(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock [Direktor: Prof. Dr. *Hans Curschmann*].)

Über Leberfunktionsprüfungen beim strio-lenticulären Symptomenkomplex, speziell bei Paralysis-agitans-Kranken.

Von

Privatdozent Dr. Rudolf Stahl.

(Eingegangen am 23. April 1922.)

Der Reihe von Arbeiten, in denen sich *F. H. Lewy* um die Erforschung der striären Erkrankungen sowie wichtiger hirnpfysiologischer Tatsachen verdient gemacht hat, wurden jüngst zwei weitere zusammen mit *K. Dresel* hinzugefügt. Die eine behandelt die Zuckerregulation, die andere die *Widalsche* Leberfunktionsprüfung bei Paralysis-agitans-Kranken.

Die Autoren fanden bei solchen Kranken einen höheren Anstieg der Blutzuckerkurven und länger dauernde Hyperglykämie nach Zuckergaben, ein Verhalten, das auch von *H. Staub*, gemäß seinen aus letzter Zeit stammenden Arbeiten über den Zuckerstoffwechsel, als Zeichen einer Störung desselben gedeutet wird.

Die zweite Arbeit basiert auf einer Methode, über deren Spezifität und Wert die Akten noch nicht abgeschlossen sind. Es schien darum notwendig, die Methode selbst, dann ihren Ausfall bei Kranken mit Schüttellähmung nachzuprüfen.

Das eine geschah in einer Arbeit, die demnächst im Deutschen Archiv für klinische Medizin erscheinen soll. Ihre Ergebnisse faßte ich in folgenden Sätzen zusammen:

„Die *Widalsche* Leberfunktionsprüfung fällt in einem beachtenswerten Prozentsatz auch bei Kranken positiv aus, bei denen eine nennenswerte Leberschädigung sehr unwahrscheinlich ist. Sie ist daher für den klinischen Gebrauch zu empfindlich, vorausgesetzt, daß sie wirklich als eine für die Leber spezifische Funktionsprüfung angesehen werden kann.

Außer der Leber sind noch andere von Fall zu Fall nicht gleichartige Faktoren an dem Ergebnis der *Widalschen* Probe beteiligt, u. a. auch die konstitutionell verschiedenartige Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane, z. B. beim Zustandekommen von Leukocyten-, Blutdruck- oder Serumeiweißverschiebungen.

Die *Widalsche* Probe wird darum im Einzelfalle nur mit großer Vorsicht diagnostisch zu verwerten sein.“

Das Urteil über eine andere, neuerdings von *Falta* empfohlene Methode der Leberfunktionsprüfung lautete: „Die *Faltasche* Leberfunktionsprüfung hat sich uns als brauchbare und für Patienten wie Arzt bequeme und mühelose Methode erwiesen, die in ihren Ergebnissen mit der *Straußschen* Lävuloseprobe, einer als zuverlässigen Leberfunktionsprüfung anerkannten Methode, übereinzustimmen scheint.“

Bezüglich der Begründung dieser Sätze sowie wichtiger Einzelheiten muß auf die Arbeit selbst verwiesen werden.

Angeichts dieser Ergebnisse erschien es uns wichtig, die Leberfunktion bei striären Symptomenkomplexen nicht nur mit der unzuverlässigen *Widalschen* Probe, sondern auch mit den Prüfungen von *Strauß* und *Falta* zu untersuchen. Wir wandten deshalb alle 3 Proben vergleichend in 11 Fällen von Paralysis agitans bzw. striären Komplexen nach Encephalitis an.

Methodik: 1. *Widalsche* Probe. Früh nüchtern erhalten die Kranken bei Bettruhe 200 ccm Milch zu trinken. Vorher, sowie nachher in Abständen von 20 Minuten wurden Blutdruck, Leukocytenzahlen, Verhältnis der Neutrophilen zu den Lymphocyten, Serumeiweißkonzentration festgestellt (nach *Widal* genügt für die Praxis die Untersuchung der Leukocytenzahlen). Es soll bei positivem Ausfall eine Senkung des Blutdruckes, der Leukozytenzahlen, des Serumeiweißes, sowie eine Umkehrung der Leukocytenformel im Sinne einer Lymphocytose eintreten.

