

(Aus der Psychiatrisch-neurologischen Klinik der Kgl. ung. Pázmány Péter-Universität zu Budapest [Vorstand: Prof. Dr. *Karl Schaffer*] und aus der Prosektur des St. Ladislaus Epidemiekrankenhauses [Prosektor: Priv.-Doz. Dr. *St. Bézi*].)

Beiträge zur Pathogenese der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe auf Grund von zwei Fällen¹.

Von

T. v. Lehoczky.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Mai 1934.)

Die Pathogenese der Wilson-Pseudosklerose-(W.-P.)Erkrankung ist trotz der großen Zahl der anatomischen Beobachtungen noch gar nicht geklärt. Der größere Teil der Forscher sieht als Ausgangspunkt auch heute noch eine primäre Leberläsion an (*Kehrer, Miskolczy, Pollak, Brückner, Weger-Natanson* usw.), einige halten die Schädigung der Leber und des Gehirns für koordiniert (*Sjövall, v. Braunmühl*), dagegen versucht *Ricker* — sich auf die Versuche von *Spiegel* und *Greving* stützend — die Lebercirrhose aus striären Veränderungen abzuleiten. Im Wesen ist also kein Unterschied zustande gekommen, nur die Namen der Forscher und die wissenschaftlichen Details haben sich verändert.

Die immer stärkere Betonung des hereditären Charakters bedeutet einen neuen Zug (*Kehrer, Miskolczy, Lüthy*). Da wir es weiterhin mit einer histologisch exogen bedingten, strukturell ektodermotropen (*Schaffer*) Krankheit zu tun haben (*Lehoczky*), kann sich die Endogenität nicht auf das Nervensystem beziehen. Der Widerspruch wird von *Kehrer* dadurch auszuschalten gesucht, daß er „eine fehlerhafte Anlage der Leber“ annimmt. Somit ist also der W.-P. nach der neuesten Einteilung *Schaffers* mit vollem Recht als eine *somatoendogene* Erkrankung anzusehen. Die Auffassung *Kehrer*s wird von *Miskolczy* vollständig geteilt und die von ihm als erstem beschriebenen Entwicklungsstörungen des Kleinhirns erklärt *Miskolczy* dadurch, daß „der abiotrophische Abbau der Leber schon im intrauterinen Leben begann“.

Der *Kehrer-Miskolczy*schen Ansicht reiht sich die von *v. Braunmühl* und *Lüthy* an, die nach *Röfle* annehmen, daß „eine chemische Mißbildung des Stoffwechsels vorliegt“. Ihre Konklusion erklärt sich dadurch, daß sie nicht die Leber als den Endausgangspunkt betrachten, sondern daß nach *v. Braunmühl* die Leber ebenso auf die Einwirkung eines fremden toxischen Agens reagiert wie etwa das Nervensystem, während nach *Lüthy* die Lebererkrankung nur eine Etappe in der Reihenfolge der Veränderungen darstellt.

¹ Herrn Prof. *Karl Schaffer* zum 70. Geburtstage.

In den folgenden zwei Fällen machte ich mir zur Aufgabe, einerseits die allgemeinen pathologischen Züge des W.-P. mit Nachdruck hervorzuheben, andererseits auf Grund meiner histologischen Befunde die Standhaftigkeit der aufgetauchten Theorien zu prüfen.

Fall 1. F. K., 25 Jahre alt, ♂. Krankheitsdauer 8 Jahre, davon 5 Jahre klinische Beobachtung. Väterlicher Großvater starb im 76. Lebensjahre an „Leberkrankheit“. Keine sonstige familiäre Belastung. Patient machte 9 Jahre vor seinem Tode eine Woche lang eine fieberhafte Grippe durch. Nach einem Jahr begann der Daumen und der Zeigefinger der rechten Hand zu zittern, nach einem weiteren Jahr zuckten beide Beine. Einige Monate vor der Aufnahme wurde seine Sprache langsam, schleppend. Er hatte von Anfang an Speichelfluß und Doppelsehen, diese Beschwerden ließen im letzten halben Jahr nach.

Nervenstatus bei der Aufnahme (20 Jahre alt): Augenbewegungen frei, Doppelsehen, kein Nystagmus; Pupillen gleich, reagieren gut; am Rande beider Corneae typischer *Kayser-Fleischerscher* Ring; der rechte Mundfacialis ermüdet leicht; Muskulatur hypertonisch; mit Ausnahme der Bauchreflexe sämtliche Reflexe auslösbar, Patellar- und Achillesreflexe lebhaft, beiderseits spontane Babinskihaltung, keine spastischen Reflexe, keine Kloni; Sinnesorgane, Oberflächen- und Tiefensensibilität intakt; in allen 4 Extremitäten bereits in Ruhezustand grober Tremor, der bei intendierten Bewegungen, Ansprache stark zunimmt. Dabei treten grobe, herumschlagende, unwillkürliche Bewegungen auf, die sich auch auf den Hals und den Rumpf ausbreiten. Kann nur mit Unterstützung stehen, legt den Schwerpunkt nach hinten. Sprache langsam, schleppend, bulbären Charakters. Keine Dysphagie. Psychisch keine größeren Ausfälle, in der geistigen Entwicklung etwas zurückgeblieben. Blutuntersuchung (Wassermann, Sachs-Georgi, Meinicke) negativ. Leber: Unterer Rand hart, fühlbar. Funktionelle Leberuntersuchung ergibt deutliche Läsion (Galaktosebelastung positiv, Bilirubin im Blute 2,2 mg-% usw.).

