

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. KURT SCHNEIDER).

Zur pathologischen Anatomie des Delirium tremens.

Von
GERD HUBER.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. März 1954.)

Seit den ersten neurohistologischen Untersuchungen bei Delirium tremens (D. tr.) vor mehr als 50 Jahren (GUDDEN, NISSL, BONHÖFFER, später KÜRBITZ, ALZHEIMER u. a.) wurde diese akute Alkoholpsychose nur noch selten Gegenstand einer pathologisch-anatomischen Bearbeitung. Nach dem vor kurzem erschienenen Lehrbuch von PETERS liegen dem D. tr. unspezifische Ganglienzellveränderungen, Markscheidenausfall in der Rinde, Gefäßwandverfettung sowie Zellverflüssigungen im Sinne des körnigen Zerfalls zugrunde. Zuletzt (1953) berichtete ZAHND hirnanatomisch über 12 Fälle von D. tr. und er fand als häufigste Veränderung der Ganglienzellen den körnigen Zerfall, wobei der Befund in den meisten Fällen cortical betonter war als im Stamm, und außerdem polymorphe andersartige Ganglienzellveränderungen neben einer Makroglia proliferation. Der Autor setzt sich mit der Hypothese einer Hirnstammbedingtheit deliranter Syndrome (KLEIST, EWALD) auseinander und glaubt nach seinen Befunden eine diencephale Genese des D. tr. mit Sicherheit ausschließen zu können. Demgegenüber gelangte H.-H. MEYER auf Grund klinischer und pathophysiologischer Beobachtungen bei 50 Fällen von D. tr. zu der Annahme, daß dem Alkoholdelir eine komplexe zentrale Regulationsstörung im Hypothalamusgebiet zugrunde liegt und diese Dysregulation im Vegetativen alle psychopathologischen, neurologischen und pathophysiologischen Störungen des Krankheitsbildes zu erklären vermag. Seit Einführung einer dieser Anschauung entsprechenden Therapie kam es an der Heidelberger Klinik nicht mehr zu Todesfällen bei unkompliziertem D. tr., während vorher die Mortalität eine erhebliche war. In einem Zeitraum von 3 Jahren gelangten Gehirne von 9 Patienten, die sämtlich unter den charakteristischen psychischen und körperlichen Symptomen eines reinen D. tr. ohne Zeichen eines KORSAKOW-Syndromes, einer Polyneuritis oder sonstiger neurologischer Ausfälle innerhalb von 2—5 Tagen verstarben, zur neurohistologischen Untersuchung, über deren Ergebnis im folgenden berichtet werden soll. Da die Befunde nach Art und Lokalisation weitgehende Übereinstimmung zeigen, wird ein

Fall ausführlich dargestellt, während von den anderen nur die wesentlichen pathologischen und vom ersten Fall abweichenden Befunde in Form einer tabellarischen Übersicht gebracht werden. Es wurden jeweils Stücke aus Medulla oblongata, Kleinhirn, Brücke, Mittelhirn, Zwischenhirn, Stammganglien sowie aus den verschiedenen Rindengebieten mit den üblichen neurohistologischen Methoden untersucht.

Fall I: 45-jähriger Landwirt. Skt.-Nr. 1490. Weinpotatorium seit vielen Jahren. Dauer des D. tr. 2 Tage. Hatte bereits vor zwei Jahren ein D. tr. defektfrei überstanden.

Makroskopischer Hirnbefund. 1360 g schweres in Formol fixiertes Gehirn. Mäßige gelbliche Wandeinlagerungen der Basisgefäße. Nicht sehr hochgradige Schnürfurchenbildung an den Kleinhirntonsillen. Geringe sulzige Trübung der Meningen. Flächenhafte, kleinere subarachnoidale Blutaustritte im Bereich des Scheitellappens nahe der Mantelkante. Auf dem Schnitt gute Zeichnung von Mark und Rinde. Hirnkammern nicht sicher erweitert. Marklager blaß. Keine herdförmigen Veränderungen, keine Blutungen, insbesondere sind in der Umgebung des 3. und 4. Ventrikels sowie des Aquaeducts keine sicher pathologischen Veränderungen erkennbar.

Mikroskopischer Befund. In der Medulla oblongata zeigen zahlreiche Gefäße einen stark erweiterten VIRCHOW-ROBINSchen Raum mit die gliöse Grenzmembran zum Teil überschreitenden, im VAN GIESON-Präparat feinkörnig-braungelb anfärbaren Extravasaten, und die Ganglien- und Gliazellen perizelluläre „leere“ Höfe. Die plasmatischen Flüssigkeitsaustritte sind am Boden der Rautengrube besonders stark und häufig und enthalten hier zum Teil Beimengungen von Erythrocyten. In diesen ventrikelnahen Gebieten sind die Gefäße vermehrt, stark erweitert und prall hyperämisch, und man findet zahlreiche mehr oder weniger intensive diapedetische Blutaustritte im Bodengrau der Rautengrube im Bereich der Medulla oblongata und in geringerem Maße auch der Brücke. Außer Pigmentatrophie im Olivenband keine Ganglienzellveränderungen.

Kleinhirn. In den Meningen zum Teil erhebliche subarachnoidale Blutaustritte. Seröse und plasmatische perivascularäre Flüssigkeitsaustritte in der weißen Substanz. Ganglienzellen o. B.

