

Aus dem Neurologischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. H. HOFF)
und der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Prof. H. HOFF).

Über die Marchiafasche Krankheit.

Von

FRANZ SEITELBERGER und PETER BERNER.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. September 1954.)

Die erste Beschreibung einer eigenartigen Balkenläsion bei chronischem Alkoholismus wurde 1903 von MARCHIAFAVA und BIGNAMI an Hand von 3 Beobachtungen mitgeteilt. Der Befund eines dieser Fälle war schon 1898 von CARDUCCI in einem anderen Zusammenhang veröffentlicht worden. Unter dem bezeichnenden Titel: „Über Systemdegeneration der Commissurenbahnen des Gehirns bei chronischem Alkoholismus“ gaben MARCHIAFAVA, BIGNAMI und NAZARI 1911 eine ausführliche Darstellung des Krankheitsbildes, die sich auf 12 bis dahin belangt gewordene Fälle stützte. In der Monographie: „Der Balken“ (1919) berücksichtigte MINGAZZINI die alkoholische Balkenläsion eingehend und versuchte zu beweisen, daß ihr eine primäre systematische Degeneration zugrunde liegt. Seither sind in der deutschsprachigen Literatur keine einschlägigen Originalarbeiten erschienen.

Bei den beschriebenen Erkrankungen handelte es sich ausschließlich um männliche Trinker italienischer Nationalität in einem Alter von 40—65 Jahren. Das klinische Bild weist keine pathognomonisch-charakteristischen Merkmale auf: 3—6 Jahre vor dem Tode setzt eine progressive Demenz mit den Zügen der sog. alkoholischen Charakterveränderung ein. Häufig treten pseudoparalytische Symptome auf: Dysarthrie, Verlangsamung und Unsicherheit der Bewegungen sowie flüchtige Kontinenzstörungen. In der Regel kommen apoplektiforme oder epileptische Anfälle vor, die von passagieren Hemiparesen, apraktischen oder aphasischen Störungen gefolgt sein können. In manchen Fällen besteht im Gesamtverlauf eine ausgesprochene Remissionsneigung. In der letzten Phase der Krankheit setzt — gewöhnlich nach einem großen epileptischen Anfall — ein rascher körperlicher Verfall ein, verbunden mit psychotischen Zustandsbildern von manischer, depressiver oder paranoid-halluzinatorischer Färbung. Es entwickelt sich bald eine Bewußtseinstrübung bis zum Sopor und tiefen Koma, in dem der Tod eintritt. Außer motorischer Unruhe, Tremor und diskreten Reflexsteigerungen pflegen neurologische Ausfallserscheinungen auch im Endstadium, das wenige Tage bis Wochen dauern kann, zu fehlen.

Die Zerlegung des Gehirns in Frontotransversalscheiben läßt als charakteristischen makroskopischen Befund symmetrisch angeordnete Herde vornehmlich im Bereich der mittleren Balkenschicht erkennen, die eingesunken, weich und — je nach ihrem Alter — von rötlicher bis graugelblicher Farbe erscheinen. Der Balken kann in seiner ganzen orocaudal Ausdehnung zwischen den intakten dorsalen und ventralen Faserlamellen betroffen sein; in der Regel sind die Läsionen in der

vorderen Balkenhälften stärker als in der hinteren. Die Herdbildung ist in der Mittellinie gewöhnlich am mächtigsten, verschmälert sich im paramedianen Bereich, um im lateralsten Balkenabschnitt wieder anzuschwellen. Mitunter sind im Spleniumbereich nur zwei symmetrische laterale Herde vorhanden. Daneben können gleichartige Herde auch im Mittelblatt der vorderen Commissur, im Hemisphärenmark (symmetrische Herde im Verlauf der langen Assoziationsbahnen des Cingulum, des Fasc. uncinatus usw.) sowie in den Brückenarmen zum Kleinhirn vorhanden sein. Die innere Kapsel, die Corona radiata, die subcorticalen Fibrae arcuatae sowie das Kleinhirn bleiben immer unversehrt.

Histologisch werden den Herden entsprechende, deutlich abgegrenzte Entmarkungen mit guter Erhaltung der Achsenzylinder und fehlender Fasergliareaktion beschrieben. Die Gefäße zeigen im Läsionsbereich Wandhyperplasien sowie manchmal Proliferationserscheinungen mit Capillarsprossung und Silberfaservermehrung. Das Vorhandensein von zahlreichen freien Fettkörnchenzellen und fettbeladenen Gefäßwandelementen sowie das Auftreten eigenartiger spindelförmiger Zellen wird von den meisten Beschreibern erwähnt. Niemals wurden entzündliche Veränderungen gefunden. In den grauen Formationen des ZNS treten außer Vermehrung des lipochromen Pigments der Ganglienzellen keine nennenswerten Schädigungen auf.

Seit diesen klassischen Beschreibungen hat sich die Zahl der sicheren, verifizierten Beobachtungen auf 62 vermehrt (Literaturübersicht bei ORLANDO) und einige ergänzende Gesichtspunkte haben sich ergeben. Die frühere These einer rassischen Bindung der Krankheit hat sich nicht bestätigt; die von LAIGNEL-LAVASTINE, CAMARGO BARROS, BOHROD, NIELSEN und COURVILLE, McLARDY, ORLANDO, SCHWOB und Mitarbeitern, RIESE und Mitarbeitern sowie einer der von GIRARD und Mitarbeitern beschriebenen Fälle waren einwandfrei Nicht-Italiener. Bei den Erkrankten handelte es sich, abgesehen von der 44jährigen Patientin von SCHWOB und Mitarbeitern nur um Männer, der jüngste war 32 Jahre, der älteste 82 Jahre alt. Mit einer einzigen Ausnahme (Fall von KING und MEEHAN) konnte immer schwerer chronischer Alkoholmißbrauch nachgewiesen werden. Die Annahme, daß der ordinäre italienische Rotwein den pathogenetischen Faktor enthalte, mußte fallengelassen werden; eine Anzahl von Erkrankten konsumierte nicht-italienische Weine oder überhaupt andere Spirituosen.

Außer den obengenannten Läsionen wurden in 6 Fällen umschriebene Entmarkungen im dorsalsten Teil des Chiasma opticum bzw. der Tr. optici gefunden, denen im klinischen Bild Störungen der Pupillenreflexe entsprochen hatten; sie wurden den Läsionen des Balkens und der vorderen Commissur als gleichartig angereiht (KING und MEEHAN, McLARDY, ORLANDO (2 Fälle), SCHWOB und Mitarbeiter, RIESE und Mitarbeiter). Zweimal fand sich eine Degeneration des GOLLSchen Bündels in den Hintersträngen des Rückenmarks (DE ALBERTIS, ORLANDO). Ein Zusammentreffen mit der beim chronischen Alkoholismus häufigen Pseudoencephalitis haemorrhagica WERNICKE wurde bisher nur von GARDE und Mitarbeitern bzw. von GIRARD und Mitarbeitern

sowie von SCHWOB und Mitarbeitern beobachtet. ORLANDO beschreibt schwere Ganglienzerkrankungen in der III., V. und VI. Schicht der Frontalrinde, in der BROCASchen Region (Dysarthrie!) und in den unteren Oliven. Eine schwere Rindenschädigung fanden auch RIESE und Mitarbeiter.

Bezüglich der Pathogenese bestehen noch widersprüchliche Meinungen und Vermutungen. Wir werden auf die offenen Fragen in der Diskussion der Befunde unserer eigenen Beobachtung mit typischem anatomischen Marchiafava-Syndrom — der ersten im deutschen Sprachraum bzw. in Mitteleuropa — zu sprechen kommen.

Gleich den meisten bisher beschriebenen Fällen gelangte unser Patient erst im Terminalstadium bewußtlos zur Klinikaufnahme. Trotz sozial bedingter Schwierigkeiten bei der Erhebung der Außenanamnese ließ sich ein der obigen Darstellung entsprechender Krankheitsverlauf feststellen.

