

(Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung Berlin-Buch
[Direktor: Prof. Dr. H. Spatz].)

Parkinsonsche Krankheit (Paralysis agitans) und postencephalitischer Parkinsonismus.

Versuch einer klinisch-anatomischen Differentialdiagnose¹.

Von

Rudolf Klaue.

Mit 36 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Dezember 1939.)

Vorbemerkung.

Man muß nicht nur die Bestätigung alter Vorstellungen durch neue Befunde hervorheben, sondern auch bekennen, wenn die Tatsachen alten lieb gewordenen Ansichten widersprechen. Ich habe bei verschiedenen Gelegenheiten die Meinung vertreten, daß die Paralysis agitans als Alterskrankheit mit erblichem Einschlag und der postencephalitische Parkinsonismus als Folgezustand einer zeitweise epidemisch auftretenden Infektionskrankheit trotz der Ähnlichkeit des Symptomenbildes völlig verschiedene Krankheiten seien. Im Laufe der sorgfältigen Untersuchungen meines Mitarbeiters *Klaue* an einem großen Material habe ich mich Schritt für Schritt davon überzeugt, daß diese Ansicht unhaltbar ist und daß alle üblichen Unterscheidungsmerkmale bei genauerer Prüfung sich als nicht stichhaltig erweisen. Ich glaube, man kann sagen: die Paralysis agitans erscheint im Lichte dieser Untersuchung als eine milder verlaufende, symptomenärmere, sporadisch auftretende Altersform des postencephalitischen Parkinsonismus. Auf jeden Fall werden diese Feststellungen in Zukunft die bisher übliche Betrachtungsweise der Paralysis agitans und auch unsere Vorstellungen über die Ätiologie derselben erheblich verändern.

Spatz.

A. Einleitung.

Die Parkinsonsche Krankheit oder Paralysis agitans (Schüttellähmung) ist seit der Veröffentlichung von *James Parkinson* vom Jahr 1817 allen Ärzten wohlbekannt. Da fast ausschließlich ältere Menschen von ihr befallen werden, hat man die Paralysis agitans ganz allgemein zu den Krankheiten des höheren Alters gerechnet, die Bedeutung der Erblichkeit, wenigstens für eine gewisse Kerngruppe, wird gerade in neuerer Zeit wieder

¹ Mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

betont (*Kehrer*). Als dann am Ende und nach dem Weltkrieg im Gefolge der Epidemien von akuter Encephalitis epidemica bei jungen Leuten ein ganz ähnliches Symptomenbild gehäuft auftrat, sprach man von postencephalitischem „Parkinsonismus“. Man wollte damit sagen: dies sei ein Zustandsbild, das zwar dem der Parkinsonschen Krankheit sehr ähnlich sieht, diese gewissermaßen nachahmt, aber doch innerlich keinen Zusammenhang mit ihr hat. Während die Ätiologie der Paralysis agitans weiterhin mehr oder weniger dunkel blieb, schien die infektiöse Bedingtheit des postencephalitischen Parkinsonismus ohne weiteres gegeben zu sein, wenn auch bezüglich der Art der Entwicklung aus dem Stadium der akuten Encephalitis, oft erst nach jahrelangem Intervall, bisher noch keine Einigkeit der Meinungen zu erzielen war. An einen ätiologischen Zusammenhang zwischen postencephalitischem Parkinsonismus und Parkinsonscher Krankheit wurde wenigstens bei uns zunächst kaum gedacht. Gibt es doch in der Neuropathologie Beispiele genug, die lehren, daß grundverschiedene Prozesse bei verwandtem Angriffspunkt zu ähnlichen Symptomenbildern führen können. Man braucht nur an die *Huntington*-sche Chorea und die Chorea minor oder an die genuine und die symptomatische Epilepsie zu denken. Die anatomischen Untersuchungen stützten scheinbar die Anschauung, daß zwei verschiedene Vorgänge dem ähnlichen Erscheinungsbild zugrunde liegen. Während nämlich beim postencephalitischen Parkinsonismus in der bekannten hochgradigen Zerstörung der schwarzen Zone der Substantia nigra ein sehr wohlcharakterisierter Befund vorlag, waren die anatomischen Untersuchungsergebnisse bei der Paralysis agitans vieldeutig. Die früher oft vertretene Meinung, daß sich bei der Paralysis agitans überhaupt keine charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen finden lassen, ist erst in letzter Zeit wiedergekehrt (*Heubeck*); anderen Autoren galt eine angebliche Umwandlung der großen Nervenzellen des Strio-Pallidum, wieder anderen eine senile oder präsenile oder auch eine gefäßbedingte Veränderung der Stammganglien des Großhirns als das gesuchte Substrat. An die Substantia nigra ist bei der Paralysis agitans mit Ausnahme einer Arbeit aus allerletzter Zeit (*Hassler*) nur von französischen Autoren (besonders *Trétiakoff*) gedacht worden.

Unsere Untersuchung zerfällt in 2 Teile, einen klinischen und einen anatomischen. Die Aufgabe war, festzustellen, welches die differentialdiagnostischen Merkmale auf beiden Gebieten sind, um Paralysis agitans und postencephalitischen Parkinsonismus voneinander zu trennen. Das überraschende Ergebnis war, daß sowohl klinisch als auch anatomisch nur quantitative Unterschiede gefunden werden konnten und daß zweifellos fließende Übergänge vorliegen. An den Polen der Reihe freilich stehen verschiedenartige Bilder, und so sollen denn auch hier die Bezeichnungen „Parkinsonsche Krankheit“ oder „Paralysis agitans“ einerseits und „Postencephalitischer Parkinsonismus“ andererseits beibehalten werden.

B. Klinischer Teil.

1. Übersicht über das Schrifttum.

Der Formenkreis der *Parkinsonschen Krankheit* (P.a.) wird in drei Hauptgruppen unterteilt. Die im Präsenium (50.—60. Lebensjahr) beginnende *typische* Form mit Rigor und Tremor ist zahlenmäßig am stärksten vertreten. Hiervon wird eine atypische Gruppe abgetrennt, die zwar im Altersaufbau mit der typischen übereinstimmt, aber durch das Zurücktreten oder Fehlen des Tremors gekennzeichnet ist, die *Paralysis agitans sine agitatione*. Außer diesen im Alter auftretenden Krankheitsbildern wird eine dritte Gruppe seltener Fälle beschrieben (*Hunt, van Bogaert, Willige, Trömner, Korbsch*), die sich schon im jugendlichen Alter manifestieren soll und *Paralysis agitans juvenilis* bezeichnet wird. Die Zurechnung solcher Fälle zur P.a. wäre aber erst dann gerechtfertigt, wenn andere unter ähnlicher Symptomatologie verlaufende Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems klinisch und histopathologisch ausgeschlossen sind, was bei den Fällen des Schrifttums meist nicht der Fall ist. Wir wollen die P.a. juvenilis nicht berücksichtigen, da infolge des seltenen Vorkommens die Literaturangaben nicht einwandfrei verwendbar sind.

Daß die beiden ersten Gruppen eng zusammengehören, steht fest. Die im höheren Lebensalter in Erscheinung tretende P.a. kündigt sich gewöhnlich schon jahrelang vor Ausbruch des eigentlichen Krankheitsbildes durch Prodromalzeichen an, die vorwiegend subjektiver Art sind: rheumatische Beschwerden, Hitzegefühl, Wallungen, Herzklopfen u. ä. an klimakterische Erscheinungen erinnernde Störungen. Die objektiv feststellbaren Veränderungen der Motorik sind gekennzeichnet durch Tremor, Akinese, Haltungsanomalien, Veränderungen im normalen Muskelverhalten und Kontrakturen. Objektive Sensibilitätsstörungen gehören nicht zum Bilde der P.a., doch klagen die Kranken nicht selten über verschiedenartige Schmerzen, Ziehen und Stechen in Schulter und Extremitäten, über Parästhesien in Form von Jucken, Ameisenlaufen u. ä. Charakteristische Blut- und Liquorveränderungen wurden für die P.a. bis jetzt nicht gefunden. Ein erheblicher Anteil der Semiotik wird dagegen von vegetativen Störungen eingenommen. *Parkinson-Kranke* zeigen in wechselndem Maße Speichelfluß, Vermehrung der Tränen- und Talgdrüsensekretion (Salbengesicht), Schweißausbrüche, Ödembildungen, Polyurie, alimentäre Hyperglykämie und Magen-Darmstörungen. Im psychischen Verhalten treten wechselnde Bilder auf: viele Kranke können jahrelang völlig unauffällig sein, während andere schon vom Beginn an psychisch verändert sind. Man findet Abweichungen der Affektlage, die sog. „psychomotorische Einengung der Persönlichkeit“ (*Bostroem*), Halluzinationen, Illusionen und bradyphrene Erscheinungen. Die Bilder der senilen Demenz, die besonders bei den sehr alten *Parkinson-Kranken* die psychischen Veränderungen beherrschen, stehen wohl nicht im direkten Zusammenhang mit dem Krankheitsprozeß, sondern sind auf die im höheren Alter eintretenden, allgemeinen Abbauvorgänge zurückzuführen.

Die *Symptomatik des postencephalitischen Parkinsonismus* (p.P.) wird ebenfalls hauptsächlich gekennzeichnet durch Veränderungen der Motorik (Tremor, Rigor, Akinese, Haltungsanomalien usw.), der vegetativen Funktionen (Speichelfluß, Talg-Tränen- und Schweißdrüsenhypersekretion, Gefäßstörungen, Stoffwechselanomalien) und durch psychische Veränderungen. Klinisch liegen also die Krankheitsäußerungen bei beiden Gruppen im gleichen Gebiet. Die Variationsbreite des Parkinsonismus ist aber bedeutend umfangreicher und hat zur Aufstellung mehrerer Untergruppen geführt, die sich durch hervorstechende Merkmale unterscheiden.

Wir wollen jetzt sehen, inwieweit im Schrifttum bei den einzelnen Symptomen *Unterschiede* gefunden werden, die zur differentialdiagnostischen Abgrenzung beider Krankheitsgruppen in Frage kommen können. Das wichtigste Merkmal betrifft

den Verlauf: nur beim p.P. gibt es die akute Phase, welche zuerst von *Economo* bei der Epidemie 1918 beschrieben wurde und aus der sich der p.P. entweder kontinuierlich oder nach einem verschiedenen langen, freien Intervall entwickelt. Bei der P.a. fehlt eine solche akute Phase, die Erscheinungen des Parkinsonismus entstehen ganz langsam zunehmend, aus einem uncharakteristischen Vorstadium heraus. Nun haben aber z. B. die Feststellungen von *Nagel*, der die von 1917—1937 in die Münchener Nervenkllinik eingelieferten Fälle einer statistischen Betrachtung unterzog, gezeigt, daß bei 14% der Kranken (49 Fälle), die mit dem Bilde des Parkinsonismus aufgenommen und als Folgezustand einer Encephalitis epidemica betrachtet werden mußten, überhaupt keine Anhaltspunkte für eine jemals durchgemachte akute Phase feststellbar waren. Bei diesen Kranken fällt also das Merkmal des akuten Beginns für die Differentialdiagnose weg, und es läßt sich somit aus dem parkinsonistischen Formenkreis eine Gruppe herauschälen, die im Beginn weitgehendst mit demjenigen der P.a. Übereinstimmung zeigt. Auf erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten zwischen Pa. und p.P. weist auch *Vicioli* bei den Fällen hin, die symptomarm verlaufen und bei denen kein akutes encephalitisches Stadium in der Vorgeschichte nachweisbar ist. Die sichere Diagnose soll dann erst postmortal auf Grund der pathologischen Anatomie gestellt werden können.

Die Veränderungen der Motilität stehen in beiden Gruppen im Vordergrund des klinischen Bildes. Der *Tremor* ist ein charakteristisches Symptom der P.a., abgesehen von der P.a. sine agitatione, bei der er nur etappenweise im Verlaufe des Krankheitsbildes auftreten soll (*Lhermitte*, *Froment*). Die Form der unwillkürlichen Bewegungen wird an den Extremitäten und anderen Körperabschnitten als Antagonistentremor bezeichnet (*Kleist*). An den Händen ist der Verlauf nach Art des Pillendrehens oder Münzenzählens und geht einher mit der charakteristischen Pfötchenstellung. Dieses Pillendrehen hält *Gamper* offenbar für das wichtigste Kennzeichen der P.a. und neben dem fehlenden akuten Stadium und dem differenten Altersaufbau für das sicherste differentialdiagnostisch zu verwertende Zeichen gegenüber dem p.P. Beim p.P. ist in der Mehrzahl der Fälle der Tremor ebenfalls vorhanden. Im Verhalten bei Ruhe und bei aktiver Bewegung bestehen gegenüber der P.a. keine prinzipiellen Unterschiede. Es handelt sich auch hier um einen Antagonistentremor; die Frequenz beträgt durchschnittlich 3—8 Schläge in der Sekunde, die Intensität kann weitgehenden Schwankungen unterliegen. Zitterbewegungen der Lippen, der Zunge und des Kopfes kommen vor und sind nicht von denjenigen zu unterscheiden, die bei der P.a. auch gesehen werden. Auch graphische Registrierungen der Zitterabläufe ergeben keine faßbaren Unterschiede (*Soeken*). Ein differentialdiagnostisches Interesse kommt den Pillendrehbewegungen zu. Im Gegensatz zu *Gamper* geben *Stern* und *Runge* unabhängig voneinander an, dieses Phänomen zwar relativ selten, aber doch einwandfrei bei ihrem Encephalitiker-material gesehen zu haben.

Eine weitere, komplexere Art der Motilitätsstörungen liegt in den *Haltungsanomalien* vor. Kranke aus beiden Gruppen zeigen beim ausgeprägten Bilde die typische parkinsonistische Haltung, die darin besteht, daß Kopf und Schultern nach vorn und unten gebeugt werden, die Arme im Schultergelenk nach vorn gehoben, im Ellbogengelenk gebeugt sind. Die Hände sind oft in Pfötchenstellung. An den unteren Extremitäten kommen im Prinzip ähnliche Haltungsänderungen zustande. Auch im Sitzen oder Liegen findet nicht ein Ausgleich bzw. eine Angleichung des Körpers an die Form der Unterlage statt, wie das bei jedem Normalen geschieht, sondern der Körper verharrt in seiner parkinsonistischen Beugtendenz, die bei Rückenlage auf einer flachen Unterstützungsfläche sehr grotesk wirken kann. Die Haltungsanomalien unterscheiden sich der Art nach nicht bei den beiden Krankheitsgruppen, nur ist beim p.P. ein größerer Formenreichtum zu beobachten.

Das Verhalten der Muskeln bei passiver Dehnung wird beim p.P. gekennzeichnet durch die Phänomene des Rigors, der Fixationsspannung, der adaptativen Verkürzung und durch die mit diesen Mechanismen im Zusammenhang stehenden Erscheinungen, wie Ruherigor, kataleptiformes Verhalten der Gliedmaßen, allmählich einsetzender Rigor bei normalem Ausgangstonus und erhöhte Dehnungserregbarkeit. Auch die rigorfreie Starre kommt gelegentlich beim p.P. vor (*Stern*). Von *Keschner* und *Sloane* wird die nur in wenigen Fällen von p.P. vorhandene kataleptiforme Verhaltensweise gegenüber der P.a. differentialdiagnostisch verwertet, da sie bei letzterer Krankheitsgruppe nicht vorkommen soll. Dagegen kommt nach *Stern* dieses Merkmal bei beiden Gruppen vor. Nach *Stern*, *Gamper* u. a. sind die Veränderungen des Muskelverhaltens bei der P.a. zwar wesentlich mit denjenigen beim p.P., sollen sich aber in der Regel durch eine geringere Intensität auszeichnen. Dagegen sprechen aber viele von *F. H. Levy* mitgeteilte Krankengeschichten, in denen oft schwerste Veränderungen beschrieben werden. Weiterhin wird von *Stern* der Sitz der zuerst auftretenden Tonusveränderungen als etwas Besonderes für den p.P. angegeben, und zwar sollen diese zuerst im Gebiet der Nacken- und Gesichtsmuskulatur auftreten. Als prinzipielle Unterscheidung wird diese Tonusverteilung aber nicht betrachtet; wir konnten auch keine weiteren, sicher zu verwertenden Hinweise im Schrifttum finden.

Die sowohl bei der P.a. (*F. H. Levy*) als auch beim p.P. (*Runge*, *Stern* u. a.) auftretenden Kontrakturen unterscheiden sich nicht. Die Lokalisation ist prinzipiell die gleiche und die an den Gelenken gefundenen röntgenologischen und histologischen Veränderungen sind in beiden Fällen als sekundäre aufzufassen. Wieweit als Teilursache — die gestörte Muskelfunktion ist natürlich die primäre Voraussetzung — die Vernachlässigung der Kranken oder die Stärke und Lokalisation der anatomischen Veränderungen anzusehen sind, ist zur Zeit noch nicht sicher entschieden.

Die elektrische Muskeleregbarkeit ist kein differentialdiagnostisch zu verwertendes Zeichen (*Bychowski*, *Stern*, *Foerster*). Die Chronaxieuntersuchung ergibt bei einem Teil der Kranken beider Gruppen gleichartige Abänderungen im Sinne einer Annäherung der Werte (*Bourguignon*). Kleine Differenzen, die im Reflexverhalten auftreten können, will *Wenderowicz* differentialdiagnostisch verwerten. Nach diesem Autor soll Abschwächung und Fehlen der Eigenreflexe, „Varioreflexie“ und Erschöpfbarkeit für p.P. sprechen. Von *F. Stern* wird dagegen eingewendet, daß ein derartiges Reflexverhalten nicht zum eigentlichen Bilde des p.P., gehört und wo ein solches auftritt, fast immer anamnestisch Krankheiten nachweisbar sind, die mit Reflexverlust einhergehen können (Ischias, Polyneuritis usw.). Das *Babinski*-sche Phänomen soll nach *Keschner* und *Sloane* nur beim p.P. vorkommen, *Stern* findet es in 3% seines Materials, betont aber, daß es auch bei der P.a. gelegentlich gesehen wird. Die Mehrzahl der Autoren sind sich aber grundsätzlich darin einig, daß bei beiden Gruppen die Reflexe gewöhnlich im Bereich des Normalen liegen und sichere, differentialdiagnostische Unterschiede nicht bestehen.

Charakteristisch für beide Gruppen sind die *akinetischen Erscheinungen*, die hauptsächlich in einem Mangel an Ausdrucks- und Mitbewegungen bestehen und parallel gehen mit Veränderungen des Ablaufes von Reaktionsbewegungen. Die mimische Starre des Gesichtes, zu der oft im krassen Gegensatz das lebhafte Augenspiel der *Parkinson*-Kranken — auch der Postencephalitiker (*Stern*) — steht, das Fehlen der Mitbewegungen, der kleinschrittige Gang, der völlig unabhängig vom Rigor auftreten kann, geben dem Kranken einen bezeichnenden Habitus. Gewöhnlich erreicht die mimische Starre bei der P.a. nicht die hohen Grade, wie sie durchschnittlich bei den Postencephalitikern zu sehen ist (*Gamper*, *Stern*). Als Folge der gestörten Reaktionsbeweglichkeit sind die Pulsionen und die sog. paradoxe Kinesie aufzufassen, die bei beiden Gruppen in gleicher Weise aufzutreten pflegen.

Sprachstörungen in Art der Iteration, der Pallilalie und solche mit bulbärer Komponente gehören nach *Stern* u. a. zum Bilde des p.P. und sollen bei der P.a. fehlen. Die Aphonie dagegen ist bei beiden Gruppen ein häufig zu beobachtendes Symptom.

Innere und äußere *Augenmuskelerkrankungen* sollen nach *Wenderowicz* nur dem p.P. zukommen und werden von diesem Autor bei fehlendem akuten Stadium als entscheidende Erscheinungen gewertet, Aber schon 1910 beschrieben *P. Marie* und *Barré* bei der P.a. Konvergenzschwäche und Auftreten von Doppelbildern beim Blick in die Nähe. Diese Arbeit ist allerdings vor der *Economoschen* Entdeckung geschrieben. Eine Bestätigung fanden diese Feststellungen später durch *Wilson* und *Velter*, weiterhin nochmals durch *Barré*, der in dieser Arbeit streng zwischen p.P. und P.a. unterscheidet. *Nagy* beschreibt bei der P.a. das Phänomen des Argyll-Robertson perversus, das nach *Wenderowicz* nur dem p.P. zukommen soll.

Aus den Angaben des Schrifttums geht also hervor, daß das gesamte motorische Verhalten bei beiden Gruppen keinerlei prinzipielle Abweichungen zeigt und daß Unterschiede, wo solche auftreten, nur in gradweiser Art bestehen und ihnen keinerlei sichere pathognomonische Verwertbarkeit zukommt. Beim p.P. besteht in der Regel eine intensivere Ausprägung der Symptome.

Objektive Sensibilitätsstörungen gehören weder zum Bilde der P.a. noch zum p.P. Vereinzelt sind Fälle mitgeteilt, bei denen Parästhesien gefunden wurden. *Zweig* (zitiert nach *Gamper*) beschreibt einen Fall von P.a., bei dem sich auf der Seite des stärkeren Rigors nach distal zunehmend Hypalgesie fand. Subjektive Schmerzphänomene werden dagegen häufig bei beiden Erkrankungen beobachtet. Ziehende, bohrende oder reißende Schmerzen werden angegeben. Diese sind nicht richtig lokalisierbar, und können auch einmal anfallsweise auftreten (*Stertz*). Man sieht diese Störungen als zentral bedingt an und die Mehrzahl der Autoren lokalisiert sie in den Thalamus. Auf jeden Fall kommen diese Erscheinungen auch wieder nicht differentialdiagnostisch in Betracht.

Die *Humoralveränderungen* bieten ein verschiedenartiges und nicht immer einwandfrei verwertbares Bild. Die Blutbilder bei P.a. ergeben keinerlei einheitliche Veränderungen. Man findet sowohl Leukocytose als auch Leukopenie; in der Erythrocytenzahl besteht keine Abweichung von der Norm. Den veränderten Leukozytenwerten stehen in gleicher Anzahl normale Werte gegenüber. Beim p.P. findet sich eine gleiche Verhaltensweise, so daß keinerlei differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmale gegeben sind. Veränderungen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit als Ausdruck einer Schädigung des Organismus lassen sich bei der P.a. und beim p.P. genau so schwierig beurteilen wie die sonstigen Blutveränderungen. Die Angaben der Literatur sind uneinheitlich und widerspruchsvoll (s. die Darstellungen bei *Gamper* und *Stern*).

Die sog. hämoklasische Krise (*Widal*), der nach Milchaufnahme einsetzende Leukozytensturz mit einer relativen Lymphocytose, tritt sowohl bei der P.a. und beim p.P. in einigen Fällen ein, findet sich aber auch bei Gesunden nach intracutaner Injektion verschiedenartigster, reizloser Stoffe, wie Traubenzucker, Luft u. ä. (*E. F. Müller, Ritter*). *Dresel* und *F. H. Lewy* fanden bei 13 Untersuchungen an Parkinson-Kranken die *Widalsche* Krise positiv (hier war es hauptsächlich ein Lymphocytensturz), *Stahl* hatte von 11 Fällen 7 positive Reaktionen, dagegen konnten *Matzdorf, Wagener* und *Strathausen* nur bei 2 von 7 P.a.-Kranken den positiven Ausfall finden. Neuerdings hat *Küppers* bei mehr als 100 „Stammhirnerkrankten“ (Chorea Huntington, Chorea minor, postencephalitischen Parkinsonismus, Paralysis agitans, arteriosklerotischer Muskelstarre usw.) diese Untersuchungen wieder angestellt und gefunden, daß regelmäßig bei all diesen Erkrankungen ein Leukozytensturz stattfindet, der einen charakteristischen Verlauf hat und der kurvenmäßig durch die sog. „striopallidäre Ruhekurve“ dargestellt werden kann. Daraus

ergibt sich, daß eine Reihe von Krankheiten diese Erscheinung besitzen und daß eine differentialdiagnostische Auswertung bei P.a. und p.P. nicht vorgenommen werden kann.

Auf neurovegetative Schädigungen weisen auch die Störungen des Stoffwechsels hin, die bei beiden Krankheitsgruppen zum Symptomenbild gehören. Störungen des Wasserhaushaltes werden beim p.P. von *Adlersberg* und *Friedemann*, *Stern* u. a. beschrieben; bei P.a. sind sie ebenfalls keine Seltenheit (*Gamper* u. a.).

Genauere, gut verwertbare Angaben liegen über den Kohlehydratstoffwechsel vor. *F. H. Lewy* fand häufig bei der P.a. einen erhöhten Blutzuckerspiegel, dem aber keine pathologische Bedeutung zukommt, da bei älteren Leuten diese Erhöhung vielfach ebenfalls gefunden wird. Pathologisch dagegen ist die von *Dresel* und *Lewy* ziemlich regelmäßig gefundene alimentäre Hyperglykämie nach Verabreichung von 50 g Glukose, die sich in einem hohen Ansteigen des Blutzuckers mit einer sehr verzögerten Rückkehr zur Norm äußert. Von einer hypoglykämischen Phase, wie sie normalerweise im Verlaufe der zweiten Stunde auftritt, ist nichts zu sehen. Gleiche Ergebnisse fanden *Katschew* und *Axenow* in 4 Fällen von P.a., während 2 Fälle nur unbedeutende Anzeichen einer solchen alimentären Hyperglykämie boten. *Hurst* und *Weston* sahen nur einmal abnormen Anstieg der Kurve bei 18 Belastungen. Beim p.P. zeigt die Belastung mit Glykose nach *Katschew* und *Axenow* die gleichen fakultativen Störungen.

P.a. und p.P. besitzen die gleiche vegetative Symptomatologie. Gemäß der größeren Variationsbreite der Gesamtgruppe des p.P. treten dementsprechend auch seltenere Formen auf, die bei der P.a. bis jetzt noch nicht zur Beobachtung gelangten. Dazu gehört die *Dystrophia adiposo-genitalis* und die *Pubertas praecox* (*Stern*). Bei Bewertung dieser Symptome muß natürlich der Altersaufbau der P.a. mit in Rechnung gesetzt werden, der ja grundsätzlich, mit Ausnahme der strittigen juvenilen Form, ein anderer ist und dem eine Beeinflussung der Symptomenausprägung sicherlich zukommt. Quantitative Unterschiede der Merkmale sind die Regel.

Der *Speichelfluß* steht in beiden Krankheitsgruppen an der Spitze der vegetativen Symptome. Im Encephalitikermaterial *Sterns* findet er sich in über 50% der Fälle des chronischen Stadiums. Bei der P.a. fehlen an größerem Material gewonnene Prozentangaben. Die Häufigkeit des Vorkommens dieses Symptoms bei beiden Gruppen wird ungefähr übereinstimmen, aber der Stärkegrad des Speichelflusses ist bei der P.a. durchschnittlich geringer. Gleichartige Verhältnisse liegen hinsichtlich der *gestörten Talgdrüsenfunktion* vor. Das Salbengesicht wurde von *Stern* in 48% seiner Postencephalitiker beobachtet. *F. H. Lewy* erwähnt in seinem umfangreichen P.a.-Material keine Talgdrüsenhypersekretion, während *Gamper* aber dieses Zeichen unter den vegetativen Merkmalen aufführt. Ausgeprägtes Salbengesicht gehört in der Mehrzahl der Fälle zum Symptomenkreis des p.P., es gibt aber einwandfrei Postencephalitiker ohne eine Spur von Salbenglanz (*Stern*), während es andererseits auch bei der P.a. vorhanden ist.

Schweißausbrüche, oft mit Hitzewallungen einhergehend, werden bei beiden Gruppen gefunden und zeigen keinerlei differentialdiagnostisch zu verwertende Unterschiede. Weitere, aber seltener auftretende vegetative Funktionsstörungen in Form von Ödembildung, Sekretionsstörungen des Magens, Veränderung der Darmtätigkeit, Inkontinenzerscheinungen, Polyurie, Diabetes insipidus usw. finden sich bei beiden Gruppen (*Stern*, *Gamper*). Von vasomotorischen Störungen sollen typisch sein für P.a.-Wärmesensationen, die mit einer Rötung des Gesichtes einhergehen. Dieses Wärmeempfinden soll nach *Stern* den Postencephalitikern abgehen. *Runge* dagegen findet es in seinem Material. Weiterhin werden bei beiden Gruppen inkonstantes Auftreten von Tachy- und Bradykardie beschrieben.

Es fragt sich nun, ob bei den *psychischen Veränderungen* grundlegende Unterschiede bei beiden Gruppen feststellbar sind. Ein Teil der an P.a. leidenden Kranken

hat während des ganzen Krankheitsablaufes, der sich über Jahrzehnte hinstrecken kann, keinerlei psychische Abnormitäten. Andere wiederum zeigen Züge einer senilen Demenz, die zwanglos durch das Alter erklärbar ist. Weitere *Parkinson*-Kranke zeigen von Anfang an auffallende psychische Symptome: affektive Anomalien, Übellaunigkeit, Verdrossenheit, mürrische und querulatorische Züge, Neigung zu Selbstmordideen usw. Seltener finden sich Halluzinationen, Illusionen und paranoide Veränderungen. Infolge des erschwerten Bewegungsablaufes kann es zu den Veränderungen kommen, die *Bostroem* als „psychomotorische Einengung der Persönlichkeit“ bezeichnet hat. Weiterhin bestehen auch echte bradyphrene Züge, also die Verlangsamung der gesamten psychischen Funktionen, besonders der Überlegung, der Anpassung an schwierige Situationen, der Konzentration usw. Alle die für die P.a. beschriebenen Veränderungen treffen auch für den p.P. zu. Die Bradyphrenie erreicht aber hier häufig so starke Grade, daß sie im allgemeinen als differentialdiagnostisches Zeichen gegenüber der P.a. gilt (*Mendicini, Dechterew*). Veränderungen im Sinne einer Euphorie sollen nach *Stern* nur dem p.P. zukommen, aber schon *F. H. Lewy* beschreibt euphorische Züge bei seinen P.a.-Kranken. Hinsichtlich der Differentialdiagnose der psychischen Veränderungen beim p.P. sagt *Runge* folgendes: „Die psychischen Eigenarten, die wir bei dem akinetisch-hypertonischen Syndrom beobachten, pflegen bei der P.a. auch meist nicht mehr in der starken Ausprägung hervorzutreten, wie bei jenen, vielleicht deshalb, weil es sich bei den Encephalitischen doch meist um jüngere Persönlichkeiten handelt und sich der P.a. nicht ganz selten senile Züge beimischen.“ Damit schneidet *Runge* das wichtige Problem des Einflusses bestimmter Altersstufen auf Ausprägung und Ablauf der Symptome an.

Bei der grundsätzlichen Abgrenzung in der Symptomatologie der Psyche beider Krankheitsgruppen liegen die gleichen Verhältnisse vor, wie wir sie bei den motorischen und vegetativen Erscheinungen bereits gesehen haben. Es bestehen quantitative, aber keine qualitativen Unterschiede.

Altersaufbau. Das durchschnittliche Manifestierungsalter der P.a. hat nach *F. H. Lewy* (86 Fälle) zwei Gipfelpunkte, von denen der eine in den Jahren zwischen 40 und 50, der andere in den Jahren zwischen 65 und 75 liegt. *Hart* fand bei 219 Fällen folgende Verteilung: zwischen 50 und 60 Jahren 40%, zwischen 40 und 50 Jahren 25%, die übrigen begannen früher oder später. Die Mehrzahl der Post-encephalitiker dagegen erkrankt bereits wesentlich vor dem gewöhnlichen Manifestierungsalter der *Parkinson*-Kranken. Nur ein geringer Prozentsatz bekommt die ersten, schleichend beginnenden Symptome des akinetisch-hypertonischen Syndroms in einem Alter über 50 Jahre.