2. *Straußsche* Lävuloseprobe. Der Pat. erhält früh nüchtern 100 g Lävulose in Wasser oder Tee aufgelöst zu trinken, die 2stündlichen Urinproben werden mittels der *Seliwanoffschen* Reaktion auf Lävulose untersucht, und bei nur etwas verdächtigem Ausfall der Reaktion polarisiert zur quantitativen Feststellung der Lävulose.

3. *Faltasche* Probe: Der Kranke nimmt früh nüchtern 3 g Fel tauri depuratum, in Oblaten eingewickelt, ein; die 2stündlich gewonnenen Urinproben werden auf Urobilin und Urobilinogen untersucht.

Die beiden letzten Proben stellen eine Belastung der Leber mit Lävulose bzw. mit im Darm zu Urobilin reduziertem Bilirubin dar, das die gesunde Leber beides mühelos zurückzuhalten vermag. Die in ihrer Funktion geschädigte Leber läßt die betreffenden Stoffe in den großen Kreislauf übertreten, so daß sie im Urin zur Ausscheidung gelangen.

Bei der *Widalschen* Probe treten nach *Widal* ungenügend abgebaute Eiweißkörper, die eine gesunde Leber zurückzuhalten vermag, bei geschädigter Leberfunktion in den großen Kreislauf über und rufen dort die genannten Veränderungen hervor.

Die Ergebnisse unsrer Untersuchungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die *Faltasche* und die *Straußsche* Probe zeigen eine bemerkenswerte Übereinstimmung. Beide fallen positiv aus in 2 Fällen (Fall 2 und 10). In Fall 1 fanden sich in 4 Urinportionen Spuren von Lävulose, die optisch nicht meßbar waren, so daß die Probe nicht als positiv gelten kann. Ebenso wenig wird man den fraglichen Urobilinogengehalt einer Urinportion in Fall 5 als positiv ansprechen.

Bei den *Widalschen* Proben ist von vornherein die Beurteilung, ob positiv oder negativ, nicht ganz einfach. Auch an dieser Stelle muß es hervorgehoben werden, daß einer *Blutdruckverminderung* kein Gewicht beigelegt werden kann, da die Versuchspersonen in individuell wech-

selndem Maße bei Beginn der Untersuchung eine Erregung erkennen ließen, die sich bei den Paralysis-agitans-Kranken in besonderem Maße durch vermehrten, später allmählich geringer werdenden Tremor zeigte.

Leukocytenverminderung zeigte sich in 7 der 11 Fälle (Fall 1, 3, 4, 6, 9, 10, 11), meist um 10–20% des Anfangswertes, nur in Fall 10 betrug sie weniger als 10%. In 4 Fällen sehen wir eine Verdauungsleukocytose (Fall 2, 5, 7, 8), damit ein nach *Widal* ausgesprochen negatives Resultat.

Eine „Umkehrung der Leukocytenformel“ im Sinne der Lymphocytose („*inversion de la formule leucocytaire*“), wie sie *Widal* bei positivem Ausfall angibt, sehen wir in Fall 3, 4, 6, 8 mehr oder weniger ausgesprochen, stets verbunden mit einer geringen (Fall 3, 4) bzw. erheblichen Vermehrung der absoluten Lymphocytenwerte (6, 8). Ich habe anderen Orts dargelegt, daß in dem Verhalten der Leukocytenformel (Verhältnis der Neutrophilen zu den Lymphocyten) bei Lebergesunden wie -kranken keine deutliche Gesetzmäßigkeit zu erkennen war; in beiden Gruppen von Versuchspersonen fand man Lymphocytenan- wie -abstieg etwa gleich verteilt.

Das *Serumeiweiß* zeigte die angeblich für positiven Ausfall charakteristische Verminderung in Fall 1, 5, 6, 9, umgekehrt eine Vermehrung in Fall 2, 3, 4, 8, 10. Gerade die Untersuchung des Serumeiweißes läßt recht konstante und mit dem *Pulfrichs*chen Refraktometer scharf meßbare Veränderungen erkennen.