Krankheitsverlauf. In den ersten 4 Jahren ohne wesentliche Änderung. Sprache immer unverständlicher, psychisch zeitweise reizbar, ärgert in boshafter Weise seine Mitpatienten. Im letzten Jahre immer mehr hervortretende psychische Symptome: Unverträglich, zeitweise plötzlich erregt, unruhig, gewaltig, haut sich mit den Kranken, Verhalten bizarr. Eine Woche vor dem Tode: Negativismus, Mutacismus, Aspontaneität, Subfebrilität. Am Tage des Todes morgens hohes Fieber (39,8° C), abends Exitus.

Sektion. Cirrhosis hepatis atrophica gravis. Intumescencia lienis. Atrophia brunea myocardii. Induratio cyanotica rerum. Gastritis chronica. *Gehirn.* An der konvexen vorderen Oberfläche geringe, milchige Verdickung der weichen Gehirnhäute. Gehirnkammern stark erweitert. Der Kopf des Nucleus caudatus beiderseits stark abgeflacht (bildet eine gerade Linie), keine Makroerweichung, im oberen, äußeren Teil des Putamens des frisch aufgeschnittenen Gehirns beiderseits je ein blasses bräunlich verfärbtes Fleckchen. Brücke, Medulla oblongata auffallend klein. Aqueductus Sylvii stark erweitert.

Gehirnhistologische Untersuchung. An den frontalen und zentralen Gegenden mäßige zellig-fibröse Verdickung der weichen Gehirnhäute. Meningealgefäße intakt. *Die Veränderungen des Nervengewebes.* 1. *Spongiöse Herde* im größeren Teil der beiderseitigen Thalami und Putamina, und zwar hauptsächlich in den medialen Kernen des Thalamus. Die einzelnen Herde sind klein, ein Teil derselben gefäßgebunden, ihre Grundstruktur fein netzförmig; das Netz enthält außer vermehrten Gliakernen auch einige stark degenerierte Nervenzellen. An Cajalglia Bildern: faserige und hypertrophische Glia, an Fettbildern maulbeerenartige Fetttropfen, von denen ein Teil im Nervenparenchym frei liegend erscheint. Keine entzündlichen Elemente, kein lebhafterer Abbau, keine erheblichen Gewebslücken. An Markscheidenbildern hochgradige Markarmut; Lichtung der Durchgangsfaserbündel, hie und da eine

Markscheidenblähung. Die Veränderungen der thalamischen Herde: a) In einem Teil derselben typische Körnchenzellen, die Fettkügelchen zahlreicher als im Putamen. b) Hier und da eine Neuronophagie und ein Residualknötchen. c) In den perivaskulären Spalten der Gefäße und der Capillaren beiderseits an mehreren Stellen kleine Blutungen. Im Gebiete der Herde die Nervenzellen zahlenmäßig sehr stark, außerhalb der Herde deutlich abgenommen, die noch vorhandenen weisen verschiedene pathologische Abweichungen (am Nissl-Bild Zellschattenbildungen, Vakuolen, körnige Auflösung, die großen Nervenzellen stark, die kleinen weniger verfettet auf). In der Glia vielfach und reichlich Fett. Herdförmige Veränderungen weder in den Caudata, Pallida noch an sonstigen Stellen des Nervensystems.

2. Die Veränderungen der Nervenzellen sind nicht charakteristisch, obwohl sie in geringerem oder stärkerem Grade überall (Rinde, basale Ganglien, Nucleus dentatus, Ruber) anzutreffen sind. An Nissl-Bildern die Zellen feinkörnig, vakuolär, viele Zellschatten; an Bielschowskypräparaten körnig, fein reticulär. Insbesondere: In der Großhirnrinde kommen kleine Nervenzelllichtungen vor, die Purkinjezellen des Kleinhirns außer der Degeneration auch unregelmäßiger Form, in ihrem Niveau die Bergmannschen Kerne stellenweise vermehrt. Unterschiede in der fettigen Degeneration der Nervenzellen: Diese ist in der Frontalgegend des Großhirns sehr stark, nimmt nach hinten zu ab und fehlt in der Occipitalrinde; die Nervenzellen des Striatums, Thalamus enthalten sehr reichlich, die der übrigen Gegenden in geringerem Grade, die Purkinjezellen nicht einmal spurenweise Fett. Nigrazellen ohne Veränderungen.

3. Glia. In den spongiösen Herden hypertrophisch und verfasert; sowohl in der Rinde, wie auch in den subcorticalen Ganglien, im allgemeinen in mäßigem Grade verfettet. Sehr starke Verfettung in den Herden des Putamens, Thalamus und Klastrums. Eine lebhaft Gliareaktion fehlt im allgemeinen, auch in den spongiösen Gebieten nur vereinzelte (Thalamus) Körnchenzellherde. Neuronophagie, Residualknötchen im Thalamus, Dentatum und Klastrum manchmal, im Ruber häufig. Alzheimerse atypische Glia: Großplasmatisches Riesenelement überhaupt nicht. Plasmalose chromatinarme bizarre Kerne fehlen ebenfalls in typischer Form, nur in angedeuteten, „Übergangsformen“ (2–3mal größer als normal, von unregelmäßiger Gestalt). Lokalisation: Im Dentatum häufig, in der Nigra manchmal, im Pallidum sehr selten, im Thalamus, Cortex sehr vereinzelt.

4. Gefäße. Im ganzen Nervensystem universale Endothel- (Capillare) und Adventitia- (größere Gefäße)verfettung. Fett reichlich: Im Striatum, Thalamus, Clastrum, Dentatum, Cortex, in mittlerem Grade: Im Kleinhirn, in der Brücke, wenig: In der Capsula interna, externa, extrema, sehr wenig: In der Substantia nigra, in den Gefäßwänden des Rückenmarks. Entzündung oder sonstige auffallende Gefäßreaktionen fehlen.

