

(Aus der Histopathologischen Abteilung [Prof. Dr. *Hallervorden*] des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung, Berlin-Buch [Dir.: Prof. Dr. *H. Spatz*].)

## Wilson-Pseudosklerose ohne Lebercirrhose.

Von

**Werner-J. Eicke.**

Mit 24 Textabbildungen (= 25 Einzelbildern).

(Eingegangen am 22. Juli 1941.)

Die engen Beziehungen zwischen Leber- und Gehirnveränderungen bei der *Wilson*schen Erkrankung haben die verschiedensten Erklärungen gefunden. Einmal soll die Lebercirrhose die Ursache des Gehirnleidens sein oder die Leberschädigung die Folge einer Schädigung eines Stoffwechselzentrums im Gehirn oder aber beide Erkrankungen sollen gleichgeschaltet sein auf Grund einer Konstitutionsanlage oder Stoffwechselstörung. Die Vorstellung von einer primären Störung eines für die Leberfunktion verantwortlichen Gehirnteiles ist eine mehr theoretische Annahme, die fast einmütig abgelehnt wird. Weitaus begründeter sind die erste und dritte Ansicht. Für die Annahme, daß die Erkrankung der Leber die des Gehirns nach sich ziehe, sprechen zahlreiche Fälle und nicht zum wenigsten die Tatsache, daß es in Familien mit *Wilson*scher Krankheit oft reine Lebercirrhosen gibt (*Abdominal-Wilson-Kehrsers*, forme portale von *van Bogaert* und *Willocx*) und schließlich die Beobachtung von ähnlichen Hirnveränderungen auch bei andersartigen Lebercirrhosen. In der letzten zusammenfassenden Bearbeitung des Krankheitsbildes im Handbuch der Neurologie heißt es daher, daß alle anderen Theorien widerlegt seien „und daß es wohl *Wilson*-Cirrhosen ohne oder noch ohne Gehirnveränderungen gäbe, aber keine entsprechenden Hirnerkrankungen ohne die Cirrhose“. Aber auch die Gleichschaltung der Erkrankung von Leber und Gehirn hat vieles für sich. Abgesehen davon, daß bereits von *Wimmer*, *Brzezicki* und *Nayrac* *Wilson*-Pseudosklerosen ohne Lebererkrankung beschrieben sind, verfügen wir über ein Geschwisterpaar mit anatomisch eindeutig gesicherter *Wilson*-Pseudosklerose, bei der die Gehirnerkrankung sich über Jahrzehnte hingezogen hat, bis sie beide einer akuten abdominalen Erkrankung mit begleitenden Lebersymptomen erlagen. Es bestand aber keine Cirrhose und auch nicht das Anfangsstadium einer solchen. Die in den verschiedenen Fällen unterschiedliche Erkrankung von Leber und Gehirn läßt sich durch eine verschiedenstarke Widerstandskraft von Gehirn und Leber gegenüber einem schädigenden Stoff deuten und erklärt so in einem Fall das Überwiegen der Lebererkrankung und im anderen das der Gehirnerkrankung, wobei als Extrem das eine oder andere Organ von Veränderungen frei sein kann.

Die Krankengeschichte der beiden Geschwister Frieda und Gustav B. ist folgende:

Die jüngere Schwester Frieda B., die zuerst zur Beobachtung kam, wurde 25 Jahre alt (9. 9. 03 geboren und 10. 2. 28 gestorben), Fall 1.

Der ältere Bruder Gustav B. erreichte ein Alter von 45 Jahren (16. 7. 93 geboren und 12. 1. 38 gestorben), Fall 2<sup>1</sup>.

Familienanamnestisch ist nur bekannt, daß ein Bruder der Mutter im Alter von 20 Jahren in einer Irrenanstalt starb. Er war nach Angaben der Mutter stumm und auch sonst stark zurückgeblieben. Näheres ist über ihn und die weitere Ascendens zur Zeit nicht zu erfahren. Die Patienten haben noch 4 Geschwister. Von diesen starben zwei klein an Krämpfen, die beiden übrigen sollen gesund sein.

Zunächst die Krankengeschichte der früher verstorbenen Schwester Frieda B. (Fall 1). Über die Geburt der Patientin ist nichts Besonderes bekannt. Bis zum Alter von 3 Jahren soll sie nach Angaben der Mutter normal gewesen sein. Sie hat zur rechten Zeit Laufen und Sprechen gelernt. In diesem Alter sind Krämpfe mit Erbrechen aufgetreten (die Mutter führte sie auf einen Schreck bei einem Sturz in einen Graben zurück). Die Krämpfe traten verschieden oft auf, sie wechselten in ihrer Häufigkeit zwischen zwei Anfällen an einem Tage und einem in 8 Tagen. Die Schule hat die Patientin besucht, dort aber nichts gelernt, sie konnte nur kleinere Besorgungen ausführen. Diese Fähigkeit verlor sie jedoch wieder und mußte im Alter von 17 Jahren (1920) in eine Irrenanstalt überführt werden. Das Leiden war also offenbar progredient, ohne daß darüber in der Anamnese etwas vermerkt wäre. Aus dem Befund ist zu erwähnen: die Patientin kann sehen, hören, riechen und gehen. Sie kann ihrem Alter gemäß sprechen. Der Mund ist häufig geöffnet, es besteht dann Speichelfluß. In ihrem Verhalten ist die Patientin manchmal unruhig, aber nicht zerstörungssüchtig. Wenn sie gereizt wird, ist sie unartig. Gegenüber ihrer Umgebung ist sie gleichgültig, aber freundlich und zutraulich; sie ist sauber. Sie kann nicht lesen und nicht schreiben und besitzt keinerlei sonstige Fertigkeiten. Das Mädchen macht einen kindlichen Eindruck, es ist verblödet. Es kennt seinen Geburtstag nicht, kann die Wochentage nicht aufzählen und überhaupt nicht zählen. Hin und wieder hat es klonische Krämpfe. Die körperliche Untersuchung ergibt keinerlei pathologischen Befund, es bestehen insbesondere keinerlei neurologische Ausfälle. Die Reflexe sind normal. Die Sprache erscheint etwas undeutlich. Während ihres Anstaltaufenthaltes ist die Patientin im Laufe des ersten Jahres anfangs recht unruhig, läuft im Saale umher, steht an den Türen herum, führt stereotype Redensarten, drängt heraus und beißt und kratzt, sobald sie ins Bett gebracht werden soll. Es besteht ein ausgesprochener Schwachsinn. In den folgenden Jahren wird sie zunehmend ruhiger, es sind immer wieder in verschiedenen Abschnitten Krampfanfälle vermerkt. Die Einträge in die Krankengeschichte werden selten. 1924 steht vermerkt, die Patientin ist stumpf und ruhig. Erst seit dem Jahre 1925 sind zeitweilig laute und störende Perioden vermerkt. Sie ist jetzt unsauber. 1927 heißt es: Immer wieder sehr erregt, leicht gewalttätig, dauernd sehr unsauber und vollständig schwachsinnig. Sie hat im Monat zwischen 3 und 12 Anfälle. Ihr Zustand verschlechtert sich anhaltend. Anfang Februar 1928 verweigert sie die Nahrungsaufnahme, erbricht und sieht körperlich sehr elend aus. Trotz Magenspülungen und Fütterung hält das Erbrechen an. Unter diesen abdominalen Symptomen stirbt die Kranke am 10. 2. 28.

Die Krankengeschichte des *Bruders* bietet neben Ähnlichem wesentliche Unterschiede. Bei ihm fällt bereits im zweiten Lebensjahr auf, daß er sich um gar nichts kümmert. Er lernt erst sehr spät sprechen und wird immer als schwachsinnig bezeichnet. Die Schule hat er besucht, ist jedoch niemals über die unterste Klasse hinausgekommen. Während der Schulzeit gehorchte er einigermaßen, nach der

<sup>1</sup> Für die Überlassung der Krankengeschichte und des Materials sind wir Herrn Direktor Dr. Schmidt der Landesanstalt Sorau zu Dank verpflichtet.

Schulzeit wurde er zunehmend ungehorsam, jähzornig und bedrohte seine Mutter. Krämpfe wurden niemals beobachtet (im Gegensatz zur Schwester). Schließlich wurde seine Unterbringung in einer geschlossenen Anstalt im Alter von 17 Jahren (1910) notwendig.

Bei der Aufnahme wird folgender Befund erhoben: Bei den Bewegungen mit den Händen besteht Intentionszittern, beim Sprechen wackelt der Kopf seitlich. (Hiervon ist bei der Schwester niemals etwas vermerkt). Der Patient ist über Zeit, Person und Ort orientiert, er kann hören, riechen und sprechen. Er kann nicht lesen, nicht rechnen und nur seinen Namen schreiben. Er weiß nicht, wann Weihnachten ist und hat keinerlei geographische Kenntnisse. Gegenüber seiner Umgebung ist er gleichgültig, nur wenn ihm etwas verboten ist, wird er erregt und droht zu schlagen. Er ist reinlich, er hat keine Krämpfe. An den Körperorganen besteht keinerlei pathologischer Befund. Nachdem der Patient sich eingewöhnt hat, bleibt der Zustand jahrelang derselbe. (Diese Periode des gleichbleibenden Status hält wesentlich länger an als bei der Schwester.) Er führt leichtere Arbeiten in der Landwirtschaft aus, später hilft er beim Maurer. Seine Leistungen sind immer sehr geringwertig, trotzdem ist er selbst auf sie sehr stolz. Er ist hochgradig schwachsinig. Das Zittern von Kopf und Händen hält unverändert an. Im Jahre 1925 hat er vorübergehend eine Periode von Reizbarkeit und Erregung. Er schimpft viel und will sich erhängen. Bei einer Untersuchung im Jahre 1928 wird folgender Befund erhoben: Der Patient ist mittelgroß, er hält den Kopf leicht vorgeneigt. Sein Gang ist stapfend, spastisch. Es besteht ein grobschlägiger Tremor bei Bewegungen, beim Anziehen und dergleichen. Die Pupillen sind beiderseits gleichrund und reagieren auf Licht und Konvergenz. Ein Cornealring ist nicht vorhanden. Rotatorischer Nystagmus beim Blick nach oben und zur Seite. Die Lidspalten sind gleich. Die Zunge wird gerade herausgestreckt. Es sind keine deutlichen Spasmen und kein Rigor vorhanden. Der Patient spannt aktiv bei der Untersuchung. Beim F.N.V. fährt er mit dem Finger sicher zur Nase und drückt unter starkem Schütteln den Finger an die Nase. Die P.S.R. und die A.S.R. sind sehr lebhaft. Es besteht ein deutlicher Patellar- und Fußklonus. Die Bauchdeckenreflexe sind vorhanden, das *Babinskische* Zeichen ist negativ. Er ist relativ gut orientiert und erzählt von Eltern und Geschwistern. In seiner Sprache ist nichts Auffallendes. Seine Haut ist glatt.

Seit dem Jahre 1929 treten häufiger Erregungszustände auf, in seiner Kleidung wird er liederlicher, im Wesen ist er ziemlich unruhig. (Die Schwester wies solche Erregungszustände nur in den letzten 3 Lebensjahren auf, beim Bruder sind alle Krankheitsperioden wesentlich länger, wie er ja auch das höhere Alter erreicht hat.) 1933 klagt er wenige Tage über Schwindelgefühl, Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit und Erbrechen. In den folgenden Jahren wird er immer leichter erregbar. 1936 schimpft er fast andauernd vor sich hin und ist aus kleinstem Grund hochgradig aufgebracht.

1937 wird er hinfällig, er liegt viel zu Bett, ist unansprechbar und unsauber. 1938 klagt er 2 Tage vor seinem Tode über rechtsseitige Brustschmerzen, er ist deutlich verfallen. Am nächsten Tage tritt ein Ikterus auf. Im Urin findet sich reichlich Eiweiß und Urobilinogen. Der Patient stirbt am 12. 1. 38. Es fanden sich Gallensteine im Gallengang.

Gemeinsam ist bei beiden Geschwistern der Tod unter abdominalen Erscheinungen. Im übrigen aber ist das klinische Bild ein durchaus verschiedenes. Die Schwester macht den Eindruck einer hochgradig schwachsinigen, nur ganz allmählich zurückgehenden Epileptikerin ohne neurologische Ausfälle und besonders ohne extrapyramidalen Befund; es bestand auch keine Versteifung. Der in der Krankengeschichte

erwähnte Speichelfluß ist ein so häufiges Vorkommen bei Schwachsinnigen, daß es nicht im Sinne eines parkinsonartigen Zustandes aufgefaßt werden konnte (es wurde besonders auf extrapyramidal-motorische Erscheinungen geachtet; die Kranke war jahrelang auf der Abteilung von Herrn Prof. *Hallervorden*). Ganz anders der Bruder: bei ihm standen außer dem Schwachsinn spastische Symptome und grobschlägiges Zittern im Vordergrund des Krankheitsbildes, dagegen hatte er nie epileptische Anfälle. Beiden gemeinsam ist nur der von frühester Kindheit an vorhandene hochgradige Schwachsinn mit zeitweiliger Erregbarkeit und der sich über viele Jahre hinziehende langsam progrediente Verlauf des Leidens sowie der Tod unter abdominellen Symptomen. Bei beiden Geschwistern war aber die Leber glatt und von normaler Größe, nur beim Bruder fand sich ein eingeklemmter Gallenstein. Nahezu gleich ist auch der anatomische Befund im Zentralnervensystem.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung<sup>1</sup> wurde bei der Schwester zuerst durchgeführt, welche 10 Jahre vor ihrem Bruder starb.

*Gehirnsektionsbefund der Frieda B. (Fall 1, 28,6).* Das Gehirn hat eine normale Konsistenz, es ist ziemlich klein und wiegt 1120 g. Die weichen Häute sind milchig getrübt und über der Basis und Konvexität etwas verdickt; sie haben über den vorderen Teilen der Konvexität ein sulziges Aussehen. Die Windungen des Stirnhirns klaffen gering. Anomalien in der Windungsbildung bestehen nicht. Auf einem Schnitt durch die Stammganglien auf Höhe der vorderen Commissur ergibt sich ein überraschender Befund: Das ganze Gebiet von der Inselrinde bis in den Globus pallidus hinein hat eine einheitlich graue Farbe, man vermißt die weißen Streifen der Capsula extrema und externa und der Lamina pallidi externa, während die Lamina pallidi interna wieder zu erkennen ist. Im übrigen ist aber die Marksubstanz intakt, doch hat sie ein leicht poröses Aussehen durch Erweiterung der perivaskulären Räume, besonders im Mark der Windungen (Abb. 1); sie ist im ganzen ein wenig verschmälert. Die Ventrikel sind etwas erweitert, doch sind die Stammganglien nicht deutlich atrophisch. Die Veränderungen sind symmetrisch auf beiden Seiten vorhanden. Im Kleinhirn fällt wieder eine Erweiterung der perivaskulären Räume im Gebiet des Nucleus dentatus auf. Sonst bietet sich nichts Besonderes, eben so wenig wie am Mittelhirn, der Brücke und der Medulla oblongata. Die weichen Häute des Rückenmarks sind leicht gerübt, die Zeichnung des Rückenmarkes ist normal.

*Histologischer Befund.* Zur histologischen Untersuchung ist fast die ganze rechte Hemisphäre in Celloidin und je eine Frontalscheibe vom Occipital- und Stirnpol in Paraffin eingebettet worden. Von der linken Hemisphäre sind je eine Frontalscheibe vom Stirn- und Occipitalpol und zwei Frontalscheiben von den Stammganglien nach *Kulschitzky* bearbeitet worden, eine Frontalscheibe vom vorderen Stammganglienende in Paraffin eingebettet und eine Frontalscheibe kurz hinter der Höhe der vorderen Commissur in zahlreiche kleine Stückchen zerlegt und noch

<sup>1</sup> Die im Vordergrund stehende lokalisierte Entmarkung war damals ein überraschender Befund, der zunächst als etwas Besonderes aufgefaßt und, da keine Lebercirrhose bestand, nicht als *Wilson'sche Krankheit* erkannt wurde. Die Arbeit von *v. Braunmühl* über die Rindenmarkkomponente war damals noch nicht erschienen. In diesem Sinne ist der kurze Befund im Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, S. 1080 (*Frieda Balz*, *Gustav Balz*) zu verstehen; die dort aufgeführten, damals unklaren Fälle *Er. St. (Ostertag)* und *Dettmer (Jakob)* sind gleichfalls als Pseudosklerosen anzusehen.

einzelne Stücke aus verschiedenen anderen Stellen der Hemisphäre in Gefrier-technik bearbeitet worden. Vom Kleinhirn sind ebenfalls große Teile in Celloidin-

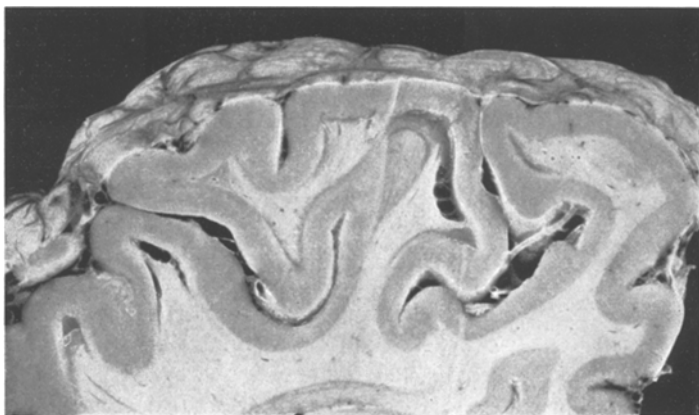


Abb. 1. Fall 38, 2. G. B.). Deutlicher Status spongiosus und Zurücksinken des Marks der Windungskuppen<sup>1</sup>. Vergr. 1,5mal.

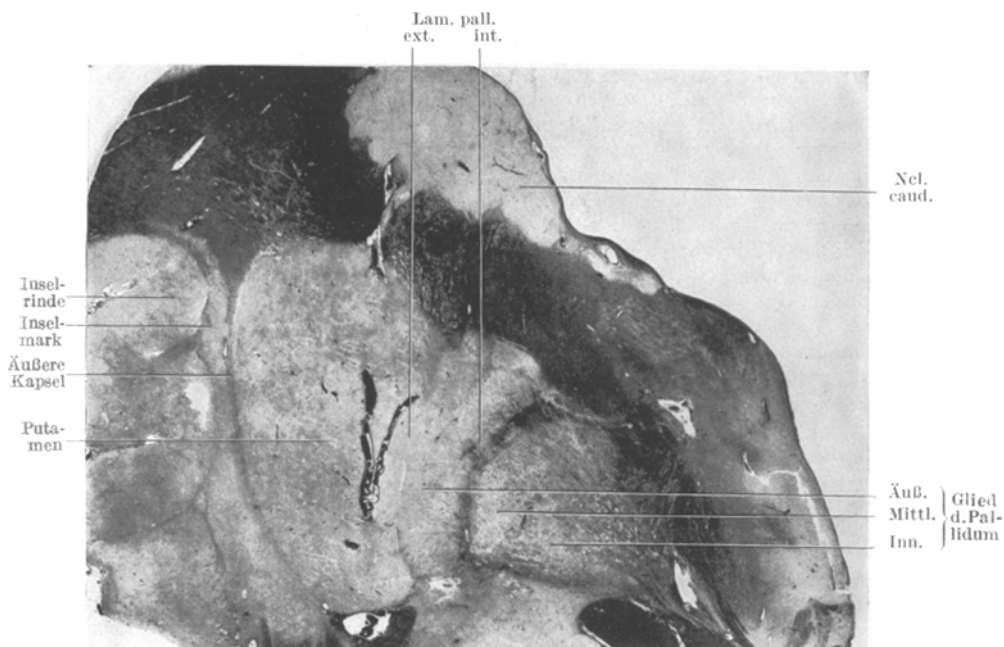


Abb. 2. Fall 28, 6. F. Bo. Hochgradige Entmarkung im Bereich der Stammganglien (Capsula extrema und externa, Markbündel des Putamens, Lamina pallidi externa, äußeres und zum Teil inneres Glied des Pallidum). Färbung: Markscheiden. Vergr. 3mal.