Fragen wir uns nun, in welchen Fällen ist die Probe als positiv anzusehen, so tut man gut, sich an die von *Widal* fast ausschließlich hierfür verwerteten Leukocytenzahlen zu halten. Danach müßte man eine Leberschädigung annehmen in den 7 Fällen mit Leukocytenverminderung, in den übrigen 4 Fällen wäre eine solche nicht nachweisbar.

Beachten wir, daß also gerade u. a. Fall 2 mit der angeblich besonders feinen Widal-Probe negativ ausfällt, ein Fall, der nach Strauß und Falta eine sichere Leberschädigung aufweist.

Sehen wir weiterhin von Blutdruck und Leukocytenformel ab und vergleichen wir mit den Leukocytenzahlen das Verhalten des Serumeiweißes, so tritt in 3 Fällen ein direkt entgegengesetztes Verhalten hervor (Fall 3, 4, 5), ein Leukocytenanstieg ist verbunden mit einer Eiweißverminderung, oder umgekehrt. Das sind die nach *Widal* nur ausnahmsweise vorkommenden „*dissoziierten* hämoklasischen Krisen“. Sie sind jedoch, wie ich andernorts zeigte, keine Seltenheiten; sie erschweren — wenn man sich die Mühe macht, Leukocytenzahl und Serumeiweiß zu bestimmen — die Beurteilung. Eine besondere Wichtigkeit kommt ihnen jedoch zu als einem Symptom der verschiedenartigen Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane, der Indicatoren für die Probe. Die dissoziierten Krisen zeigen uns an, daß *einmal* die Leukocyten leichter

Paralyse agitans.

Name	Diagnose	Leuko- cyten	Neutrophile %	absolut	Lymphocyten %	absolut	Gr. M. %	Eosino- phile %	Serum- Eiweiß %	Blut- druck	Faltasche und Straußsche Probe
1. Fi. ♀ 42 J. 31. X. 21.	Paralysis agitans	6100 5155 5211	67,5 69,5 71	4117 3582 3699	27,5 24 24	1677 1224 1248	2,5 4,5 3,5	2,5 2 1,5	8,10 7,78 7,92	77/155 74/129 81/140	U --- Läv.: Chem.: --- Optisch: --- Ug --- Sp Sp Sp Sp
2. Gā. ♀ 35 J. 27. X. 21.	Paralysis agitans	4700 4755 5000	60 64 69	2829 3043 3450	35 30 23	1645 1410 1150	5 2 5	— 4 3	8,82 66/111 8,40	59/125 66/111 59/96	U --- Läv.: Chem.: + + --- Optisch: --- Ug --- + ---
3. Be. ♂ 65 J. 21. XI. 21.	Paralysis agitans Dementia	10450 8800 8876	52 41 40	5434 3632 3550	43 52 56	4493 4607 4970	3 4 3	2 2 —	7,87 8,12 7,86	74/130 66/130 66/118	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
4. Ha. ♀ 62 J. 20. XI. 21.	Amyostat. Sympt.	7530 7040 6820	60 62 61	4518 4364 4160	30 34 28	2269 2393 1909	4 2 3	6 2 8	7,10 7,44 6,83	44/105 52/105 52/105	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
5. We. ♂ 61 J. 16. XI. 21	Paralysis agitans	5007 5820 6000	76 98 90	3805 4947 5400	17 6 7	851 319 420	4 1 3	3 — —	7,71 7,32 7,41	89/155 74/133 81/135	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
6. Sche. ♂ 61 J. 18. X. 21.	Paralysis agitans Tabes	6111 6655 5622	70 67 53	4277 3789 2917	24 30 39	1467 1697 2153	3 2 4	3 1 4	8,12 7,94 8,28	60/111 53/96 52/98	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
7. Re. ♂ 60 J. X. 21.	Lues lat. Paralysis agitans	6466 8144 7367	56 68 82	3620 5537 6040	32 22 14	2048 1782 1058	6 6 3	2 1 0,5	— — —	78/103 74/103 70/103	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
8. Ah. ♂ 37 J. 12. X. 21.	Paralysis agitans	13666 15322 16244	68 66 64	9292 10112 10395	26 28 30	2553 4090 4873	1 — 1	5 6 5	7,41 — 8,08	81/107 81/107 77/107	U --- Läv.: --- Keine aliment- Glykosurie nach 150 g Traubenzucker
Ders. 8. XII. 21.	Paralysis agitans	10587 9544 10377	60 49 62	6352 4676 6433	39 45 32	4158 4294 3320	1 — 1	— 6 4	7,90 8,01 7,92	80/112 80/108 80/112	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
9. Ste. ♂ 24 J. 23. XII. 21.	Paralysis agitans n. Encephal. epidem.	6055 5188 5633	55 62 64	3330 3216 3605	39 27 28	2361 1400 1677	3 5 5	3 6 3	9,19 9,02 9,27	85/140 85/135 75/133	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
10. Wi. ♂ 61 J. 23. I. 22.	Paralysis agitans Bronchiektasen	5144 9288 8744	66 35 48	3335 2050 4197	23 48 35	1183 4458 3060	6 9 6	5 6 8	9,50 6,58 6,80	81/135 95 95	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
11. Wa. ♀ 67 J. 14. I. 22.	Paralysis agitans	9933 3100 3022	47 44 42	4668 1384 1269	36 51 49	3575 1581 1490	6 4 8	8 1 1	6,45 7,99 —	95 — —	U --- Läv.: --- Ug --- Ug ---
		2478	47	1164	48	1180	4	1	—	—	—