5. Mark. Abgesehen von den spongiösen Herden keine größeren Veränderungen. Im Gebiete der Herde kein auffallender Markzerfall, bloß vereinzelte Markblähungen. Letztere kommen auch sonst vor (z. B. im Pallidum). Die Putamina sind sehr markarm, die Durchgangsfaserbündel gelichtet. Die interradiäre Faserung des Cortex gelichtet, an der vorhandenen: Blähungen und Ausfressungen. Capsula interna, externa, extrema, Mesencephalon Pons, Medulla oblongata, Rückenmark ohne Markausfall. — Die mit bloßem Auge sichtbare Verkleinerung des Mesencephalons untersuchend: Die Corpora quadrigemina ebenso groß, wie die der normalen Kontrolle, die Gebilde unter dem Aquaedukt gleichmäßig verkleinert, ohne Ausfall. Der Pes pedunculi endigt mit $\frac{1}{2}$ cm höher (die Schnitte aufeinandergelegt) als die der normalen Kontrolle.

Zusammenfassend: Die Wilsonkomponente ist nicht in Form von körnchenzelligen Erweichungen, sondern ausschließlich in der von spongiöser Auf-

lockerung vertreten. Da typische Alzheimersche Glia nirgends anzutreffen ist, steht anatomisch die Wilsonkomponente im Vordergrund.

Im Falle 2 wurde die Diagnose der Wilsonschen Erkrankung von Privatdozent Dr. Stefan Bézi auf dem Sektionstische gestellt. Gy. T. 15jähriges Mädchen. Mit 11 Jahren 2 Wochen lang Influenza mit hohem Fieber. Im 14. Lebensjahr mit der Diagnose Chorea minor in einem Budapester Krankenhaus behandelt worden. Nach einigen Monaten rezidierte die Chorea, angeblich nur an der rechten Seite. Der Zustand besserte sich nicht, so daß das Mädchen in die Nervenabteilung des St. Stefan Krankenhauses kam, wo wegen der grippösen Anamnese an einen Status post-encephaliticus gedacht wurde (Gesicht larvenartig, salbig, in der rechten Hand und im rechten Bein dauernder, grobschlägiger Tremor, choreiforme Bewegungsunruhe). Bevor genaue Untersuchung erfolgt wäre, wurde sie mit Scharlachverdacht in das St. Ladislaus Epidemiekrankenhaus eingeliefert, wo sie am anderen Tage (nach Ausschließung des Scharlachverdachtes) starb.

Sektion. Emollitio flava putaminis cerebri bilateralis. Cirrhosis annularis hepatis. Intumescencia chr. lienis. Bronchitis et bronchiolitis catarrhalis diffusa et hypostasis pulmonum. Degeneratio parenchymatosa myocardii et renum. Haemorrhagiae mucosae intestini coeci. Caexia.

Gehirn. Weiche Gehirnhäute etwas verdickt, Ventrikel erweitert, Caudata nicht atrophisch. In den äußeren

Teilen beider Putamina je eine etwa 2 cm lange 1 mm breite Lücke, bzw. links Desintegration (s. Abb. 1). Brücke, Medulla oblongata von normaler Größe.

Gehirnhistologische Untersuchung. An den weichen Gehirnhäuten mäßige zellig-fibröse Verdickung, besonders in der Frontalgegend. Meningealgefäße ohne Veränderungen. *Die Veränderungen des Nervengewebes:* 1. *Erweichung:* In den beiderseitigen Putamina ausgedehnt und schon mit bloßem Auge sichtbar (s. Abb. 1), in der rechtseitigen Capsula interna und an der rechten Seite des Tegmentum mesencephali in mikroskopischer Größe (mit schwacher Vergrößerung je eine etwa pro $1\frac{1}{2}$ Gesichtsfeld). An allen 3 Stellen, jedoch hauptsächlich in den Putamina enthalten sowohl das Nervengewebe, wie auch die Gefäßscheiden reichlich Fettkörnchenzellen. Außerdem viele kleine runde Gliakerne, einige degenerierende Nervenzellen, übriggebliebene Teile von Markfaserbündeln und viele Capillaren mit geschwollenen und vermehrten Endothelkernen. Im rechtseitigen Putamen infolge der Erweichung völlige Einschmelzung, linkerseits ist das Grundgewebe netzförmig, spongiös. Die große Erweichung fließt aus mehreren kleinen Herden

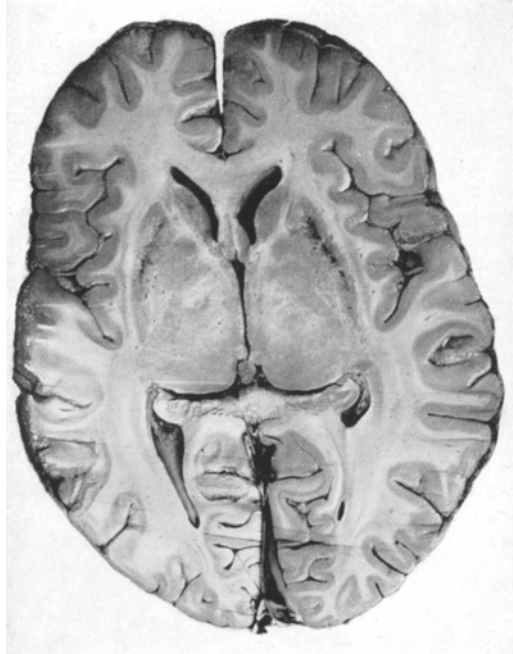


Abb. 1. Fall 2. Näheres im Text.

zusammen (besonders links zu sehen). In den Gefäßwänden der Putamina häufig Eisenreaktion zeigende, mit Hämatoxylin schwärzlich gefärbte Pseudokalk-Körnchen und -Brocken (Kossareaktion schwach positiv), die die Gefäßwandschichten sozusagen auseinanderdrängen. Rechts in der Nähe der Erweichungshöhle, an Stelle der Media einer mittelgroßen Arterie circular angeordnete Pseudokalkmasse. Die durchgehenden Markbündel sind blaß, gelichtet, zeigen schwere Markdegeneration (Markkugeln usw.).

