

(Aus der Nervenabteilung [Vorstand: Prof. A. M. Grünstein] und der Augenabteilung [Vorstand: Dr. D. M. Natanson] des ukrainischen staatlichen Institutes für Pathologie und Arbeitshygiene, Charkow [Direktor: Prof. E. M. Kagan].)

## Zur Lehre von der Pseudosklerose, der Wilson-Krankheit und den Ringen von Kayser-Fleischer.

Von

Dr. A. M. Weger und Dr. D. M. Natanson.

(Mit 2 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 1. August 1929.)

Sowohl die Pseudosklerose, als auch die *Wilson*-Krankheit sind seltene Leiden, werden in der Literatur nicht häufig erwähnt und die Frage nach ihrem Wesen und ihrer Pathogenese ist bis jetzt noch unentschieden. Diese Erkrankungen wurden von den meisten Autoren als vollkommen selbständige Leiden dargestellt und als verschiedene nosologische Einheiten angesprochen. Nur in den letzten Arbeiten beginnt sich eine Neigung, zu äußern diese beiden krankhaften Zustände einander näher zu stellen, wobei mit der Anhäufung von Literaturangaben und klinischen Beobachtungen diese Krankheiten immer näher zueinander rücken, die Symptome der einen eng mit den Erscheinungen der anderen verflochten erscheinen, während die Grenzen zwischen ihnen verstrecken.

Die 1912 als „progressive lenticuläre Degeneration“ beschriebene *Wilsonsche* Krankheit besteht im wesentlichen in einer Läsion des Pyramidensystems und lässt sich folgendermaßen charakterisieren: 1. der Beginn der Erkrankung fällt in das frühe Jugendalter, 2. der Verlauf ist ein allmählich progressierender, 3. es treten unwillkürliche Bewegungen, hauptsächlich in Form von rhythmischem Tremor, 4. Muskelschwäche, 5. allgemeine Rigidität und Gebundenheit, 6. Contracturen (ohne Lähmungen), 7. allmählich anwachsende Erschöpfung, 8. Dysarthrie, 9. Dysphagie auf. Der pathologische Prozeß ist durch Degeneration des Nucleus lenticularis, hauptsächlich aber des Putamen und durch Lebercirrhose gekennzeichnet, obwohl in den meisten Fällen zu Lebzeiten der Patienten keinerlei Beschwerden oder Erscheinungen seitens der Leber bemerkt werden.

Was die Pseudosklerose anbelangt, die zuerst von *Westphal* 1883 geschildert und dann von *Strümpell* ergänzt wurde, so darf diese Erkrankung gegenwärtig folgendermaßen kurz charakterisiert werden: 1. Beginn im frühen Jugendalter, 2. allmählicher, langsamer Fortschritt des Krankheitsprozesses, 3. Tremor am ganzen Körper, besonders stark an den Extremitäten, 4. Rigidität und Gebundenheit mit Überwiegen der Erscheinungen seitens der Gesichtsmuskulatur, 5. verlangsamte, nicht immer skandierende Sprache, 6 Milzvergrößerung, 7. Verkleinerung, manchmal auch pseudocirrhotische Vergrößerung der Leber, 8. Defekte der Psyche und der emotionalen Sphäre, 9. pericorneale Pigmentringe von *Kayser-Fleischer*.

Pathologisch wird von dem Prozeß hauptsächlich das Corpus striatum, in geringerem Grade der Thalamus, die Regio subthalamica, der Pons und der Nucleus dentatus cerebelli befallen. Stellt man die wesentlichsten Symptome einander gegenüber, durch die beide erwähnten Krankheiten gekennzeichnet werden, so muß man die Identität der meisten Symptome konstatieren, die sich in einigen Fällen nur quantitativ, d. h. ihrem Grade nach unterscheiden (Rigidität, Sprachstörungen). Die Ringe von *Kayser-Fleischer* und die Defekte der psychischen und emotionalen Sphäre waren bis vor jüngster Zeit die einzigen Momente, die der Differentialdiagnose der beiden Erkrankungen zur Verfügung standen. Diese beiden Symptome sind jedoch auch nicht konstant genug, um bei der Unterscheidung zwischen Pseudosklerose und *Wilsonscher* Krankheit als Stütze dienen zu können.

Vor allem fiel die Beschreibung der *Kayser-Fleischerschen* Ringe in eine wesentlich spätere Zeit (1902) als die ersten Schilderungen der Pseudosklerose. Außerdem können die Ringe infolge der großen Seltenheit ihres Vorkommens und gewisser Schwierigkeiten der Untersuchung bei einer üblichen Prüfung leicht übersehen werden, falls die Aufmerksamkeit des Spezialisten ihnen nicht besonders zugewandt ist. Außerdem sind in der Literatur auch Fälle bekannt geworden, wo die Ringe von *Kayser-Fleischer* auch bei der *Wilsonschen* Krankheit festgestellt wurden. So hat z. B. im Frühjahr 1927 Dr. *Archangelsky* (Klinik von Prof. *Odinzow*) einen Fall der Pigmentation der Cornea vom Typus *Kayser-Fleischer* bei einem 11 jährigen, an *Wilsonscher* Krankheit leidenden Mädchen beobachtet und pathologisch-anatomisch untersuchen können. Dr. *Konowalow* (Klinik des Prof. *Rossolimo*) hat ebenfalls 1927 einen Fall von *Wilsonscher* Krankheit beschrieben, der mit Cornealpigmentation in Form von *Kayser-Fleischer*-Ringen einherging. Auch Prof. *Tschugunow* und *Astwazaturow* wiesen bei der *Wilsonschen* Erkrankung die Ringe von *Kayser-Fleischer* nach.

Was die Veränderungen seitens der Psyche und der emotionalen Sphäre anbelangt, so wurden diese Symptome auch bei der *Wilsonschen* Krankheit vorgefunden, wobei sie je nach der Schwere des Falles und

600 A. M. Weger und D. M. Natanson: Zur Lehre von der Pseudosklerose, dem Entwicklungsstadium des Prozesses mehr oder minder stark ausgeprägt sind.