Mittelhirn. Im Aquaeductbereich des zentralen Höhlengraues zahlreiche kleinere und größere erweiterte Gefäße mit perivascularärer seröser Durchtränkung und Gewebsauflockerung und zum Teil auch diapedetischen Blutungen. Ein entsprechendes Bild sieht man im Kerngebiet der unteren Vierhügel und in der Haube paramedian der Raphe. Die Ganglienzellen sind intakt, nur einzelne Exemplare sind im Sinne einer geringgradigen Tigrolyse verändert mit randständigem Kern. Normale Gliaverhältnisse.

Zwischenhirn. Im zentralen Höhlengrau unmittelbar subependymär und tiefer in der Wand des 3. Ventrikels findet man zahlreiche frische diapedetische Blutungen von zum Teil erheblichem Umfang, die abgesehen von einer leichten Gliazellvermehrung keine wesentliche Gliareaktion erkennen lassen. Reichlich Formolpigment, doch keine Blutpigmentbildung. Weiter sieht man im VAN GIESON-Bild Austritte homogen-gelb angefärbter Massen aus zahlreichen kleinen Gefäßen der Ventrikelwand und der inneren Kapsel sowie eiweißreiche, plasmatische Flüssigkeit in seenförmiger Anordnung vielerorts im zentralen Höhlengrau (Abb. 1). Im Nucleus paraventricularis schwere Veränderungen: Subependymäre massive Diapedeseblutungen mit Formolpigment in größeren und feineren Brocken und Körnern frei im Gewebe und in den Ganglienzellen (Abb. 2). Die Glia erscheint hier dichter als gewöhnlich, jedoch ohne sichere Zeichen einer Proliferation. Im Nucleus mamillo-infundibularis,

supraopticus und Ganglion opticum basale größere und kleinere diapedetische Blutaustritte. Im Corpus mamillare Hyperämie von Capillaren und Praecapillaren, perivascularäres Ödem um kleine Gefäße, keine sicher pathologisch glöse oder mesodermale Proliferation, nur einzelne progressive Kernformen der Astrocyten. Im Thalamus Blutfülle größerer Gefäße und plasmatische Extravasate im Übergangsgebiet zum Hypothalamus. Pigmentatrophie der Ganglienzellen im lateralen Thalamuskern, sonst nirgends sicher pathologische Ganglienzellalteration.

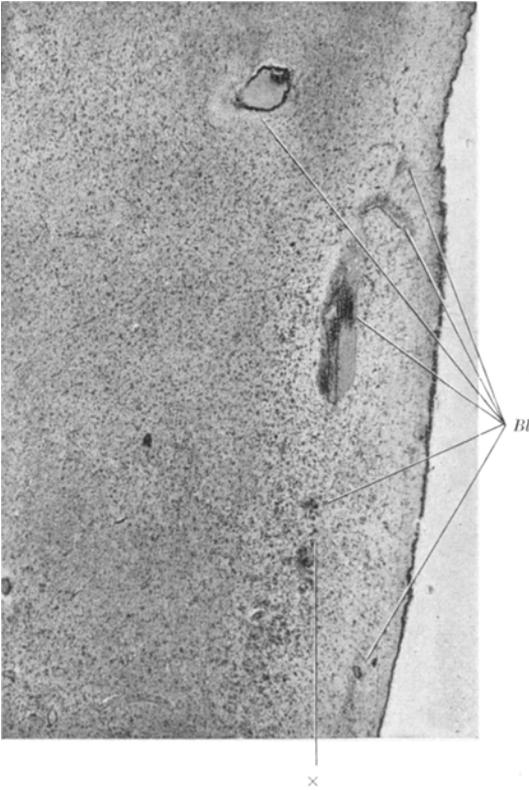


Abb. 1. Fall 1. Hypothalamus, Wand des 3. Ventrikels. Blutungen (Bl) und plasmatische Extravasate im Nucleus paraventricularis und sonst im zentralen Höhlengrau (VAN GIESON-Präparat) \times s. Abb. 2.

sonst nirgends sicher pathologische Ganglienzellalteration.

Endhirn. Starke ubiquitäre Erweiterung und pralle Blutfüllung der Gefäße in den Meningen und im Mark, sowohl der Venen wie der Arterien. In der weißen Substanz perivascularäre seröse Druchtränkung und Gewebsauflockerung, im Thioninpräparat beginnende kranzförmige Gliazellwucherung um die erweiterten Gefäßräume. Im Occipitalmark und auch sonst im Subcorticalmark im Wölkebild schmale ödematöse Auflockerung des Markscheidengerüsts perivascularär mit geringgradiger Entmarkung. Intraadventitielles Exsudat der kleinen Rindengefäße mit im VAN GIESON-Bild feinfädig geronnener, braun-gelb angefarbter Substanz. In den Stammganglien auch um blutleere Arterien seröse und plasmatische Flüssigkeitsaustritte. Mancherorts sieht man im Subcorticalmark Venen mit stark kollagenisierten Wänden und umschriebener fibrotischer Wandproliferation, Fett-

körnchenzellen und Erythrocyteneinschlüssen im Adventitialraum, plasmatischen Extravasaten und kranzförmiger Gliazellwucherung aus Makro- und Oligodendrogliä, Veränderungen, die älteren Datums zu sein scheinen und auf ein chronisch-rezidivierendes Ödem (H. JACOB) schließen lassen. Die Nervenzellen der Rinde und des Striatums sind nicht sicher pathologisch verändert, zeigen lediglich eine geringe Chromatolyse. So sind auch die Betz'schen Zellen, abgesehen von einer leichten Chromatolyse, die in einer Abblässung des Zelleibs und einer Verschmächigung der NISSL-Schollen zum Ausdruck kommt, unauffällig und intakt. Zum Teil sind die Ganglienzellen der Rinde weiter in Richtung einer akuten Schwellung verändert, wobei jedoch die Zellkerne durchweg in ihrer Struktur gut erhalten sind. Die Glia

ist intakt, Neuronophagien fehlen. Starke ubiquitäre Pigmentatrophie der Ganglienzellen. Im HOLZER-Bild normale Randsklerose an der inneren und äußeren Oberfläche des Gehirns. Fettbild o. B.

