

(Aus der Psychiatrisch-neurologischen Klinik der Kgl. Ung. Pázmány Péter-Universität zu Budapest [Vorstand: Prof. Dr. Karl Schaffer].)

## Organveränderungen bei der Wilson-Pseudosklerose. Zugleich Bericht über die bei dieser Krankheit gefundenen Abbauprodukte.

Von  
T. v. Lehoeczky.

Mit 4 Textabbildungen und 1 Tabelle.

(Eingegangen am 3. Dezember 1934.)

### I.

In der Pathohistologie der *Wilson*-Pseudosklerose (*W.-P.*) sind nur einzelne Punkte als geklärt zu betrachten. So wissen wir, daß der Prozeß im wesentlichen in einer Degeneration besteht, welche sowohl die neuronalen wie die neurogliösen Elemente betrifft, ferner daß je nach dem Tempo des Krankheitsvorganges körnig-zellige Erweichungen oder spongiöse Lichtungen zu finden sind und schließlich daß die Veränderung des Nervengewebes durch eine sich vom Gefäßsystem aus ausbreitende toxische Substanz verursacht wird, die auch die Gefäße selber befällt. Dagegen ist weder die eigenartige Lokalisation des Hirnprozesses (die diesbezüglichen Erklärungen sind lauter unerwiesene Hypothesen) noch die Herkunft des Giftstoffes geklärt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die letztgenannte Frage besprochen werden.

Seit *Wilson* leitet man den Giftstoff meistens von der Leber her. Für diese Annahme sprechen folgende Argumente: 1. Es gibt keinen anatomisch sichergestellten Fall ohne Lebercirrhose; die Fälle ohne Lebercirrhose halten nach *Lüthy* „einer eingehenderen Kritik nicht stand“. 2. Die Lebercirrhose ist oft bereits vor dem Auftreten der neurologischen Symptome zu beobachten (Typus: *Brückners* Fall 1, wo die Lebercirrhose auf biotischem Wege festgestellt worden ist). 3. In der Familie von *Wilson*-Kranken finden sich zuweilen Lebercirrhose und Ascites, ohne daß neurologische Erscheinungen nachweisbar wären (Typus: *Kehrers* „*Abdominal-Wilson*“, Fall 4 von *Barnes-Hurst*, Beobachtungen von *Weiß-Bettinger*, *Schob* usw.).

Gegen die hepatogene Annahme lassen sich folgende Gründe anführen: 1. Bisher ist es nicht gelungen, durch experimentelle Leberschädigungen lentikuläre Erweichungen hervorzurufen (*Kirschbaum*, *W.-Ph. Hurst*, *Rapaport*). 2. Die banalen Leberkrankheiten gehen nur ausnahmsweise mit Nervensystemsveränderungen einher. Der erste der beiden Gegengründe wird auch durch die geringzähligen Versuche nicht wesentlich modifiziert, welche gewisse positive Resultate ergeben haben (*Mahaim*, *Baló-Korpássy*).

Was die bei den verschiedenen Leberkrankheiten beschriebenen Hirnveränderungen anbelangt, so bestand im Falle von *Borberg* Pankreaskrebs mit Lebermetastase; es läßt sich somit nicht entscheiden, durch welches der beiden Organe die Hirnveränderung verursacht wird, oder ob vielleicht *beide gemeinsam* daran beteiligt sind. Im Falle von *Wertheimann* kann man die Anwesenheit von echtem Wilson nicht mit Sicherheit ausschließen. Seine Beobachtung eignet sich nicht dazu, in dieser strittigen Frage weder pro noch contra berücksichtigt zu werden. Das bezieht sich auch auf *Schaltenbrands* Beobachtung, wobei noch der Umstand in Betracht kommt, daß der Kranke in einem Alter stand (59 Jahre), wo Hirnveränderungen auch ohne Leberkrankheit auftreten können. Zu ähnlichen Feststellungen führt auch das Studium der Arbeiten von *van Woerkom* und *Demole-Redalié*. Neben dem vorgerückten Alter der Kranken (59—60 Jahre) sprechen auch die schweren Gefäßveränderungen in den Basalganglien (Verkalkung, hyaline Degeneration) für die Richtigkeit unserer Anschaugung. In dem ersten Fall *Pollaks* war neben der Leber auch das Pankreas geschädigt (Pankreaskrebs mit Lebermetastase); im zweiten und dritten Falle fanden sich nur „Übergangsgliazellen“ nach *Alzheimer*, die für die W.-P. nicht charakteristisch sind. Im interessanten Fall von *Pollak-Goldstein* (Endophlebitis obliterans hepatica mit striären Veränderungen) zeigt der spongiöse Herd eine große Ähnlichkeit mit der *Wilson*-Veränderung. *Hallervordens* Einwand, wonach der Hirnprozeß in diesem Falle die Folgeerscheinung eines lokalen Ödems darstellt, ist keine Widerlegung, denn es ist auch denkbar, daß im Zustandekommen der *Wilson*-Veränderungen solchen lokalen Ödemen ebenfalls eine Rolle zufällt. In bezug auf den von *Ostertag* mitgeteilten Fall gibt *Lüthy* zu, daß „man sehr zusehen muß, um ihn von echtem *Wilson* zu unterscheiden“. Er vermeint in den histologischen Veränderungen der Leber gegenüber der *Wilson*-Leber typische Abweichungen zu entdecken, was ich jedoch auf Grund der histologischen Beschreibung *Ostertags* und seines mitgeteilten Photogramms für unerwiesen erachte. Aus diesem Grunde halte ich diesen Fall vom besprochenen Gesichtspunkte aus für unverwertbar.

Es kann also — wie wir sehen — von den Fällen der Literatur anscheinend bloß der Fall von *Pollak-Goldstein* einer strengen Kritik standhalten. Diese einzig dastehende Beobachtung erlaubt aber keine allgemeine Schlußfolgerungen. Außerdem wies das Pankreas auch in diesem Fall makroskopisch eine Veränderung auf („Die Bauchspeicheldrüse sehr derb ...“), die bei der Verwertung des Falles eine gewisse Vorsicht notwendig macht. Der Vollständigkeit halber erwähnte ich noch *H. J. Scherers* Untersuchungen über banale Leberkrankheiten, bei denen „niemals nennenswerte Stammganglienveränderungen festgestellt werden konnten“.

Aus dieser literarischen Übersicht ergibt sich: 1. Die soeben besprochenen Fälle zeigten außer Leber- auch andere Organveränderungen.

2. Es erscheint als unbewiesen, daß „banale“ Lebererkrankungen W.-P. ähnliche Veränderungen hervorrufen können. 3. Die Pathogenese der W.-P. kann bloß durch die gründliche Untersuchung sämtlicher innerer Organe eruiert werden.

