

Aus der Nervenklinik der Universität Yokohama, Japan  
(Vorstand: Prof. Dr. T. INOSE)

## **Eine histochemische Studie bei den hepatocerebralen Degenerationen und bei Leberkrankheiten (Glykogenbefund)**

Von

**T. INOSE, Y. ICHIKAWA und H. NOMURA**

Mit 5 Textabbildungen

*(Eingegangen am 25. März 1960)*

STADLER hat gezeigt, daß Glykogenkörner in den Leberzellkernen der Wilson-Pseudosklerose durch die Bestsche Carminfärbung nachgewiesen werden können. Dabei hat er vermutet, daß sie auch in den nackten Gliakernen im Gehirn gefunden würden. Aber es gelang ihm nicht, Glykogenablagerung in den Gliakernen bei der Wilsonschen Krankheit nachzuweisen. KONOWALOW und EICKE haben dies nachgeprüft und sie konnten die Ablagerungen auch nicht feststellen.

In unserem Lande fand zuerst HIRAI die Best-positiven Einschlusskörperchen in den Gliakernen und Nervenzellen bei den Wilson-ähnlichen Zuständen und verschiedenen Leberkrankheiten und diskutierte damit die Pathogenese der Alzheimerschen Gliazellen. Danach hat INOSE den positiven Befund in den nackten Gliakernen bei seiner „spezifischen Form“<sup>1</sup> der hepatocerebralen Degeneration erhoben, und er betrachtete sie damals als amyloidähnliche Substanzen, da die Speichelreaktion keine sicheren Resultate ergab. Dagegen konnte er, wie die früheren Autoren, keine Glykogenablagerungen in den Gliazellen bei der Wilson-Pseudosklerose feststellen. Er hat diesen Befund für ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen der Wilson-Pseudosklerose und seiner „spezifischen Form“ gehalten. Danach haben viele Autoren in Japan kasuistische Mitteilungen der „spezifischen Form“ von INOSE nacheinander veröffentlicht, wobei die gleichen Befunde in den nackten Gliakernen beschrieben worden sind.

---

<sup>1</sup> Diese Krankheitszustände haben folgende klinische Eigentümlichkeiten: Krankheitsbeginn meistens in mittlerem Lebensalter und Präsenium, wiederholte Anfälle von Bewußtseinsstörung (Dämmerzustände, Delirien, Schlafsucht, Koma), verschiedene neurologische Symptome (Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Pyramidenzeichen) und organisches Psychosyndrom im Intervall, Progredienz der genannten Symptome, Tod zuletzt im Koma. Kein Kayser-Fleischerscher Cornealring. Keine Abnormität des Kupferspiegels im Serum. Inose hält diese Krankheitszustände nicht als zur Wilson-Pseudosklerose gehörig, obgleich ihre neuropathologischen Befunde gewisse Gemeinsamkeiten mit der letzteren haben.

Aus diesen Gründen haben wir erneut versucht, die Bestsche Carminfärbung und die PAS-Reaktion an den Gehirnen und Lebern bei der Wilsonschen Krankheit, der „spezifischen Form“ der hepatocerebralen Degenerationen und den allgemeinen Leberkrankheiten durchzuführen, um zu prüfen, ob man die genannten verschiedenen krankhaften Zustände dadurch differenzieren könnte. Unser Material besteht aus 6 Fällen von typischer Wilson-Pseudosklerose, 4 Fällen der „spezifischen Form“ und 38 Fällen von allgemeinen Lebererkrankungen. Da das Material leider meist unter langfristiger Formfixierung gestanden hat, mußte es für eine strenge histochemische Untersuchung als nicht geeignet betrachtet werden. Aber PEARSE u. a. haben gezeigt, daß der Glykogennachweis im Gewebe an nicht frischem Material in gewissem Sinne durchführbar ist. Deshalb glauben wir, über die Resultate mit den genannten Färbungen an unserem Material hier berichten zu sollen.