Zusammenfassung. An *makroskopischen* Befunden ergab sich bei insgesamt 9 Gehirnen in 4 Fällen eine deutlich über das Altersgemäße hinausgehende Arteriosklerose der Hirnbasisgefäße und ihrer Äste, in 2 Fällen eine stärkere Trübung und Verdickung der weichen Hirnhäute, in 1 Fall eine allgemeine und in 2 Fällen eine partielle (des einen Seitenventrikels bzw. des 3. Ventrikels) Erweiterung der Hirnkammern, sowie

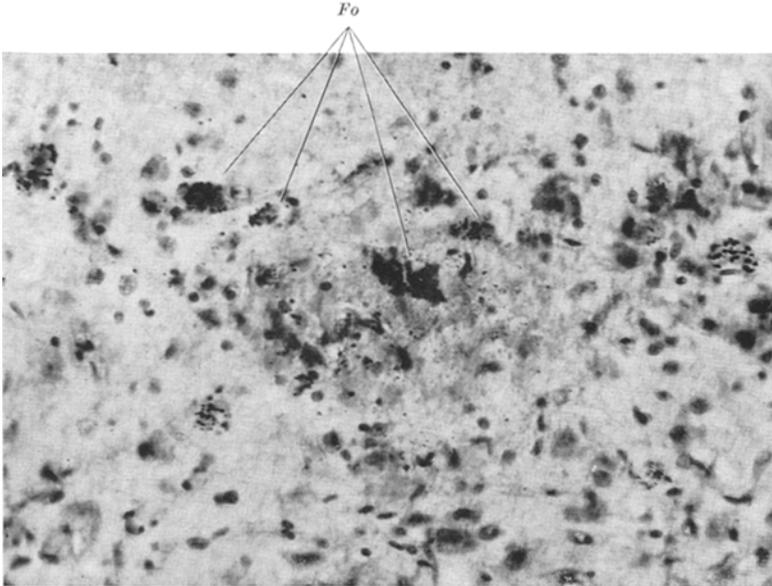


Abb. 2. Starke Vergrößerung. Ausschnitt aus Abb. 1 an der mit × bezeichneten Stelle. Frische Blutung, Formolpigment (Fo) in Ganglienzellen des Nucleus paraventricularis und frei im Gewebe (siehe Text) (VAN GIESON-Präparat).

in 1 Fall eine Rindenatrophie im Bereich des Stirnhirns. Weiter zeigten sich in 1 Fall Zeichen einer starken und in 2 Fällen einer mäßigen Hirndrucksteigerung und in allen Fällen nicht sehr ausgedehnte, bis 5-Mark-Stück-große subarachnoideale Blutaustritte meist an der Konvexität des Scheitellappens. Nur diese zuletzt genannten Veränderungen sind auf das zum Tode führende Krankheitsgeschehen der akuten Alkoholpsychose zu beziehen, während die häufig bei chronischem Alkoholismus angetroffene Hirnatrophie und Verdickung der Meningen ganz oder teilweise diesem zur Last gelegt werden können. Der in unserem Material im Gegensatz zu früheren Erfahrungen (NEUBÜRGER) relativ häufige Befund einer Arteriosklerose größerer Hirnarterien hingegen darf nicht ohne weiteres dem Potatorium zugerechnet werden.

Tabelle 1.

Lfd. Nr. und Skt.-Nr.	Alter und Beruf, Art und Dauer des Potatoriums, Dauer des D. tr. ¹	Makroskopischer Hirnbefund	Histologischer Hirnbefund	
			Diapedetische Blutungen, perivasculäre dation, Hyperämie und	
			Rautenhirn	Mittelhirn
2 (1474)	39-jähriger Metzger, Wein und Schnaps seit 10 Jahren; 3 bis 4 Tage.	Starke arterioskleroti- sche Veränderungen der Basisgefäße. Birnenför- mige Erweiterung des 3. Ventrikels.	Am Boden der Rautengrube sehr ausgeprägt.	Untere Vierhügel, ge- ringer um den Aqua- educt.
3 (1482)	46-jähriger Arbeiter; Wein und Trester- wein seit mindestens 10 Jahren; 3 bis 4 Tage.	Mäßige Schnürfurchen- bildung am Uncus hip- pocampi.	Bodengrau der Rautengrube.	Zentrales Höhlengrau um den Aquaeduct, untere Vierhügel.
4 (1235)	52-jähriger Metzger; Wein seit mehreren Jahren; schon seit 11 Tagen ante finem praedelirant.	Starke Druckzeichen an den Kleinhirntonsillen und am Uncus. Linker Seitenventrikel deutlich weiter als der rechte.	Bodengrau der Rautengrube.	Aquaeductbereich, Vierhügelgebiet.
5 (1263)	68-jähriger Post- schaffner a. D.; Wein und Trester- wein seit mindestens 10 Jahren; 1 Tag delirant, 2½ Tage komatös.	Deutliche Trübung und Verdickung der weichen Häute, Stirnhirnatro- phie, erhebliche arterio- sklerotische Gefäßver- änderungen.	Bodengrau der Rautengrube. Serös-blutiger Ependymbelag mit reichlichem Formolpigment. Blutungen im Vaguskerengebiet, doch Ganglien- zellen intakt.	Aquaeductbereich und untere Vierhügel, hier Hämosiderin in den Ca- pillarwänden.
6 (1230)	53-jähriger Zahnarzt; Wein seit 8 Jahren; schon seit einigen Wochen zeitweise verwirrt; 5 Tage de- lirant.	Erhebliche Hyperämie der pialen Gefäße und verwaschene Gefäß- zeichnung.	Bodengrau der Rautengrube.	Aquaeductbereich, Vierhügel. Serös-bluti- ger Ependymbelag mit Hämosiderin.
7 (1167)	43-jähriger Metzger; seit Jahren Wein und Schnaps; 3 Tage.	Über das Altersgemäße deutlich hinausgehende arteriosklerotische Ge- fäßwandveränderungen.	Bodengrau der Rautengrube.	Aquaeductbereich, we- niger in den Vierhü- geln. Kleine Blutungen auch in den Hirnschen- keln.