Die bei der P. a. als sicher angenommene Vererbung (*Kehrer* u. a.) kann zur Zeit noch nicht als Differentialdiagnosticum verwertet werden, da beweisende Untersuchungen bis jetzt nicht vorliegen. Bei Besprechung pathogenetischer Fragen soll später darauf eingegangen werden.

Nach *Gamper* läßt sich bei genügender Analysierung des akinetisch-hypertonischen Symptomenkomplexes fast immer eine Differentialdiagnose stellen. Es werden für das Vorliegen eines p.P. folgende Punkte angeführt: 1. Akutes Stadium. 2. Auftreten im jugendlichen und mittleren Alter. 3. Intensivere Ausprägung der Akinese, der Bewegungsverlangsamung, stärkerer Ausfall der mimischen und reaktiven Bewegungen. 4. Häufigeres Fehlen des Tremors. 5. Fehlen von Pillendrehbewegungen. 6. Speichelfluß und Salbengesicht häufiger und intensiver als bei der P.a. 7. Vorliegen besonderer komplizierender Symptome (Schauanfälle, Augenmuskelstörungen, Schlafsucht usw.). 8. Eindringlichere psychische

Erscheinungen. Man erkennt schon, daß es sich bei den meisten dieser Unterscheidungsmerkmale nicht um ein entweder oder, sondern um ein mehr oder weniger handelt. *F. Stern* gelangt im wesentlichen zu den gleichen Anschauungen, wie sie *Gamper* vertritt. Das Pillendrehphänomen wird zwar auch als wichtiges Unterscheidungsmerkmal angesehen, aber nicht mit dieser Unbedingtheit, wie das *Gamper* tut.

Aus dem systematischen Vergleich der Symptome beider Gruppen ergibt sich ein charakteristisches Bild. Werden sämtliche, bei der typischen und atypischen P.a. jemals beobachteten Merkmale als Ausgangspunkt der Vergleichsgrundlage genommen, so geht als Hauptbefund daraus hervor, daß dieser Krankheit bezüglich der Symptomatologie keinerlei Sondereigenschaften zukommen, eine Erkenntnis, auf welche die französische Schule schon frühzeitig hingewiesen hat (*Souques, Netter, Lepine, Sicard, Barré* usw.). Der Ablauf des Krankheitsprozesses in zeitlicher Hinsicht zeigt auch keine eindeutigen Unterschiede; der Altersaufbau ist bei beiden Gruppen ein anderer. Die Art des Auftretens der Symptome ist im allgemeinen analog. Von den motorischen Störungen stehen prozentual an erster Stelle bei beiden Gruppen die Akinese, der Rigor und der Tremor. Von den vegetativen Störungen sind am stärksten verbreitet der Speichelfluß und die Hypersekretion der Talg- und Schweißdrüsen. Beim p.P. sind die Symptome durchschnittlich stärker ausgeprägt, was aber nicht ausschließt, daß auch beim genuinen Parkinson hochgradigster Rigor, Kontrakturen oder andere Symptome vorkommen und den Gesamteindruck des Krankheitsbildes beherrschen können.

2. Stellungnahme auf Grund eigener Beobachtungen.

Aus dem vorigen Kapitel geht schon hervor, daß die echte P.a. in ihrer klinischen Symptomatologie eigentlich ganz im Rahmen des p.P. steht. Es erhebt sich nun die Frage, ob die trotzdem allgemein übliche strenge Trennung von P.a. und p.P. zu Recht besteht oder nicht.

Betrachtet man die einzelnen differentialdiagnostischen Merkmale näher, so scheint zunächst *einem* eine unbestreitbare Bedeutung zuzukommen, nämlich dem *akuten Stadium* beim p.P. Wenn in der Anamnese eine akute Encephalitis feststeht, so rechnen wir den Fall zum p.P., ganz gleich wie es mit den übrigen Merkmalen steht. Wenn aber ein akutes Stadium nicht nachweisbar ist, so bedeutet dies ja keineswegs, daß damit die Zurechnung zur P.a. gegeben wäre. Es steht vielmehr völlig fest, daß auch der p.P. sich ganz langsam schleichend, ohne alle Anzeichen eines akuten Stadiums, entwickeln kann. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß *Nagel* bei 14% seiner Fälle von p.P. eine akute Encephalitisphase vermißt hat. Dieser Prozentsatz dürfte indes in Wirklichkeit noch erheblich höher sein. Zweifellos besteht nämlich die Neigung, wenn es sich um jüngere Kranke handelt, auch eine leichte fieber-

hafte Erkrankung, die irgendeinmal durchgemacht wurde, als Kopfgrippe gelten zu lassen. Die Annahme einer akuten Encephalitis wird gestützt, wenn zur Zeit der Erkrankung eine Epidemie geherrscht hat; es gibt aber auch ein vereinzelt Auftreten der akuten Encephalitis epidemica.

Für die Zurechnung solcher Fälle ohne akutes Stadium zum p.P. und für ihre Abtrennung von der P.a. kommen 2 Merkmale in Frage, nämlich einmal das *Alter* und sodann gewisse Besonderheiten der Symptomatologie. Höheres Alter wird zugunsten einer P.a. und jüngerer Alter zugunsten von p.P. gewertet. Aber hier werden schon Ausnahmen allgemein zugegeben. Auf der einen Seite nimmt man das Vorkommen einer juvenilen P.a. an, auf der anderen Seite gibt es ältere Leute, die wegen eines nachgewiesenen akuten Stadiums zum p.P. gerechnet werden müssen. Dem Alter kommt also sicher keine entscheidende differentialdiagnostische Bedeutung zu. Dasselbe gilt noch mehr für die *Besonderheiten der Symptomatologie*. Sieht man die hier von *Gamper* angeführten Merkmale näher an, so muß man feststellen, daß die meisten als charakteristisch für den p.P. angeführten Symptome sich nur quantitativ von den entsprechenden Symptomen der P.a. unterscheiden. Dazu sollen ferner beim Parkinsonismus gewisse „komplizierende Symptome“ (Schauanfälle, Doppelbilder, Schlafsucht, zusätzliche Hyperkinesen usw.) kommen, die aber auch nicht obligat, sondern nur fakultativ sind. Schließlich soll es noch ein Symptom geben, das nach *Gamper* nur bei der P.a. vorkommt, die Pillendrehbewegung. Auf die zweifelhafte Bedeutung dieses motorischen Phänomens werden wir zurückkommen.

Sucht man von den genannten Gesichtspunkten aus einzuteilen, und nimmt man als kritisches Alter — das ist natürlich willkürlich — das 50. Lebensjahr an, so kann man wohl mit einiger Sicherheit zwei polare Gruppen einander gegenüberstellen. Zwischen diesen beiden Gruppen befinden sich aber eine ganze Reihe von Zwischenformen, bei welchen die Merkmale in verschiedener Kombination auftreten. *Die beiden polaren Gruppen sind I: klassische P.a. ohne akutes Stadium, im vorgeschrittenen Alter, also nach dem 50. Lebensjahr, beginnend, mit mäßiger Stärke der Symptome, ohne komplizierende Merkmale, mit Pillendrehen. Dieser Gruppe steht gegenüber II: der klassische postencephalitische Parkinsonismus mit akutem Stadium, frühzeitig, jedenfalls vor dem 50. Lebensjahr beginnend, mit intensiven Symptomen, mit komplizierenden Merkmalen, ohne Pillendrehen.* Es läßt sich leicht ausrechnen, daß bei Austausch der 5 genannten, besonders differentialdiagnostisch wichtigen Merkmale, 12 Kombinationen möglich sind, die auch tatsächlich mehr oder weniger zahlreich im Krankengut anzutreffen sind. Einige von den häufigeren Kombinationen der Zwischenformen seien hier angeführt: 1. Fehlen des akuten Stadiums, Beginn nach dem 50. Lebensjahr, mäßige Ausprägung der Symptome, mit Pillendrehen, aber mit komplizierenden Erscheinungen.

2. wie vorher, aber ohne Pillendrehbewegungen. 3. Beginn mit akutem Stadium, nach dem 50. Lebensjahr, mäßig intensive Symptome, keine komplizierenden Merkmale, mit Pillendrehen. 4. Ohne akutes Stadium, vor dem 50. Jahr beginnend, mäßig intensive Symptome, ohne komplizierende Merkmale, mit Pillendrehen. 5. wie vorher, aber ohne Pillendrehen. 6. Ohne akutes Stadium, vor dem 50. Lebensjahr beginnend, intensive Ausprägung der Symptome, mit komplizierenden Erscheinungen, ohne Pillendrehen usw.

Die Gruppen I und II enthalten gewissermaßen ganz reine Fälle von P.a. einerseits, von p.P. andererseits. Es ist aber allgemein üblich, den Rahmen weiter zu ziehen. *So können wir die Gruppe I erweitern und ohne Rücksicht auf Besonderheiten der Symptomatologie von P.a. sprechen, einmal bei fehlendem akutem Stadium und zweitens bei höherem Alter.* Andererseits entspricht es wohl der allgemeinen Gepflogenheit, von p.P. zu sprechen, wenn bei Paralysis agitans-artiger Symptomatologie der Nachweis eines akuten Stadiums vorliegt.

Das eigene Material¹ besteht aus insgesamt 100 Fällen, von denen 74 anatomisch untersucht wurden. Wir haben eine Einteilung in 3 große Gruppen vorgenommen. Zur Gruppe I, d. h. zur P.a. im oben genannten Sinne gehören 38 Fälle, von denen 32 anatomisch untersucht wurden; Gruppe II enthält 38 Fälle von p.P., von denen 28 zur anatomischen Untersuchung kamen. Die für unsere Untersuchung besonders wichtige Gruppe III enthält alle nicht in die genannten beiden Gruppen einreihbaren Fälle, die wir zunächst als atypisch bezeichnen wollen. 24 Fälle gehören zu dieser Gruppe III; davon wurden 14 anatomisch untersucht. Wir sprechen von P.a., wenn wir die Fälle der Gruppe I meinen und von p.P., wenn wir die Gruppe II im Auge haben.

Wir wollen zunächst einmal zeigen, daß bereits bei den Gruppen I und II im obigen Sinne bezüglich der Symptomatologie die von *Gamper* angeführten differentialdiagnostischen Merkmale nicht konsequent durchgeführt werden können.

Die stärkere Intensität der motorischen Erscheinungen, wie Akinese, Änderung der reaktiven und mimischen Beweglichkeit, Bewegungsverlangsamung wird für das Vorliegen eines p.P. angeführt. Auch in unserem Material sind bei der P.a. im Durchschnitt diese Erscheinungen schwächer ausgeprägt, aber 3 von den P.a.-Kranken zeigten schwerste Akinese, hochgradigste Haltungsanomalien mit Ausbildung von Kontrakturen, und in 5 Fällen lag ein intensiver Ausfall der mimischen und reaktiven Beweglichkeit vor. Umgekehrt fand sich in Gruppe II bei 8 Fällen eine Akinese nur mäßigen Grades, eine nur geringe Bewegungseinschränkung und nur angedeutete Amimie.

¹ Ein beträchtlicher Teil der Kranken lag eine Zeitlang zur Beobachtung in unserer Klinik und konnte von mir untersucht werden, wobei auf die differentialdiagnostischen Merkmale besondere Aufmerksamkeit gerichtet war.

Tremor soll bei p.P. häufiger fehlen. Bei den in unserer Klinik länger und genauer beobachteten Fällen (15 aus Gruppe II) fehlte der Tremor nie, wenn auch zeitweise völlige Sistierung bestand. In den restlichen Krankengeschichten wird nur bei 3 Fällen ausdrücklich das Fehlen eines Tremors vermerkt.

Eine besondere Ablaufsart des Tremors, das *Pillendrehen* oder Münzenzählen, soll nach *Gamper* nur der P.a. zukommen und gilt als ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal. In unserem daraufhin untersuchten Material fand sich in Gruppe I bei den 38 Fällen nur 30mal Pillendrehen, einseitig oder doppelseitig, ein Kranker zeigte außer dem Pillendrehen zeitweise auftretende grobschlagende, unwillkürliche Bewegungen, 6 Kranke boten den bekannten Antagonistentremor, der sich nicht von dem typischen des p.P. unterscheiden läßt; 2mal handelte es sich um eine „P.a. sine agitatione“. Die Mehrzahl der *Parkinson*-Kranken zeigen also tatsächlich unwillkürliche Bewegungen von Art des Pillendrehens, es bleibt aber eine Anzahl von Fällen übrig, welche einen andersartigen Zittertyp aufweisen. Auch die „P.a. sine agitatione“ ist übrigens nicht gänzlich tremorfrei. Ein Fall, den man zu dieser Form rechnen konnte, zeigte bei längerer und genauerer Beobachtung doch einen Antagonistentremor mit geringer Exkursionsweite, der zwar nicht in Art des charakteristischen Pillendrehens verlief, aber sicher als echter Tremor zu werten war. Bei den 38 Postencephalitikern (Gruppe II) sind bis auf 3 Fälle ebenfalls unwillkürliche Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten sowie anderer Körperabschnitte vorhanden. *Bei 10 Kranken verlief der Tremor in Art des Pillendrehens; die dabei charakteristische Pfötchenstellung der Hände konnte sogar noch öfters (12mal) gesehen werden.* Zur Veranschaulichung sei ein Fall ausführlicher dargestellt:

A. Ba., Krankengeschichts-Nr. 518. Aus der Familienanamnese der im Jahre 1876 geb. Pat. ist nichts Belastendes bekannt; Kindheits- und Jugendentwicklung zeigen keine Besonderheiten. Im Sommer 1918, also im Alter von 42 Jahren, erkrankte sie mit heftigen Kopfschmerzen, leichten Temperatursteigerungen und mit Schlaflosigkeit. Während 3 Wochen war sie fast ganz ohne Schlaf. Nachts schlief sie nur wenig und tagsüber war sie sehr zerschlagen und arbeitsunfähig. Nach diesen 3 Wochen ließen die Beschwerden nach, die Kopfschmerzen verschwanden und der Schlaf stellte sich wieder ein. Bald nach dieser Erkrankung bemerkte Pat. ein leichtes Zittern in Händen und Beinen, welches langsam an Stärke zunahm. 5 Jahre nach Beginn der akuten Erkrankung wurde Pat. invalidisiert; 1929 wurde sie anstaltsbedürftig und 1936 kam sie zur Beobachtung in unsere Klinik. Im Laufe der Jahre verstärkten sich allmählich die Krankheitserscheinungen. An motorischen Erscheinungen bestehen zur Zeit folgende: Unwillkürliche Bewegungen im Sinne eines feinschlägigen Antagonistentremors an beiden oberen Extremitäten, links etwas stärker als rechts. Zeitweilig kommt es neben dem im Ober- und Unterarm ablaufenden Tremor *an beiden Händen zu isolierten Fingerbewegungen, die das Bild des Pillendrehens zeigen.* An den unteren Extremitäten sind ebenfalls zeitweise unwillkürliche Zitterabläufe zu sehen. Weiterhin besteht eine Akinese mäßigen Grades, eine deutlich ausgeprägte Amimie, eine geringe Einschränkung der Bewegungsfähigkeit, eine angedeutete Beugehaltung und eine Tonuserhöhung in allen

vier Extremitäten. Deutliche Seitenunterschiede bestehen nicht. An vegetativen Symptomen findet sich nur eine Andeutung von Salbengesicht, Speichelfluß und andere Merkmale dieser Gruppe sind nicht vorhanden. Psychische Veränderungen fehlen ebenfalls vollständig. An den Hirnnerven findet sich kein sicherer pathologischer Befund, die Reflexe sind normal. Es handelt sich um ein parkinsonistisches Krankheitsbild, welches im Anschluß an eine akute Encephalitis mit Zitterbewegungen begann, mit mäßiger Intensität der Symptome, mit Fehlen komplizierender Merkmale, mit Pillendrehbewegungen. Anders ausgedrückt: Der Symptomatologie nach würde man den Fall zur P.a. rechnen; da aber ein akutes Stadium einwandfrei feststellt, gehört er zum p.P. Dem Alter nach steht die Frau nahe an der kritischen Grenze. Es entsteht die Frage, ob das verhältnismäßig vorgeschrittene Alter bei der Entstehung des P.a.-ähnlichen Bildes eine Rolle gespielt haben könnte.

Wir können uns auf Grund unserer Beobachtungen an 10 Fällen der Gruppe II nicht zu der *Gamperschen* Auffassung bekennen, die dem Phänomen des Pillendrehens eine pathognomonische Bedeutung für die P.a. beimißt. Zuzugeben ist nur, daß diese spezielle Form des Tremorablaufes bei der Gruppe I häufiger vorkommt als bei der Gruppe II.

Stärkere Ausprägung der vegetativen Symptomatik wird im allgemeinen als Kriterium für das Vorliegen eines p.P. angesehen. Speichelfluß und vermehrte Talgdrüsensekretion sind die häufigsten und auffälligsten Erscheinungen. Bei den 38 Fällen der Gruppe I war 10mal Speichelfluß mittlerer Stärke vorhanden, 1 Fall zeigte solchen in starkem Maße, während die übrigen frei davon waren. Bei den Postencephalitikern (Gruppe II) trat 15mal Speichelfluß mittleren Grades auf. Talgdrüsenhypersekretion sahen wir in Gruppe I 12mal (7mal mäßigen Grades, 5mal in stärkerem Maße); in Gruppe II war sie 36mal vorhanden, dabei 3mal nur angedeutet. Die sichere Beurteilung des Vergleiches weiterer vegetativer Merkmale, wie Störungen des Wasserhaushaltes, Magen-Darmstörungen, Glykosurie usw. ist recht schwierig, da diese zahlenmäßig zu gering sind, als daß eine absolute Bewertung möglich wäre. Hinsichtlich der vegetativen Symptomenausprägung kann auch hier gesagt werden, daß bei der P.a. in einem Teil der Fälle die gleichen Stärkegrade wie beim p.P. anzutreffen sind, wenn auch in der Mehrzahl, und dies gilt in unserem Material besonders für die Talgdrüsenhypersekretion, die intensivere Ausbildung einzelner Merkmale beim p.P. zu sehen ist.

Als letzten für die Entscheidung der Diagnose wichtigen Punkt führt *Gamper* für den p.P. die *stärkere Eindringlichkeit psychischer Veränderungen* an. Aber auch dies ist kein grundlegender Unterschied, denn unter unseren P.a.-Fällen konnten 6mal bradyphrene und andere psychische Erscheinungen, davon 2mal sogar sehr ausgeprägt, bemerkt werden. Allerdings treten diese beim p.P. im allgemeinen viel stärker und häufiger auf, eine Regel, die wir an unserem Material durchaus bestätigen können.

Außer diesen Merkmalen haben wir noch einige andere, von *Gamper* nicht besonders erwähnte Erscheinungen auf ihren differentialdiagnostischen Wert geprüft. Dazu gehört die *iterative Sprachstörung*, welche nur dem p.P. (*Stern* u. a.) zukommen soll. Ein Fall, den wir gemäß der oben

gegebenen Richtlinien zur P.a. rechnen, zeigte eine deutliche iterative Störung des Sprechaktes. Bei einem 2. Fall war die Iteration nur angedeutet vorhanden. Immerhin ist dieses schon beim p.P. recht seltene Symptom bei der P.a. anscheinend noch seltener. Die Aphonie dagegen gehört zu den regelmäßig vorkommenden Sprachveränderungen, und wir fanden sie ohne deutliche Unterschiede bei beiden Gruppen.

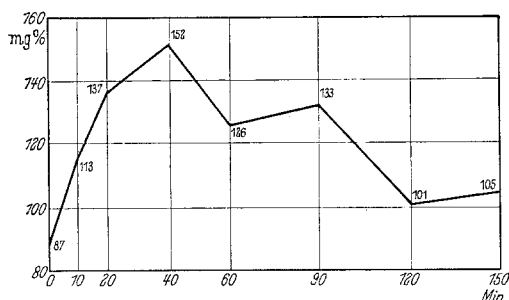


Abb. 1a. P.a., Alt. Nr. 61/39. Alimentäre Hyperglykämie nach Belastung mit 50 g Glukose. Fehlen der hypoglykämischen Phase.

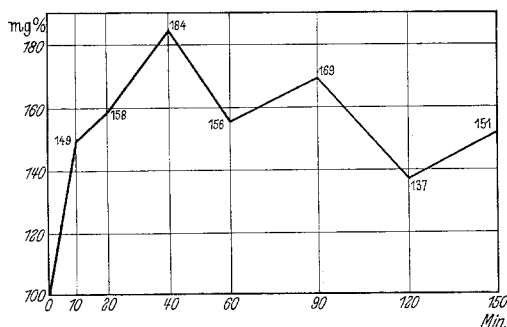


Abb. 1b. P.P. Alimentäre Hyperglykämie nach Belastung mit 50 g Glukose. Fehlen der hypoglykämischen Phase.

Von *Stoffwechselveränderungen* werden bei der P.a. u. a. Störungen im Kohlehydrathaushalt beschrieben. Untersuchungen in gleicher Richtung sind beim p.P. nur in wenigen Fällen angestellt worden, und differentialdiagnostische Vergleiche lagen bisher nicht vor. Wir haben daraufhin gerichtete Untersuchungen vorgenommen und konnten uns davon überzeugen, daß beim p.P. Störungen ebenso vorkommen wie bei der P.a. (Abb. 1a und b). Postencephalitiker (Gruppe II) und Kranke, die wir zur Gruppe I rechnen, wurden mit 100 bzw. mit 50 g Glukose per os belastet. Die Blutzuckerbestimmung geschah nach dem Verfahren von *Hagedorn-Jensen*. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen der Voruntersucher überein.

Die vorgenommenen Belastungen sind zahlenmäßig freilich gering; es wurden 4 P.a.-Fälle und 4 einwandfreie Postencephalitiker ohne besondere Komplikationen (Glykosurie) untersucht. Sie genügen aber wohl, um zu zeigen, daß hinsichtlich des Kohlehydratstoffwechsels auch keine differentialdiagnostisch verwertbaren Unterschiede vorliegen. Die Blutzuckererhöhung nach Zuführung der Glukose zeigt in unkomplizierten Fällen keinen besonders hohen Anstieg, aber das Phänomen der alimentären Hyperglykämie, d. h. Fehlen oder verspätetes Einsetzen der hypoglykämischen Phase, war in allen 4 Fällen von p.P. stark ausgeprägt. Von den 4 P.a.-Kranken zeigten 3 ein deutlich verzögertes Absinken des Blutzuckerspiegels. Nach den uns bis jetzt vorliegenden Kurven scheint die Blutzuckerregulation der Postencephalitiker im Durchschnitt etwas

stärker geschädigt zu sein als bei den P.a.-Kranken, da der Zuckergehalt nach Belastung höher ansteigt und auch höher bleibt. Genauere, vor allen Dingen über 4—5 Stunden gehende Kontrollen müßten noch vorgenommen werden, um wirklich etwas Sicheres aussagen zu können.

Gewisse, aber auch nur gradweise vorhandene Unterschiede zwischen P.a. und p.P. finden sich in der *Ansprechbarkeit auf therapeutische Maßnahmen*. Parkinsonisten besitzen eine relative Atropinunempfindlichkeit (*Bremer*), auf die sich die Behandlung mit hohen Dosen aufbaut (*Römer, Panegrossi*). Das gleiche gilt für die Verträglichkeit der in letzter Zeit immer mehr in Anwendung kommenden Gesamtalkaloide der Belladonnawurzel in Form der in den Handel gebrachten Präparate „Teep“ und „Homburg 680“ („Italienische Kur“). Demgegenüber sahen wir bei Kranken, die zur P.a. gehören, in der Regel diese gute Verträglichkeit hoher Atropindosen nicht. Geringere Mengen dieses Alkaloids zeigen die gleiche therapeutische Beeinflussung der Symptome, wie die großen Dosen beim Parkinsonismus. Der Versuch, hohe Dosen anzuwenden, führt oft zu Intoxikationserscheinungen. In seinen therapeutischen Mitteilungen weist von *Witzleben* ebenfalls darauf hin, daß bei Anwendung von „Homburg 680“ bei der P.a. gelegentlich Versager gesehen werden und daß diese Krankheitsgruppe im Gegensatz zum Parkinsonismus nur mit kleinsten Dosen behandelt werden darf. Grundsätzliche Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf Belladonnapräparate bestehen aber nicht, sondern auch hier liegen nur gradweise Differenzen vor. Vielleicht sind die quantitativen Unterschiede im anatomischen Prozeß dafür verantwortlich zu machen. Zusammenhänge mit dem Altersaufbau sind weniger wahrscheinlich, da auch Postencephalitiker über 60 Jahre hohe Atropindosen ausgezeichnet vertragen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei einer Betrachtung der Symptomatologie der Gruppen I und II zwar gewisse Regeln aufgestellt werden können, daß aber kein einziges Symptom existiert, welches für eine von den beiden Gruppen pathognomonisch wäre.

Wir kommen jetzt zu den 24, in Gruppe III zusammengefaßten *atypischen Fällen*. Hier sind zunächst 5 Fälle, die auch noch einer der beiden Hauptgruppen, nämlich II, sehr nahe stehen. Es sind Fälle, bei denen zwar ein akutes Stadium sicher nachgewiesen ist, die sich aber im übrigen von dem gewöhnlichen Bild des p.P. entfernen, nicht nur durch die Symptome, sondern auch durch den *späten Beginn*. Die 5 Kranken hatten ihr akutes Stadium mit typischen Erscheinungen in der Epidemiezeit zwischen 1918 und 1920 durchgemacht, 4 bereits in einem Alter nach 50, ein Kranker mit 42 Jahren. Bei letzterem (Abb. 2) bestand ein ungewöhnlich langes, freies Intervall; der Kranke war 16 Jahre lang ohne Beschwerden und ging seinem Beruf als Kellner nach, bis die parkinsonistische Phase erst mit 58 Jahren begann. In allen 5 Fällen bestand nur eine mäßige Talgdrüsenhypersekretion, bei 4 Pillendrehen

und Speichelfluß mittlerer Stärke, ein Kranker zeigte Augenmuskelstörungen, während psychische Veränderungen bei keinem vorhanden waren. Von diesen 5 Kranken boten 4 im parkinsonistischen Stadium das typische Bild einer P.a. und waren von dieser eben nur durch das



Abb. 2. Sem. 63 Jahre, p.P. Beginn der ersten park. Erscheinungen mit 58 Jahren. Haltung und Ausdruck unterscheiden sich nicht von P.a.

einwandfrei nachgewiesene akute Stadium zu trennen. *Wie schon einmal erwähnt, kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß mit vorgeschrittenem Alter ein nach Encephalitis aufgetretener Parkinsonismus im Symptomenbild sich in Richtung der Paralysis agitans abwandelt.* Die Symptomatologie ist monotoner, die einzelnen Merkmale nicht sehr hochgradig ausgeprägt usw. — Je weiter wir uns von den Hauptepidemiezeiten entfernen, um so größer ist die Möglichkeit, daß noch nach langen Intervallzeiten die ersten Erscheinungen des chronischen Stadiums der *Economoschen* Krankheit im eigentlichen P.a.-Alter auftreten. Hierauf wird also in Zukunft besonders zu achten sein.

Bei den übrigbleibenden 19 atypischen Fällen ist es der Willkür überlassen, ob man P.a. oder p.P. annehmen will. Unter diesen befinden sich 8 Kranke, welche durch das Fehlen des akuten Stadiums und durch den Beginn nach dem 50. Lebensjahr mit der typischen P.a. übereinstimmen, bei denen aber komplizierende oder andersartige Merkmale vorhanden sind und dadurch ein parkinsonismusartiges Bild hervorrufen. Die Kranken-

geschichte des im Folgenden eingehender geschilderten Falles soll ein Bild von den Schwierigkeiten der Differentialdiagnose geben:

H. Bro., Krankengeschichts-Nr. 473. Die Familienanamnese der im Jahre 1868 geborenen Patientin weist hinsichtlich extrapyramidalen oder anderer Nervenkrankungen keinerlei Belastung auf. Außer den üblichen Kinderkrankheiten liegen nur Angaben über rheumatische Beschwerden vor. Anhaltspunkte für eine durchgemachte Encephalitis epidemica fehlen vollständig. Die ersten parkinsonistischen Erscheinungen wurden von der Pat. im Jahre 1930, in einem Alter von 62 Jahren, beobachtet. Es bestand damals ein Zittern der oberen Extremitäten. 4 Jahre später erkrankte Pat. an einem ungeklärten fieberhaften Infekt, der nach Pyramidenbehandlung schnell abklang. Auch hier wurden keinerlei Symptome einer *Economoschen* Encephalitis während der Krankenhausbehandlung bemerkt. Im Laufe der Jahre verschlechterte sich allmählich das Krankheitsbild; bald nach

Beginn der ersten Erscheinungen will die Kranke an Doppeltsehen und Speichelfluß gelitten haben. Jetzt sei das Zittern in beiden Armen stärker geworden und die früher nur zeitweise vorhandenen Doppelbilder sind gegenwärtig dauernd, auch beim Blick nach geradeaus, vorhanden. Jetziger Status: An den Hirnnerven findet sich außer einer Konvergenzparese keinerlei krankhafter Befund. Die Reflexe der oberen Extremitäten sind sehr lebhaft, aber seitengleich. An den unteren Extremitäten findet sich lediglich auf der rechten Seite ein angedeutetes *Babinskisches* Phänomen. Unwillkürliche Bewegungen im Sinne eines Antagonistentremors sind an allen Extremitäten zu beobachten. Auf der linken Seite kommt es auch zu Pillendrehbewegungen, die Hände sind in Pfötchenstellung. Weiterhin besteht in allen vier Gliedmaßen ein mäßiger Rigor, eine mittelschwere Akinese und Einschränkung der reaktiven und mimischen Beweglichkeit. Von vegetativen Symptomen sind vorhanden: ein zeitweise auftretender, nicht sehr starker Speichelfluß, angedeutetes Salbengesicht und Magen-Darmstörungen. Psychisch findet sich bis auf eine geringe Verlangsamung der Denkleistungen nichts Auffälliges. Die Verträglichkeit hoher Atropindosen ist nicht sehr gut, aber besser als bei einwandfreien P.a.-Kranken.

Epikrise: Es handelt sich hier um ein parkinsonistisches Zustandsbild, das im Alter von 62 Jahren ohne eine vorhergehende akute Encephalitis begonnen hat und langsam progredienten Charakter zeigt. Der Altersaufbau, das Pillendrehen der linken Hand, die mittelschwere Ausprägung motorischer und vegetativer Symptome, das Fehlen stärkerer psychischer Veränderungen und die Unverträglichkeit hoher Atropindosen sprechen für P.a. Trotzdem haben wir hier ein komplizierendes Symptom im Doppeltsehen vorliegen, das für p.P. charakteristisch gehalten wird.