Hinsichtlich des histopathologischen Bildes wurden die negativen Befunde seitens des Nervensystems, wie sie in den ersten Beschreibungen der Pseudosklerose dargelegt sind, mit der Entwicklung der Kenntnisse und einer vollkommeneren Untersuchungstechnik von positiven Befunden abgelöst, wobei immer größere pathologische Veränderungen nachgewiesen wurden. Durch die Untersuchungen von *Alzheimer*, *C. Vogt* und *Spielmeyer* wurden nicht bloß im Corpus striatum, sondern auch im Thalamus, in der Regio subthalamica, der Brücke und dem Nucleus dentatus cerebelli Alterationen nachgewiesen.

Charakteristisch ist der Umstand, daß die von *Alzheimer* bei der Pseudosklerose zuerst 1920 beschriebenen Veränderungen, von *Spielmeyer* auch bei der *Wilsonschen* Erkrankung vorgefunden werden konnten.

Deswegen meint *Spielmeyer*, es gebe bei der Pseudosklerose und der *Wilsonschen* Krankheit keinen Unterschied im histopathologischen Bilde und der pathologische Prozeß wäre ein und derselbe.

Wendet man sich zu der Klinik der Pseudosklerose und der *Wilsonschen* Krankheit, so muß bemerkt werden, daß in bezug zu vielen in der Literatur bis jetzt beschriebenen Fällen Meinungsverschiedenheiten hinsichtlich der Diagnose bestehen. Sieht man von den Fällen, welche vor 1912 unter anderweitigen Diagnosen beschrieben wurden (tetanoide Chorea von *Gowers* (1888), „Sclerosis multiplex“ und „Paralysis agitans juvenil.“ vieler Autoren) ab, so muß darauf hingewiesen werden, daß *R. Cassirer* in seiner Arbeit über die progressive lenticuläre Degeneration (1913) bestreitet, die von *Jokoyama* und *Fischer*, *L'hermitte* und *Schütte* als *Wilsonsche* Krankheit geschilderten Fälle wären wirklich als solche zu deuten, indem er dieselben zur Pseudosklerose rechnet. Interessant ist der Fall aus der Klinik von Prof. *Nägeli*; dort befindet sich nämlich seit dem 17. 5. 1888 eine Kranke, die zur Zeit 61 Jahre alt ist und bei der die Erkrankung schon seit 43 Jahren besteht (die Krankheitsgeschichte umfaßt 1900 Seiten). In der 90er Jahren figurierte die Kranke als Fall der Sclerosis multiplex. 1911 änderte Prof. *Nägeli* die Diagnose und stellte Pseudosklerose fest. Endlich änderte er 1921 die Diagnose nochmals und sprach sich nun endgültig für die *Wilsonsche* Krankheit aus.

In seiner Monographie aus dem Jahre 1921 sprach sich Dr. *Hall* für die Zweckmäßigkeit einer Vereinigung der uns interessierenden Erkrankungen unter dem Begriffe der hepato-lenticulären Degeneration aus. Der gleichen Meinung sind auch Prof. *Astwazaturow*, *Tschugunow* und *Papadato*.

Nach diesen kurzen Bemerkungen wollen wir zu unserer Beobachtung übergehen.

Im März dieses Jahres erschien die Kranke Sch., 22 Jahre, bei uns mit den folgenden Beschwerden: Zittern der Arme und Beine, besonders links, allgemeine Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, erschwere und verlangsamte Bewegungen und allgemeine Gebundenheit, ständige Kopfschmerzen, Schwindel beim Lesen und beim Gehen (in der letzten Zeit wurde das Fahren in Straßenbahn und Autobus für die Kranke ganz unmöglich, weil der Schwindel sich dabei steigerte), sie litt auch an Schlaflosigkeit (schlief nicht über 1—2 Stunden täglich), hatte morgens Übelkeit, Apathie, war träge und zu allem teilnahmslos, schlechte Gemütsstimmung dominierte, häufig trat ohne Anlaß Weinen, seltener ebenso unmotiviertes Lachen auf; das Gedächtnis war geschwächt, Zwangsideen, unbegründetes Angstgefühl, erhöhte Reizbarkeit, starker Speichelfluß, häufiges Erbrechen, manchmal Diplopie, periodisch eintretende Schmerzen im Gebiete des Herzens, Herzklöpfen und endlich Schmerzen im rechten Epigastrium, welche sich bei Diätfühlern steigerten.

*Anamnese.* Die Kranke stammt aus einer gesunden Familie: 3 Brüder und 4 Schwestern sind gesund; der Vater der Patientin trieb Alkoholmissbrauch. Im übrigen konnte nichts Pathologisches in der Ascendenz nachgewiesen werden. Die Kranke war am Ende einer normalen Schwangerschaft geboren, entwickelte sich und wuchs in ganz normaler Weise, wich in keinerlei Hinsicht von ihren Altersgenossen ab. In der Kindheit Masern; 1923 überstand die Pat. eine Operation: man entfernte ihr den 6. Finger an der linken Hand. 1920 hatte sie eine Milzerkrankung. Die Milz war stark vergrößert und empfindlich. 4 Monate verbrachte die Pat. in einem Krankenhaus ihres Heimatortes, dann kam sie in Moskau in die Klinik des Prof. Pletnew, wo die Diagnose auf Morbus Banti gestellt wurde. Laut Angaben der Kranken wurde die Milz in der genannten Klinik um 18 cm vergrößert gefunden. Es wurde eine Operation vorgeschlagen, zu der die Kranke nicht einwilligte. Ein Jahr später hatte sich ihr Befinden so weit gebessert, daß sie jegliche Behandlung einstellte und in einer Apotheke zu arbeiten anfing. 1924 erkrankte sie abermals und wurde in die Klinik des Prof. Wichert aufgenommen, wo eine Cholecystitis konstatiert wurde. Nach 2 Monaten langem Aufenthalt in der Klinik wurde die Pat. nach Hause entlassen, wo sie bald wieder ihre Arbeit in der Apotheke aufnahm und ohne Unterbrechung bis zum 24. 10. 28 (d. h. beinahe 4 Jahre lang) fortsetzte. Noch 1927 bemerkte die Pat., daß sie bei der Arbeit rasch ermüdete, es trat leichter Tremor in den Händen, namentlich bei Übermüdung auf. 1928 hatte sich der Zustand verschlimmert: die Schwäche und Ermüdbarkeit hatten sich gesteigert, der Tremor der Hände war stärker geworden, Pat. wurde matt, wenig beweglich, die Arbeit in der Apotheke wurde ihr schwerer und schwerer (wegen des Zitterns in den Händen verschüttete sie oft die Arzneien, die sie fertigstellen mußt, sie ließ Geschirr fallen, bekam öfters Verweise wegen „Nachlässigkeit“ und „Achtlosigkeit“). Im Sommer des Jahres 1928 machte die Kranke in Essentuki eine Kur durch, fühlte aber keine Erleichterung. Nach Angaben der Schwester der Pat. hatte sich letztere in aktiver Weise an einem dramatischen Verein beteiligt, mußte aber wegen Schwäche, Ermüdbarkeit und allgemeiner Gebundenheit davon zurücktreten.