<sup>1</sup> Da die Fälle einander fast völlig identisch sind (siehe später), wurden jeweils die instruktiveren Bilder ausgewählt.

oder in Gefriertechnik sowie nach *Kultschitzky* bearbeitet worden. In gleicher Art sind fast die ganze Brücke, die Medulla oblongata und viele Stücke aus verschiedenen Höhen des Rückenmarks untersucht worden. Die angewendeten Färbungen sind die nach *Nissl*, *Holzer*, *Heidenhain*, *Best*, *Bielschowsky*, *Kultschitzky*, *Perdrau*, *Cajal*, *Alzheimer-Mann*, *Spielmeyer*, mit *Elastica-van Gieson*-Farbe und auf Eisen und Fett.

Bei der makroskopischen Betrachtung der Schnitte im Markscheidenbild fällt eine völlige Entmarkung der das Striatum durchziehenden Markstränge und der äußeren Kapsel, eine beträchtliche des Inselmarkes und eine mäßige der äußeren Teile des Pallidum auf (Abb. 2). Weiter ist das ganze Marklager der Hemisphären

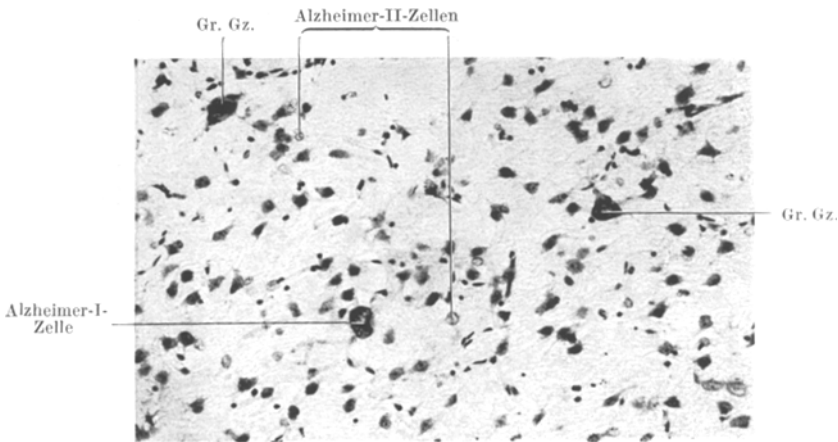


Abb. 3. Fall 28,6. F. Bo. Übersichtsbild aus dem Putamen. In der Mitte *Alzheimer-I*-Gliazelle, überall verstreut *Alzheimer-II*-Gliazellen. Färbung *Nissl*. Vergr. 160mal.

etwas heller wie gewöhnlich angefärbt und die perivaskulären Räume sind im Stirnhirnmarsk, den Temporalpolen und im Kleinhirn, besonders im Hilus des Nucleus dentatus erweitert.

Der histologische Befund ist in den verschiedenen Zentren folgender:

*Striatum*. Die großen Ganglienzellen sind an Zahl etwas vermindert, bei einzelnen sind die *Nissl*-Schollen verklumpt. Sie enthalten in geringen Mengen Lipofuscin. In den hinteren Teilen des Nucleus caudatus fallen einige Neuronophagien auf. Die größere Zahl der großen Ganglienzellen ist unverändert. Die kleinen Ganglienzellen sind ebenfalls an Zahl etwas vermindert; von einzelnen ist der Zelleib unscharf begrenzt, das Plasma schwimmt mit der Umgebung, bei anderen sehen die *Nissl*-Schollen verklumpt aus, sie haben ebenfalls in geringen Mengen Lipofuscin gespeichert. Die Veränderungen an den kleinen Ganglienzellen sind um ein Geringes hochgradiger als an den großen, aber auch von ihnen ist die größere Zahl unverändert.

Beträchtliche Veränderungen bestehen an der Glia. Die Oligodendrogliazellen sind etwas, die Astrocyten in mäßiger Menge vermehrt. Sie haben nur wenig Pigment gespeichert. Es fallen vor allem sehr zahlreiche, vergrößerte, blasse, bläschenförmige Gliakerne auf, deren Zelleib nur in den seltensten Fällen diffus angefärbt sichtbar ist. Sie haben etwa die eineinhalbfache Größe oder mehr eines Astrocytenkernes. Dazwischen liegen riesige bizarre Kerngebilde bis zu der Größe von zwei großen Ganglienzellen, deren Plasma meist gering ist und unscharf in die Umgebung übergeht. Es gibt zahlreiche fließende Übergänge zwischen diesen beiden Formen.

Diese typischen *Alzheimerschen* Gliakerne (I und II) haben ein rundes, ovales oder auch wurstähnliches Aussehen, gelegentlich mit vielfachen Auswüchsen (Abb. 3 und 4). Sie liegen teils einzeln, teils zu mehreren zusammen. Selten hat man den Eindruck des Ineinanderfließens der Kerne. Häufiger scheint ein Zellkörper mehrere Kerne zu haben. Das Striatum ist in mittlerer Dichte ziemlich gleichmäßig mit der *Alzheimer-Glia* übersät, am zahlreichsten liegt sie auf Höhe des vorderen Pallidum-anfanges, wo sich außerdem im unteren medialen Winkel besonders große Anhäufungen von *Alzheimerschen* Gliakernen finden (Abb. 5). Sie liegen meist in der

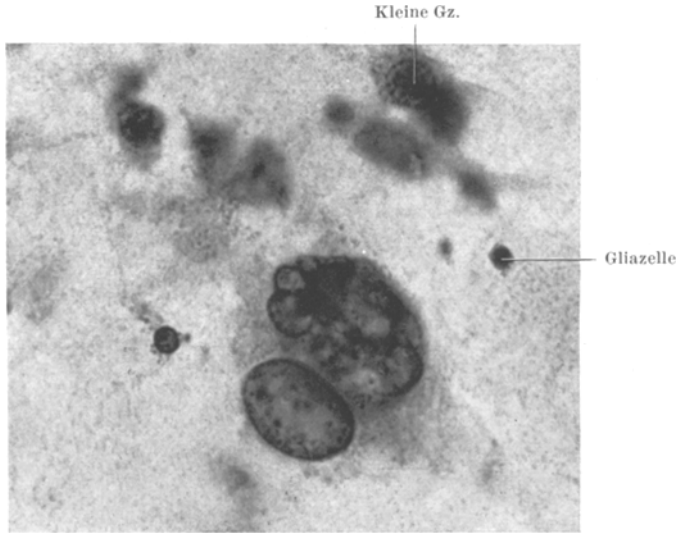


Abb. 4. Fall 28, 6. F. Bo. Stärkere Vergrößerung einer *Alzheimer-I*-Gliazelle mit unscharfem Zellkörper und mehrfach gelappten Zellkernen aus dem Striatum. Färbung *Nissl*. Vergr. 760mal.

Nachbarschaft von Gefäßen und sind im *Nissl*-Schnitt gerade eben noch mit bloßem Auge sichtbar. Zahlreiche Gliaelemente in diesen Anhäufungen sind stärker tingiert. Hier haben die nackten *Alzheimer*-Gliakerne die Größe von  $1\frac{1}{2}$ –5 Astrocytenkernen. In diesen Anhäufungen von *Alzheimerscher* Glia fallen einzelne Gliazellen auf, deren Zelleib mit Pigment vollgestopft ist, während im übrigen Striatum und überhaupt im ganzen Gehirn nur selten in der Umgebung der *Alzheimerschen* Gliakerne sich etwas feinkörniges Pigment findet. Vereinzelte *Alzheimersche* Gliazellen in diesem Gebiet sind verkalkt.

Die Markbündel im Striatum sind ziemlich vollständig entmarkt und aufgelockert. Sie enthalten regelmäßig Fettkörnchenzellen (Abb. 6). Außerdem sind feinkörnige Lipide von den Oligodendrogliazellen und Astrocyten in mäßiger Menge gespeichert. Die perivaskulären Räume, auch die der Capillaren, sind beträchtlich erweitert oder zu mindest aufgelockert. Die Zellen sind dabei in der Umgebung der Gefäße fast völlig oder weitgehend verschwunden, während das Grundgewebe noch gerade zu erkennen ist. Das ganze Striatum bekommt dadurch ein leicht spongiöses Aussehen. Vereinzelt liegen in den Adventitialräumen Lymphocyten und in der Umgebung häufig Gliazellen, deren Plasma mit feinkörnigem, gelblichem, seltener grobkörnigem, grünlichen Pigment beladen ist. Bei Fettfärbungen erkennt man in den Adventitialzellen mäßige Mengen von Fett und in den aufgelockerten perivaskulären Partien einige Fettkörnchenzellen. Das Endothel der kleineren Gefäße

ist mäßig geschwollen. Mediaveränderungen sind bei *Elastica-van Gieson*-Färbung nicht zu erkennen.

*Pallidum*. Die Ganglienzellen des Pallidums sind im ganzen unverändert. Sie haben nur geringe Mengen feintropfiger Lipide gespeichert. Die Oligodendro-

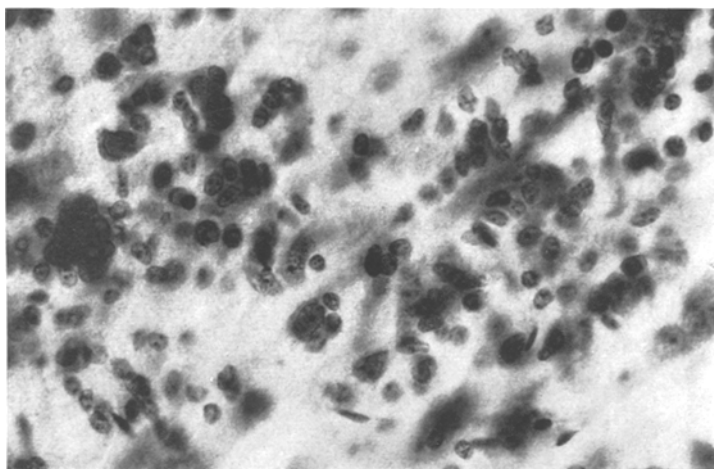


Abb. 5. Fall 28,6. F. Bo. Ansammlung von verschiedenen großen *Alzheimerschen* Gliazellen im unteren Winkel des Putamen. Färbung: *Nissl*. Vergr. 570mal.

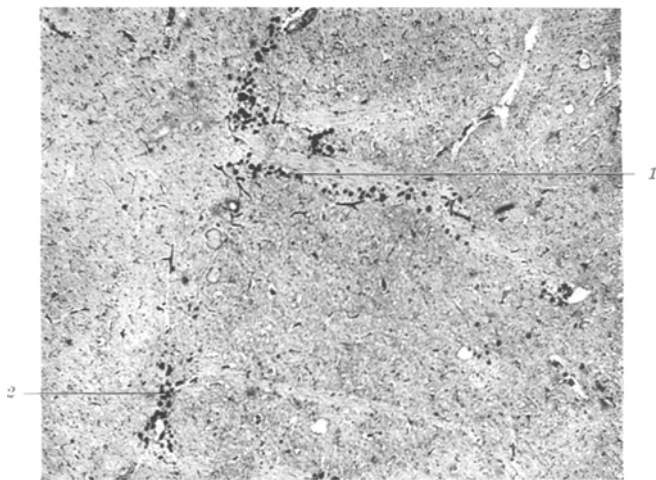


Abb. 6. Fall 28,6. F. Bo. Putamen. Zahlreiche Fettkörnchenzellen an den Markbündeln (1) und den Gefäßen (2). Färbung: *Herzheimer* auf Fett. Vergr. 33mal.

gliazellen und Astrocyten sind mäßig vermehrt. Daneben sieht man zahlreiche typische nackte blaße *Alzheimersche* Gliazellen, die überwiegend dem II. Typus von *Alzheimer* entsprechen, die größeren hyperchromatischen Formen sind ziemlich selten. Hier besteht ein ausgesprochener Status spongiosus mit beträchtlichen runden und ovalen Lücken, die den Umfang von etwa 2—6 Ganglienzellen besitzen und das



Pallidum dicht durchsetzen (Abb. 7). Das äußere Glied ist fast völlig entmarkt, die mehr rückwärtigen und inneren Abschnitte sind nicht ganz so stark betroffen. Die perivascularären Räume sind erweitert. Die Endothelzellen der kleinen Gefäße sind geschwollen. Das Pallidumfett ist in großen Mengen vorhanden; außerdem haben die Gliazellen reichlich Fett gespeichert.

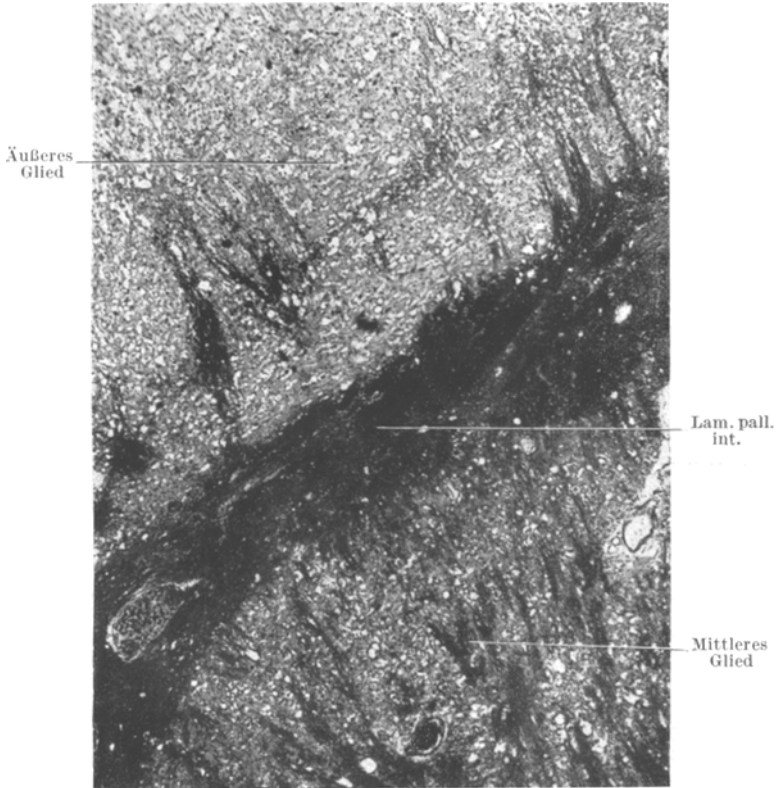


Abb. 7. Fall 38,2. G. Bo. Hochgradiger Status spongiosus im Pallidum.  
Färbung: Markscheiden. Vergr. 38mal.

*Thalamus.* Die Ganglienzellen des Thalamus zeigen keine gröberen pathologischen Veränderungen. Nur im medialen Thalamuskern ist es zu Ausfällen in einem streifenförmigen Bezirk mit einer entsprechenden Gliose in demselben gekommen. Im übrigen Thalamus sind die Oligodendrogliazellen und Astrocyten nur mäßig vermehrt. Von der *Alzheimer*-Glia sind nur kleinere Elemente vom II. Typ in mäßiger Menge vorhanden, ausgesprochen monströse Gebilde werden vermißt. Die Markscheidenfärbungen lassen im lateralen Thalamuskern einen mittelstarken Status spongiosus erkennen; Markfaserausfälle bestehen hier sonst nicht. Die perivascularären Räume sind geringgradig erweitert, aber das Gewebe ist nirgends aufgelockert.

Im *Corpus Luys* besteht nur noch eine mäßige Auflockerung des Gewebes, sonst sind bis auf einige mittelgroße *Alzheimersche* Gliakerne keine wesentlichen Veränderungen zu bemerken. Das *Claustrum* zeigt eine geringe Vermehrung der Gliakerne,

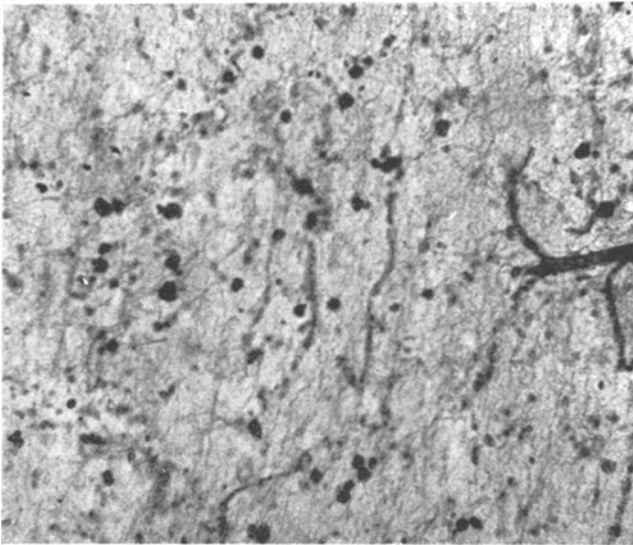


Abb. 8. Fall 38,2. G. Bo. Diffus verteilte Fettkörnchenzellen im aufgelockerten Inselmark  
Färbung: *Herzheimer* auf Fett. Vergr. 115mal.

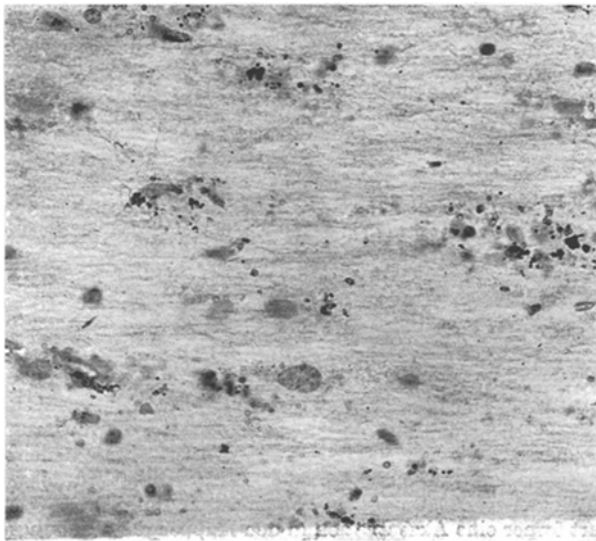


Abb. 9. Fall 28,6. F. Bo. Fettspeicherung in den Gliazellen der äußeren Kapsel.  
Färbung: *Herzheimer* auf Fett. Vergr. 330mal.

die fast durchweg etwas Fett gespeichert haben und zahlreiche große Gliakerne vom II. Typus *Alzheimer*. Im *Nucleus amygdalae* ist es nicht viel anders, nur ist hier weniger Fett in der Glia zu finden; die Ganglienzellen zeigen keine wesentlichen Veränderungen.