Zwei weitere Kranke dieser mehr nach der P.a.-Seite tendierenden Untergruppe zeigen bei sonst typischen P.a.-Bild ebenfalls Augenmuskelsymptome. Beim 4. Fall bestanden im Beginn der Erkrankung für mehrere Tage Doppelbilder, die wieder verschwanden; später stellte sich eine hochgradige Antriebschwäche mit Verlust der Koordination ein. Der 5. Fall betrifft eine Kranke, bei der mit 54 Jahren ein leichtes, einseitiges, stationäres parkinsonistisches Krankheitsbild einsetzte. Dieser Zustand hielt 4 Jahre an; dann bekam die Pat. plötzlich eine Grippe mit Fieber (38°), Lufttröhrenkatarrh, Nackensteifigkeit und großem Schlafbedürfnis. Sie mußte zu den Mahlzeiten geweckt werden, schlief aber sofort wieder ein. Sie sah damals alles wie durch einen Schleier. Nach 14 Tagen war die Grippe vorüber und der normale Schlafrhythmus stellte sich wieder ein. Nach dieser fieberhaften Erkrankung begannen auch auf der bis dahin gesunden Seite Krankheitserscheinungen in Form von Zitterbewegungen und Steifigkeitsgefühl und eine Progredienz wurde deutlich. Wir haben hier also ein Stadium, das alle Anzeichen einer akuten Phase enthält, aber es steht nicht am Anfang des Leidens, sondern es folgt nach einem Verlaufe, der in seinem langsamen Beginn und langsamen Fortschreiten durchaus dem der P.a. entspricht. Hier ist also auch das Stadium der Kopfgrippe fragwürdig. Soll man in diesem Falle von P.a. oder von p.P. sprechen? Die sonst typischen Bilder einer P.a. wurden bei Fall 6 durch gute Verträglichkeit hoher Atropindosen, bei Fall 7 durch das Vorliegen oraler Krampfbewegungen (rhythmischer Hervorstrecken der Zunge) und endlich bei Fall 8 durch stärkere Ausprägung der Symptome mit gleichzeitiger, guter Verträglichkeit der Atropindosen kompliziert.

An die eben mitgeteilten atypischen Fälle schließen sich diejenigen an, welche auf Grund ihres Altersaufbaues nicht zur P.a. gehören, aber auch nicht zum p.P. gezählt werden können, weil ihnen das akute Stadium fehlt. Davon konnten wir 7 Fälle beobachten. Bei einer Kranken dieser Untergruppe begannen die klinischen Erscheinungen mit ungefähr

45 Jahren; ein akutes Stadium war bestimmt nicht vorausgegangen. Der zeitweise auftretende geringe Antagonistentremor verläuft nicht nach Art des Pillendrehens, die übrigen Symptome zeigten keinerlei Besonderheiten, auch nicht bezüglich der Intensität. Bei den 6 anderen Kranken liegt der Beginn vor dem 40. Lebensjahr. Die Stärke der motorischen, vegetativen und psychischen Veränderungen ist in den einzelnen Fällen recht verschieden ausgeprägt. Aber schon beim einzelnen Fall selbst gibt es wiederum beträchtliche Differenzen hinsichtlich der Intensität einzelner Symptome. Bei geringen motorischen Erscheinungen kommen starke vegetative Veränderungen vor (2 Fälle) oder umgekehrt die Motorik ist auf das schwerste gestört und die vegetativen Merkmale treten gänzlich in den Hintergrund (2 Fälle). Je jünger die Kranken sind, je intensiver die Ausprägung der Merkmale ist, desto näher stehen diese Fälle dem p.P.

Zum Schluß kommen die Fälle aus der Gruppe III ohne akutes Stadium, mit Beginn vor dem 50. Lebensjahr und komplizierenden Merkmalen. Sie stehen dem p.P. näher, wenn auch das einzig entscheidende Merkmal fehlt. Wir haben in unserem Material 4 solche Kranke. Drei litten an Doppelbildern und Augenmuskelstörungen, der 4. hatte gleichzeitig noch orale Krampfbewegungen.

Aus der ganzen differentialdiagnostischen Betrachtung ergibt sich, daß man klinisch wohl extreme, gut umschriebene Gruppen herausstellen kann, daß aber die so zahlreich vorhandenen atypischen Fälle, die mit einer scharfen Trennung einhergehende Willkür deutlich zum Ausdruck bringen, zumal, da es auch bei den reinen Gruppen vielfach nur auf ein Mehr oder Weniger ankommt. Die klinische Unterscheidung von P.a. und p.P. ist also mit den allergrößten Schwierigkeiten verbunden, und deswegen wird man nun untersuchen müssen, ob die Anatomie Unterlagen für eine reinliche Trennung liefert.

I. Veränderungen der Motilität.

Symptome	Paralysis agitans	post. Parkinsonismus
Tremor	sehr häufig	seltener
in Form des Pillendrehens	nicht sehr häufig	sehr häufig
Andersförmiger Tremor	häufig	häufig
an den oberen Extremitäten	durchschnittlich 3—8 Sek.	durchschnittlich 3—8 Sek.
Tremor	beobachtet	beobachtet
der unteren Extremitäten	immer vorhanden	immer vorhanden,
Frequenz		oft stärker ausgeprägt
Fehlen des Tremors	fast immer vorhanden	fast immer vorhanden
Haltungsanomalien	kommt vor	kommt vor
Rigor		
„Rigorfreie Starre“		

I. Veränderungen der Motilität (Fortsetzung).

Symptome	Paralysis agitans	post. Parkinsonismus
Fixationsspannung	fast immer vorhanden	fast immer vorhanden
Adapt. Muskelverkürzung	vorhanden	vorhanden
Erhöhte Dehnungserregbarkeit	oft nachweisbar	oft nachweisbar
Pseudokatalepsie	kommt vor	kommt vor
Versteifungen	häufig vorhanden	häufig vorhanden
Elektrische Muskeleerregbarkeit	fast immer normal	fast immer normal
Chronaxiewerte	häufig erhöht	häufig erhöht
Augenmuskelstörungen	selten	häufig
Nystagmus	selten	häufig
Reflexverhalten	im allgemeinen o. B. selten ist das <i>Babinski</i> -Phänomen +	im allgemeinen o. B. selten ist das <i>Babinski</i> -Phänomen +
Akinese	immer vorhanden	immer vorhanden
Sprachstörungen in Form der Aphonie Iterationen	häufig vorhanden selten	häufig vorhanden häufiger als bei der P.a.

II. Veränderungen der Sensibilität.

Objektive Sensibilität	nicht gestört	nicht gestört
Schmerzen	kommen vor	kommen vor

III. Humoralveränderungen.

Leukocytenwerte	neben normalen Werten wird Leukocytose und Leukopenie beobachtet	neben normalen Werten wird Leukocytose und Leukopenie beobachtet
Erythrocytenwerte	normal	normal
Hämoklasische Krise	häufig positiv	häufig positiv
Senkungsreaktion	neben normaler wird beschleunigte und verzögerte Reaktion beobachtet	neben normaler wird beschleunigte und verzögerte Reaktion beobachtet
Liquorveränderungen	nicht spezifisch	nicht spezifisch

IV. Veränderungen im Stoffwechsel.

Störungen des Wasserhaushaltes	häufig vorhanden	häufig vorhanden
Störungen des Kohlehydrathaushaltes	häufig alimentäre Hyperglykämie nach Belastung	häufig alimentäre Hyperglykämie nach Belastung

V. Veränderungen im vegetativen Verhalten.

Speichelfluß	sehr häufig	sehr häufig
Störungen der Tränensekretion	sind beobachtet	sind beobachtet

Symptome	Paralysis agitans	post. Parkinsonismus
<i>V. Veränderungen im vegetativen Verhalten (Fortsetzung).</i>		
Gesteigerte Talgdrüsensekretion	nicht sehr häufig, aber sicher beobachtet	häufiger als bei der P.a. beobachtet
Schweißausbrüche	kommen vor	kommen vor
Hitzegerühle	werden beobachtet	werden beobachtet
Magen-Darmstörungen	häufig vorhanden	häufig vorhanden
Inkontinenzerscheinungen	kommen vor	kommen vor
Polyurie	ist beobachtet	ist öfters beobachtet
Glykosurie	ist beobachtet	ist beobachtet
Abmagerung	ist beobachtet	ist öfters beobachtet
Pulsschwankungen	werden beschrieben	werden beschrieben
Schwindelanfälle	kommen vor	kommen vor
Blutdruckschwankungen	kommen vor	kommen vor

<i>VI. Psychische Veränderungen.</i>		
Züge der senilen Demenz	häufig vorhanden	selten vorhanden
Affekt. Anomalien (Reizbarkeit usw.)	vorhanden	häufig vorhanden
Halluzinationen und Illusionen	kommen vor	kommen vor, nicht so oft wie bei der P.a.
Bradyphrenie	selten	häufig
Sog. psychomotorische Eingengung der Persönlichkeit	wird beschrieben	wird beschrieben

<i>VII. Sonstige Merkmale.</i>		
Beginn	allmählich mit uncharakteristischen Prodromen	allmählich, oft mit den gleichen Prodromen wie die P.a. (oft nach langem Intervall auf ein akutes Stadium folgend, oft ohne solches)
Altersaufbau	gewöhnlich Beginn im höheren Lebensalter	durchschnittlicher Beginn in mittleren Lebensabschnitten
Therapeutisches Verhalten	im allgemeinen schlechte Verträglichkeit hoher Atropindosen bzw. Alkaloidgemische	im allgemeinen sehr gute Verträglichkeit hoher Atropindosen

C. Anatomischer Teil.

1. Übersicht über das Schrifttum.

Fast alle neueren Autoren halten bei der Paralysis agitans die Stammganglien des Großhirns für den wichtigsten Ort der pathologischen Veränderungen; die einen denken mehr an das Striatum, die anderen mehr an

das Pallidum, viele an die großen Nervenzellen dieser *beiden* Zentren (*Hunt*). Bezüglich der *Art* des Prozesses glauben die meisten Autoren mit *F. H. Lewy*, daß ein seniler bzw. präseniler Vorgang im Spiele sein müsse. Der Substantia nigra wird höchstens eine sekundäre Rolle eingeräumt; der größte Teil dieser Autoren findet die Substantia nigra sogar völlig unverändert.

Im Gegensatz hierzu steht die schon im Jahr 1919 publizierte Ansicht von *Trétiakoff*, der das pathologisch-anatomische Substrat der P.a. in die Substantia nigra verlegt, nachdem schon lange vorher *Brissaud* einseitiges *Parkinson-Syndrom* nach einem Herd in der gekreuzten Substantia nigra beobachtet hatte. Allerdings fehlen nähere klinische Angaben über die 9 Fälle *Trétiakoffs*, so daß später der Verdacht geäußert wurde, es könnten Fälle von postencephalitischem Parkinsonismus gewesen sein. Das Alter der meisten Kranken *Trétiakoffs* spricht aber doch dafür, daß er wirklich Gehirne von P.a.-Fällen untersucht hat.

Aus neuerer Zeit liegen wieder einige anatomische Untersuchungen vor. *Heubeck* nähert sich 1936 in seinen Schlußfolgerungen den alten Autoren, die überhaupt keine charakteristischen Veränderungen am Zentralnervensystem bei der P.a. finden konnten. *Juba* und *Szatmari* sahen 1937 Zellatrophien im Globus pallidus, aber nur im äußeren Glied, und zwar hauptsächlich im dorsalen Abschnitt desselben. Die Autoren haben selber Bedenken, ob dieser geringe Befund für das schwere klinische Bild verantwortlich zu machen ist. Beim Abschluß unserer Untersuchungen erschien im Februar 1939 eine Arbeit aus dem *Vogtschen Institut* von *Hassler*, welche in Deutschland wohl zum erstenmal die Substantia nigra in den Vordergrund stellt und die zu einer exakten Bestätigung der von *Trétiakoff* erhobenen Befunde führte.

Die umfangreichsten anatomischen Untersuchungen sind die von *F. H. Lewy* aus dem Jahre 1923, der 86 Fälle von angeblicher P.a. gesammelt hat. Wenn die heute bei uns verbreiteten Ansichten über Ort und Art des Prozesses der P.a. hauptsächlich auf *F. H. Lewy* beruhen, so muß doch gesagt werden, daß die Schlußfolgerungen dieses Autors einer kritischen Betrachtung nicht standhalten. Vor allen spannt *F. H. Lewy* den Rahmen der P.a. außerordentlich weit. In einem ziemlich hohen Prozentsatz werden in der Vorgeschichte Schlaganfälle mit nachfolgenden Lähmungen, aphasischen Erscheinungen und Sensibilitätsstörungen angegeben. Anatomisch wurden mehrfach Erweichungsherde gefunden. Einige der Fälle gehören vielleicht der Gruppe der *Pickschen Atrophie* an, denn es finden sich umschriebene Stirn- und Schläfenlappenatrophien mit dem dazugehörigen Ausfall der fronto- und temperopontinen Bahnen. Eine Atrophie der Stammganglien und der Substantia nigra wäre dabei nichts Ungewöhnliches, und diese könnte auch extrapyramidal-motorische Störungen auslösen.

Weiterhin spricht *Lewy* von der Unzulänglichkeit der Markscheidenmethodik, da bei einem klinisch ganz schweren Fall die Myeloarchitektonik der Stammganglien ganz unverändert gefunden wurde. Diese Ansicht beruht auf einem Trugschluß, wie später näher ausgeführt werden soll. Das Putamen, nicht so das Caudatum, soll eine außerordentliche Verarmung an großen Ganglienzellen aufweisen (die beigegebenen Abbildungen sind aber keineswegs ein Beweis dafür). In diesem Punkt gehen die Anschauungen mit denen von *Hunt* und *Jakob* parallel. Die kleinen Striatumzellen dagegen zeigen nur geringe atrophische Veränderungen, denen keinerlei Bedeutung beigemessen wird. Dazu soll eine Degeneration der Grundsubstanz kommen und eine Verarmung an Fasern, da die Markstrahlen infolge der degenerierten Zellfortsätze verschwinden sollen. Die Hauptveränderungen findet *F. H. Lewy* im Pallidum und im Nucl. basalis. Die Pallidumzellen sollen weitgehend reduziert sein, die erhaltenen zeigen Zeichen schwerster Veränderungen, die in 6 Haupttypen unterteilt werden, nämlich in fettige Infiltration und Degeneration, in einfache senile Atrophie, in chronische Zellveränderung, in hydropische Sprengung und in senile Fibrillenveränderung. Am Nucl. basalis bestehen gleichartige Veränderungen. Die geschilderten Erkrankungen werden mit den senilen und präsenilen Veränderungen auf eine Stufe gestellt. Im Pallidum findet sich in einem Teil der Fälle eine recht deutliche Gliafaserwucherung, andererseits soll aber auch eine schwammige oder siebartige Degeneration der Grundsubstanz vorkommen.

Die S.n. wurde 11mal bei 50 vorgenommenen Untersuchungen leicht erkrankt gefunden. Diesen Ausfällen wird keine große Bedeutung zugemessen, da dieses Zentrum den allgemeinen Anschauungen gemäß dem Pallidum untergeordnet sein soll und die Ausfälle als Folge der Pallidumläsion zu betrachten seien.

F. H. Lewy kommt zu dem Schluß, daß der P.a. ein seniler bzw. präseniler Prozeß zugrunde liege, der besonders in den Stammganglien des Großhirns und in den zentralen vegetativen Kernen lokalisiert sei. Er spricht von einer „eigenartigen Seneszenz“ bestimmter Abschnitte des zentralen Nervensystems. Gegenüber diesen Vorstellungen von *F. H. Lewy* konnte sich die Ansicht *Trétiakoffs* von der ausschlaggebenden Bedeutung der Nigraveränderungen bisher für die P.a. nicht durchsetzen, obwohl ihr später *Foix* und *Nicolesco*, *Messing* und *Hassler* beigetreten sind. *Fünfgeld*, *Pushkin* u. a. haben die Veränderung in der Substantia nigra wohl gesehen, sie legten aber den Veränderungen in den Stammganglien des Großhirns eine größere Bedeutung bei.

2. Kontrolluntersuchungen an Gehirnen älterer Leute ohne Parkinson-Erscheinungen.

Es ist unbedingt notwendig, Kontrollmaterial in genügendem Umfange aus den höheren Lebensabschnitten zum Vergleich heranzuziehen, da

ja die typische Form der P.a. eine Erkrankung des höheren Alters ist. Allen anatomischen Untersuchungen über das Substrat der P.a. fehlen bis auf die Arbeit von *Hassler*, soweit wir das Schrifttum überblicken, eingehende Vergleiche mit gleichaltrigem, neurologisch normalem Sektionsmaterial.

Untersucht wurden 12 Gehirne, deren Träger keinerlei neurologische oder psychische Erkrankungen aufwiesen, im Alter zwischen 51 und 83 Jahren. Darunter befinden sich 4 sog. Elitegehirne. Weiterhin wurden aus dem nämlichen Alterskreis 10 Gehirne von Senildementen und Schizophrenen ohne extrapyramidal-motorische Zeichen zur Untersuchung herangezogen. Von den meisten Fällen standen Serienschnitte zur Verfügung.

Bezüglich der *Hirnrinde* sei auf die eingehenden Untersuchungen von *Gellerstedt*, *v. Braunnühl* und neuerdings wieder von *R. Müller* verwiesen.

Die großen, zerstreut liegenden und unregelmäßig angeordneten Zellen des *Striatum* zeigen gegenüber jüngeren Individuen nur in wenigen Fällen eine geringe Verminderung. Die Dichte der großen Zellen wechselt beträchtlich, so daß Vergleiche mit Zellzählungen einer sicheren Beurteilung Schwierigkeiten bereiten. Im ganzen untersuchten Kontrollmaterial fanden sich bei vergleichbarer Schnitthöhe und Schnittdicke im Gesichtsfeld wechselnde Zahlen von großen Zellen. Die Zelle als solche zeigt aber gegenüber dem Normalbild jüngerer Individuen eindeutige Abweichungen. Die großen Zellen haben zum Teil recht erhebliche Mengen Lipoidpigment gespeichert und zeigen den Zustand der Pigmentatrophie. Die Zellgrenzen sind im allgemeinen gut erkennbar. Das Plasma zeigt nicht selten eine wabige Struktur. Mitunter findet sich ein geblähter Zelleib mit randständiger Verlagerung des Zellkernes. In manchen Fällen kommt es zu einem fast völligen Schwund des Plasmas, dessen Stelle von Lipoidpigment eingenommen wird. Die *Nissl*-Schollen liegen dann entweder zusammengeballt an der Peripherie der Zelle oder sind überhaupt nicht mehr zu erkennen. Die Menge des gespeicherten Abnutzungspigmentes geht natürlich nicht zahlenmäßig dem Alter parallel. Ein 60jähriger kann mehr Pigment in seinen großen Striatumzellen gespeichert haben als ein 80jähriger. Auch die verschiedenartigsten Zellkernformen lassen sich finden, geblähte und geschrumpfte Formen. Alle diese Erscheinungen sind offenbar nur der Ausdruck der allgemeinen Altersinvolution. Auch Ausfälle der kleinen Striatumzellen sind schwierig nachweisbar. Lipoidpigmenteinlagerung ist oft sehr deutlich. Einige Male konnte auch gliöses Pigment, analog dem Pallidumpigment, im Striatum gefunden werden. Daraus geht hervor, daß dem Vorkommen von gliösem Pigment im Putamen bei der P.a. keinerlei pathognomonische Bedeutung zukommt. Gefäßveränderungen wechselnden Grades fanden sich in allen Fällen, ohne pathologische Bedeutung zu besitzen. Perivasculäre Erweiterungen gehören zu den regelmäßigen Altersveränderungen, und in einigen Fällen fanden sich um die Gefäße schmale Zonen, in denen es bereits zu einem Untergang des Gewebes gekommen war (*Cribrlären*).

Das *Pallidum* unterscheidet sich in seinem Verhalten deutlich vom Striatum. Während im letzteren in allen Kontrollfällen kein bedeutender Unterschied in der Zellzahl festzustellen war, neigt das Pallidum mehr zu Ausfällen. Die Zellzahl der beiden Pallidumglieder schwankt erheblich in den einzelnen Fällen. Bei einem 72jährigen Senildementen entspricht z. B. die Zellzahl ungefähr der eines jugendlichen Gehirns, während bei einem 65jährigem Elitegehirn weniger Zellen gefunden wurden und eine deutliche, atrophische Zellveränderung bestand. Bei einem 82jährigen Elitegehirn glaubt man zunächst bei schwacher Vergrößerung überhaupt keine Pallidumzellen mehr zu sehen, erst stärkere Vergrößerungen decken eine

hochgradige „Pigmentatrophie“ der Nervenzellen auf (Abb. 3). An Stelle der ehemaligen Ganglienzellen liegen grüngelbe Pigmentklümpchen (Abb. 4). Andere

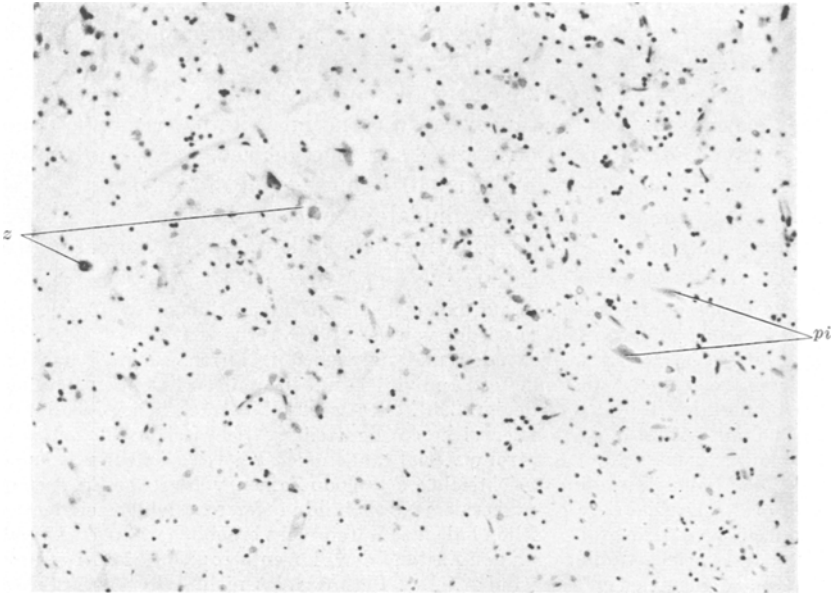


Abb. 3. Kontrollfall, 82 Jahre. Äußeres Pallidumglied. *Nissl*-Färbung. Hochgradige Altersinvolution, die zu deutlichen Zellausfällen geführt hat. *pi* Pigmentatrophie, *z* Zellbett, in dessen Mitte sich noch der Rest der Nervenzelle befindet. Vergr. 190 : 1.

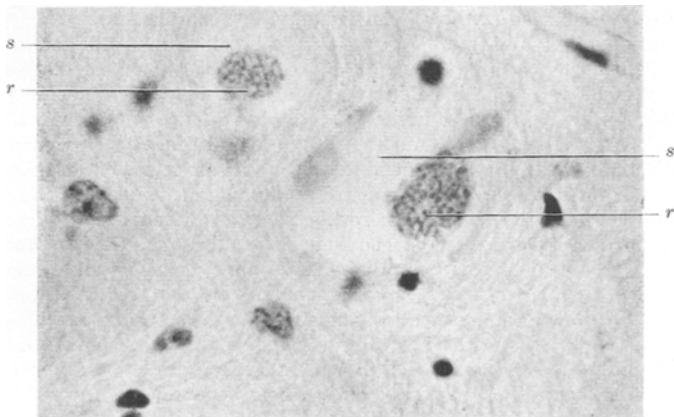


Abb. 4. Kontrollfall, 82 Jahre. Äußeres Pallidumglied. *Nissl*-Färbung. Schwerste Pigmentatrophie der Nervenzellen. Bei *s* Schrumpfräume um Nervenzellen, wohl dem ehemaligen Zellbett entsprechend; *r* aus gelben Pigmentklümpchen bestehende Überreste der Nervenzellen. Vergr. 874 : 1.

Zellen sind in ihrer Form noch besser erhalten, zeigen aber auch eine hochgradige Pigmenteinlagerung, die sich nur noch mit derjenigen der unteren Olivenzellen

vergleichen läßt. Pseudokalk war nicht vorhanden. Die S.n. zeigte normale Verhältnisse. *Das Pallidum dieses Gehirnes ist unzweifelhaft auf das schwerste verändert, und trotzdem bestanden keine Symptome einer P.a. oder andere extrapyramidale Erscheinungen.* Das Striatum dieses Kontrollfalles zeigt keine besonderen Abweichungen; bemerkenswerterweise nehmen die großen Striatumzellen an den Veränderungen der Pallidumzellen nicht teil. Ein anderes, 83jähriges Elitegehirn zeigt im Gegensatz zu dem eben beschriebenen nur ganz geringe Zellverminderungen und nur eine angedeutete Pigmentatrophie der Pallidumzellen.

Fast regelmäßig läßt sich ein unterschiedliches Verhalten zwischen äußerem und innerem Pallidumglied beobachten. Die Zellen des äußeren Abschnittes zeigen gegenüber den Zellen des inneren Abschnittes fast immer eine reichlichere Lipoidpigmentspeicherung und eine stärkere Neigung zur Pigmentatrophie; Zellausfälle sind keine Seltenheit. Das gliöse Pigment wechselt in seiner Stärke von Fall zu Fall; es zeigt genau wie der Pseudokalk des Pallidum, keinen direkten Zusammenhang mit der Höhe des Alters.

Das Markscheidenbild der Stammganglien verhält sich entsprechend den Zellverhältnissen. Die Faserung des Striatum zeigt meist keine sicheren Ausfälle. Der Markfasergehalt des Pallidums unterliegt dagegen erheblichen Schwankungen und erscheint in manchen Fällen entsprechend den Zellausfällen gelichtet. Die Linsenkernschlinge ist dann natürlich als Folge dieser Ausfälle verdünnt.

Auch der Nucleus basalis wird von einigen bei der P.a. als schwer verändert beschrieben. Vegetative Symptome sollen mit der Erkrankung dieses Kernes im Zusammenhang stehen. Bei Serienschnitten durch dieses Kerngebiet ergibt sich bei unserem Kontrollmaterial schon für das einzelne Individuum eine starke Schwankung in Anordnung und Zellzahl des Basalkernes, so daß einwandfreie Vergleiche recht schwierig sind. Im größten Teil des Kontrollmaterials findet sich eine Altersinvolution des Basalkernes, die in einer mäßigen Zellverminderung, in einer hochgradigen Fettspeicherung, die den Zellen ein aufgeblähtes Aussehen verleiht und in einer mäßigen Gliakernvermehrung zum Ausdruck kommt.

Ähnliche Verhältnisse liegen beim Nucl. supraopticus und beim Nucl. paraventricularis vor.

Von besonderer Bedeutung für die hier in Frage stehenden Untersuchungen sind die Altersverhältnisse der Substantia nigra. Systematische Untersuchungen sind durch *Gellerstedt* vorgenommen worden, der einen konstanten, aber im ganzen sehr leichten Abbau des Melaninpigmentes findet. Eine deutliche Zellreduktion konnte dieser Autor auch bei Fällen mit schwerer seniler Demenz nicht feststellen. Bei diesen Untersuchungen wurden die oralen Teile der S.n., besonders die rote Zone, nicht berücksichtigt. Wir können für den gesamten Bereich der Substantia nigra die *Gellerstedtschen* Ergebnisse bestätigen. In allen Zellgruppen der schwarzen Zone finden sich geringe Abbauerscheinungen, die durch Melaninpigmentspeicherung in Gliazellen dokumentiert werden. Der Melaningehalt ist gegenüber jüngeren Individuen in der Regel in den Ganglienzellen vermehrt. In einigen Fällen fiel eine besonders starke Melaninvermehrung der lateralen Zellgruppe im caudalen Teil der S.n. auf, die von *Winkler* für den palaeocerebralen Anteil der S.n. gehalten wird. Diese Erscheinung konnten wir übrigens auch an jüngeren, normalen Kontrollmaterial beobachten. Der architektonische Aufbau der schwarzen Zone ist im Alter nicht gestört, obwohl ein sicherer, aber nicht hochgradiger Zellschwund in den meisten untersuchten Gehirnen vorliegt. *Dieser Zellschwund befällt in diffuser Weise alle Anteile der schwarzen Zone gleichmäßig, es kommt also nicht zu inselförmigen Ausfällen.* Besondere Zellerkrankungsformen lassen sich nicht auffinden.

Die Zellen der roten Zone gehen in Pigmentspeicherung, Pigmentatrophie und Zellzahl konform mit den Zellen des äußeren Pallidumgliedes. Nur der Mangel an Pseudokalk bildet einen Unterschied gegenüber dem Pallidum. Die Glia zeigt keine

pathologisch zu verwertende Verhältnisse. Das glöse Pigment der roten Zone kann vermehrt sein; es verhält sich analog dem Pallidumpigment.

An Gefäßen der S.n. und weiter solchen des ganzen Mittelhirns wie auch anderer Gehirnteile findet man in allen untersuchten Fällen geringe perivaskuläre Rundzelleninfiltrate, die wohl Begleitsymptome einer finalen Pneumonie, einer lang dauernden Agone oder vielleicht auch Reaktion auf den Abbauprozess sind.

Zusammengefaßt ergeben die Kontrolluntersuchungen vor allem, daß im *Pallidum* im Alter erhebliche Veränderungen eintreten können, die in einer hochgradigen Lipoidpigmentspeicherung mit nachfolgender sog. Pigmentatrophie bestehen und zu Nervenzellausfällen führen können. Das äußere Pallidumglied ist in der Regel stärker von den Altersveränderungen betroffen als das innere. An der Glia können progressive Umwandlungen stattfinden. *Diese Veränderungen brauchen keine Funktionsstörungen auszulösen.* Die Gefäße des Pallidum zeigen in wechselnden Maße die bekannten Pseudokalkeinlagerungen. Die beschriebenen Veränderungen können aber auch im höheren Alter völlig fehlen. Das Ergebnis stimmt mit den Befunden überein, die von *Gellerstedt* an 50 Normalfällen aus dem Senium und von *Oseki* an 10 Fällen erhoben werden konnten. *Letzterer Autor weist schon darauf hin, daß die im normalen Senium gefundenen Veränderungen der Stammganglien nicht geringer seien als die von F. H. Lewy bei der P.a. beschriebenen.*

3. Ausführliche Beschreibung zweier Fälle von Paralysis agitans.

Im folgenden sollen als Musterbeispiele unseres Krankengutes zwei Fälle klinisch und anatomisch genauer geschildert werden. Krankengeschichte und Gehirn des 1. Falles wurden uns freundlicherweise von Herrn Direktor Dr. *Rosenhagen* zur Bearbeitung überlassen. Der zweite Kranke befand sich jahrelang in Beobachtung unserer Klinik. Die Bewegungsstörungen konnten im Film festgehalten werden. Der 2. Fall zeigt die schwereren (schon makroskopisch nachweisbaren) Veränderungen.

1. Fall. 139/38. Brodm. Margarete. Beim Tode 57 Jahre 4 Monate alt. Klinische Diagnose: Paralysis agitans. Todesursache: Bronchopneumonie, Kreislaufschwäche. Anamnese: Die Familienanamnese ergibt, soweit Angaben zu erhalten waren, keinerlei Anhaltspunkte für eine erbliche Belastung im Sinne extrapyramidaler Erkrankungen. Die Mutter der Pat. starb an den Folgen einer Apoplexie, der Vater an einer Tuberkulose. Patientin war das einzige Kind. Kindheits- und Jugendentwicklung bieten bis auf eine durchgemachte Rachitis und einer hochgradigen Kurzsichtigkeit keine Besonderheiten. Mit 42 Jahren wurde eine Appendektomie vorgenommen; in der Krankengeschichte aus dieser Zeit finden sich keinerlei Angaben über neurologische Krankheitserscheinungen, Anhaltspunkte für eine durchgemachte Kopfgrippe sind nicht vorhanden. Menarche mit 15 Jahren, Menopause mit 49 Jahren. Patientin war nicht verheiratet, sie machte auch keine Geburten oder Fehlgeburten durch. Im Alter von 50 Jahren erlitt Patientin eine Ellbogenfraktur mit nachfolgendem „Nervenschock“. Nach der 5wöchigen Krankenhausbehandlung — in der Krankengeschichte sind ebenfalls keine Angaben über neurologische Erscheinungen — bemerkte die Kranke ein Zittern im rechten Fuß, welches

sich besonders nach körperlichen Anstrengungen einstellte, und das von ihr als Folge des Unfalles angesehen wurde. Später zeigte sich auch das Zittern am linken Fuß. Mit 52 Jahren Atropinkur, nach der eine vorübergehende Besserung des Zustandes eintrat. Dann zunehmende Steifigkeit, so daß Patientin seit 1937 fast nicht mehr gehen konnte. Seither auch Zittern in den Armen und Aufgabe des Berufes (Näherin). Damals soll auch Zucker im Urin festgestellt worden sein, nähere Angaben sind darüber nicht zu erfahren. Wegen der zunehmenden Hilflosigkeit Einweisung in das Ludwig-Hoffmann-Hospital Berlin-Buch.