2. *Spongiöse Herde*: Im Gebiete des Thalamus, Caudatum, der Capsula interna-externa, Substantia nigra, des Ruber, Pons symmetrisch und zwar am meisten im Thalamus, am wenigsten im Ruber und im Pons. Die Herde vereinzelt gefäßgebunden, ihre Struktur überall im wesentlichen gleich: Netzförmige, leere Grundstruktur (im Caudatum manchmal gliogene Körnchenzellen), die fixen Gliazellen enthalten reichlich, die Gefäßwände sehr reichlich Fett, die Nervenzellen weisen verschiedene schwere Veränderungen (Zellschatten, feinretikuläres Plasma, Verfettung) auf, ausgeprägte Markdegenerationsformen. An Cajalbildern mächtig verfaserte und hypertrophierte Glia, perivaskuläre Vermehrung und Verfaserung, an einigen Stellen sehr dichter Gliafaserfilz, an anderen grobkörniger Zerfall. Lokalisation: In den Thalami hauptsächlich in den lateralen, in geringem Grade in den vorderen Kernen, in den Caudata nehmen sie etwa $\frac{1}{3}$ ein, in der Capsula interna sitzen sie im hinteren Schenkel und sind rechts ausgebreiteter (die Herde der Thalami breiten sich auch unmittelbar auf die beiderseitigen Capsula internae aus), in der Nigra bleiben sie nicht auf diese beschränkt, sondern setzen sich unregelmäßig in den Lemniscus medialis, die Fibrae rectae usw. fort, im Pons sitzen sie sowohl in der dorsalen, wie auch in der ventralen Etage (hauptsächlich im Gebiete des Stratum profundum).

3. *Nervenzellen*. Fast überall mehr oder weniger schwer verändert (fein netziges Plasma, Zellschattenbildungen, silberkörnige und fettige Degeneration). Die fettige Degeneration ist hochgradig: in den Herden des Striatum des Thalamus, des Claustrum und vereinzelt des Cortex; mittleren Grades: an anderen Stellen des Cortex und in den herdfreien Gebieten der basalen Ganglien; sehr mäßig: im Pallidum, Rückenmark. An anderen Stellen fehlt sie. Weiterhin im Cortex kleinere nervenzellfreie Lichtungen, in den Nervenzellen des Pallidums manchmal feine Eisenkörnchen. Die pallidären und die *Purkinjeschen* Nervenzellen sind teils intakt, teils zeigen sie die beschriebenen Nervenzellveränderungen. Im Nucleus dentatus zahlenmäßige Reduktion der Nervenzellen, die übriggebliebenen schwer degeneriert. Substantia nigra intakt.

4. *Glia*. In den herdfreien Gebieten der Großhirnrinde, des Striatum und des Thalamus ausgeprägter perivaskulärer Gliauntergang und Ansammlungen von Goldkörnern (Cajalimpragnation). An den Rändern derselben hypertrophische, weiter intakte Glia. An einzelnen Teilen des Pallidums große hypertrophische und faserige Elemente, an anderen grobkörniger oder bröckiger Zerfall. Im Dentatum feinkörnige Klastodendrose. In den Erweichungsherden lebhafter Abbau (gliogene Körnchenzellen). Davon abgesehen ist die Glia im allgemeinen inaktiv, keine Gliavermehrung, keine Neuronophagie. In den Herden (Erweichungs- und spongösen) ist die Glia reichlich fetthaltig, außer diesen fast überall wenig feinkörniges Fett. *Alzheimersche atypische Glia*: Plasmareiches Riesenelement nicht zu sehen. Plasmatreier, bizarrer Kern sehr selten in den subcorticalen Ganglien (Thalamus, Putamen, Pallidum), im Nucleus dentatus. Etwas häufiger an denselben Stellen „Übergangsformen“.

5. *Gefäße*. Gefäßwandverfettung, die sich auf das ganze Zentralnervensystem verbreitet (mehr oder weniger Fettkörnchen im Endothel der Capillaren, in den adventitiellen Zellen der Gefäße). Und zwar in mäßigem Grade: In der Brücke, Medulla oblongata, im Rückenmark, Pallidum, in der Capsula interna, externa, extrema; mittleren Grades: Im Cortex, Stratum granulosum des Kleinhirns, in den

herdfreien Gebieten der subcorticalen Ganglien; hochgradig: In den Herden der verschiedenen Gehirnteile, im Claustrum (hauptsächlich rechts). Den Pseudokalkgehalt der Gefäßwände beider Putamina habe ich vorher erwähnt, in den Gefäßwänden des Pallidums häufig feine Eisenkörnchen.

6. *Mark.* In der interradiären Faserung des Cortex mikroskopische fleckige Lichtungen, an den nackten radiären Fasern krankhafte Blähung. In den Erweichungsherden und in ihrer Umgebung häufig, in den spongiösen Herden seltener degenerierende Markscheiden (Blähung, Zerfall usw.). An denselben Stellen Markarmut und Lichtung. Abgesehen von den Herden normales Markbild.

Zusammenfassend. Im histologischen Bilde herrscht die Erweichungs-, also Wilson-Komponente vor, während die Pseudosklerosekomponente ganz zurücktritt, man kann sagen, nur eben angedeutet ist.

In meinen beiden Fällen sichern anatomisch die Lebercirrhose und die symmetrischen Veränderungen der subcorticalen Ganglien (Putamen, Thalamus) zweifellos die Diagnose der *Wilson-Krankheit*. Der erste Fall ist auch klinisch ein typischer Fall von *Wilsonscher Krankheit*, während beim zweiten die Diagnose nur anatomisch gestellt wurde.