Mit letzterer Forderung beschloß ich meine Arbeit „Beiträge zur Pathogenese der W.-P.-Gruppe auf Grund von 2 Fällen<sup>1</sup>. Da aber letztere Mitteilung hauptsächlich aus hirnhistologischem Gesichtspunkte bearbeitet wurde, stellt vorliegende Arbeit sozusagen eine Ergänzung dar, da hier die aus pathogenetischem Standpunkt wichtigsten Organveränderungen besprochen werden.

Betreffs der klinischen und hirnhistologischen Angaben verweise ich auf die obengenannte Arbeit.

*Fall 1.* K. F. 25 Jahre alter Mann. Neurologisch typische W.-P. Hirnhistologisch im überwiegenden Teile des Thalamus und Putamen beiderseits spongiose Herde. Im histologischen Bilde steht die Wilson-Komponente im Vordergrunde. *Sektionsprotokoll:* Cirrhosis hepatis atrophica gravis. Intumescentia lienis. Atrophia brunea myocardii. Induratio cyanotica renum. Gastritis chronica. Gewicht der Organe: Leber 1040, Milz 140, Nieren je 180, Pankreas 100, Nebennieren je 6, Herz 230, Lungen 400 bzw. 450 g.

*Fall 2.* Gy. T. 15 Jahre altes Mädchen. Mit 14 Jahren Chorea minor, sodann Hemichorea. Die neurologische Untersuchung ergab hypertonische Akinese. Die Wilson-Diagnose wurde erst bei der Sektion gestellt (Makroerweichung in beiden Putamina, knotige Lebercirrhose), die auch durch den hirnhistologischen Befund eine Bestätigung fand. *Sektionsprotokoll:* Emollitio flava putaminis cerebri bilateralis. Cirrhosis annularis hepatis. Intumescentia lienis. Bronchitis et bronchiolitis catarrhalis diffusa et hypostasis pulmonum. Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva apicis pulmonis dextri. Endocarditis terminalis valvulae bicuspidalis cordis. Dilatatio levis gradus cordis totius. Degeneratio parenchymatosa myocardii et renum. Tonsillitis parenchymatosa bilateralis. Haemorrhagiae mucosae intestini coeci. Lebergewicht: 1015 g.

Unter den makro- und mikroskopischen Organuntersuchungen, welche ich zwecks gebotener Kürze nur summarisch mitteile, nehme ich in erster Reihe die Leberveränderungen vor. Sie sind zweifellos am augenfälligsten und es wird in der allerjüngsten Zeit über „eine fehlerhafte Anlage der Leber“ (Kehrer) berichtet, was zu vielen Mißverständnissen Veranlassung geben kann. Ich habe in meinen beiden Fällen atrophische Lebercirrhose gefunden mit folgenden Unterschieden: 1. Im Fall 1 kommen Regenerationserscheinungen vor, während im Fall 2 keine Spur davon nachweisbar ist. 2. Im ersten Fall ist die Parenchymverfettung inselartig, im zweiten universell. 3. Im Fall 1 sind Bindegewebsvermehrung und entzündliche Infiltration geringgradiger als im Fall 2. Fügen wir noch hinzu, daß im ersten Falle bedeutend mehr intaktes Lebergewebe und im zweiten auch kleine Nekrosen zu finden waren, so ist es offenbar, daß der im wesentlichen identische Prozeß im ersten milder, gutartiger, im zweiten dagegen schwerer, von rascherem Tempo war.

<sup>1</sup> Lehoczky, T. v.: Arch. f. Psychiatr. 102, 262 (1934).

Im Einklang damit sind auch in den Literaturberichten zwischen den einzelnen Leberbefunden große Unterschiede gefunden worden. So haben z. B. *Söderberg* und *Sjövall* über eine langsam fortschreitende, *Barnes-Hurst* und v. *Braunmühl* dagegen über eine der subakuten gelben Leberatrophie ähnliche schwere Veränderung berichtet. Die alte *Rumpel-Meyersche* dysplastische Theorie ist durch die Untersuchungen von *Kubitz-Stämmle*, *Geißmar* und *Schmincke* völlig entkräftet worden; es erübrigtsich also, daß wir uns damit befassen. Auf Grund meiner Untersuchungen möchte ich die Mannigfaltigkeit des Leberprozesses hervorheben, die, so lange im Schrifttum nur wenige Fälle verzeichnet waren, naturgemäß nicht zum Ausdruck kommen konnte. *Wir können zur Zeit sagen, daß weder das makroskopische Aussehen der Leber* (Größe der Knötchen) *noch ihr histologisches Bild* (Verfettung, Grad, Feinheit und Verteilung der Bindegewebsvermehrung usw.) *irgendein Charakteristicum zeigt, bzw.* *daß zwischen den einzelnen Fällen ähnliche Abweichungen bestehen wie zwischen den einzelnen Lebercirrhosefällen im allgemeinen.* Dies ist meines Erachtens von Belang, denn dadurch wird die *Wilson-Leber* jenes mystischen Schleiers beraubt, mit dem man sie im Laufe der Zeiten bekleidet hat. So bemüht sich *Kehrer* 1930 auf dem Wege rein logischer Schlußfolgerungen, die Leber als die erbliche Quelle der Krankheit darzustellen. Aus seinem gründlichen Studium geht nämlich unzweifelhaft hervor, daß eine recessive Erbanlage die Grundbedingung der *W.-P.* darstellt. Da ferner die Veränderung des Nervengewebes nach unserer heutigen Anschauung als konsekutiv angesehen werden muß, wäre die Leberkrankheit infolgedessen als vererbt zu betrachten. *Solange es aber nicht erwiesen ist, daß die Veränderung der Leber primär erfolgte, darf auch von der Erblichkeit der Wilsonschen Lebercirrhose nicht die Rede sein.* Die bisherigen histologischen Untersuchungen sprechen dafür, daß die *Wilsonsche Cirrhose* von den übrigen Lebercirrhosen in keiner Beziehung abweicht; dem hereditären Faktor fällt somit dabei nur eine ähnliche Rolle zu wie der Lebercirrhose im allgemeinen.