Aufnahmebefund vom 19. 6. 37. Pupillen beiderseits leicht entrundet, reagieren prompt auf L. und C. Sprache leise, monoton. An beiden Armen Tonussteigerung im Sinne eines Rigors. Tremor beiderseits in Form des Pillendrehens. Aktive Beweglichkeit stark herabgesetzt, passive eingeschränkt. Sehnen- und Periostreflexe an den oberen Extremitäten o. B. Der Tonus der unteren Extremitäten ist ebenfalls

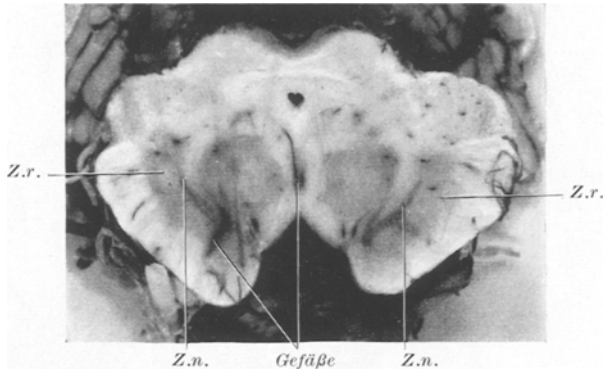


Abb. 5. Fall Brodm. Nr. 139/38. P.a. Mittelhirnschnitt. Schwarze und rote Zone gut erkennbar. Keine deutliche Depigmentierung der schwarzen Zone (Z.n.) Normale Ausdehnung der roten Zone (Z.r.) Vergr. 1,5 : 1.

im Sinne eines Rigors höchstgradig erhöht, die aktive und passive Beweglichkeit erschwert. Sämtliche Reflexe sind in normaler Weise und Stärke auslösbar. Der Kopf wird vornübergehalten, die Mimik ist deutlich herabgesetzt. Kein Salbenglanz. Allgemeine Trophik nicht gestört. Diadochokinese infolge des Rigors stark erschwert, ebenfalls Finger-Nasen- und Knie-Hackenversuch. Gang nicht prüfbar. Keine vegetativen Störungen. Blutdruck 150/80 mm Hg.

Psychischer Befund: Patientin ist orientiert, Merkfähigkeit gut. Unterschiedsfragen werden gut beantwortet. Schulwissen ausreichend. Keine psychischen Störungen. Die interne Untersuchung ergab keine Besonderheiten.

15. 1. 38 ständig bettlägerig. Allgemeine Versteifung hat sehr zugenommen. Die Arme können nur noch mit großer Kraft gestreckt werden. Ausgesprochener Rigor und Dehnungswiderstand. Psychisch weitgehend abgebaut. Nimmt keinen Anteil an der Umgebung. Zeitweises Zwangsweinen. Klagt über Schmerzen in oberen und unteren Extremitäten. Wassermann im Blut und Liquor negativ. Urinbefund normal. Tod 12. 6. 38.

Körpersektion konnte nicht vorgenommen werden. *Makroskopischer Gehirnbefund:* Die weichen Häute sind zart und durchsichtig, die basalen Gefäße haben mäßiges Kaliber und sind nur an den Prädilektionsstellen geringgradig, d. h. dem Alter entsprechend, sklerotisch. Die Windungen sind nicht merklich verschmälert. Auf dem „Mittelhirnschnitt“ [Näheres siehe bei Spatz „Mittelhirn“, Handbuch der Neurologie 1, 530 (1935)] sind schwarze und rote Zone der Substantia nigra deutlich unterscheidbar (Abb. 5). Die Stammganglien des Großhirns (frontal

geschnitten) zeigen normale Größe und sind auch völlig frei von gefäßbedingten Herden (Abb. 6). Der Kopf des Schwanzkerns wölbt sich gut gegen den nicht erweiterten Seitenventrikel vor. Brücke, Kleinhirn und verlängertes Mark sind makroskopisch ohne Besonderheiten. Gewicht 1290 g. Zusammenfassung: Makroskopisch o. B.

Mikroskopischer Befund: Zur histologischen Untersuchung kamen, wie gewöhnlich, in Paraffin eingebettete linksseitige Hemisphärenblöcke mit Einschluß der Stammganglien sowie Blöcke aus dem linksseitigen Mittelhirn, der Brücke, dem Kleinhirn und dem verlängerten Mark, die serienmäßig geschnitten und nach *Nissl* auf Zellen, nach *Heidenhain* auf Markscheiden gefärbt wurden. Für Gefrierschnitte wurden die für die Untersuchung wichtigen Teile der rechtsseitigen

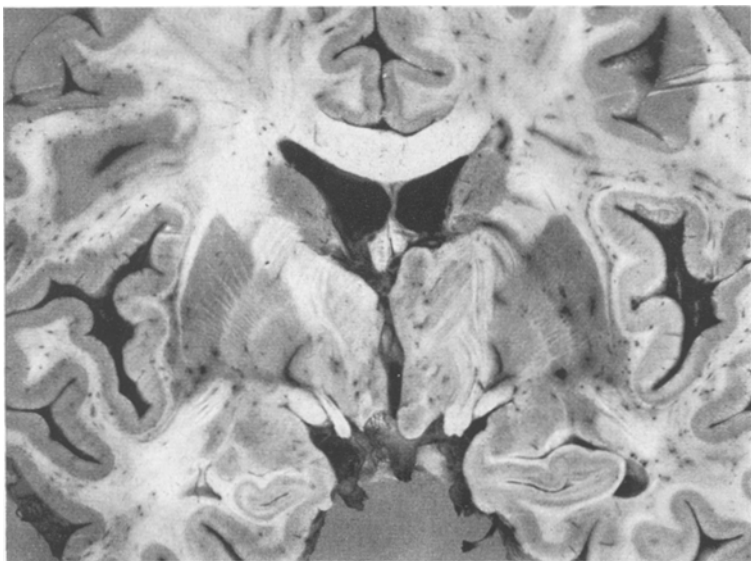


Abb. 6. P.a. Fall Brodm. Nr. 139/38. Stammganglien. Keine Atrophie. Geringe Erweiterung der Ventrikel. Der Schnitt ist nicht ganz symmetrisch geführt. Vergr. 0,9 : 1.

Stammganglien und des rechtsseitigen Mittelhirns verwandt. Hierbei kamen die Färbemethoden von *Spielmeyer*, *Bielschowsky*, *Holzer* sowie eine Fettfärbung zur Anwendung. Die *Holzersche* Gliafasenfärbung ließ sich übrigens auch an den Parafinschnitten anwenden. Endlich wurde eine Spezialfärbung zur Darstellung von Zelleinschlüssen von *Schükri-Axel* benützt.

Die *Stirnhirnrinde* zeigt im *Nissl*-Bild normalen Zellgehalt. Die weichen Häute haben gewöhnliche Beschaffenheit. Die Architektur der Nervenzellen ist nicht gestört. Der Pigmentgehalt der Ganglienzellen entspricht dem Alter. Eine Vermehrung der Glia ist nicht nachweisbar: Progressive oder regressive Formen fehlen. Die Myeloarchitektur ist ebenfalls ungestört; Nervenfaserausfälle sind nicht nachweisbar. Drusen und die *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen fehlen.

Striatum: Die großen und die kleinen Nervenzellen im Caudatum und im Putamen weisen im *Nissl*-Bild keinerlei pathologische Veränderungen auf (Abb. 7). Es besteht auch keine Verminderung der Zellzahl beim Vergleich mit Kontrollfällen. Auffällig ist bei diesem Falle nur eine leichte Zunahme des glösen Pigmentes der Nervenzellen. Die Glia erweist sich bei Anwendung der *Nissl*- und der *Holzer*-

Methode in allen untersuchten Abschnitten des Striatum als völlig normal. Erweiterung der perivaskulären Räume, aber keine gefäßbedingten Herde. Der Markscheidenaufbau ist im gesamten Striatum vollkommen normal (Abb. 8). Abbauphänomene (Fettmethode) bestehen nicht. Im *Bielschowski*-Präparat sind weder Drusen noch *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen zu finden.

Im *Globus pallidus* liegt die Zahl der Nervenzellen in beiden Abschnitten innerhalb der Norm. Inneres und äußeres Glied zeigen ein voneinander abweichendes Verhalten: die Nervenzellen des inneren Gliedes sind alle gleich, es sind große, multipolare Elemente, die anscheinend regellos angeordnet sind (Abb. 9). Die Ganglienzellen des äußeren Gliedes sind dagegen zum größeren Teil etwas kleiner,

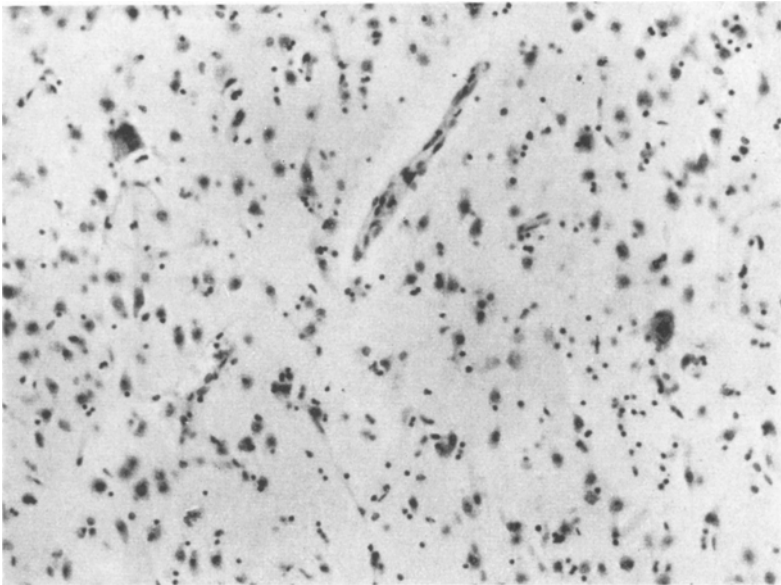


Abb. 7. P.a. Fall Brodm. Nr. 139/38. Striatum. Nissl-Färbung. Zwei gut erhaltene große Striatumzellen. Gegenüber Kontrollfällen keine Verminderung der Zellzahl. Kleine Zellen in normaler Dichte vorhanden. Vergr. 190 : 1.

sie erscheinen teilweise spindelförmig und weisen eine gewisse Abhängigkeit in der Lage von der Anordnung der Nervenfasern in diesem Bereich auf (diese Unterschiede sind aber nicht auf allen Schnitten deutlich). Im inneren Glied sind keine sicheren Nervenzellveränderungen oder Nervenzellausfälle nachweisbar. Im äußeren Abschnitt dagegen finden sich verschiedentlich neben völlig intakten Zellen auch blaßgefärbte, mit Pigment überladene Elemente, die stark geschrumpft sind und an die sog. „Pigmentatrophie“ *Spielmeyers* erinnern. Auf die Bewertung dieser Nervenzellveränderungen im äußeren Glied des Pallidums soll bei der Besprechung des Kontrollmaterials näher eingegangen werden. Die Myeloarchitektonik ist nicht gestört; die *Ansa lenticularis* ist von normaler Beschaffenheit. Die Glia weist im Nissl-Bild keine pathologischen Veränderungen auf. Das bekannte gliöse Pigment ist deutlich, aber nicht vermehrt. Mit der *Holzerschen* Gliafaserfärbung läßt sich keine Vermehrung der Gliafasern nachweisen. Auf das Gliafaserbild wurde bei diesem wie bei den übrigen Fällen besonderer Wert gelegt. Wir benützten die schon von Prof. O. Vogt am hiesigen Institut eingeführte *Holzer*-Färbung am Paraffin-

schnitt. Zum Vergleich wurden *Holzer*-Bilder von gleichalterigen Personen ohne Bewegungsstörungen hergestellt. Es sollte festgestellt werden, ob, ähnlich wie bei den „Systematischen Atrophien“ (*Spatz*, 1938 und 1939), eine umschriebene örtliche Vermehrung der Gliafasern einen sinnfälligen Hinweis auf den Ort der Schädigung gibt. Das Ergebnis war, daß weder im Striatum noch im Pallidum eine Vermehrung der Gliafasern vorlag. Die gute Darstellbarkeit der Gliafasern



Abb. 8. P.a. Fall Brodm. Nr. 139/38. Markscheidenfärbung. Stammganglien. Keinerlei Atrophie. Normaler Faseraufbau im Striatum und Pallidum. Vergr. 2,9 : 1.

ergab sich aus ihrem Vorhandensein innerhalb der Deckschichten der äußeren und der inneren Oberfläche.

Die Beurteilung des *Nucl. subst. innom.* bereitet ziemliche Schwierigkeiten, da die Anordnung und Zahl der Zellen normalerweise Schwankungen unterliegt. Eine genaue Beurteilung ist nur an Serienschnitten möglich. Die Zellen zeigen die bekannte starke Lipoidenlagerung, die vielfach zur randständigen Verdrängung und bohnenförmigen Umwandlung des Kernes führt. Einzelne Zellexemplare bieten bei Cresylviolettärfärbung das Bild der glasigen Umwandlung des Plasmas. Zelluntergangsformen, Zellschatten sind nicht nachweisbar. Auf Grund der Vergleichskontrollen kann diesen Veränderungen keine pathologische Bedeutung zuerkannt

werden (Abb. 10). Die Gliaverhältnisse sind normal; echte Fibrillenveränderung wird auch bei sorgfältigster Suche nicht gefunden.

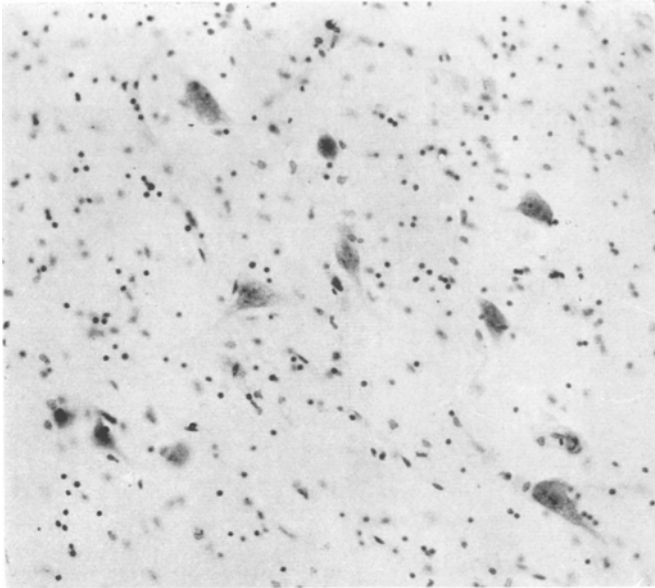


Abb. 9. Fall Brodm. Nr. 139/38. P.a. Inners Pallidumglied. *Nissl*-Färbung. Normaler Zellreichtum. Keine Pigmentatrophie. Vergr. 190 : 1.

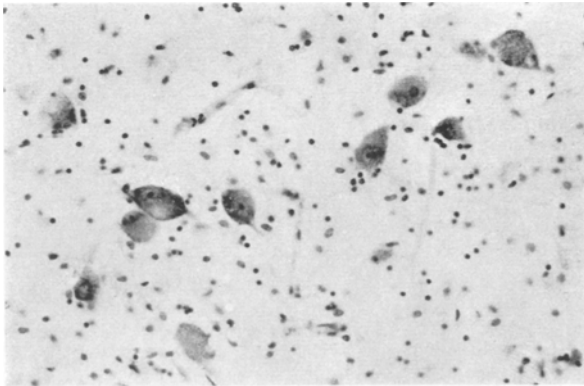


Abb. 10. P.a. Fall Brodm. Nr. 139/38. Basalkern. *Nissl*-Färbung. Geringe Zellausfälle infolge der beginnenden Altersinvolution. Starke Lipoideinlagerung in die Nervenzellen. Vergr. 190 : 1.

Die vegetativen Kerne des Hypothalamus sind unverändert.

Mittelhirn: Im gesamten Bereiche der schwarzen Zone der S.n. beiderseits bestehen Veränderungen, die ungleichmäßige Verteilung zeigen. Die stärksten Unterschiede im Vergleich zu Kontrollpräparaten sind in mittleren und caudalen

Abschnitten zu beobachten. Im *Nissl*-Bild fällt schon bei *Lupenvergrößerung* das teilweise bzw. völlige Fehlen der ventralen, mittleren Zellinseln auf, an deren Stelle sich deutliche Streifen verdichteter Glia befinden (Abb. 11). Bei stärkerer Vergrößerung sieht man innerhalb dieser Gliaverdichtungen vereinzelt noch melaninhaltige, geschrumpfte oder geschwollene und abgerundete Ganglienzellen, deren Fortsätze unfärbbar geworden sind. In den noch erhaltenen Zellgruppen medial und lateral von diesen Inseln sind eine beträchtliche Herabsetzung der Zellzahl und teilweise deutliche Abbauerscheinungen zu beobachten. Die Nervenzellen enthalten hier



Abb. 11. P.a. Fall Brodm. Nr. 139/38. Substantia nigra rechts. *Nissl*-Färbung. Die Zellinseln der schwarzen Zone der S.n. sind in ihrer Zellzahl erheblich reduziert. An Stelle der schwersten Schädigungen in ventralen Zellgruppen des caudalen Abschnittes der S.n. streifenförmige Gliawucherung. Besser erhaltene laterale *lz*, dorsale *dz* und mediale *mz*-Zellinseln; *vz* Gebiet der ausgefallenen ventralen Zellinseln. Vergr. 12 : 1.

zum Teil recht erhebliche Mengen von Melanin, der Pigmentgehalt geht aber nicht über den hinaus, der auch bei gleichaltrigen, neurologisch nicht erkrankten Individuen gefunden wird. Neben anscheinend völlig gesunden Zellen finden sich solche, die an das Bild der primären Reizung erinnern. Das Plasma der erkrankten Zellen ist sowohl in der Dichtigkeit als auch in der Färbbarkeit verändert. Im Cresylviolettbild erscheint es hell, homogen und glasig. Die normalerweise in der Zelle ungefähr gleichmäßig verteilten Melaninkörnchen erscheinen mit den *Nissl*-Schollen an die Zellperipherie gedrängt, wo sie kappenartig der Zelle aufsitzen. Auch der Zellkern wird an den Rand verlagert, nimmt Bohnenform an und ist in den hochgradigsten veränderten Zellen zusammengeschrumpft. Weiterhin gibt es hier Einschußkörperchen (Abb. 12). Im Zellkern und frei im Gewebe finden sich diese Gebilde nicht, sondern nur im Zelleib. Sie sind anscheinend streng an die melaninhaltigen Zellen gebunden. Diese intracellulären Einschußkörperchen sind runde Gebilde, die im *Nissl*-Bild ein helles Zentrum erkennen lassen, um das sich

ein gleichmäßig breiter, blaßgefärbter Ring befindet. Nach außen davon, als Abschluß gegen die übrigen Zellbestandteile, befindet sich ein weiterer gleichmäßig heller Hof. Die Zahl und Größe dieser Körperchen ist variabel. Bis zu drei konnten in einer Zelle, immer extranucleär, beobachtet werden. Zum Teil sind diese Gebilde kleiner als Zellkerne, unter Umständen kann aber ein einziges die ganze Zelle einnehmen, so daß nichts vom Zellplasma übrigbleibt. Es scheint so, daß diese runden Gebilde intracellulär entstehen, und zwar als Endprodukte uns unbekannter chemisch-physikalischer Vorgänge im Zellplasma und daß die an primäre Reizung erinnernden Veränderungen nur eine Vorstufe dieser Einschlußkörperchen darstellen. Nach derartigen Plasmaumwandlungen kann es zu einer völligen Auflösung der Zellen kommen. Dann finden sich kompakte Melaninanhäufungen, die nach Untergang der anderen Zellbestandteile an Ort und Stelle liegengeblieben sind und in denen sich einzelne oder mehrere kreisrunde Vakuolen befinden können, die in Form und Anordnung noch genau den Einschlußkörperchen entsprechen. Die frei im Gewebe liegenden, kompakten Pigmentanhäufungen ohne Vakuolen erinnern stark an die von K. Stern beschriebene „Skeletierung“ in der Zona compacta, wie er sie bei Gefäß- und Vergiftungserkrankungen sah. Man sieht zahlreiche geschwollene Gliazellen, die später den Transport des Pigmentes nach den Gefäßen hin bewerkstelligen. Aber auch in kleinen Körnchen frei im Gewebe liegt

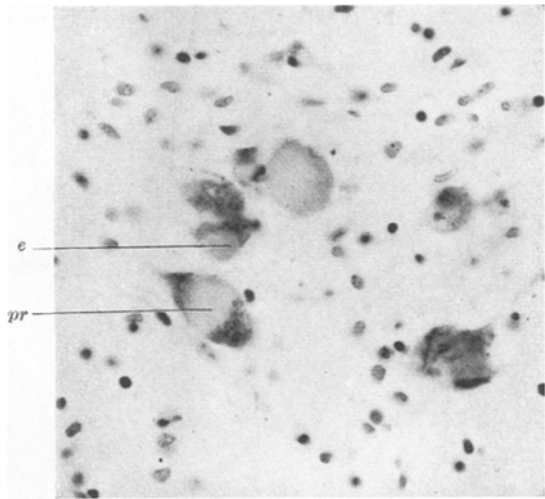


Abb. 12. P.a. Fall Brodm. Nr. 139/38. Schwarze Zone der S.n. Nissl-Färbung. Bei *e* Einschlußkörperchen in melaninhaltiger Ganglienzelle, *pr* Zelle in primärer Reizung, Verdrängung des Melanins an die Zellerperipherie. Vergr. 380 : 1.

Melaninpigment, und zwar vorwiegend in den ganglienzellfreien Gliastreifen. Die geschilderten Veränderungen finden sich in allen Abschnitten der schwarzen Zone und auch in der Zona périrubro rubrique cupuliforme (Foix-Nicolesco), nur bestehen beträchtliche Unterschiede in der Intensität des Prozesses. In den oralen Teilen sind nur geringe Abbauvorgänge zu beobachten; die Gliawucherung fehlt hier vollständig. In weiter caudalen Partien der Zona compacta bestehen die ausgeprägtesten Veränderungen, nämlich völliges Fehlen der Nervenzellen in den mittleren, ventralen Inseln, die in gliose Narben umgewandelt sind und starker Zellabbau in den medialen und lateralen Gruppen: Insgesamt ist die Zahl der melaninhaltigen Zellen gegenüber dem Kontrollmaterial sehr stark vermindert.

Im Gegensatz hierzu sind die Nervenzellen der roten Zone in normaler Zahl und Beschaffenheit vorhanden. Ebenso zeigt das für die rote Zone charakteristische gliose Pigment (*Spatz*) keinerlei Abweichungen von der Norm.

Die roten Kerne und die Oculomotoriuskerne sind in keiner Weise krankhaft verändert. Das gleiche gilt für das Höhlengrau um den Aquädukt.

Das Markscheidenbild des Mittelhirns bietet regelrechte Verhältnisse. Die Einschlußkörperchen der melaninhaltigen Zellen werden mit der *Heidenhain*-

Methode nicht zur Darstellung gebracht. Die Silberimprägnation nach *Bielschowsky* läßt einwandfreie Fibrillenveränderung nicht erkennen. In den nach Art der primären Reizung veränderten Zellen der schwarzen Zone liegen die Fibrillen zusammengedrängt an der Zellperipherie. Die Einschußkörperchen färben sich im Silberbild mitunter leicht bräunlich an und erinnern an die von *Hallervorden* beim p.P. in der S.n. beschriebenen Einschlüsse.

Die Gefäße im Mittelhirn, besonders diejenigen im Hirnschenkelfuß und in der S.n., zeigen geringe perivaskuläre Schrumpfräume. (Vielleicht handelt es sich dabei in der Hauptsache um durch die Paraffineinbettung bedingte Kunstprodukte.) Vereinzelt finden sich auch in dieser Gegend einige Infiltratzellen (Lymphocyten) in den Gefäßcheiden (Abb. 13). Weitere spärliche Rundzelleninfiltrate um Gefäße sind nicht nur im Bereiche des Mittelhirns vorhanden, sondern kommen

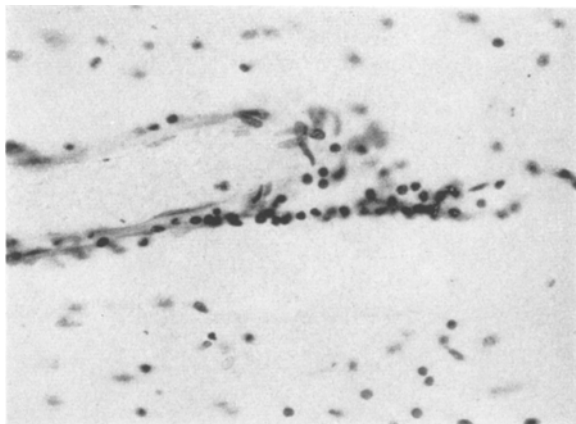


Abb. 13. P.a. Fall Brodm. Nr. 139/38. Substantia nigra. *Nissl*-Bild. Mäßige, perivaskuläre Lymphocytenansammlung. Vergr. 380 : 1.

auch in den anderen untersuchten Hirnabschnitten vor. Auf die Deutung derartiger Befunde wird später eingegangen werden. Die Glia zeigt im *Nissl*-Bild die schon erwähnte streifenförmige Verdichtung, die sich symmetrisch auf beiden Seiten an Stelle der untergegangenen Zellgruppen entwickelt hat und auch schon in medialen Inseln bemerkbar ist. Es handelt sich hier um eine erhebliche Vermehrung und progressive Umwandlung aller gliösen Anteile. Besonders stark beteiligt an dieser Wucherung ist die *Hortega*-Glia. In den nach *Holzer* gefärbten Schnitten ist in der S.n. eine Faserbildung in diesem Falle nicht nachweisbar, während die Deckschicht einen reichlichen Fasergehalt zeigt.

Brücke: Die Kerne des Fußes sind völlig intakt. Der L.c. ist im Gegensatz hierzu aufs deutlichste verändert. Fast jede Zelle zeigt im *Nissl*-Bild die nämlichen Umwandlungen, wie sie in den melaninhaltigen Zellen der S.n. zu finden sind: Aufblähung, Dichtigkeits- und Färbbarkeitsveränderungen des Plasmas, Verdrängung des Kerns und des Melanins an die Zellperipherie sowie Bildung von Einschußkörperchen (Abb. 14). Diese letzteren Gebilde unterscheiden sich bei Cresylviolett-färbung durch einen etwas blauerem Farbton, der tropfenförmig im Zentrum angeordnet liegt, von denjenigen der S.n. und sind im L.c. verhältnismäßig zahlreicher anzutreffen. Im *Bielschowsky*-Bild werden die Einschußkörperchen dargestellt als runde, in den Zellen liegende Gebilde mit einem bräunlich gefärbten Zentrum und mehreren abwechselnd hell und dunkel gefärbten, konzentrischen

Ringen. Es kommen auch hier mehrere in einem Zelleib nebeneinander vor, nie im Zellkern. Fibrillenveränderung ist nicht zu sehen. Im Prinzip gleichartige Bilder erhält man bei Anwendung der *Schükrischen* Färbemethode, nur daß hierbei das Einschlufkörperchenzentrum rot gefärbt erscheint. Vielen Einschlüssen fehlt aber auch dieses rote Zentrum; sie gleichen dann denen der S.n. Das Markscheidenbild weist normale Verhältnisse auf. Gliakernvermehrung besteht nicht. Freies Melaninpigment ist nur in geringer Menge vorhanden und erreicht keine krankhaften Grade. Die *Holzer*-Färbung zeigt keine Glia-Faservermehrung.

Medulla: Die Kerngruppen in den untersuchten Abschnitten lassen bis auf die unteren Oliven im *Nissl*-Bild nichts Auffälliges erkennen. Diese zeigen im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Hirnteilen, mit Ausnahme des Nucl. sub. in-nom., eine enorme Lipoidpigmentspeicherung, die mitunter zur völligen Unsichtbarkeit des Plasmas und schließlich hie und da zum Untergang von Ganglienzellen führt. An einigen Stellen erscheint bei Lupenvergrößerung das Olivenband stark gelichtet; bei stärkeren Vergrößerungen sieht man an diesen Stellen Zellschatten, die fast nur aus Lipoidpigment bestehen. Wie weit bei der 58jährigen Patientin diese enorme Speicherung als krankhaft zu bewerten ist, kann in Anbetracht der Neigung der unteren Oliven zur frühzeitigen Pigmentatrophie nicht mit Sicherheit entschieden werden. Das Markscheidenbild zeigt in der Olivenfaserung keine Ausfälle und ist auch sonst intakt.

Kleinhirn: Nirgends atrophische Windungen. Die *Purkinje*-Zellen sind in normaler Zahl vorhanden und enthalten keine Veränderungen. Auch der Nucl. dentatus hat beiderseits normales Aussehen. Das Markscheidenbild ist ohne Besonderheiten.

Zusammenfassung. Sämtliche Zellgruppen der schwarzen Zone der S.n. sind krankhaft verändert. Bestimmte Zellinseln der schwarzen Zone sind besonders schwer geschädigt; es finden sich frische Abbauvorgänge, inselförmige Zellausfälle und gliöse Narben. Die Ganglienzellen des L.c. zeigen ähnliche Veränderungen wie diejenigen der S.n.-Ausfälle bestehen aber nicht. Die unteren Oliven sind pigmentatrophisch. Großhirnrinde und Stammganglien des Großhirns sind frei von krankhaften Veränderungen.

2. Fall, 61/39. Alt, Gustav, geb. 25. 2. 68, gest. 17. 2. 39. 71 Jahre. Klinische Diagnose: Paralysis agitans. Todesursache: Lungenembolie.

Familienanamnese: Eltern und Großeltern haben ein höheres Alter erreicht. Nerven- und Geisteskrankheiten sind dem Pat. und seinen Angehörigen

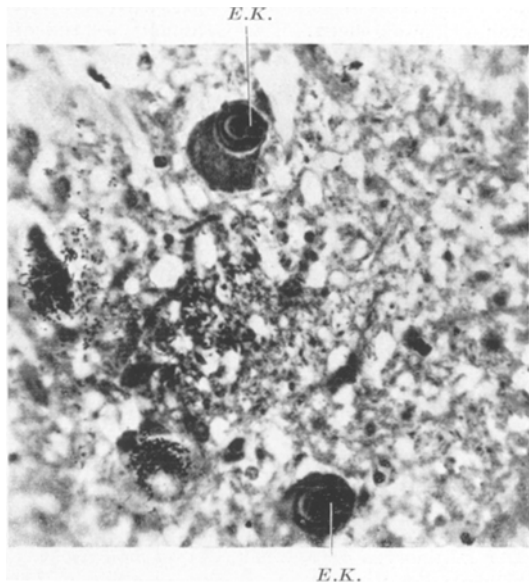


Abb. 14. P.a. Fall Brodm. Nr. 139/38. Locus caeruleus. *Bielschowsky*-Färbung. Im Gegensatz zum *Nissl*-Bild sind die *Einschlufkörperchen* (E.K.) im Silberbild deutlich konzentrisch geschichtet. Vergr. 380:1.

nicht bekannt. Das Vorkommen von Bewegungsstörungen in der Familie wird negiert.