Die zwei Fälle stehen sich anatomisch sehr nahe: In beiden steht die *Wilson-Erweichungskomponente* im Vordergrund und die Pseudosklerose - (*Alzheimersche atypische Glia*) Komponente ist nur andeutungsweise anzutreffen. Bezüglich der Erweichungskomponente besteht zwischen beiden Beobachtungen der Unterschied, daß in der ersten nur Status spongiosus (*Spielmeyer*) vorhanden ist, während in der zweiten außerdem auch körnchenzellige Erweichung mit entsprechender *Höhlentildung* vorkommt (s. Makro-Abb. 1). Der Umstand, daß der Status spongiosus in beiden Fällen gerade in den Thalami ausgeprägt war, scheint mit der Ansicht *Spielmeyers* über das lokale Verhalten der Glia in Widerspruch zu stehen. Was die Ursache des Status spongiosus angeht, so ist *Spielmeyer* darin beizustimmen, daß wahrscheinlich das Tempo und die Ausbreitung des Ausfalls eine Rolle spielen. Doch ist nach meinen Untersuchungen der Ausfall nicht ein rascher, sondern ein verlangsamter, was auch dadurch bewiesen wird, daß typische Körnchenzellen selten sind (solche fand ich nur in einigen thalamischen Herden des Falles 1 und in einigen striären Herden des Falles 2), während die fixen Gliazellen reichlich Fettkörnchen (maulbeerartige Fettkügelchen) enthalten.

Es ist von prinzipieller Bedeutung, daß der Status spongiosus und die Erweichung symmetrisch auf beiden Seiten zu beobachten sind und hievon nur die in der rechtseitigen inneren Kapsel und dem Tegmentum zu findenden unbedeutenden (mikroskopischen) Erweichungen eine Abweichung zeigen (Fall 2). Die Bedeutung der symmetrischen Lokalisation habe ich in meiner ersten Arbeit besonders hervorgehoben. Nach meinen Schlußfolgerungen spielt diese in der anatomischen Diagnose der *Wilson-Fälle* eine wichtige Rolle: „Ihre Bedeutung setzen wir bei diesen Fällen ungefähr jener gleich, die man der atypischen oder *Alzheimerschen*

Glia bei Pseudosklerosefällen beizumessen pflegt“. Meine jetzigen Beobachtungen bestätigen vollständig meine Ausführungen mit der Erweiterung, daß sich die symmetrische Lokalisation nicht nur auf die Erweichung, sondern auch auf die mit diesem gleichwertigen Status spongiosus bezieht. In dieser Hinsicht ist mein zweiter Fall besonders lehrreich, in dem ich in zahlreichen, voneinander weit entfernten Gehirnpartien (Thalamus, Caudatum, Capsula externa-, interna, Substantia nigra, Nucleus ruber) die spongiösen Herde völlig symmetrisch angeordnet antraf.

Auch bezüglich der eigenartigen Gefäßveränderungen des Falles 2 konnte ich bilaterale Symmetrie feststellen, die bisher bei der W.-P.-Erkrankung nicht zur Beobachtung kamen. Das Wesen derselben besteht in dem Vorhandensein von Pseudokalkkörnchen und Brocken in den Gefäßwänden beider Putamina. Bei der erwähnten Krankheit wurden Pseudokalkkonkremente von *Lüthy* im Kern des Octavus, *Siemering-Oloff-Jakob* in dem des Triangularis, *Rotter* in dem des Vestibularis, *Barnes-Hurst* um die Gefäße des Pallidums beschrieben. Die Bedeutung meiner Beobachtung ist darin zu erblicken: 1. Daß die erwähnten Gefäßwandveränderungen in den symmetrisch erweichten Putamina lokalisiert sind. 2. Daß diese in Anbetracht des Alters der Patientin (15 Jahre) zweifellos mit dem pathologischen Prozeß in irgendeinem Zusammenhang stehen. Bei letzterem denke ich nicht an einen *ursächlichen* Zusammenhang mit der Erweichung, sondern eher an die durch den toxischen Einfluß hervorgerufene Gefäßwanddegeneration.

In meiner erwähnten Arbeit erblickte ich in der symmetrischen Anordnung der Erweichungen einen wichtigen Anhaltspunkt dafür, daß das pathogene Agens auf dem Wege der Gefäße in das Gehirn gelangt. Dies kann ich nun bei meinen jetzigen 2 Fällen auf einem anderen, unmittelbareren Wege beweisen. *Bei beiden Fällen fand ich nämlich eine allgemeine Verfettung der Capillaren und der Gefäßwände.* Insbesondere: feinere oder gröbere Fettkörnchen waren in den Endothelzellen und in den adventitiellen Elementen abgelagert, in den einzelnen Gegenden wohl mit gewissen graduellen Unterschieden (s. histologische Zusammenfassung), im wesentlichen jedoch sozusagen in jeder Gefäßwand. Ich möchte hervorheben, daß an Hämatoxylin-, van Gieson-, H.-Eosin- usw. -Bildern nichts für das Vorhandensein von Fettkörnchen sprach. Der Umstand, daß der Sektionsbefund des Falles 2 über diffuse Bronchitis, Bronchiolitis und Hypostase berichtet, bildet in der Bewertung meiner Befunde keine Schwierigkeit, da im Falle 1 der Tod ohne jede vorangehende, länger dauernde Krankheit erfolgte und *die Gefäßveränderungen beider Fälle völlig übereinstimmen.* Wegen der Bedeutsamkeit der Frage habe ich die Fettpräparate meines bereits mitgeteilten Falles von neuem durchmustert. Das Ergebnis der Immersionsuntersuchung ist: Das Endothel der Capillaren enthält in der Großhirnrinde diffus und

häufig, das der nicht erweichten Teile des Putamens, des Kleinhirns und das des Thalamus nur selten, das des Pallidums nur vereinzelt feine Fettkörnchen. Es läßt sich also die diffus verbreitete Gefäßwand- (in diesem Falle nur Capillar-)Veränderung, wenn auch schwächer ausgeprägt, jedoch ebenso zu erkennen, wie in den jetzigen beiden Fällen.