Tabelle 1.

Histologischer Hirnbefund			
serös-plasmatische Exsugefäßvermehrung im	Dysorische Veränderungen im übrigen Gehirn	Ganglienzellveränderungen	Sonstige Veränderungen
Zwischenhirn			
Sehr massiv in der Wand des 3. Ventrikels, im Nucleus reuniens und supraopticus. Reichlich Formolpigment. Blutiges Exsudat auf dem Ependym. Starke Hyperämie im Thalamus und in der inneren Kapsel.	Einzelne kleine Blutaustritte in Rinde und Marklager, zum Teil mit Zerstörung der Gefäßwand. Perivascularäre seröse Durchtränkung in der weißen Substanz.	Einfache Schrumpfung und Pigmentatrophie, keine sicher pathologischen Veränderungen.	Starke arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen.
Gesamter Hypothalamus. Im Corpor. mamill. capilläre Hyperämie, Austritt einzelner Erythrocyten. Formolpigment.	Besonders occipital perivascularäre seröse Durchtränkung. Diapedeseblutungen in Marklager, Frontalrinde und Stammganglien, hier reichlich Hämosiderin in den Capillarwänden.	Keine pathologischen Veränderungen.	Capillar- und Venenfibrose
Umfangreiche Blutungen mit reichlich Formolpigment im N. paraventric., mamill.-infundibularis, etwas geringer im N. supraopticus, Ganglion optic. basale und in den Tuberkernen.	Diapedeseblutungen und Hyperämie in Meningen und im Kleinhirnmarklager. In Stammganglien und Marklager starke perivascularäre Exsudation neben Hyperämie und Stase. Subcortical kollagenisierte Venen mit Zeichen eines chronisch-rezidivierenden Ödems.	Keine pathologischen Veränderungen.	Keine in
Hypothalamusgebiet.	Schweres Rindenödem mit „Tigerzeichnung“ und beginnender Gliaproliferation.	Schwere Ganglienzellveränderungen (zum Teil ischämische Zellnekrosen) und laminäre Erbleichungen im Bereich des Ödems.	Kernarme Fibrose der Meningen.
In der Wand des 3. Ventrikels neben zahlreichen diapedetischen Blutungen auch Kugelblutungen mit verdämmernder Gefäßwand. In Corpor. mamill. geringe seröse Extravasation, spärlich Erythrocytenaustritte aus Capillaren.	Ausgesprochener Status cribrosus mit perivascularärer Gewebsauflockerung in Stammganglien und Schläfenmark. In der Seitenventrikelwand der Vorderhörner Diapedese- und Kugelblutungen.	Ubiquitär Pigmentatrophie, in der Brücke auch i. S. d. prim. Reizung veränderte Zellen	Keine
Hypothalamus, besonders N. supraopticus. Serös-blutiger Ependymbelag des 3. Ventrikels, in den Wänden auch Kugelblutungen.	Blutaustritte in den Kleinhirn- und Großhirnmeningen. Perivascularäre seröse Exsudation in den Stammganglien.	Keine pathologischen Veränderungen.	Kernarme Fibrose der Meningen. Starke auch capilläre Hyperämie im Kleinhirn.

Tabelle 1.

Lfd. Nr. und Skt.-Nr.	Alter und Beruf Art und Dauer des Potatorismus, Dauer d. D. tr. ¹	Makroskopischer Hirnbefund	Histologischer Hirnbefund	
			Diapedetische Blutungen, perivasculäre dation, Hyperämie und	
			Rautenhirn	Mittelhirn
8 (1170)	42-jähriger Gast- wirt; seit Jahren Schnaps und Wein; 3—4 Tage.	Deutliche arteriosklero- tische Veränderungen der Basisgefäße und ihrer Äste.	Bodengrau der Rautengrube.	Aquaeductgebiet und Vierhügel.
9 (1164)	51-jähriger Winzer; seit 10 Jahren Wein; 5 Tage.	Mäßiggradige arterio- sklerotische Gefäß- wandveränderungen, starke Erweiterung der Hirnkammern beson- ders im Bereich der Hinterhörner.	Bodengrau der Rautengrube.	Aquaeductgebiet und Vierhügel.