### 1. Wilson-Pseudosklerose

Unsere 6 Wilson-Fälle zeigten klinisch typische Krankheitsbilder, indem sie alle den Kayser-Fleischerschen Cornealring aufgewiesen und ihre Lebern die grobknotige Cirrhose (Wilson-Leber) gezeigt haben. Auch die neuropathologische Untersuchung ergab die für die Wilsonsche Krankheit charakteristischen morphologischen Veränderungen, d. h. die eigenartige Erweichung des Striatums und die Alzheimerschen Gliazellen I. Typs. Aus dem Lebergewebe dieser Fälle wurden zuerst Paraffin- und dann Celloidinschnitte hergestellt, an welchen Hämatoxylin-Eosinfärbung, Bestsche Carminfärbung und PAS-Reaktion ausgeführt wurden. Wenn man die Übersichtsbilder der Leber betrachtet, so fallen einem recht häufig aufgeblähte helle Leberzellkerne auf, die sich gerne in Gruppen finden (Abb. 1). Sie haben, wie STADLER einmal gezeigt hat, eine große Ähnlichkeit mit den Alzheimerschen Gliazellen II. Typs. Diese großen hellen Leberzellkerne enthalten mit Bestscher Carminfärbung schön färbbare Einschußkörperchen, die an Gestalt, Größe und Zahl sehr variieren können (Abb. 2). Dagegen sind keine Einschußkörperchen in den großen chromatinreichen Kernen zu finden, die meistens ein reiches Protoplasma zeigen und als eine Art progressive Veränderung anzusehen sind. Diese Körperchen sind auch PAS-positiv und werden durch Speichel aufgelöst. Daraus kann man, wie STADLER gesagt hat, folgern, daß diese Körperchen aus Glykogen bestehen.

Dann haben wir die Bestsche Färbung und die PAS-Reaktion am Zentralnervensystem versucht, um die negativen Resultate von STADLER, EICKE, KONOWALOW u. a. zu überprüfen. In den Alzheimerschen Gliazellen sowohl vom I. Typus als auch vom II. Typus lassen sich Glykogenkörner selbst durch wiederholte sorgfältige Untersuchungen nicht nachweisen. Aber die PAS-Reaktion hat einige beachtenswerte Befunde

gebracht, wie sie noch nicht beschrieben worden sind. Die sogenannten Opalski-Zellen, die einen ballonartig geblähten Zelleib haben, sind rötlich-violett gefärbt. Die Abb. 3 zeigt eine Opalski-Zelle in der oberen Schicht des

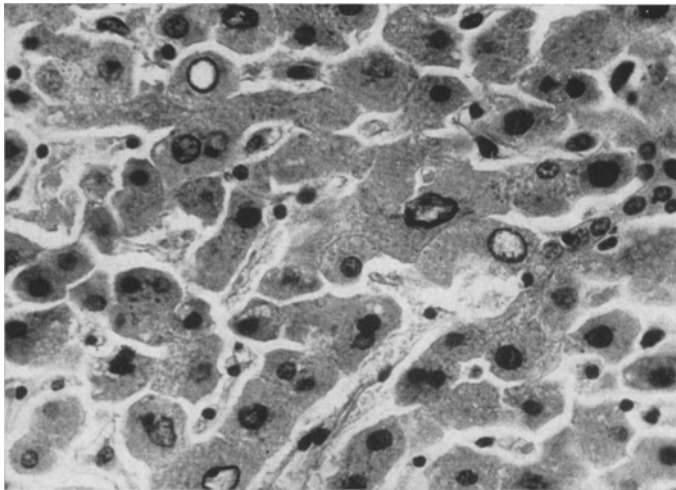


Abb. 1. Mittlere Vergrößerung der Wilson-Leber. Neben pyknotischen Kernen gibt es große helle Kerne, die Best-positive Ablagerungen enthalten. H.E.-Färbung