Was nun die übrigen inneren Organe anbelangt, so habe ich in sämtlichen mehr oder minder stark ausgeprägte Veränderungen gefunden. So ist die *Milz* in meinen beiden Fällen hypertrophisch, die Trabekel sind verdickt, die Substanz von verwaschener Struktur. Die Erkrankung der Milz ist bei der *W.-P.* so häufig, daß man sagen kann, daß sie von jedem Untersucher vorgefunden worden ist (*Kubitz-Stämmle*, *Rotter*, *Schaltenbrand*, *Miskolczy*, *Fanielle-Neuveau*, *Westphal-Sioli*, *Braunmühl* usw.). In einzelnen Fällen war die Vergrößerung so hochgradig, daß man Splenomegalie (*Morbus Banti*) diagnostiziert, ja selbst Milzextirpation ausgeführt (*Brückners Fall 1*, *Rystedt*) bzw. an eine solche gedacht hat (*Weger-Natanson*, *Laruelle*). Da die Milz im allgemeinen bei Lebercirrhose oft erkrankt, läßt sich die Vergrößerung vermutlich auch bei der *W.-P.* damit erklären. Obwohl sie in der Pathologie von keiner solchen dominierenden Bedeutung ist wie die Leberveränderung, ist so viel sicher, daß sie 1. konstant ist, 2. in einzelnen Fällen im Vordergrunde des klinischen Krankheitsbildes steht und daß 3. die Anämie der Kranken zuweilen mit der Milzerkrankung in Verbindung gebracht werden kann (*Lüthys*, Fall 2). Auch *Werthemann* fand eine schwere, perniciosaähnliche sekundäre Anämie, wobei

die Milz hyperämisch und das Knochenmark „sehr stark gereizt“ war. Möglicherweise ist die Milzveränderung ein Kettenglied des pathologischen Geschehens; es sei nachdrücklich darauf hingewiesen, daß gerade bei der Anaemia perniciosa im Rückenmark spongiöse Herde vorhanden sind (*Myelosis funicularis*), die den spongiösen Herden des Großhirns bei der *W.-P.* stark gleichen.

Das *Pankreas* erschien bei der Sektion in beiden Fällen intakt. Die histologische Untersuchung ergab mäßige interacinäre Bindegewebsvermehrung und in den Drüsenzellen sehr viele scharlach-positive, mehr oder minder feine Körnchen. Diese waren in den Zellen der *Langerhansschen* Inseln im ersten Falle reichlich, im zweiten nur zerstreut enthalten. Überdies fanden sich der Größe je einer Pankreasendkammer entsprechende, mit Detritus gefüllte homogene Gebiete, ohne angrenzende Reaktion (wahrscheinlich postmortale Veränderung). Über das Pankreas liegen in der *Wilson*-Literatur spärliche Aufzeichnungen vor. *Lüthy* erwähnt es in seiner 1932 erschienenen sehr gründlichen Arbeit überhaupt nicht. Aus dem Schrifttum konnte ich die nachfolgenden Daten zusammenstellen. *Makroskopische Veränderungen*: Pankreassklerose mit nekrotischen Herden (*Lhermitte*), auffallende Vergrößerung (*Anton*) und Dberheit des Pankreas (Fall 4 von *Barnes-Hurst*), vergrößerte und entzündliche Lymphdrüsen längs der Bauchspeicheldrüse (*Schaltenbrand*). *Histologische Veränderungen*: Nach *Kubitz-Stämmler* viele *Langerhanssche* Inseln, in den Epithelzellen stärkerer Fettgehalt; nach *Geißmar* (Fall 3) in dem ungemein harten und zähen Pankreas interacinäre Bindegewebsvermehrung, nach *Werthemann* sklerotische Lymphdrüsen um das Pankreas herum, im Pankreas weder Sklerose noch Entzündung, „stellenweise deutlich fettdurchwachsen“, in den Acinuszellen reichlicher Eisengehalt. *Westphal-Sioli* und *Ramsay-Hunt* fanden histologisch, *Barnes-Hurst* im Fall 1 makroskopisch normale Verhältnisse.

Wie wir sehen, kommen unter diesen wenigen Fällen mehr positive als negative Fälle vor. Bezüglich der Bedeutung der Pankreasveränderungen sind wir auf bloßes Herumtasten angewiesen. Es gibt jedenfalls einige Daten, aus denen man darauf schließen kann, daß das Pankreas in der Reihe der pathologischen Geschehnisse möglicherweise eine gewisse Rolle spielt. In einer meiner Arbeiten habe ich *Borbergs* Beobachtung erwähnt, nach welcher bei dem mit Lebermetastasen einhergehenden Pankreascarcinom funikuläre Myelose und Linsenkernerweichung zustande kam. *Baló* dachte in einem Falle von *Myelitis funicularis* daran, daß die schweren Nervensystemsveränderungen eventuell durch das Übertreten der Pankreaslipase ins Blut verursacht worden waren. *Weil* und *Crandall* vermochten durch Unterbindung der Galle und der Pankreasgänge im Blute solche Stoffe hervorzurufen, „die im Reagensglasversuch zerstörend auf Rattenrückenmark einwirken“. Die Frage erscheint uns aber durch diese Arbeiten keineswegs geklärt zu sein und weitere systematische Untersuchungen müssen abgewartet werden, um die Bedeutung der Pankreas-Veränderungen einschätzen zu können.

Die *Nieren* wiesen in unseren Fällen geringfügige krankhafte Veränderungen auf. Im ersten Falle bestand chronische Nephritis (mit interstitieller Entzündung und hyalinen Glomeruli), im zweiten inselartige Verfettung. In der Literatur habe ich in 14 Fällen Aufzeichnungen über die Nieren gefunden. Darunter erschienen sie 3mal bei alleiniger Makrountersuchung intakt (*Fanielle*, *Pines*, *Schneider*); in allen übrigen Fällen waren mehr oder minder schwere Veränderungen zu beobachten. Es kamen vor: Lipoidnephrose (*v. Braunmühl*, *Westphal-Sioli*), trübe Schwellung der Rinde (*Rauh-Uchimura*, Fall 2 von *Barnes-Hurst*, *Schütte*), Hyperämie (*Rotter*, *Westphal*, *Demole-Redalié*), chronische Nephritis (*Lhermitte*), interstitielle Nephritis (Fall 3 von *Geißmar*) sowie narbige Entartung der atrophierten Rindensubstanz (*Ramsay-Hunt*).

*Nebennieren*. In unserem ersten Falle waren sie auffallend atrophisch und enthielten bedeutend mehr Lipoid als im zweiten (auch die Lipoidverteilung war abweichend). Im Falle von *Westphal-Sioli* war die Nebenniere ebenfalls schmal,

mit mäßigem Lipoidgehalt, wogegen im Falle von *Demole-Redalié* eine breite glomeruläre und faszikuläre Schicht mit reichlichem Lipoidgehalt vorlag. *Ramsay-Hunt* fanden in der linken Nebenniere eine Cyste, ferner «*degère* congestion. La substance corticale montre des zones alternées de cellules pâles».