In der *Marksubstanz* des ganzen Großhirns finden sich vom Stirnpol bis zum Occipitalpol verschiedenartige Schädigungen. Fast völlig entmarkt ist nur das schon mehrfach erwähnte Gebiet des Marks der Inselrinde mit der Capsula extrema und externa, sämtliche kleinen Markbündel des Striatums, die Lamina pallidi externa mit dem ganzen äußeren Gliede des Pallidums und wenigstens in den oralen Teilen auch noch der äußere Bezirk des inneren Gliedes, wobei aber die Lamina pallidi interna erhalten ist. In allen diesen Gebieten besteht ein noch in Gang befindlicher fixer Abbau mit Fettspeicherung in den Gliazellen und Körnchenzellen an den Gefäßen (Abb. 8 und 9). Vereinzelt finden sich hier Pigmente, die die Eisenreaktion

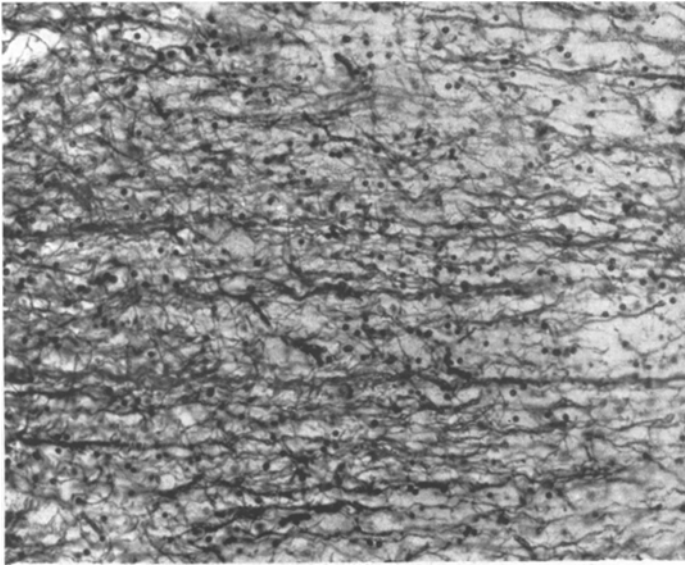


Abb. 10. Fall 38,2. G. Bo. Hemisphärenmark: Die Marscheiden sind deutlich auseinandergedrängt (der Schnitt ist  $25\ \mu$  dick). Färbung: Marscheiden. Vergr. 220mal.

geben. Der Grad der Veränderung schwankt auch innerhalb des Inselmarks beträchtlich. Es wechseln Partien mit ausgesprochenem Status spongiosus (besonders in den mittleren Abschnitten der Insel) mit solchen stärkerer Gliose ab, wobei die Entmarkung aber auch in diesen Partien weit fortgeschritten ist. Außerdem ist die gesamte Marksubstanz im *Kultschitzky*-Präparat etwas aufgehellt. Die Markscheiden sind auseinandergedrängt (Abb. 10) und verquollen. Der Umfang dieses allgemeinen Ausfalls kommt im Gliafaserpräparat sehr deutlich zum Ausdruck, denn überall sind die Gliafasern in erheblichem Maße vermehrt, am meisten natürlich dort, wo die Entmarkung schon mit bloßem Auge sichtbar wurde, wenn es nicht bereits zu stärkeren Auflockerungen gekommen ist (Abb. 11).

Sie erfährt ferner eine Akzentuation in den Kuppen des Windungsmarks sowie im Umkreis der Gefäße (Abb. 12). Dem entsprechend erkennt man auch schon im Zellpräparat eine allgemeine Vermehrung der Gliakerne in der Marksubstanz.

Die Auflockerung ist besonders ausgesprochen in der 2. und 3. Stirnwindung wie überhaupt in den Windungen der Konvexität (Abb. 13a und b) und im Ammons-horn, etwas geringer ist sie im Temporallappen. Die perivaskulären Räume sind erweitert und von feinen Bindegewebsnetzen durchzogen (Abb. 14). Das Gewebe in der unmittelbaren Nachbarschaft der Gefäße ist verodet und um diesen Defekt

hat sich eine beträchtliche Gliafaserwucherung gebildet (Abb. 15). Auch dazwischen liegen Spalten und Hohlräume, so daß in den Kuppen der Windungen ein richtiger Status spongiosus entsteht.

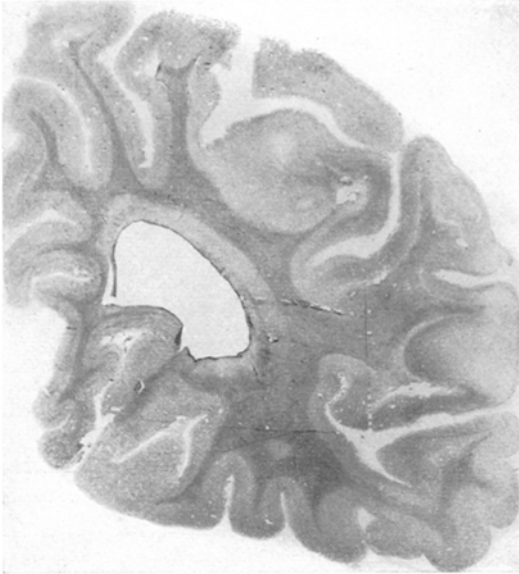


Abb. 11. Fall 38,2. G. Bo. Occipitallappen: Hochgradige diffuse Gliose des gesamten Marks. Färbung: *Holzer*. Vergr. 1,2mal.

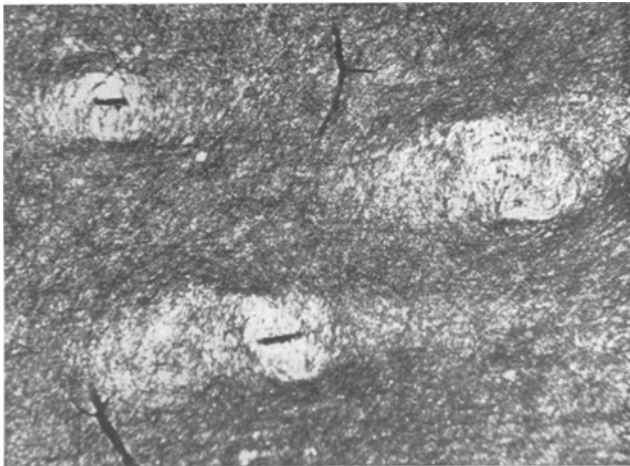


Abb. 12. Fall 38,2. G. Bo. Beträchtliche perivaskuläre Markscheidenausfälle um kleinere Markgefäße im Hemisphärenmark. Färbung Markscheiden. Vergr. 115mal.

Unter den vermehrten Gliazellen gibt es auch eine große Anzahl *Alzheimerscher* Gliakerne von mittlerer Größe. Von diesen findet sich im Mark einer Orbitalwindung unmittelbar unter der Rinde (auf einem Schnitt durch die oralen Anteile

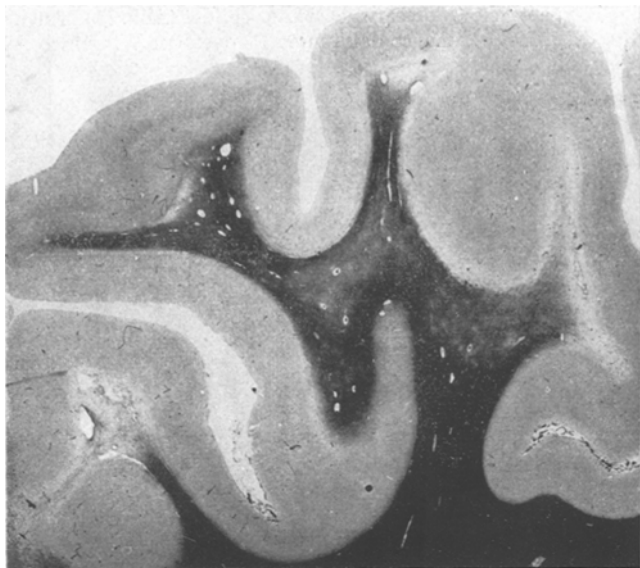


Abb. 13a. Fall 38,2. G. Bo. Färbung: Markscheiden. Vergr. 3mal.



Abb. 13b. Fall 38,2. G. Bo. Färbung *Holzer*. Vergr. 3mal.

Abb. 13a und b. Status spongiosus und Markscheidenausfälle im Mark der Konvexitätswindungen (Abb. 13a) mit entsprechender Gliose (Abb. 13b). des Striatums) eine kompakte herdförmige Ansammlung, die sich auf 20—30 Schnitte von je 20  $\mu$  Stärke erstreckt (Abb. 16). Die Kerne sind zum Teil hier wasserhell,

zum Teil hyperchromatisch. Die Endothelien der Gefäße in diesem Herd zeigen einen ausgesprochen progressiven Charakter.

Aber auch im übrigen Mark sind die perivaskulären Räume erweitert. Im Adventitialraum liegen überall einzelne Zellen, die Lipoid- und grünliches Pigment

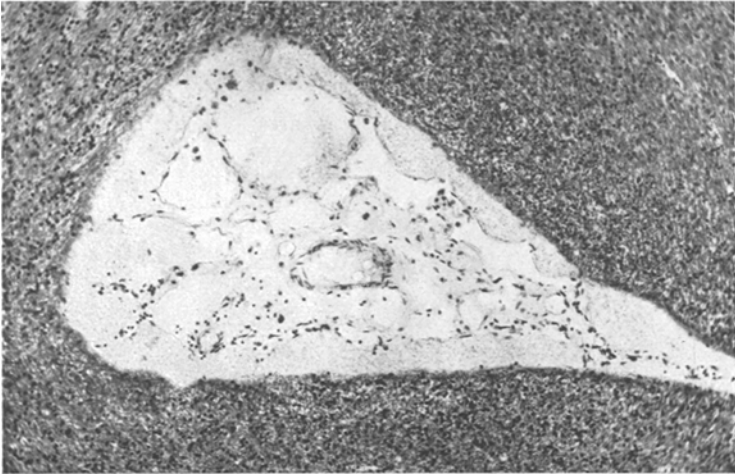


Abb. 14. Fall 28,6. F. Bo. Erweiterung der perivaskulären Räume. Im perivaskulären Raum noch zahlreiche Bindegewebsstränge. Färbung: Markscheiden. Vergr. 115mal.

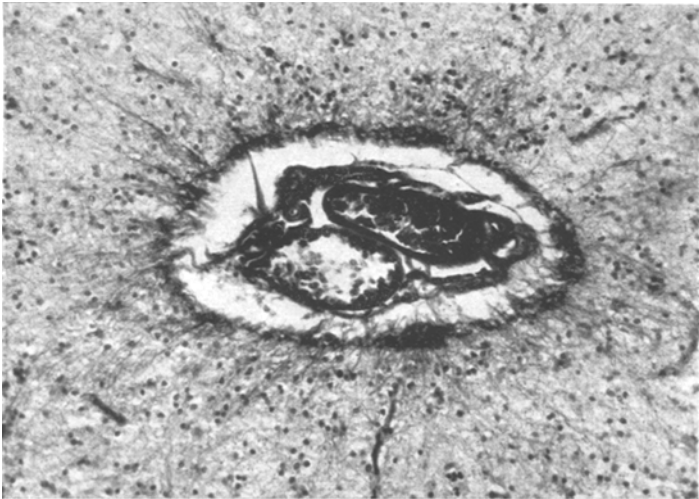


Abb. 15. Fall 38,2. G. Bo. Hochgradige perivaskuläre Gliose und Erweiterung des perivaskulären Raumes um ein Markgefäß. Färbung: Holzer. Vergr. 210mal.

enthalten, ebenso wie die Gliazellen in der unmittelbaren Nachbarschaft. Das Endothel besonders der kleinen Gefäße ist geschwollen, die Wand aufgelockert und gequollen, mitunter sind auch die Media und ihre Kerne nicht mehr deutlich zu erkennen. So veränderte Gefäße sieht man meist in besonders aufgelockerten Partien

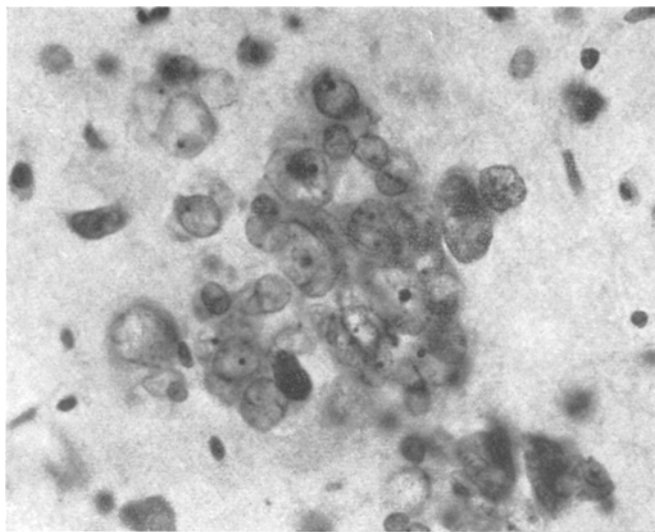


Abb. 16. Fall 28,6. F. Bo. Anhäufung von *Alzheimer*-Glia im Mark der Orbitalwindungen des Stirnhirns. Färbung: *Nissl*. Vergr. 735mal.

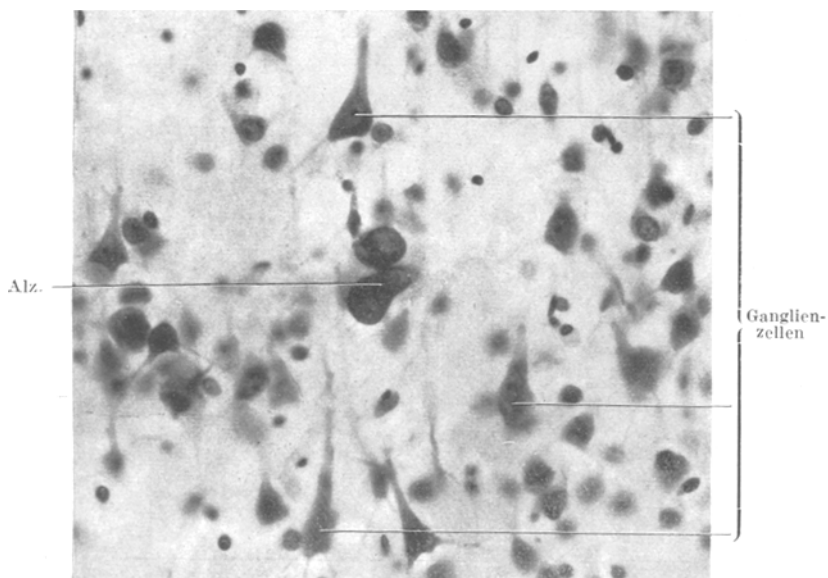


Abb. 17. Fall 38,2. G. Bo. *Alzheimer-I*-Gliazellen (*Alz.*) in der Rinde. Färbung: *Nissl*. Vergr. 400mal.

und nur ganz vereinzelt außerhalb derselben. Das Gleiche gilt von den Venen an der Ventrikelwand. Nirgends ist es zu Gefäßwucherungen oder einer Vermehrung der Gefäße gekommen.

*Rinde.* Die grobe Architektonik der Rinde ist nicht gestört, es bestehen jedoch diffuse, mäßig hochgradige Ganglienzellausfälle in allen Schichten. Auch sind die Schädigungen der Ganglienzellen recht beträchtlich. Das Plasma der Ganglienzellen ist häufig von feinen Vakuolen durchsetzt und unscharf gegen die Umgebung abgesetzt; gelegentlich ist von den Ganglienzellen nur noch ein Schatten zu sehen. Der Rand der Ganglienzellkörper ist auch häufig nicht glatt, sondern zackig. Sie erinnern dann an anämische Zellveränderungen, jedoch fehlt ihnen die Hyperchromasie.

Die ganze Rinde ist in allen Schichten von zahllosen nackten *Alzheimerschen* Gliakernen verschiedener Größe durchsetzt (Typus I und II), (Abb. 17). Sie

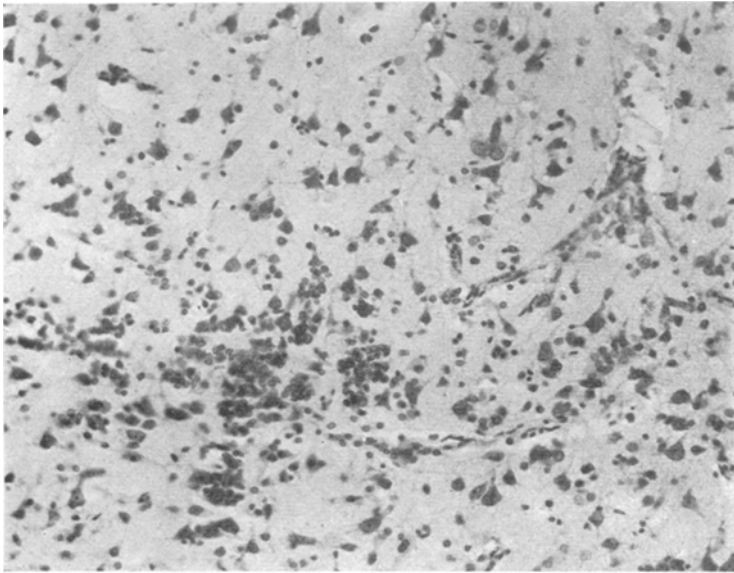


Abb. 18. Fall 28,6. F. Bo. Hochgradige Anhäufung von *Alzheimer-Glia* in der Inselrinde. Färbung: *Nissl*. Vergr. 170mal.

liegen einzeln oder zu mehreren nebeneinander, oft auch auf einem Haufen wie Froschlaich. Ihre Form ist rundlich, oval, wurstförmig, gelegentlich mit zahlreichen plumpen Auswüchsen und hat oft ein ganz bizarres Aussehen. Mitunter liegen sie so dicht, daß die Architektonik der Rinde durch sie fast überdeckt wird (Abb. 18). Die Menge der *Alzheimer-Glia* wechselt in den verschiedenen Rindenabschnitten. So ist sie z. B. in der Inselrinde und der der Occipitalpole reichlicher vorhanden als in den Zentralwindungen. Es besteht kein Verhältnis zwischen der Zahl der *Alzheimerschen* Gliazellen in der Rinde und den Veränderungen im darunterliegenden Mark. Die *Alzheimer-Gliakerne* sind mit ganz wenigen Ausnahmen blaß. Hyperchromatische Elemente sind seltener. An einigen Stellen umklammern nackte *Alzheimer-Gliakerne* die Ganglienzellen, ohne daß diese selbst erkrankt wären. Ganz vereinzelt scheinen *Alzheimer-Gliakerne* verkalkt zu sein; es sind Übergänge von üblich gefärbten, ziemlich dunklen *Alzheimer-Gliakernen* über dunkel und undurchsichtig tingierte Gebilde zu fast strukturlosen Kernen zu beobachten. Diese färben sich nach *Heidenhain* tief schwarz und nach *Nissl* dunkelblau.