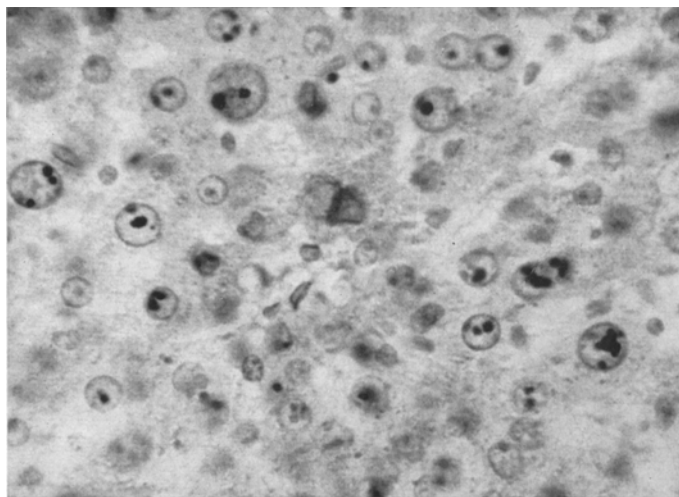


Abb. 2. In den großen hellen Kernen befinden sich Glykogenkörner in verschiedener Größe, Gestalt und Zahl. Wilson-Leber. Bestsche Carminfärbung

Cortex, deren wabige Struktur sich durch die PAS-Reaktion klarer als durch die anderen Färbemethoden darstellen läßt. Diese PAS-positiven

Substanzen im Zelleib der Opalski-Zellen bleiben mit Bestscher Carminfärbung ungefärbt und die Sudan-III-Färbung ergibt keine sicheren Ergebnisse. Wir haben noch die anderen histochemischen Färbungen versucht, aber die chemische Eigenschaft dieser PAS-positiven Substanzen läßt sich noch nicht klären.

Bei einem Wilson-Fall haben wir einen merkwürdigen Befund angetroffen. In einem großen geblähten nackten Gliakern färbt sich bei der

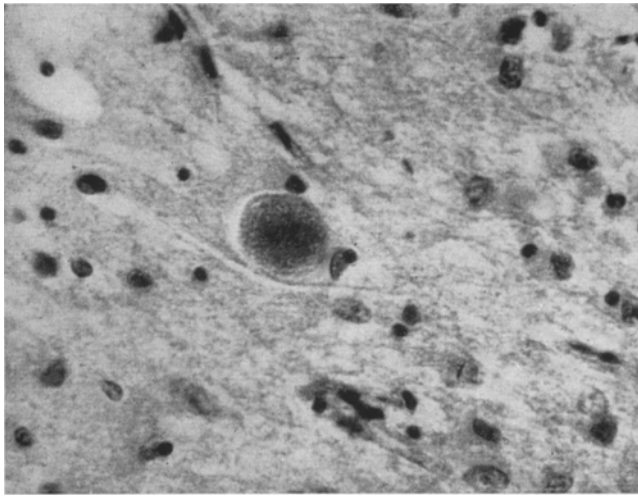


Abb. 3. Eine Opalski-Zelle in der oberen Schicht der Großhirnrinde. Ihr Zelleib sieht fein granuliert aus. PAS-Reaktion

PAS-Reaktion ein kugeliges Gebilde an, welches mit einem rotvioletten Farbton feingranuliert aussieht. Wir haben viele Präparate durchgesehen, um diesen Befund weiter zu klären, aber leider haben wir nichts Ähnliches in den weiteren Präparaten gefunden. Daher müssen wir diese Frage noch offen lassen.