Bemerkung: Die Patienten verstarben im *ersten* Alkoholdelir außer Fall 5, der 8 Jahre zuvor

Histologisch stehen diapedetische Blutaustritte im Vordergrund, die zusammen mit serös-plasmatischen perivasculären Exsudationen, Hyperämie und Gefäßvermehrung vorkommen und eine charakteristische, in allen Fällen deutlich hervortretende Lokalisation in bestimmten Gebieten des Hirnstammes erkennen lassen. Die Veränderungen finden sich im Rautenhirn am Boden des 4. Ventrikels, im Mittelhirn in der Umgebung des Aquaeducts im Höhlengrau und in den unteren Vierhügeln, und im Zwischenhirn im gesamten Hypothalamus und in den subependymären Abschnitten des Thalamus mit besonderer Akzentuierung in den einzelnen vegetativen Kerngebieten, wobei die diencephale Region von allen Prädilektionsstellen am schwersten und regelmäßigsten ergriffen ist. Darüber hinaus zeigen in einigen Fällen auch Rinde, Groß- und Kleinhirnmark in geringem Maße Diapedeseblutungen und alle Fälle ein mehr oder weniger ausgeprägtes perivasculäres Ödem, vor allem im Marklager und in den Stammganglien neben einer starken Hyperämie besonders der Meningen und der Markgefäße. In mehreren Fällen finden sich außer Blutpigmentbildung Veränderungen an subcorticalen Venen, die auf eine schon längere Zeit bestehende dysorische Störung im Sinne eines chronisch-rezidivierenden Ödems (H. JACOB) hinweisen. Schließlich ist noch eine kernarme Fibrose der Meningen, eine Gefäßfibrose und in 2 Fällen eine intracerebrale Arteriosklerose zu registrieren. Die Ganglienzellen der Rinde und des Hirnstammes zeigen keine sicher pathologischen Veränderungen und eine durchweg gut erhaltene Kernstruktur; es finden sich lediglich geringe Veränderungen in Richtung einer

(Fortsetzung.)

Histologischer Hirnbefund			
serös-plasmatische Exsugefäßvermehrung im	Dysorische Veränderungen im übrigen Gehirn	Ganglienvellveränderungen	Sonstige Veränderungen
Zwischenhirn			
Gesamter Hypothalamus. Massive Blutungen im N. paraventricularis und supraopticus. Zahlreiche Kugelblutungen in der Wand des 3. Ventrikels.	In Kleinhirnstielen und in der Rinde Diapedeseblutungen. Ubiquitäre perivasculäre seröse Durchtränkung besonders im Marklager.	Außer einzelnen ischämischen Zellnekrosen in den Stammganglien o. B.	Keine
Hypothalamus, besonders N. paraventricularis und supraopticus. Kleine capilläre Blutungen in Corpor. mamill.	Perivasculäres Ödem in Rinde und Mark, Blutpigment in den Stammganglien.	Keine pathologischen Veränderungen.	Arteriosklerose der kleinen Arterien.

schon ein Delir durchmachte.

Chromatolyse und akuten Schwellung. Nur in einem Fall eines 68 jährigen Patienten (Fall 5 der Kasuistik), der auch klinisch eine Sonderstellung aufweist und nach einem mehrtägigen Koma verstarb, ließen sich schwere hypoxydosebedingte Ganglienzellveränderungen und laminäre Erbleichungen nachweisen. Sicher pathologische Markscheidenveränderungen fehlten in gleicher Weise.

Besprechung der Befunde.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen beim D. tr. (BONHOEFFER, TAKASU, MOREL u. DUMAN, ZAHND) konnten wir sicher pathologische Ganglienzellveränderungen und insbesondere körnigen Zerfall, Kerndestruktion und Zelluntergang sowie Markscheidenausfälle nicht nachweisen, und die vorhandenen geringen Abweichungen unterschieden sich nicht von denen, wie man sie häufig auch bei Geistesgesunden antrifft.

Von den unsere Fälle kennzeichnenden morphologischen Phänomenen der Blut- und Plasmaexsudation wurden Blutungen auch schon von KÜRBITZ, ALZHEIMER und besonders BONHOEFFER gesehen, der über eine blutige Infiltration des zentralen Höhlengraus bei schweren, auch mit Augenmuskellähmungen einhergehenden Delirfällen berichtet, wobei freilich die Abgrenzung von der Pseudoencephalitis WERNICKE nicht ganz sicher ist. Es erhebt sich nun die Frage, welche Faktoren für das Zustandekommen der Extravasationen von Bedeutung sind. Sicher kann man für ihre Entstehung nicht nur Zirkulationsstörungen, eine besonders

agonal auftretende venöse Rückstauung infolge mangelhafter Herztätigkeit verantwortlich machen, woran die in unseren Fällen mehr oder weniger starke Hyperämie in den Meningen und Markgefäßen denken läßt. Hierdurch fände die örtliche Verteilung der Veränderungen, die ausgesprochene periventrikuläre Betonung besonders im Zwischenhirn, keine Erklärung. Auch das Fehlen von hypoxydosedingten Parenchymschäden in der grauen Substanz, das Überwiegen der plasmatischen Exsudationen in der weißen Substanz (abgesehen von den Prädilektionsstellen) bei Freibleiben der Rinde und das Vorkommen von sehr eiweißreichen Austritten auch aus blutleeren, nicht gestauten Gefäßen sprechen dafür, daß hämodynamische Faktoren und Stauungshyperämie bei der Entstehung der Veränderungen zurücktreten und lokale Endothelschäden in erster Linie verantwortlich zu machen sind. Eine *dysorische Störung im Bereich der Blut-Hirnschranke*, die nach den auf ein chronisch-rezidivierendes Ödem hinweisenden Befunden auch schon längere Zeit vor Ausbruch des akuten deliranten Syndroms „latent“ bestanden haben kann¹, ist also von entscheidender Bedeutung. Die serös-plasmatischen Extravasationen stellen dabei das Anfangsstadium eines Ödems bzw. einer plasmatischen Infiltration des Hirngewebes dar, das noch nicht zu einer generellen Auflockerung des Grundgewebes geführt hat, sondern nur im VIRCHOW-ROBINSchen Raum und zum Teil auch schon jenseits der gliösen Grenzmembran im perivasculären Hirngewebe nachzuweisen und pathogenetisch ebenso wie die Blutungen auf eine pathologisch erhöhte Gefäßwandpermeabilität zurückzuführen ist.