*Endokrine Organe.* Diesbezüglich findet sich eine literarische Zusammenstellung von *Lüthy* über die Funktionsstörungen der *Ovarien* und *Hoden* (Amenorrhöe, Hypogenitalismus). Wir können seine Daten durch *Kubitz-Stämmers* Beobachtung ergänzen, wonach bei dem 25jährigen Mädchen ein präklimakterisches Bild zu sehen war (viel Bindegewebe, Verminderung der Follikelzahl, viele *Corpora candidantia*). Demgegenüber zeigte der Eierstock in unserem Falle 2 keine wesentlichen Veränderungen. Die *Schilddrüse* erwies sich in unseren beiden Fällen histologisch als intakt. *Schütte* sowie *Környey* fanden eine makroskopisch normale, *Miskolczy* eine verkleinerte, *Thomalla* eine vergrößerte Schilddrüse; *Lüthy* beschrieb eine *Struma nodosa colloidés*. In den Fällen von *Westphal-Sioli* und *Kubitz-Stämmler* war die Schilddrüse histologisch intakt; dagegen fanden *Ramsay-Hunt* eine alte Kolloidstruma mit Adenomen und *Geißmar* Follikelvermehrung. *Souques* und *Crouzon-Bertrand* berichten im ersten Stadium des klinischen Krankheitsverlaufes über Schilddrüseninsuffizienz. *Kubitz-Stämmler* beobachteten in der Hypophyse hochgradige Eosinophile. Demnach hat man — obgleich das endokrine System keine regelmäßigen Veränderungen aufweist — in einem gewissen Teile der Fälle zweifellos pathologische Erscheinungen gefunden.

*Magendarmkanal.* Darüber teilt von neuem *Lüthy* wertvolle Daten mit. Er hält die im Schrifttum niedergelegten Magenveränderungen (*Lhermitte, Fleischer usw.*) für Folgeerscheinungen der Lebercirrhose und lehnt die Meinung von *Lhermitte* und *Muncie* ab, „die darin eine primäre oder gar ätiologisch bedeutsame Erscheinung erblicken“. Bezuglich des Darms steht er auf dem Standpunkt, daß die Veränderungen zwar nicht selten vorkommen, doch auch nicht genügend konstant sind, um die *Bostroemsche* Theorie bestätigen zu können (wonach nämlich die Darmerkrankung primär wäre). Seine weiteren Gegengründe sind: *de Lisi* hat den Magendarmtrakt histologisch für normal befunden; die in der Literatur angeführten Veränderungen (hämorrhagische Geschwüre und Schleimhautblutungen) sind zum Teil so beschaffen, daß ihre Abhängigkeit von der Lebercirrhose wahrscheinlich ist. *Lüthys* Argumente hinsichtlich der Häufigkeit der Veränderungen: *Bostroem* fand 1922 unter den damals bekannten 30 W.-P.-Fällen 14mal Hinweise auf Darmerkrankung. Seitdem gibt es eine ganze Reihe der Fälle mit klinischen und anatomischen Darmerkrankungen (*Demole-Redalié, Siemerling-Oloff, Hadfield, Brückner, Schemmel, Pines, Környey, Barnes-Hurst, Fanielle-Neujeau, v. Braunmühs Fall 2*). Auch *Kehrer* wollte in dem von ihm mit so scharfem Blick aufgestellten Krankheitsbild, dem „*Abdominal-Wilson*“ gerade die in der Anamnese vorkommenden abdominalen Erscheinungen nachdrücklich hervorheben. Er führt zugleich auch die Fälle von *D'Abundo* und *Ostertag* („*Darmgrippe*“), ferner von *Gowers-Wilson* und *Ormerod* („*typhoides* Fieber“) an.

Was den negativen histologischen Befund anbelangt, so stehen dem *de Lisischen* Fall die Fälle mit positivem Sektions- bzw. histologischem Befund (*Demole-Redalié, Brückner, Környey, Pines*) gegenüber, deren Zahl meine Untersuchungen um 2 Fälle vermehren. *Es sei besonders auf die histologische Untersuchung des Dickdarmes in unserem Fall 2 verwiesen, welche in der Tunica propria der Schleimhaut das Vorhandensein von Exsudatzellen und mit der Versilberungsmethode von Foot bzw. Pap, ferner mit der Mallory-Färbung die Verdickung bzw. die Vermehrung des argentophilen Netzwerkes erwiesen hat (Colitis chronica).* Was schließlich *Lüthys* drittes Argument betrifft, daß nämlich die Darmveränderungen wahrscheinlich durch die Lebercirrhose bedingt sind, so bin ich diesbezüglich der Meinung, daß wir — selbst wenn wir dies zugeben — nicht wissen können, was für eine Rückwirkung diese „konsekutiven“ Veränderungen auf die Leber ausüben; vielleicht

wird das Krankheitsbild der W.-P. letzten Endes gerade durch die eigenartige Verknüpfung der Veränderungen erzeugt. *Lüthy* selbst hält es aber für möglich, daß „die noch unfaßbaren Stoffwechseltoxine, die bei *Wilson* postuliert werden müssen, bei ihrer Passage durch den Dickdarm die Schleimhaut schädigen“.

Bei der Übersicht der inneren Organveränderungen der W.-P. zeigt sich, daß es kaum ein Organ gibt, welches mehr oder minder oder fallweise wechselnd keine krankhaften Veränderungen aufweisen würde. Diese sind bei keinem Organ so beschaffen, daß man mit Sicherheit behaupten könnte: Dieses oder jenes Organ sei die Quelle des die Hirnveränderungen erzeugenden toxischen Stoffes. Die Beurteilung wird besonders dadurch erschwert, daß es nicht möglich ist, den konstanten Charakter oder die Schwere der Veränderungen zu beurteilen, weil die überwiegende Mehrzahl der Forscher nur die Leber allein untersucht hat. Solange uns keine systematischen, makro- und mikroskopischen Untersuchungen über sämtliche innere Organe zur Verfügung stehen, müssen wir uns mit jener Wahrscheinlichkeitsfeststellung begnügen, wonach zum Zustandekommen der W.-P. die Lebercirrhose nicht hinreicht, sondern es ist überdies die Erkrankung anderer Organe, vielleicht ganzer Organkomplexe erforderlich. Diese Annahme scheint durch die klinischen und anatomischen Daten über Milz, Pankreas, Darm usw., ferner durch die wichtigen experimentellen Untersuchungen von *Baló* und *Korpássy* eine Bestätigung zu finden. Nach den letztgenannten verschwanden die toxischen Symptome klinisch bei den mit Fleisch gefütterten *Eckschen* Fistelhunden (in deren Striatum histologisch encephalitische Erscheinungen nachweisbar waren) nach Aussetzen der Fleischverfütterung. Die Verfasser schließen daraus, daß „die Encephalitis durch die *Ecksche* Fistel und die Fleischernährung bzw. durch die damit einhergehenden intermediären Stoffwechselstörungen verursacht wird.“ Auch *Kirschbaum* fand im Nervenparenchym eine lebhafte Reaktion in solchen Fällen, wo „eine intestinale Schädigung gleichzeitig mitbestanden hat (Leberarterienunterbindungshund 2, *Eckscher* Fistelhund 1).“

Der konstant vorgefundene corneale Pigmentring und die häufig beobachtete Pigmentation der Haut bzw. der inneren Organe der W.-P. (*Holloway, Strümpell, Söderberg, Bostroem, Hall, Bielschowsky-Haller-vorden, Lüthy, Miskolczy*) scheinen ebenfalls darauf hinzuweisen, daß bei dieser Krankheit irgendeine intermediäre Stoffwechselstörung vorliegt.