## 2. „Spezifische Form“ der hepatocerebralen Degenerationen

Die zur Untersuchung herangezogenen 4 Fälle gehören zur typischen „spezifischen Form“. Die histopathologischen Befunde dieser Fälle stimmen ganz mit den schon durch INOSE beschriebenen Befunden überein, d. h. pseudolaminär angeordnete spongiöse Nekrosen in der V. Schicht der Großhirnrinde, Status spongiosus im Striatum, im Nucleus ruber, im Hirnschenkelfuß und in den sonstigen Grisea und Bahnen in Gemeinschaft mit diffuser Proliferation der Astrocyten im Sinne der Veränderungen von ALZHEIMER. Unter den histochemischen Ergebnissen sind die in den nackten Gliakernen befindlichen Ablagerungen auffallend, die PAS-positiv sind. Diese Einschußkörperchen sind mannigfaltig gestaltet, wie

INOSE es schon gezeigt hat, und mit der Carminfärbung leuchtend rot dargestellt. Da diese Ablagerungen durch die gewöhnliche Speichelreaktion fast aufgelöst werden, sind sie als Glykogen identifiziert. Diese Glykogenkörner können auch perivascular und frei im Gewebe liegen, als ob sie aus der Blutbahn durch die Gefäßwand ins Gewebe herausströmten. Mitunter konnten auch fein granuliert Ablagerungen in den großen Nervenzellen gefunden werden.

Unter den einschlägigen Fällen gibt es auch solche, bei denen Kernglykogenablagerungen nicht zu finden sind. Es sind besonders die mit der gewöhnlichen atrophischen grobknotigen Lebercirrhose. Im Gegensatz zur Wilsonschen Krankheit gibt hier die Carminfärbung in den Leberzellen keinen konstant positiven Befund. Natürlich gibt es solche Fälle, bei denen die Glykogenablagerungen nicht nur in den geblähten Leberzellkernen, sondern auch im Zelleib lokalisiert sind.

### 3. Allgemeine Lebererkrankungen

Nach den bisherigen Ausführungen könnte es scheinen, daß der positive Glykogenbefund der Leberzellkerne für die Wilsonsche Krankheit, das Kernglykogen der nackten Glia dagegen für die „spezifische Form“ der hepatocerebralen Degenerationen pathognomonisch sei. Zur Klärung der Sachlage haben wir Material von allgemeinen Lebererkrankungen gesammelt. Darunter befinden sich 13 Fälle von Lebercirrhose, 8 Fälle von akuter Hepatitis, 2 Fälle von Lebermetastase bei Magenkrebs, je 1 Fall chronischer Hepatitis und von Choledochuskrebs und 3 Fälle angeborenen Choledochusverschlusses. Die Untersuchung richtet sich hauptsächlich auf die Glykogenfärbung der Leberzellen und der Gliazellen im Zentralnervensystem. Als Färbemethoden wurden die Bestsche Carminfärbung und die PAS-Reaktion gewählt und die Speichelreaktion angewendet. Erstaunlicherweise findet man häufig eine Blähung der Leberzellkerne wie bei der Wilsonschen Krankheit. In den hellen geblähten Leberzellkernen befinden sich die PAS-positiven oder mit Carmin färbbaren Ablagerungen, wie Abb. 4 zeigt.

Positive Resultate haben wir erhoben in 8 von 13 Fällen von Lebercirrhose, in einem Fall von Leberkrebs mit Cirrhose und in einem Fall von Lebermetastase bei Magenkrebs. Die Abb. 4 stammt von einem 42jährigen Mann, der an atrophischer Lebercirrhose gestorben ist. Wie man an dieser Abbildung sieht, liegen die carminpositiven Granula sehr reichlich im Protoplasma der Leberzellen; in einem hellen geblähten Kern befinden sich vier verschieden große Glykogenkörner. Der Krankheitsverlauf ging über  $3\frac{1}{2}$  Jahre mit einem finalen Koma von 13 Tagen. Wir haben uns bemüht, zwischen klinischen Daten und den Glykogenbefunden Zusammenhänge zu finden. Besonders auf das Vorhandensein von Bewußtseinsstörungen vor dem Tode, die Dauer der genannten Leberleiden und die

positiven Befunde von Leberglykogen haben wir unser Augenmerk gerichtet; es haben sich allerdings keine sinnvollen Zusammenhänge finden lassen. Aus der pathologisch-anatomischen Literatur der Lebererkrankungen kennen wir kaum die Glykogenablagerung in den Leberzellkernen. Es muß hier betont werden, daß die oben beschriebenen Befunde uns einen wichtigen Hinweis zum Stoffwechsel der Leberzellkerne, besonders bei dem degenerativen Prozeß, zu liefern scheinen.



