophische Abbau der Leber schon im intrauterinen Leben begann. Die sekundären und toxisch bedingten Veränderungen im Gehirn zeitigten erst in den späteren Lebensjahren die charakteristischen Symptome, wobei aber die ontogenetischen Relikte (*Schaffer*) der Kleinhirnrinde als Zeugen der früh erlittenen Störung hinterblieben. Unser Kranker war demgemäß bis zu seinem 18. Lebensjahr mit latentem „Abdominal-Wilson“ behaftet.

Wir stehen keineswegs allein da mit der soeben geschilderten Auffassung. Als wesentliche Stütze unserer Annahme möchten wir die sehr lehrreichen, schon oben zitierten Kleinhirnbefunde *Lotmars* bei endemischem Kretinismus anführen. *Lotmar* kommt auch im Angesicht der Entwicklungsfehler der Purkinjezellen zu der Auffassung, daß seine Befunde zugunsten der auch sonst mehr und mehr durchdringenden Anschauung sprechen, daß die hypo- bzw. dysthyreotoxische Entwicklungshemmung schon in der *Fetalzeit* einsetzt.

Endemischer Kretinismus und *Wilsonsche Krankheit* sind letzten Endes beide eigenartige sekundäre Folgezustände von Gehirnveränderungen, wo das primär erkrankte *nichtektodermale* Organ einem erblich bedingten krankhaften Prozeß zum Opfer fiel. Die dadurch frei gewordenen Thyreo- bzw. Hepatotoxine rufen infolge ihrer Ektodermotropie (*Schaffer*) ausgedehnte Destruktionen des Hirngewebes hervor.

Zusammenfassung.

Die neurologischen Symptome eines apoplektiform verlaufenden Wilsonfalles fanden ihre Erklärung in alten und frischen Erweichungen im Gehirn.

Die mannigfaltigen Schädigungen der neuronalen und neuroglösen Elemente, sowie die lenticulotrope Wirkung des hepatogenen Giftes führen zur Annahme einer aus mehreren Komponenten aufgebauten Noxe, bzw. verschiedenen hepatogenen Toxinen.

In der Kleinhirnrinde fanden wir ausgedehnte, vielfältige Schädigungen, die teils das vollentwickelte Organ, teils noch die Neuroblasten der Purkinjezellen betrafen. Die Entwicklungsstörung der Purkinjezellen ist Zeuge dafür, daß bei der *Wilson'schen* Krankheit die endogen bedingte Leberabiotrophie schon in der Fetalzeit einzusetzen vermag.

Literaturverzeichnis.