*Zusammenfassung.* Der die Hirnveränderungen der W.-P. bewirkende toxische Stoff stammt vermutlich nicht vom Befallensein eines einzelnen Organs (z. B. Leber), sondern von der gleichzeitigen Erkrankung bzw. Funktionstörung zahlreicher innerer Organe bzw. Organsysteme (Milz, Darm, Pankreas, Endokrine, Drüsen, hämopoetisches System). An der Hand der histologischen Untersuchungen der inneren Organe gelang ich also letzten Endes zu derselben Konklusion wie *Lüthy*, der eine unbekannte pathologische Veränderung des intermediären Stoffwechsels

annimmt, oder wie *Rössle* und *v. Braunschmidt*, die eine chemische Mißbildung des Stoffwechsels voraussetzen.

## II.

Da ich in der Leber und in den übrigen inneren Organen der beiden Fälle von *W.-P.* in ungefärbten Präparaten bräunlich-schwarze Pigmentkörnchen und in den Leberzellen bei der *Spielmeyerschen* Färbung schwarz gefärbte Körnchen gefunden hatte, setzte ich mir die genaue histo-chemische Untersuchung dieser Substanzen zum Ziele. Dazu bewog mich überdies auch der Umstand, daß es — wie wir gesehen haben — auf Grund der jüngsten Forschungen wahrscheinlich ist, daß die *W.-P.* als eine Stoffwechselkrankheit angesehen werden muß. So wäre begreiflicherweise zumindest eine annähernde Definition der intermediären Stoffwechselprodukte von großer Bedeutung. Nach den Untersuchungen von *Kaufmann-Lehmann*, *Kutschera-Aichbergen* und *Arndt* beruht zwar die Histochemie auf sehr schwankender Basis, doch kann wegen der Bedeutung der Frage auch ein geringer Erfolg von großem Wert sein.

Zwecks Ergänzung des Untersuchungsmaterials füge ich die Beschreibung der Leber eines meiner vor längerer Zeit mitgeteilten Fälle von *W.-P.* hinzu<sup>1</sup>, die zusammengefaßt folgendermaßen lautet: Schwere atrophische Lebercirrhose mit typischer Bindegewebsveränderung (Infiltration, Gallengangswucherung) und inselartiger Verfettung der Leberzellen. Das histologische Bild stimmt im wesentlichen mit dem ersten Falle der vorliegenden Arbeit überein (ein Teil der verfetteten Inseln gibt mit *Spielmeyerscher* Färbung ebenfalls positive Reaktion), mit dem Unterschiede, daß die Regenerationserscheinungen hier vielleicht noch ausgesprochener sind (zweikernige Leberzellen, direkte Kernteilungen). Im nachfolgenden werde ich die Leber dieses Falles unter Nr. 3 besprechen. In den ersten 2 Fällen habe ich die Lipoiduntersuchungen außer auf die Leber auf sämtliche Organe ausgedehnt, bei denen ich mit Scharlachfärbung positives Resultat gewonnen habe (Pankreas, Niere, Nebenniere). Im Fall 3 ließ sich nur die Untersuchung der Leber ermöglichen.

a) *Ungefärbte Präparate*. In den Leberzellen der Fälle 1 und 3 wird ein Teil der kleineren und größeren Vakuolen durch feine nadel- oder pinselförmige bräunlich-schwarze Pigmentdrüsen eingenommen. Von den Vakuolen unabhängig sind in den Leber- und *Kupfferschen* Zellen aller 3 Fälle sowie in Pankreas, Niere und Nebenniere von Fall 1 und 2 in diffuser Verteilung feine lichtbrechende bräunlich-schwarze Pigmentkörnchen vorhanden. All diese Körnchen lösen sich restlos bei Behandlung mit dem *Kardasevitschschen* Verfahren. Da nach der *Hueckschen* Tabelle Malaria pigment und Melanin ausgeschlossen werden können (die Körnchen lösen sich weder in alkoholhaltigen Säurelösungen und Säuren noch in fettlösenden Mitteln; sie lösen sich in n/10 Natronlauge), sind die Pigmentkörnchen als Formalinpigment zu betrachten.

b) *Färbemethoden* (s. die Tabelle). Aus der Tabelle ergeben sich folgende Daten: 1. In der Leber sind zweierlei Lipoidkörnchen: a) *Sehr fein*

<sup>1</sup> *Lehoczky, T. v. Arch. f. Psychiatr.* 95.

gekörnte (s. Abb. 1 u. 2), die auf Grund ihrer unlösbarkeit in sämtlichen fettlösenden Mitteln (Xylol, warmes Chloroform, 96%igen Alkohol



Abb. 1. Fall 1. Leber. *Turnbullsche Eisenreaktion*. Übersichtsbild. In den Leberzellen sind feine Eisenkörnchenreihen zu sehen.



Abb. 2. Fall 1. Leber. *Turnbullsche Eisenreaktion*. Immersion. Am Rande der Leberzellen finden sich feine, parallelmosaikartig geordnete Körnchenreihen in polygonaler Verteilung.

usw.) und in Aceton sowie an der Hand der Färbungsreaktionen allem Anschein nach Phosphatide enthalten. b) *Grobkörniges Lipoid* (siehe

Abb. 3 u. 4). Obgleich es sich in den genannten Lösungsmitteln löst, ergibt es dieselbe Färbungsreaktion wie das feinkörnige. Die Lösungsverhältnisse stimmen zwar miteinander nicht überein, aber es sind dennoch auf Grund der Färbungsreaktion auch hier im Fettgemisch Phosphatide (in erster Reihe Lecithin) anzunehmen. Darauf weist vor allem die

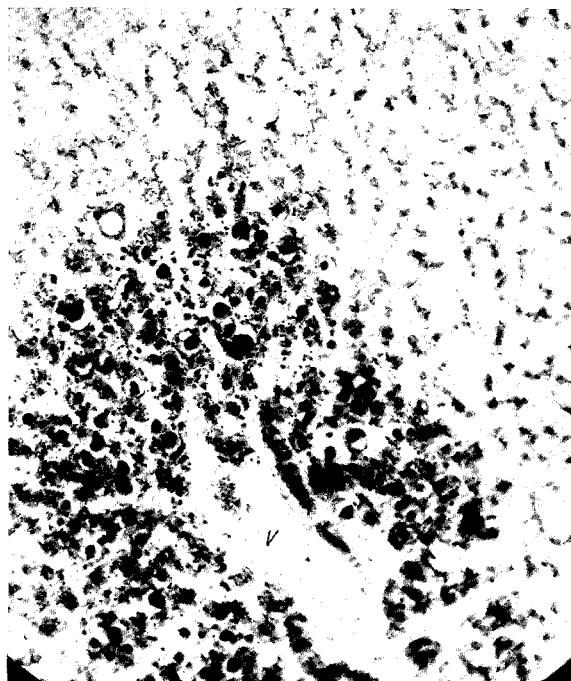


Abb. 3. Fall 1. Leber. Scharlach-Hämatoxylin (*Herxheimer*). In der Nachbarschaft der Vena centralis (V) sind die Leberzellen mit groben Fetttropfen vollgepropft, die mehr peripherischen Leberzellen enthalten feine Körnchenreihen ähnlich geordnet als an Abb. 1 und 2 zu sehen.

positive *Smith-Dietrichsche* Reaktion hin, worüber *Kaufmann* und *Lehmann* folgendes schreiben: „Positive Schwarzfärbung fanden wir nur bei Fettgemischen, in denen Lecithin vorhanden war (von 26 geprüften Fällen 13mal positiv)“. Es lässt sich nicht erklären, weshalb die Lösungsreaktion trotz gleicher Färbung verschieden ist. Möglicherweise werden die Lösungsverhältnisse durch die im Lipoidgemisch befindlichen verschiedenen chemischen Stoffe modifiziert.