Abb. 4. Glykogenablagerung in den Zellkernen und im Protoplasma der Leber. Atrophische Lebercirrhose. Bestsche Carminfärbung

Wenn man das Zentralnervensystem bei allgemeinen Lebererkrankungen betrachtet, so findet man die diffusen proliferativ-degenerativen Veränderungen der Astrocyten im Sinne der Umwandlung von ALZHEIMER, wie bereits SCHERER und STADLER gezeigt haben. Wir konnten die Befunde bestätigen; die auffallenden nackten Gliazellen, die als der Alzheimersche II. Typ gelten, sind besonders bei den Lebercirrhose-Fällen ausgeprägt. Wie die meisten Autoren beschrieben haben, bevorzugen sie das Striatum. Durch die Carminfärbung und die PAS-Reaktion sind die positiven Einschußkörperchen in den nackten Gliakernen in 8 von 13 Fällen von Lebercirrhose, in allen 3 Fällen von angeborenem Choleochusverschluß, in 1 von 8 Fällen von akuter Hepatitis, in 1 von 3 Fällen von Leberkrebs mit Cirrhose und in 1 von 2 Fällen von Lebermetastase bei Magenkrebs nachzuweisen. Bei den Fällen von Lebercirrhose bestand meistens eine Bewußtseinsstörung, zumindest im letzten Stadium des Krankheitsverlaufes. Unter ihnen waren auch solche Fälle, die alle Grade der Bewußtseinsstörung bis zum finalen Koma durchgemacht hatten. Wir haben die klinischen Befunde (Grad, Dauer und

Häufigkeit des Auftretens von Bewußtseinstörungen usw.) den histochemischen Resultaten gegenübergestellt, dabei aber keine sinnvollen Zusammenhänge aufweisen können. Bemerkenswert ist die oben bereits erwähnte Tatsache, daß bei 3 Fällen von angeborenem Choledochusverschluß die carminpositiven Granula in den Gliakernen gefunden worden sind. Bei einem dieser 3 Fälle sind sogar reichlich glykogenhaltige nackte Gliakerne vorhanden. Die Abb. 5 stammt von einem Celloidinpräparat

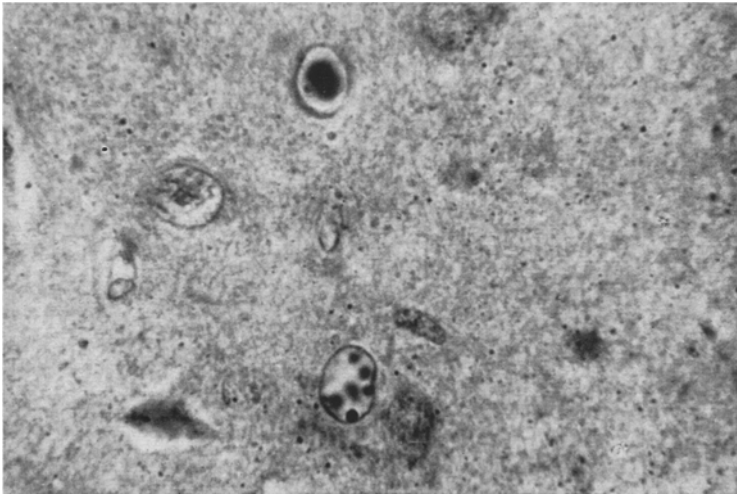


Abb. 5. Glykogenkörner in den nackten Gliakernen. Striatum. Fall von angeborenem Verschuß des Ductus choledochus. Bestsche Carminfärbung

aus dem Striatum dieses Falles. Von allen unseren Fällen ist bei diesem die Umwandlung der Astrocyten im Sinne der Veränderungen von ALZHEIMER am prägnantesten. Er hat die Geburt nur 6 Monate überlebt; er hatte weder Krämpfe noch nennenswerte neurologische Zeichen.