mit Verminderung reagieren, ein *andermal* die Serumeiweißverminderung leichter zustande kommt, je nach der Ansprechbarkeit der betreffenden Systeme, wie ich dies ausführlich auseinandersetzte. Diese verschiedenartige Ansprechbarkeit stellt einen — individuell ungleichartigen — außerhalb der Leber gelegenen Faktor dar, der das Ergebnis der Probe beeinflusst.

Halten wir hierzu die oben von mir ausgesprochene Beurteilung der Methode, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß ihr für die Erkennung von Leberschädigungen keine große Bedeutung beizulegen ist.

Auch *Worms* und *Schreiber* sprechen sich in gleichem Sinne aus: „Eine diagnostische Verwendung eines so schwankenden und selbst in ausgesprochenen Fällen von Lebererkrankungen unter Umständen negativen Symptoms für die Erkennung zweifelhafter Lebererkrankungen erscheint nach unsern bisherigen Erfahrungen wenig aussichtsreich.“ Und gerade um solche „zweifelhafte Lebererkrankungen“ handelt es sich doch bei unsrer Paralysis agitans.

Dresel und *Lewy* konnten nun bei ihrer Nachprüfung der Methode „wenigstens die positive Seite des Befundes weitgehend bestätigen“. An klinisch Lebergesunden wurden also kaum Untersuchungen gemacht. — „Ein Teil der Fälle mit Ikterus zeitigte ein negatives Versuchsergebnis.“ Daraus ist jedoch nicht der Schluß zu ziehen, „daß nicht jeder Ikterus von einer Schädigung der Leberzellen begleitet sei“, denn sogar bei Lebercirrhose wird gelegentlich ein negativer Widal beobachtet (*Worms* und *Schreiber* u. a.).

Dresel und *Lewy* sprechen ihre Verwunderung aus, daß die Tabiker, bei denen die Leber wohl stets erkrankt sei, nicht viel erheblichere Werte aufwiesen. Dazu ist zu sagen: die Erfahrungen verschiedener Autoren gehen dahin, daß der Ausfall der *Widalschen* Probe nicht parallel geht der Schwere der Lebererkrankung (*Adelsberger*, *Worms* und *Schreiber* u. a.).

Schließlich finden *Dresel* und *Lewy*, daß sich als gemeinsames Merkmal der Paralysis agitans ein deutlicher *Lymphocytensturz* finde. Nach *Widal* gehört ja aber ein Lymphocytensturz gar nicht zum Bilde der positiven Reaktion, sondern diese soll nach *Widal* gerade eine — mindestens relative — *Lymphocytenvermehrung* (Umkehrung der Leukozytenformel im Sinne der Lymphocytose) aufweisen. Daß dies in Wirklichkeit nicht der Fall ist, erwähnte ich schon oben. Jedenfalls steht fest, daß *Dresel* und *Lewy* diesen Lymphocytensturz, der nach meinen obigen Ergebnissen nicht regelmäßig bei der Paralysis agitans zu finden ist, ebensowenig wie den sonstigen Ausfall der Proben als Stütze für die Hypothese einer Leberschädigung bei Paralysis agitans verwerten können.