Die diffus verbreitete Fettdegeneration der Gefäßwände ist von großer Bedeutung. Ist doch die Hypothese der vasculär-toxischen Genese eben durch die Intaktheit der Gefäße erschwert worden! *Demnach beweist die in 3 Fällen vorgefundene fettige Degeneration der Gefäßwände, daß in dieser Krankheit die pathologische Noxe durch die Blutbahn in das Nervengewebe gelangt.* Dasselbe beweisen der in der Rinde, im Striatum und im Thalamus diffus zu beobachtende perivaskuläre Gliauntergang und die Goldkörnchenansammlung bei im übrigen intakter Glia. Weiterhin auch die positive Eisenreaktion der um einige eisenfreie Gefäßwände des Pallidums befindlichen gliösen Strukturen, Gliafüßchen bei demselben Falle, was ebenfalls für die erhöhte Permeabilität der Gefäßwand und somit für ihre Schädigung spricht.

Die diffusen Veränderungen der Gefäße erklären an und für sich nicht die *herdförmigen* Schädigungen des W.-P. Wir haben ja auch bei der akuten gelben Leberatrophy diffuse Gefäßwandveränderungen ohne herdförmige Erscheinungen vor uns. Beim W.-P. muß also abgesehen von der zweifellosen Tatsache (daß nämlich die Noxe sich durch die Gefäße verbreitet), noch ein anderer Faktor bzw. mehrere Faktoren angenommen werden. Solche können entweder in der Eigenart des toxischen Agens (vielleicht im Sinne der geistreichen, „mehrdimensionalen“ Auffassung von *Miskolczy*) oder in der aktuellen chemischen Affinität der entsprechenden Zentren — was die sich von Fall zu Fall ändernde Lokalisation erklären würde — gemacht werden. Gegenüber dieser letzteren Hypothese verweist *Miskolczy* auf die „allörtliche Ausbreitung“ der Gliaerkrankung, in der ich aber deshalb keinen Widerspruch erblicke, weil auch die Gefäßwände allörtlich degeneriert sind. Dadurch ist nämlich infolge der allgemeinen Verbreitung der toxischen Noxe die Möglichkeit für das Zustandekommen der pathologischen Gliaveränderungen überall gegeben.

Betreffs der Entstehung der *Alzheimerschen* atypischen Glia möchte ich erwähnen, daß ich beim Studium von akuten und chronischen Leberkrankheiten zu der Schlußfolgerung gekommen bin, daß der plasma-arme sog. 2. Typ (Typ 1 konnte ich überhaupt nicht antreffen) durch eine in das Nervenparenchym gelangte Noxe hervorgerufen wird, welche zunächst progressive später regressive Gliaveränderungen verursacht. Demnach ist die fragliche Gliaart ein reaktives, kein blastomatöses Gebilde. Da ich ihr jedoch in verhältnismäßig verschonten Gebieten begegnete, kann sie mit der Läsion des Parenchyms nicht in einen so nahen Zusammenhang gebracht werden, wie das *Jakob* tut. Dafür

sprechen auch die 41 Leberfälle betreffenden Untersuchungen von *H. J. Scherer*. Wie weit dieser Gliatyp für Lebererkrankungen charakteristisch ist (*Scherer*), kann ich nicht entscheiden. Zur Vorsicht warnt, daß beide meiner jetzigen *Wilson*-Fälle trotz der schweren und groben Lebercirrhose streng genommen negativ waren, weiterhin, daß von 12 Fällen von akuter gelber Leberathrophie 3, von 6 chronischen Leberkrankheiten 2 völlig negativ waren (s. meine diesbezügliche Arbeit).

Bei der Besprechung der *Pathogenese* ist die Untersuchung der inneren Organe unumgänglich notwendig. *Die Leber* wies in beiden meiner Fälle

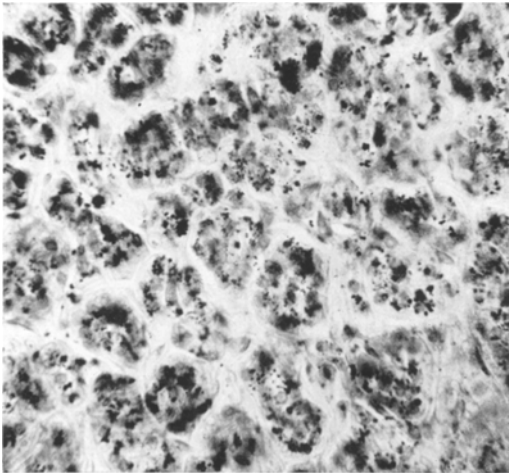


Abb. 2. Fall 1. Pankreas. *Herxheimers* Scharlach-R-Färbung. Homogene Ölimmersion. Vergr. 750 mal. Die Parenchymzellen enthalten viele feine und grobe Fettkörnchen.

im wesentlichen dieselbe Veränderung auf: Starke Vermehrung des intra-lobulären Bindegewebes mit Rundzelleninfiltraten und Wucherung der Gallenwege, Bildung von Pseudoacini, feinkörnige diffuse Verfettung der Leberzellen, was sich inselförmig bis zu grobtropfiger Verfettung steigerte. All dies war im Falle 2 schwerer, und hier kam in einigen kleinen Gebieten auch Nekrose vor. Das Wesen besteht in einer mit Verfettung vergesellschafteten atrophischen Lebercirrhose.