In der Rinde besteht fast überall ein Status spongiosus in den tiefen Schichten und bevorzugt in den Windungstälern (Abb. 19). Die perivaskulären Räume in der



Rinde sind nur zum Teil erweitert. Abgesehen von einer Schwellung der Endothelien zeigen die Rindengefäße keine Veränderungen, insbesondere gibt es keine Gefäßvermehrung. Über den geschädigten Markabschnitten sind die Radiärfasern in der Rinde ausgefallen. Die Ganglienzellen haben vielfach einen vermehrten Lipoidgehalt, der in den einzelnen Rindenpartien stark und unvermittelt schwankt. Entsprechend verhält sich die Fettspeicherung in den Gliazellen und an den Gefäßen.

Glykogen konnte in den *Alzheimer*-Zellen nicht nachgewiesen werden.

Im *Kleinhirn* ist hauptsächlich der Nucleus dentatus betroffen. Seine Zellen sind zwar an Zahl nur unwesentlich vermindert, aber es besteht in dem Zellband

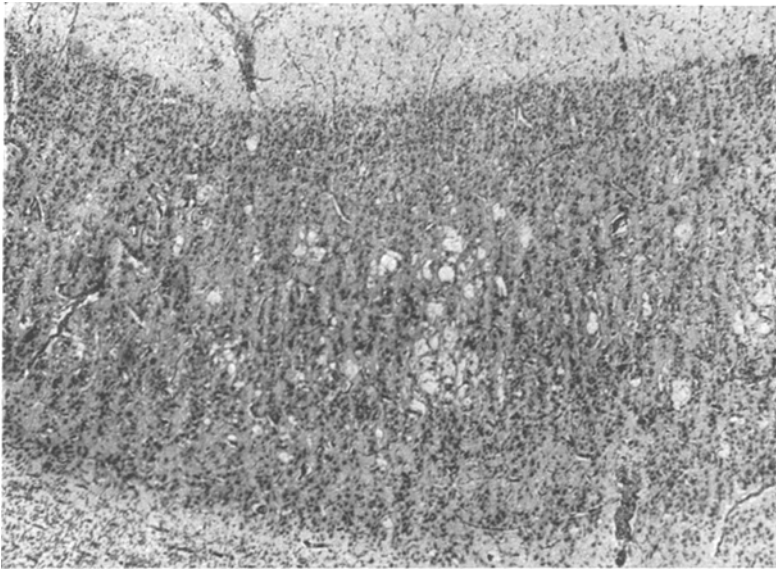


Abb. 19. Fall 38,2. G. Bo. Konvexitätsrinde. Status spongiosus in den mittleren und unteren Rindenschichten. Färbung: *Nissl*. Vergr. 38mal.

ein Status spongiosus, welcher etwa dem im Pallidum entspricht (Abb. 20). Im Vließ ist nur ein schwacher Streifen aufgelockert, während der Hilus vollständig porös aussieht; jedoch scheint es zu keiner merklichen Entmarkung gekommen zu sein. Die Gliazellen sind im ganzen etwas vermehrt, darunter finden sich auch einige *Alzheimersche* Gliakerne. Die Ganglienzellen sind in dem wie aufgequollenen und auseinandergedrängten Grundgewebe etwas vermindert. Die perivaskulären Räume sind im Nucleus dentatus erweitert, die Endothelien, besonders die der Capillaren, zum Teil beträchtlich gequollen. Im Kleinhirnmarm besteht nur eine allgemeine geringe Gliavermehrung. Eine Markschädigung wie im Großhirn besteht hier nicht. Die *Purkinje*-Zellenschicht weist einige Ausfälle mit entsprechender Ersatzwucherung der *Bergmannschen* Glia auf. In der Molekularschicht liegen recht reichlich Gliazellen, welche den *Alzheimerschen* Gliazellen an Größe oft nahekommen.

*Rückenmark.* Einige Ganglienzellen der Vorderhörner sind hyperchromatisch und etwas geschrumpft, sie haben in mäßigem Grade Lipide gespeichert. In der Adventitia der Gefäße ist desgleichen etwas Fett gespeichert. Die Stranggebiete und Wurzeln sind intakt.

*Ependym.* Die subependymäre Glia ist in den Seitenventrikeln und dem 3. Ventrikel vermehrt. In den Adventitialzellen der subependymären Gefäße ist reichlich Fett gespeichert. An den Seitenventrikeln, der Balkenunterfläche, am Unterhorn und am Boden des 4. Ventrikels gibt es einige flache Ependymgranulationen. Die *Meningen* sind besonders über der Konvexität beträchtlich verdickt. Die verdickten Partien bestehen aus lockerem, wie verquollen aussehendem, bei Elastica-



Abb. 20. Fall 38,2. G. Bo. Kleinhirn. Nucleus dentatus mit Status spongiosus. Färbung: Markscheiden. Vergr. 28mal.

van Gieson-Färbung schwach rotangefärbtem Bindegewebe. In den Adventitialräumen liegen nur in geringer Menge Lymphocyteninfiltrate. Das Lumen einiger Gefäße an der Konvexität der Occipitalpole ist ganz oder zum Teil durch frische Thromben verschlossen.

### Zusammenfassung des anatomischen Befundes.

Der hervorstechendste Befund ist eine zusammenhängende Entmarkung im Gebiet der Stammganglien beider Seiten; sie umfaßt das Mark der Inselrinde mit Capsula extrema und externa, sämtliche kleinen Markbündel des Putamens, die Lamina pallidi externa mit dem äußeren Glied und den anliegenden Bezirken des inneren Gliedes bei Erhaltung

der Lamina pallidi interna. In allen diesen Gebieten besteht noch ein fixer Abbau, Fett in der Glia und an den Gefäßen. Das übrige gesamte Hemisphärenmark ist aufgehellte und von einer beträchtlichen Faser-gliose von wechselnder Stärke durchsetzt. Die adventitiellen Räume um die Gefäße sind erweitert, besonders stark in den Kuppen des Windungs-marks. Das unmittelbar angrenzende Gewebe ist verödet. An einzelnen Stellen ist es zur Ausbildung eines deutlichen Status spongiosus gekommen. Die Gefäße besitzen eine aufgelockerte Wand mit Endothelschwellungen, gelegentlich auch mit Homogenisierung der Media. In der Hirnrinde und in den Stammganglien gibt es zahlreiche *Alzheimersche* Gliazellen, ganz besonders im Striatum. Neben den sonst vorhandenen Kernen des II. Typs kommen hier auch solche des I. Typs reichlich, zum Teil in Haufen-bildungen, vor. Der II. Typus ist auch im Großhirnmark und im Nucleus dentatus des Kleinhirns vorhanden. Die Ganglienzellen sind vielfach verfettet und schwer geschädigt, auch die Glia hat stellenweise Fett gespeichert. Diffuse kleine Ausfälle von Ganglienzellen finden sich in allen Schichten.

Es besteht ein gröberer Status spongiosus im Pallidum und im Nucleus dentatus, ein geringerer im Striatum und stellenweise in der Hirnrinde sowie im Windungsmark.

Außer den angeführten Gefäßveränderungen im Mark sind überall die Capillarendothelien geschwollen und progressiv verändert, doch gibt es nirgends eine Gefäßvermehrung oder bindegewebige Netze in den geschädigten Gebieten.

Das Rückenmark zeigt keine Veränderungen.

Bei dem Bruder Gustav B. (38,2) finden sich genau die gleichen Veränderungen, nur sind sie entsprechend der um 20 Jahre längeren Dauer des Leidens stärker ausgeprägt. Nur die Besonderheiten sollen hier hervorgehoben werden. Makroskopisch zeigt das Gehirn eine mäßige Atrophie des Stirnhirns und eine bedeutende Erweiterung der Ventrikel. Die Entmarkung von der Inselrinde bis in den Globus pallidus hinein hat genau dieselbe Ausdehnung wie bei der Schwester, nur ist der vorderste Anteil der inneren Kapsel noch mitentmarkt, während ihre übrigen Bezirke normalen Markgehalt besitzen. Bei der makroskopischen Betrachtung scheint die Inselrinde in das Putamen überzugehen, das Inselmark hat eine ausgesprochen graue Farbe. Die Erweiterung der Gefäßräume, die Auflockerung des Gewebes und die Aufhellung der Markkegel sind hier viel großartiger und bedeutender, ebenso die allgemeine Gliose der Marksubstanz. Im Striatum sind die Auflockerungs-erscheinungen beträchtlicher, die perivaskulären Räume weiter, das umgebende Gewebe entsprechend mehr verödet und wie gequollen, die Gefäßwände sind geschwollen und zum Teil fibrös verändert, die Endothelzellen treten deutlich hervor. Überall sind reichlich *Alzheimersche* Gliazellen vom I. und II. Typus vorhanden. Die großen und kleinen Ganglienzellen sind etwas reduziert, die vorhandenen sind zum Teil schwer geschädigt, sie enthalten reichlicher Lipide und ihr Plasma zeigt öfter wabige Veränderungen. Im Gebiet der entmarkten Inselrinde findet sich Fett an der Glia und an den Gefäßen, hier und da auch kleine lymphocytäre Infiltrate und schwärzlich-grünliches Pigment in Körnchenzellen. Im Pallidum sind hier beträchtlichere Ganglienzellausfälle festzustellen. Die Ganglienzellen sind lipid-reich und zeigen eine verwaschene Zeichnung. Es gibt viele *Alzheimersche* Gliazellen,

eine hochgradige Entmarkung und einen bedeutenden Status spongiosus. Abgesehen von dem vermehrten Pallidumfett haben die Gliazellen reichlich Fett gespeichert. Das Corpus Luys, das bei der Schwester nur unbedeutende Veränderungen aufweist, hat hier einen Status spongiosus. Auch das Claustrum ist stärker aufgelockert. Die Schädigungen im Thalamus dagegen sind hier ebenso unbedeutend wie dort. Im Mark findet sich in den aufgelockerten Teilen des Inselmarks neben dem Fett auch etwas eisenhaltiges Pigment in den Gefäßräumen. In einem kleinen Bezirk des veränderten Marks in der Parieto-occipitalgegend, sowie in der zweiten Schläfenwindung findet sich eine hochgradige Wucherung der Capillaren, ein Befund, der

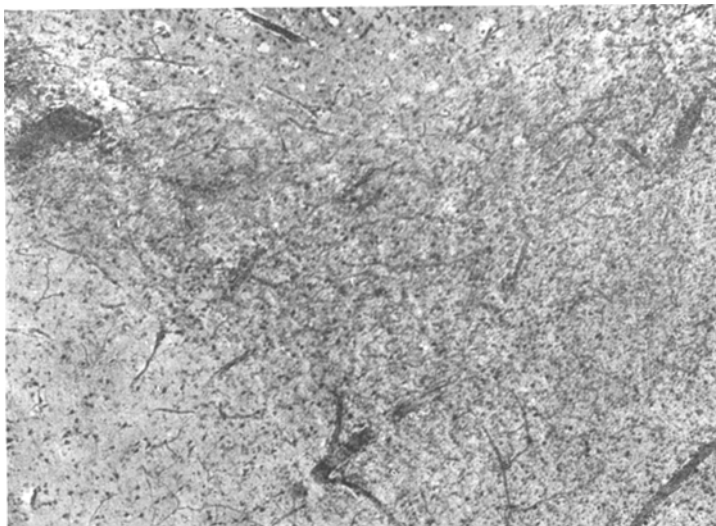


Abb. 21. Fall 38,2. G. Bo. Gefäßvermehrung im Mark unter einer Windung an der Konvexität. Färbung: Nissl, Vergr. 33mal.

hier neu ist (Abb. 21). Das ganze Mark zeigt eine beträchtliche Faserглиose. Allenthalben in den veränderten Partien findet man Gefäße mit Wandveränderungen, die im ersten Fall nur spärlich anzutreffen sind. Die Gefäßwandzellen fast aller Gefäße sind geschwollen und die Gefäßwände verbreitert. Einzelne Gefäße sehen im *Elastica-van Gieson*-Bilde homogen, kernarm und rot aus. Die Veränderung scheint nicht nur Arterien, sondern auch Venen getroffen zu haben. Einzelne zeigen nur einen fibrösen Ring. Diese Gefäße haben eine große Ähnlichkeit mit den fibrotischen (nach *Scholz*), lassen sich aber nach Lage und Farbe von diesen unterscheiden. Die bei der *Elastica-van Gieson*-Färbung verändert aussehenden Gefäße zeigen auch bei der Färbung nach *Perdrau* Besonderheiten. Unveränderte Gefäße sind aus zahlreichen teils zirkulär, teils radiär zur Gefäßachse stehenden Fasern zusammengesetzt. Bei den veränderten hat man den Eindruck, daß sich eine bei der Silberfärbung nur schwach angefärbte Substanz zwischen die Fasern eingelagert habe. Außer in den hochgradig veränderten Partien, in denen die zum geringen Teil eisenhaltigen Pigmente und Lipoider reichlich in Gliazellen anzutreffen sind, haben auch die Gliazellen im übrigen Mark einige Lipoider gespeichert. Überall liegen perivascular einige Lymphocyten und etwas Pigmente. *Alzheimersche* Gliazellen des zweiten Typs trifft man vereinzelt an.

Die Färbung auf Glykogen nach *Best* ergibt wie im ersten Fall keinen Befund.

Die Rindenveränderungen sind fast identisch mit denen im vorigen Falle. Man sieht größte Mengen von *Alzheimerschen* Gliazellen beider Typen in allen Größen und Formen. Sie liegen teils einzeln, teils zu mehreren beieinander. An einigen Stellen bilden sie dichte Anhäufungen wie in der Rinde und im Putamen des vorigen Falles.

Solche Anhäufungen führen dann fast zu einer Überlagerung der sonst ungestörten gröberen Architektur der Rinde. Die Ganglienzellen zeigen zum Teil beträchtliche Schäden. Das Plasma ihrer Zellkörper ist oft recht blaß, von feinen Vakuolen durchsetzt oder wabig aufgelockert. Sie wirken bisweilen nur wie ein Schatten. Die Glia ist allgemein vermehrt. In der ganzen Rinde mit deutlicher Bevorzugung der tiefen Rindenschichten und Windungstäler liegen zahlreiche Lücken, die etwa die Größe von 2—4 Ganglienzellen haben. Die perivascularären Räume sind etwas erweitert, das Grundgewebe sieht in mäßigem Grade verquollen aus. Es besteht eine nach Menge und Zahl der überhaupt betroffenen Ganglienzellen sehr unterschiedliche Speicherung von Lipoiden. Im ganzen ist sie aber sehr bedeutend, besonders über den aufgelockerten Partien. Die Glia hat dagegen nur wenig Lipoid gespeichert. Auch in der Rinde haben Färbungen auf Glykogen ein negatives Ergebnis gehabt. Perivascularär liegen einige Lymphocyten und Zellen, die zum Teil lipoidhaltige Pigmente enthalten.

Kleinhirn. Die Veränderungen ähneln hier ebenfalls weitgehend denen im ersten Fall. Die Ganglienzellen im Nucleus dentatus zeigen schwere Schädigungen, sie sind diffus angefärbt und die *Nissl*-Schollen sind nicht erkennbar. Sie haben Lipoid gespeichert. Das Kernband ist von zahlreichen Lücken durchsetzt, ähnlich wie das Pallidum. Das Gewebe im Vließ des Nucleus dentatus ist beträchtlich aufgelockert. *Alzheimersche* Gliazellen beider Typen sind in mäßiger Menge vorhanden. Die Glia ist im Gebiet des Nucleus dentatus vermehrt, die perivascularären Räume erweitert, die Endothelzellen geschwollen. Perivascularär liegen einige Infiltrate und teilweise lipoidhaltige Pigmente. Im Nucleus fastigii und globosus bestehen die gleichen Veränderungen, im übrigen Kleinhirn sind sie wesentlich geringer. Die perivascularären Räume sind nur wenig erweitert, die Glia ist in mäßigem Grade progressiv verändert und vermehrt, die *Purkinje*-Zellschicht zeigt einige Ausfälle, die Glia zeigt Übergänge zur *Alzheimer*-Glia. Lipoid sind nur gering vorhanden.

*Zusammenfassend* läßt sich also sagen, daß die Befunde weitestgehend nach Art, Form und Verteilung denen im vorigen Falle gleichen, nur daß sie etwas stärker entwickelt sind. Der Status spongiosus ist in diesem Falle ausgeprägter, besonders im Mark und die Gefäßwandveränderungen sind häufiger vorhanden. Das Gleiche gilt von den Veränderungen der Ganglienzellen in Stammganglien und Rinde. Neu dagegen sind die Gefäßwucherungen in zwei kleinen Bezirken des Marks in diesem Falle.

Die Gehirnbefunde der Geschwister B. entsprechen in jeder Beziehung der *Wilson*-Pseudosklerose. Sowohl die Pseudosklerose- wie die *Wilson*-komponente sind in beträchtlichem Ausmaß vorhanden. Es finden sich die von *Alzheimer* beschriebenen Gliazellen in großer Menge in Stammganglien, Rinde und Mark; insbesondere auch die *Alzheimerschen* Kerne des II. Typs, die man als Reaktion auf die Lebererkrankung anzusehen pflegt. Ebenso findet sich in ausgedehntem Grade ein Status spongiosus an den verschiedensten Stellen mit einer gewissen Bevorzugung des Marks.

Der Status spongiosus bzw. die „Erweichungen“ in den Linsenkernen, den die ersten Fälle *Wilsons* zeigten, ist bei den unsrigen nur in mäßigem

Grade entwickelt. Seitdem sind zahlreiche Fälle mit allen Graden der Veränderungen in den Linsenkernen beschrieben worden. Oft besteht aber in den anderen Gebieten noch ein Status spongiosus und zwar meist in beiden Gehirnhälften symmetrisch, ähnlich den unsrigen; zum Teil ist er sogar hochgradiger wie in den Beobachtungen von *v. Braunmühl*, *Ostertag*, *Jakob* und *Miksolczy*. Öfter ist jedoch der Status spongiosus auf das Stirnhirnmark beschränkt wie in den Fällen von *Schob*, *O. Meyer*, *Bielschowsky* und *Hallervorden*, *Schütte*, *Sjövall* und *Wallgren*, *Hadfield*, *Brouwer*, *Kuipers* und *Barnes* und *Hurst* (Phoebe B.). Gerade der letzte Fall zeigte viele Beziehungen zu den unsrigen; so ist z. B. vom Stirnhirn ebenfalls besonders das Mark der 1. und 2. Stirnhirnwindung betroffen. Einseitige Veränderungen, wie sie *Anton* in einem typischen Fall mit Erweichungsherd nur im linken Stirnhirnmark beschreibt, sind sehr selten. Der Satus spongiosus im Gebiet des Nucleus dentatus ist ebenfalls schon häufiger erwähnt (*Spielmeyer*, *Rotter* u. a.). Auf diese Markveränderungen hat besonders *von Braunmühl* hingewiesen. Was unsere Beobachtung aber aus den bisher beschriebenen Fällen dieser Art heraushebt, ist die eigenartige Lokalisation der Entmarkung im Gebiet der Stammganglien und deren Nachbarschaft. Eine Entmarkung in dieser Form ist bei der *Wilson*-Pseudosklerose noch nicht bekannt. Als wichtig ist hervorzuheben, daß hier noch ein Abbau nachzuweisen ist, daß also der Prozeß überall trotz der langen Dauer seines Bestehens noch im Gang ist. Auch dieses entspricht den allgemeinen Erfahrungen bei dieser Krankheit. So kann also nach dem Gehirnbefund an der Zuordnung unserer Fälle zur *Wilson*-Pseudosklerose kein Zweifel bestehen. Um so bemerkenswerter ist deshalb der Leberbefund.