Noch 1927 konnte die Kranke nicht selbständig ein Bad nehmen und mußte stets die Hilfe der Mutter oder der Schwester in Anspruch nehmen. Die Erscheinungen des Tremors und das Schwächegefühl steigerten sich immer mehr, so daß die Pat. im Oktober 1928 gezwungen war, ihre Arbeit in der Apotheke zu verlassen.

Im August-September 1928 litt Pat.  $1\frac{1}{2}$  Monate lang an Schlaflosigkeit (sie schlief damals nicht mehr als eine Stunde). Am 24. 10. 28 wurde die Kranke in die Nervenklinik der Universität Moskau aufgenommen. Im November 1928 machte sich bei ihr in der Klinik Schlafsucht bemerkbar. Die Kranke schlief beinahe 24 Stunden lang, erwachte nur auf ein paar Minuten, um ihre physiologischen Bedürfnisse zu befriedigen und schlief darauf gleich wieder ein. Eine derartige Schlafsucht dauerte  $1\frac{1}{2}$  Monate und wich dann einer Schlaflosigkeit, an der die Kranke

auch jetzt noch leidet. Am 24. 2. 29 wurde Pat. ungebessert aus der Klinik entlassen. Im Februar wurde sie im Bureau für ärztliche Expertise begutachtet und dem Zustande ihrer Gesundheit nach zur 2. Kategorie der Invalidität gerechnet.

Menses hatte die Pat. weder in der Vergangenheit, noch in der Gegenwart (bei der Mutter und den Schwestern waren die Menses mit 14 bzw. 17 Jahren aufgetreten). Libido fehlt bei der Kranken auch und sie zeigte kein Interesse gegenüber den Vertretern des entgegengesetzten Geschlechtes.

*Status:* Die Kranke ist über mittelgroß, von regelmäßigm Körperbau und befriedigendem Ernährungszustand. Das subcutane Fettgewebe ist mittelmäßig stark entwickelt. Die sichtbaren Schleimhäute und Hautdecken sind anämisch. Das Muskelrelief ist genügend ausgeprägt, die Elastizität der Muskeln ist herabgesetzt. Die Brustdrüsen sind gut entwickelt; die Lymphdrüsen des Halses, sowie die Submaxillar-, Cubital- und Leistendrüsen sind nicht zu palpieren. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert; Behaarung des Schamberges ist normal. Weder Hypo- noch Hypertrichosis. Die Beweglichkeit des Rückgrates ist in vollem Umfange erhalten und schmerzlos. Die Exkursion des Brustkorbes ist im Bereich der Norm.

*Seitens der inneren Organe:* Die Grenzen des Herzens sind etwas nach rechts zu erweitert. Pulsfrequenz gesteigert: bis 110 in einer Minute gesteigerte Erregbarkeit des Herzmuskels. Blutdruck rechts 115/60; links 122/62; beide Kuppen des Zwerchfells befinden sich auf der Höhe der 9. Rippe. Die Milz ist derb und vergrößert (durch Röntgenaufnahme bestätigt). Die Leber ist schmerhaft bei der Palpation, aber nicht vergrößert. Keine Abweichungen von der Norm seitens der Lunge, des Magen-Darmtraktes und des Harn- und Genitalsystems.

*Blutanalyse:* Hb 83%, Erythrocyten 4 610 000, Leukocyten 5 600, Farb. Koef. 0,9, die Erythrocyten sind schwach anämisch, Polychromasie im dicken Tropfen (1+). Basophile Körnelung fehlt. Vitale 0,1%, Neutrophile 60%, Lymphocyten 27,5%, Monocyten 7%, Eosinophile 5%, Basophile 0,5%, Blutplättchen 219 000, Segmentierte (*Schilling*) 53,5%.

*Harnanalyse:* Spezifisches Gewicht 1019. Deutliche Spuren von Eiweiß, Nierenepithel, teils fettig entartet: 1—2 Ex., stellenweise geringe Anhäufungen desselben. Ausgelaugte, bisweilen auch unveränderte Erythrocyten zu 2—3 Ex., selten einmal in Anhäufungen zu 50 Ex. Hyaline und körnelige Zylinder: 2—3 im Präparat.