Den beiden Autoren müßte ferner der Widerspruch aufgefallen sein, der darin liegt, daß sie auf S. 93 sich die Ansicht *Widals* zu eigen machen, nach der durch die Leber passierende hochwertige *Eiweißkörper* der anaphylaktische Schock hervorgerufen wird, während sie auf S. 89 die

Erfahrung gemacht haben, daß sich bei 2 Patienten die Milch durch *Rohrzucker* ersetzen ließ, „ohne daß die Kurven dadurch eine wesentlich andere Form erhalten hätten“.

Was sagen nun meine Untersuchungen zur Frage der etwaigen Leberschädigung bei Paralysis-agitans aus? *Wenn wir von der Widalschen Probe absehen, so spricht die Lävulose- wie die Gallenfarbstoffprobe für eine deutliche Leberschädigung nur in 2 von den 11 Fällen*, und öfter war auch klinisch keine Veränderung der Größe oder Konsistenz festzustellen. Auch *Oeckinghaus* vermag in 4 eingehend untersuchten Fällen von striärem Symptomenkomplex nach Encephalitis epidemica keine sichere Lebererkrankung zu finden. Einmal allerdings war *Seliwanoff* deutlich positiv, einmal zweifelhaft. Auch die Tatsache, daß *F. Boenheim* bei Encephalitiskranken mit striären Symptomen regelmäßig Urobilinurie fand, beweist nicht viel, da die Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen ein zu häufiges und vieldeutiges Symptom bei und nach akuten Infektionen ist, als daß es als spezifisches Zeichen einer Leberschädigung herangezogen werden darf.

Es hat keinen Zweck, sich auf hypothetische Betrachtungen einzulassen, ob die von *Hösslin-Alzheimer*, *F. H. Lewy*, *Wilson*, schließlich *Cécile* und *Oskar Vogt* hirnpathologisch so eingehend durchforschten Veränderungen der zentralen Ganglien bei unserem Symptomenkomplex sich stets auf Grund oder in Verbindung mit einer Lebererkrankung entwickeln. Allerdings müßte man eigentlich annehmen, daß in diesem Falle unsere üblichen Funktionsprüfungen öfters positiv ausfielen. Jedenfalls beabsichtige ich in Zukunft bei Kranken mit striärem Symptomenkomplex stets auch eine Untersuchung der Leber vor dem Röntgenschirm nach Lufteinblasung in die Peritonealhöhle vorzunehmen, da sich Veränderungen der Größe und oberflächlichen Beschaffenheit der Leber, insbesondere bei cirrhotischen Prozessen mit Höckerbildungen, oft mit dem *Pneumoperitoneum* recht gut nachweisen lassen.

Literaturverzeichnis.

- Dresel*, K. u. *Lewy*, F. H., Die Zuckerregulation bei Paralysis-agitans-Kranken. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **26**, H. 1/2. 1922. — *Dresel*, K. u. *Lewy*, F. H., Die Widalsche Leberfunktionsprüfung bei Paralysis-agitans-Kranken. Ebenda S. 87. — *Staub*, H., Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. **93**, 89ff. 1922. — *Lewy*, F. H., Paralysis agitans in *Lewandowski* **3**. 1912. — *Boström*, A., Über Leberfunktionsstörung bei symptomat. Psychosen und besonders bei Alkoholdelirien. Zeitschr. f. die ges. Neurol. u. Psychiatr. **68**. — *Boenheim*, F., Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **60**. 1920. — *Widal*, F., *Abrami*, *Pierre* et *Jancovescu*, N., La Presse médicale 11. XII. 1920, Nr. 91, S. 893 bis 899. — *Worms*, W. u. *Schreiber*, H., Die hämoklasische Krise Widals. Zeitschr. f. klin. Med. **93**, H. 4—6. 1922. — *Falta*, Fr., *Högler*, F. u. *Knobloch*, A., Über alimentäre Urobilinogenurie. Münch. med. Wochenschr. **39**, 1250. 1921. — *Oeckinghaus*, W., Encephalitis epidemica und Wilsonsches Krankheitsbild. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **72**, H. 5/6. — *Stahl*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922.