Die Leber zeigt in beiden Fällen makroskopisch keine Besonderheiten. Sie ist von gehöriger Größe und glatt.

Zur histologischen Untersuchung sind von beiden Fällen mehrere Stücke aus der Leber und vom zweiten Fall (38,2 Gustav B.) außerdem von der Milz, den Nieren, dem Pankreas, dem Herzmuskel, der Schilddrüse und dem Augenhintergrund in Celloidin- und Gefriertechnik bearbeitet und nach *Nissl*, *Best* auf Glykogen, *Perdrau*, *Heidenhain* sowie mit *Elastica-van Gieson*-Farbe, *Hämatoxylin-Eosin* und auf Fett und Eisen gefärbt worden. Im Falle 28,6, dem der Schwester, ergibt die histologische Untersuchung folgendes<sup>1</sup>: Man sieht an der Leber frische Zellproliferationen und etwas Kernzerfall des Bindegewebes sowie an den kleinen Gefäßen in der Läppchenperipherie, zum Teil auch zwischen den Leberzellbalken. Es besteht eine beträchtliche Gallestauung der zentralen Läppchenabschnitte mit leichter Dissociation der Zellen; auch im Plasma der Leberzellen finden sich zum Teil Gallenfarbstoffeinlagerungen. Hin und wieder sieht man Gallethromben. Es besteht keinerlei Bindegewebsvermehrung, selbst die *Perdrau*-Färbung läßt keinerlei Vermehrung erkennen (Abb. 22). Die Capillaren sind zum Teil stark blutgefüllt. An den Stellen, an denen sich normalerweise das Bindegewebe in der Leber reichlicher findet, sind Infiltrate nicht zu finden, diese sieht man nur in mäßiger Menge an den Stellen, an denen normalerweise Bindegewebe nur in geringer Menge vorkommt. Die

<sup>1</sup> Herrn Prof. *Rössle* sind wir für die Beurteilung der Leberpräparate und die Bestätigung der Befunde zu Dank verpflichtet.

Epithelien der Gallengänge sind etwas geschwollen, das Endothel der kleinen Gefäße ist proliferiert. Bei Eisenfärbung und Färbung auf Glykogen ist kein Befund zu erheben.

*Zusammenfassend ist zu sagen:* Es bietet sich das Bild einer Behinderung des Galleabflusses mit leichter frischer interstitieller Entzündung ohne Bindegewebsvermehrung.

Im Falle Gustav B. (38,2) ergab die Untersuchung ebenfalls keinen älteren in den Rahmen der sonst bei der *Wilson*-Pseudosklerose mitgeteilten Leberveränderungen gehörenden Befund. Im interstitiellen Bindegewebe sieht man ziemlich

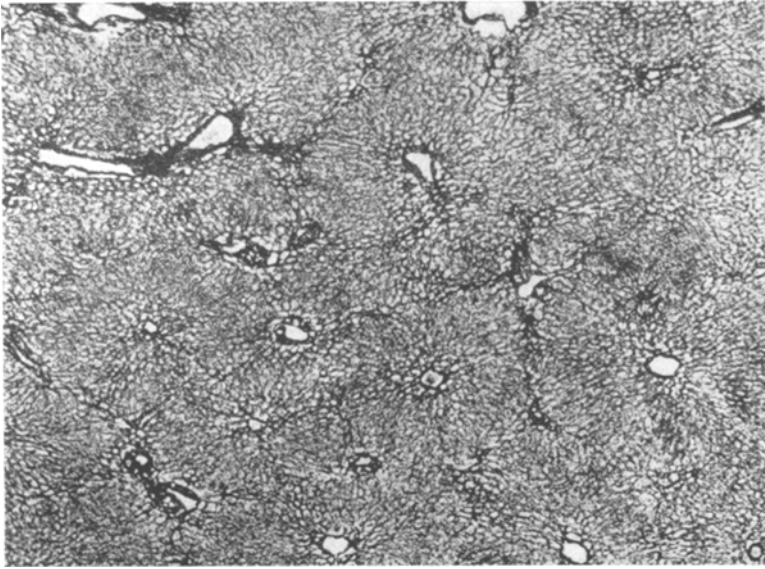


Abb. 22. Fall 28,6. F. Bo. Leber. Die *Perdrau*-Färbung zeigt die völlig normale Bindegewebsmenge in der Leber (vgl. nächste Abbildung). Färbung: *Perdrau*. Vergr. 57mal.

reichlich Infiltrate von Lymphocyten und Leukocyten. An den kleinen Gallengängen und Gefäßen bestehen starke Proliferationserscheinungen. Die Venen sind beträchtlich gefüllt. Die Wand der größeren Venen ist aufgelockert und zum Teil von Leukocyten durchsetzt, in ihrem Lumen liegen sehr leukocytenreiche Thromben; das Endothel dieser Venen weist Defekte auf. Das Gewebe in ihrer Nachbarschaft ist reichlich von Lympho- und Leukocyten durchsetzt. Es ist aufgelockert, wie flüssigkeitsdurchtränkt; die Zellen sind hier geschwollen. An den größeren Gallengängen bestehen erhebliche Epitheldefekte. An zahlreichen Stellen sind alle ihre Wandschichten von Leukocyten durchsetzt. In den zentralen Läppchenabschnitten liegt in den Leberzellen Lipofuscin. Es besteht eine unregelmäßig verteilte fleckförmige fein- und großtropfige Verfettung. Eine ganz geringe Gallestauung ist vorhanden. Das Bindegewebe ist nicht vermehrt, die Leberkapsel ist nicht verdickt. Die subendothelialen Schichten einzelner Arterien sind verbreitert und gelbbraun gefärbt.

Die Milz zeigt wie die übrigen Organe eine mäßige Blutstauung. Sie hat in einem circumscribten Bereich kleine Blutungen. Das Bindegewebe des Trabekelwerks ist nicht vermehrt oder wesentlich verbreitert, die Milzkapsel ist nicht verdickt. Die Milzsinus sind etwas verbreitert.

In der Niere besteht eine ziemlich erhebliche Blutstauung und umschriebene Gefäßausweitungen. Mäßige Mengen der Glomeruli sind fibrös (hyalin) verändert; in ihrer Nähe liegen geringe Lymphocyteninfiltrate. Die Epithelien der Ausführungsgänge zeigen eine trübe Schwellung. Eiweißzylinder liegen in einzelnen Ausführungsgängen. In einem kleinen Bezirk sieht man Kalkniederschläge in den Tubulusepithelien, vereinzelte Halbmondbildungen. Die Gefäße zeigen keinen Befund.

Herzmuskel. Reichlich Ablagerung von Abnutzungspigment an den Polen der Kerne in den Muskeln. Mäßige Blutstauung. Man findet nirgends Entzündungserscheinungen oder Narben.

Schilddrüse. Der Kolloidreichtum ist beträchtlich, sonst sind keinerlei Veränderungen zu sehen.

Pankreas. Bis auf einzelne Bezirke, die infolge Fäulnis nicht angefärbt sind, ist kein pathologischer Befund zu erheben.

Augenhintergrund. Es besteht ein völlig normales Bild.

Die histologische Untersuchung der Körperorgane dieses Falles hat also mit Ausnahme von Leber und Niere keinen wesentlichen pathologischen Befund ergeben. Die Menge der veränderten Glomeruli geht nicht wesentlich über die Norm hinaus, vielleicht hat auch ein vorübergehender entzündlicher Schub bestanden. Die Leber zeigt nur frische entzündliche Veränderungen (Cholangiitis, Pylephlebitis) ohne eine Vermehrung des Bindegewebes oder sonst einen älteren Prozeß.

Die Leber bei beiden Geschwistern zeigt also nur ganz frische, kurz vor dem Tode entstandene pathologische Veränderungen. Man sieht nichts von einer Bindegewebsvermehrung, nichts von Gallengangswucherungen oder älteren oder frischen Nekrosen. Beide Lebern zeigen dagegen frische entzündliche Veränderungen von zum Teil sehr akuter Form.

Dieses Ergebnis, daß bei beiden Geschwistern mit ausgesprochener Wilson-Pseudosklerose im Gehirn, die Leber keine Cirrhose und auch keine zur Cirrhose führende Erkrankung aufwies widerspricht den bisherigen Erfahrungen über das Primat der Leber bei dieser Krankheit und zwingt zu einer Revision unserer Anschauungen hierüber. Dabei bleibt aber doch bemerkenswert, daß beide Patienten einer akuten Lebererkrankung erlagen. Jedenfalls ist es danach nicht gerade wahrscheinlich, daß die *Alzheimerschen* Gliaveränderungen — man hat schon von Leberglia gesprochen — nur die Folge von Lebererkrankungen darstellen. Auch die Annahme der primären Leberinsuffizienz bei der Wilson-Pseudosklerose wird damit fraglich. Viel wahrscheinlicher ist, daß eine von der Leber unabhängige Noxe auf beide Organe einwirkt. Hierbei erkrankt zwar die Leber häufig früher, oft auch Leber und Gehirn etwa zur gleichen Zeit, bisweilen überwiegen die Erscheinungen der Leber wesentlich, aber, wie unsere Fälle zeigen, kann auch nur das Gehirn allein erkranken. Zur Klärung dieser Fragen sei zum Vergleich hier ein typischer Fall herangezogen, der am Gehirn zwar im Prinzip gleiche Veränderungen aufweist wie unsere beiden Beobachtungen, an der Leber aber eine Cirrhose in der typischen Form besitzt. In diesem Fall gelang es uns auch, in der Leber die von *Stadler* beschriebenen Glykogenkerne nachzuweisen.



Krankengeschichte und anatomischer Befund ist hier folgender<sup>1</sup>:

B., H. W., 14 Jahre alt (6. 12. 26—28. 9. 40). — Familienanamnestisch ist nur bekannt, daß eine Schwester der Mutter an einer unbekannten Geisteskrankheit gestorben ist. Der Patient entwickelte sich normal. Im Herbst 1939 traten Schmerzen in den Füßen und Zehen auf, sie besserten sich auf Einreibungen vorübergehend. Ostern 1940 klagte er erneut über Schmerzen in den Füßen, Kopfschmerzen, Schwierigkeiten beim Lernen und Schreiben. Er wird August 1940 zu einer Erholungskur verschickt. Am 15. 8. 40 fällt er von einem Baum und kann seit dem nicht mehr laufen. Er zieht die Beine an und klagt über heftige Schmerzen. Anfang September 1940 wird er in ein Krankenhaus eingewiesen, er zittert und liegt mit angezogenen Beinen im Bett. Es treten Adduktionsspasmen auf und es entwickelt sich das Bild einer spastischen Tetraplegie. Der Patient wird allmählich unruhig, psychisch labil und läppisch. Ein *Kayser-Fleischerscher* Hornhautring kann nicht festgestellt werden. Endlich wird das Gesicht maskenartig starr, er spricht nicht mehr und stirbt am 28. 9. 40. Die Sektion ergibt an den Körperorganen eine grobknotige Lebercirrhose.

Makroskopisch fällt am Gehirn eine Verkleinerung des Striatums beiderseits mit leicht poröser Beschaffenheit sowie eine hochgradige Verschmälerung des Rindengraus der 1. und 2. Stirnwindung auf. Das darunterliegende Mark erscheint grau und porös. Die Venen über der Konvexität sind zum Teil frisch thrombosiert. Es ist zu kleinen Stauungsblutungen in das Markweiß der linken Hemisphäre gekommen.

Im Mark der Windungskuppen von F 1 und F 2 besteht auf der Höhe des Stammganglienbeginns eine nach occipitalwärts abnehmende Entmarkung. Die unteren Rindenschichten und das angrenzende Mark sind hier stark destruiert und zeigen einen mäßigen Status spongiosus. Die Rinde ist von hochgradig vermehrten Gefäßen durchsetzt, die Architektonik ist weitgehend gestört. Hier liegen große Mengen progressiv veränderter Gliazellen und Astrocyten, dazwischen reichlich *Alzheimer*-Gliazellen des II. Typs und seltener solche des I. Es finden sich mäßig viel Fettkörnchenzellen und Fettspeicherung in der Glia. Die Ganglienzellen sind sehr beträchtlich geschädigt, sie gehen oft blaß und unscharf in die Umgebung über. Im angrenzenden Mark sind die Veränderungen ähnlich, ebenfalls finden sich reichlich Fettkörnchenzellen und Fettspeicherung in der Glia. Es besteht eine beträchtliche Gliose. Der Status spongiosus ist sehr ausgesprochen. An zahlreichen Gefäßen ist das Endothel geschwollen, an einzelnen die Wand verbreitert und etwas verquollen. Die Mediakerne erscheinen dabei im Verhältnis zur Breite der Wand vermindert. Glykogen konnte in den *Alzheimer*-Zellen und auch sonst im Gehirn nicht nachgewiesen werden. Die Veränderungen in der Rinde und dem darunterliegenden Mark enden in einer Frontalscheibe auf Höhe des Thalamusendes. Ähnliche, aber wesentlich kleinere Rindenmarkveränderungen finden sich noch in der Parietal-, Occipital- und Temporalregion. Die übrige Rinde zeigt keine größeren Veränderungen, nur besonders in den Windungstälern sind mitunter Ganglienzellen ausgefallen; hin und wieder sieht man *Alzheimer*-Glia des II. Typs. Im Mark ist die Glia allgemein etwas vermehrt. Im Frontal- und Occipitalpolmark links sieht man einige bis linsengroße frische Stauungsblutungen.

In mittleren Teilen des Putamens besteht ein etwa linsengroßer Herd mit Auflockerung, mäßigem Status spongiosus, ausgedehnten Ganglienzellausfällen und -schädigungen, einer deutlichen Gefäßvermehrung und einer hochgradigen Gliavermehrung. Im ganzen Striatum sind *Alzheimer*-Zellen des I. und II. Typs vorhanden. Auch die Glia, besonders die Astrocyten, sind im Striatum vermehrt, die Ganglienzellen beträchtlich beschädigt und zum Teil ausgefallen. Die Glia hat

<sup>1</sup> Wir verdanken die Kenntnis dieses Falles Herrn Prof. Dr. *Küppers*, Leiter des Stadtkrankenhauses am Zeisigwald, Chemnitz.

mäßig viel Pigment gespeichert. Man findet einige Pigmentkörnchenzellen in den aufgelockerten Bezirken und wenig Lipide in den Gefäßadventitien.

In den übrigen Kernen des zentralen Graus, dem Nucleus ruber, der Substantia nigra, dem Mittelhirn, der Brücke, dem Kleinhirn und der Medulla oblongata sind die Ganglienzellen nur ganz wenig geschädigt, die Glia ist gering vermehrt. *Alzheimer*-Zellen des II. Typs sind nur selten nachzuweisen. Das Pallidum ist im Markscheidenbild etwas aufgehellte. Das Rückenmark zeigt keinen pathologischen Befund, das Ependym einige flache Auflagerungen. Die Meningen sind verdickt und bestehen aus einem lockeren und weitmaschigen Bindegewebe. Die Venen

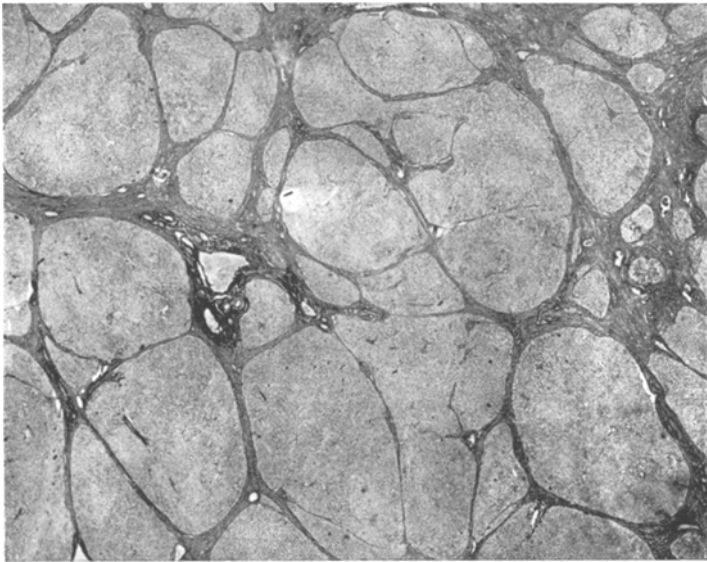


Abb. 23. Fall 116/40. Bl. Typische *Wilson*-Cirrhose der Leber mit Bildung großer Pseudobulbi. Färbung: *Perdrau*. Vergr. 7mal.

und zum Teil auch die Arterien über der Konvexität und über dem Kleinhirn sind frisch thrombosiert.

Glykogen konnte nirgends im Gehirn nachgewiesen werden.

Die Leber zeigt das Bild einer typischen grobknotigen *Wilson*-Cirrhose mit völligem Umbau ihrer Struktur und zahlreichen Pseudobulbi (Abb. 23). Innerhalb der einzelnen Läppchen sind alle Stadien der Veränderungen zu sehen, frische Nekrosen wechseln mit alten Narben ab, an anderen Stellen wieder Übergangsstadien. Ebenso ist die Ausdehnung der Nekrosen verschieden und erstreckt sich einmal nur über zentrale Partien eines Läppchens und im anderen Fall über mehrere ganze Läppchen. Es finden sich fein- und grobtropfige Verfettungen. Die Gallengänge sind beträchtlich gewuchert. Das interstitielle Bindegewebe ist stark vermehrt. Perivascularär liegen nur geringe lymphocytäre Infiltrate. Die von *Stadler* beschriebenen hellen, ziemlich großen Leberzellkerne, die Glykogen enthalten, sind in mäßiger Menge zu finden (Abb. 24).

Die Milz ist makroskopisch vergrößert und zeigt eine deutliche Fibrose. Die ursprünglichen Follikel sind zum Teil von Bindegewebe durchwuchert oder ersetzt.

In den Nieren bestehen keine Veränderungen.