2. Das Pankreas enthält in beiden Fällen reichlich scharlach-positive Körnchen, die sich in fettlösenden Mitteln (Aceton) prompt und vollkommen lösen. Dies würde soweit neutralem Fett entsprechen. Es zeigt sich insofern eine Abweichung, als sich die scharlach-positiven Körnchen im ersten Falle mit Sudan nur teilweise, im zweiten überhaupt

nicht färben. Einen weiteren Unterschied bedeutet es, daß im Fall 1 mit Nilblau eine Blaufärbung, im Fall 2 mit *Spielmeyer* eine positive Reaktion entstand. Da im Fall 1 auch Anisotropie vorhanden war, läßt sich die Anwesenheit einer derartigen Cholesterinverbindung annehmen, die mit Nilblausulfat eine blaue Reaktion gibt. Demnach sind

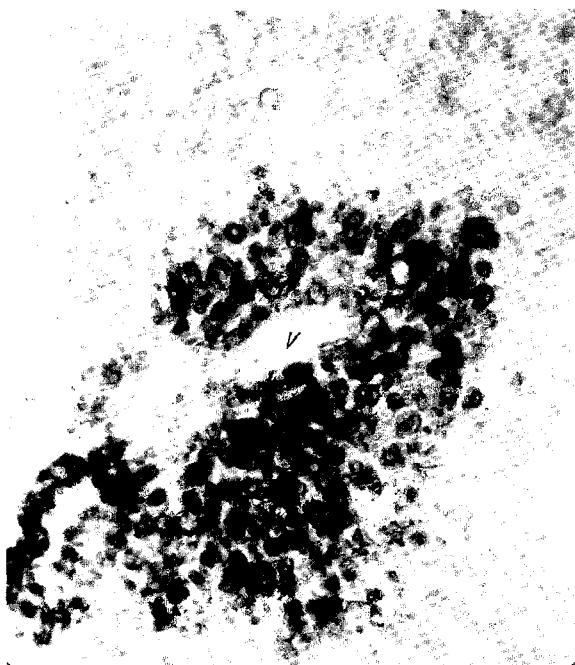


Abb. 4. Fall 1. Leber. *Spielmeyer*-Färbung. Zeigt im wesentlichen dasselbe als Abb. 3. An den beiden Abbildungen sichtbare Vena centralis ist dieselbe, da die aufeinanderfolgenden Gefrierschnitte in der Reihe nach für Färbung benutzt wurden.

in den beiden Bauchspeicheldrüsen in färberischer Beziehung voneinander abweichende, hinsichtlich ihrer Lösbarkeit miteinander übereinstimmende fettähnliche Stoffe enthalten. Auf die Beschaffenheit dieser Substanzen läßt sich aus den Farbenreaktionen nicht mit Sicherheit schließen. Die Lösungsreaktionen entsprechen neutralem Fett, was natürlich die Gegenwart von Lipoiden im engeren Sinne nicht ausschließt. Es sei bemerkt, daß die einfache fettige Degeneration des Pankreas eine seltene Erscheinung ist. Im Schrifttum wird sie im Anschluß an Phosphorvergiftung und Diabetes angeführt (*Kaufmann*).

3. In den Epithelzellen der *Niere* sind auf Grund der Lösungs- und Färbungsreaktionen Neutralfett und *Spielmeyersche* Färbung ergebende Lipoide vorhanden. Außerdem kann man im Fall 1 an der Hand der blauen Farbenreaktion des Nilblausulfates und der sporadisch vorkommenden

Anisotropie an die beim Pankreas des ersten Falles erwähnten Verbindungen denken.

4. Mit der Reaktion der *Nebenniere* will ich mich nicht befassen, weil in der normalen Kontrollnebenniere ähnliche Färbungs- und Lösungsverhältnisse zu finden waren.

*Wie wir sehen, sind die Lipoide der untersuchten Organe weder in farberischer Beziehung noch hinsichtlich ihrer Lösbarkeit einheitlich. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß sie alle solche Lipoidgemische darstellen, in denen mehr oder weniger Neutralfett und ein oder mehrere höhere Lipoide vorhanden sind.*

Von den Färbungsreaktionen ist — von den Neutralfett färbenden Mitteln abgesehen — die *Spielmeyersche* Färbung am beständigsten; sie ließ sich bloß im Pankreas- und Nebennierenlipoid des ersten Falles nicht nachweisen. Ich habe die Bedeutung der *Spielmeyerschen* Färbung als einer *Lipoidfärbung* in 2 Mitteilungen erörtert. In beiden Arbeiten bin ich auf Grund meines Untersuchungsmaterials zum Schluß gekommen, daß das Resultat der *Spielmeyerschen* Reaktion mit dem der *Smith-Dietrichschen* Färbung übereinstimmt. Die Identität der beiden Reaktionen wird durch das vorliegende Material nicht gestützt, denn die *Smith-Dietrichsche* Färbung war nur in der Leber positiv und auch dort bloß bei 60° C. Dementsprechend wäre also die *Smith-Dietrichsche* Färbung eine spezifischere Reaktion als die *Spielmeyersche*, worauf übrigens auch die Untersuchungen von *Kutschera-Aichbergen* hinweisen.