Wenn man die an der Leber und die am Gehirn erhobenen Befunde zusammenfaßt, so haben wir 6 Fälle von Lebercirrhose, bei welchen der Glykogennachweis sowohl in der Leber als auch im Gehirn positiv ist. Bei 2 Cirrhosefällen ist er nur im Gehirn positiv und bei 2 weiteren Fällen ist er nur in der Leber positiv. Bei den schon beschriebenen 3 Fällen von Choledochusverschluß ist die Reaktion ausschließlich im Gehirn positiv. Aus diesen Tatsachen kann man den Schluß ziehen, daß die positiven Glykogenbefunde nicht immer mit denen in der Leber übereinstimmen.

### Diskussion

Über die Pathogenese der Wilson-Pseudosklerose werden viele Ansichten von verschiedenen Autoren vertreten. Unter anderem hat die Frage, ob die Leberschädigung oder die Gehirnveränderung als primär aufzufassen

ist, im Mittelpunkt der Diskussion gestanden. Der von KEHRER geschaffene Krankheitsbegriff „Abdominal-Wilson“ und die Arbeit von STADLER über die Beziehungen zwischen Leberkrankheiten und Gehirnveränderungen haben den Schwerpunkt auf die hepatogene Theorie der Wilsonschen Krankheit gelegt. Danach hat aber EICKE an Hand von zwei eigenen Fällen zeigen können, daß es auch Wilson-Fälle ohne Lebercirrhose gibt. In den letzten Jahren haben die Untersuchungen des Stoffwechsels bei dieser Krankheit einen bemerkenswerten Fortschritt gemacht, besonders in bezug auf die Schwermetalle, unter anderem Kupfer, und die Aminosäuren. Es wird heute allgemein anerkannt, daß der Kupferhaushalt des Gehirns, der Leber und der anderen Organe bei der Wilsonschen Krankheit so stark vermehrt ist, daß diese sich dadurch von anderen Leber- und Gehirnkrankheiten unterscheiden läßt. Wir haben bei unserem Material versucht, Kupfer im Gehirn, in der Leber und in den Nieren histochemisch nachzuweisen, aber es ist uns nur in den Leberzellen von drei Fällen von Wilsonscher Krankheit gelungen. Überdies scheinen die oben ausführlich beschriebenen Glykogenbefunde mit den Kupferbefunden in keinem Zusammenhang zu stehen.

Man kann zwar in den Leberzellkernen bei der Wilsonschen Krankheit, die STADLER einmal „Leberglia“ genannt hat, Glykogengranula nachweisen, aber diese können auch bei anderen Krankheitszuständen gefunden werden, so z. B. bei der „spezifischen Form“ und auch bei den gewöhnlichen Lebercirrhosen. Es muß betont werden, daß sich die Glykogengranula in den Leberzellkernen bei verschiedenen chronischen Leberkrankheiten auffinden lassen; die Leberzellkerne sind dabei gebläht und chromatinarm. Diese degenerativ umgewandelten Leberzellen trifft man häufig gruppenweise in einem bestimmten Bezirk der Leberläppchen. Nach diesen Befunden scheint die Ablagerung der Glykogenkörner in den Leberzellkernen mit der Stoffwechselverschiebung derselben bei dem degenerativen Prozeß etwas zu tun zu haben. Ob es sich dabei um eine Kohlenhydratstoffwechselstörung der Leber handelt oder nicht, läßt sich nicht entscheiden. Leider sind solche Kernglykogenbefunde in der Pathologie der Leber bisher noch nicht bekannt. Hier ist noch anzufügen, daß sie mit der histochemisch nachweisbaren Kupferablagerung im Zellplasma bei der Wilsonschen Krankheit anscheinend nichts zu tun haben.