Eigenanamnese: Der Kranke war von Geburt an auf dem linken Auge blind und wurde deshalb vom Militärdienst befreit. Besondere Erkrankungen hat er nicht durchgemacht. Anhaltspunkte, die im Sinne einer Encephalitis epidemica zu verwerten wären, ergeben sich auch auf eindringlichstes Befragen nicht. Die ersten Erscheinungen parkinsonistischer Art wurden im Alter von 60 Jahren erstmalig bemerkt. Beim Gehen auf der Straße fiel dem Pat. eines Tages auf, daß der rechte Arm nicht mehr so war wie früher, sondern er pendelte beim Gehen und war steifer als sonst. Eine Lähmung bestand nicht, kein apoplektischer Insult. Sprach-, Seh- oder Gangstörungen waren nicht vorhanden. Die Veränderung des Armes wurde vom Pat. in ursächlichem Zusammenhang mit einer kurz vorher durchgemachten schweren, seelischen Erschütterung gebracht. Im Laufe der nächsten Jahre stellten sich gleichartige Bewegungsstörungen auch an den übrigen Gliedmaßen ein. Mit 62 Jahren trat während eines Geschäftsganges ein Schwindel-anfall auf, der nur einige Sekunden anhielt und ohne Bewußtseinsverlust einherging. Während dieses Anfalles spürte Pat. in der ganzen rechten Seite stechnadelstichartige Schmerzen. Danach soll das Zittern der rechten Hand begonnen haben. Wegen der allmählich zunehmenden Bewegungsstörungen wurde Pat. mit 65 Jahren anstandsbedürftig.

Befund einige Zeit vor dem Tode: Die Haltung des Kranken wird gekennzeichnet durch die typische parkinsonistische Beuge tendenz, Kopf und Rumpf sind nach vorn geneigt, die Arme leicht gewinkelt, die Beine in Hüft- und Kniegelenk mäßig gebeugt. Der Gang ist kleinschrittig und unsicher; Kleinhirnsymptome bestehen nicht. Der Muskeltonus ist im Sinne eines Rigors am Hals und an den Extremitäten erhöht. Deutliche Seitenunterschiede bestehen nicht. Es findet sich ein typischer Antagonistentremor an allen Extremitäten, rechts etwas stärker als links. An den Händen verlaufen die unwillkürlichen Bewegungen nach Art des Pillendrehens. Weiterhin besteht eine ausgesprochene Akinese, eine Einschränkung der mimischen und reaktiven Beweglichkeit mittelschweren Grades. Die Hirnnerven zeigen keinerlei pathologische Erscheinungen, die Reflexe sind normal. An vegetativen Symptomen finden sich Hypersekretion der Talg- und Schweißdrüsen, keine Salivation. Psychisch besteht lediglich eine geringe Einschränkung der Denk- und Willensleistungen. Die Stimmungslage ist in Anbetracht des schweren körperlichen Zustandes als gut zu bezeichnen. Das Ergebnis des Glucoseversuches findet sich auf Abb. 1a. Die interne Untersuchung ergab keine Besonderheiten. Einige Zeit vor dem Tode bestand eine Herzinsuffizienz. Der Blutdruck schwankte um 120/65 mm Hg.

Sektionsbericht: Mäßige exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Finale Dilatation des rechten Herzens. Schwerste Sklerose der Coronararterien. Ausgedehnte, umschriebene Verschielung des Myokards. Hochgradige Sklerose der Aorta abdominalis und beider Ae. femorales. In der Brustaorta nur isolierte sklerotische Plaques. Bandförmige Verwachsung über der linken Lungenspitze. Ein Embolus im linken Hauptast der A. pulmonalis. Ausgangspunkt der Embolie linksseitige Schenkelvenenthrombose. Gleichmäßiges Emphysem beider L.O.L. Keine konfluierende Bronchopneumonie. Senile Atrophie beider Hoden. Mäßige Hydrocele testis bds.

Makroskopische Beschreibung des Gehirns: Gewicht 1350 g nach Formolfixierung und Formoldurchspülung von den Carotiden aus. Sektion 5 Stunden p.m. Die weichen Häute sind an der Konvexität leicht verdickt. Arteriosklerotische Veränderungen mäßigen Grades bestehen an den Carotiden und an beiden Aa. cer. med. et post. Die A. basilaris dagegen ist frei. Die Windungen sind überall mäßig atrophisch. Nach Anlegung des Mittelhirnschnittes zeigt sich eine leichte aber deutliche Depigmentierung der schwarzen Zone der S.n. *Im Gegensatz zum*

1. Fall ist hier also — ähnlich wie beim postencephalitischen Parkinsonismus — bereits mit bloßem Auge eine Schädigung der Substantia nigra nachweisbar. Die rote Zone ist intakt. Auf Frontalschnitten findet sich eine Erweiterung der Ventrikel, rechts stärker als links, wobei zu beachten ist, daß das Sept. pell. nach der linken Seite verschoben ist, ohne daß sonstige Verschiebungserscheinungen zu sehen sind. In der Mitte ist das Sept. pell. durchlöchert. Über dem Kopf des Nucl. caudatus links ist das Ependym mit einer subependymären Schicht in Blasen abgehoben (Kunstprodukt). Teile des Nucl. caudatus und des Putamens der linken Seite erscheinen gegenüber der rechten Seite gequollen, sind verfärbt (Artefakt).

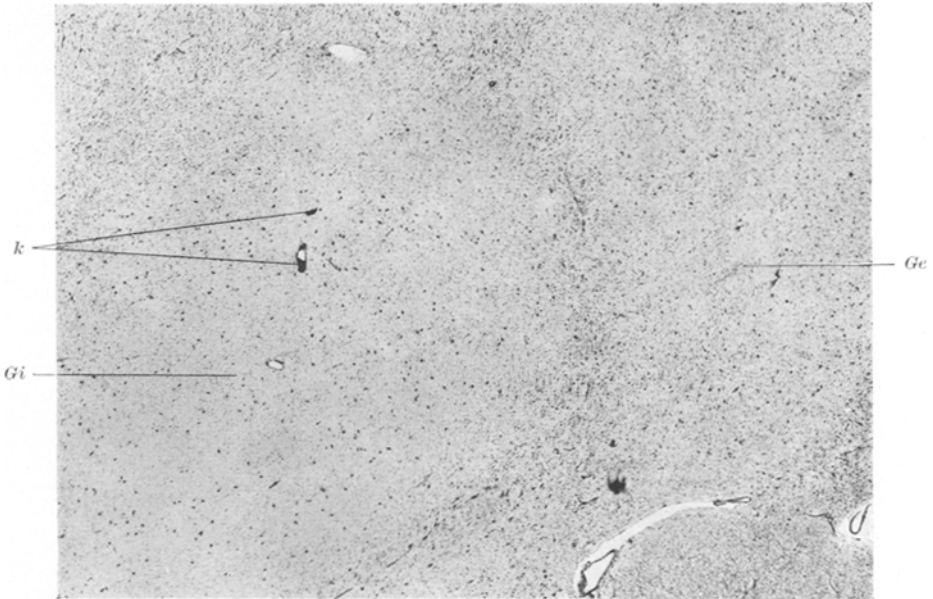


Abb. 15. P.a. Alt. Nr. 61/39. Übersichtsbild über das Pallidum. Nissl-Färbung. *Gi* mediales Pallidumglied. *Ge* äußeres Pallidumglied. In beiden Abschnitten völlig normale Zellzahl. An den Gefäßen Pseudokalkablagerungen *k*. Vergr. 12:1.

Auch an anderen Stellen besteht eine ungleichmäßige Injektion, die offenbar mit der Formalindurchspülung im Zusammenhang steht. Sonst sind bis auf eine Erweiterung der perivaskulären Räume keinerlei Veränderungen der Stammganglien, insbesondere keine Erweichungsherde nachweisbar. Keine Verkleinerung der Stammganglien des Großhirns. Rückenmark o. B.

Zusammenfassung. Allgemeine, geringe Atrophie. Depigmentierung der schwarzen Zone der Substantia nigra.

Histologische Untersuchung: Die Verarbeitung des Materials wurde wie in Fall 1 vorgenommen.

Großhirnrinde: Der architektonische Aufbau weist im Nissl- und Markscheidenbild keinerlei krankhafte Veränderungen auf. Die Gliaverhältnisse sind normal. Auch die übrigen Färbemethoden ergeben keine Besonderheiten.

Die großen und kleinen Zellen des *Striatum* sind nicht vermindert. Der Lipidgehalt ist mäßig; pathologische Veränderungen bestehen nicht. Die Glia ist nicht vermehrt und zeigt keinerlei progressive oder regressive Veränderungen.

Im Caudatum und Putamen besteht eine Erweiterung der perivaskulären Räume. Das Markscheidenbild läßt normalen Aufbau erkennen. Wie im ersten Fall, so ist auch hier im *Holzer*-Bild keine Gliafaserwucherung nachweisbar.

Inneres und äußeres Glied des *Pallidum* (Abb. 15) sind zellreich. Eine Verminderung der Ganglienzellen besteht nicht, ebenso keine krankhaften Zellveränderungen. Die *Nissl*-Struktur ist normal, die Pigmentspeicherung hält sich in mittleren Grenzen. Ein Unterschied in der Pigmentspeicherung zwischen äußerem und innerem Pallidumglied ist hier nicht deutlich ausgeprägt. Das Markscheidenbild zeigt normalen Faseraufbau und Faserreichtum sowie auch eine gut ausgebildete

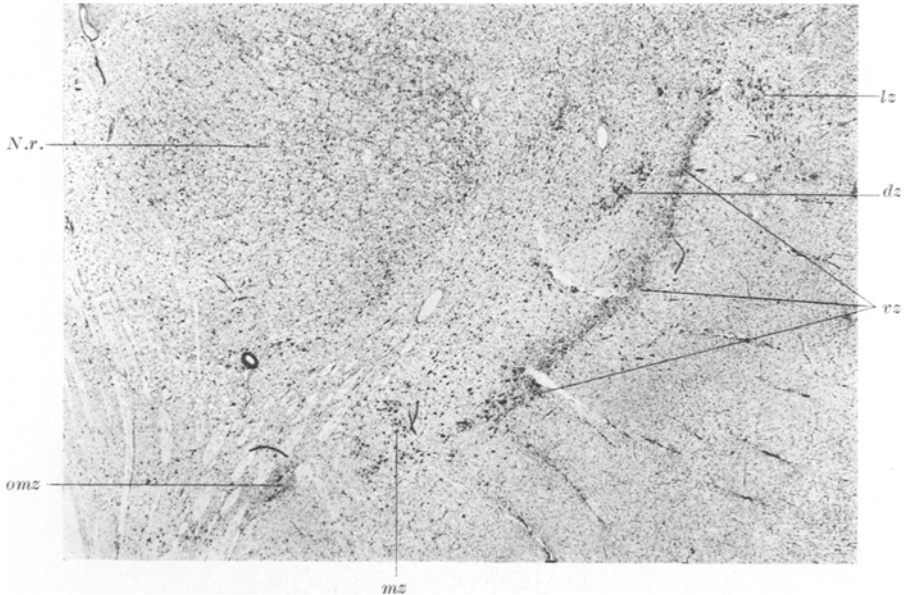


Abb. 16. P.a. Alt. Nr. 61/39. Übersichtsbild über die rechte S. n. *Nissl*-Färbung. Für P.a. charakteristische Veränderungen. An Stelle der ventral gelegenen Zellgruppen der schwarzen Zone im caudalen Abschnitt der S.n. erhebliche Gliawucherung und Abbauvorgänge. Am stärksten geschädigtes Gebiet *vz*, laterale *lz*, dorsale *dz*, mediale *mz* besser erhaltene Zellgruppen; *omz* schwere Schädigung der medialen Zellinsel, die zum oralen Teil der S.n. gehört, deutliche Gliazellvermehrung. *Nr* Nucleus ruber. Vergr. 10:1.

Ansa lenticularis. An den Gefäßen sind reichlich Pseudokalkeinlagerungen vorhanden. Die Glia ist unverändert, ebenfalls die Grundsubstanz. Normales glüses Pallidumpigment.

Der *Nucl. paraventricularis* und der *Nucl. supraopticus* sind zellreich. Ausfälle bestehen nicht, ebenso keine Narbenbildungen oder andere pathologische Erscheinungen. Der *Basalkern* zeigt eine deutlich ausgeprägte Altersinvolution, die sich in einem mäßigen Zellausfall und in der bekannten Lipoideinlagerung mit Randverdrängung des Kernes ausgeprägt.

Mittelhirn: Im *Nissl*-Bild erscheinen alle Anteile bis auf die Substantia nigra intakt. Noch ausgeprägter wie im 1. Fall ist auch hier die S. n. in allen melaninhaltigen Ganglienzellinseln mit unterschiedlicher Betonung der einzelnen Unterabschnitte deutlich geschädigt (Abb. 16). Die stärksten Veränderungen betreffen Zellgruppen, welche in caudalen Teilen der schwarzen Zone zwischen einer lateralen und einer medialen, besser erhaltenen Zellgruppe liegen. Dorsal von diesem

schwer geschädigten Gebiet liegen ebenfalls besser erhaltene Zellgruppen. Die Inseln mit dem schweren Nervenzellausfall sind an einer erheblichen, streifenförmigen Gliavermehrung erkennbar. Zwischen den Gliazellen liegen nur mehr ganz vereinzelte melaninhaltige Ganglienzellen, die zum größten Teil schwere Veränderungen aufweisen, zum kleineren Teil normales Aussehen besitzen. Eine zweite Stelle besonders starker Veränderungen befindet sich im oralen Abschnitt der schwarzen Zone, und zwar medial, im Gebiet der austretenden Oculomotoriusfasern. Schwächere, aber deutliche Abbauvorgänge bestehen in allen anderen melaninhaltigen Zellinseln. Der Abbauprozess ist der gleiche, wie wir ihn in Fall 1 beschrieben haben. Auch hier finden sich Zellbilder, welche an die primäre Reizung erinnern (Abb. 17), Plasmaumwandlung, geschichtete Zelleinschlüsse, Zelltrümmer, Neuronophagie (Abb. 18) und schließlich freies Melanin in größeren oder kleineren Klümpchen. Zahlreiche Gliazellen haben Melanin gespeichert (Abb. 19), und

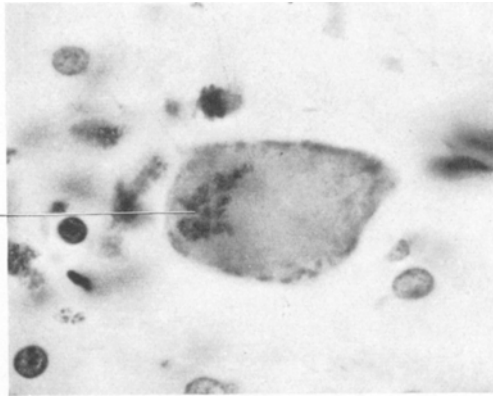


Abb. 17. P.a. Alt. Nr. 61/39. Schwarze Zone der S.n. *Nissl*-Färbung. An die primäre Reizung erinnernde Veränderung einer melaninhaltigen Ganglienzelle aus dem Gebiet der schwersten Veränderungen. *m* melanotisches Pigment. Vergr. 874:1.

an vielen Orten ist ein Abtransport nach den Gefäßen gut erkennbar. Die an Stelle der schwer veränderten Zellgruppen liegenden Glianarben enthalten auch noch etwas freies Melanin, teilweise ist dies hier aber spärlich geworden (Abb. 20). Solche Stellen können leicht übersehen werden.

Die rote Zone ist im Gegensatz zur schwarzen frei von derartigen Schädigungen. Die Zellzahl ist nicht reduziert und Nervenzellveränderungen sind nicht erkennbar. Das Markscheidenbild zeigt keine sicheren Ausfälle. Größere Gefäßveränderungen bestehen nicht. Häufig ist melanotisches Pigment an den Gefäßwänden abgelagert. Selten sind einige lymphocytären Elemente perivascular zu sehen. Das *Holzer*-Bild des Mittelhirns (Abb. 21) läßt im Bereiche der schwarzen Zone eine nicht hochgradige, aber immerhin deutliche Gliafaservermehrung erkennen. Es sind besonders jene Inseln von der Faserwucherung betroffen, welche im *Nissl*-Bild den stärksten Nervenzellausfall erkennen lassen. Eine weitere Vermehrung der Gliafasern findet sich wiederum um den Aquädukt, ohne daß im *Nissl*-Bild Hinweise auf pathologische Veränderungen dieser Gegend vorhanden sind. Die *Bielschowsky*-Färbung ergibt keine Besonderheiten.

Brücke: Der Locus caeruleus besitzt eine dem Alter entsprechende Zellzahl (Abb. 22). Ausfälle und Untergänge oder Gliaveränderungen sind nicht vorhanden. Viele melaninhaltigen Ganglienzellen zeigen aber deutliche Umwandlungen, so wie wir sie an den schwarzen Zellen der S. n. beobachten: Schwellung, Färb-

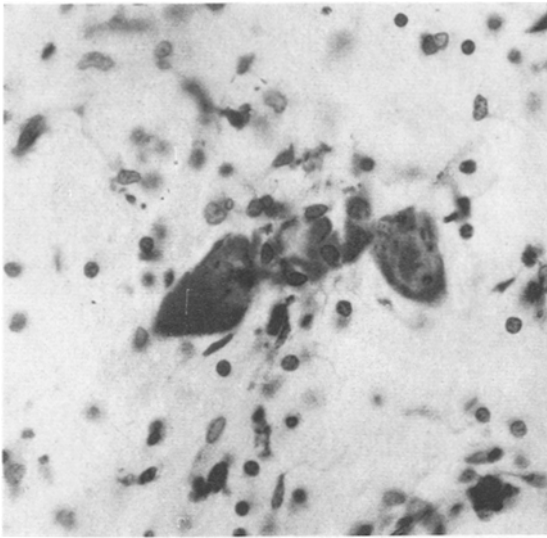


Abb. 18. P.a. Alt. Nr. 61/39. Schwarze Zone der S.n. *Nissl*-Färbung. Abbauvorgänge an Zellen der ventralen Inseln. Neuronophagie. Vergr. 380 : 1.

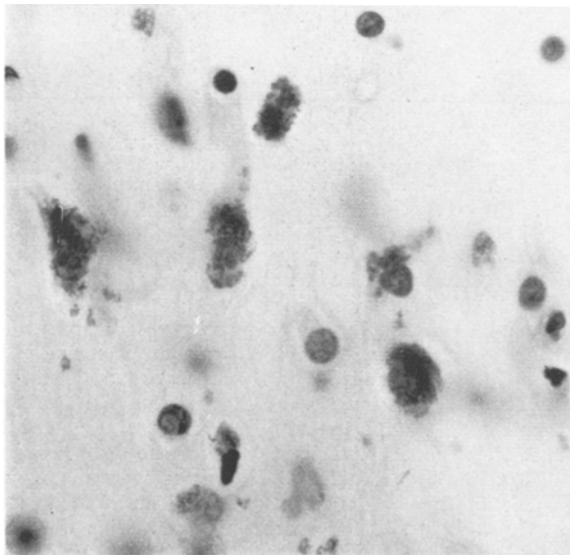


Abb. 19. P.a. Alt. Nr. 61/39. Schwarze Zone der S.n. *Nissl*-Färbung. Zahlreiche mit melanotischem Pigment beladene, progressiv umgewandelte Gliazellen. Vergr. 874 : 1.

barkeitsänderung des Plasmas sowie Verdrängung des Kernes, des Melanins und der *Nissl*-Schollen an die Zellperipherie (Abb. 23 und 24). Wenn auch noch keine Zellausfälle bestehen, so sind diese Veränderungen der Nervenzellen doch zweifels-

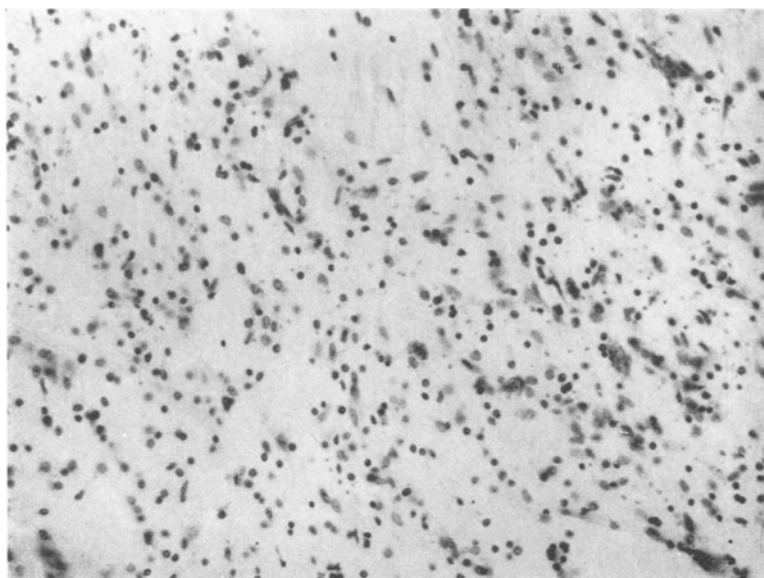


Abb. 20. P.a. Alt. Nr. 61/39. Schwarze Zone der S.n. *Nissl*-Färbung. Glia-wucherung im oral-medialen Teil der schwarzen Zone. Vollständiger Ausfall der melaninhaltigen Nervenzellen. Nur mehr wenig Melanin in der Glia vorhanden. Vergr. 190 : 1.

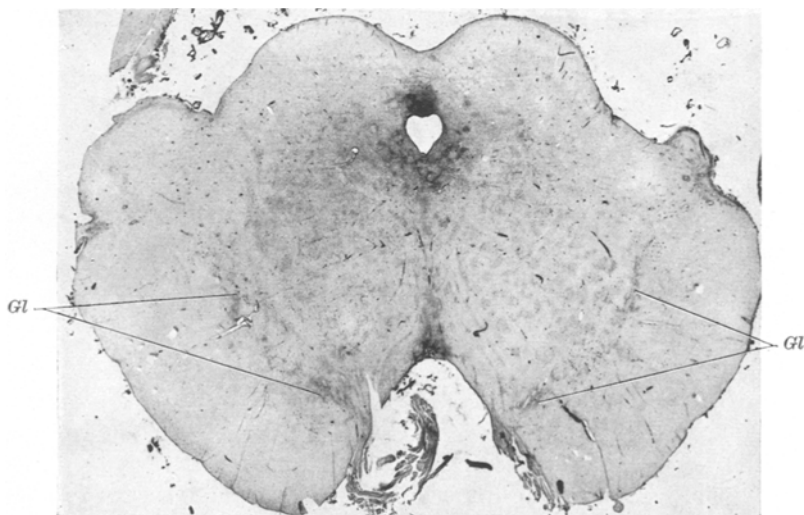


Abb. 21. P.a. Alt. Nr. 61/39. Mittelhirn. *Holzer*-Färbung. Gliafaserwucherung in S.n. und um den Aquädukt. *Gl* Gliafaserwucherung. Vergr. 28,5 : 1.

ohne als der Beginn eines pathologischen Prozesses zu betrachten, der in anderen Fällen weiter fortgeschritten ist und zu einer Ganglienzellverminderung führt. Im

Kontrollmaterial fiel eine derartige Zellumwandlung nicht auf. Der Fall zeigt eine Versprengung melaninhaltiger Ganglienzellen in das Hilusgebiet des Nucl. dentatus. Einige dieser Zellen sind genau so verändert wie die schwarzen Zellen der Substantia nigra und des Locus coeruleus.

Medulla: Besonderheiten fehlen. Die unteren Oliven sind zellreich, enthalten wenig Lipoidpigment und sind also auch nicht „pigmentatrophisch“.

Kleinhirn: Krankhafte Veränderungen konnten nicht gefunden werden.

Zusammenfassung. Sämtliche Zellgruppen der schwarzen Zone der S.n. sind deutlich verändert. Bestimmte Abschnitte sind besonders schwer betroffen, so daß es hier zu einem fast gänzlichen Verschwinden melaninpigmenthaltiger Nervenzellen gekommen ist. Diese letzteren Stellen sind in faserreiche Glianarben umgewandelt. Zellveränderungen ähnlichen Charakters bestehen im L. c. Zellausfälle sind nicht vorhanden. In der Großhirnrinde und in den Stammganglien bestehen durchaus normale Verhältnisse. *Die bei P.a. als spezifisch betrachteten Veränderungen in Striatum und Pallidum lassen sich auch hier nirgends finden.* Auch die in der Mehrzahl der Kontrollfälle recht erhebliche Altersinvolution dieser Gebiete ist hier nur ganz gering angedeutet.

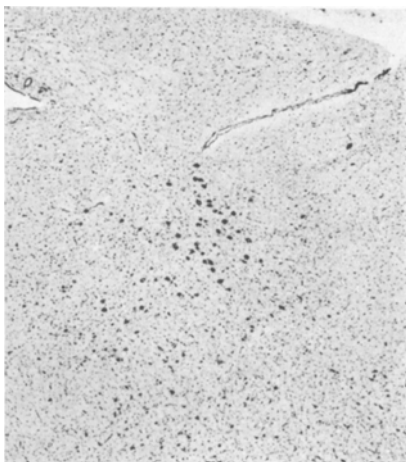


Abb. 22. P.a. Alt. Nr. 61/39. Übersichtsbild des Locus coeruleus im oralen Abschnitt. Normaler Zellreichtum. Nissl-Färbung. Vergr. 19 : 1.

4. Zusammenfassende Darstellung der anatomischen Befunde bei 32 Fällen von Paralysis agitans.

Die 32 Fälle, über deren Gehirnbefund hier kurz berichtet werden soll, gehören zur Gruppe I, also zur Paralysis agitans in dem oben genannten Sinne. 22 Gehirne wurden von uns seziert (Prof. Spatz), 10 von anderer Seite. Bei den letzteren fehlt größeren Teils eine ausführliche makroskopische Beschreibung.

Bei Betrachtung der Gehirne mit *bloßem Auge* war man stets von neuem wieder erstaunt, daß ein grober Befund nicht vorlag. Die weichen Häute sind zart und durchsichtig, der Windungsbau zeigt keine Besonderheiten. Im Gebiet der Frontalwindungen besteht ab und zu eine leichte Verschmälerung der Windungen, wie sie bei entsprechendem Alter durchschnittlich vorliegt. Es ist direkt auffallend, daß die basalen Hirngefäße der meistens doch in höherem Alter verstorbenen Kranken durchschnittlich geringere arteriosklerotische Veränderungen aufweisen als beim Durchschnitt Gleichaltriger ohne Bewegungsstörungen. Nur ein einziger Fall hatte eine Arteriosklerose III. Grades an den Hauptarterien der Hirnbasis; die abgehenden kleineren Äste waren aber schon wieder zart geblieben. Die durchschnittliche Zartheit der basalen Hirngefäße steht destomehr im auffälligen Gegensatz zu den sonst im gleichen Alter

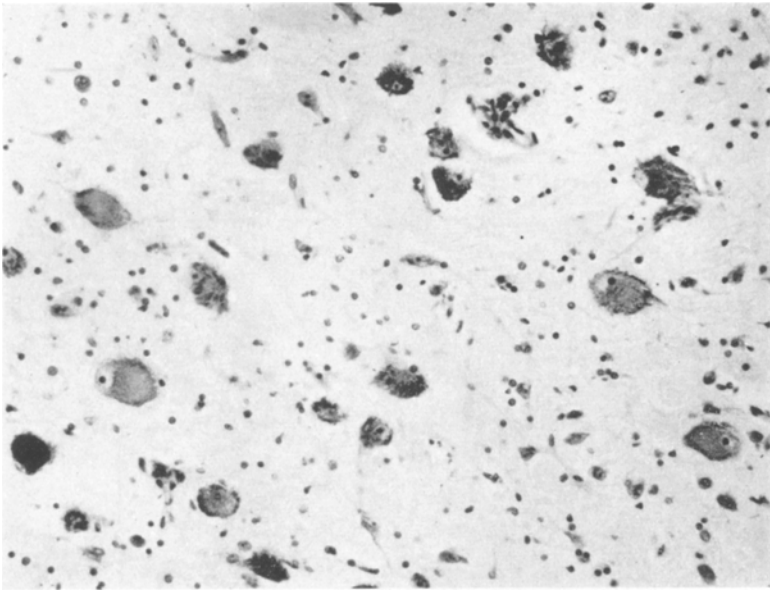


Abb. 23. P.a. Alt. Nr. 61/39. Locus coeruleus. Nissl-Färbung. Normaler Zellgehalt, aber bereits Zellveränderungen in Form der primären Reizung. Vergr. 190 : 1.

üblichen arteriosklerotischen Veränderungen dieser Gefäße, als Coronar-gefäße, Aorta und das übrige Gefäßsystem zum Teil stark arteriosklerotisch verändert sein kann. Ähnliche Erscheinungen beobachteten wir übrigens bei der Sektion von Chorea-tikern, bei denen aber nicht nur eine zarte Beschaffenheit der basalen Hirngefäße auffiel, sondern das gesamte Gefäßsystem hypoplastisch anmutet. Es wäre denkbar, das bestimmte cerebrale Erkrankungen stärkere arteriosklerotische Veränderungen der Gehirngefäße bis zu einem gewissen Grade ausschließen. Diesen Zusammenhängen müßte weiter nachgegangen werden.

Nach Anlegung des „Mittelhirnschnittes“ gilt unsere Aufmerksamkeit immer zunächst den bei dieser Schnittführung gut zur Ansicht kommenden Zentren, besonders der Substantia nigra mit ihren beiden makroskopisch unterscheidbaren Zonen. Der postencephalitische

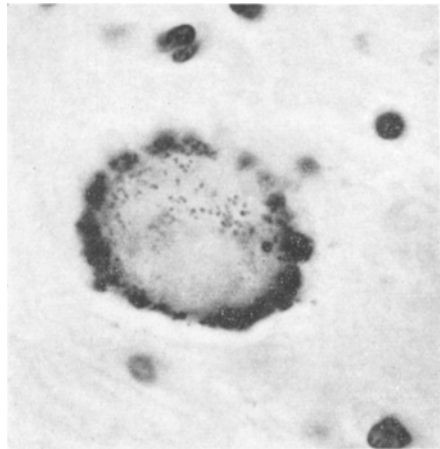


Abb. 24. P.a. Alt. Nr. 61/39. Locus coeruleus. Nissl-Färbung. Bild ähnlich der primären Reizung bei einer melaninhaltigen Nervenzelle. Vergr. 874 : 1.