*Nervensystem:* Seitens der Hirnnerven wurde der folgende Befund erhoben: Exophthalmus, rechts stärker. Der rechte Augenspalt und die rechte Pupille sind gegenüber der linken Seite etwas erweitert. Reaktion auf Licht rechts herabgesetzt. Ungenügende Konvergenz. Die Bewegungen der Augäpfel werden nach allen Richtungen hin langsam, stoßweise ausgeführt. Das Gesicht ist anämisch, etwas maskenartig, drückt Verwunderung und Angst aus. Manchmal tritt zwangsläufig Lachen ohne jeglichen Grund auf. Die Gaumenbogen werden bei der Phonation schwach kontrahiert. Keine Schluckstörungen. Die Cornealreflexe sind lebhaft, die Conjunktival- und Glotisreflexe fehlen. Die Sprache der Kranke ist verlangsamt, etwas monoton, schlecht moduliert. Seitens der motorischen Sphäre wurde das folgende bemerkt: der Gang ist langsam, beim Gehen macht die Kranke wenig Mitbewegungen mit dem rechten Arm, der linke Arm beteiligt sich aber überhaupt nicht an diesen Bewegungen. Das Gehen mit geschlossenen Augen ist unmöglich. Beim Gehen zeigt die Kranke Neigung nach links abzuweichen. Weder Pro- noch Retropulsion. Nackenrigidität. Die Pat. ist etwas vorüber gebeugt, der Kopf ist etwas vorgestreckt. Bei der Probe mit geschlossenen Augen ist die Neigung nach seitwärts, namentlich nach links und zurück bemerkbar.

Die Muskelkraft der oberen Extremitäten ist in allen Segmenten, sowohl rechts wie links, bei Beugen und beim Strecken stark herabgesetzt. Nach dem Dynamometer rechts — 6, links — 10. Der Muskeltonus der linken Extremitäten ist einigermaßen gesteigert, im Vergleich zu den rechten Extremitäten. Die Muskelkraft

der unteren Extremitäten ist ebenfalls beträchtlich herabgesetzt. Die Ernährung der Muskeln ist ungleichmäßig. Keine Atrophie. Es wird eine rasch eintretende Ermüdbarkeit der oberen und unteren Extremitäten bemerkbar: die Kranke kann kaum  $\frac{1}{2}$ —1 Minute lang die Arme gestreckt halten.

Tremor von hoher Frequenz (bis 10 Schwingungen in einer Sekunde) und starker Amplitude in den Händen, besonders in der linken, dabei in den distalen Teilen der Extremität stärker ausgeprägt (Abb. 1).

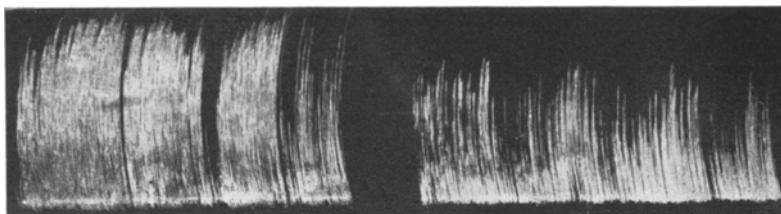


Abb. 1. Tremogramme.

Werden die Hände aus einer horizontalen Ebene in eine vertikale gebracht, so steigert sich die Frequenz und die Amplitude des Tremors. Merklich gesteigert ist der Tremor in den Morgenstunden, bei der Ruhe wird er schwächer, schwindet aber nicht. Im Schlaf hört der Tremor auf. Bei aktiven Bewegungen, körperlichen Anstrengungen und zweckentsprechenden Einstellungen wird der Tremor stärker. Der Tremor weist einen rhythmischen Charakter auf. Er stört die Kranke

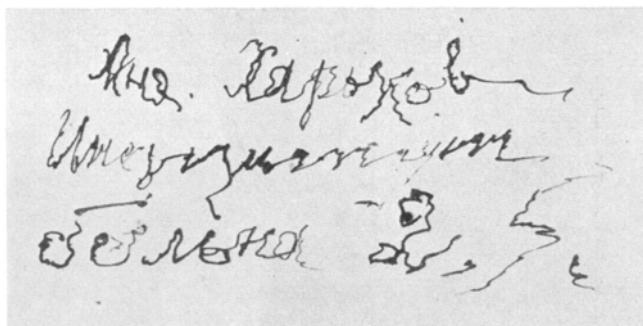


Abb. 2. Das Schreiben der Kranken.

beim Schreiben, erschwert ihr das Essen, das An- und Auskleiden und auch die Ausführung vieler feinerer Bewegungen. Beim Essen beugt sich die Kranke, um dem Tische näher zu sein, die Entfernung vom Teller bis zum Munde abzukürzen, aber auch dies beseitigt die Schwierigkeiten nicht, die Kranke verschüttet dennoch die Suppe, vergießt den Tee usw. (Abb. 2). Der Tremor ist auch an den unteren Extremitäten ausgeprägt, wobei er im linken Bein deutlicher als im rechten ist. Ataxie ist nicht nachweisbar. V. Z. fehlt. Die Probe auf Adiadochokinese gelingt nicht, da der linke Arm dabei besonders stark zurückbleibt. In den Reflexen der oberen und unteren Extremitäten sind keine besonderen Abweichungen von der Norm bemerkbar. Die Reflexe von Mayer und Lévi sind gleichmäßig abgeschwächt. Die Bauch- und Plantarreflexe sind lebhaft und gleichmäßig. Die Knie- und

Achillesreflexe sind stark, dabei links etwas mehr gesteigert als rechts. Beiderseitiger Fußklonus, besonders links stark ausgeprägt; rechts ist er sehr rasch erschöpfbar. Die Nägel an den beiden Großzehen sind von unregelmäßiger Konfiguration, brüchig und pigmentiert. Hellbraune Pigmentierung der Haut der oberen Bauchpartien und an den vorderen Rändern des M. pectoralis. Weißer Dermographismus. Kalte cyanotische Hände und Füße; die Hauttemperatur ergibt einen Unterschied von 2–4°. Gesteigerte Salivation. Hyperhydrosis. Starkes Durstgefühl. Seitens der Sensibilität keinerlei Abweichungen von der Norm. Sphincter — N. Keine Veränderungen in den Genitalien. Ein Röntgenogramm des Schädels in Profilstellung und en face zeigte keine Alterationen, an den Knochen. Wa.R. negativ. Seitens der psychischen und emotionalen Sphäre wurde stark erhöhte nervöse Erregbarkeit und emotionelle Labilität beobachtet. Schlechte Stimmung und Depression prävalieren. Die Kranke ist ängstlich, weint oft ohne Ursache. Das Gedächtnis ist bedeutend geschwächt, die Merkfähigkeit stark zurückgegangen. Alle intellektuellen Prozesse sind verzögert und stehen in keinem Verhältnis zu dem Entwicklungsgrade des Subjekts. Die Kranke ist schüchtern, gewöhnt sich nur mit Mühe an eine Änderung ihrer Umgebung, ist wenig gesellig. Es fehlt ihr an Initiative, um mit ihrer Umgebung in Kontakt zu treten. Zeitlich und räumlich gut orientiert.