Mit Hinsicht auf die Glykogenbefunde im Gehirn hat INOSE in seiner ersten Veröffentlichung die Best-positiven Granula in den Gliakernen als „amyloidähnliche Substanz“ beschrieben. Aber die vorliegende Arbeit hat es klar gezeigt, daß die Best-positiven Granula durch die Speichelreaktion in hohem Maße beeinflusst werden. Deshalb haben wir den Großteil der in Frage stehenden Substanzen als Glykogen angesprochen. Die Meinung, daß die sogenannten nackten Gliakerne, d. h. die Alzheimersche



Glia Typ II, aus Astrocyten entstehen, ist allgemein anerkannt, und es ist auch nicht zu leugnen, daß diese atypischen Gliazellen bei den chronischen Leberleiden, besonders bei Lebercirrhosen, mit großer Häufigkeit angetroffen werden. Wir selbst konnten die Forschungsergebnisse von STADLER und SCHERER durch unsere Nachprüfung bestätigen. Angesichts dieser Tatsachen könnte man die Proliferation und die sukzessive Degeneration der Astrocyten bei den Lebercirrhosen, die sich durch die Silberimprägnationsmethoden deutlicher darstellen läßt, als „hepatogen“ auffassen. Wie wir oben schon ausgeführt haben, lassen sich die Glykogenkörner in den in Frage stehenden Astrocytenkernen oft nachweisen; sie kommen nicht nur bei der „spezifischen Form“ der hepatocerebralen Degenerationen, sondern auch bei verschiedenen anderen Leberkrankheiten vor. Daraus könnte man schließen, daß die Glykogenablagerung in den Gliakernen mit dem degenerativen Prozeß der Astrocyten in einem innigen Zusammenhang steht. Aber es bleibt vorläufig noch die Frage offen, warum sie bei der Wilsonschen Krankheit kaum auffindbar ist. Es scheint uns erlaubt, diesen Unterschied in den Glykogenbefunden bei der Wilsonschen Krankheit und der „spezifischen Form“ der differentiellen Stoffwechselerkrankung bei beiden Zuständen zuzuschreiben. Man kann auch sagen, daß die „spezifische Form“ den allgemeinen Leberkrankheiten weit näher steht als der Wilsonschen Krankheit.

Wir haben ferner geprüft, ob irgendeine Parallele zwischen den Glykogenbefunden im Gehirn und den klinischen Symptomen, unter anderem den Bewußtseinsstörungen bei den Leberkrankheiten besteht. Es zeigte sich, daß die Glykogenbefunde mit den klinischen Symptomen keinen Zusammenhang haben. Es muß hier noch eingefügt werden, daß der Glykogengehalt der Gliakerne bei zwei Fällen von angeborenem Cholelithiasisverschluss auffallend stark war, obgleich keine nennenswerten neurologischen Erscheinungen beobachtet worden sind. Die bis heute erzielten biochemischen Forschungsergebnisse vermögen diese Diskrepanz leider nicht zu erklären. Während bei der Wilsonschen Krankheit der Stoffwechsel der Schwermetalle, unter anderen des Kupfers, und der Aminosäuren gestört ist, wurde durch klinische und experimentelle Untersuchungen nachgewiesen, daß die Steigerung des  $\text{NH}_3$ -Spiegels im Blut mit den Anfällen von Bewußtseinsstörung bei der „spezifischen Form“ und wahrscheinlich auch mit dem hepatischen Koma in einem engen Zusammenhang steht, der Kupfergehalt des Serums und auch des Gehirns hingegen keine wesentliche Abweichung aufweist. Die hohe Ammoniumkonzentration im Blut, die auf der Störung der Harnstoffsynthese in der Leber beruht, könnte den chemischen Vorgang im Hirngewebe stark beeinflussen. Der Chemismus der Ablagerung von Glykogen in den Gliazellen und zuweilen in den Nervenzellen ist noch nicht geklärt.