Parkinsonismus läßt sich bekanntlich schon mit bloßem Auge durch das Fehlen oder wenigstens durch deutliche Veränderungen der schwarzen Zone der S.n. erkennen. Bei der P.a. vermißt man in der Regel diese groben Veränderungen. Die Mehrzahl der von uns sezierten Gehirne von P.a. zeigt keine makroskopisch sicher erkennbaren pathologischen Veränderungen bei Anlegung des Mittelhirnschnittes. *Doch in 6 Fällen war auch makroskopisch*

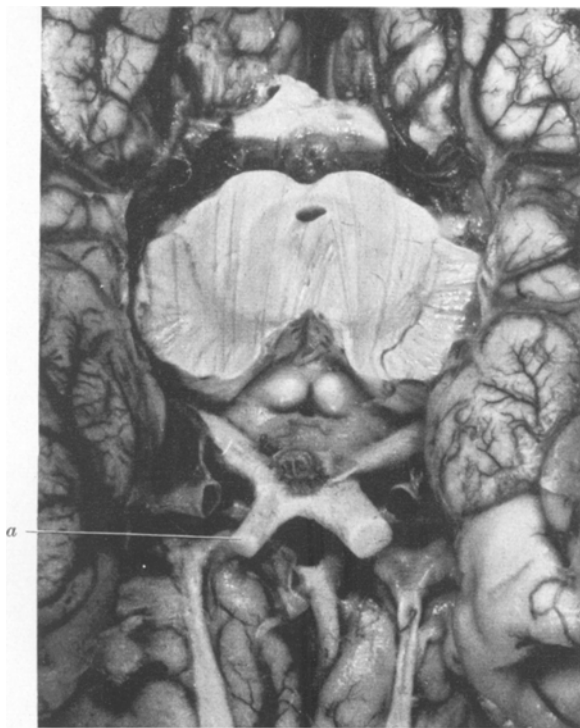


Abb. 25. P.a. 220/37. Mittelhirnschnitt. Depigmentierung der schwarzen Zone der S.n. Es ist nur noch die rote Zone erkennbar. Atrophie *a* des linken Sehnerven nach Enucleation des linken Auges. Vergr. 0,9 : 1.

schon eine sichere Veränderung der schwarzen Zone auffällig (Abb. 25), so daß anfänglich deswegen der Verdacht auf das Vorliegen postencephalitischer Veränderungen erregt wurde. Klinisch handelt es sich aber bei allen diesen 6 Fällen um typische P.a.-Kranke. Die Tatsache, daß bei der Mehrzahl der Fälle von P.a. makroskopisch noch kein sicherer Befund an der Substantia nigra feststellbar ist, läßt sich, wie wir später genauer sehen werden, unseres Erachtens damit erklären, daß bei der P.a. eben meist reichlich Inseln mit melanotischen Nervenzellen erhalten geblieben sind. Außerdem liegen die stärksten Veränderungen hauptsächlich an Stellen, welche beim gewöhnlichen Mittelhirnschnitt nicht getroffen werden.

Auf Frontalschnitten durch das Großhirn finden sich makroskopisch keine Besonderheiten. Die Stammganglien sind ohne Ausnahme in allen Fällen solid gebaut; sie zeigen keine atrophischen und keine gröberen gefäßbedingten Herde. Die Ventrikel sind dem Alter entsprechend mäßig erweitert; Ependymgranulationen fehlen. Am Kleinhirn und an der Medulla zeigen sich keinerlei pathologische Verhältnisse.

Bei der *mikroskopischen* Auswertung des Gesamtmaterials finden sich prinzipiell die gleichen Verhältnisse, wie sie oben an den beiden Beispielen zur Darstellung gelangten.

Die *Hirnrinde* zeigt überhaupt keine faßbaren oder nur die gewöhnlichen senilen Veränderungen, die keine gröberen Architekturstörungen hervorrufen und ihren histologischen Ausdruck in diffusen Zellausfällen mit Lipoidpigmentspeicherung wechselnden Grades, Vermehrung der glösen Elemente sowie gegebenenfalls Fibrillenveränderung und Drusenbildung mäßigen Grades finden. Diese Veränderungen stehen in keinem direkten Zusammenhang mit dem eigentlichen Krankheitsbild der P.a., haben aber wohl Beziehungen zu einem Teil der bei Parkinsonkranken zu findenden psychischen Störungen im Sinne der senilen Demenz.

Im *Striatum* hat sich in keinem unserer 32 Fälle im Gegensatz zu *Hunt, Jakob, F. H. Lewy* u. v. a., eine sichere, krankhafte Verminderung der großen Zellen oder Veränderungen an den Zellen, in der Architektur des Faseraufbaues oder im Verhalten der Grundsubstanz finden lassen. Wir halten die Bewertung der Zellveränderungen im Striatum, wie sie von diesen Autoren vorgenommen wird, für durchaus unberechtigt, denn die Schädigungen, die in einer intensiven Lipoidpigmentspeicherung und in einer chronischen Zellerkrankung bestehen, finden sich ebenso in einem Teil unseres Kontrollmaterials, ohne daß Symptome der P.a. vorgelegen hätten. Diese Veränderungen des Striatum bringen wir daher nicht mit der Parkinsonschen Krankheit in Beziehung und können sie auch nicht im *Lewyschen* Sinne als „eigenartige Senescenz“ auffassen. Die Zellveränderungen sind vielmehr gewöhnlicher, seniler Art, und wir schließen uns der Ansicht *Osekis* an, der auf Grund seiner Stammganglienuntersuchungen an Senilen an den Deutungen *Lewys* bereits berechnete Kritik übt. Im gleichen Sinne sprechen die Untersuchungen von *Szatmari* und *Juba*; sie konnten sich nicht von einer krankhaften Veränderung des Striatum überzeugen. Auch die beschriebene Faserverarmung und der „*État fibreux*“ sind gewöhnliche Altersbilder, auf die schon *Gellerstedt* und neuerdings auch *C. und O. Vogt* hingewiesen haben. Bei Anwendung der *Holzerschen* Gliafasermethode ergaben sich uns ausnahmslos negative Resultate.

Das *Pallidum* wird gewöhnlich als Hauptsitz der Veränderungen bei der P.a. angesehen. Auch wir fanden in einem Teil unserer Fälle starke Abweichungen von der Norm bei Jugendlichen, die sich

mit manchen von *F. H. Lewy* beschriebenen Pallidumveränderungen decken. Die Reduktion der Zellzahl kann ganz ausgesprochen sein und auch die aufgestellten 6 Zellveränderungen *Lewys* lassen sich bei gutem Willen konstruieren. In anderen klinisch schweren Fällen fehlen aber diese Veränderungen vollständig: die Zellzahl entspricht der Norm, die Lipoideinlagerungen sind nur geringfügiger Art, der Faser- und Gliaaufbau zeigt keine Besonderheiten. *Die bei unseren 32 Fällen von P.a. vorliegenden Veränderungen im Pallidum gehen in keinem Fall über die im Kontrollmaterial gefundenen hinaus.* Die uneinheitlichen Angaben des Schrifttums bezüglich Verschmälerung der Ansa lenticularis als sichtbarer Ausdruck der Zelluntergänge in den Stammganglien, haben ihre einfache Erklärung in der Tatsache, daß der anatomische Sitz der P.a. nicht im Striopallidum gelegen ist, sondern in einem anderen Zentrum und daß gelegentliche Veränderungen allein durch die Altersrückbildung verursacht werden. Wenn *F. H. Lewy* über die Unzuverlässigkeit der Markscheidenmethodik klagt, weil bei einem klinisch sehr schweren Fall von P.a. statt der erwarteten Faserausfälle im Pallidum ein gänzlich normales Bild zum Vorschein kam, so ist dies unberechtigt, denn das anatomische Substrat der P.a. ist eben nicht im Pallidum zu suchen. Die kürzlich von *Juba* und *Szatmari* in ihren 4 Fällen von P.a. gefundenen Veränderungen des dorsalen Anteils des äußeren Pallidumgliedes betrachten wir als einen normalen Befund bei älteren Leuten. Wir können zwar diese Veränderungen an einer Reihe unserer Fälle bestätigen, finden sie aber auch in gleicher Ausdehnung und Stärke im Kontrollmaterial und reihen sie somit in das Gebiet der gewöhnlichen Altersveränderungen ein. Gliafaserwucherung läßt sich im *Holzer*-Bilde nicht bestätigen. *In keinem Falle konnte eine nennenswerte Gliafaserwucherung im Pallidum zur Darstellung gebracht werden (!).*

Die gleichen Verhältnisse gelten für den *Nucleus basalis*. Dieser Kern zeigt in den P.a.-Fällen zum Teil deutliche Zeichen einer Involution, in anderen Fällen ist diese weniger stark ausgeprägt, oder es liegen normale Verhältnisse vor. Eine deutliche Abweichung vom Kontrollmaterial, die als pathologisch zu betrachten wäre, ist nicht vorhanden. Die von *F. H. Lewy* beschriebenen schweren Zellveränderungen dieses Kerngebietes können wir nur zu einem Teil bestätigen. Die Zellen sind eben hochgradig lipophil. Infolge der Lipoideinlagerung kommt es zu einer Randverdrängung des Zellkernes mit bohnenförmiger Umgestaltung, wabiger Strukturbildung des Plasmas, und schließlich finden sich auch Zelleinlagerungen, die im *Bielschowsky*-Bild dunkel gefärbt sind und mit den von *Hallervorden* an anderer Stelle beschriebenen argentophilen Kugeln identisch sein dürften und für Veränderungen des Seniums gehalten werden. Da wir keine *Alzheimer-Mannsche* Färbung anwendeten, war es nicht möglich, die Angaben *Lewys* bezüglich der Zelleinschlüsse in alle Einzelheiten genauer nachzuprüfen.

Auch der *Nucleus paraventricularis* zeigt, soweit er zur Untersuchung gelangte, nur die übliche Altersinvolution. Gleiches gilt vom *Thalamus*, *Corpus Luys*, *Nucleus ruber* und *Kleinhirn*. In der Mehrzahl der Fälle finden sich stärkere Veränderungen an den *Unteren Oliven* in Form der Pigmentatrophie mit nachfolgendem Zellausfall. Die Markscheidenfärbung ergibt normale Befunde, während die *Holzer*-Färbung vermehrte Gliafaserbildung zur Darstellung bringen kann, deren Beurteilung im Sinne eines pathologischen Prozesses aber nur mit Vorsicht geschehen darf, da an dieser Stelle normalerweise in höheren Lebensabschnitten vermehrte Gliafaserbildung aufzutreten pflegt (*v. Braunmühl*). Die Zellausfälle der unteren Olive wagen wir noch nicht zu beurteilen.

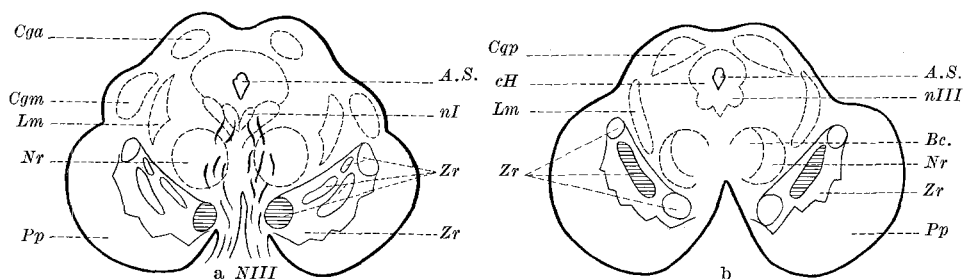


Abb. 26 a u. b. Schematische Zeichnungen von Mittelhirnquerschnitten. a Schnitt durch den oralen Teil der S.n. Die in diesem Abschnitt am stärksten geschädigte Stelle der schwarzen Zone der S.n. liegt medial und ist schraffiert gezeichnet. b Schnitt durch den caudalen Teil der S.n. Die am stärksten geschädigten Zellinseln der schwarzen Zone, schraffiert, liegen nicht mehr medial, sondern weiterlateral. A.S. Aqueduct. Sylvii, Bc. Brachium conj., Cgm corp. gen. med., Cga Corp. quadr. ant., Cqp. Corp. quadr. post., cH centr. Höhlengrau, Lm Lemniscus med., nI Nucleus interst., nIII Nucl. oculomot., NIII Austrittsstelle des Nerv. oculomot., Nr Nucleus ruber, Pp Pes pedunc, Zn Zellinseln der schwarzen Zone der S.n., Zr rote Zone der S.n.

Eindeutig krankhafte Abweichungen fanden sich ohne Ausnahme in allen 32 Fällen in der schwarzen Zone der Substantia nigra. Diese Veränderungen haben mit Sicherheit mit dem gewöhnlichen Altersabbau nichts zu tun. Die schwersten Befunde kommen in allen Gehirnen immer wieder an den gleichen Stellen, und zwar immer doppelseitig vor. Hier sind ganz bestimmte Nervenzellinseln in glöse Narben umgewandelt (Abb. 26). Der Stärkegrad der Ausfälle muß nicht immer seitengleich sein, wie ja auch die klinischen Erscheinungen oft auf der einen Seite schwächer, auf der anderen stärker ausgebildet sind. Die glösen Narben liegen im caudalen Abschnitt der S.n., und zwar in einem Gebiet, das zwischen einer ziemlich gut erhaltenen ganz lateralen Zellgruppe (es handelt sich wohl um die Zellinsel, die in der *Hasslerschen* Einteilung mit *Sped* bezeichnet wird) und ebenfalls wieder besser erhaltenen medialen Zellgruppen (*Spvm*, *Spvi*, *Spyl*?) sich befindet (Abb. 27, siehe auch Abb. 16). Die in Narben umgewandelten Zellgruppen entsprechen wohl nach *Hassler* den Inseln *Sped* und *Spec*. Die Homologisierung dieser Bezeichnungen bereitet einige Schwierigkeiten, da wir das Mittelhirn grundsätzlich senk-

recht zu seiner Achse, d. i. *Meynertschen* Achse, schneiden, während die *Hasslersche* Einteilung an Präparaten gemacht ist, die senkrecht zur *Forelschen* Achse, also frontal geschnitten sind. Die gliösen Narben in der schwarzen Zone sind als Endprodukt des Krankheitsprozesses anzusehen. In diesen Narben begegnet man *im Holzer-Bilde in vielen Fällen einer deutlichen Gliafaservermehrung*. In anderen Fällen finden sich trotz deutlicher



Abb. 27. P.a. Schw. Nr. 171/38. Übersichtsbild über die rechte S.n. Nissl-Färbung. Starke Lichtung der melaninhaltigen Zellgruppen der schwarzen Zone. An mehreren Stellen Nervenzellinseln durch Gliawucherung ersetzt, gw. Nr. Nucleus ruber, zr rote Zone der S.n., N. III Oculomotorius-Wurzelfasern; P.p. Hirnschenkelfuß. Vergr. 10 : 1.

Vermehrung der Gliazellen keine Fasern. Neben diesen Restzuständen existieren eine Reihe von Nervenzellinseln, die noch im Abbau begriffen sind. Man sieht hier viele, mit dickem, klumpigem Melaninpigment beladene Gliazellen (Abb. 28), progressiv veränderte und vermehrte Stäbchenglia, freie Melaninhaufen, Zelltrümmer und Zellveränderungen, die in allen untersuchten Fällen in gleicher Art auftreten und im Kontrollmaterial nie gefunden wurden. Viele der veränderten Ganglienzellen bieten das oben genauer beschriebene Bild (Abb. 29), welches an die primäre Reizung erinnert, die Plasmaveränderungen in Form der Einschußkörperchen (Abb. 30), die Veränderungen am Melanin, am Zellkern und an den Nissl-Schollen.

Bei der Mehrzahl der Fälle sieht man spärliche Lymphocyten in Gefäßscheiden. Ob diese dürtigen Infiltrate im Sinne eines chronisch entzündlichen Prozesses zu werten sind, kann zur Zeit nicht sicher entschieden werden. Im Kontrollmaterial finden sich ebenfalls im Bereiche des Mittelhirns und anderer Hirnabschnitte geringe lymphocytäre Elemente an Gefäßen, so daß die Beurteilung dieses Fragenkomplexes recht kompliziert wird. Wieweit die zum Tode führende Erkrankung (meistens handelt es sich um Pneumonien) diese Bilder hervorrufen kann, ist schwierig zu entscheiden. Vielleicht sind auch die Lymphocyten als Begleitreaktion des Abbauprozesses aufzufassen.

Die Veränderungen der *roten Zone der S.n.* gehen parallel mit den Veränderungen der Zellen des äußeren Pallidumgliedes. Die rote Zone ist am Krankheitsprozeß der P.a. nicht beteiligt. Auch die übrigen Teile

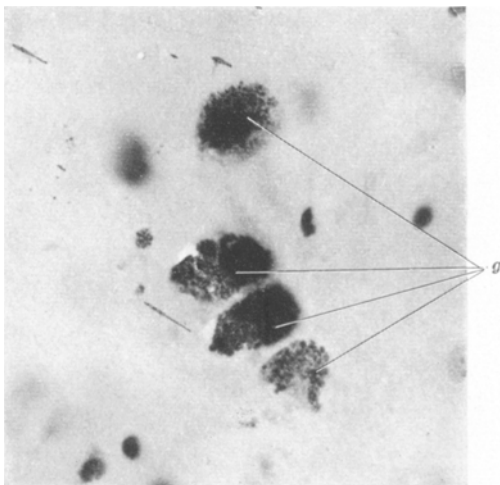


Abb. 28. P.a. 171/38. Schwarze Zone der S.n. Nissl-Färbung. Mit melanotischem Pigment beladene, progressiv umgewandelte Gliazellen g. Vergr. 874 : 1.

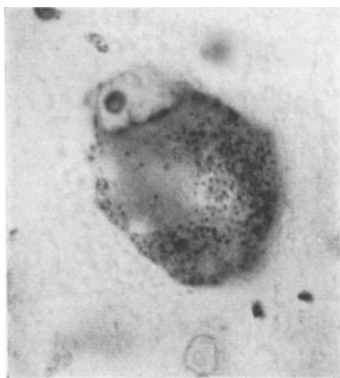


Abb. 29. P.a. 239/38. Schwarze Zone der S.n. Nissl-Färbung. Bild der primären Reizung einer melaninhaltigen Ganglienzelle. Verdrängung des Zellkernes und des Melanins an den Rand der Zelle. Vergr. 828 : 1.

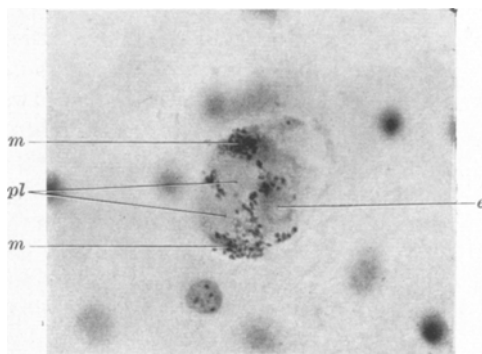


Abb. 30. P.a. 171/38. Schwarze Zone der S.n. Nissl-Färbung. Schwer veränderte Ganglienzelle. Geschichtetes Einschlußkörperchen e, homogene Umwandlung des Plasmas pl und Verdrängung des Melanins m an die Zellwand. Vergr. 874 : 1.

des Mittelhirns finden sich im Nissl-Bild nicht pathologisch verändert. Schwierigkeiten in der Deutung bieten lediglich die *Holzer*-Bilder des

vegetativen Graus um den Aquädukt. In einem Teil unseres Materials findet sich hier eine deutliche Gliafaservermehrung. Derartige Veränderungen werden aber im Senium von *Gellerstedt* als regelmäßig beschrieben. Ein weiterer Erkrankungsort ist der *Locus coeruleus*, der die gleichen melaninpigmenthaltigen Zellen wie die S.n. besitzt. Bei allen den Fällen, in denen dieser Kern untersucht wurde (15mal) fand er sich regelmäßig in mehr oder weniger starker Weise krankhaft verändert. Auch hier begegnet man den charakteristischen Zellveränderungen, die an das Bild der primären Reizung erinnern und auch Bildung der in der S.n. gefundenen

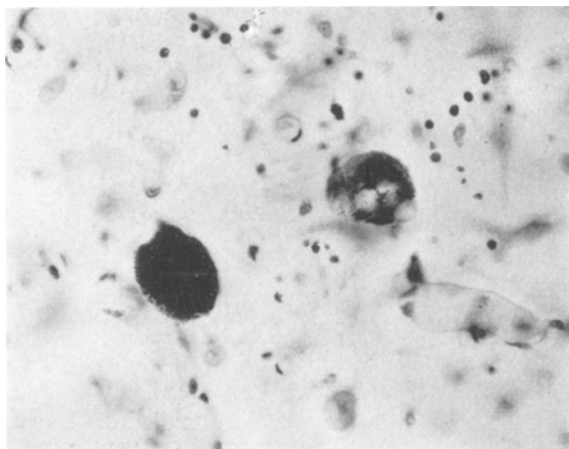


Abb. 31. P.a. 171/38. Locus coeruleus. Nissl-Bild. Mehrere Einschlüsse in einer melaninhaltigen Nervenzelle deutlich sichtbar. Vergr. 380 : 1.

Einschlüsse im Zelleib (Abb. 31). Die bei der Darstellung des I. P.a.-Falles (139/38) gegebene Beschreibung der Einschlusskörper im L.c. weicht von den übrigen Befunden etwas ab. Die hier im *Bielschowsky*-Bild zu sehende konzentrische Schichtung der Einschlüsse besteht in den anderen Fällen nicht in dieser ausgeprägten Form, sondern meistens findet sich nur eine leichte Braunfärbung („argentophile Kugeln“). Außer diesen Zellveränderungen zeigen sich auch hier deutliche Abbauprozesse, die ihren Ausdruck in mit Melanin gespeicherten Gliazellen, Transport nach den Gefäßen und Vermehrung der Gliakerne finden. Faserbildende Glia ließ sich mit der *Holzer*-Methode nicht nachweisen. Bis auf die fehlende Gliafaserwucherung stimmt der Prozeß im L.c. aber völlig mit dem in der schwarzen Zone der S.n. überein. Mehrfach wurden auch spärliche lymphocytäre Infiltrate entlang den Gefäßscheiden gesehen.

Ein weiterer melaninpigmenthaltiger Anteil des Z.N.S. ist im *Nucl. alae cin.* gegeben. Dieser Abschnitt soll auch zu den Prädispositionsstellen des anatomischen Prozesses der P.a. gehören (*F. H. Lewy*). Zellveränderungen und Abbauprozesse, wie sie als charakteristisch in der S.n.

und im L.c. regelmäßig gefunden werden, ließen sich aber hier bei unserem Material in vergleichbarem Ausmaß nicht finden.

Zusammenfassend ergibt sich, daß bei 32 ausgesuchten Fällen von P.a. stets deutliche krankhafte Schädigungen im System der melaninhaltigen Zellgruppen vorlagen, und zwar 1. in der schwarzen Zone der Substantia nigra und 2. im Locus coeruleus. Die von anderen Autoren an anderen Orten des Gehirns, so insbesondere im Striatum und Pallidum und im Hypothalamus, beschriebenen Veränderungen finden wir zwar in gewissem Grade ebenfalls, halten sie aber nicht für spezifisch für die P.a., weil sie beim Kontrollmaterial ebenso vorkamen. Wir gelangen zu dem Schluß, daß das anatomische Substrat der P.a. nur in der Schädigung und im Ausfall der melaninhaltigen Zellen der S.n. und des L.c. zu suchen ist.

5. Zur pathologischen Anatomie des postencephalitischen Parkinsonismus.

Schon *Economo* war es aufgefallen, daß die Entzündung bei seiner „Encephalitis lethargica“ in der Substantia nigra ihren Höhepunkt erreicht, obwohl sie ja auch an vielen anderen Stellen sehr ausgesprochen ist. Der hochgradige Nervenzellausfall in der Substantia nigra beim p.P. wurde erstmals durch *Goldstein* 1921 auf Grund von 3 Fällen gesehen, nachdem *Trétiakoff* schon 1919 bei der *Parkinsonschen Krankheit* den Befund an der Substantia nigra in den Vordergrund gestellt hatte. Das gesetzmäßige Vorkommen der schweren Nigraschädigung beim postencephalitischen Parkinsonismus — nicht bei der *Parkinsonschen Krankheit* — wurde auf Grund eines großen Materials zuerst von *Luksch* und *Spatz* sowie von *Spatz* festgestellt. Dabei wurde auch hervorgehoben, daß es nur die schwarze Zone (Zona compacta) ist, welche den schon makroskopisch erkennbaren Schaden aufweist und nicht die rote Zone (Zona reticulata) (Abb. 32). Nach *Spatz* entwickelt sich das Bild der umschriebenen glösen Narbe im Endzustand des postencephalitischen Parkinsonismus aus den frischen Veränderungen des akuten Stadiums der Encephalitis epidemica wie folgt: die frischen entzündlichen Veränderungen sind bei der akuten Encephalitis, der *Economoschen Krankheit*, ganz ähnlich wie bei der verwandten akuten Poliomyelitis, der *Heine-Medinischen Krankheit*, über große Gebiete des Hirnstammes und des Rückenmarkes (mit Aussparung des Striopallidum und der Großhirnrinde) ausgebreitet. Während die Entzündung an den meisten Stellen, wo man sie im akuten Stadium findet, wieder zurückgeht, ohne einen merkbaren Schaden am Parenchym zu hinterlassen, kommt es an wenigen, ganz bestimmten Stellen bereits in der akuten Phase zu einer schweren Schädigung der Nervenzellen. Diese Stellen sind: bei der *Heine-Medinischen Krankheit* bekanntlich die Vorderhörner des Rückenmarkes (daher „Poliomyelitis anterior“), bei der *Economoschen Krankheit* die Substantia nigra. An diesen eng umschriebenen Prädilektionsstellen findet man dann später den schweren Nervenzellausfall, begleitet von einer glösen Narbe.

Bei der *Heine-Medinschen* Krankheit kommt der Ausfall meist sehr rasch zustande, während er bei der *Economoschen* Krankheit sich für gewöhnlich ganz langsam entwickelt. In diesem Falle gibt es nach *Spatz* alle Übergänge von der frischen Entzündung bis zur völlig reizlosen gliösen Narbe. Dieser Auffassung von *Spatz* stehen aber die Meinungen von *A. Jakob* und *Pette* gegenüber. *Jakob* glaubt an das Auftreten eines ganz neuen, von der Entzündung völlig unabhängigen Prozesses und gelangt zu dem Begriff der „Metencephalitis“, der von *Spatz* entschieden abgelehnt wird. Auch *Pette* glaubt nicht an eine chronische Entzündung, sondern nimmt, ähnlich wie *A. Jakob* einen besonderen degenerativen

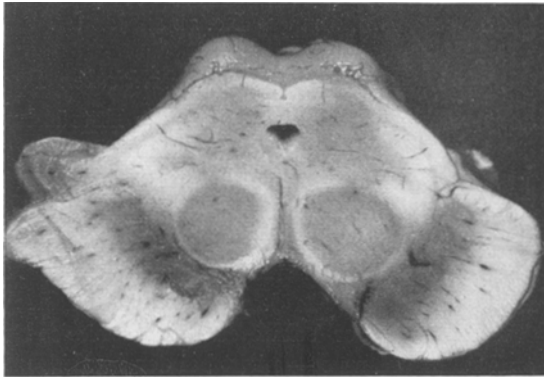


Abb. 32. P.P. 22/39. Mittelhirn. Völlige Depigmentierung der schwarzen Zone. Normale rote Zone. Vergr. 1,5:1.

Vorgang an. Durch die einmalige schwere entzündliche Schädigung im akuten Stadium sollen die Zellen der Substantia nigra nur noch für begrenzte Zeit ihre Funktionstüchtigkeit behalten, um sich dann immer weiter zu erschöpfen und schließlich ganz zugrunde zu gehen. Im Sinne eines selbständigen degenerativen Prozesses könnte man die von *Fenyes* und *Hallervorden* im Bereich des Hirnstammes beschriebene *Alzheimer-sche* Fibrillenveränderung deuten.

Im Hypothalamus, wo die Entzündung in der akuten Phase regelmäßig nachweisbar ist, sind im Endstadium auch leichte Ausfälle im Nucleus paraventricularis, den Tuberkernen und im Corpus Luys beschrieben worden. *Beyer* aber, der die Fälle von *Spatz* untersuchte, hat Ausfälle meistens vermißt. Striatum und Pallidum, die schon im akuten Stadium gewöhnlich keine entzündlichen Veränderungen aufweisen, werden im Endstadium auch frei von Ausfällen gefunden. Dagegen begegnet man wieder öfters Schädigungen im Gebiet der melaninhaltigen Nervenzellen des Locus coeruleus und des dorsalen Vagus-kerns, ohne daß die Veränderungen den Grad erreichen würden, der in der Substantia nigra üblich ist. Großhirnrinde, Kleinhirn und Rückenmark

bleiben im Endstadium des postencephalitischen Parkinsonismus in den typischen Fällen nach *Spatz* frei, während *F. Stern*, *Donnaggio* u. a. krankhafte Veränderungen in der Großhirnrinde ebenso wie im Strio pallidum als gesichert ansehen.

Unsere an 28 Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus durchgeführten Untersuchungen betreffen ein Material, bei dem, mit einer Ausnahme, das akute Stadium mehr oder weniger lange Zeit vor Beginn des Parkinsonismus zurückliegt. *Die schwarze Zone der Substantia nigra ist in allen Fällen die am schwersten geschädigte Stelle des Gehirns.* Hier findet sich ein hochgradiger, in vielen Fällen fast vollständiger Ausfall der melaninhaltigen Ner-

venzellen. Als Restzustand kann eine gliöse Narbe hinterbleiben, in der sich in wechselnden Mengen noch Melaninpigment intercellulär verteilt findet. Noch vorhandene schwarze Nervenzellen sind zum größten Teil erheblich verändert und können unter anderem auch wieder das an die primäre Reizung erinnernde Bild (Abb. 33) bieten. Wie bei der P.a. ist auch hier das Zellplasma in seiner Dichtigkeit verändert, da in diesen Zellen das Melanin nicht mehr gleichmäßig verteilt

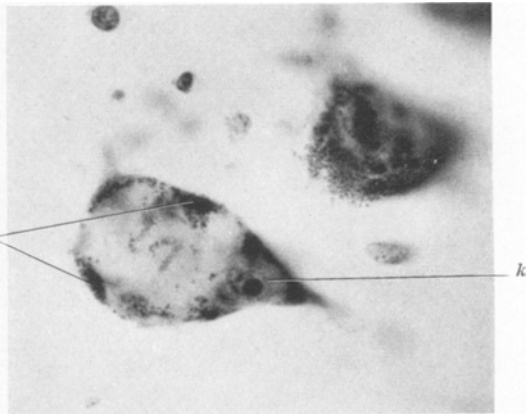


Abb. 33. P.P. 27/38. Schwarze Zone der S.n. Nissl-Färbung. Melaninhaltige Ganglienzelle, ein Bild, ähnlich der primären Reizung, zeigend. Homogene Umwandlung des Plasmas. Deutliche Verdrängung des Pigmentes *m* und des Kernes *k* an die Zellperipherie. Vergr. 828 : 1.

ist, sondern vom Plasma gleichzeitig mit dem Kern an die Zellperipherie gedrängt wird. Die gleiche Erscheinung gilt für die *Nissl*-Schollen. Auch Einschlusskörper lassen sich bei sorgfältiger Suche finden, die denen bei der P.a. beschriebenen gleichen (Abb. 34). Im akuten Stadium konnten solche Einschlüsse nicht beobachtet werden. Oft sind noch deutliche Abbauvorgänge an den Resten der Zellgruppen wahrzunehmen, und zwar in Form von neuronophagischen Bildern, Speicherungen des Pigmentes in Gliazellen und Abtransport desselben nach den Gefäßen. Infiltrative Erscheinungen stärkeren Grades sind, mit Ausnahme des oben erwähnten Falles, bei dem der Tod 5 Monate nach Beginn des akuten Stadiums eintrat, nicht mehr nachweisbar. Wir können an unserem Material die Angaben bestätigen, nach denen in der parkinsonistischen Phase, auch in den Fällen mit noch deutlichen Abbauerscheinungen, sich in der Regel nur noch dürftige Lymphocytenmengen in den Gefäßcheiden

beobachten lassen und daß diese oftmals sogar außerhalb der Region der S.n. liegen.