*Status oculorum.* An der Hornhaut beider Augen sind dicht am Limbus 2–3 mm breite braungrünlche Ringe bemerkbar. Dieselben erreichen ihre größte Breite und intensivste Färbung im oberen und im unteren Segment der Cornea und werden nach den Seiten zu schmäler. Am linken Auge ist der Ring an der medialen Seite weniger bemerkbar, am rechten Auge ist er lateral weniger ausgebildet. Der Augenhintergrund ist unverändert, die Media durchsichtig, Refraktion beider Augen: myopischer Astigmatismus 1,5 D beiderseits. Die Sehschärfe ist bei Korrektion beinahe 1,0. Das Gesichtsfeld ist nicht eingeschränkt, Dunkeladaptation N. Der Augenhintergrund ist unverändert. Bei der Untersuchung der Cornea beider Augen mittels einer Spaltlampe wurde der nachstehende Befund erhoben: an der ganzen Peripherie der Hornhaut ist eine ringförmige grünlich-goldene Zone vorhanden, die 2–3 mm breit ist und sich gegen das Zentrum der Hornhaut allmählich aufhellt. Die Trübung ist fein porös, stellenweise getüpfelt, sie ist in der Descemethüllc lokalisiert. Nach oben und nach innen zu ist die Zone schmäler als in den übrigen Partien. Das Epithel und das Parenchym ist an der Peripherie der Hornhaut nicht alteriert. Im übrigen Norm.

Fassen wir die Krankengeschichte kurz zusammen, so sehen wir, daß es sich um eine 22 Jahre alte Kranke aus vollkommen gesunder Familie handelt, bei der sich mit 13 Jahren das Bild einer Splenomegalie entwickelte, welche als Morbus Banti diagnostiziert wurde: mit 17 Jahren hatte sie eine Erkrankung der Leber und der Gallenblase und mit 20 Jahren entwickelten sich bei der Pat. ohne vorangegangene Infektion, ohne Temperatursteigerung oder akuten Beginn, allmählich Erscheinungen einer allgemeinen Schwäche, leichter Ermüdbarkeit, Tremor der Extremitäten, namentlich der linken, allgemeine Gebundenheit und Rigidität, periodische Schlafstörungen (Schlafsucht, die mit Perioden der Schlaflosigkeit abwechselte). Diese Erscheinungen steigerten sich rasch, dann gesellten sich hartnäckige Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Alterationen seitens der psychischen und intellektuellen Sphäre und eine ganze Reihe anderer neurotischer Beschwerden und Symptome

hinzu, welche die Kranke erwerbsunfähig machten und sie in den stärksten Grad der Invalidität versetzten (Erwerbsunfähigkeit von 100%).

Im Zustande der Kranken macht sich hauptsächlich das Folgende bemerkbar: 1. Rhythmisches Tremor von dem Charakter eines Intentionstremor von hoher Frequenz und Amplitude, mit Prävalenz in den linken Extremitäten und 2. Erscheinungen einer allgemeinen Gebundenheit und Rigidität, die sich dem Typus eines amyostatischen Syndroms bei der Encephalitis epid. nähern, 3. Muskelschwäche und leichte Ermüdbarkeit, 4. Ungleichmäßigkeit der Sehnenphänomene und Vorhandensein von Fußklonus, 5. Cornealringe von *Kayser-Fleischer* und Pigmentierung einzelner Bezirke des Körpers, 6. Fehlen der Menses, 7. Störungen seitens der intellektuellen und emotionalen Sphäre, 8. Vergrößerung der Milz und periodische Schmerzanfälle im Gebiet der Leber.

Womit haben wir es also im vorliegenden Falle zu tun?

Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir das Bild einer schweren, progressiven organischen Erkrankung des Zentralnervensystems vor uns haben. Den Gedanken an die multiple Sklerose weisen wir aus dem Grunde ab, weil Nystagmus, spastische Erscheinungen und pathologische Reflexe fehlen und auch weil sowohl Hautreflexe, als auch eine Reihe anderer Erscheinungen bei unserer Kranke bemerkbar waren. Bei der Differentialdiagnose gegen die Folgen der Encephalitis epidemica glauben wir darauf hinweisen zu müssen, daß die Kranke beim ersten Anblick durch ihre Hemmungen auffällt, die vor allem den Verdacht auf Parkinsonismus erwecken. Bei der eingehenderen Untersuchung der Kranke und beim Einblick in ihre Anamnese ist man aber gezwungen, von dieser Diagnose Abstand zu nehmen. Der langsame, allmählich progressierende Krankheitsverlauf ohne voraufgegangene, selbst kurzdauernde Infektion, der für Encephalitis epid. atypische Tremor, die Alterationen in der Leber und der Milz mit entsprechenden Erkrankungen in der Anamnese, das Fehlen einer charakteristischen „Parkinsonschen“ Pose, Diplopie, Verlust der Reaktion auf Akkommodation und anderweitiger Augensymptome und endlich die Pigmentierung der Hornhaut in Form von *Kayser-Fleischerschen* Ringen, die bislang noch nie in der Literatur bei Encephalitis epid. beschrieben worden sind, lassen im Verein mit dem Ausbleiben der Menses und den vorhandenen Störungen des Intellektes und der emotionalen Sphäre die Möglichkeit ausschließen, die Diagnose Encephalitis epidemica zu stellen.