Krankengeschichte. T. F., Prot.-Nr. 59 53. Es handelte sich um einen 49jährigen Tischlergehilfen, der bereits seit Jahrzehnten schweren Alkoholmissbrauch trieb; er trank täglich etwa 2 Liter österreichischen Wein sowie größere Mengen Bier und Schnaps, vor allem Kornbrand. Seit 3 Jahren schränkte er seine Ernährung stark ein und verfiel körperlich zusehends. Allmählich stellte sich eine gesteigerte Reizbarkeit ein, er wurde vergeßlich und tätigte manchmal kritiklose, unsinnige Einkäufe. Für Vorhaltungen wegen solcher Handlungen und wegen seiner Trunksucht war er völlig unzugänglich. Nach prodromalen subjektiven Sehbeschwerden stellte er im Februar 1952 fest, daß er die Zeitung nicht mehr lesen konnte. Bei der Aufnahme an der Augenabteilung eines Wiener Krankenhauses wurde eine sehr unausgiebige Lichtreaktion der Pupillen, ein Visus von 3/60 rechts und 4/60 links, eine temporale Abblassung der linken Papille, ein absolutes Zentralskotom für Grün und Rot rechts sowie ein relatives Zentralskotom für alle Farben links festgestellt. Da der Patient auch ein starker Raucher war, wurde die Diagnose: „Tabakamblyopie“ gestellt. Trotz der Anwendung der üblichen Therapie konnte die Lesefähigkeit nicht wieder erreicht werden; in seiner Arbeit als Tischler war der Patient aber nach der Entlassung angeblich nicht behindert.

Im März 1953, etwa 4 Monate vor seinem Tode, stellten sich kleinschrittiger trippelnder Gang sowie undeutliches Sprechen ein. Des weiteren wurden starker Fingertremor, zunehmende Ungeschicklichkeit der Hände insbesondere beim Ankleiden und schließlich Kontinenzstörungen beobachtet. Als arbeitsunfähig wurde er eine Woche nach dem Auftreten der Gangstörung von seinem Dienstgeber entlassen.

Am 14. Juli morgens trat ein großer epileptischer Anfall auf. Bei der unmittelbar darauf erfolgten Aufnahme in eine interne Abteilung war der Patient nicht ansprechbar, zeigte aber außer lebhaften Sehnenreflexen und einer starken motorischen Unruhe keinen auffälligen neurologischen Befund. Am selben Tag kam es noch zu 3 weiteren Grand mal-Anfällen. Antiepileptische Therapie wurde eingeleitet und der Patient am 16. Juli in marantischem Zustand an die psychiatrische Klinik transferiert. Er blieb weiterhin bewußtlos und zeigte eine motorische Unruhe mit unkoordinierten Bewegungen der Extremitäten sowie vereinzelten Wälzattacken. Neurologisch fand sich außer seitengleich gesteigerten Sehnenreflexen eine Erweiterung der rechten Pupille mit fehlender Lichtreaktion

und eine Abschwächung der Lichtreaktion der linken Pupille. Im Augenhintergrund waren die Papillen beiderseits blaß; Stauungszeichen fehlten. Der lumbale Liquor war o. B., die Wa.R. in Blut und Liquor negativ. Der Patient starb am 20. Juli 1953, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.

Aus der Familienanamnese ist kein Anhaltspunkt für eine italienische Abstammung noch für eine erbliche Belastung zu entnehmen.

Klinische Epikrise. In Übereinstimmung mit dem klinischen Bild der Erkrankung, wie es sich in den Schilderungen der Literatur darstellt, handelt es sich auch bei unserem Marchiafava-Fall um schweren chronischen Alkoholismus mit erheblicher Inanition. Wieder findet sich ein protrahiertes Verlauf mit schubartigen Verschlechterungen. Weder die jeweils auftretenden Einzelsymptome noch das Gesamtbild weisen Merkmale auf, die der Erkrankung ein einigermaßen typisches klinisches Gepräge verleihen könnten. Die prodromalen Charakterveränderungen und psychischen Störungen lassen sich in keiner Weise von der alkoholischen Demenz abgrenzen. In mehr fortgeschrittenen Fällen der Marchiafava-schen Krankheit entwickelt sich das Bild einer Pseudoparalysis alcoholica; wenn man nur die simultane klinische Symptomatik zur Beurteilung hat, wird die Differentialdiagnose gegenüber einer progressiven Paralyse, einer arteriosklerotischen, senilen oder präsenilen Demenz zu stellen sein. Eine häufige Fehldiagnose ist die des Stirnhirntumors, die in einigen Fällen sogar zu chirurgischen Eingriffen Anlaß gab. Die Erkennung des Zustandsbildes als Form des chronischen Alkoholismus wird im allgemeinen aber keine Schwierigkeiten bereiten; die Abgrenzung eines Marchiafava-schen Typs scheint allerdings klinisch nicht möglich zu sein, zumal die neurologischen Befunde über die Lokalisation der Läsionen keinen Aufschluß geben. Das liegt in der Eigenart der Physiologie des Balkens begründet. Nach den gründlichen Untersuchungen von AKELAITIS und Mitarbeitern dürfen von circumscripten Balkenherden keine klinischen Ausfallserscheinungen erwartet werden. Das gleiche gilt offenbar auch für die isolierten Läsionen der vorderen Commissur. Die eventuell vorhandenen Herde im Hemisphärenmark verschonen immer die Corona radiata und die subcorticalen U-Fasern, außerdem können sie ihrer Histomorphologie nach keinen totalen Funktionsausfall bewerkstelligen und bleiben aus diesen Gründen klinisch stumm. Wir können soweit gehen und behaupten, daß das Krankheitsbild beim Marchiafava-Syndrom mit Sicherheit *nicht* durch die *lokalen* anatomischen Läsionen bedingt ist. Die pupillomotorische Störung im Rahmen einer Alkoholamblyopie beinhaltet keinen Hinweis auf das Vorliegen des Marchiafava-Syndroms. Für die Möglichkeit einer Diagnose der Krankheit intra vitam scheint einzig und allein der in einer großen Zahl von Fällen beobachtete Verlauf zu sprechen: nach einem Prodromalstadium etappenweise Verschlechterung mit zunehmender Inanition, dann aber — meist im Anschluß an einen

Grand mal-Anfall — rapider körperlicher Verfall mit schwerer Bewußtseinsstörung bis zum Koma, Exitus. Diese Verlaufsform und insbesondere der Krankheitsausgang unterscheidet sich unserer Erfahrung nach deutlich von der Art, nach der die chronischen Alkoholiker in der Regel zu Tode kommen, auch wenn — wie bei Delirium tremens — epileptische Anfälle auftreten: nämlich durch interkurrente Erkrankungen. Allerdings sind auch Fälle von Marchiafava'scher Krankheit beschrieben (sog. chronische Form), die ohne stürmische Erscheinungen interkurrent starben. Jedenfalls halten wir mit ORLANDO die Möglichkeit, daß eine alkoholische Pseudoparalyse mit dem Marchiafava-Syndrom vergesellschaftet vorliegt, bei dem geschilderten Verlauf am ehesten für gegeben.

Befundbericht. Die am Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Wien vorgenommene *Sektion* der hochgradig kachektischen Leiche ergab an erwähnenswerten Befunden eine subakute verruköse Endokarditis der Semilunarklappen und eine allgemeine Herzdilatation.

Bei der äußeren Betrachtung des *Gehirns*¹ war außer einer diffusen meningealen Fibrose keine Auffälligkeit feststellbar. Die großen Arterien ließen keine krankhaften Wandveränderungen erkennen. An Frontalschnitten durch das unfixierte Gehirn fand sich die auf ein Ödem hinweisende Marmorierung der Stammganglien und eine Trübung der Marklager bei Erhaltung der normalen Färbung des subcorticalen Streifens. Der Balken erschien in seiner ganzen Ausdehnung zwischen der intakten ventralen und dorsalen Faserschicht aufgelockert und graurötlich verfärbt. Die Veränderung war symmetrisch mit Einschluß des medianen Gebietes angeordnet; der stärkste Grad der Veränderung mit feinporiger Erweichung war im spleniumnahen Balkenteil vorhanden, während im rostralen Abschnitt makroskopisch nur das Ödem erkennbar war. Daneben fanden sich im Centrum semiovale symmetrisch angeordnet zwei scharf umschriebene Herde, die am Frontalschnitt annähernd rund, gelatinös, grau durchscheinend und weich erschienen; sie erstreckten sich röhrenförmig vom centroparietalen ins occipitale Mark. Die übrigen Teile des Gehirns ließen keine Veränderungen erkennen.