Über die Ätiologie der Schrankenstörung läßt sich auch heute noch nichts Sicheres sagen; nach der alten BONHOEFFERSchen Theorie wird man an ein toxisches Stoffwechselprodukt denken, das als „ätiologisches Zwischenglied“ beim chronischen Alkoholismus die Endothelmembran im Zentralnervensystem schädigt und so die unserer Ansicht nach für das Zustandekommen des D. tr. wesentliche pathogenetische Grundstörung setzt. Die alte Hypothese von HAUPTMANN, in der Pathogenese des D. tr. spiele die Durchbrechung der Blut-Liquorsehranke (richtiger der Blut-Gehirnschranke) eine entscheidende Rolle, erfährt durch unsere Befunde eine Bestätigung und man versteht, daß alle die Durchlässigkeit der Schranke steigernden Schädlichkeiten wie Fieber, Überhitzung usw. auslösende Faktoren bei der Delirentstehung darstellen. Warum die Schrankenstörung im Zentralnervensystem eine partielle ist oder wenigstens eine deutliche Bevorzugung bestimmter periventrikulärer Gehirnareale zeigt, welche Faktoren für die topistischen Unterschiede hinsichtlich der Permeabilitätsstörung und der konsekutiven Blut- und

¹ Einer über längere Zeit gehenden „latenten“ Dysorie könnten klinisch oft die Wochen dem Ausbruch des Delirs vorausseilenden prädeliranten Zustände mit passageren nächtlichen optischen Halluzinationen usw. entsprechen.

Flüssigkeitsaustritte beim D. tr. (und auch bei der Pseudoencephalitis WERNICKE, siehe unten!) maßgeblich sind, muß ebenfalls dahingestellt bleiben. Besondere angioarchitektonische Verhältnisse der Prädilektionsgebiete (CLARA, BERTHA), die Sonderstellung des Zwischenhirns hinsichtlich der Gefäßversorgung und die im zentralen Höhlengrau sehr reichliche Vascularisation geben hierfür keine befriedigende Erklärung¹.

Vergleicht man unsere beim D. tr. erhobenen Befunde mit denen bei der *Pseudoencephalitis* WERNICKE (Ps. W.) (GAMPER, SPATZ, KANT), so fällt ohne weiteres die *Übereinstimmung der örtlichen Ausbreitung der Veränderungen auf*: hier wie dort sind die periventrikulären Gebiete im Zwischen-, Mittel- und Rautenhirn in erster Linie betroffen. Unsere Befunde scheinen die alte, auf die innigen klinischen Beziehungen gestützte Hypothese von GAMPER zu bestätigen, daß es sich beim D. tr. um eine Schädigung der gleichen nervösen Strukturen im Hirnstamm handelt wie beim KORSAKOW. Für die Entstehung der pseudoencephalitischen Gewebsreaktion nimmt SCHOLZ die von ihm in Fällen von Ps. W. nachgewiesene eiweißreiche Gewebsinfiltration in Anspruch, in dem das Extravasat einen mit steigendem Eiweißgehalt zunehmenden proliferativen Reiz auf das Gefäßbindegewebe und die Glia ausübt. *Die gliös-mesodermale Proliferation ist nach SCHOLZ Folge einer Schrankenstörung und wir haben damit bei der Ps. W. neben der lokalisatorischen Übereinstimmung die gleiche pathogenetische Grundstörung, wie wir sie bei unseren D. tr.-Fällen fanden.* Man kann nun annehmen, daß relativ eiweißarme Transsudationen nicht zu gliös-mesodermalen Wucherungen führen, ebenso wie die gleichzeitig auftretenden Erythrocyten wieder resorbiert werden und derartige, keine anatomischen Daueränderungen hinterlassenden Vorgänge den in Heilung ausgehenden D. tr.-Fällen zugrunde liegen. Bei sehr ausgedehnten, eiweißreichen Exsudationen werden bei Ausbleiben der Resorption irreversible pseudoencephalitische Gewebsveränderungen mit den charakteristischen gliös-mesodermalen Proliferationen resultieren, die anscheinend eine gewisse Zeit von wenigstens 8—14 Tagen² zu ihrer Ausbildung benötigen, während die bei der Ps. W.

¹ Neuerdings wurde von PENTSCHEW eine partielle, vorwiegend die graue Substanz betreffende und hypoxydosebedingte Insuffizienz der Blut-Gehirnschranke von der totalen unterschieden und als Ursache der pseudoencephalitischen Gewebsreaktion angesehen. Der bevorzugte Befall des zentralen Höhlengraus bei Verschontbleiben der übrigen grauen Substanz kann aber keinesfalls durch eine besondere Hypoxydoseempfindlichkeit (SCHOLZ) erklärt werden, und auch das weitgehende Fehlen von Hypoxydoseschäden an den Ganglienzellen in unseren Fällen wie auch bei der Ps. W. läßt sich nicht mit der Annahme einer hypoxydosebedingten partiellen Schrankenstörung vereinbaren.