Wir haben im allgemeinen das Bild einer hepato-lenticulären Degeneration vor uns, wobei verschiedene Autoren ja unter dieser Bezeichnung sehr verschiedenes verstehen. Meist rechnet man die Pseudosklerose, die *Wilsonsche* Krankheit und den Torsionsspasmus hierher, die, wie schon gesagt, als ganz verschiedene klinische Formen dargestellt werden.

Sieht man von denjenigen Tatsachen und Symptomen ab, die mit gleicher Beständigkeit und Häufigkeit sowohl bei der Pseudosklerose,

als bei der *Wilsonschen* Erkrankung auftreten, namentlich den Beginn der Erkrankung in früher Jugend, das allmähliche Anwachsen der Symptome und den Progrès des Prozesses, die Muskelschwäche und die leichte Ermüdbarkeit, den Intentionstremor, die Alterationen der Milz und der Leber, so wird man auf einige bei unserer Kranken festgestellten neurotischen Symptome aufmerksam, die bis jetzt meist als Charakteristica entweder der Pseudosklerose, oder der *Wilsonschen* Krankheit gegolten haben. Das wichtigste dieser Symptome sind die pericornealen Pigmentierungsringe von *Kayser-Fleischer*, die zuerst bei der Pseudosklerose beschrieben worden sind und bis zur letzten Zeit als spezifische Merkmale gerade dieser Erkrankung gegolten haben.

In der russischen ophthalmologischen Literatur kommen auch jetzt noch selten Hinweise auf die eigenartige Pigmentierung vor, die an der Hornhaut bei der Pseudosklerose auftritt und unter dem Namen *Kayser-Fleischer* bekannt ist. In unserem Falle war die Pigmentierung äußerst scharf ausgeprägt. Seitdem *Kayser* als erster 1902 diese Ringe beschrieben hat, erscheinen in der ausländischen Literatur viele Mitteilungen über dieselben. Aber erst 1910 erwähnte *Fleischer* diese Ringe als Symptom einer organischen Nervenerkrankung (Pseudosklerose). Er wies auf die eigenartige Affinität des Pigmentes zu den homogenen Hüllen hin, da das Pigment ja außer in der Descemethülle auch noch in der glasartigen Platte des Chorion und in der Pia vorkommt. Die Ophthalmologen interessieren sich für die Natur dieses Pigments und für die Wege, auf denen es in die Descemethülle dringt. Die Lebererkrankung, mit der die Pseudosklerose einherging, lenkte auf den Gedanken, der Pigmentring von *Kayser-Fleischer* könne infolge Urobilinablagerungen gebildet sein. Als *Rumpel* die Obduktion eines der früher beschriebenen klinischen Kranken im Jahre 1909 vornahm, sprach er die Vermutung aus, Silber könne das Substrat dieses Pigmentes sein. Als ein Versuch der Prüfung der den Pigmentring passierenden Strahlen mittels Spektromikroskop (*Kubik*) angestellt wurde, so erhielt man ein Spektrum mit Adsorptionsstreifen zwischen Grün und Blau, wobei das Ende des Spektrums mit kurzer Wellenlänge reduziert war. Als man dieses Spektrum mit demjenigen der Blut- und Gallederivate verglich, so wurde eine Ähnlichkeit mit dem Spektrum einer konzentrierten Urobilinlösung festgestellt, wobei *Kubik* die Vermutung äußerte, Urobilin habe sich in der Descemethülle abgelagert. Auch *Hall* und *Fleischer* sind Anhänger der Auffassung, das Pigment sei eine organische Substanz. Ersterer konnte eine Auflösung des Pigmentes in 25%iger Schwefelsäure nicht bewirken, und *Fleischer* glaubte, das Pigment der Ringe sei ein Hämoglobinderivat. 1922 veröffentlichten *Siemerling* und *Oloff* eine höchst interessante Beobachtung: in ihrem Fall waren nicht allein Ringe von *Kayser-Fleischer* vorhanden, sondern es wurde auch eine eigentümliche Pigmentation der Vorderkapsel der Linse nachgewiesen, welche derjenigen gleich war,

die an Augen zu bemerken sind, nachdem Kupfersplitter eine Zeitlang in denselben verblieben sind (Scheinkatarakt).

Dieser Fall ist von um so größerem Interesse, da er zur Sektion gelangte und 1927 von *Jeß* ausführlich beschrieben wurde. Es stellte sich heraus, daß bei verschiedenen Methoden der Fixierung der Augen unerwartete Ergebnisse gefunden wurden (*Jeß*). Bei Einbettung in Celloidin schwand das Pigment aus den Schnitten, während in paraffinierten Schnitten ein deutliches Bild der Ablagerung des Pigmentes in der Descemethülle nachweisbar war. Diese Erscheinung erklärte *Jeß* damit, daß das Pigment in Äther-Alkohol gelöst wurde; dies brachte ihn auf den zuvor schon von ihm ausgesprochenen Gedanken, die Pigmentringe bestünden aus Urobilin, das in Äther löslich ist. Im Gegensatz zu dieser Annahme stand die Meinung einer Gruppe von Forschern, hauptsächlich Pathologen, wie *Rumpel*, *Weinland* und *Söldner*, die aus Silber bestehendes Pigment in den inneren Organen von Pseudosklerotikern nachwiesen und meinten, das Pigment der Descemethülle sei ein Silbersubstrat. Als eifriger Vertreter dieser Anschauung trat vor kurzem *A. Vogt* auf; er hatte nämlich zufälligerweise bei der Untersuchung mit einer Spaltlampe bei zwei Frauen ein Bild entdeckt, das der Färbung nach den Ringen von *Kayser-Fleischer* völlig identisch war. Diesen beiden Frauen hatte man eine  $\frac{1}{2}\%$ ige Lösung kolloidalen Silbers verordnet. *Vogt* kontrollierte seinen Befund auf chemischem Wege. Silber und Gold werden von einer 10%igen wässrigen Cyankalilösung aufgelöst; durch Einwirkung dieser Lösung auf Präparate der Pigmentringe von *Kayser-Fleischer* gelang es *Vogt*, das Pigment von der Descemethülle zum Verschwinden zu bringen. Auf Grund seiner Versuche nimmt er an, Silber sei das Substrat des Pigments in den Ringen von *Kayser-Fleischer*. Nach Meinung von *Vogt* wird die erkrankte Leber mit der Elimination des Silbers und des Kupfers nicht fertig, welche mit der Nahrung in den Organismus gelangen, wodurch eine Ansammlung dieser Substanzen mit darauffolgender Intoxikation des Organismus zustande kommt. Darauf wäre höchstwahrscheinlich auch die Pigmentierung der Vorderkapsel der Linse in dem Falle von *Siemerling-Oloff* zurückzuführen, die augenscheinlich durch allzustarke Ansammlung von Kupfer in der Leber entstanden war. Nimmt man die Vermutung *Vogts* als richtig an, so bleibt es dennoch unverständlich, weswegen die Ringe von *Kayser-Fleischer* so selten bei Kranken vorkommen, die mit Silberpräparaten behandelt werden. Andererseits ist die organische Herkunft des Pigments jener Ringe noch lange nicht bewiesen. Urobilin ist am besten in Alkohol lösbar, die Descemethülle wird aber durch langen Aufenthalt der Schnitte in Alkohol nicht entfärbt.