Histologisch sieht man in den Markscheiden-Übersichtspräparaten in Höhe des vorderen Linsenkerndrittels eine starke Aufhellung des gesamten Balkens mit relativer Erhaltung der Randzonenanfärbung. Median liegt näher dem dorsalen Balkenrand ein kleiner länglicher (1×4 mm), ungleichmäßig begrenzter Herd mit stärkerem Markverlust. In der vorderen Commissur besteht zwischen der gut erhaltenen dorsalen und ventralen Markrandschicht eine Zone mit deutlicher Entmarkung. Ferner finden sich geringere diffuse Marklichtungen besonders im Mark des Gyrus cinguli beider Seiten sowie in den temporalen Marklagern. Schließlich zeigt sich im Chiasma opticum beiderseits ein dorsolateral gelegenes Areal stark entmarkt, das dem Verlauf des maculo-papillären Bündels entspricht (Abb. 1).

Im mittleren Balkenabschnitt nimmt die Ausdehnung der Entmarkungsherdbildung nach beiden Seiten zu. Man findet näher dem dorsalen Rand eine 4 mm breite mediane markarme Zone, die sich nach lateral zu verschmälert und im seitlichen Balkenbereich symmetrisch wieder verstärkt. Die diffuse Lichtung des zentralen Balkenmarks erstreckt sich wieder bis an die Einstrahlungszone oder selbst in das Centrum semiovale hinein. Auch die Fornixbündel erscheinen im Querschnitt leicht geschädigt (Abb. 2).

¹ Für die Überlassung des Gehirns zur Untersuchung im Neurologischen Institut möchten wir Herrn Prof. CHIARI an dieser Stelle gebührend danken.

Im hintersten Balkenabschnitt besteht gleichfalls eine diffuse Aufhellung. In der Fortsetzung der eben geschilderten Entmarkung liegt ein großer medianer Herd. Daneben finden sich im Spleniumbereich 2 dorsolaterale grau erscheinende Herde, die zum Unterschied von den vorigen durch einen schmalen hellen Hof

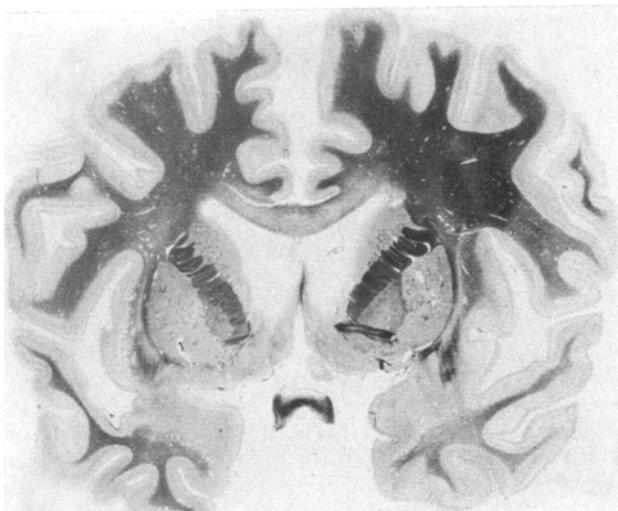


Abb. 1. Großhirn. Frontalschnitt in Höhe der Linsenkernmitte. Starke ödembedingte Aufhellung des Balkens; kleine mediane Herdbildung; Entmarkung des Mittelblattes der vorderen Commissur; umschriebene symmetrische Lichtung im dorsalen Teil des Chiasma opticum; diffuse Aufhellung der temporalen und frontalen Marklager. HEIDENHAIN; Übersicht.



Abb. 2. Frontalschnitt in Höhe des N. ant. thalami. Symmetrische Herdbildung im Balken mit Betonung des medianen und lateralen Bereichs; kleiner Herd im Mark des G. cinguli der rechten Abbildungsseite; Ödem im Balken und im Centrum ovale. HEIDENHAIN; Übersicht.

scharf begrenzt werden. In den zentralen Hemisphärenmarklagern sieht man eine deutliche Aufhellung und je einen scharf demarkierten, im Markscheidenbild grau, d. h. nicht völlig marklos erscheinenden Herd in symmetrischer Lage (Abb. 3). Die intracerebralen Gefäßräume sind in dieser Schnittebene zu beträchtlichen Lücken erweitert.

Unter dem *Mikroskop* erweist sich die Herdbildung im vorderen Balkenabschnitt als unvollständige Nekrose im Stadium des Abbaus. Die Markscheiden sind in Zerfall begriffen; außer fettbeladenen Gitterzellen sind Marktrümmer, Sudanschwarz-B-positive Myelinballen, deformierte und abgeblätterte Faserreste vorhanden. In der Herdperipherie treten allmählich besser erhaltene Markscheiden auf. Nicht selten sieht man bandförmig gequollene, homogen blaugraue Fasern. In der unmittelbaren Herdumgebung findet man schließlich kleinere perivasculäre Nekrosen; benachbart liegen sie oft zu unregelmäßigen Herdchen zusammen (Abb. 4). Die Achsenzylinder sind im Herdgebiet größtenteils unversehrt erhalten; nur wenige weisen granuläre oder spindelige Verdeckungen auf.

Das Zellbild läßt in der Übersicht zunächst die kernreichere Randzone und die Gefäßarchitektur infolge des Zellreichtums der Wände deutlich hervortreten. Im Herdgebiet und in der Umgebung sind die Capillaren und kleinen Venen durchwegs erweitert und von Erythrocyten oder Blutflüssigkeit erfüllt. Die Endothelschicht ist in den Venolen ganz oder teilweise von der Media abgehoben, stellenweise sind die Endothelkerne stark geblättert und gegen das Lumen gestellt. Die Media ist verquollen, die Adventitia wabig aufgelockert und durch die interstitielle Aufnahme eiweißhaltiger Flüssigkeit mächtig verbreitert. Die Wand der kleineren Gefäße erscheint durch diese Veränderungen in ein dreischichtiges Rohr aufgelöst (Abb. 5). Die Periadventitia ist häufig durchbrochen, so daß auch im Parenchym große seröse Seen auftreten, an deren Rand sich Mikrogliazellen und gemästete Astrocyten ansiedeln. In den Adventitialräumen sind nur vereinzelte Lymphocyten und wenige Fettkörnchenzellen vorhanden. In der Zone der frischen perivasculären Nekrosen kommen kleine capillare Erythrocytendapedesen vor. Die Zellen der Periadventitia zeigen eine starke Hyperplasie und Proliferations-tendenz mit Mitosen: als große spindelförmige Elemente mit langgestreckten, gut färbbaren Plasmaleibern wuchern sie ins Parenchym ein (Abb. 6). Manchmal treten neben den chromatinreichen ovalen Kernen kleine polare Vacuolen auf; eine Umwandlung zu Fettkörnchenzellen ist an einzelnen Stellen zu erkennen. Auch ohne Zusammenhang mit der Gefäßwand sind diese Elemente von den zarten und blassen mikroglia- und Stäbchenzellen zu unterscheiden, die im Herdkreis leicht vermehrt auftreten. Innerhalb der Herde selbst findet man außer massenhaften Fettkörnchenzellen spärlich geblätterte Oligodendrogliazellen. Die Kollagenfärbung bringt um die Gefäße ein ausgebreitetes zartes Fasernetz zur Darstellung, das sich ohne scharfe Grenze ins Parenchym verliert, aber ohne Zusammenhang mit der Spindelzellwucherung ist. Auch die argyrophilen Fasern sind perivasculär

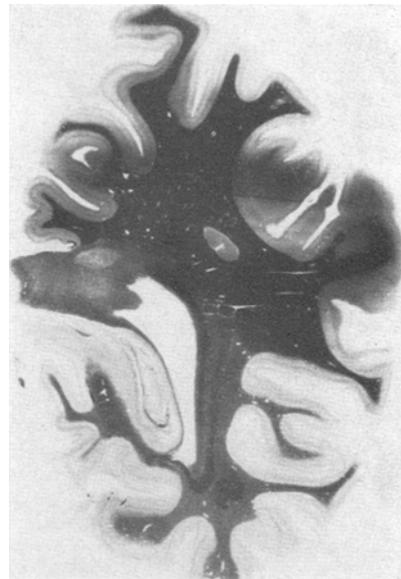


Abb. 3. Frontalschnitt durch eine Hemisphäre in Höhe des Balkensplenums. Partielle Entmarkungsherde im dorsolateralen Splenium sowie im Marklager; schmale helle Demarkationszone; Balkenödem.
HEIDENHAIN; Übersicht.