² Bei den zur Sektion gelangten Fällen von Ps. W. mit dem charakteristischen Gewebsbild war der Tod frühestens nach 8—14 tägiger Krankheitsdauer eingetreten.

wie beim D. tr. gefundenen Blutungen¹ schon im Beginn des Krankheitsgeschehens zusammen mit den übrigen Extravasaten auftreten. Klinisch wird dann, falls der Patient nicht im akuten, durch Schlafsucht und Augenmuskellähmungen gekennzeichneten Stadium der Ps.W. ad exitum kommt, ein KORSAKOW-Syndrom zurückbleiben. Die Beziehungen des prognostisch an und für sich günstigen D. tr. zu der in der Regel mit dem Tode endenden Pseudoencephalitis WERNICKB scheinen nach allem doch sehr enge zu sein, und die Verschiedenartigkeit der Gewebsbilder wie auch der klinischen Syndrome und ihrer Ausgänge ist bei gleicher Ätiologie, pathogenetischer Grundstörung und Lokalisation wahrscheinlich *lediglich* durch *gradmäßige Unterschiede* in der Schwere der dysorischen Störung bedingt und abhängig von Eiweißreichtum und Quantität der Extravasation². Klinisch kommen Augenmuskelparesen, Hämorrhagien am Fundus, flüchtige cerebrale Herdsymptome sowie vegetative und Stoffwechselstörungen auch beim D. tr. vor, die Ps.W. sieht zunächst ganz wie ein D. tr. aus (BUMKE), oder es gehen abortive delirante Zustände voraus und sowohl aus dem D. tr. wie aus der akuten Pseudoencephalitis heraus wächst das KORSAKOW-Syndrom, als dessen anatomisches Substrat autoptisch regelmäßig eine Ps.W. gefunden wurde (KANT, BUMKE)³. So kann man nach den anatomischen und klinischen Gegebenheiten und mit Hilfe des von SCHOLZ herausgestellten formalgenetischen Faktors der eiweißreichen Exsudation verstehen, daß dieselbe unbekannte, wahrscheinlich endogen-toxische Noxe das eine Mal zu einer reversiblen toxischen Psychose und das andere Mal zu einer „grob organischen Hirnerkrankung“ führt, und gelangt zu der Überzeugung, daß die dem D. tr. und der Ps.W. zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge grundsätzlich gleichartige sind und es sich nicht um „möglicherweise ganz verschiedene Krankheitsgeschehen“ handelt, wie noch KANT annehmen mußte.

Zur Erklärung des letalen Ausgangs unserer Fälle von D. tr. wird man wohl in keinem Fall eine durch Hirnvolumenvermehrung bedingte Hirndrucksteigerung annehmen dürfen (nur in einem Fall bestanden stärkere Hirndruckzeichen), vielmehr nach den anatomischen Befunden mit den massiven Blutungen in den Kerngebieten des Zwischenhirns und im ventrikelnahen Mittel- und Rautenhirn eine *akute Funktionsbeeinträchtigung*.

¹ Nach SPATZ fehlen Blutungen beider Ps.W. in einem Teil der Fälle, doch können sie ebenso wie die Exsudate bei längerer Krankheitsdauer nicht mehr nachweisbar sein.

² Stärkere Dysorie entspricht nicht einem schweren Grad von Alkoholismus, eher spielt das Lebensalter und der damit zusammenhängende prämorbid Zustand des Hirngefäßsystems eine Rolle: die KORSAKOWsche Psychose bevorzugt das höhere Lebensalter (POHLISCH, KANT).

³ Bei allmählicher Entstehung des KORSAKOW ohne delirante Einleitung muß man daran denken, daß eine frische Pseudoencephalitis klinisch erscheinungslos bleiben kann (KANT).

gung vegetativer Regulationszentren im zentralen Höhlengrau, wobei der zeitliche Faktor, das mehr oder weniger plötzliche Einsetzen der Schädigung zu berücksichtigen ist. Hierdurch wird vielleicht erklärt, warum bei dem ein in der Regel quantitativ weniger ausgeprägtes dysorisches Krankheitsgeschehen darstellenden D. tr. ein letaler Ausgang möglich ist, während bei der durch eine schwere Dysorie bedingten Ps. W. (Defekt-) Heilungen vorkommen. Der letale Ausgang ist eben nicht allein abhängig von der Schwere des morphologischen cerebralen Prozesses, sondern — neben lokalen Intensivierungen innerhalb der vegetativen Gebiete (z. B. im Vaguskernegebiet) — unter anderem vom Gesamtzustand des Organismus und besonders der inneren Organe und vom zeitlichen Faktor. Kommt es innerhalb kurzer Zeit zu Exsudationen im zentralen Höhlengrau und damit zur akuten, dem Organismus keine Zeit zum Ausgleich und zur Anpassung lassenden Funktionsbehinderung vegetativer Zentren, kann der Tod unter den Zeichen des vegetativen Zusammenbruchs eintreten. Wird jedoch die initiale dysorische „Schockphase“ überwunden, kommt es zur völligen Restitution oder aber es entwickeln sich nach den von SCHOLZ aufgezeigten pathogenetischen Prinzipien die pseudoencephalitischen Gewebsveränderungen. Möglicherweise ist bei den tödlichen D. tr.-Fällen auch noch eine besondere Akzentuierung der Exsudationsvorgänge innerhalb der Prädilektionsgebiete von Bedeutung, indem der ventrikelnaher Hypothalamus, also das anscheinend auch für die vegetativen Steuerungen von Herzaktion, Kreislauf und Atmung wichtige Gebiet, in unseren Fällen ausnahmslos stärker betroffen ist als das bei der Ps. W. am regelmäßigsten und schwersten ergriffene Corpus mamillare¹.