Wie dringt das Pigment in die Descemethülle?

Diese Frage wird durch die Arbeiten von *Ascher* beleuchtet. *Ascher* gelang es mittels Vitalfärbung (Brillant-Kresylblau) im Limbus

ein System von radiär zur Hornhaut gelagerten Röhrchen zu entdecken, wobei dieses System in bogenförmige Verästelungen auslief, in der Conunctiva aber Ösen bildete. Dieses System stellt ein oberflächliches lymphatisches Netz des Limbusgebietes dar. Außerdem bewies *Ascher* durch Experimente die besondere Affinität des Silberpigmentes zu den elastischen Fasern. Deshalb ist es wichtig festzustellen, wo das Pigment abgelagert wird: in der Descemethülle, näher zum Endothel oder zum Stroma der Hornhaut. Sollte dieser Nachweis gelingen, so könnte vermutet werden, daß im Falle, da das Pigment näher zum Stroma abgelagert wird, dieses lymphatische Netz als vermittelnde Wege zur Descemethülle wirkt. Offenbar wird das Pigment in der Descemet-hülle als oberflächliche Inkrustationen abgelagert. Sollte es aber richtig sein, daß — wie es *Archangelsky* in seinem Falle beschrieben hat — das Pigment unter dem Epithel in der dem Endothel anliegenden Schicht der Descemethülle gelegen ist, dann ist es wahrscheinlicher, daß das-selbe aus der Vorderkammer des Auges eindringt. Weitere Unter-suchungen sollen zeigen, welche dieser Vermutungen die richtigere ist.

Nun wollen wir zu dem zweiten Symptom übergehen, das wir bei unserer Kranken beobachtet haben, nämlich zu denjenigen Alterationen der emotionalen und intellektuellen Sphäre, die sich bei ihr wahrnehmen ließen und die in der Literatur als eines der notwendigen (wesentlichen) Symptome der Pseudosklerose geschätzt werden.

Andererseits liegen jedoch in unserem Falle auch anderweitige Symptome vor, die — laut der im Schrifttum darüber eingebürgerten Vor-stellungen — uns bewegen könnten, von der Diagnose der Pseudosklerose Abstand zu nehmen, obgleich die beiden oben erwähnten Symptome für dieselbe sprechen, und die *Wilsonsche* Krankheit als vorhanden anzusprechen.

Wir meinen hierbei zwei Symptome: 1. Rigidität und Gebundenheit, die sich auf die Muskulatur aller Extremitäten, des Gesichtes und des Rumpfes verbreitete, anstatt ausschließlich die Gesichtsmuskulatur zu betreffen, wie es bisher bei der Pseudosklerose beobachtet wurde.

2. Sind es die ausgebliebenen Menses, die uns bis jetzt in den Beschrei-bungen der Fälle von Pseudosklerose fast nie vorkamen und die *Wilson* selbst bei 4 Frauen von 5, an progressiver lenticularer Degeneration leidender Kranken beobachtet hatte.

Zieht man alles Vorhergesagte in Betracht, so neigt man zu der Ansicht, eine scharfe Grenze ließe sich zwischen der *Wilsonschen* Er-krankung und der Pseudosklerose nur schwerlich führen, in weit fort-geschrittenen Fällen sei dies aber unmöglich wegen der gesteigerten Erscheinungen der Gebundenheit und der psychischen Veränderungen. Hinsichtlich unseres Falles nehmen wir an, daß, obwohl neurotische Er-scheinungen und Symptome der Pseudosklerose bei der Pat. auch prä-valiert haben, daneben aber doch auch andere auftraten, die dem

Syndrom der progressiven lenticulären Degeneration eigen sind. Deswegen zeugt unser Fall, unserer Ansicht nach, von dem Vorhandensein von Übergangsformen und Kombinationen von Symptomenkomplexen und bestätigt daneben die oben geäußerte Vermutung über die Identität nicht allein des histopathologischen, sondern auch des klinischen Bildes von Pseudosklerose und *Wilsonscher Erkrankung*; in jüngster Zeit findet diese Annahme immer mehr Anhänger unter den Klinikern und unter den Histopathologen des Nervensystems.