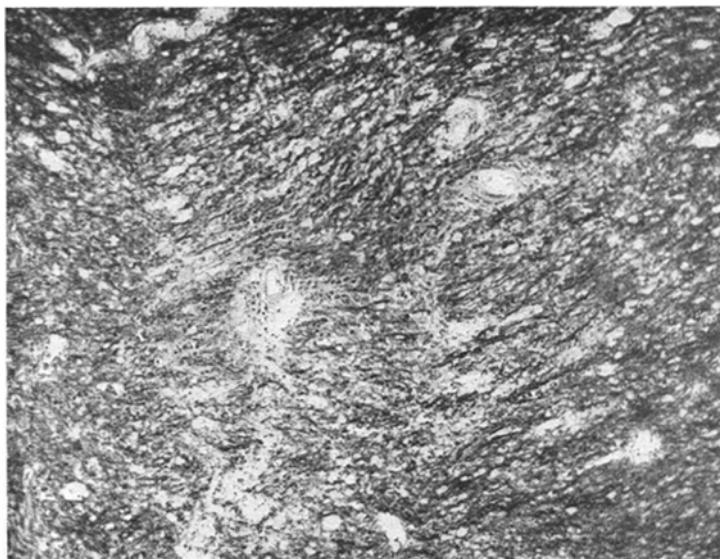


Abb. 4. Konfluierende perivasculäre Nekrosen im Ödembereich des Balkenknees.
HEIDENHAIN; 85mal.

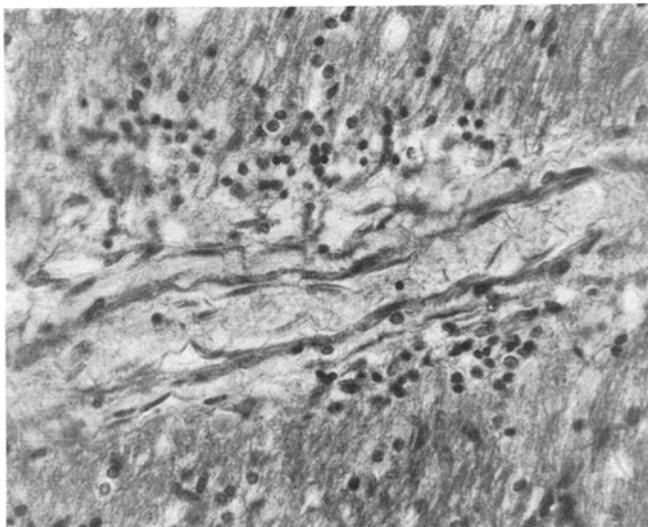


Abb. 5. Balkenvenole. Dilatation; Abhebung der Intima; Auflockerung der Media; seröser Erguß im Adventitialraum und in den Gliakammern.
Hämatoxylin-Eosin; 300mal.

vermehrt und formieren generell einen doppelschichtigen Mantel. Fasergliaproliferation besteht im Herdbereich nicht. Die Fettfärbung zeigt außer in den freien Körnchenzellen Neutralfettdepots in adventitiellen Gitterzellen und mitunter auch in Capillarwandelementen.

Im hintersten Balkenabschnitt zeigt der entsprechende mediane Herd ein älteres Stadium derselben Veränderungen. Das Herdzentrum ist stark, aber nicht völlig entmarkt; man sieht nur wenige blasse Markscheidenkonturen sowie Marktrümmer.

Andere Verhältnisse bieten die symmetrischen Herde im Splenium. Sie erscheinen auf den Paraffinschnitten durch eine schmale helle Zone dicht liegender Lücken glatt und scharf begrenzt. Im Markscheidenbild sieht man in dem lockeren Maschenwerk dieser Zone degenerierende Fasermäntel und zahlreiche Myelinkugeln. Das Herdinnere weist nur einen geringen gleichmäßigen Markverlust auf, der sich in seiner Intensität von den diffusen ödembedingten Lichtungen nicht

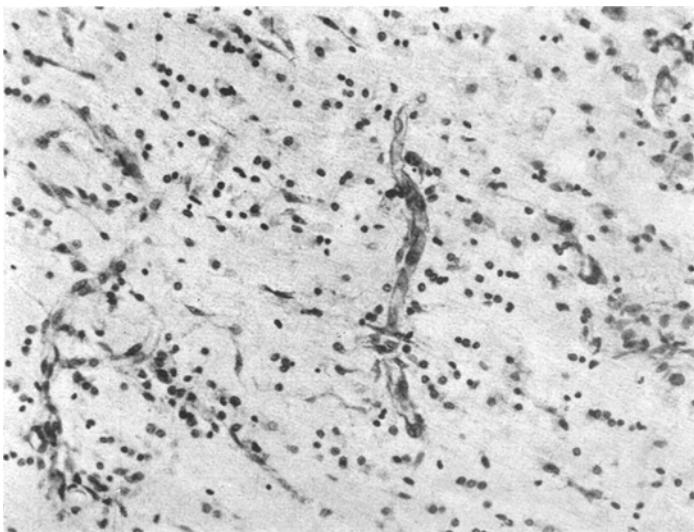


Abb. 6. Umgebung einer Nekrose im Abbaustadium (rechts oben im Bild). „Spindelzellen“ in Zusammenhang mit den Gefäßwänden und frei im Gewebe. Kresylviolett; 200mal.

unterscheidet. Die Achsencylinder sind in der Randzone aufgelockert, sonst aber intakt (Abb. 7). Im Zellbild sieht man am Rande noch lebhaften mobilen Abbau mit den oben beschriebenen spindeligen progressiven mesenchymalen Elementen, regressiv veränderte „amöboide“ Gliazellen sowie einzelne Lympho- und Leukocyten. Das Herdzentrum ist zellarm: wenige blasse Oligodendrogliakerne und degenerierende Phagocyten sind vorhanden. Hier zeigen die Gefäßwände keine Aktivität mehr, eine Gefäßvermehrung ist nicht erkennbar. In den Adventitiazellen und Capillarpericyten kann man hämatogenes Pigment antreffen.

Die Hemisphärenmarkherde bieten den gleichen Läsionstyp in einem fortgeschritteneren Stadium: der Abbau ist auch in der Randzone, die als distinkter heller Hof in allen Präparaten hervortritt, abgeschlossen. Die Gefäßreaktion ist bis auf eine Intimahyperplasie abgeklungen. Die Entmarkung entspricht einer generellen Markscheidenläsion mit partiellem Myelinverlust und starker Reduktion der Oligodendrocyten. Die Persistenz einer geringen Bemarkung erklärt die praktische Erhaltung der Achsencylinderstrukturen. Innerhalb der Herde fehlt jede Fasergliareaktion; einzelne Pseudokalkkonkremente sind vorhanden. Außerhalb des Lückenhofes kann ein zarter Fasergliasaum auftreten, der von faserbildenden plasmareichen Astrocyten gebildet wird.

In der vorderen Commissur besteht in der mittleren Faserschicht eine beträchtliche Entmarkung, die in ihrem Bau den laminären Balkenherden entspricht und — nach dem Fehlen von Abbaureaktionen zu schließen — älteren Datums ist. Ebenso

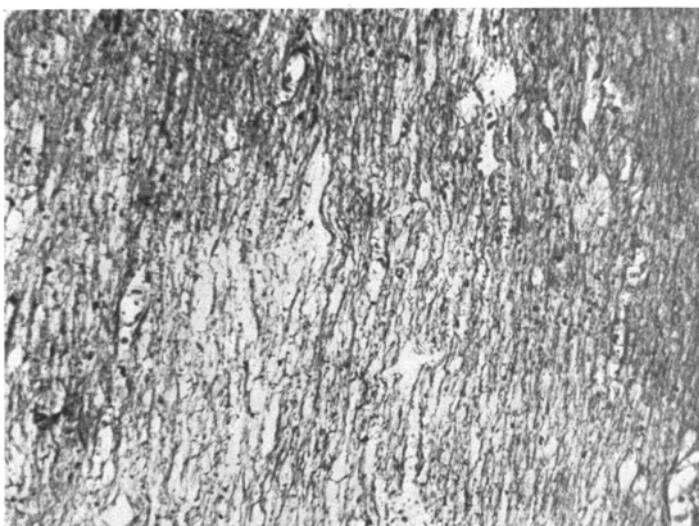


Abb. 7 a u. b. Herd im Balkensplenum nach beendetem Abbau (s. Abb. 3). Identische Stellen des Herdrandes.
 a Markscheidenbild. Partieller Myelinverlust, spongiöse Auflockerungsstellen. HEIDENHAIN; 150mal.
 b Neurofibrillenbild. Achsenzylinder auseinandergedrängt, aber unversehrt. BODIAN; 150mal.

besteht in der hinteren Commissur ein deutlicher Markdefekt. Die Achsenzylinder sind auch in diesen Formationen praktisch unversehrt.