*Zusammenfassend ist zu sagen:* Es bestehen hochgradige Ganglienzellschädigungen in der Rinde sowie Gefäß- und Gliazellvermehrungen in der Rinde und den benachbarten Markpartien von F. 1 und F. 2, sowie ein mäßiger Status spongiosus; in der Mitte des Putamens geringer Status spongiosus mit Gefäßwucherungen, ausgedehnten Ganglienzellschädigungen und -ausfällen und hochgradiger Gliazellvermehrung. Mehrere kleine Rindenmarkveränderungen liegen in der Parietal-, Occipital- und Temporalrinde. In den veränderten Rindenpartien und im

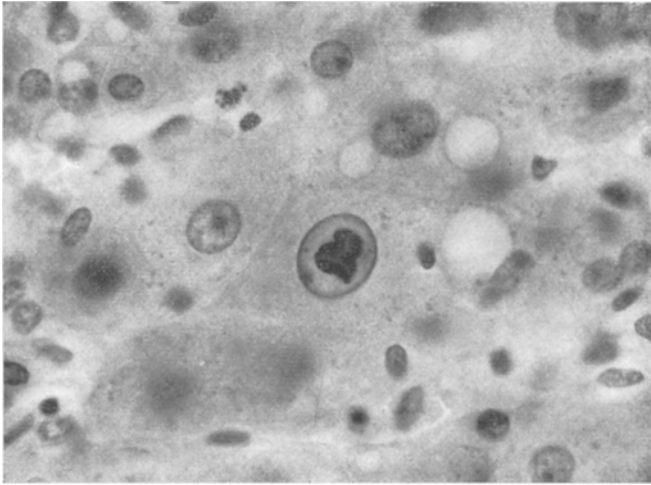


Abb. 24. Fall 116/40. Bl. Leberzelle mit *Stadler'schem* Glykogenkern. Färbung: *Best-Glykogen*. Vergr. 800mal.

Striatum *Alzheimer*-Gliazellen aller Formen. Im übrigen Gehirn nur unwesentliche Veränderungen und selten kleinere *Alzheimer*-Gliazellen.

Die Leber bietet das Bild einer typischen grobknotigen *Wilson*-Cirrhose mit hochgradigstem Umbau; neben alten finden sich ganz frische Veränderungen.

Die Milz zeigt eine teilweise Durchwucherung der Follikel mit Bindegewebe.

Dieser Fall zeigt die typischen Leberveränderungen und auch die von *Stadler* beschriebenen Kerne mit Glykogen, welches sich aber in den *Alzheimerschen* Gliazellen nicht nachweisen ließ. Der Gehirnbefund stimmt prinzipiell mit dem in den beiden ersten Fällen überein, wenn auch hier die Gefäßwucherungen stärker und die Auflockerungserscheinungen weniger ausgesprochen sind. Ferner finden sich geringfügiger die gleichen Gefäßwandveränderungen. Im ganzen ist der Prozeß nicht soweit fortgeschritten wie bei den beiden Geschwistern, aber auch hier finden sich frischere Veränderungen neben älteren. Die Eigenart der

Erkrankung im Bereich der Stammganglien in jenen beiden Fällen fällt bei dem Vergleich mit dem letzten wieder recht in die Augen. Dagegen sind die Leberbefunde völlig gegensätzlich. Es ist zwischen ihnen nichts irgendwie Vergleichbares aufzufinden. In den beiden ersten Fällen ein völlig normaler Aufbau, in diesem hochgradige Destruktion. In den ersten Fällen nur finale Veränderungen ohne Nekrosen, hier auch an den Stellen mit frischen Veränderungen ausgedehnte Nekrosen. Das Überstehen der Veränderungen in den ersten Fällen würde nie zu einer derartig grobknotigen Cirrhose geführt haben, wie sie im letzten Fall besteht.

Hier entsprechen sich Leber- und Gehirnveränderungen im Gegensatz zu unseren ersten Fällen in charakteristischer Weise. Auf diese Beziehungen muß nun eingegangen werden. Wie schon kurz angedeutet, wird die Meinung, daß die Lebererkrankung infolge der Gehirnveränderungen entstehe (*Boehnheim, Nayrac, Ricker, Papadato* und nach letzteren auch *Roussy* und *Camus, Spiegel* und *Lhermitte*), von anderen nicht geteilt. Auch die Annahme (*Rumpell* und *Meyer*) einer kongenitalen Lebermißbildung, einer Fehlanlage (*Bielschowsky*) beider Organe, einer konstitutionellen Minderwertigkeit (*Hall*) von Leber und Gehirn oder einer alkohologenen Lebercirrhose (*Demole* und *Redalié*) wird allgemein abgelehnt.

Mehr gestützt und mit unseren Fällen nach dem eingangs Gesagten besser vereinbar erscheint uns die Annahme eines übergeordneten Faktors, der sowohl die Leber als auch das Gehirn (und bisweilen auch noch andere Organe) gleichmäßig treffen kann, so daß es zur Wirkung auf das Gehirn nicht erst einer Schädigung der Leber bedarf.

*Bostroem*, dem sich *v. Braunmühl* weitgehend anschließt, läßt die Entscheidung offen, ob die Wirkung eines Toxins zunächst die Leber trifft und dann das Gehirn, oder gleichzeitig beide Organe, neigt jedoch zur zweiten Ansicht. *Bostroems* Meinung über diese Möglichkeiten sei zitiert:

„1. Dasselbe Toxin schädigt gleichzeitig Leber und Gehirn.

2. Eine Giftwirkung trifft zunächst die Leber, veranlaßt dort das Zugrundegehen von Leberparenchym und die sich daran anschließenden Veränderungen in diesem Organ. Die Schädigung des Gehirns ist dann auf folgende Weise denkbar:

a) Durch das Zugrundegehen von Leberzellen entstehen giftig wirkende Abbauprodukte, die in den Körperkreislauf übergehen und im Gehirn an dazu prädisponierten Stellen Degenerationserscheinungen veranlassen.

b) Dasselbe Toxin, das die Leberstörungen hervorgerufen hat, anfangs aber vom gesunden Lebergewebe zurückgehalten werden konnte, dringt nach Störung der Leberfunktion weiter vor, gerät in die Blutbahn und so ins Gehirn.

c) Die Erkrankung der Leberzellen bewirkt eine mehr weniger langdauernde Störung der Leberfunktion, so daß u. a. vor allem die Aufgabe Stoffwechselprodukte zu verarbeiten oder zu entgiften gehindert wird. So wird die Leber für Giftstoffe aller Art durchlässig und auf diese Weise gelangen Endprodukte des Stoffwechsels, die auch im normalen Körperhaushalt gebildet, aber in der Leber unschädlich gemacht werden, infolge Versagens der Leber ins Gehirn. So sagt *Biedel*, daß die Leber den Organismus vor dem Übertritt giftiger Ammoniakverbindungen und ihrer Derivate schützt.

Prinzipiell weisen diese aufgezählten Möglichkeiten keine allzugroßen Unterschiede auf. Die größte Wahrscheinlichkeit hat nach meiner Ansicht noch der unter 1 aufgeführte Vorgang.“

Wir stimmen dieser Annahme zu, wenn es auch nicht gerade ein Toxin aus dem Darm zu sein braucht.

Hierzu im Gegensatz betonen *Stadler* u. a. die Ersterkrankung der Leber. Schon *Wilson* hat die Ansicht vertreten, die Gehirnveränderungen seien toxischer Art und durch die Leberveränderungen — eine Hepatitis mit Ausgang in Cirrhose — verursacht. Dieses Toxin soll eine spezifische Wirkung auf den Linsenkern haben. Die Leberbefunde zeigen nach dem Verf. mit ihrem Nebeneinander von Nekrose und Degeneration, daß der Prozeß niemals aufhört und immer neue Gebiete ergreift. *Stadler* betrachtet die *Wilson*-Pseudosklerose als endogene Stoffwechselstörung, wobei er eine Kohlehydratstoffwechselstörung für die wahrscheinlichste hält. Er hält die Gehirnveränderungen für abhängig von denen der Leber und prägt den Begriff der Leberglia. Er beschreibt die Glykogenkerne in der Leber und nimmt an, daß die blassen *Alzheimer*-Gliakerne im Gehirn ebenfalls Glykogen enthalten. Es ist ihm allerdings nicht gelungen, solches nachzuweisen. Weiter weist er auf die Arbeit von *Nicolajev* hin, der sagt: Bei der *Wilson*-Pseudosklerose müßten zwei Faktoren zusammentreffen, ein direkt neutrotropher und ein mesenchymotropher Faktor, der durch Hepatotoxine bedingt ist und ein gliotropher Faktor, den die im Verlauf der Lebererkrankung bestehende Leberinsuffizienz verursacht. *Stadler* ist sogar der Ansicht, daß jeder chronische Leberprozeß zu Hirnveränderungen führen kann, wie sie bisher ausschließlich als Substrat einer *Wilson*-Pseudosklerose angesehen wurden. Er konnte von 70 Fällen mit Leberschädigungen in 64% *Alzheimer*-Zellen des II. Typs nachweisen in Übergängen von den Makrogliazellen zu den nackten *Alzheimer*-Gliakernen. Er sieht letztere für absolut hepatogen an. Der Nachweis von *Opalski*-Zellen, eines Degenerationsproduktes der *Alzheimerschen* Zellen des I. Typs, wurde nur einmal in einem Falle mit mäßigen extrapyramidalen Symptomen und Lebereirrhose erbracht; der Fall wäre unseres Ermessens eventuell schon in die *Wilson*-Pseudosklerose einzuordnen.

*Scherer* erwähnt, daß nach *Insabato* und *Pollak* auch bei nicht zur *Wilson*-Gruppe gehörenden Lebererkrankungen entsprechende Glia-

veränderungen vorkommen. *Scherer* selbst fand typische Veränderungen der Makroglia in fast allen Fällen ausgedehnter Lebererkrankungen ohne Rücksicht auf die Art der Leberveränderungen und unabhängig von etwa gleichzeitigen Schädigungen des nervösen Parenchyms. Typische *Alzheimer*-Zellen sah er nur ganz ausnahmsweise, dagegen reichlich nackte, helle chromatinarme vergrößerte Kerne. So beständig sind diese, daß aus dem Gehirn die Diagnose Lebererkrankung zu stellen sei. Bei akuten Lebererkrankungen dagegen (akute gelbe Leberatrophie) konnten nur diffuse unspezifische Veränderungen am Gehirn gefunden werden (*Kirschbaum, Eisele und Crandall* und nach letzteren *Rappaport*).

*Kehrer*, der die recessive Erbllichkeit der *Wilson*-Pseudosklerose nachwies, hält die fehlerhafte Anlage der Leber für das Ursprüngliche und betrachtet die Gehirnveränderungen erst als ihre Folge. *Steinmann, Weger und Nathansohn, Gartberg, Insaöato, Rauh, Lisak, Scholz, Sjövall und Wallgren, Miskolczy, Pollak, Környey und Borberg* verteidigen ebenfalls das Primat der Leber.

Nach *Lüthy* erkrankt die Leber zuerst, es gäbe „keinen . . . Fall, der nicht eine ausgebildete und spezifische Lebercirrhose aufwies“. Angebliche Fälle ohne Lebercirrhose lehnt er ab und führt hierzu folgende auf: den Fall von *Pines*, den *Kehrer* nicht gelten lassen will, er hält ihn für einen fraglichen Huntington oder postencephalitischen Parkinsonismus; die Fälle *Wimmer* (II) 1921 und *Bielschowsky* 1922 bezeichnet er als mutmaßliche chronische epidemische Encephalitiden, den von *Economo* und *Schilder* rechnet er zur präsenilen Starre. Dazu ist aber zu bemerken: Der Fall von *Pines* ist unklar, klinisch würde er noch mit Bedenken einzuordnen sein, anatomisch sind *Alzheimer*-Zellen und eine mäßige *Wilson*-Komponente vorhanden. Die Lebercirrhose wurde nur makroskopisch ausgeschlossen, der Fall ist in diesem Sinne daher überhaupt nicht zu verwerten. Die Beobachtung von *Bielschowsky* aus dem Jahre 1922 wies eine mäßige Lebercirrhose auf, der Fall von *Economo* und *Schilder* wurde von den Verfassern selbst nicht in das Krankheitsbild eingeordnet. Es bleibt dann also nur die Mitteilung von *Wimmer*. Diese dürfte allerdings kaum anzuzweifeln sein, sie ist klinisch typisch, hat einen Cornealring und anatomisch beide Komponenten im Gehirn. Die Leber ist makroskopisch und histologisch ohne Befund. *Lüthy* bezieht sich zur weiteren Stützung seiner These für das Primat der Leber auf die verschiedenen Tierversuche und die Gliaveränderungen bei der banalen Cirrhose, muß aber zugeben, daß *Alzheimer* (I)-Zellen nicht gefunden wurden und nur ähnliche entstanden. Er betont, daß jedoch auch sichere Fälle von *Wilson*-Pseudosklerose ohne *Alzheimer* (I)-Zellen vorkommen (*de Lisi, Környey, Tschugunoff, Barnes und Hurst, A. Westphal*). Die Cirrhose entsteht nach *Lüthy* durch eine primäre Stoffwechselstörung.

Weiter sollen zahlreiche Tierexperimente eine Stütze für die These von der Abhängigkeit der Gehirnveränderungen vom Leberschaden

bilden. Hierbei wird entweder die Leber durch Gifte geschädigt, wobei es allerdings nicht zu vermeiden ist, daß der ganze übrige Körper, wenn auch in geringerem Grade, von ihnen in Mitleidenschaft gezogen wird, oder die Leber wird mit Hilfe der *Eck*schen Fistel oder durch Unterbindung des Gallenganges oder der Leberarterien ausgeschaltet oder beschädigt. Dieses sind ebenfalls äußerst grobe Methoden, bei denen ohne Frage der übrige Körper nicht unbeeinflußt bleibt. In fast allen Experimenten wurden demnach nur ganz allgemeine und diffuse Schädigungen erzielt. Es sind zu erwähnen die Versuche von *Mahaim* mit Injektion von Alkohol in den Ductus hepaticus, *Matthews*, *Pinkussen*, *Fuchs* (nach *Mahaim*), *Fiesinger* und *Kirschbaum* mit *Eck*-Fistelhunden, *E.* und *Ph. Hurst*, *Kirschbaum* und *Nikolajev* mit Injektion verschiedener Gifte und *Crandall* und *Weil*. Letztere fanden bei Unterbindung des Ductus hepaticus im Serum Substanzen, die zerstörend auf das Rückenmark von Ratten wirken und beschrieben bei den Versuchstieren bei einem Hunde spongiöse Herde an der Innenwand der Seitenventrikel, beim zweiten Erweichungen im mittleren Drittel beider Striata bei völliger Verschonung der Thalami und beim dritten ödematöse Herde und marklose Flecke in der Marksubstanz und in der Umgebung der Gefäße. Die veröffentlichten Photos sind nicht überzeugend.

Bei allen diesen experimentellen Untersuchungen ist eine allgemeine Schädigung des Körpers und des Stoffwechsels und nicht nur eine von Leber und Gehirn wahrscheinlich. Irgendwelche Klarheit über die Art und Wirkung der zunächst angenommenen Leberschädigung ist keineswegs zu schaffen. Wie die Fleischintoxikation wirkt, ist völlig unklar. Nach einigen ist sie eine Guanidinv Vergiftung, nach anderen (z. B. *Fischer*) ist der Mangel an verfügbarem Traubenzucker, der für die richtige Verarbeitung bestimmter Stoffwechselprodukte notwendig ist, verantwortlich zu machen. Wir möchten also in den Versuchen keine Stütze für das Primat der Leber sehen, sondern nur ein Zeichen einer allgemeinen meist sehr schweren Stoffwechselstörung. Die Mehrzahl der Experimente haben auch keinerlei spezifische, sondern nur ganz allgemeine Schädigungen des ZNS. ergeben, wie man sie bei allgemeinen Toxikosen antrifft, so z. B. auch bei den Basedow-Toxikosen (*Hechst*, *Pietzonka*).

Weitere Unterstützung findet die *Bostroemsche* These bei *Jakob*. Er lehnt die Annahme ab, daß die Gehirnveränderungen infolge der Lebercirrhose entstehen. *Rössle* nimmt eine allgemeine Stoffwechselstörung, wahrscheinlich chemischer Art an. Die Vielgestaltigkeit der cirrhotischen Erkrankung hängt nach ihm von den Abstufungen der gegen das Leber-epithel und sein Mesenchym gerichteten Giftwirkungen ab. In den einzelnen Fällen ist die Schädigung des Epithels verschieden und kann völlig überwiegen vor der des Mesenchyms. Entsprechend sind die Restzustände. Daher entstehen auch die verschiedenen Cirrhoseformen. *Van Bogaert* und *Willcox* schließen sich der Ansicht *Rössles* von einer

allgemeinen Stoffwechselstörung und nicht allein einer der Leber an, da auch schwere Schädigungen an anderen Organen (z. B. Pankreas nach *v. Lehoczky*) beschrieben sind.

*Von Braunmühl* möchte die frischen Parenchymnekrosen in der Leber zu den Einschmelzungen im Putamen und die Mesenchym- und Glia-proliferationen im Zentralorgan zu Gefäß- und Bindegewebsproliferationen in der Leber in eine gewisse Parallele setzen. Die Unterschiede in beiden entsprechen der Reaktion auf das schädigende Agens in den verschiedenen Erfolgsorganen. Nach dem Vergleich mit der Hämochromatose, die klinisch und anatomisch gleiche Veränderungen verursacht hat, ist *Brouwer* für eine endogene Stoffwechselstörung, die sich in Organen lokalisiert, die von Geburt an von geringerem Widerstand sind. Er zieht einen Vergleich mit den Lipoidspeicherkrankheiten. *A. und H. Werthemann* sehen die Lebercirrhose und die Gehirnveränderungen als koordinierte Erkrankungen an (ebenso *Loevy*). *Lehoczky* betont das Vorhandensein auch anderer Organveränderungen außer denen in der Leber und wendet sich gegen das Primat derselben. Er konnte im Pankreas, Nieren und Nebennieren zweier Fälle und der Leber eines 3. Falles Lipoidgemische nachweisen, in denen mehr oder weniger Neutralfett und ein oder mehrere Lipoide enthalten waren. Er hält die *Wilson-Pseudosklerose* für eine ausgedehnte Organerkrankung, die ihm auch histo-chemisch erwiesen erscheint. Die Lipoiduntersuchungen der inneren Organe ergaben ähnliche Lipoidgemische, wie sie in 3 Fällen von akuter gelber Leberatrophie und in 2 Fällen von Lebercirrhose in der Leber vorgefunden wurden. Demzufolge besitzt die *Wilson-Leber* nicht nur histologisch, sondern auch histochemisch keine spezifischen Eigenschaften.

An Hand eines Falles von Hämochromatose und Lebercirrhose (einen ähnlichen Fall veröffentlichen *Thaddea* und *Oettel*) sowie typischem Pseudosklerosebefund am Gehirn kommt *Kuipers* zur Annahme, daß Gehirnveränderung und Lebererkrankung Folge einer gemeinsamen Schädigung sind. Die Gehirnveränderungen sind keine Folge der Lebererkrankung. Über den Weg der Pigmentstoffwechselstörung sieht der Verfasser das Verbindende zwischen beiden Krankheiten.

*Sjövall* und *Soederbergh* sind für ein durch intestinale Infektion hervor-gebrachtes Gift, das über Leber und Milz oder durch Affinität zu Leber, Milz und Gehirn die cerebralen Erscheinungen hervorruft. Nach *Sjövall* sind Leber- und Gehirnschädigungen Parallelerscheinungen.

Oft wird auch die *Wilson-Pseudosklerose* als ein polyglanduläres Krankheitsbild angesehen (*Schilling, Lingjaerde, W. Müller*).