Unsere Beobachtung ist von besonderem Interesse: 1. durch die Ähnlichkeit mit dem Bilde des amyostatischen Syndroms nach Encephalitis epil., was keineswegs den Beschreibungen von *Wilsons Krankheit* und *Pseudosklerose* entspricht, die wir in der Literatur gefunden haben; 2. durch das Vorhandensein von Schlafstörungen bei unserer Kranken, da dieses Symptom auch für die uns beschäftigenden Erkrankungen völlig neu erscheint und von keinem Autor bis jetzt beobachtet worden ist; und 3. durch den Morbus Banti, den wir in Anamnese gefunden haben. Diese drei Umstände verleihen unserem Falle insoweit Interesse, als sie uns einerseits gestatten eine gewisse Analogie zwischen der Lokalisation der pathologischen Prozesse anzunehmen, welche sich bei den Syndromen der postencephalitischen und hepatolentikulären Degeneration abspielen; anderseits erlauben sie die Vermutung zu formulieren, die Milz spielt eine Rolle in der Entwicklung der geschilderten Erkrankung. Natürlich genügt aber eine klinische Beobachtung nicht für eine derartige Ansicht; letztere müßte durch pathologisch-anatomische Befunde gestützt werden. Jedenfalls ist unsere Beobachtung durch die beschriebenen Daten so sehr eigenartig, daß sie besondere Beachtung verdient.

Beim Übergange zu der Frage nach der Pathogenese dieser Erkrankung müssen vor allem Veränderungen in der Leber Erwähnung finden, die sich am häufigsten dabei infolge Hepatitis im Zustande der Cirrhose befindet. So hat *Wilson* nachgewiesen, daß in 11 Fällen aus der Gesamtzahl von 12 intravital keine krankhaften Lebersymptome aufgetreten waren, während bei der Autopsie stark ausgeprägte Cirrhose entdeckt wurde. Die meisten Autoren, die sich mit der Frage über den ursächlichen Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und Nervensystem befaßt haben (*Rausch* und *Schilder*, *Oppenheim*, *Fleischer*, *Westphal*, *Völsch*, *Rumpel*, *Salus*, *Schulze*) kommen zu dem Schluß, ein derartiger Zusammenhang und Abhängigkeit wären tatsächlich vorhanden und seien folgendermaßen zuwege gebracht: ein gewisser, toxisch-infektiöser Prozeß, der sich in der Leber abspielt, lädiert durch seine toxischen Produkte das Zentralnervensystem und vor allem jene Bezirke desselben, die ihrer Natur nach weniger widerstandsfähig, labil und am empfindlichsten gegen dieses toxische Agens sind (*Alzheimer*, *Stöcker*).

Professor *Siemerling* läßt das Vorhandensein einer spezifischen Affinität zwischen den in der Leber gebildeten infektiös-toxischen Produkten und einzelnen Bezirken des Gehirns zu, die infolge ihres besonderen Chemismus elektiv betroffen werden. Diesbezüglich weist Verfasser auf die Untersuchungen von *Spatz* über die Frage nach der Elektivität gewisser Gehirnbezirke in bezug auf den Eisengehalt.

Zu den Worten Prof. *Siemerlings* könnte man noch hinzufügen, daß eine analoge Elektivität der Läsionen und Intoxikation durch CO, Mangan und Formaldehyddampf besteht.

Die Frage nach der Pathogenese der *Wilsonschen* Krankheit und der Pseudosklerose, aber auch über den Zusammenhang dieser Krankheitsformen mit Lebererkrankungen darf nicht als endgültig entschieden und aufgeklärt gelten. Gegenwärtig stimmen die meisten Autoren darin überein, diese Leiden seien erworben, nicht aber Ergebnisse eines kongenitalen oder abiotrophen Prozesses. Andererseits besteht auch Übereinstimmung der Meinungen in der Literatur bezüglich der toxischen Natur der Erkrankungen. Dieser letztere Satz, den *Wilson* selbst und die angeführten Autoren über die Rolle der Leber in der Entwicklung toxisch-infektiöser auf das Gehirn einwirkender Produkte formuliert haben, ruft bislang noch viele Entgegnungen hervor.

Was unsere Beobachtung betrifft, so gibt es 1. keine Hinweise auf einen kongenitalen, blastomatösen oder familiären Charakter des Leidens; 2. liegt die Tatsache vor, daß bei unserer Kranken eine Lebererkrankung 3—4 Jahre vor Beginn der Läsion des Nervensystems auftrat, was der Meinung vieler Autoren entgegen ist, die die Möglichkeit einer selbständigen, gleichzeitigen, voneinander unabhängigen Gehirn- und Lebererkrankung unter Einwirkung des gleichen schädlichen Agens anerkennen.

Somit scheint unser Fall offenbar den von *Wilson*, *Siemerling* und anderen Autoren aufgestellten Satz zu bestätigen, demgemäß der Leber die Hauptrolle in der Ätiologie und Genese der Gehirnläsionen bei der Pseudosklerose und der *Wilsonschen* Krankheit zukommt.

Auf Grund des Obigen halten wir nachstehende Schlüsse für möglich:

1. Die Pseudosklerose und die *Wilsonsche* Krankheit ergeben öfters gemischte Übergangsformen eines seinem Wesen nach gleichen Syndroms der hepatolentikulären Degeneration.

2. Das Syndrom der Pseudosklerose und der *Wilsonschen* Krankheit kann mit Schlafstörungen, dem Bilde des Parkinsonismus und mit Splenomegalie kombiniert auftreten.

3. Die Natur des Pigments der Descemethülle in den Ringen von *Kayser-Fleischer* darf nicht als endgültig festgestellt angesehen werden, obwohl es sehr wahrscheinlich ist, daß es eine Silberverbindung darstellt.

4. Bei jeder Erkrankung des Zentralnervensystems muß man, außer der üblichen Untersuchung des Augenhintergrundes, auch die Hornhaut

und die vorderen Schichten des Glaskörpers, sowohl mit Hilfe eines Vergrößerungsglases, als auch einer Spaltlampe untersuchen.

5. Es ist notwendig, das oberflächliche lymphatische Netz rings um den Limbus zu erforschen, um nachzuweisen, auf welchem Wege die Pigmentablagerung auf der Descemethülle zustande kommt. Dabei ist es sehr wichtig festzustellen, in welchem Teile der Descemethülle das Pigment abgelagert wird: ob näher dem Stroma oder näher dem Endothel.

6. Mit der Entwicklung der wissenschaftlichen Kenntnisse klärt sich auch die große Wichtigkeit der Augensymptome in der Diagnostik der Krankheiten der inneren Organe und des Zentralnervensystems auf.

---