Im Chiasma opticum bzw. im dorsalen Anteil der Tractus optici besteht im Gegensatz zu den geschilderten Läsionen die Entmarkung eines umschriebenen

randständigen Querschnittsfeldes mit Achsenzyllerausfall und starker reparatorischer Fasergliose. Das betroffene Areal entspricht den maculo-papillären Bündeln der Sehbahn (Abb. 8).

Außer diesen *lokalen* Veränderungen sind in der weißen Substanz des gesamten Gehirns auch *diffuse* Schäden nachweisbar: die Marklichtung, die — wie erwähnt — besonders stark den ganzen Balken und gewisse Teile der Großhirnmarklager betrifft, zeigt folgende histologische Merkmale: die Markscheiden sind durch zahlreiche Lücken auseinandergedrängt und weisen diskontinuierliche Schädigungen wie Auftreibung, Abblässung, homogene Verquellung und manchmal Zerfall auf. Die Oligodendroglia ist vielfach gebläht, unter den vermehrten Astrocyten sind etliche „Gemästete“. Das ganze Hemisphärenmark weist eine leichte diffuse anisomorphe Fasergliose auf. Die kleinen Markgefäße lassen Erweiterung, Intimahyperplasie und Plasmadiamondese erkennen. — Die größeren Arterien und Venen zeigen oft hochgradige Fibrohyalinose; in ihren erweiterten perivasculären Räumen finden sich blutpigmenthaltige Phagocyten.

In den grauen Formationen des Großhirns, insbesondere in der Hirnrinde, findet man eine Erweiterung der Gefäßräume und der pericellulären Spalträume sowie eine mäßige diffuse Makrogliavermehrung. Zahlreiche fleckförmige Aufhellungen der Grundsubstanz sind zu sehen; in diesen Bereichen sind die Ganglienzellen bläb mit hellen Kernen und Plasmavakuolen. Etliche als Schattenzellen anzusprechende Exemplare sind vorhanden. Die Lipofuscindepots sind in den großen Zellen der Rinde und insbesondere der Stammganglikerne stark vermehrt. Die Fettfärbung bringt eine beträchtliche diffuse Verfettung zur Ansicht. Unter den großen Pyramidenzellen, z. B. in der vorderen Zentralwindung, findet man auch geschrumpfte Elemente mit homogenem dunklen Plasma und exzentrischen dichten Kernen. Stellenweise kommt eine mäßige Mikrogliareaktion mit Stäbchenzellproliferation zur Ansicht.

Im Bereich des Ammonshorns findet sich eine starke Inkrustation des Capillarnetzes mit zahllosen kleinsten Kalkkörnchen, die in der Wand, an der gliovasculären Grenzschicht und zu kleinen Konkrementen verbacken zum Teil auch im Gewebe selbst gelegen sind.

Im Kleinhirn besteht ein diffuses Marködem. In der Rinde ist die Purkinjezellschicht stellenweise von der Körnerschicht abgehoben; die Purkinjezellen selbst zeigen Kernwandhyperchromatose und zentrale Chromatolyse, manchmal

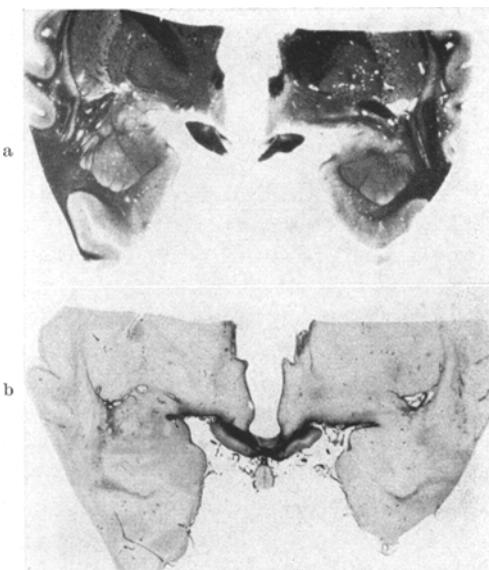


Abb. 8 a u. b. Frontalschnitte in Höhe des Chiasma opticum. a Entmarkung der maculo-papillären Bündel. HEIDENHAIN; Übersicht. b Starke reparatorische Fasergliose im Areal der maculo-papillären Bündel. HOLZER; Übersicht.

Kernblähung und vacuoläre Zellauflösung. Die Zellen des Nucleus dentatus enthalten große Lipofuscineinlagerungen.

Im Hirnstamm sind die genannten Allgemeinveränderungen vorhanden. Die Zellen der Brückengerüste bieten das Bild der akuten Zellerkrankung. In der untersten Oblongata sind die Hinterstrangfaserareale diffus gelichtet. Das Rückenmark konnte nicht untersucht werden.

Die Meningen zeigen durchwegs eine beträchtliche Verdickung, die durch ein zellarmes, relativ derbes Bindegewebe hervorgerufen ist. Die kleineren pialen Gefäße, Arterien und Venen, sind stark wandverdickt, die Media ist gequollen, homogen, blaß färbar und kernarm, die Adventitia oft mächtig durch kollagenes Material verdickt. In den größeren Arterien sind selten umschriebene Subintimalpolster zu sehen. Die Plexusgefäße zeigen durchwegs eine starke Fibrohyalinose, zum Teil ist ihr Lumen von lockerem Bindegewebe erfüllt oder verkalkt.

Zusammenfassung der histologischen Hirnbefunde.

Im ganzen Gehirn finden sich Zeichen einer chronischen Permeabilitätsstörung der Gefäß-Gehirnschranke: Intimaproliferation, subintimales Ödem, Mediaverquellung, intra- und extraadventitiale seröse Exsudation. Am stärksten betroffen sind gewisse Gebiete der Marklager und der Balken, wo eine starke diffuse Marklichtung vorliegt. Die Markscheiden sind durch das interstitielle Ödem auseinander gedrängt und zeigen sekundäre Quellung mit Farbverlust als Schädigungen im Sinne der Ödemnekrose. Eine diffuse reparatorische Fasergliose deutet darauf hin, daß die Läsionen älteren Datums sind. Daneben liegen aber herdförmige Marknekrosen verschiedener Form und verschiedenen Alters vor. Die Herdbildungen im Balken und in der vorderen Commissur sind unscharf begrenzt und stark, aber nicht total demyelinisiert. Die frischesten Veränderungen mit lebhaftem gemischten Abbau und eigenartiger Proliferation spindelförmiger Adventitiaelemente sind im oralen Balkenabschnitt gelegen. Hier ist auch Herdbildung durch Konfluieren kleiner perivaskulärer Nekrosen zu beobachten, in deren Bereich frische Erythrocytenexsudate vorkommen. Ein älteres Stadium ist im hinteren Balkenabschnitt vorhanden. Die Achsenzylinder bleiben durchwegs gut erhalten. Herde, die durch einen schmalen Lückensaum scharf demarkiert sind, liegen symmetrisch im Splenium und im Centrum semiovale. In diesen Herden haben die Nervenfasern partielle Myelindefekte und intakte Achsenzylinder. Die Abbauvorgänge in den jüngeren Herden dieser Art beschränken sich auf das Randgebiet. Eine Gliasklerose der Herde ist nirgends vorhanden. Die Entmarkung der maculo-papillären Bündel dagegen entspricht dem Typ einer systematischen Degeneration. In den grauen Formationen bestehen neben fleckförmigen Ödemschädigungen diffuse Zelläsionen und lipochrome Verfettung. Die Gefäße der Meningen, die größeren intracerebralen Gefäßzweige sowie die Plexusgefäße weisen eine starke Fibrohyalinose auf. Die Ammonshorncapillaren sind kalkig inkrustiert.

Besprechung der Befunde.