Was für Lipoidsubstanzen werden mit der *Spielmeyerschen* Methode gefärbt? Nach *Kutschera-Aichbergen* sind Ölsäure, Lecithin und Ölsäure-Cholesterin stark positiv, Palmitinsäure, Cholesterin-Stearinsäure und Cholesterin-Palmitinsäure schwach positiv. Darunter habe ich das reine Lecithin (tierisches und pflanzliches *Mercksches Lecithin*), die Ölsäure und das Ölsäure-Lecithingemisch selbst nachgeprüft und diese mit *Spielmeyerscher* Färbung ebenfalls für stark positiv befunden (das kontrollhalber angewandte Fließpapier gab negative Reaktion). *Die Spielmeyer-positive Substanz entspricht somit keinem einheitlichen chemischen Stoff*; bei gründlicherem Studium der Reaktion wird es sicherlich gelingen, mehrere Komponenten des Gemisches zu ermitteln. *Meines Erachtens wäre es aber bereits auf Grund unserer heutigen Kenntnisse begründet, diese Färbemethode, die bisher hauptsächlich als Markscheidungsfärbung galt, als eine allgemein orientierende Lipoidreaktion in die alltägliche histologische Technik einzuführen*, was in Anbetracht der raschen und leichten Ausführung der Reaktion besonders angebracht erscheint. Es wäre am zweckentsprechendsten, die Reaktion als „lecithinoide oder lecithinartige“ Reaktion und den dadurch nachgewiesenen nicht einheitlichen chemischen Stoff nach *Schaffers* alter Benennung als „Lecithinoid“ zu bezeichnen. Demnach wäre die lecithinoide Reaktion als eine rein orientierende Gruppenreaktion zu betrachten. Bezieht man sodann

Organe	Scharlach R (Herxheimer)	40%ig. Sudan	Nilblausulfat	Schultz
Leber	<p><i>Fall 1:</i> a) <i>Diffus</i> sehr feine Körnchenreihen im Zentrum oder am Rande der Leberzellen. b) <i>Inselartig</i> größere Tropfen.</p> <p><i>Fall 2 und 3:</i> Dasselbe wie Fall 1; im Fall 2 finden sich die größeren Tropfen (b) nicht nur inselartig, sondern auch diffus</p>	<p><i>Fall 1, 2 und 3:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung.</p> <p><i>Farbton:</i> a) Die feinen Körnchen sind im Fall 1 bläulichgrün, im Fall 2 violettblau, im Fall 3 dunkelblau. b) Im Fall 1 sind sie in <math>\frac{2}{3}</math>-Teil violettblau, in den Fällen 2 und 3 rosenrot</p>		<p><i>Fall 1 und 2:</i> Negativ</p>
Pankreas	<p><i>Fall 1:</i> Die Drüsenzellen sind vollgepfropft mit feinen roten Körnchen, die auch in den Zellen der <i>Langerhansschen</i> Inseln reichlich vorhanden sind. Im Bindegewebe nur vereinzelte Körnchen</p> <p><i>Fall 2:</i> Dasselbe wie Fall 1, doch sind die Körnchen in den Zellen der <i>Langerhansschen</i> Inseln nur in Spuren zu sehen</p>	<p><i>Fall 1:</i> In den Drüsenzellen inselartig wenige, feine, rote Körnchen</p> <p><i>Fall 2:</i> Negativ</p>	<p><i>Fall 1:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung (blaue Körnchen!) <i>Fall 2:</i> Negativ</p>	<p><i>Fall 1 und 2:</i> Negativ</p>
Niere	<p><i>Fall 1:</i> In den Epithelzellen der Tubuli contorti inselartig angeordnete feine rote Körnchen in geringer Anzahl</p> <p><i>Fall 2:</i> In denselben Elementen in reichlicher inselartiger Verteilung</p>	<p><i>Fall 1:</i> Negativ</p> <p><i>Fall 2:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung</p>	<p><i>Fall 1:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung (Farbton: blau) <i>Fall 2:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung (Farbton: rosenrot)</p>	<p><i>Fall 1 und 2:</i> Negativ</p>
Nebenniere	<p><i>Fall 1:</i> Wenige rote Körnchen in der <i>Zona glomerulosa</i>, <i>massenhafte</i> in der <i>Zona fascicularis</i> und <i>reticularis</i></p> <p><i>Fall 2:</i> In der <i>Zona glomerulosa</i> und <i>fascicularis</i> rote Körnchen in <i>reichlicher</i> inselartiger Verteilung; in der <i>Zona reticularis</i> sind kaum welche vorhanden</p>	<p><i>Fall 1 und 2:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung</p>	<p><i>Fall 1:</i> In der <i>Zona glomerulosa</i> fleckig blaue Körnchen; sonst viele rote Körnchen <i>Fall 2:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung (Farbton: rot, stellenweise blau)</p>	<p><i>Fall 1:</i> In allen drei Schichten fleckig positive Reaktion <i>Fall 2:</i> Stark positive Reaktion, in derselben Verteilung wie bei der Scharlachfärbung</p>

Fischler	Smith-Dietrich		Spielmeyer	Ciaccio	Turnbull
	a) bei 37°	b) bei 60°			
<i>Fall 1:</i> Ein Teil der größeren Tropfen (b) ist positiv <i>Fall 2:</i> Negativ <i>Fall 3:</i> Mitunter schwach positiv	<i>Fall 1, 2 und 3:</i> a) Negativ	<i>Fall 1:</i> a) Die feinen Körnchenreihen sind positiv (s. Scharlachfärbung). b) Die großen Tropfen sind positiv <i>Fall 2:</i> a) Positiv. b) Inselartig positiv <i>Fall 3:</i> a) Negativ. b) In $\frac{3}{4}$ -Teil positiv	<i>Fall 1 und 3:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung <i>Fall 2:</i> Die Hälfte der großen Tropfen ist negativ, $\frac{1}{4}$ -Teil ist massiv positiv, $\frac{1}{4}$ -Teil am Rande positiv	<i>Fall 1:</i> a) Schwach positiv, b) Ein Teil positiv <i>Fall 2:</i> Vereinzelte große Tropfen positiv <i>Fall 3:</i> Inselartig positiv	<i>Fall 1:</i> a) Die feinen Körnchenreihen sind positiv. b) Ein Teil der großen Tropfen ist positiv <i>Fall 2:</i> a) Positiv b) Negativ
<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1:</i> Negativ <i>Fall 2:</i> Die Drüsenzellen und die Zellen der Langerhanschen Inseln enthalten reichlich, häufig feine schwarze Körnchen	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ
<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1:</i> In den Epithelzellen der Tubuli contorti inselartig, reichlich, häufig feine schwarze Körnchen <i>Fall 2:</i> Dasselbe wie bei der Scharlachfärbung (Farbtön: schwarz)	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ
<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ	<i>Fall 1 und 2:</i> Stellenweise rauchgraue Färbung	<i>Fall 1:</i> In sämtlichen Schichten sehr viele schwarze Körnchen (positive Reaktion) <i>Fall 2:</i> Besonders in der Zona glomerulosa, vereinzelt in der Zona fascicularis stellenweise stark positiv	<i>Fall 1:</i> Negativ <i>Fall 2:</i> Positive Reaktion; Verteilung wie bei der Scharlachfärbung	<i>Fall 1:</i> In der Zona glomerulosa fleckig positive Reaktion <i>Fall 2:</i> Negativ	<i>Fall 1 und 2:</i> Negativ

innerhalb der Gruppe eine feinere Unterscheidung, so muß man die *Smith-Dietrichsche* Reaktion (bei 60° C) ausführen, deren Positivität für die Gegenwart von Phosphatiden (Lecithin) spricht.