Im Pankreas fand sich in beiden Fällen intraacinosöse Bindegewebsvermehrung, was im Falle 2 ausgeprägter war. Die Drüsenzellen sind in beiden Fällen sehr schwer und diffus verfettet (s. Abb. 2). *Nieren*: Die Epithelzellen der Tubuli contorti in beiden Fällen inselförmig verfettet, im Falle 1 außerdem herdförmige Nephritis mit hyalinentarteten Glomeruli und interstitieller Entzündung. *Nebennieren*, *Schilddrüse* und das *Ovarium* des Falles 2 intakt. *Milz* des Falles 2: Trabekel etwas dicker, Follikuli klein, fließen mit der Pulpa zusammen.

Von diesen entsprechen die *Leberveränderungen* im allgemeinen den Beobachtungen der Literatur. Die Feststellung von *Hall*, *Söderberg* und *Sjövall*, nach welcher die Veränderungen der *Wilson*-Leber leicht und gutartig sind, kann ich auf Grund meiner Untersuchungen nicht bestätigen. Im Gegenteil, meine Befunde nähern sich denen von *Barnes-Hurst* und *v. Braunmühl*, bei welchen die Leberveränderungen dem Bilde der subakuten gelben Leberatrophie entsprechen. Auch bei meinen Fällen

finden sich schwere Verfettung, Desintegration der Leberzellen und im Falle 2 auch kleine Nekrosen. Letztere wurden auch von *Miskolczy*, *v. Braunmühl*, *Rotter* und *Barnes-Hurst*, die Verfettung von fast allen Autoren, die in dieser Richtung geforscht haben (*Stöcker*, *Westphal-Sioli*, *Barnes-Hurst*, *Economo*, *Meyjes*) beschrieben. Für eine Ähnlichkeit mit der subakuten gelben Leberatrophie ist der schlagendste Beweis meine Beobachtung, nach der ich bei beiden Fällen in degenerierenden Leberzellen jenen hämatoxylinaffinen Lipoidkörnchen begegnete (siehe Abb. 3), die ich bei Fällen von akuter gelber Leberatrophie beschrieben habe. Nach meinen histologischen Untersuchungen entsprechen die Leberveränderungen gemäß den Literaturangaben einem subakuten oder chronischen Prozeß ohne jede auffallendere Charakteristik, so daß ich zur Annahme einer fehlerhaften Anlage (*Kehrer-Miskolczy*) oder einer Hemmungsbildung (*Meyer-Rumpel*) bzw. Dysplasie (*Bielschowsky-Hallervorden*) histologisch keinen Anhaltspunkt finde. In dieser Frage schließe ich mich also *v. Braunmühl* und *Rössle* an.

Von den Veränderungen der übrigen Organe konnten die fettige Degeneration der *Nieren*, die leichten Veränderungen der *Milz* auch von *Westphal-Sioli*, *v. Braunmühl* angetroffen werden. Neu in meinen Untersuchungen ist die bei beiden Fällen beobachtete schwere fettige Degeneration des *Pankreas* (verglichen mit einer normalen Kontrolle ähnlichen Alters!) und die gleichzeitige wenn auch nicht hochgradige Vermehrung des Bindegewebes in demselben. Im wesentlichen lag also im Pankreas ein ähnlicher Krankheitsprozeß vor, wie etwa in der Leber, was auch dadurch bekräftigt wird, daß in beiden Fällen, besonders aber im Falle 2, in den Epithelzellen hämatoxylinaffine (lecithinartige) Lipoidkörnchen nachzuweisen gelang. Dieselben konnte ich auch in den verfetteten Partien der Nieren (Epithelzellen der Tubuli contorti) antreffen.

Über das Pankreas fand ich in der *Wilson*-Literatur kaum Aufzeichnungen vor. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde es gar nicht

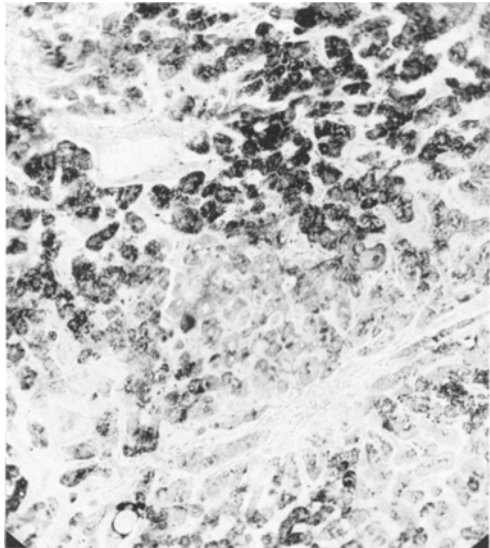


Abb. 3. Fall 2. Leber. *Spielmeiers* Hämatoxylin(Markscheiden)färbung. Mikrophotogramm. Vergr. 150 mal. Die Leberzellen sind inselartig mit vielen schwarzen hämatoxylinaffinen Körnchen vollgepfropft.

untersucht. Daß dem in Hinsicht der Pathogenese evtl. große Bedeutung zukommen kann, dafür sprechen die von mir bereits angeführten ¹ Beobachtungen von *Baló* und *Borberg*. Weiterhin möchte ich die interessanten Versuche von *Weil* und *Crandall* erwähnen, in denen die Verfasser nach Unterbindung sowohl der Gallen- wie auch der Pankreasgänge im Nervengewebe spongiöse Gewebstekrosen, in einem Falle symmetrische Zerstörungen der Striata hervorrufen konnten. Nach diesen Versuchen „erscheinen im Blute Substanzen, die im Reagensglasversuch zerstörend auf Rattenrückenmark einwirken“. *Weil* und *Crandall* erklären die identischen Ergebnisse gleichartig, d. h. dadurch, daß die Unterbindung der Pankreaswege zu einer schweren fettigen Degeneration der Leber führt. Meiner Ansicht nach fehlt bei ihren Untersuchungen die genauere histologische Untersuchung der fraglichen Organe; die Frage, welche Bedeutung dem Pankreas in der Verursachung der Gehirnveränderungen zukommt, ist erst noch zu klären.