Der Hirnbefund unserer Beobachtung entspricht weitgehend dem Typ der Marchiafava'schen Krankheit (M. Kh.), in der Art und Anordnung der Markläsionen besteht volle Übereinstimmung mit dem bisher bekannten Bild. Wir wollen daher nur auf wenige Punkte hinweisen, in denen signifikante Abweichungen oder wesentlich scheinende Befunde vorliegen. Zumeist werden die ältesten Herdveränderungen im vorderen Balkenabschnitt gefunden, die frischesten im Spleniumbereich. Bei unserem Fall sind als die ältesten Veränderungen die Herde in den Hemisphärenmarklagern und in der vorderen Commissur anzusprechen, während die spätesten Läsionen im Balkenknie bestehen. Dort ist auch der wichtige Befund einer Konfluenz kleiner perivasculärer Nekrosen zu größeren Herden zu erheben, den schon KING und MEEHAN in ihrer Arbeit festgehalten haben. Die symmetrischen Herde in den Hemisphären und im Splenium zeigen eine charakteristische glatte Ausstanzung durch einen Lückensaum und unterscheiden sich dadurch und durch den geringeren Grad der Entmarkung von den laminären Commissuren läsionen. Eine vollständige Entmarkung in den Commissurenherden, wie sie z. B. KING und MEEHAN hervorheben, besteht aber bei unserer Beobachtung nicht. In der extracommissuralen Herdgruppe der M. Kh. vom morphologischen Typ scharfbegrenzter Markschattenherde dürfte der mit einer Demyelinisation einhergehende Schädigungsprozeß im ganzen Herdbereich akut einsetzen, der Abbau aber zögernd und mit geringer Intensität ablaufen; sonstige Unterschiede zwischen den Herden in den Commissuren und in den Hemisphären sind nicht evident. Bei beiden Formen ist speziell der makroglöse Zellapparat in seinen Funktionen so stark betroffen, daß es zu keiner reparatorischen Gliose kommen kann. In dieser Wirkung der herdbildenden Noxe kommt eine selektive Vulnerabilität der Gewebelemente zum Vorschein.

Die Chiasmaläsionen unseres Falles unterscheiden sich von diesen eigenartigen Veränderungen grundlegend: bei ihnen handelt es sich um die Degeneration eines bestimmten Faserzuges, nämlich des maculopapillären Bündels. Diese systematische Läsion ist das anatomische Substrat der bei chronischem Alkoholismus relativ häufigen Amblyopien und pupillomotorischen Störungen; sie stellt daher einen selbständigen Befund dar. Ob er als primäre toxische Systemschädigung oder eher als sekundäre Degeneration abhängig von Neuronenzerstörungen in der Retina aufzufassen ist, steht zunächst nicht zur Diskussion. Wichtig erscheint uns — entgegen der Meinung der früheren Untersucher — die Feststellung, daß die Chiasmaläsion keineswegs den für die M. Kh. eigentümlichen Veränderungen der Commissuren gleichzusetzen ist und als Komplikation des Krankheitsbildes durch eine formal verschiedene Alkoholschädigung angesprochen werden muß. Das Studium der

Originalbeschreibungen und Abbildungen der fraglichen Arbeiten bestätigt unsere Auffassung.

Neben diesen Herdläsionen erscheint als wichtigster Befund das allgemeine Ödem mit seinen Begleiterscheinungen. In der Verteilung weicht es vom gewöhnlichen vasodynamischen Hirnödem insoferne ab, als die tiefen Hemisphärenanteile wenig und der sonst ödemresistente Balken stark betroffen sind. Die diffusen Parenchymläsionen in Weiß und Grau besitzen die histologischen Merkmale der Ödembedingtheit: interstitielle Auflockerung durch Flüssigkeitsansammlung und sekundäre Verquellung bzw. Nekrose durch intracelluläres Ödem. Die leichte diffuse Gliose des Markes läßt auf eine chronische Veränderung schließen.

Als pathogenetische Grundlage des Hirnödems ist die zu fordernde diffuse Permeabilitätsstörung der Gefäß-Gehirnschranke eindeutig an den morphologischen Veränderungen des Schrankenbereiches nachzuweisen. Eine Besonderheit, auf die auch KING und MEEHAN hingewiesen haben, liegt in einer Auflösung der äußeren Gefäßgrenzschicht, die es der zarten adventitiellen Kollagenfaserproliferation ermöglicht, sich ganz ungehindert und regellos im Parenchym auszubreiten. Eine weitere Eigenart ist die Mobilisation der großen „Spindelzellen“, die gleichfalls lebhaft in die Umgebung hinauswachsen, ohne sich an den Organisationsvorgängen nachweisbar zu beteiligen; sie fügen sich den gegebenen Strukturen an und erscheinen in Richtung des Markfaserverlaufes angeordnet, ein Verhalten, das von den Meisten als Hinweis auf ihre Abkunft aus der ortsständigen Glia gedeutet wurde. Aus unseren Präparaten entnehmen wir, daß es sich um eine progressive Transformation der periadventitiellen (mesenchymalen) Hüllzellen offenbar unter der Wirkung eines „gezielten“ Proliferationsreizes handelt. GREENFIELD und KING beschrieben das Vorkommen von Spindelzellen gleicher Form und ähnlichen Verhaltens in den Herden einiger multiple Sklerosefälle; eine Umwandlung zu Gitterzellen, wie wir sie gelegentlich sahen, konnten sie allerdings nicht beobachten. Man muß diese Elemente als eine unspezifische Reaktionsform des Hirngefäßmesenchyms ansehen. Die erwähnten formalen Eigenheiten dürften durch eine besondere Zusammensetzung der Exsudatflüssigkeit bestimmt sein. Diese ist mit den gewöhnlichen Färbemethoden nicht darstellbar. Wahrscheinlich handelt es sich um ein eiweißarmes Exsudat; dafür spricht auch die im ganzen geringe Proliferationstendenz des Gefäßwandmesenchyms. — Im Ammonshorn liegt ebenfalls eine Schrankenstörung vor, bei der es aber zu einer Ausfällung von Kalksalzen in eiweißreichem Milieu gekommen ist. Die Lokalisation dieser der „intracerebralen Gefäßverkalkung“ entsprechenden Veränderungen ist erklärlich durch die Anfälligkeit des betroffenen Gefäßgebietes in Zusammenhang mit cerebralen Krampfgeschehnissen, wie sie im vorliegenden Fall stattgehabt haben.

Das pathogenetische Problem der M. Kh. liegt aber nicht in der Deutung der diffusen, sondern der lokalen Veränderungen, d. h. der partiellen Marknekrosen, die zwar in dem Milieu der Permeabilitätsstörung auftreten, durch diese direkt aber nicht hervorgerufen sein können. Vielmehr handelt es sich nach den histopathologischen Merkmalen um Herdbildungen infolge von akuten Kreislaufstörungen: in bestimmten symmetrischen Markbezirken kommt es zu schweren Regulationsstörungen der Blutzirkulation, insbesondere in den Capillaren und Venolen, was zum Zusammenbruch der Gewebsernährung führt; der Befund von venöser Stase und des Konfluerens kleiner perivaskulärer Herde zu ausgebreiteten Nekrosezonen im Bereich der frischen Balkenläsionen unterstreicht diese formalgenetische Vorstellung. Auch BOHROD erwähnt in seinem Fall kleine perivaskuläre Nekrosen und Erythrocytenexsudate, wie sie sich bei uns vorfinden. Für die Herde in den Hemisphären ist ein simultanes Entstehen in einem kontinuierlichen Störungsfeld anzunehmen.

Wie erwähnt liegt eine Besonderheit in dem nicht-sklerotischen Bau der resultierenden Läsionen, unter denen besonders die Markschatten-Stanzenherde auffällig sind. Bemerkenswert ist ferner die Anordnung und Lokalisation der Herde. Eine symmetrische Herdverteilung ist von den Hypoxämieschäden des Gehirns her geläufig; solche liegen nach dem Fehlen entsprechender Parenchymveränderungen bei der M. Kh aber offenkundig nicht vor. Die Lokalisation im Balken ist ungewöhnlich; es gibt nur wenige Krankheitsbilder, die wir zum Vergleich heranziehen können: manche Fälle von perivenöser Encephalitis zeigen die Hauptveränderungen um die Balkenvenolen (z. B. eine eigene Beobachtung von Masernencephalitis); HÖPKER erwähnt besonders schwere Veränderungen der Oligodendroglia des Balkens bei experimentellem Glucosemangel, was nach seiner Meinung „vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß diese Gebiete noch mehr als die Rinde, die das Blut „aus erster Hand“ bekommt, dem Glucosemangel ausgesetzt sind“. Schließlich findet sich bei der Arsen- bzw. Salvarsan-Encephalopathie periventriculär, im Balken und in symmetrischen Bezirken des Hemisphärenmarks die Hauptmasse der diapedetischen Erythrome, die hier durch eine perakute Schädigung der Blut-Gehirnschranke hervorgerufen sind (COURVILLE und MARSH, PETERS). Es gibt also Krankheitsbilder, in denen sich das tiefe Gefäßgebiet des Balkens als besonders anfällig erweist. Das bezieht sich selbstverständlich nicht auf die arteriellen Versorgungsgebiete: die Balkenherde der M. Kh. erstrecken sich im Gebiet aller drei großen Hirnarterien.