Wir sind der Ansicht, daß auf Grund unserer völligen Unkenntnis über die Wirkungsweise des angenommenen Encephalitis epidemica-Virus, das histologische Bild allein keineswegs eine Entscheidung über das Vorliegen einer echten entzündlichen Reaktion zuläßt. Es sei daran erinnert, daß Rundzelleninfiltrate als Anzeichen einer „symptomatischen Entzündung“ auch bei nichtentzündlichen Erkrankungen (Tumoren,

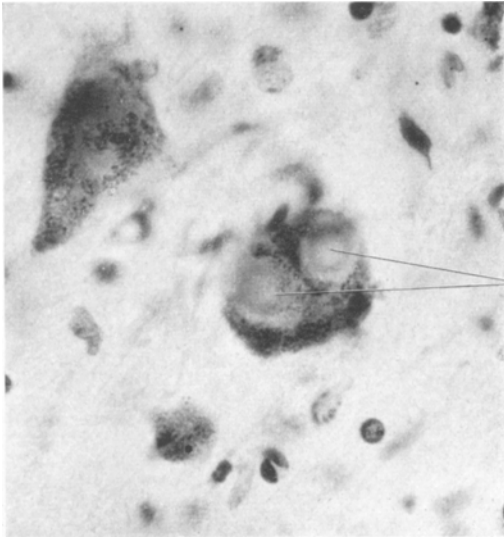


Abb. 34. P.P. 3389. Schwarze Zone der S.n. Nissl-Färbung. Bei *e* zwei Einschlußkörperchen in einer melaninhaltigen Ganglienzelle. Man sieht deutlich die Schichtung und die Verdrängung des Melanins an die Zellperipherie.
Vergr. 828 : 1.

gefäßbedingten Prozessen usw.) gesehen werden. Es wäre denkbar, daß die im chronischen Stadium zu sehenden Infiltratzellen lediglich als Reaktion auf den Abbauprozeß in der S.n. zu deuten sind. Diese Annahme läßt sich auch mit der von Spatz gemachten Feststellung des Bestehens einer lückenlosen Reihe vom akut-entzündlichen Beginn bis zum Narbenstadium ohne Widerspruch in Einklang bringen.

Die rote Zone der S.n. gehört auch wieder nicht zu den konstant veränderten Gebieten und steht so in einem auffälligen

Gegensatz zum Verhalten der schwarzen Zone. Dagegen ist der L.c. wieder öfters befallen, wenn auch nicht mit der Konstanz und Intensität der schwarzen Zone der S.n. Veränderungen des Nucl. paraventricularis und der Tuberkerne können wir an unserem Material nicht bestätigen, denn in keinem der untersuchten Fälle finden sich hier im histologischen Präparat Bilder, die mit der Stärke der Zerstörung in der S.n. zu vergleichen wären. Daher erscheint uns auch die Annahme direkter Beziehungen der vegetativen Symptome des p.P. zu Ausfällen im zentralen Höhlengrau recht unwahrscheinlich. Gleiches gilt für die Kerne der Substantia innominata. Stammganglien und Großhirnrinde sind in unserem Material nicht geschädigt, ein Befund, der in Übereinstimmung zu dem von Spatz erhobenen und im Gegensatz zu den Anschauungen von Stern, Donaggio u. a. steht.

6. Anatomische Differentialdiagnose zwischen P.a. und p.P.

Aus dem vorliegenden Material geht einwandfrei hervor, daß das anatomische Substrat der Paralysis agitans *ebenso* wie dasjenige des postencephalitischen Parkinsonismus in Veränderungen der Substantia nigra (und anderer Teile des melanotischen Systems) zu suchen ist. Es erhebt sich nun die Frage, ob die Veränderungen an dieser Stelle bei den beiden Gruppen in irgendeiner Hinsicht voneinander abweichen.

Beim p.P. besteht *makroskopisch* wohl immer das Bild einer erheblichen Depigmentierung der schwarzen Zone der S.n. (Abb. 32), während bei der P.a. nur ausnahmsweise bereits mit bloßem Auge eine solche sichtbar ist. Tatsächlich hat dieses Merkmal eine gewisse differentialdiagnostische Bedeutung, aber dieses gilt eben nur für die große Mehrzahl der Fälle. Wir haben, wie oben schon bemerkt, 6 klinisch einwandfreie Fälle von P.a., bei denen ebenfalls mit bloßem Auge bereits eine Depigmentierung der schwarzen Zone erkennbar war (Abb. 25), so daß zunächst die klinische Diagnose zweifelhaft erschien. Einen dieser Fälle werden wir am Ende dieses Kapitels näher beschreiben. Die rote Zone der S.n. ist bei beiden Krankheiten makroskopisch intakt.

Bei *mikroskopischer* Betrachtung ergibt sich, daß die Stelle der stärksten Veränderungen im Z.N.S. bei *beiden* Krankheitsgruppen ausnahmslos die schwarze Zone der S.n. ist. Unterschiede bestehen meistens in der Intensität des Prozesses. Beim p.P. liegt gewöhnlich an Stelle der ganzen Zona compacta eine ausgedehnte gliöse Narbe, in der sich nur noch kümmerliche Reste melaninhaltiger Nervenzellen befinden. *Sämtliche* Ganglienzellinseln sind mehr oder weniger schwer geschädigt. Bei der P.a. dagegen findet sich für gewöhnlich nur in bestimmten Zellinseln ein völliger Ausfall. An Stelle der Nervenzellen ist hier eine Gliawucherung getreten. Andere Zellinseln sind schwächer oder überhaupt nicht erkrankt. Es handelt sich also bei der P.a. in der Regel um einen Ausfall von inselförmigem Charakter. Aber es gibt auch Fälle von p.P., bei denen die Veränderungen der S.n. nicht oder noch nicht die volle Stärke erreicht haben, sondern gut erhaltene, melaninpigmenthaltige Nervenzellinseln erhalten sind und der Charakter des inselförmigen Ausfalles vorherrscht (in 5 Fällen unseres Materials zu beobachten). Umgekehrt kann bei der P.a. der anatomische Krankheitsprozeß so stark ausgeprägt sein, daß die sonst typische Inselform nicht mehr besteht und die gesamte schwarze Zone mehr oder weniger in eine gliöse Narbe umgewandelt ist, genau so wie beim typischen p.P. (Fall 1603, 220/37, 115/38, 80/39 unseres P.a.-Materials).

Unterschiede könnten weiterhin in der Art des Prozesses bestehen. Sowohl beim p.P. als auch bei der P.a. zeigen aber im *Nissl*-Bild die melaninhaltigen Zellen gleichartige Plasmaveränderung: bei beiden Gruppen finden sich u. a. die Bilder der primären Reizung. Einschlusskörperchen im Zelleib kommen zwar bei der P.a. häufiger vor, lassen sich

aber auch beim p.P. feststellen und wurden hier schon mehrfach beschrieben (*Lucsch, Redlich, Godlowski, Hallervorden*). Für die geringere Häufigkeit des Auftretens dieser Körperchen beim p.P. muß in Betracht gezogen werden, daß in der Regel die noch vorhandene Zellzahl hier bedeutend geringer ist als diejenige bei der P.a. Weitere Einzelheiten des histologischen Bildes, wie Neuronophagie, Pigmentspeicherung in den Gliazellen und Ablagerung frei im Gewebe, Transport nach den Gefäßen ergeben keine prinzipiellen Unterschiede. *Wir kommen also zum Schluß, daß auch die feinere histologische Auswertung keine sicheren Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose ergibt.*

Nervenfaserausfälle werden beim p.P. im Bereiche der S.n. von der Mehrzahl der Autoren beschrieben. Unsere Markscheidenpräparate ergeben keine Bestätigung dieser Befunde. Damit soll aber nicht ein Untergang von Fasern geleugnet werden; nur mit den üblichen Färbemethoden läßt sich ein solcher nicht zur Darstellung bringen, da die Nervenfasern der schwarzen Zone marklos bzw. markarm sind. Bei der P.a. ist ebenfalls ein Faserausfall im Bereiche des Mittelhirns nicht feststellbar.

Die *Holzersche* Gliafaserfärbung deckt beim p.P. manchmal einen ausgesprochenen Faserreichtum der gliösen Narbe auf (vergleiche z. B. die Abbildung von *Holzer* in seinen Fällen). Bei der P.a. vermißt man öfters eine ausgiebige Gliafaserwucherung im Gebiet der S.n. Aber auch hier haben wir keinen grundsätzlichen Unterschied vor uns. In Spätstadien der Encephalitis epidemica kann der Nachweis von Gliafasern in der Gegend des schwersten Nervenzellausfalles, wie dies schon verschiedenen Autoren auffiel, unmöglich sein, und umgekehrt ist es uns in vielen Fällen von P.a. gelungen, eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige Gliafaservermehrung nachzuweisen.

Die rote Zone der S.n. ist in typischen Fällen auch mikroskopisch bei der P.a. ebenso intakt wie beim p.P.

Die Verhaltensweise eines weiteren Zentrums im melaninhaltigen System des Hirnstammes soll noch zum Vergleich herangezogen werden, nämlich des *Locus coeruleus*. Dieser Kern ist bei beiden Erkrankungen des öfteren mitbeteiligt, wenn auch nicht so gesetzmäßig wie die S.n. Hier finden sich Veränderungen, die ebenfalls gekennzeichnet werden durch grobe Zellausfälle, durch die oben schon näher beschriebenen Ganglienzellveränderungen, durch das Vorhandensein freien Melanins und durch Gliazellvermehrung. Die Intensität des anatomischen Prozesses im L.c. ist bei der P.a. wie auch beim p.P. nicht ohne weiteres abhängig vom Grad der Nigraläsion. Eine allgemein gültige Regel läßt sich jedenfalls nicht aufstellen und Anhaltspunkte, die eine Unterscheidung beider Krankheitsgruppen ermöglichen, sind auch hier nicht gegeben.

In dieses System gehört noch der *dorsale Vagus Kern*, der beim p.P. Ausfälle aufweisen kann. Diese sind aber viel inkonstanter als diejenigen im L.c. Bei der P.a. konnten wir in unserem Material (13mal unter-

sucht) sichere Veränderungen nicht feststellen. *Hassler* hat Zellausfälle in einem Fall von P.a. angegeben. Eine differentialdiagnostische Bedeutung kommt den Veränderungen des dorsalen Vagus-kerns bei seiner sicherlich nur geringen Wichtigkeit für das Zustandekommen beider Krankheitsbilder jedenfalls nicht zu.

Für die übrigen untersuchten und verglichenen Anteile des Z.N.S. ergeben sich keine Unterschiede, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungen stehen. Daß der Globus pallidus unverändert bleibt, hat für den p.P. *Spatz* besonders betont. Wir konnten für die P.a. zeigen, daß im Gegensatz zu einer weit verbreiteten Ansicht auch hier der Sitz der Erkrankung nicht im Pallidum zu suchen ist. Wohl finden sich Veränderungen, aber diese gehen nicht über das Maß dessen hinaus, was bei gleichaltrigen Kontrollpersonen ohne Bewegungsstörungen auch gefunden wurde. Bei alten Postencephalitikern haben sich eben diese Veränderungen wiedergefunden, die aber für das Leiden nicht verantwortlich gemacht werden können. Zahlreiche Serienuntersuchungen des Nucl. basalis (34 Fälle von p.P.) ergeben auch wieder Befunde, die mit der P.a. übereinstimmen; bei letzterer kommt lediglich die Altersinvolution hinzu, die ziemlich hochgradige Veränderungen hervorrufen kann.

Auch die von *Fenyés* und *Hallervorden* beim p.P. gefundene *Alzheimer*-sche Fibrillenveränderung kann nicht als differentialdiagnostisches Merkmal verwendet werden. Sie findet sich auch bei jugendlichen Parkinsonisten, und zwar hier relativ am häufigsten. Bei unseren Fällen von P.a. konnten wir allerdings bisher diese Fibrillenveränderung nicht finden. Doch hatte *Hallervorden* das gleiche negative Ergebnis bei älteren Parkinsonisten (Tod nach dem 50. Lebensjahr), bei denen er nur argentophile Kugeln beobachten konnte, und bezüglich dieser bestehen ja keinerlei Unterschiede.

Ein histologisches Merkmal, das noch in Frage kommt, ist in den Lymphocyteninfiltraten gegeben. Im chronischen Stadium der *Econom*-schen Krankheit, also wenn viele Jahre seit dem akuten Beginn vergangen sind, finden sich fast immer nur geringe lymphocytäre Elemente im Bereiche der S.n. und ausnahmsweise auch an anderen Stellen des Z.N.S. (Brückenfuß, Locus coeruleus). Aber auch bei der *Parkinson*-schen Krankheit liegen an gleichen Stellen Infiltrate, die wohl durchschnittlich noch spärlicher sind, aber in manchen Fällen auch wieder deutlich hervortreten. Wenn man bedenkt, daß auf der anderen Seite, wenn auch selten, einwandfreie Fälle von p.P. völlig frei von perivaskulären Infiltraten werden, so muß man zugeben, daß auch hier kein Unterscheidungsmerkmal vorliegt.

Hassler betont ebenfalls die Ähnlichkeit des anatomischen Bildes von P.a. und p.P. Er glaubt aber doch in den Fällen, wo histologische Kriterien eine Unterscheidung nicht ermöglichen, auf Grund der *Patho-*

architektur der P.a. eine anatomische Differentialdiagnose mit Sicherheit stellen zu können: Die Reihenfolge der Erkrankungsintensität der Zellinseln der schwarzen Zone der S.n., also die besonders schwere Erkrankung bestimmter Zellgruppen im Gegensatz zu anderen weniger stark befallenen, soll bei der P.a. in allen Fällen stets die gleiche sein. Beim p.P. soll es eine solche Pathoarchitektur nicht geben. Wir haben uns bemüht, diesen Punkt nachzuprüfen und sind dabei zu dem Ergebnis gelangt, daß zwar für einen großen Teil des Materials diese Unterscheidung zutrifft, daß aber bei beiden Gruppen Fälle vorliegen, die anatomisch einen Übergang zwischen den beiden Extremen darstellen. Scharfe Grenzen bestehen also auch hier nicht und pathoarchitektonische Kriterien, die in jedem Fall eine anatomische Differentialdiagnose erlauben würden, liegen nicht vor. *Die bestehenden Unterschiede des pathologisch-anatomischen Krankheitsprozesses sind unserer Meinung nach im histologischen Bild nicht qualitativer, sondern lediglich quantitativer Art. Die Fälle, bei denen wir klinisch p.P. annehmen, unterscheiden sich in ihrer Gesamtheit nur durch den höheren Grad der Veränderungen von den Fällen, bei welchen wir klinisch P.a. diagnostizieren. So wie es klinisch zahlreiche Übergangsfälle gibt, so findet man auch anatomisch alle Übergänge.*

Die Schwierigkeiten bezüglich der anatomischen Differentialdiagnose sollen im folgenden durch die Beschreibung eines Falles von klinisch einwandfreier P.a. demonstriert werden.

Sektions-Nr. 115/38. E. W., 70 Jahre. Auszug aus der Krankengeschichte: Im Alter von ungefähr 50 Jahren will Pat. eine Lähmung der linken Seite erlitten haben. Diese war aber nur vorübergehend, so daß volle Arbeitsfähigkeit bald wieder erreicht wurde. Eine genaue Befragung ergab keinerlei Anhaltspunkte für eine durchgemachte Kopfrippe. Mit 60 Jahren, also im typischen Manifestierungsalter, begannen ganz langsam und schleichend die ersten Erscheinungen der P.a. in Form von Zitterbewegungen des linken Armes und Fußes. Die unwillkürlichen Bewegungen nahmen im Laufe der Jahre zu, allmählich trat eine Verlangsamung der gesamten Motilität ein, so daß Pat. wegen Unbehilflichkeit anstandsbedürftig wurde. Die interne Untersuchung ergab ein nach links verbreitertes Herz, aber reine Herztöne. Der Blutdruck betrug 130/75 mm Hg. Links vom Kehlkopf bestand eine hühnereigroße, prall-elastische Geschwulst.

Bei der neurologischen Untersuchung fand sich eine typische *Parkinson-Haltung*, Rigor der oberen und unteren Extremitäten mit Ausnahme des linken Beines, das spastisch gewesen sein soll. Der Rigor war links stärker als rechts. Weiterhin bestand eine erhebliche Bewegungseinschränkung sämtlicher Extremitäten, links stärker als rechts. Dementsprechend war auch die grobe Kraft herabgesetzt. Unwillkürliche Bewegungen fanden sich in Form des Pillendrehs an den oberen Gliedmaßen und grobschlägiges Zittern der Beine, links stärker als rechts. Pathologische Reflexe waren nicht vorhanden, auch keine Augenmuskelerkrankungen oder sonstige Hirnnervenveränderungen. An vegetativen Symptomen fand sich lediglich eine mäßige Talgdrüsenhypersekretion. Psychische Veränderungen fehlten. Klinisch wurde die Diagnose P.a. gestellt, da für das Vorliegen eines p.P. keinerlei Hinweise vorhanden waren, die ersten Krankheitserscheinungen im typischen Manifestierungsalter der P.a. begannen und das gesamte übrige Symptomenbild dazu paßt.

Die Allgemeinsektion (Prof. *Anders*) ergab als Hauptbefunde eine Kehlkopftuberkulose, ein Mitralvitium und eine Myodegeneratio cordis.

Hirnsektion: Die weichen Häute an der Basis und Konvexität sind ohne Besonderheiten. An den Basisgefäßen besteht eine Arteriosklerose 1. Grades. Die Windungen sind über dem Stirnhirn leicht diffus verschmälert. Bei Zerlegung des

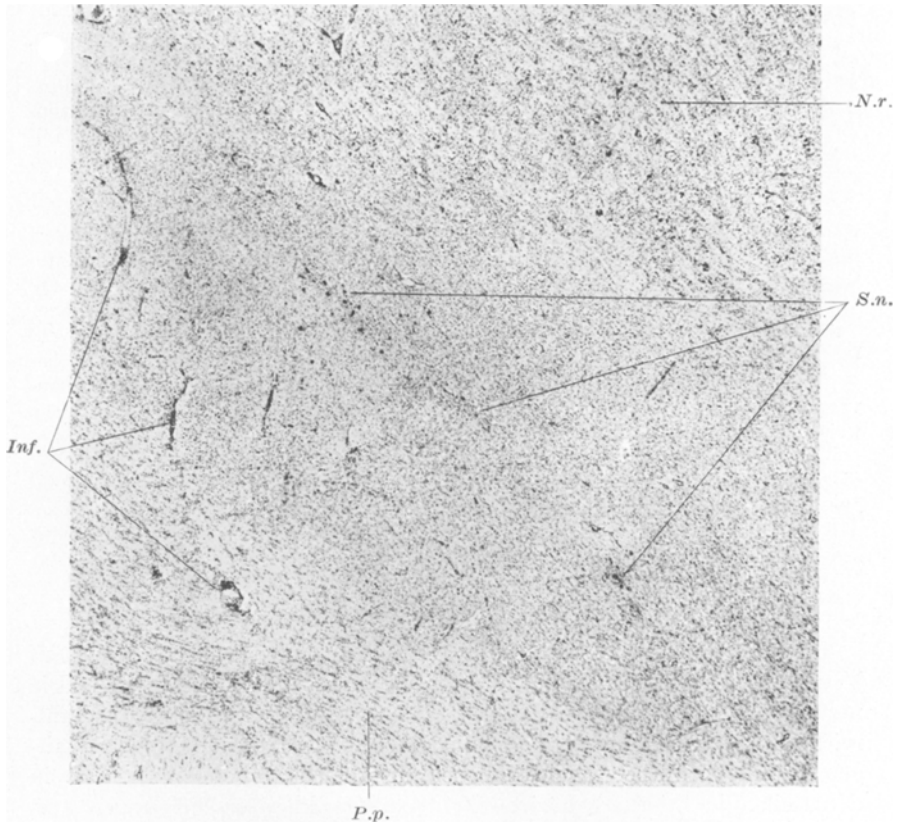


Abb. 35. P.a. 115/38. Übersichtsbild über die linke S.n. Nissl-Färbung. Von den Zellinseln der schwarzen Zone sind nur noch wenige melaninhaltige Nervenzellen ganz lateral und weiter medial übriggeblieben. S.n. Reste der schwarzen Zone der Subst. nigra, N.r. Nucleus ruber, Inf. perivaskul. Infiltrate, P.p. Hirnschenkelfuß. Bei dieser klinisch einwandfreien P.a. entsprechen die Ausfälle denen, die beim p.P. vorherrschen. Vergr. 16 : 1.

Gehirns in frontale Scheiben findet sich eine ausgesprochene Depigmentierung der S. n. Stammganglien, Medulla und Kleinhirn sind makroskopisch nicht verändert. In Mark und Rinde ist ebenfalls kein pathologischer Befund zu erheben. Die Ventrikel sind mäßig erweitert, das Ependym ist glatt.

Zusammenfassung: Depigmentierung der schwarzen Zone der S. n. Geringe Atrophie des Stirnhirns. (Nach diesem makroskopischen Befund in der S. n. wurde anfänglich die klinische Diagnose P.a. revidiert; man dachte doch an das Vorliegen eines p.P.)

Mikroskopischer Befund: Es soll nur auf die Veränderungen im schwarzen System des in Serie geschnittenen Hirnstammes eingegangen werden, da nur diese Gebiete für eine anatomische Differentialdiagnose in Betracht kommen.

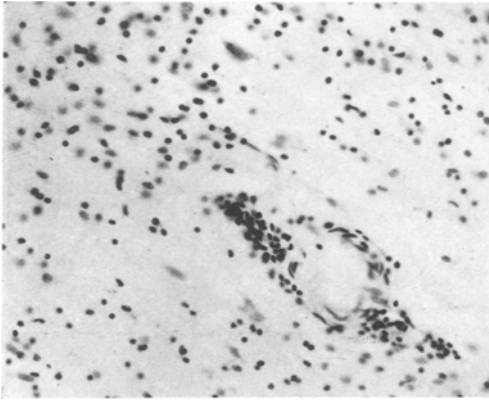


Abb. 36. P.a. 115/38. Substantia nigra. Mäßige, perivaskuläre Lymphocyteninfiltration. Nissl-Färbung. Vergr. 190 : 1.

vorganges noch im Gewebe nachweisbar ist. Der L. c. und der dorsale Vagus Kern weisen keine Zellausfälle auf.

Nach *Haßler* wäre in diesem, klinisch nur als P.a. zu diagnostizierenden Fall, die nach seiner Meinung immer vorhandene P.a. Pathoarchitektonik zu erwarten. Diese ist aber tatsächlich nicht vorhanden. Zusammenfassend ergibt sich also, daß bei einem klinisch als P.a. geltenden Fall anatomisch der Befund eines typischen p.P. erhoben wird.

D. Symptomatologie und anatomisches Substrat.

Die *Parkinsonsche* und die *Economosche* Krankheit beruhen auf Veränderungen innerhalb des extrapyramidal-motorischen Systems. Die normale und pathologische Physiologie dieses Systems ist trotz zahlreicher, wichtiger Erkenntnisse noch vielfach recht dunkel. Ganz allgemein läßt sich aber sagen, daß bei Ausfällen an irgendeiner Stelle in der Reihe der hierhergehörigen Zentren Krankheitserscheinungen auftreten, welche in Störungen des Muskeltonus, im Ausfall von unwillkürlichen Bewegungen oder im Auftreten von unwillkürlichen Hyperkinesen bestehen. Die Gleichartigkeit der Koppelung besonderer klinischer Merkmale hat zur Aufstellung von Syndromen des extrapyramidalen Systems geführt, von denen für unsere Überlegungen das *akinetisch-hypertonische Syndrom* in Frage kommt, da bei P.a. und bei p.P. die Symptomenkoppelung diesem Syndrom entspricht. Seit den ersten anatomischen Untersuchungen über die P.a. wurde immer wieder versucht, eine Lokalisation ihrer klinischen Erscheinungen aufzustellen. Je nach den anatomischen Befunden der einzelnen Untersucher schwankt die Zuordnung in recht erheblichem Maße. *Hunt* stellte auf Grund der anatomischen Untersuchung eines Falles ein für die P.a. allgemein

Die S. n. zeigt im *Nissl*-Bild die schwersten Ausfälle der melaninhaltigen Zellgruppen. Sämtliche Zellinseln sind bis auf wenige Reste von erhalten gebliebenen Nervenzellen verschwunden (Abb. 35). An deren Stelle findet sich eine diffuse Gliazellvermehrung. Im *Holzer*-Bild zeigt sich eine deutliche Gliafaserverwucherung. Weiterhin bestehen lymphocytäre Infiltrate in der S. n. und ihrer Nachbarschaft (Abb. 36), obwohl nur mehr wenig melanotisches Pigment als Rest des Abbau-

gültiges Zuordnungsschema auf, nach dem die bevorzugte Erkrankung der großen Striatumzellen den Tremor, ein Mitbefallensein der Pallidumzellen mehr den Rigor hervorrufen soll. Ähnliche Anschauungen äußern *C.* und *O. Vogt*, nach denen Tonuserhöhung im Sinne von Rigor und Versteifungen auf eine Erkrankung des Pallidum zu beziehen sind. Das Substrat der P.a. ist nach diesen Forschern im Status desintegrationis des Striopallidums gegeben. (Diese Anschauung wird wohl von *C.* und *O. Vogt* jetzt nicht mehr in vollem Umfang aufrechterhalten, da *Haßler* in seinen Nachuntersuchungen ihrer Fälle von Status desintegrationis auch Ausfälle in der S.n. finden konnte.) *F. H. Lewy* führt hochgradigen Rigor und Kontrakturen auf Ausfall und Erkrankung der „Riesenganglienzellen“ in Striatum und Pallidum zurück. Aber wie dieser Autor selbst zugibt, findet sich unter seinem Material ein hoher Prozentsatz von Fällen mit schwerem Rigor und Kontrakturen, ohne daß entsprechende Ausfälle in den genannten Zentren zu finden waren. Eine befriedigende Erklärung dieser Tatsache kann *Lewy* nicht geben. Die vegetativen Störungen werden von *Lewy* mit der Erkrankung hypothalamischer Kerne in Zusammenhang gebracht. *Trétiakoff* dagegen kommt auf Grund seiner ganz andersartigen anatomischen Befunde zu der Anschauung, daß die Störung der Muskeltonuslage bei der P.a. auf die Erkrankung der Substantia nigra bezogen werden muß, und er hält dieses Grau im Mittelhirn für ein „sympathisches Tonusregulationszentrum“.

Wir konnten zeigen, daß bezüglich der klinischen Symptomatologie bei P.a. und bei p.P. keine grundsätzlichen Unterschiede nachweisbar sind und daß auch das anatomische Substrat beider Krankheitsgruppen bezüglich Art und Ausbreitung nur quantitativ verschieden ist. Der Ort, an dem Veränderungen immer nachweisbar sind, ist bei beiden Gruppen die schwarze Zone der S.n. Beim p.P. hat man entsprechend der Lehre vom „Pallidumsyndrom“ ursprünglich auch den Globus pallidus als wesentlichen Sitz der Störung angesehen, während sich jetzt bezüglich des p.P. doch ziemlich allgemein die Anschauung durchgesetzt hat, daß nur die S.n. als Ursprungsort der motorischen Erscheinungen in Betracht kommt. Meistens wird der Rigor als Enthemmungssymptom gedeutet, d. h. man nimmt an, daß durch den Wegfall der S.n. untergeordnete Gebiete des Hirnstammes enthemmt werden.

Bei der P.a. aber steht trotz *Trétiakoff* auch heute noch das Pallidum an erster Stelle bei den Lokalisierungshypothesen. Auch die letzten Bearbeiter (*Juba* und *Szatmari*) kommen wieder zu der alten Meinung zurück, daß Veränderungen im Pallidum am ehesten noch als Ursache der Störungen anzusehen seien. Dagegen sind wir mit *Haßler* der Überzeugung, daß die Sachlage bei der P.a. genau dieselbe ist wie beim p.P. Mit anderen Worten: Wir sehen auch bei der P.a. das Substrat der motorischen Symptome in der Veränderung der Substantia nigra

Die auffällige Tatsache, daß die ältesten und schwersten Veränderungen, die in einem völligen Ausfall der betreffenden melaninhaltigen Ganglienzellgruppen mit Glianarbenbildung bestehen, immer an gleichen Stellen liegen, kann mit aller Vorsicht in eine gewisse Beziehung zum klinischen Beginn gebracht werden. Fast sämtliche Erkrankungsfälle zeigen die ersten Symptome an den oberen Extremitäten, und alle diese Kranken haben an homologen Stellen die ältesten und schwersten Schädigungen in Form der gliösen Narben. Die klinisch Schwerstkranken, bei denen kein Körperteil verschont bleibt, zeigen auch anatomisch die ausgedehntesten Veränderungen, so daß unter Umständen alle melaninhaltigen Zellgruppen am Krankheitsprozeß in ausgesprochenem Maße beteiligt sind. In den Fällen, bei denen klinisch die unteren Extremitäten besonders stark von der Erkrankung ergriffen waren, zeigen sich stärkere Ausfälle in oromedialen Zellgruppen der S.n.

Es fragt sich nun, wie soll man die *vegetativen* Symptome lokalisatorisch verwerten, die in beiden Gruppen, wenn auch beim p.P. viel stärker, nachweisbar sind. Man denkt hier gewöhnlich an ein Mitbefallen-sein des Höhlengraues um den Aquädukt und der kleinen vegetativen Zentren des Hypothalamus. An diesen Stellen werden ja auch tatsächlich in der akuten Phase der *Economoschen* Krankheit entzündliche Veränderungen häufig gesehen. Im Endzustand aber können in diesen Gebieten Ausfälle vollkommen fehlen¹. Wir haben uns daher die Frage vorgelegt, ob nicht auch vegetative Störungen auf die stets vorhandenen Veränderungen des melanotischen Systems zu beziehen sind. Daß zwischen Muskeltonus und den vegetativen Funktionen Beziehungen bestehen, ist ja schon seit langem vermutet worden. Die S.n. nimmt nun innerhalb des extrapyramidal-motorischen Systems eine besondere Stellung ein: Erstens einmal durch das Vorhandensein des melanotischen Pigments und dann durch ihre Markarmut. *Scheibe* hat vor kurzem darauf hingewiesen, daß die S.n., jedenfalls die *Zona compacta*, hinsichtlich des Markgehaltes anatomisch eine Verwandtschaft zeigt mit den vegetativen Zentren des Zwischen- und Mittelhirns und weiter der *Medulla oblongata* (*Pache*). Die gleiche Baueigentümlichkeit besitzt der L.c. Übrigens haben *Trétiakoff* und *F. H. Levy* aus anderen Gründen heraus schon an eine Zugehörigkeit der S.n. zum vegetativen System gedacht. Wir halten die Frage nicht für entschieden, glauben aber, daß in dieser Richtung weiter untersucht werden müßte.

Ein Teil der beim p.P. anzutreffenden psychischen Veränderungen wird ebenfalls in das zentrale Höhlengrau lokalisiert. *Lotmar* spricht sogar von einer „Höhlengraubradyphrenie“. Wieweit eine solche Lokalisation berechtigt ist, wagen wir nicht zu beurteilen. Sie scheint uns aber doch recht bedenklich. Bei der P.a. läßt

¹ *Beyer* hat an dem *Spatz*schen Material von p.P.-Fällen die vegetativen Zentren des Hypothalamus in einer nicht veröffentlichten Arbeit näher untersucht und ist dabei zu einem negativen Ergebnis gelangt. Wir können dies nur bestätigen.

sich jedenfalls ein großer Teil der psychischen Störungen mit den allgemeinen senilen Veränderungen des ZNS. erklären.

Das akinetisch-hypertonische Syndrom zeigen auch noch andere Krankheitsbilder, und es erhebt sich die Frage, ob Veränderungen an anderen Abschnitten des extrapyramidal-motorischen Systems das gleiche oder ein ähnliches Syndrom hervorrufen können. Es soll keineswegs geleugnet werden, daß dies möglich ist und wir wollen keineswegs die Bedeutung des Pallidum für alle Fälle grundsätzlich ausschließen. Wir glauben aber, daß die vorliegenden Fälle mit akinetisch-hypertonischem Syndrom bei arteriosklerotischer Muskelstarre, bei Status dysmyelinisatus, bei manchen Fällen von *Wilson*, bei Kohlenoxydvergiftung und bei Tumoren noch genauer daraufhin geprüft werden sollten, ob Veränderungen der S.n. fehlen. *Das eine läßt sich mit Bestimmtheit sagen: Tritt das akinetisch-hypertonische Syndrom in Verbindung mit vegetativen Störungen auf, so muß in erster Linie an die Substantia nigra gedacht werden.* Diese Symptomenverbindung ist damit zu erklären, daß die Substantia nigra offenbar sowohl motorischen als vegetativen Verrichtungen dient.