### Zusammenfassung

Um den Glykogenbefund in den Leberzellkernen bei der Wilsonschen Krankheit von STADLER und den in den nackten Gliakernen bei der „spezifischen Form“ der hepatocerebralen Degenerationen (INOSE) weiter zu prüfen, haben wir Gehirne und Lebern von 6 Wilson-Fällen, von 4 Fällen von „spezifischer Form“, und von 31 Fällen von allgemeinen Leberleiden mit der Bestschen Carminfärbung und der PAS-Reaktion untersucht. Die Resultate können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Glykogenablagerung in den Leberzellkernen ist bei der genannten Krankheit immer anzutreffen und begleitet den Blähungsprozeß der Leberzellkerne, der gern gehäuft in einem Teil der Lobuli erscheint. Aber diese Vorgänge sind kein spezifisches Merkmal für die Wilsonsche Krankheit, da sie auch bei Lebercirrhosen und bei den anderen Leberkrankheiten gefunden werden können.

Die Glykogengranula in den nackten Gliakernen sind nicht charakteristisch für die „spezifische Form“, sondern auch bei verschiedenen anderen Krankheitszuständen auffindbar. In den nackten Gliakernen bei der Wilsonschen Krankheit aber kann man sie kaum nachweisen. Der Zusammenhang zwischen Glykogenbefunden und klinisch-biochemischen Ergebnissen bei den oben genannten Krankheitszuständen ist kurz erörtert worden.

### Literatur

- CUMINGS, J. N.: Some aspect of metabolic abnormalities in extrapyramidal diseases. Acta med. Belg. p. 172, I. Congr. int. des. Sci. Neurol. Bruxelles. 1957.
- EICKE, W.-J.: Wilson-Pseudosklerose ohne Lebercirrhose. Arch. Psychiat. Nervenkr. **114**, 214 (1941).
- INOSE, T.: Eine Sonderform der hepatocerebralen Degenerationen. Psychiat. Neurol. jap. **51**, 245 (1950).
- INOSE, T.: Hepatocerebral Degeneration, A Special Type. J. Neuropath. exp. Neurol. **9**, 401 (1952).
- KITANI, T.: Liver Disease and Ammonium Metabolism. Jap. J. Gastro ent. **56**, 38 (1959).
- KONOWALOW, N. W.: Histopathologie der hepatolenticulären Degeneration. 2: Mitt. Histopathologie der Rindenerweichungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **171**, 229 (1941).
- OKINAKA, S., M. YOSHIKAWA, M. TOYODA, T. MOZAI Y. TOYOKURA u. M. KAMEYAMA: Pathogenesis of Hepatocerebral Disease. II. Histochemical Study of Copper of Liver and Brain in Wilson's Disease. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **72**, 573 (1954).
- PEARSE, A. G. E.: Histochemistry. Theoretical and Applied. London: J. A. Churchill 1953.
- SCHEINBERG, I. H.: Relation of Ceruloplasmin and Plasma Copper to Hepatolenticular Degeneration. Progress in Neurology: I. Neurochemistry. New York: Harper & Brothers 1956.

- SHIRAKI, H., T. YAMAMOTO u. S. HAMADA: Histochemie der extrapyramidalen Erkrankungen. Recent Advance in Research of the Nervous System. (japanisch) **3**, 847 (1959).
- SCHERER, H.-J.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber- und Gehirnveränderungen. Virchows Arch. path. Anat. **288**, 333 (1932).
- STADLER, H.: Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehungen zwischen Leber- und Gehirnveränderungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **154**, 626 (1936).
- STADLER, H.: Die Erkrankungen der Westphal-Wilsonschen Pseudosklerose auf Grund anatomischer, klinischer und erbbiologischer Untersuchungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **164**, 583 (1939).
- TSUBAKI, T.: Klinische Befunde der hepatocerebralen Erkrankungen. Unter besonderer Berücksichtigung der sogenannten „spezifischen Form“. Recent Advance in Research of the Nervous System. (japanisch) **3**, 241 (1959).
- Professor Dr. T. INOSE, Nervenlinik der Universität Yokohama, Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama, Japan