Die starke Fibrohyalinose der intracerebralen Gefäßzweige hat für die Genese der vorhandenen Markläsionen keine unmittelbare Bedeutung; Veränderungen gleicher Art und Stärke findet man sonst in vollkommen unversehrten Gehirnen von Menschen derselben Altersstufe.

Nach dem Gesagten kommen wir zu der Meinung, daß bei der M. Kh. eine diffuse chronische Störung der Gefäß-Gehirnschranke im Bereich der Markcapillaren und Venolen vorliegt, die sich vorwiegend an der glio-vasculären Grenzzone manifestiert. In ihrem Verlauf kommt es zu akuten lokalen Zirkulationsstörungen in bestimmten symmetrischen tiefen Markabschnitten. Beide Störungsarten erscheinen als Folgen einer die Gefäßwände treffenden Noxe. So können wir aus unseren Befunden ausschließlich auf Schädigungen schließen, die über Reaktionen der Hirngefäße Parenchymveränderungen hervorrufen. Nichts weist auf eine unmittelbare nozifere Wirkung auf das Gehirn hin. Von vornherein ist das Vorliegen einer — toxisch bedingten — primären Systemdegeneration nach der Meinung der italienischen Autoren auszuschließen: es handelt sich eindeutig nicht um die Degeneration von Fasersystemen des Balkens (der vorderen Commissur usw.), sondern um Herdbildungen im Balkenbereich auf vasozirkulatorischer Grundlage. Ebenso sind Vergleiche mit den Entmarkungskrankheiten im engeren Sinn, insbesondere mit der multiplen Sklerose auf Grund der histologischen Befunde nicht gerechtfertigt. Die Einreihung der M. Kh. unter die demyelinisierenden Krankheiten beruht auf irrgen pathogenetischen Vorstellungen und ist deshalb abzulehnen.

Von diesen Feststellungen her gewinnen wir auch einen Ausblick auf das klinische Krankheitsbild: die Herdentstehung erfolgt akut in den Kollapszuständen, durch die der Beginn der einzelnen Etappen im diskontinuierlichen Erkrankungsbild abzeichnet wird. Mitunter erfolgt der Tod schon nach der ersten Herdbildung; das zeigt der Fall von NIELSEN und COURVILLE, bei dem nur eine ausgedehnte, gut demarkierte Balkenläsion im Abbaustadium vorlag.

Ehe wir auf die weitere Frage nach dem Zustandekommen der in Rede stehenden Gefäßstörungen eingehen, müssen einige experimentelle Untersuchungen erwähnt werden.

GARBINI sowie TESTA erzeugten durch chronische Alkoholvergiftung beim Hund Läsionen, die sich nach ihren Angaben nicht von denen der M. Kh. unterscheiden. Soweit man Ergebnisse des Tierexperimentes für die Deutung der Verhältnisse beim Menschen heranziehen darf, erscheint damit die alkoholische Ätiologie der Krankheit bestätigt. Bedeutungsvoller sind die Arbeiten von JERVIS sowie von LUMSDEN, die im Experiment subletale Dosen von Kaliumcyanid durch lange Zeit hindurch anwandten. JERVIS erzielte damit bei Katzen Markläsionen im Balken und im Kleinhirn mit Oligodendrogliaiproliferation; als markschädigende Noxe vermutet er ein giftiges Eiweißstoffwechselprodukt. Die Arbeit war uns leider nicht im Original zugänglich. LUMSDEN verwendete im chronischen Cyanvergiftungsversuch Ratten und konnte konstante symmetrische Läsionen in den Commissuren erzielen, die in ihrem Bau und in histologischen Einzelheiten auffallende Übereinstimmung mit den Marchiafava-Läsionen, wie wir sie oben beschrieben, aufwiesen; selbst die Spindelzellproliferation war festzustellen. Unter dem Eindruck dieser Ähnlichkeit und der übernommenen Auffassung der M. Kh. als Entmarkungskrankheit neigt LUMSDEN dazu, die Veränderungen als ferment-

bedingt zu deuten; trotzdem legt er die Argumente zugunsten der funktionell-vasculären Herdentstehung dar. Unter Berufung auf die Untersuchungen von BROMAN führt er aus, daß unter verschiedenen toxischen und asphyktischen Bedingungen durch zeitweilige Unterbrechung der Blutströmung eine Capillarwand-schädigung und damit eine Permeabilitätsstörung auftreten kann; durch das resultierende Ödem könne eine selektive Parenchymläsion zustande kommen. Nach unserer Meinung kann dieser Mechanismus zwar die diffusen Markschäden erklären; die herdförmigen Nekrosen sind dagegen nicht als Ödemfolgen sondern als ischämische Gewebsschädigungen infolge funktioneller Kreislaufstörungen im Sinne der Stase zu verstehen.

Die unterschwellige Cyanvergiftung bewirkt demnach nicht eine generelle Blockierung der cellulären Atmungsfermente sondern eine auf die celluläre Gefäßgrenzschicht zu beziehende Störung der Blut-Gehirn-schrankenfunktion und vasomotorische Dysregulation.

Der Vergleich der M. Kh. mit den experimentellen Cyanvergiftungen erschien uns deshalb wichtig, weil hier eine ganz ähnliche, pathogenetisch gleichartige Hirnveränderung aus durchaus verschiedenen ätiologischen Bedingungen resultiert. Es besteht natürlich kein Grund zur Annahme, daß das Marchiafava-Syndrom durch exogene Cyanide hervorgerufen wird bzw. daß durch die alkoholische Stoffwechselstörung endogen entstehende Cyankörper dafür verantwortlich zu machen wären.

Eine auffällige Entsprechung finden unsere Befunde auch in der menschlichen Pathologie, nämlich in den Hirnveränderungen, die ORTHNER bei der Methylalkoholvergiftung eines 53jährigen Mannes mit ungewöhnlich langer Überlebenszeit (16½ Tage) beschrieb (1953). Es fanden sich „symmetrische, in den Zentren der Markgebiete des Groß- und Kleinhirns gelegene, scharf begrenzte, in heftiger mesenchymaler Organisation begriffene Erweichungsherde, die von verschieden breiten ödemgeschädigten Bezirken umgeben sind“. Die paarigen Großhirnherde sind meist sehr ausgedehnte, von Blutungen durchsetzte Colliquationsnekrosen, die an Markläsionen bei WILSONScher Krankheit erinnern (BIELSCHOWSKY und HALLERVORDEN). Eine geringere Intensität des Prozesses tritt in den Putamen- und Kleinhirnherden hervor, die in ihrem Bau mit den Hemisphärenherden unserer Beobachtung eine frappante Ähnlichkeit aufweisen. Leider wird über das Verhalten der Achsenzylinder in den Herden nichts mitgeteilt. Die Commissuren sind unversehrt. ORTHNER stellt die toxisch-bedingte Permeabilitätsstörung („passives Hirnödem“) in den Mittelpunkt der formalgenetischen Erörterung und meint, daß die Herde im Kreislaufkollaps am Höhepunkt der Giftwirkung entstanden sind. Die Befunde dieser subakuten Methylalkoholvergiftung und unseres Falles stimmen in qualitativer Hinsicht voll überein; Unterschiede bestehen nur in der Ausbreitung und Intensität der Läsionen: die lokalisorischen Differenzen fallen für die pathogenetischen Erwägungen nicht ins Gewicht. In der

Ausdehnung der Markläsionen kommt der Fall 2 von MERRIT und WEISMAN (M. Kh.) der ORTHNERSchen Beobachtung am nächsten.