Ohne daß ich mich auf Grund meiner Organuntersuchungen zu weitgehenden Schlußfolgerungen berechtigt fühlte, möchte ich als histologische Tatsache feststellen, daß *die Pankreasverfettung in meinen beiden Fällen sich bezüglich des Grades der Leberverfettung näherte*. Dieser histologische Beitrag ist auf jeden Fall ein Fingerzeig, daß wir uns in der Zukunft nicht mit der genaueren Untersuchung eines einzigen Organs, d. i. die Leber, begnügen sollen. Dies geht schon daraus hervor, daß die „banalen“ Leberveränderungen nicht *regelmäßig* mit Veränderungen der entsprechenden Gehirnzentren einherzugehen pflegen. Vereinzelte Beobachtungen (*v. Woerkom*, *Goldstein-Pollak*) ändern an der Richtigkeit dieser Feststellung gar nichts. Übrigens ist von den bisher gehörigen (*Lüthy*) Beobachtungen bei *Wertheman* die Diagnose W.-P. nicht auszuschließen, im Falle von Polyneuritis *Demole's* und *Redalié's* steht der *État criblé* wahrscheinlich mit den ausgeprägten Gefäßveränderungen des 60jährigen Individuums in Zusammenhang. Ein weiterer auffallender Befund meiner Untersuchungen ist, daß ich in der Leber, im Pankreas und in den Nieren meiner beiden Fälle degenerativen Abbaustoffen begegnete, die in vieler Hinsicht denen der „lecithinoiden“ Degeneration ähnelten. (Von diesem Teil meiner Untersuchungen beabsichtige ich in einer selbständigen Arbeit zu berichten.)

All dies spricht dafür, daß das Hauptgewicht in der pathogenetischen Forschung des W.-P. auf die gründliche und umfangreiche Untersuchung der inneren Organe zu legen ist. In dieser Richtung führt der Weg zur Erkennung jenes unbekannten Toxins (bzw. Toxine), das vielleicht im Sinne von *Rösle-Braunmühl* „das Produkt einer noch nicht faßbaren Fehl- oder Mißbildung des Stoffwechsels“ ist.

Meine Untersuchungen konnten folgende tatsächlichen Angaben ergeben:

¹ *Lehoczky*: Arch. f. Psychiatr. 98.

1. Das die Veränderungen des Zentralnervensystems bei W.-P. verursachende unbekannte Toxin verbreitet sich auf dem Wege der Blutbahn.

2. Die symmetrische Lokalisation (Erweichungen, Status spongiosus) der Veränderungen im Zentralnervensystem ist von wichtiger diagnostischer Bedeutung.

3. Die Leberveränderungen sind meistens sehr schwer und von subakutem Charakter.

4. Die Veränderungen der übrigen Organe (hauptsächlich des Pankreas) fordern eine umfangreiche und systematische Untersuchung sämtlicher inneren Organe heraus.

Die auf den Tatsachen aufgebauten Theorien.

1. Die Bindung der Noxe an gewisse Gehirnteile könnte zum Teil durch eine aktuelle chemische Affinität bestimmter Gehirnpartien, zum Teil durch eine „mehrdimensionale Wirkung des Toxins“ (*Miskolczy*) erklärt werden.

2. Die Heredität der W.-P.-Krankheit beruht vielleicht auf der Fehl- oder Mißbildung von *mehreren* inneren Organen bzw. auf den dadurch gestörten Stoffwechselvorgängen.

3. Die Lebererkrankung ist wahrscheinlich nicht das *primum movens*, sondern nur der auffälligste Abschnitt der pathologischen Veränderungen.

Literaturverzeichnis.

Siehe das Literaturverzeichnis unserer vorausgegangenen Arbeit (*v. Lehoczky*: Zur Anatomie und Klinik der Wilson-Pseudosklerosegruppe. Arch. f. Psychiatr. **95**, 481 [1931]). Ferner:

Barnes-Hurst: Brain **52**, 1 (1929). — *Braunmühl*, v.: Z. Neur. **138**, 453 (1932), *Brückner*: Jb. Kinderheilk. **110**, 284 (1925). — *Demole-Redalié*: Revue neur. **1922**, 1248. — *Fanielle-Neujeau*: Rev. Belge Sc. Méd. **3**, 1 (1931). — *Goldstein*: Wien. Arch. inn. Med. **21**, 243 (1931). — *Kryspin-Exner*: Jb. Psychiatr. **47**, 251. — *Lehoczky*, v.: Arch. f. Psychiatr. **98**, 567 (1932). — *Lüthy*: Dtsch. Z. Nervenkrkh. **123**, 101 (1932). — *Pollak*: Jb. Psychiatr. **47**, 195. — *Ricker*: Z. Neur. **140**, 725 (1932). — *Schaffer*: Arch. f. Psychiatr. **86**, 16 (1928). — *Scherer*: Virchows Arch. **288**, 333 (1933). — *Siemerling-Jakob*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **123**, 182 (1932). — *Siemerling-Oloff*: Klin. Wschr. **1922** I, 1087. — *Sjövall*: Acta path. scand. (Kobenh.) **1929** VI, 193. — *Souques, Crouzon et Bertrand*: Revue neur. **1928** I, 1. — *Weger-Natanson*: Arch. f. Psychiatr. **88**, 598 (1928). — *Weil-Crandall*: Z. Neur. **140**, 577 (1932). — *Werthemann*: Z. Neur. **126**, 758 (1930). — *Westphal-Sioli*: Arch. f. Psychiatr. **66**, 747 (1922).