Sehr gewichtige Stützen für unsere Ansicht einer gleichzeitigen Einwirkung eines schädigenden Stoffes für Leber und Gehirn und dementsprechend auch gelegentlichen Unterschieden in den Veränderungen an den Organen bieten die Fälle von *Wimmer, Nayrac* und *Brzezicki*.



*Wimmers* Fall ist klinisch einwandfrei, hat einen Cornealring und bietet im Gehirn beide Komponenten. Die Leber ist jedoch makro- und mikroskopisch ohne Veränderungen. *Mahaim* betont, daß der Fall von *Wimmer* der erste einwandfreie Fall von *Wilson*-Pseudosklerose ohne Lebercirrhose ist. *Wimmer* erwähnt noch den Fall einer typischen Pseudosklerose von *Maß* mit angeblich negativem Leberbefund. Hierzu ist zu bemerken, daß in der Arbeit von *Maß* über die Leber in diesem Fall überhaupt nichts vermerkt ist<sup>1</sup>. Bei dem Fall von *Nayrac* bestand ein klinisch und anatomisch typischer Befund. An der Leber lagen jedoch nur ganz frische Veränderungen ohne jede Cirrhose vor. Der Verfasser wendet sich daher mit Recht gegen das Primat der Leber.

Der dritte, der bisher veröffentlichten Fälle dieser Art, ist der von *Brzezicki*. Es bestand klinisch ein ganz typisches Bild einer *Wilson*-Pseudosklerose bei einem 12jährigen Knaben. Anatomisch beiderseits spongiöse Erweichungsherde im Mark der 1. und 2. Stirnhirnwindung bis in das Putamen und den Nucleus caudatus, mikroskopisch Cysten, Gefäßproliferationen, Ganglienzelldegenerationen, reichlich *Alzheimer*-Glia und *Opalski*-Zellen. Die Leber ist makroskopisch und mikroskopisch intakt. Der Fall ähnelt beträchtlich den unsrigen.

Diese bisher veröffentlichten und unsere beiden Fälle zeigen, daß es einwandfreie Fälle von *Wilson*-Pseudosklerose gibt, ohne das Vorhandensein der üblichen und als typisch angesehenen Leberveränderungen. Es ist also nicht möglich, daß irgend ein Stoff zur Wirkung auf das Gehirn erst die Leber schädigen bzw. von ihr erst gebildet werden muß. Auch die enge Verknüpfung mit dem Kohlehydratstoffwechsel, die *Stadler* vornimmt, wird durch diese Befunde nicht gestützt. Sie lehnt auch bereits *Gaupp jr.* ab. Das Auftreten von Glykogen besagt nach ihm nicht viel, da es unter pathologischen Umständen im Gehirn vorkommen kann und von ihm ausschließlich im Gebiet des Status spongiosus nachgewiesen wurde. Er lehnt *Stadlers* Ansicht ab, daß hier ein Vorgang analog der Glykogenspeicherkrankheit vorliege. Die Stoffwechselvorgänge scheinen uns viel zu verwickelt, als daß die Bemühungen, diese Veränderungen auf einen Nenner zu bringen, Erfolg haben können.

Für die Genese der Gliaveränderungen ergibt sich aus diesen Beobachtungen ohne Lebererkrankungen ebenfalls die Tatsache, daß zu ihrem Zustandekommen eine Leberschädigung nicht erforderlich ist; die Bezeichnung Leberglia ist also nicht angebracht.

Wenn unsere Fälle zur Entstehung der Krankheit nur dazu beitragen konnten, diese Frage hinsichtlich der Bedeutung der Lebercirrhose zu revidieren, so erlauben sie uns doch noch einen Einblick in die formale Pathogenese der Gehirnveränderungen.

Die *Wilson*-Komponente tritt uns hier in 3 Fällen in den verschiedensten Stadien entgegen: in dem dritten Fall in Form einer ausgedehnten „Erweichung“ im Mark, in den ersten beiden in Gestalt eines Status spongiosus. Im allgemeinen versteht man unter Erweichung einen Zerfallsherd, der auf ein Gefäßversorgungsgebiet begrenzt ist und der infolge Verschlusses des versorgenden Gefäßes relativ plötzlich entstanden ist. Er

<sup>1</sup> *Maß*, O.: Neur. Zbl. 37, 16—27 (1918).

zeigt histologisch die typischen drei Stadien (*Spatz*). Bei den „Erweichungen“ der *Wilson*-Pseudosklerose ist die Ätiologie eine völlig andere. Sie sind nicht auf das Versorgungsgebiet eines größeren Gefäßes beschränkt. Weiter kann man aus den Präparaten unserer Fälle und besonders aus denen des 3. direkt ablesen, daß sie sich aus einem Status spongiosus entwickeln. Allein im histologischen und makroskopischen Einzelbild bestehen einige Vergleichsmöglichkeiten. Nur unter diesen Einschränkungen ist es statthaft, bei der *Wilson*-Pseudosklerose von „Erweichungen“ zu sprechen.

Die Genese des Status spongiosus ist lange umstritten gewesen, *Spilmeyer* erklärte ihn durch einen primären Parenchymuntergang mit unzureichendem gliösen Ersatz, *Bielschowsky* u. a. wollten darin die Folge einer Lymphstauung oder einer ödematösen Durchtränkung sehen, eine Möglichkeit, die *Spilmeyer* zwar einräumte, aber nicht für bewiesen ansah. Nach den heutigen Anschauungen, die durch die Arbeiten von *Rössle*, *Eppinger* und *Schürmann* wesentlich an Klärung gewonnen haben, wird man beide Möglichkeiten zugeben müssen. Es gibt einen Status spongiosus, der durch einfachen Parenchymschwund entsteht bei den atrophisierenden Prozessen, z. B. bei der *Pickschen* Krankheit in der Hirnrinde; hier fehlen alle Anzeichen einer serösen Durchtränkung. Aber bedeutend häufiger ist die zweite Form und zwar bei infektiösen und toxischen Prozessen, bei welchen eine seröse Flüssigkeit aus den Gefäßen in das Gewebe eindringt; ähnlich ist es auch bei den Stauungsödemen. Dabei kann man die Flüssigkeit, besonders wenn sie eiweißreich ist, in frischen Fällen im Gewebe nachweisen oder doch später an der Gewebsreaktion erkennen und außerdem treten dabei charakteristische Gefäßwandveränderungen auf. *Eppinger* hat dafür den von *Rössle* gebrauchten Ausdruck der serösen Entzündung übernommen. Diese Bezeichnung hat Widerspruch erfahren, weil von einer Entzündung im Sinne eines zelligen Exsudates gewöhnlich nichts oder wenig zu sehen ist. Es erscheint daher zweckmäßig, den indifferenteren Ausdruck einer serösen Durchtränkung zu wählen, wie ihn übrigens bereits *Virchow* anwendete (*Haller-vorden*). *Schürmann* hat die dabei entstehenden Gewebsstörungen an den inneren Organen eingehend beschrieben. Es entsteht eine Schädigung des Endothels der Gefäße, welches für die Blutbestandteile, zunächst die plasmatischen, durchlässig wird, so daß seine Funktion einer Grenze zwischen Blut und Gewebe leidet (Dysorie). Es kommt zu einer Durchtränkung und Quellung der Gefäßwand, und später zur Auflockerung und bei längerer Dauer des Zustandes zu fibrösen Veränderungen und Verdickungen. Je nach der Dauer oder Intensität der Schädigung geht das empfindliche Parenchym zugrunde und es gibt eine Reaktion des Stützgewebes, falls dieses nicht selbst bei der Durchtränkung mitgeschädigt wird; so bilden sich Verödungsherde um die Gefäße mit oder ohne reaktive Wucherungen.

Dies ist das Bild, das wir auch in unseren Gehirnen finden. Zahlreiche Gehirngefäße, im zweiten Fall ausgedehnter und häufiger wie im ersten Fall, zeigen Wandveränderungen. Besonders in den aufgelockerten Partien, aber auch sonst hin und wieder im ganzen Marklager sehen in unseren Fällen die Gefäßwände bei *El. v. Gieson*-Färbung gleichmäßig rot und verbreitert aus (fibrös verändert). Die Kerne der Media sind vermindert oder überhaupt nicht mehr erkennbar. Die Endothelzellen sind geschwollen. Letzteres wird besonders häufig an den kleineren Gefäßen beobachtet. Die fibröse Veränderung der Gefäße ist das Zeichen für einen zu mindest schon länger bestehenden oder überstandenen Prozeß, die Endothelschwellungen zeigen die Reaktion auf die noch vorhandene Wirkung des schädigenden Agens. Die perivasculären Räume sind zum Teil hochgradig erweitert. Über das Gefäßsystem hinaus ist dann das umliegende Gewebe ergriffen worden. Dieses zeigt zum Teil eine beträchtliche Verquellung bzw. Auflockerung. Die Veränderungen sind immer in der Nachbarschaft der Gefäße am hochgradigsten und treten auch dort am ersten auf. Dies betonen *Ostertag*, *Bielschowsky*, *v. Braunmühl*, *Spielmeier* und *Lehoczky*. Die Reaktion des Gewebes hängt offenbar vom Grade der Schädigung ab. Ist sie allerdings stärker, wird auch die Glia selbst geschädigt und reagiert nicht mehr, das Gewebe geht zugrunde, es bilden sich Lücken. Natürlich sind diese Gefäßwandveränderungen schon früher aufgefallen und beschrieben worden. Wir möchten sie jedoch nicht für die Folgen der Parenchymveränderung halten, sondern sie als diesen koordiniert oder vorausgehend ansehen. Es muß betont werden, daß wir in unseren Fällen die Gefäßveränderungen auch außerhalb der Nachbarschaft der Herde beobachtet haben. Ebenso muß man wohl auch die häufigen (*v. Braunmühl*, *Ostertag*, *Hallervorden* und *Bielschowsky*, *Spielmeier* u. a.) Gefäßproliferationen als durch den auf die Gefäße ausgeübten Reiz entstanden betrachten, wobei ihre Entwicklung vielleicht von einer bestimmten Stärke, Dauer und Häufigkeit der Reizeinwirkung abhängt. *Von Braunmühl* spricht sich hier für schubweise Schädigungen aus. Diese Gefäßveränderungen sind in unseren Fällen trotz der allgemeinen und hochgradigen Veränderungen sehr gering. In zahlreichen anderen und so auch in unserem dritten Fall sind sie jedoch sehr beträchtlich. Die proliferierten Gefäße zeigen allerdings häufig auch bereits wieder Degenerationserscheinungen (*van Bogaert* und *Willocx* u. a.). Vergleiche zwischen diesen Gefäßproliferationen und der Encephalitis haemorrhagica superior der Alkoholiker bringt *v. Braunmühl*.

Die Veränderungen der Gehirngefäße sind bisher überhaupt zu wenig beachtet worden. Ihre Rolle beim Zustandekommen der Veränderungen wird häufig (*v. Braunmühl*, *Lehoczky* u. a.) nur allein darin gesehen, irgendeinem toxischen Agens den Weg ins Parenchym zu ermöglichen, wofür auch die Symmetrie der Veränderungen sprechen soll. *Lüthy* vertritt wie viele andere die Ansicht, daß auf dem Wege der Blutgefäße

ein Toxin in das Zentralnervensystem gerät, er betont jedoch, daß an den Gefäßen selbst meist keine Veränderungen zu beobachten sind. Die im tiefen Marklager des Kleinhirns in seinem Fall vorhandenen Gefäßwandverdickungen und „Hyalinisierungen“ betrachtet er als sekundär. *Bielschowsky* hält sie ebenfalls für regressiv. Auch *Schaltenbrand* beschreibt „hyaline“ Wandveränderungen der Capillaren.

*Wilson* teilt in seiner ersten Veröffentlichung Veränderungen von Gefäßen aus der Nachbarschaft von Zerfallsherden mit, sie zeigen eine Verdickung der mittleren und äußeren Schichten; er betrachtet diese Veränderungen jedoch als sekundär. *Bostroem* weist auf zahlreiche verdickte Blutgefäße im Putamen hin, deren auffallend dicke und kernarme Wand deutlich „hyalin“ degeneriert war. Es dürfte sich hier wie auch bei *Lüthy*, *Schaltenbrand*, *Bostroem* und den anderen Autoren um fibrös veränderte, im *El. v. Gieson*-Bild rote Gefäße und nicht um typisch hyaline mit metachromatischer Färbung gehandelt haben, eine Verwechslung, die sehr häufig gemacht wird<sup>1</sup>. *Rotter* betont besonders die Verdickung der adventitiellen Gefäße, *Kryspin-Exner* geschwollene Adventitialzellen und progressive Veränderungen an ihnen. Über die Teilnahme der Gefäße am Gesamtprozeß haben bisher nach *Konowalow* berichtet: *Bielschowsky*, *Hallervorden*, *v. Braunmühl*, *Campbell* und *Morse*, *Economo*, *Meyjes*, *Ostertag*, *Potniatowskaja*, *Rotenberg* und *Tschassilow*, *Rotter*, *Hadfield*, *Tschugunoff* und *Spielmeyer*, *Schütte*, *Bostroem* und *Homén*.

Die Art dieser Gefäßveränderungen im Zusammenhang mit den perivascularären Verödungen spricht aber eindeutig für eine seröse Durchtränkung. Überall findet man neben alten auch frische Veränderungen, wie es der chronisch-progressive, wohl schubweise Verlauf der Erkrankung auch erwarten läßt. Aber es ist charakteristisch für diesen Prozeß, daß er nicht auf ein Gefäßgebiet beschränkt ist, wie dies mehrfach angenommen wurde (*Creutzfeld* u. a.). Es sind weder bestimmte Versorgungsgebiete einzelner noch die Grenzbezirke mehrerer Gefäße betroffen, die ja, wie die Veränderungen bei der *v. Winiwarter-Buergerschen* Krankheit zeigen, besonders für gefäßbedingte Schäden prädisponiert sind. Auch der Nucleus dentatus wird weder von einem eigenen Gefäß allein versorgt noch liegt er auf der Grenze zweier solcher Versorgungsgebiete. Ebenso sprechen unsere Fälle und die zahlreichen anderen mit diffusen Veränderungen gegen eine örtliche Vulnerabilität des Striatums (*Uchimura*) oder Prädilektion der Striatumgefäße. So bemerkt *Rotter* zu den Herden im Putamen, daß sie immer im Versorgungsgebiet der Arteria Fossae Sylvii lägen und meint, es liege an der Eigenart der Gefäße selbst, daß hier die Erregung von Strombahnen von stärkerer Wirkung ist als in vielen anderen Hirnprovinzen. Für die Entstehung der Veränderungen führt er

<sup>1</sup> Vgl. *Anders-Eicke*: Arch. f. Psychiatr. 112, 1—44 (1940).

die realtionspathologischen Lehren *Rickers* an. Je nach dem Grade der Reizung sollen jene stärker oder schwächer sein. Für die Prädisposition der Striatumgefäße zieht *Rotter* noch die Angaben *Kodamas* über die bevorzugte Ausbreitung der Arteriosklerose an den Striatumgefäßen heran. Die Einführung der *Rickers*chen Theorien zur Erklärung der Veränderungen bei der *Wilson*-Pseudosklerose wird im allgemeinen abgelehnt. *Rotters* Schlüsse lassen die vielen anderen, zum Teil stärker betroffenen Gebiete außer Acht. Die hochgradigen Markzerfallsherde mit mäßigem oder garnicht vorhandenem Status spongiosus in den Stammganglien sind schlecht mit einer Eigenart der Gefäße im Putamen für eine stärkere Reaktion zu erklären. Auch bedarf es für die Wirkung eines Toxins, das angenommen wird, nicht noch einer Änderung in der Strömung des Bluts für seine Wirkung. In der Natur der Schädigung liegt es nach *v. Braunnmühl*, daß man von einer gleichmäßig wiederkehrenden Lokalisation garnicht reden kann. Der Prozeß breitet sich regellos an den verschiedensten Stellen des Gehirns aus, wenn auch im großen ganzen symmetrisch, wie man dieses bei Gefäßschädigungen so oft findet. Gerade diese Art der Ausbreitung ohne Rücksicht auf Systeme und Gefäßversorgungsgebiete hat früher der Erklärung des Vorganges besondere Schwierigkeiten gemacht, sie lösen sich aber, wenn man der serösen Durchtränkung die Stellung in der formalen Pathogenese einräumt, die ihr bei dieser Erkrankung zukommt.

Die seröse Durchtränkung ist zunächst ein lokaler Vorgang, der sich in der Umgebung einzelner Gefäße abspielt, er kann schließlich an den Gefäßen eines ganzen Hirnbezirks auftreten, so daß ganze Lappen durchtränkt werden. Bei größerer Ausbreitung, wie etwa bei einer Meningitis, sieht man öfter, daß die Windungstäler, soweit sie tief in die Marksubstanz einschneiden, in diesen Abschnitten in ihrem Zellbestand leiden (*Hallervorden*). Gerade die Windungstäler sind oft beim Ödem die bevorzugte Stelle für Schädigungen der Rinde. Hier kommt es zur stärksten Flüssigkeitsstauung und damit zur hochgradigsten Schädigung. Es entstehen so recht charakteristische Bilder, wie sie auch in unseren Fällen zu sehen sind, wo sich der Status spongiosus besonders in den Windungstälern findet. Die ausgedehnte Faser gliose des Marks als Folge einer solchen Schädigung bestätigt diese Auffassung auf das Beste.

Der Komplex der serösen Durchtränkung infolge toxischer Gefäßschädigung erklärt also zwanglos die Art und Ausbreitung der Gewebs- und Gefäßwandveränderungen, wobei die eigenartige Gliakernbildung eine besondere Note des Krankheitsbildes darstellt. Sie ist in unseren Fällen fast überall anzutreffen und bestätigt ebenfalls die diffuse Ausbreitung des schädigenden Stoffes. Die *Alzheimerschen* Gliazellen werden allgemein als Degenerationsform der Astrocyten angesehen, wenn diese eine Schädigung trifft, wobei meist angenommen wird, daß sie sich zunächst progressiv und dann regressiv verändern und leicht zugrunde-

gehen (*Konowalow, Nicolajew, Környey, Jakob*). Die isoliert dastehende Ansicht *Bielschowskys*, sie als Mißbildungen zu betrachten, wird allgemein abgelehnt. *Alzheimersche* Gliazellen werden auch bei anderen, das ganze Gehirn betreffenden Schädigungen beschrieben, so von *Bielschowsky* und nach ihm auch von *Getzowa, Spielmeyer* und *Levi* bei *Paralysis agitans*, *Inanition*, *Körpergeschwülsten*, *tuberkulöser Meningitis*, *Salvarsanvergiftung* und überhaupt im späteren Leben, von *Jakob* bei *Paralyse* und *Lues cerebri*, von *Tebelis* bei *juveniler Paralyse*.

Im gleichen Sinne einer diffusen Schädigung sind auch die schweren Nervenzellveränderungen zu werten, die *Konowalow, Schaltenbrand, v. Braunmühl* und *Ostertag* beschreiben und die wir auch in unseren Fällen antrafen.