Im ganzen scheint das Ergebnis unserer Untersuchung geeignet, die Ansicht von H. H. MEYER, der beim D. tr. auf Grund klinischer Beobachtungen eine Regulationsstörung im Hypothalamusgebiet annahm, zu stützen. Wenn man nach unseren Befunden das D. tr. auch nicht als reines Zwischenhirnsyndrom bezeichnen kann, so glauben wir doch auf Grund der eindeutigen Akzentuierung der Veränderungen im zentralen Höhlengrau besonders des Hypothalamus, daß eine komplexe, weitgehend diencephal bedingte, zentralvegetative Regulationsstörung bei diesem Krankheitsbild und seinem unter Umständen letalen Ausgang von entscheidender Bedeutung ist.

Zusammenfassung.

Bei 9 Fällen von klinisch reinem Delirium tremens ergab sich als wesentlicher anatomischer Befund Blutungen und serös-plasmatische

¹ Bei der Ps. W. ist in gleicher Weise wie bei unseren D. tr.-Fällen neben der Intensität auch die Ausdehnung des Prozesses bei den einzelnen Fällen ziemlich verschieden und in 2 Fällen von KANT waren wesentliche Veränderungen überhaupt nur im Corpus mamillare festzustellen.

Extravasate im zentralen Höhlengrau des Rauten-, Mittel- und besonders des Zwischenhirns und darüber hinaus auch in den Stammganglien und in der weißen Substanz Zeichen einer dysorischen Störung im Bereich der Blut-Gehirnschranke. Bei Übereinstimmung der Prädilektionsgebiete, der Gleichartigkeit der pathogenetischen Grundstörung und wahrscheinlich auch der Ätiologie wird angenommen, daß die morphologische (und klinische) Verschiedenartigkeit von Delirium tremens und Pseudoencephalitis WERNICKE lediglich durch gradmäßige Unterschiede hinsichtlich der Schwere der dysorischen Störung bedingt ist. Nach den Befunden ist beim Delirium tremens und seinem letalen Ausgang eine weitgehend diencephal bedingte, zentral-vegetative Regulationsstörung von entscheidender Bedeutung.

Literatur.

BERTHA, H.: Phasenkontrast-Mikroskopie in der Neurohistologie. Ein Beitrag zur Morphologie des Zwischenhirns. 4. Österr. Ärztetag Salzburg 1950. Wien 1951, 241; Ref.: Zbl. Neur. **121**, 123 (1953). — BONHOEFFER, K.: Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der Alkoholdelirien. Mschr. Psychiatr. **1**, 229 (1897). — BUMKE, O.: Lehrbuch der Geisteskrankheiten. 7. Aufl. München, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1948. — CLARA, M.: Das Nervensystem des Menschen. Ein Lehrbuch. Leipzig 1942. — GAMPER, E.: Zur Frage der Polyencephalitis hämorrhagica der chronischen Alkoholiker. Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 122 (1928). — GUDDEN, H.: Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der multiplen Alkoholneuritis nebst Bemerkungen über die Regenerationsvorgänge im peripheren Nervensystem. Arch. f. Psychiatr. **28**, 643 (1896). — HAUPTMANN, A.: Zur Pathogenese alkoholischer Geistes- und Nervenkrankheiten. Dtsch. Z. Nervenheilk. **100**, 91 (1927). — KANT, F.: Die Pseudoencephalitis WERNICKE der Alkoholiker (Polyencephalitis hämorrhagica superior akuta). Arch. f. Psychiatr. **98**, 702 (1933). — KÜRBITZ, W.: Zur pathologischen Anatomie des Delirium tremens. Arch. f. Psychiatr. **43**, 560 (1908). — MEYER, H.-H.: Zur Klinik, Pathophysiologie und Therapie des Delirium tremens. Schweiz. med. Wschr. **1952**, 637. — MOREL, F., et R. DUMAN: Contribution à l'étude anatomo-clinique du syndrome de KORSAKOFF Ethylique. Mschr. Psychiatr. **103**, 1 (1940). — NEUBÜRGER, K.: Über Hirnveränderungen nach Alkoholmißbrauch usw. Z. Neur. **135**, 159 (1931). — NISSEL, F.: Veränderungen der Nervenzellen nach experimentellen Vergiftungen. Neur. Zbl. **15**, 947 (1896). — PENTSCHEW, A.: Probleme der Permeabilitätspathologie im Gehirn. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **185**, 345 (1945). — PETERS, G.: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. Stuttgart 1951. — POHLISCH, K.: Stoffwechseluntersuchungen beim chronischen Alkoholismus Delirium tremens und der alkoholischen KORSAKOW-Psychose. Mschr. Psychiatr. **62**, 211 (1926). — SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischer Infiltration. I. Problemstellung und feingewebliche Situation. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **181**, 621 (1949). — SPATZ, H.: Encephalitis. Handb. Geisteskrankh. XI. Berlin 1930. — WEIMANN, W.: Intoxikationen. Handb. Geisteskrankh. XI. Berlin 1930. — ZAHND, G.: Über die Hirnbefunde beim Delirium tremens. Mschr. Psychiatr. **125**, 103 (1953).

Dr. GERD HUBER, Heidelberg, Psychiatrische u. Neurologische Univ.-Klinik.