E. Ätiologische und pathogenetische Bemerkungen.

Souques und *Netter* haben die P.a. auf Grund des klinischen Bildes als eine Unterform des p.P. betrachtet. Eine *infektiöse Entstehung* der P.a. in einem anderen Sinne wurde auch von *Foix* und *Nicolesco* in Betracht gezogen. Sie glaubten nämlich für einen großen Teil der Kranken mit P.a.-Erscheinungen die Lues verantwortlich machen zu können. Diese Annahme trifft für den größten Teil der Fälle sicher nicht zu. Wir haben in 38 Fällen mit der klinischen Diagnose P.a. nur einmal positive Seroreaktionen beobachtet; die Kranke zeigte das typische Bild der P.a. mit Beginn nach dem 50. Lebensjahr, mit Rigor, Akinese, Pillendrehen, Haltungsanomalien, Speichelfluß usw. Bei einer zweiten Kranken entwickelte sich ein parkinsonistisches Symptomenbild auf Grund einer kongenitalen Lues, das nicht dem typischen P.a.-Bild entsprach. Bei der häufigen Verbreitung der Lues kann es sich um ein Nebeneinander beider Krankheiten handeln; andererseits liegt es nicht außerhalb des Bereiches der Möglichkeit, daß sich eine Lues cerebri auch einmal im Mittelhirn lokalisiert und durch Veränderungen in der S.n. das klinische Bild der P.a. hervorruft. In der Literatur liegen tatsächlich eine Reihe von Mitteilungen vor (*Brzeczicki*, *Lhermitte*, *Pappenheim*, *Pette*), in welchen luische Veränderungen der Stammganglien und des Mittelhirns beschrieben sind, die für das parkinsonistische Symptomenbild verantwortlich gemacht werden. Die Theorie der infektiösen Genese der P.a. verlor im Anschluß an die *Lewyschen* Untersuchungen stark an Anhänger.

Das *Trauma* spielt auch heute noch, besonders in der Gutachterliteratur (*Heyde*, *v. Drigalski*), eine erhebliche Rolle als auslösendes Moment.

Ohne Zweifel findet man in der Anamnese bei einem Teil der Kranken — auch unser Material gibt eine Bestätigung hierfür — die Angabe, daß ein körperliches oder seelisches Trauma der Manifestierung des Krankheitsbildes vorausgegangen sei. Wir können aber mit der Mehrzahl der Autoren das Trauma in solchen Fällen nicht als die Ursache der P.a. ansehen, sondern höchstens als einen Faktor, der den noch latenten Prozeß vielleicht zum Ausbruch verholfen hat. Sicher kann der anatomische Befund, die symmetrische S.n.-Schädigung, in keiner Weise durch eine traumatische Einwirkung erklärt werden. Das Mittelhirn ist auch gegenüber unmittelbarer Gewalteinwirkung durch seine Lage in der Tiefe der Cysterna ambiens und basilaris besonders gut geschützt. Es sei noch hinzugefügt, daß wir bei allen unseren Fällen auch die bekannte traumatische Veränderung an den Prädilektionsstellen (Rindenprellherde) vermißt haben.

F. H. Lewy hält die P.a. für eine *senile bzw. präsenile Erkrankung*, deren anatomisches Substrat eine „eigenartige Senescenz“ der Stammganglien und zentraler vegetativer Kerne sein soll, die sich in gleicher Weise am Meso- und Ektoderm abspielt. Auf Grund experimenteller Untersuchungen glaubt sich dieser Autor berechtigt, eine sog. Vitalreihenfolge aufzustellen, zu der Leber, Striatum, Pallidum und vegetative Hirnstammzentren gehören. Schädigungen der Leber durch irgendeine Noxe sollen die Voraussetzung für das Zustandekommen krankhafter Störungen an bestimmten Stellen des ZNS. ergeben. Durch die im Involutionalter hinzukommende Atrophie von Schild- und Nebenschilddrüse kommt es nach Lewy zu Stoffwechselstörungen, die nun wieder von sich aus die spezifischen Schädigungen in den Stammganglien und vegetativen Kernen hervorrufen. Diese Hypothese muß auf das Entschiedenste abgelehnt werden, da die Voraussetzungen in jeder Hinsicht falsch oder nicht bewiesen sind. Das anatomische Substrat der P.a. ist eben nicht im Striopallidum zu suchen und über die Beziehungen der Leber zu bestimmten Hirnabschnitten kann trotz zahlreicher Untersuchungen nichts Sicheres ausgesagt werden. Die Tatsache, daß die Manifestierung klinischer Erscheinungen der P.a. in der Regel erst nach dem 50. Lebensjahr beginnt, ist kein Beweis für das Vorliegen eines pathologisch gesteigerten Altersabbaues in den veränderten Zentren, der bei der Annahme einer präsenilen Erkrankung eine grundsätzliche Voraussetzung wäre. Zunächst ist schon aus der klinischen Erfahrung heraus zu sagen, daß die Kranken mit P.a. keineswegs vorgealtert auszu sehen pflegen; es kommt sogar vor, daß sie nach dem allgemeinen Habitus jünger erscheinen, als der Zahl der Lebensjahre entspricht. Wenn man eine größere Anzahl Gehirne von P.a.-Kranken mit Gehirnen eines gleichaltrigen Kontrollmaterials vergleicht, so kann man wiederum nicht sagen, daß sie mehr Alterserscheinungen aufweisen als letztere. Zunächst fehlen, wenn man von ganz alten Kranken absieht, für gewöhnlich die Erscheinungen einer stärkeren Atrophie. Hirngewichte über

1500 g bei Männern konnten wir zweimal feststellen. Manchmal sehen die Gehirne für ihr Alter geradezu besonders gut erhalten aus (auch nach dem Eindruck von Prof. *Spatz*). Das häufige Fehlen von Arteriosklerose sei nur nebenbei erwähnt, denn diese kann auch bei ganz schwer senil veränderten Gehirnen vermißt werden. Bei der histologischen Untersuchung seniler Gehirne kann man nach *Spatz* zwei Reihen von Veränderungen unterscheiden, die meist, aber nicht immer miteinander gekoppelt sind: 1. Solche Veränderungen, die in den Rahmen der allgemeinen Altersinvolution aller Organe hineingehören; nämlich die Erscheinungen der diffusen Atrophie und der Pigmentzunahme. 2. Eigentümliche Gewebsumwandlungen der Großhirnrinde (und der Stammganglien), die am besten mit Silbermethoden festgestellt werden können, also die sog. senilen Drusen und die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung. Untersucht man nach diesen beiden Gesichtspunkten die Großhirnrinde bei der P.a., so ist wieder die Regel, daß, abgesehen von ganz alten Individuen, beide Reihen von Veränderungen keine oder nur eine sehr geringe Rolle spielen. Die Veränderungen im Silberbild sind übrigens nicht zwangsläufig an die Altersinvolution gebunden; sie können auch bei ganz alten Individuen fehlen, finden sich aber manchmal bei ganz andersartigen Prozessen. So ist ein eindrucksvolles Beispiel in dieser Hinsicht das Vorkommen der Fibrillenveränderung im Hirnstamm bei jugendlichen Postencephalitikern; bei den alten Parkinsonisten und bei P.a.-Kranken fehlen sie merkwürdigerweise. Wenn nun das Gehirn als Ganzes und die Großhirnrinde keine Altersveränderungen aufweisen, die als pathologisch angesehen werden können, so könnte man mit *F. H. Lewy* doch hypothetisch ein lokales, vorzeitiges Altern bestimmter nervöser Zentren vermuten. Als solches Gebiet käme nach unseren Untersuchungen nur die S.n. in Frage. Veränderungen im Silberbild fehlen hier aber und auch der Parenchymausfall, den man bei der P.a. nie feststellen kann, sieht anders aus als bei nachweisbarer Altersrückbildung. In senilen Gehirnen kommt es sehr wohl auch zu Veränderungen der S.n., dabei vermißten wir aber stets die oben beschriebenen Zellveränderungen und die Einschlußkörperchen, die bei P.a. und p.P. in gleicher Art gefunden werden. Bei den Veränderungen des p.P., die ja schon in der Kindheit auftreten können, käme niemand auf den Gedanken eines Altersvorganges.

Einzugehen ist noch auf die heute klinisch wohl am besten fundierte Anschauung, welche den M. Parkinsoni in die Reihe der *Erkrankheiten* stellt. Bei Durchsicht der Literatur finden sich immer wieder Angaben über familiär gehäuftes Vorkommen von *Parkinson-Symptomen*, und eine Reihe von Autoren befaßt sich speziell mit der Vererbbarkeit dieser Krankheit. Die Mehrzahl der Untersuchungen sind allerdings nur lückenhaft und stützen sich auf Angaben ohne ärztliche Nachprüfungen, so daß einwandfreie Schlußfolgerungen aus dem mitgeteilten Material nicht gezogen werden können. Von den neueren Arbeiten über diese Frage

seien die Mitteilungen von *Kehrer* und von *Nagy* erwähnt. Ersterer kommt auf Grund des Schrifttums und eigener Beobachtungen an 3 Familien zu der Ansicht, daß ohne Zweifel der erblichen Anlage bei der P. a. eine ausschlaggebende Rolle zukommt und rechnet sie daher zu den „heredodegenerativen Erkrankungen“. Allerdings will sich *Kehrer* noch nicht entschließen, die gesamte Gruppe, die wir heute als echte P. a. bezeichnen, in jedem Fall als erblich bedingt anzusehen. Nach seiner Ansicht ist es nicht ausgeschlossen, daß sich eine Kerngruppe herauschälen lassen wird, die allein erblich bedingt ist. Der beste bisher untersuchte Stammbaum wurde 1935 von *Nagy* vorgelegt, wobei die Krankheit in mehreren Generationen nacheinander festgestellt wurde. Auch in vier Fällen unseres Materials liegen Hinweise für gleichartige Erkrankungen von Familienangehörigen vor, die allerdings nicht untersucht werden konnten. Eine endgültige Entscheidung hinsichtlich der Zurechnung einer Kerngruppe zu den heredodegenerativen Erkrankungen kann auf Grund der bis jetzt vorliegenden Mitteilungen nicht einwandfrei gestellt werden; es müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden. Anatomisch sind die Erbkrankheiten natürlich nichts Einheitliches; eine sehr wichtige Gruppe ist die der „Systematischen Atrophien“, die am hiesigen Institut eine besondere Bearbeitung erfahren haben. Es ist naheliegend zu fragen, ob es der anatomische Befund bei der P. a. erlaubt, sie in die Gruppe der „Systematischen Atrophien“ einzureihen. Wir möchten dies nicht tun, denn es fehlt eine ausgesprochene Verkleinerung des betroffenen Zentrums, eine hochgradige Gliafaserwucherung wird nur ausnahmsweise gefunden, und endlich passen die entzündlichen Veränderungen nicht in diesen Rahmen, wenn auch ausnahmsweise bei Erkrankungen der Gruppe der „Systematischen Atrophien“ perivaskuläre Infiltrate vorkommen und wenn auch andererseits diese bei der P. a. völlig fehlen können.

Im Gegensatz zur P. a. wird beim p. P. familiär gehäuftes Auftreten oder sonstige Hinweise auf erblich bedingtes Vorkommen im allgemeinen nicht beobachtet¹. Nur *Runge* will in 7 Fällen bei Postencephalitikern eine „hereditär-konstitutionelle Minderwertigkeit des striären Systems“ festgestellt haben. In diesem Sinne der erblich bedingten Minderwertigkeit gelten „jugendliche P. a.“, chronische Chorea, Händezittern im Alter. Einer von diesen Kranken *Runge*s hatte vor Ausbruch des Parkinsonismus an „hysterischem Schütteltremor“ gelitten, weitere an Händezittern in der Schulzeit bei Angst und Zittern nach Schreck. Diese heterogenen Angaben lassen sich aber nach dem Stand unserer Kenntnisse nicht bewerten, zumal in der umfangreichen Encephalitisliteratur der letzten Jahre ein familiäres Vorkommen von Parkinsonismus nach Encephalitis epidemica nur von *Kral* bei zwei Geschwistern beschrieben wird.

¹ *Jensch, K.*: Z. Neur. 168, 183 (1940) konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

Über die Pathogenese des p.P. sind die Ansichten geteilt. Diese Uneinigkeit erklärt sich zum großen Teil aus der Tatsache, daß es bisher noch nicht gelungen ist, das Virus der Encephalitis epidemica zur Darstellung zu bringen oder im Tierversuch nachzuweisen. Man kann mehrere pathogenetische Hypothesen unterscheiden: 1. *A. Jakob* glaubt an einen besonderen degenerativen Prozeß, der nach dem akut-entzündlichen Stadium beginnt („Metencephalitislehre“). 2. *Stern* u. a. nehmen ein Weiterwirken des Virus oder seiner Toxine im Sinne einer chronischen Encephalitis an. Im Beginn des parkinsonistischen Stadiums soll das Gleichgewicht zwischen den Abwehrkräften des Körpers, das im Intervall zwischen dem akuten Stadium und dem ersten Beginn des Folgezustandes vorhanden war, zugunsten des Erregers oder seiner Toxine verändert werden. Als Hilfsursachen für die Verschiebung des Gleichgewichtes im obigen Sinne und für das Wiederaufflackern des Prozesses kommen verschiedene Schädlichkeiten in Frage, welche eine allgemeine Schwächung des Körpers hervorrufen können. 3. *Spatz* denkt an einen Funktionswandel der schon während des akuten Stadiums geschädigten S.n. bzw. der ihr untergeordneten Zentren ohne späteres Hinzutreten eines besonderen degenerativen Prozesses, aber unterstützt durch die Fortdauer einer chronischen Encephalitis. 4. Nach den Anschauungen *Pettes* sollen die durch den akut-entzündlichen Prozeß schwer geschädigten Zellen der S.n. nur noch für kurze Zeit funktionstüchtig bleiben, um dann einem degenerativen Untergang zu verfallen. Bei diesen Annahmen lassen sich die sehr langen Intervallzeiten, auf die gerade in letzter Zeit wieder hingewiesen wird (*Beringer*), schwer erklären. 5. Manche Autoren bringen den schleichenden parkinsonistischen Prozeß, ähnlich wie es für die P.a. angenommen wurde, mit einer Autointoxikation in Verbindung. Der Ausgang derselben wird vor allem in einer Störung der Leberfunktion gesucht.

Es ergibt sich also für beide Krankheitsgruppen, daß aus dem histologischen Bild keinerlei sichere Schlüsse auf Ätiologie und Pathogenese gezogen werden können. Lokalisation und Art der Parenchymschädigung stimmen bei P.a. und p.P. überein. Wenn sich die Existenz einer erbbedingten Kerngruppe der P.a. bestätigen sollte, so wäre damit auch noch nicht viel gewonnen, denn es genügt das Beispiel der Tuberkulose zu erwähnen, um die erbbedingte Anfälligkeit gegenüber bestimmten Infektionen darzutun. Die nichterblichen P.a.-Fälle schließen sich zwanglos an die Gruppe des p.P. an, bei der ein akutes Stadium nicht nachweisbar ist, komplizierende Symptome fehlen, die aber auf Grund ihres Beginns vor dem durchschnittlichen Manifestierungsalter der P.a. schon immer zum p.P. gerechnet werden (also Zurechnung zu unserer Gruppe III der atypischen Fälle). Von dieser Gruppe kann man die Brücke weiter schlagen zu den Fällen ohne akutes Stadium, mit komplizierenden Symptomen und schließlich zu den Fällen von Parkinsonismus, die ein

einwandfreies akutes Stadium durchgemacht haben. Warum in den Fällen von nichterblich bedingter P.a., vorausgesetzt, daß es eine erbliche gibt, die Manifestierung erst im Involutionsalter stattfindet und warum ein akutes Stadium fehlt, kann zur Zeit nur hypothetisch erklärt werden. Es wäre denkbar, daß diese Menschen schon seit langem, vielleicht schon seit Jahrzehnten Virusträger sind und das erst mit dem Erlahmen der Körperabwehrkräfte im beginnenden Alter durch Einwirkung exogener oder endogener Noxen, die Vorbedingungen zur Wirkung des Encephalitis epidemica-Virus oder seiner Toxine gegeben werden. Wenn es so wäre, dann müßten alle nicht erblich bedingten Fälle von P.a., vielleicht aber die P.a. überhaupt, als Sondergruppe zum p.P. gerechnet werden, so wie es *Souques* und *Netter* gefordert hatten.

Die Tatsache, daß die Veränderungen an das melaninhaltige System des Hirnstammes gebunden sind, gesetzmäßig an die Nervenzellen der schwarzen Zone, unregelmäßig an die pigmentierten Zellen des L.c., ist ebenfalls ein schwieriges Problem. Man muß, da die akute entzündliche Reaktion der *Economoschen* Krankheit keineswegs nur auf das System der schwarzen Zellen beschränkt ist, sich aber in typischen Fällen nur hier Parenchymausfälle einstellen, eine Besonderheit dieser Zentren annehmen. Eine allgemeine Erklärungsmöglichkeit besteht in der Annahme einer spezifischen Anfälligkeit, einer „Pathoklise“ (*C. und O. Vogt*), melanotischer Zellen gegenüber dem Encephalitis epidemica-Virus, ähnlich wie sich die Vorderhornzellen gegenüber dem Virus der *Heine-Medinschen* Krankheit als besonders anfällig erweisen. Oder es liegt eine primäre Minderwertigkeit der betreffenden Kerne des Systems bei denjenigen Menschen vor, die nach einer vielleicht ganz unbedeutenden Encephalitis, später an Parkinsonismus oder an P.a. erkranken. Wieweit hierbei ein gemeinsamer konstitutioneller Faktor, der natürlich erbbedingt ist, vorliegt, wäre noch zu untersuchen. Ein Weg zur Erfassung dieser Dinge ist gegeben in der genauen Familienforschung und in der vergleichend anatomischen Untersuchung der betroffenen Zentren bei gesunden und kranken Familienangehörigen. Aber auch der Virusnachweis würde neue Erkenntnismöglichkeiten bringen. Wir sehen also, daß uns zum klaren Verständnis dieser beiden Krankheitsgruppen aus dem großen Gebiet des extrapyramidal-motorischen Systems noch vieles fehlt; wir glauben aber auf Grund unserer Untersuchungen auch ätiologische Beziehungen zwischen P.a. und P.p. vermuten zu dürfen, da im klinischen Bild und im anatomischen Prozeß so weitgehende Übereinstimmungen vorliegen.

F. Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Das klinische Erscheinungsbild der Paralysis agitans (P.a.) und das des postencephalitischen Parkinsonismus (p.P.) stimmen grundsätzlich überein. Die im Schrifttum angeführten Unterscheidungsmerkmale sind

nur quantitativer Art, oder sie treffen nur für einen Teil der Fälle zu. Es gibt kein einziges pathognomonisches Zeichen.

2. Klinisch lassen sich 3 Gruppen aufstellen: Gruppe I = typische Paralysis agitans (*Parkinsonsche Krankheit*), Gruppe II = typischer postencephalitischer Parkinsonismus und Gruppe III = atypische Fälle. Es bestehen fließende Übergänge im klinischen Erscheinungsbild vom typischen postencephalitischen Parkinsonismus über die atypischen Fälle zur typischen Paralysis agitans.

3. An 22 Gehirnen älterer Nichtparkinsonisten (51—84 Jahre) vorgenommene anatomische Kontrolluntersuchungen ergaben in Bestätigung der Befunde von *Gellerstedt* und *Oseki* das häufige Vorkommen von Altersveränderungen im Globus pallidus (besonders schwer im lateralen Glied). Dadurch wird bewiesen, daß die heute noch meistens als spezifisch für P.a. geltenden Veränderungen im Striatum und Pallidum (*Hunt, A. Jakob u. a.*) — im Gegensatz zu den Veränderungen in der Substantia nigra — lediglich altersbedingt sind.

4. Bei der anatomischen Untersuchung von 32 P.a.-Fällen (Gruppe I) wurde ohne Ausnahme eine sichere Schädigung der schwarzen Zone der Substantia nigra (S.n.) festgestellt, die bei den Kontrolluntersuchungen bei älteren Nichtparkinsonisten fehlte. Die rote Zone der S.n. ist am Krankheitsprozeß nicht beteiligt. Der Locus coeruleus fand sich bei 15 Fällen von P.a. jedesmal erkrankt, und zwar in wechselnder Stärke, während der dorsale Vaguskern und die vegetativen Zentren des Zwischenhirns keine Veränderungen aufwiesen, die über die entsprechenden Altersveränderungen hinausgehen würden.

5. Der Befund in der schwarzen Zone der S.n. bei der P.a. besteht in wohlcharakterisierten Nervenzellveränderungen, Einschußkörperchen, Ganglienzellausfall, Abbauvorgängen und Gliareaktionen; der Befund im Locus coeruleus ist grundsätzlich gleicher Art. Der Nervenzellausfall betrifft die einzelnen Zellinseln der schwarzen Zone der S.n. in verschiedenem Ausmaß; die schwerste Schädigung findet sich in caudalen Teilen der S.n., in Zellinseln, die zwischen den besser erhaltenen medialen und lateralen liegen, sowie in oralen Teilen in den am meisten medial gelegenen Abschnitten der schwarzen Zone.

6. Die anatomische Untersuchung von 28 Fällen von p.P. (Gruppe II) bestätigt, daß gesetzmäßig eine schwere Schädigung der S.n. als wesentlicher Befund vorliegt. Meistens sind die Ausfälle hier nicht inselförmig, sondern mehr oder weniger diffus.

7. Der bei der P.a. und beim p.P. vorliegende Befund in der schwarzen Zone der S.n. unterscheidet sich voneinander nur gradweise, und zwar insofern als die Veränderungen bei der P.a. leichter und weniger ausgedehnt zu sein pflegen als beim p.P. Vorkommen oder Fehlen von Lymphocyteninfiltraten kann nicht als grundsätzliches Unterscheidungsmerkmal gewertet werden. Die von *Haßler* zur anatomischen Differentialdiagnose

der P.a. herangezogene Pathoarchitektonik trifft nicht für alle Fälle zu. Alle Unterschiede im histologischen Bild sind nur quantitativ. Die Einschlußkörperchen in den Nervenzellen kommen sowohl bei der P.a. als auch beim p.P. vor, sie fehlen aber bei der gewöhnlichen Altersrückbildung der S.n. Die Verhältnisse im Locus coeruleus sind entsprechend.

8. Infolge der klinischen und der anatomischen Übereinstimmungen liegt es nahe, die motorischen und die vegetativen Symptome bei der P.a. und beim p.P. mit der Schädigung der erwähnten anatomischen Einheiten, der S.n. und des Locus coeruleus, in Zusammenhang zu bringen. Man sollte hier nicht von „Pallidumsyndrom“ sprechen, sondern eher von „Nigrasyndrom“. Ähnlichkeiten im Bau der S.n. mit nachweislich vegetativen Zentren („Markarmut“) lassen vermuten, daß die S.n. auch Beziehungen zu vegetativen Funktionen hat.

9. Die Untersuchung zeigt, daß sich *Paralysis agitans* und *postencephalitischer Parkinsonismus* sowohl klinisch als auch anatomisch nur quantitativ voneinander unterscheiden. Auf Grund dieses Ergebnisses wird die Frage geprüft, ob nicht auch ätiologisch zwischen beiden Formen engere Beziehungen bestehen, als bisher angenommen wurde.

Schrifttum.

- Adlersberg, D. u. R. Friedmann: Wien. klin. Wschr. 1934 II. — Auer and McCough: J. nerv. Dis. 43, 6 (1916). — Bannwarth, A.: Z. Neur. 1938, 10. — Barré, J. A.: Revue neur. 1921, 644. — Beringer, E.: Vortrag, geh. 62. Wanderverslg. südwestdtsh. Neur. Baden-Baden, 22.—23. Mai 1937. — Bielschowsky, M.: J. Psychol. u. Neur. 25 (1920); 27 (1922). — Bloq et Marinesco: C. r. Soc. Biol., 17. u. 25. Mai 1893. — Bogaert, L. v.: Revue neur. 37 II (1930). — Bostroem, A.: Zbl. Neur. 26, 483 (1921). — Z. Neur. 76 (1922). — Arch. f. Psychiatr. 71 (1924). — Bourguignon: Revue neur. 1921, 660. — Dtsch. Z. Nervenheilk. 1933. — Bourguignon-Laignel et Lavastine: Revue neur. 1921, 656. — Braunmühl, A. v.: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 7. 1930. — Z. Neur. 133 (1931); 142 (1932). — Bremer, F. W.: Dtsch. med. Wschr. 1925 II. — Brzezicki: Zbl. Neur. 59, 171 (1931). — Arb. neur. Inst. Wien 30, 27 (1927). — Bychowski, Z.: Z. Neur. 115 (1928). — Donaggio: Revue neur. 37 II, 451. — Dechterew, W.: Ref. Zbl. 83, 180 (1937). — Dresel u. F. H. Lewy: Z. exper. Med. 26, 95 (1922). — Drigalski, W. v.: Klin. Wschr. 1936 II, 1306. — Economo, v.: Die Encephalitis lethargica. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929. — Fenyés: Zit. nach Hallervorden. — Foerster, O.: Allg. Z. Psychiatr. 66 (1909). — Z. Neur. 73 (1921). — Foix, Ch.: Revue neur. 28, 593 (1921). — Foix et Nicolesco: Les noyaux gris centraux et la région mesencéphalo-sousoptique. Paris 1925. — Freeman, W.: Ann. clin. Med. 4, 2 (1925). — Freund, C. S. u. R. Rotter: Z. Neur. 115 (1928). — Froment, J.: Zbl. Neur. 48, 192 (1928). — Froment u. Gardere: Soc. Neur. 1926. — C. r. Soc. Biol. Paris 94 (1926). — Fünfgeld, E.: Z. Neur. 81 (1923). — Gamper, E.: Handbuch der Neurologie, Bd. 16. 1936. — Gellerstedt, N.: Uppsala Läkför. Förh., N. F. 38 (1933). — Godlowski, W.: Arb. neur. Inst. Wien 33 (1931). — Goldstein, K.: Z. Neur. 76, 192 (1921). — Hallervorden, J.: Klin. Wschr. 1933 I, 692. — Dtsch. Z. Nervenheilk. 136 (1935). — Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. XI, S. 7. 1930. — Hart: J. nerv. Dis. 1904. — Haßler, R.: J. Psychol. u. Neur. 48 (1937); 48 (1939). — Heubeck, R.: Diss. Erlangen 1935. — Heyde: Arch. f. Psychiatr. 97

(1932). — *Hunt, R.*: Arch. int. Med. **22** (1918). — Brain **5** (1927). — Arch. Neur. **30** (1933). — *Hurst u. Weston*: Zbl. Neur. **46**, 198 (1927). — *Jakob, A.*: Die extrapyramidalen Erkrankungen. Berlin 1923. — *Jelgersma*: Neur. Zbl. **1908**, 995. — *Juba u. Szatmari*: Arch. f. Psychiatr. **107** (1938). — *Katschew u. Axenow*: Mschr. Psychiatr. **91** (1935). — *Kehrer, H.*: Arch. f. Psychiatr. **91** (1930). — *Keschner and Sloane*: Arch. of Neur. **25** (1931). — *Kleist, K.*: Dtsch. med. Wschr. **1924 I**. — *Korbsch*: Arch. f. Psychiatr. **70** (1924). — *Kral, A.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **1938**. — *Küppers*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **146** (1938). — *Lepine*: Revue neur. **1921**, 690. — *Lewy, F. H.*: Z. Neur. **1921**, 73. — Die Lehre vom Tonus und der Bewegung. Berlin 1923. — *Lhermitte, J.*: Revue neur. **29** (1922). — *Lhermitte et L. Cornil*: Revue neur. **28**, 587 (1921). — *Lotmar, F.*: Die Stammganglien und die extrapyramidal-motorischen Syndrome. Berlin 1926. — Handbuch der Neurologie, Bd. 5. 1936. — *Lucksch, F.*: Beitr. path. Anat. **71** (1922). — *Lucksch, F. u. H. Spatz*: Münch. med. Wschr. **1923 II**, 1245. — *Marie, P. u. Barré*: Zit. nach Barré. — *Matzdorf-Wagner-Strahlhausen*: Z. Neur. **81** (1923). — *McAlpine*: Brain **46** (1923). — Proc. roy. Soc. Med. **19**, 12 (1926). — *Maillard*: Thèse de Paris **1907**. — *Mendel, K.*: Die Paralysis agitans. Berlin 1911. — *Mendicini*: Revue neur. **1921**. — *Messing, Z.*: Neur. polska **10** (1928). — *Müller*: Arch. f. Psychiatr. **109** (1939). — *Nagel*: Arch. f. Psychiatr. **108** (1938). — *Nagy, M.*: Mschr. Psychiatr. **91** (1935). — *Netter*: Revue neur. **1921**, 573. — *Oseki, M.*: Arb. neur. Inst. Wien **26** (1924). — *Pache, H.*: Arch. f. Psychiatr. **104** (1935). — *Pappenheim, M.*: Z. Neur. **100** (1926). — *Parkinson, J.*: Essay on the shaking palsy, 1817; Nachdruck, Arch. of Neur., Juni **1922**. — *Pette*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **87**, 60 (1925). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **1923**. — *Pushkin, B.*: Arb. neur. Inst. Wien **34** (1932). — *Redlich, E.*: Mschr. Psychiatr. **75/76** (1930). — *Runge*: Erg. inn. Med. **26** (1924). — *Scheibe, H.*: Arch. f. Psychiatr. **108** (1938). — *Sicard*: Revue neur. **1921**. — *Souques*: Revue neur. **1921**, 534, 689. — Questions neur. d'actualité. Paris 1921. — *Spatz, H.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **77** (1923). — *Bethes* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10. 1927. — Zbl. Neur. **56**, 435 (1930). — Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 2. 1930. — Arch. f. Psychiatr. **108** (1938). — Gegenwartsprobleme der psychiatrisch-neurologischen Forschung, S. 230. 1939. — *Spielmeyer, W.*: Allgemeine Histopathologie des Zentralnervensystems, 1922. — *Stahl, R.*: Z. Neur. **78** (1922). — *Stern, F.*: Die epidemische Encephalitis. Berlin 1928. — Handbuch der Neurologie, Bd. 13. 1936. — *Stertz*: Der extrapyramidale Symptomenkomplex und seine Bedeutung in der Neurologie. Berlin 1921. — Klin. Wschr. **1923 I**, 1063. — *Trétiakoff, C.*: Thèse de Paris **1919**. — *Trétiakoff, C. et P. Marie*: Ann. de Med. **1920**. — *Trömmner, E.*: Zbl. Neur. **43**, 791 (1926). — *Vetter, F.*: Revue neur. **1921**, 646. — *Vicioli, F.*: Ref. Zbl. **83**, 180 (1937). — *Vogt, C. u. O.*: Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. B **1919**. — J. Psychol. u. Neur. **25**, Erg.-H. **3** (1920); **47** (1937). — *Wenderowit, E.*: Arch. f. Psychiatr. **70** (1924). — *Willige*: Z. Neur. **4** (1911). — *Winkler, C.*: Anatomie du système nerveux, Tome I. 1929. — *Witzleben, H. D. v.*: Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1174. — Klin. Wschr. **1938 I**, 1011. — *Zweig*: Zit. nach *Gamper*.