Braunmühl: Die Rindenmarkkomponente im anatomischen Bild der Wilson-Pseudosklerosegruppe. *Z. Neur.* **130** (1930). — *Cajal*: Études sur la neurogenèse de quelques vertébrés. Madrid 1929. — Sur les fibres mousseuses et quelques points douteux de la texture de l'écorce cérébelleuse. *Travaux* **24**. Madrid 1926. — Sur quelques lésions du cervelet dans un cas de démence précoce. *Travaux* **24** Madrid. — Degeneration and Regeneration of the nervous System. Translated by *R. May*. London 1928. — *Estable*: Notes sur la structure comparative de l'écorce cérébelleuse et dérivées physiologiques possibles. *Trabajos* **21**. — *Goldstein*: Das Kleinhirn. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10. 1927. — *Haller-vorden*: Die extrapyramidalen Erkrankungen. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11. Berlin 1930. — *Hechst*: Gehirnatomische Untersuchungen eines Hingerichteten. *Arch. f. Psychiatr.* **89** (1930). — *Jakob*: Das Kleinhirn. *Moellendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 4 I. Berlin 1928; Die extrapyramidalen Erkrankungen. Berlin 1923. — *Kehrer*: Zur Ätiologie und Nosologie der Pseudosklerose Westphal-Wilson. *Z. Neur.* **129** (1930); Der Ursachenkreis des Parkinsonismus. *Arch. f. Psychiatr.* **91**. — *Környey*: Zur Nosographie und Histopathologie der striären Erkrankung usw. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **108** (1929). — *Landau*: Über cytoarchitektonische Bauunterschiede in der Körnerschicht des Kleinhirns. *Z. Anat.* **87** (1928). — *Lehoczky*: Zur Anatomie und Klinik der Wilson-Pseudosklerosegruppe. *Arch. f. Psychiatr.* **95** (1931); Neue Beiträge zur Histopathologie der lecithinoiden Degeneration. *Arch. f. Psychiatr.* **92** (1931). — *Lotmar*: Entwicklungsstörung in der Kleinhirnrinde bei endemischem Kretinismus. *Z. Neur.* **136** (1931). — *Meduna*: Tuberöse Sklerose und Gliom. *Z. Neur.* **129** (1931). — *Meyjes*: Zur Lokalisation der choreatischen Bewegung. *Z. Neur.* **133** (1931). — *Miskolczy*: Ein Fall von Kleinhirnmißbildung. *Arch. f. Psychiatr.* **93** (1931). — *Ostertag*: Über eine neuartige heredo-degenerative Erkrankungsform, lokalisiert im Striatum und Rinde mit ausgedehnter Myelolyse. *Arch. f. Psychiatr.* **77** (1926). — *Pines*: Klinisch-anatomischer Beitrag zur Frage der Wilson-Pseudosklerosegruppe. *Z. Neur.* **118** (1929). — *Rotter*: Beitrag zur Histopathologie und Pathogenese der Wilson-Pseudosklerosegruppe. *Z. Neur.* **111** (1927). — *Sántha*: Über die Entwicklungsstörungen der Kleinhirnrinde. *Arch. f. Psychiatr.* **91** (1930). — Über das Verhalten des Kleinhirns in einem Falle von endogen-afamiliärer Idiotie. *Z. Neur.* **123** (1930). — Über drei reine, von *Neumann-Pickscher* Krankheit verschonte Fälle der

infantil-amaurotischen Idiotie. Arch. f. Psychiatr. **93** (1931). — *Schaffer*: Zum normalen und pathologischen Fibrillenbau der Kleinhirnrinde. Z. Neur. **21**; Hirnpath. Beitr. **7**. — Über das morphologische Wesen und Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Berlin 1926. — Sind die familiär-amaurotische Idiotie (*Tay-Sachs*) und die Splenohepatomegalie (*Niemann-Pick*) in ihrer Pathogenese identisch? Arch. f. Psychiatr. **89** (1930). — Epikritische Bemerkungen zur Frage des Verhältnisses zwischen Niemann-Pick und Tay-Sachs usw. Arch. f. Psychiatr. **93** (1931). — Das Verhalten des Nervenparenchyms auf endo- und exogene Noxen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **117/118** (1931). — *Schaltenbrand*: Über einen Fall von Chorea mit Lebercirrhose. Dtsch. Z. Nervenheilk. **91** (1926). — *Scherer*: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Kleinhirns. Z. Neur. **136** (1931). *Schob*: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Friedreich-ähnlichen Krankheitsbilder. Münch. Arb. **5** (1922). — *Seletzky*: Pseudosklerose, Wilsonsche Krankheit und Encephalitis chronica disseminata. Z. Neur. **77** (1926). — *Spatz*: Anat. Anz. **57**, Erg.-H. 160. — Physiologie und Pathologie der Stammganglien. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10. Berlin 1927. — *Spielmeyer*: Die histopathologische Zusammengehörigkeit der Wilsonschen Krankheit und Pseudosklerose. Z. Neur. **57** (1920). — *Uchimura*: Zur Kenntnis der Histopathologie und Pathogenese der Wilson-Pseudosklerosegruppe. Z. Neur. **123** (1930). — *Weger* u. *Natason*: Zur Lehre der Pseudosklerose usw. Arch. f. Psychiatr. **88** (1929). — *Werthemann, A. u. H.*: Facialis-Tic bei hepatolentikulärer Degeneration usw. Z. Neur. **126** (1930). — *Westphal-Sioli*: Klinischer und anatomischer Beitrag zur Lehre von der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose usw. Arch. f. Psychiatr. **66** (1923). — *Wilson*: Progressive lentikuläre Degeneration. Handbuch von *Lewandowsky*, Bd. 5. Berlin 1914.