### Zusammenfassung.

1. Die Leber, das Pankreas, die Nieren und Nebennieren der beiden Fälle von *W.-P.* und die Leber eines dritten Falles enthielten Lipoidgemische, in denen mehr oder weniger Neutralfett und ein oder mehrere höhere Lipoide vorhanden waren.

2. Es hat sich in den inneren Organen (mit Ausnahme des Pankreas im Fall 1) positive Lecithinoid- und in der Leber positive *Smith-Dietrichsche* Reaktion ergeben.

3. Auf Grund dieser Untersuchungen kann behauptet werden, daß eine ausgedehnte Organerkrankung bei *W.-P.* auch histochemisch bewiesen erscheint.

### Schlußbetrachtung.

An der Hand der Literatur sowie eigener histologischer Untersuchungen kann festgestellt werden, daß bei der *W.-P.* die Dysfunktion ganzer Organkomplexe vorliegt und daß das aus dieser Dysfunktion herrührendes Toxin die konsekutiven Hirnveränderungen verursacht.

Die Lipoiduntersuchungen der inneren Organe ergaben ähnliche Lipoidgemische, wie ich sie in 3 Fällen von akuter gelber Leberatrophie und in 2 Fällen von Lebercirrhose in der Leber vorgefunden habe. Demzufolge besitzt die *Wilson-Leber* nicht nur histologisch, sondern auch histochemisch keine spezifische Eigenschaften.

Es muß weiteren Forschungen vorbehalten bleiben, nicht nur durch Leberfunktionsprüfung der lebenden *W.-P.-Kranken* (wie das bis jetzt geschah), sondern auch durch umfassende Stoffwechseluntersuchungen, ferner durch ausgedehnte histochemische und besonders chemische Untersuchungen der inneren Organe dem Problem der Pathogenese näher zu rücken.

---

### Literaturverzeichnis.

- Anton*: Münch. med. Wschr. **55**, 2369 (1908). — *Arndt*: Verh. dtsch. path. Ges. **20**, 143 (1925). — *Baló*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 2755 (1928). — *Baló-Korpássy*: Arch. of Path. **13**, 80 (1932); Orv. Hetil. (ung.) **1932**, 9. — *Barnes-Hurst*: Brain **48**, 279 (1925); **49** 36 (1926); **52**, 1 (1929). — *Bielschowsky-Hallervorden*: J. Psychol. u. Neur. **36**, 103 (1928). — *Borberg*: Zbl. Neur. **49**, 260 (1928). — *Bostroem*: Der amyostatische Symptomenkomplex. Berlin: Julius Springer 1922. — *Braunmühl*: Z. Neur. **130**, 1 (1930); **138**, 453 (1932). — *Brückner*: Jb. Kinderheilk. **110**, 284 (1925). — *Demole-Redalié*: Revue neur. **1922**, 1248. — *Fanielle-Neuveau*: Rev. belge Sci. Méd. **3**, 1 (1931). — *Fleischer*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **44**, 179 (1912). — *Geißmar*: Frankf. Z. Path. **18**, 305 (1916). — *Goldstein*: Wien. Arch. inn. Med. **21**, 243 (1931). — *Hadfield*: Brain **46** (1923). — *Hallervorden*: Zbl. Neur. **59**, 800 (1931),

(Ref.). — *Hurst*: Brain **48**, 1 (1926); J. of Path. **31** (1928). — *Kaufmann-Lehmann*: Virchows Arch. **261**, 623 (1926); Zbl. Path. **145**, 37 (1926); Virchows Arch. **270**, 360 (1928); **288** (1932). — *Kehler*: Z. Neur. **129**, 388 (1930). — *Kirschbaum*: Z. Neur. **77**, 536 (1922); **87**, 50 (1923); **88**, 487 (1924). — *Környey*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **108**, 39 (1929). — *Kubitz-Stämmle*: Beitr. path. Anat. **60**, 76 (1915). — *Kutschera-Aichbergen*: Virchows Arch. **256**, 569 (1925). — *Lehozky*, v.: Virchows Arch. **261**, 616 (1926); Arch. f. Psychiatr. **92**, 591 (1930); **95**, 481 (1931); **98**, 567 (1933). — *Lhermitte*: R. Neur. **76** (1911); **37** (1921); Semaine méd. **32** (1912). — *Lüthy*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **123**, 101 (1932). — *Mahaim*: Schweiz. Arch. Neur. **16**, 17 (1925). — *Meyer*: Virchows Arch. **201**, 349 (1910). — *Miskolczy*: Arch. f. Psychiatr. **97**, 27 (1932). — *Ostertag*: Arch. f. Psychiatr. **77**, 453 (1926). — *Pines*: Z. Neur. **118**, 307 (1929). — *Pollak*: Jb. Psychiatr. **47**, 195; Marburg-Obersteiner Arb. **30**, 148 (1927). — *Ramsay-Hunt*: R. Neur. **1925**, 138. — *Rauh-Uchimura*: Z. Neur. **123**, 669 (1930). — *Rotter*: Z. Neur. **111**, 157 (1927). — *Rössle*: Handbuch Henke-Lubarsch, S. 462. 1930. — *Rumpel*: Z. Nervenheilk. **49**, 540 (1913). — *Schaltenbrand*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **91**, 174 (1926). — *Schemmel*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **106**, 38 (1928). — *Scherer*: Virchows Arch. **288**, 333 (1933). — *Schmincke*: Z. Neur. **57**, 352 (1920). — *Schneider*: Z. Neur. **58**, 289 (1920). — *Schob*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **84**, 145 (1925). — *Schultz*: Zbl. Path. **36**, 529 (1925). — *Schütte*: Arch. f. Psychiatr. **51**, 334 (1913). — *Siemerling-Jakob*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **123**, 182 (1932). — *Siemerling-Oloff*: Klin. Wschr. **1**, 1087 (1922). — *Sjövall*: Acta path. scand. (Københ.) **6** (1929). — *Souques-Crouzon-Bertrand*: R. Neur. **1**, 1 (1928). — *Thierfelder-Klenk*: Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide. Berlin: Julius Springer 1930. — *Thomalla*: Z. Neur. **41**, 311 (1918). — *Weger-Natanson*: Arch. f. Psychiatr. **88** (1929). — *Weil-Crandall*: Z. Neur. **140**, 577 (1932). — *Weiss-Bettinger*: Klin. Wschr. **2**, 1169 (1923). — *Werthemann*: Z. Neur. **126**, 758 (1930). — *Westphal*: Arch. f. Psychiatr. **51**, 1 (1913). — *Westphal-Sioli*: Arch. f. Psychiatr. **66**, 747 (1922). — *Woerkom*: Nouvelle Iconogr. de la Salpètr., p. 27. 1914. — *Yokoyama-Fischer*: Virchows Arch. **211**, 303 (1913).

---