Das Bestechende dieser Betrachtungsweise, die seröse Durchtränkung in den Vordergrund zu stellen, ist die Erklärung der verschiedenen, bisher nicht einheitlich aufgefaßten Veränderungen aus einem Gesichtspunkte. Eine Bestätigung dafür bringt die neueste Arbeit von *Konowalow*. Auch er sieht das Wesentliche im perivaskulären Ödem, ist aber mehr geneigt, die *Rickerschen* Anschauungen von einer Stase als Ursache der Gefäßwandveränderungen zu betrachten. Er beschreibt neben Gefäßproliferationen eine Verdickung der Gefäßwände auf Kosten der Vermehrung der Adventitial- und Endothelzellen sowie eine Wucherung der retikulären und kollagenen Fasern und Neubildung der Gefäße. Auch in den erweichten Bezirken bestanden in seinen Fällen überall Wucherungen der argyrophilen Fasern und Vermehrung der Adventitial- und Endothelzellen. Die Endothelkerne sind hypertrophisch und blaß. Er spricht auch von einer Verfettung der Gefäßwandzellen, die wir nicht beobachten konnten. Progressive Veränderungen bis zu einer Endarteriitis sollen vorhanden sein. Er macht hierfür toxische Ursachen verantwortlich. Weiter beschreibt er ein „perivaskuläres Ödem“. Dieses hält er für eiweißreich und kommt schließlich zum Begriff der serösen Entzündung. Er war in der glücklichen Lage, in seinen Fällen ein eiweißreiches Exsudat durch Fibrinnachweis zu bestätigen. Wir haben diesen Nachweis nicht erbringen können; dies hängt zum Teil sicher von dem beträchtlichen Alter der Veränderungen in unseren Fällen ab.

*Eppinger* sagt in seinem Buch über die Leberkrankheiten, daß die Cirrhose durch eine seröse Entzündung zustandekomme und spricht die Vermutung aus, daß sich im Gehirn die gleichen Veränderungen wie in der Leber abspielen dürften. Für das Gehirn glauben wir, die Mitwirkung der serösen Durchtränkung erwiesen zu haben, bei der Leber ist uns dies in unseren Fällen nicht gelungen. In den beiden ersten Fällen waren die Veränderungen anderer Art und auch in dem dritten Fall mit der ausgesprochenen Cirrhose ließ sich nichts derartiges auffinden. Jedenfalls bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

Zum Schluß sei noch kurz auf die auffälligen Unterschiede im Krankheitsbild unserer beiden ersten Fälle hingewiesen, die um so überraschender sind, da der Gehirnbefund nahezu derselbe ist. Bei der Schwester bestand klinisch kein Anhalt für eine *Wilson*-Pseudosklerose, vielmehr hatte man den Eindruck einer langsam zurückgehenden Epileptikerin ohne extrapyramidale oder motorische Erscheinungen. Der Bruder bot dagegen ein wesentlich typischeres Krankheitsbild, bei ihm fielen sehr zeitig Zittern und spastische Symptome auf. Die Diagnose einer *Wilson*-Pseudosklerose wurde bei ihm genauestens in Erwägung gezogen und nach dem *Kayser-Fleischerschen* Hornhautring gefahndet, sein Nichtvorhandensein ausdrücklich vermerkt. Beide Kinder zeigten fast von Geburt an einen Schwachsinn mittleren Grades.

Im allgemeinen bestehen sonst im Krankheitsverlauf bei Geschwistern mit *Wilson*scher Krankheit große Ähnlichkeiten (*Stadler, Stefan, Kehrer, Rauh, Barnes* und *Hurst, Homén, Dzimbowski, Hamilton*). Es gibt meist nur insofern Unterschiede, als die Krankheitssymptome noch nicht vollausgebildet sind oder bei einzelnen der erkrankten Geschwister mehr die abdominalen Erscheinungen überwiegen (*Kehrer, Barnes* und *Hurst, van Bogaert* und *Wilcox* u. a.). Nur in den Fällen *Steinmanns* wiesen zwei Brüder beträchtliche Differenzen im Krankheitsbild auf. Der eine Bruder machte den Eindruck eines Spätencephalitikers mit geistiger Verlangsamung bei pathologischer Zudringlichkeit und Dreistigkeit, besaß aber dabei eine Affektlabilität mit Zwangseffekten. Der andere Bruder zeigte im Anfang gewisse infantile Züge, dann ein manisches Bild mit gelegentlichem Umschlag ins Depressive und zum Schluß mehr expansive Züge mit Größenideen, Selbstüberschätzung, völliger Hemmungslosigkeit und gelegentlichen Erregungszuständen. Bei dem ersten begannen die körperlichen und psychischen Störungen zugleich und entwickelten sich parallel. Beim zweiten verlief die Krankheit sehr rasch und zwar mit derartigen Geistesstörungen, daß seine Unterbringung in einer Anstalt im zweiten Krankheitsjahr notwendig wurde. Diese Differenzen im Krankheitsbild erklärt die Verfasserin im Sinne von *Kleist*, daß die psychischen Bilder vornehmlich von der Art der mehr oder weniger latenten Anlage abhängig sind. Auch die drei übrigen Geschwisterpaare zeigten einige, wenn auch nicht so hochgradige Unterschiede im Krankheitsverlauf. Kleine Differenzen im Verlauf bestanden auch bei Geschwistern, über die *van Bogaert* und *Wilcox* berichten. Bei sonst sehr ähnlichen und typischem Krankheitsbild traten in einem Fall noch epileptische Anfälle hinzu. Sie betonen, daß es nach dem pathologisch-anatomischen Befund nicht zu sagen sei, warum einige Typen rigide, mit Zittern oder einfach hyperkinetisch sind. *Van Bogaert* betont, daß das klinische Bild weitgehend wechseln kann, obwohl das anatomische durchaus konstant ist. Weiter bringt er mehrere Brüder, bei denen teils das neurologische Bild der Pseudosklerose, teils die forme portale vorlag. Bei der weiteren

Entwicklung wurde das Krankheitsbild dieser Brüder aber wieder sehr ähnlich.

Eine sehr wechselnde Krankheitsdauer zeigten die Fälle von *W. Rauh*. Er teilt die Krankengeschichte zweier Geschwister mit, die sich weitgehend gleichen, nur daß bei der Schwester Charakterveränderungen schon frühzeitig festgestellt wurden. Auch ist der Verlauf bei der Schwester wesentlich schneller, die Zeit der eigentlichen Symptome dauerte bei ihr  $1\frac{1}{2}$  Jahre, während der Bruder nach 17jährigem Leiden immer noch lebte.

Umgekehrt ergab bei klinisch weitgehend übereinstimmendem Befund die anatomische Untersuchung der zwei ersten Fälle von *Barnes* und *Hurst* gewisse Unterschiede. Im zweiten Fall waren die Höhlenbildungen hochgradiger wie im ersten. In unserem ersten Fall bestand überhaupt nur eine geringe Ähnlichkeit mit dem typischen Krankheitsbild. Wenn auch zuweilen psychische Symptome bei der *Wilson*-Pseudosklerose im Vordergrund stehen, so ist ihr alleiniges Vorhandensein bisher kaum beschrieben. Ein derartig frühzeitiger Schwachsinn, wie er in unseren Fällen besteht, ist sehr selten. Die Krankheit beginnt im allgemeinen nach einer verschiedenlangen Spanne der normalen geistigen und körperlichen Entwicklung und hat einen Verlauf, wie ihn unser dritter, absolut typischer Fall zeigt. Da nach den Untersuchungen *Kehrers* das Leiden erblich ist, ist jedoch eine so frühe Manifestation nicht allzu verwunderlich.

### Zusammenfassung.

Es wird über zwei Geschwister mit *Wilson*-Pseudosklerose berichtet. Sie zeigten ein verschiedenes klinisches Krankheitsbild. Bei beiden bestand übereinstimmend am Gehirn ein typischer Befund mit beträchtlicher Ausprägung sowohl der *Wilson*- wie der Pseudosklerosekomponente.

Beide Fälle haben keine Cirrhose, sondern nur ganz frische final oder subfinal entstandene Schäden der Leber: In einem Fall bestanden Zeichen der Gallestauung, im anderen die einer frischen Cholangitis und Pylephlebitis. Irgendwelche Zeichen älterer Veränderungen oder Bindegewebsvermehrungen sind nicht vorhanden. Dieser Befund spricht — mit einigen anderen Beobachtungen aus der Literatur — gegen die unbedingte Abhängigkeit der Gehirnveränderungen von einer Schädigung der Leber; es scheint vielmehr eine Stoffwechselwirkung vorzuliegen, welche sowohl das Gehirn als auch die Leber zu schädigen imstande ist, wobei bald das eine, bald das andere Organ mehr betroffen sein kann (*Bostroem*).

Es wird besonders auf die Gehirngefäßveränderungen hingewiesen, welche zusammen mit den übrigen Befunden die Annahme stützen, daß eine seröse Durchtränkung des Gewebes die wesentliche Veranlassung für die Gehirnveränderung darstellt.

Die Besonderheiten des klinischen Bildes werden kurz gestreift.

---



## Schrifttum.

- Anders, H. E. u. W. J. Eicke: Arch. f. Psychiatr. **112**, 1—40 (1940). — Anton, G.: Jb. Psychiatr. **14**, 141—181 (1896). — Münch. med. Wschr. **1908 II**, 2369—2372. — Barnes, St. and E. W. Hurst: Brain **48**, 279—333 (1925); **49**, 36—60 (1926); **52**, 1—5 (1929). — Bielschowsky, M.: J. Psychol. u. Neur. **25**, 1—11 (1920); **27**, 233 bis 288 (1922). — Jkurse ärztl. Fortbildg **14**, 5, 1—10 (1923). — Bielschowsky, M. u. Hallervorden: J. Psychol. u. Neur. **42**, 177—209 (1931). — Boekheim, F.: Z. Neur. **60**, 10—58 (1920). — Bogaert, L. van: Bull. Acad. Méd. Belg. **1936**, 375—381. — Bogaert, L. van et E. Willocx: Revue neur. **66**, 461—497 (1936). — Borberg, N. C.: Acta psychiatr. (København) **2**, 201—220 (1927). Ref. Zbl. Neur. **49**, 260 (1928). — Bostroem, A.: Fortschr. Med. **32**, 8/9 (1914). — Neur. Zbl. **37**, 703 (1918). — Z. Neur. **68**, 48—60 (1921). — Monographien Neur. **33** (1922). — Braunmühl, A. v.: Z. Neur. **130**, 1—65 (1930); **138**, 453—480 (1932). — Brouwer, R.: Proc. roy. Soc. Med. **29**, 27—39 (1936). — Brzezicki, E.: Neur. polska **19**, 191—208. Ref. Zbl. Neur. **86**, 119 (1937). — Crandall, L. A. and A. Weil: Arch. of Neur. **29**, 1066—1083 (1933). — Creutzfeld: Zbl. Neur. **53**, 670 (1929). — Allg. Z. Psychiatr. **93**, 45 (1930). — Demole, V. et L. Redalié: Revue neur. **1922**, 1248—1269. — Dziembowski, S. v.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **57**, 295—315 (1917). — Economo, C. v.: Z. Neur. **43**, 173—209 (1918). — Economo, C. v. u. P. Schilder: Z. Neur. **55**, 1—26 (1920). — Eisele, W. and L. A. Crandall: Arch. of Neur. **28**, 1383—1389 (1932). — Eppinger: Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — Fiessinger, N.: Ref. Zbl. Neur. **92**, 147 (1939). — Fischler, G.: Allg. Z. Psychiatr. **108**, 350—371 (1938). — Gartberg, M.: J. Amer. med. Assoc. **100**, 482—484 (1933). — Gaupp, R. jr.: Arch. f. Psychiatr. **107**, 422—426 (1938). — Fortschr. Neur. **11**, 180—203 (1939). — Hadfield, G.: Brain **46**, 147—178 (1923). — Hall, H. C.: La Dégénérescence Hépatolenticulaire. Paris: Masson & Cie. 1921. — Hallervorden, J.: Die extrapyramidalen Erkrankungen. Handbuch der Geisteskrankheiten, herausgeg. von Bumke, Bd. 11/7, S. 996—1107. 1930. — Z. Neur. **167**, 527—546 (1939). — Psychiatr.-neur. Wschr. **1939 I**, 2. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 201—239, (1940). — Hamilton, A. S.: J. nerv. Dis. **43**, 297—323 (1916). — Hechst, B.: Z. Neur. **141**, 718—743 (1932). — Beitr. path. Anat. **98**, 163—177 (1936—1937). — Höpflin, C. v. u. A. Alzheimer: Z. Neur. **8**, 183—209 (1912). — Homén, E. A.: Arch. f. Psychiatr. **24**, 191—228 (1892). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **75**, 139—148 (1922). — Hurst, E. W. and Ph. E.: J. of Path. **31**, 303—342 (1928). — Insabato, L.: Ref. Zbl. Neur. **38**, 371 (1924). — Jakob, A.: Z. Neur. **66**, 178—207 (1921). — Die extrapyramidalen Erkrankungen. Berlin: Springer 1923. — Josephy, H.: Degeneratio hepato-lenticularis. In Handbuch der Neurologie, herausgeg. von Bumke und Foerster, Bd. 16, S. 827—848. 1936. — Kehrer, F.: Arch. f. Psychiatr. **91**, 187—268 (1930). — Z. Neur. **129**, 497—542 (1930). — Kirschbaum, W.: Z. Neur. **77**, 536—565 (1922); **87**, 50—83 (1923); **88**, 487—532 (1924). — Környey, St.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **108**, 38—71 (1929). — Konowalow, N. W.: Ref. Zbl. Neur. **97**, 12 (1940). — Z. Neur. **169**, 220—245 (1940); **171**, 201—228 (1941); **171**, 229—238 (1941). — Kryspin-Ekner, W.: Jb. Psychiatr. **47**, 251—275 (1930). — Kuipers, E. C.: Ref. Dtsch. Z. Nervenheilk. **128**, 120—122 (1932). — Lehoczy, T. v.: Arch. f. Psychiatr. **95**, 481—514 (1931); **102**, 260—271, 788—803 (1934). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **141**, 28—48 (1936). — Lhermitte, J.: Semaine méd. **32**, 121—125 (1912). — Lhermitte, J. et W. S. Muncie: Presse méd. **37 II**, 1495 (1929). — Arch. of Neur. **23**, 750—760 (1930). — Lingjaerde, O.: Ref. Zbl. Neur. **88**, 652 (1938). — Lisak, A.: Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 161—163. — Lisi, L. de: Riv. Pat. nerv. **34**, 1—162 (1929). — Loevy, H.: Nervenarzt **4**, 653—660 (1931). — Lotmar, F.: Monographien Neur. **48** (1926). — Lüthy, F.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **123**, 101—181 (1931). — Maas, O.: Neur. Zbl. **37**, 16—27 (1918). — Mahaim, I.: Schweiz. Arch. Neur. **17**, 43—62, 283—305 (1925). — Meyer, O.: Virchows Arch. **201**, 349—361 (1910). — Meyjes,

*F. E. P.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **115**, 27—45 (1930). — *Miskolczy, D.*: Arch. f. Psychiatr. **97**, 27—63 (1932). — *Müller, W.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **145**, 234—255 (1938). — *Nayrac, P.*: Revue neur. **1924 II**, 151—164. — *Nicolajev, V.*: Virchows Arch. **299**, 309—315 (1937). — *Opalski, A.*: Z. Neur. **124**, 420—425 (1930). — Revue neur. **1935 II**, 402—403. — *Ostertag, B.*: Arch. f. Psychiatr. **77**, 453—493 (1926). — *Papadato, L.*: Encéphale **20**, 14—26 (1925). — *Pietzonka, H.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 164—175 (1939). — *Pines, L.*: Z. Neur. **118**, 307—326 (1929). — *Pollak, E.*: Z. Neur. **77**, 37—79 (1922). — Arb. neur. Inst. Wien. **30**, 148—162 (1928). — Jb. Psychiatr. **47**, 195—250 (1930). — *Rauh, L.*: Arch. Kinderheilk. **95**, 16—41 (1931). — *Rauh, W.*: Z. Neur. **123**, 669—678 (1930). — *Ricker, G.*: Z. Neur. **140**, 725—741 (1932). — *Rössle, R.*: Entzündungen der Leber. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von *Henke-Lubarsch*, Bd. 5/I, S. 243—505. 1930. — Virchows Arch. **291**, 1—46 (1933). — *Rotter, R.*: Z. Neur. **111**, 159—222 (1927). — *Rumpel, A.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **49**, 54—73 (1913). — *Schaltenbrand, G.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **91**, 174—218 (1926). — *Scherer, H. J.*: Virchows Arch. **288**, 333—345 (1933). — *Schilling, V.*: Med. Welt **1936 I**, 183—186; **1937 I**, 340—344. — *Schob*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **84**, 145—148 (1924). — Arch. f. Psychiatr. **87**, 689 (1929). — *Scholz, W.*: Klin. Wschr. **1932 II**, 1489—1492. — Z. Neur. **162**, 694 (1938). — *Scholz, W. u. W. Nieto*: Z. Neur. **162**, 675 (1938). — *Schürmann, P. u. H. E. Mac Mahon*: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — *Schütte*: Arch. f. Psychiatr. **51**, 334—349 (1913). — *Sjövall, E.*: Acta path. scand. (Københ.) **6**, 193—217 (1929). — *Sjövall, E. u. G. Söderbergh*: Acta med. scand. (Stockh.) **54**, 195—212 (1921). — *Sjövall, E. u. A. Wallgren*: Acta psychiatr. (Københ.) **9**, 453 bis 464 (1934). — *Söderbergh, G.*: Nord. med. Ark. **51**, 71—96 (1919). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **64**, 52—73 (1919). — *Spielemeyer, W.*: Z. Neur. **57**, 312—351 (1920). — *Stadler, H.*: Z. Neur. **154**, 626—657 (1936); **158**, 92—93 (1937); **164**, 583—643 (1939). — Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 1325. — Zbl. Neur. **98**, 655 (1941). — *Stefan, H.*: Med. Welt **1935 I**, 752—754. — *Steinmann, I.*: Arch. f. Psychiatr. **105**, 514—538 (1936). — *Tebelis, F.*: Z. Neur. **166**, 178—220 (1939). — *Thaddea, S. u. H. J. Oettel*: Z. Neur. **170**, 551—582 (1940). — *Tschugunoff, S. A.*: Z. Neur. **86**, 506—532 (1923). — *Uchimura, Y.*: Z. Neur. **123**, 679—693 (1930). — *Weger, A. M. u. D. M. Natanson*: Arch. f. Psychiatr. **88**, 598—611 (1929). — *Werthemann, A. u. H.*: Z. Neur. **126**, 758—780 (1930). — *Westphal, A.*: Arch. f. Psychiatr. **51**, 1—29 (1913). — *Westphal, A. u. F. Sioli*: Arch. f. Psychiatr. **66**, 747—781 (1922). — *Wilcox, E.*: Le Scalpel **1931 I**, 137—148. — *Wilson, S. A. K.*: Brain **34**, 295—509 (1912). — Proc. roy. Soc. Med. **27**, 297—298 (1934). — Ref. Zbl. Neur. **72**, 214 (1934). — *Wimmer, A.*: Revue neur. **1921**, 952—968, 1206—1216. Revue neur. **1929 I**, 904—915.