Ätiologisch ist für das Marchiafava-Syndrom zweifellos der chronische Alkoholismus bestimmend. Die Art der Stoffwechselstörung aber, die nach unserer Darlegung über eine primäre Gefäßschädigung zu den besprochenen Hirnveränderungen führt, ist unbekannt. Bekannt ist, daß auch den anderen cerebralen Alkoholschäden Schrankenstörungen zugrundeliegen: das pathologisch-anatomische Substrat der Pachymeningitis haemorrhagica interna und der sog. Polioencephalitis haemorrhagica WERNICKE muß in diesem Sinn gedeutet werden. So macht SCHOLZ bei der WERNICKESchen Encephalopathie die auf bestimmte graue Kerngebiete beschränkte Wirkung eines sehr eiweißreichen Exsudates plausibel. Noch immer sind bei diesen häufigeren cerebralen Alkoholschäden die Entstehungsbedingungen nicht vollständig geklärt; das gemeinsame klinische Merkmal ist ein schwerer Inanitionszustand. Ob aber das durch die einseitige Mangelernährung und die Resorptionsstörung des chronischen Alkoholikers bedingte Vitamin B¹-Defizit (mit Störung im Kohlenhydratstoffwechsel) allein verantwortlich gemacht werden kann, erscheint fraglich; jedoch schreibt L. ALEXANDER die Gefäßschäden selbst dem Ausfall einer „antiangionekrotischen“ Thiaminwirkung zu. Auch die Hypothese von PENTSCHEW, wonach die Läsionen der WERNICKESchen Krankheit durch den Wegfall eines hepatogenen *und* eines gastroenterogenen (unter B¹-Wirkung gebildeten) für die Gewebsatmung notwendigen Wirkstoffes bedingt sind, entbehrt noch der endgültigen Beweise. Die pathogenen Zwischenglieder, die zum Marchiafava-Syndrom führen, sind aber sehr wahrscheinlich verschieden von denen der anderen alkoholischen Schrankenstörungen. Dafür spricht, daß ein Zusammentreffen der M. Kh. mit den erwähnten Krankheiten nur ausnahmsweise vorkommt. Die Auffassung der K. Kh. als besondere Lokalisation der WERNICKESchen Krankheit, die durch eine verschiedene Intensität und Akuität der Mangelernährung zustande komme, ist nicht begründet und bleibt die ursächliche Erklärung der tiefgehenden formalen Unterschiede schuldig. Die Meinung von ORLANDO, der in der M. Kh. das cerebrale Analogon zur Polyneuritis alcoholica erblickt, bringt keine klärenden Tatsachen bei, da die Genese der „degenerativen“ Veränderungen der peripheren Nerven beim Alkoholismus ebenfalls noch nicht genügend bekannt ist. Überdies zählen Neuritiden sowie Leberstörungen nicht zu den Begleiterscheinungen der M. Kh.

In Anbetracht des erwähnten ORTHNERSchen Falles erhebt sich die Frage, ob hier mehr als eine bloß formale Ähnlichkeit vorliegt und ob eine ätiologische Beziehung zwischen Methylalkoholvergiftung und M. Kh.

angenommen werden darf. Es ist wahrscheinlich kein Zufall, daß als einzige nervöse Läsion in mehreren Fällen von M. Kh., so auch bei unserer Beobachtung, gleichzeitig Sehnervenveränderungen vorhanden sind. Eine Reihe von Autoren hält die Amblyopie der Trinker (Degeneration der maculopapillären Bündel) für die Folge einer chronischen Vergiftung mit dem in alkoholischen Getränken enthaltenen Methylalkohol, dessen Anteil in manchen Branntweinen 2% übersteigt. Experimentell gelingt es nicht, mit Äthylalkohol Sehnervendegeneration hervorzurufen. Bezuglich der Einzelheiten verweisen wir auf die Monographie von ORTHNER (1950). Neuere Befunde von GESERICK sowie von WAGNER bringen Klarheit über die Entstehungsbedingungen dieser Läsion: infolge einer Permeabilitätsstörung der Netzhautgefäße gehen Neurone der Retina zugrunde, was die sekundäre Degeneration von Sehnervenfasern zur Folge hat. Auf Grund der angeführten Tatsachen stellen wir mit allem Vorbehalt die hypothetische Annahme zur Diskussion, daß für die M. Kh. der chronische Genuß unterschiedlicher Methylalkoholmengen im Rahmen des Mißbrauchs alkoholischer Getränke maßgebend sein könnte. Wie bei der akuten und subakuten Methylalkoholvergiftung handelt es sich im Wesen um eine toxische Schädigung der Blut-Gehirnschranke mit vasomotorischen Störungen; die symmetrische Herdbildung in den Commissuren erschien — analog den erwähnten experimentellen Cyanvergiftungen — der chronisch-protrahierten Darreichung minimaler Giftdosen zugeordnet; der in letzter Linie als Schrankengift wirkende Faktor ist noch unbekannt. Ungeachtet dieser Möglichkeit steht die Bedeutung der vom chronischen Äthylalkoholmißbrauch abhängigen Stoffwechselstörung (Resorptionsstörung, Inanition) für die Manifestation des M. Kh.-Bildes selbstverständlich außer Zweifel. Die Aufklärung der ätiologischen und pathogenen Faktorenkonstellation der in Rede stehenden Alkoholschädigung des Gehirns wird letztlich der Biochemie und Experimentalpathologie anheimfallen. Uns war es in dieser Untersuchung vor allem darum zu tun, eine tragbare formalgenetische Deutung des Marchiafava-Syndroms zu liefern, eines Krankheitsbildes, das vermutlich auch in unseren Landen nicht so selten vorkommt, wie man nach dem bisherigen Fehlen von Beschreibungen vermuten möchte.

Zusammenfassung.

Es wird die erste mitteleuropäische Beobachtung von Marchiafava'scher Krankheit bei einem 49jährigen Trinker heimischer Spirituosen mitgeteilt und der anatomisch-histologische Hirnbefund eingehend geschildert. In der mittleren Faserschicht des Balkens und der vorderen Commissur sowie in den Hemisphärenmarklagern finden sich symmetrische Herdbildungen. Histologisch handelt es sich um partielle Mark-

nekrosen verschiedener Formen und Altersstadien, in denen die Achsen-cylinder durchwegs erhalten sind. In weiten Markbereichen bestehen ödembedingte Schädigungen. Im ganzen Gehirn, besonders aber im Balken findet man an den kleinen Gefäßzweigen Veränderungen im Sinne einer Permeabilitätsstörung. Bemerkenswert ist die Auflösung der gliovaskulären Grenzmembran und die spindelzellige Proliferation der Periadventitia. In pathogenetischer Hinsicht wird auf das Bestehen der chronischen Läsion im Bereich der Blut-Gehirnschranke besonderer Wert gelegt; für die Entstehung der herdförmigen Läsionen kommen akute funktionelle Gefäßstörungen als Mitursache in Betracht; sie treten in Kollapszuständen auf und bezeichnen die schubartigen Verschlechterungen im Krankheitsverlauf. Bei der M. Kh. handelt es sich nicht um eine systematische Neuronendegeneration. Ähnlichkeiten mit dem elek-tiven Entmarkungsgeschehen der multiplen Sklerose bestehen nicht. Die Läsion der maculo-papillären Bündel der Sehnerven entspricht einer ab-steigenden Degeneration der durch einen Permeabilitätsschaden zer-störten Retinaneurone. In der Herdverteilung und den histologischen Details bestehen Ähnlichkeiten mit den Arsen-Encephalopathien, mehr noch mit experimentell erzeugten chronischen Cyanschäden des Gehirns, sowie mit der subakuten Methylalkoholvergiftung. Als Krankheits-ursache steht der chronische Alkoholismus fest, die pathogenen Faktoren im Stoffwechsel, die den Gefäßstörungen zugrunde liegen, sind noch unbekannt. Argumente zugunsten der Annahme, daß die M.Kh. unter der Mitwirkung einer chronisch-protrahierten unterschwelligen Methyl-alkoholvergiftung zustande komme, werden kritisch dargelegt.

Literatur.

AKELAITIS, A., W. RISTEEN, R. HERREN and W. VAN WAGENEN: Arch. of Neur. **47**, 971 (1942). — ALBERTIS, D. DE: Riv. ital. Neurop. Psich. **13**, 69 (1922). — ALEXANDER, L.: Amer. J. Path. **16**, 61 (1940). — BIELSCHOWSKY, M., u. J. HALLER-VORDEN: J. Psychol. u. Neur. **42**, 177 (1931). — BOHROD, M. G.: Arch. of Neur. **47**, 465 (1942). — BROMAN, T.: Acta path. scand. (København.) Suppl. **42** (1940). — CAMARGO BARROS, J. DE: Tese inaugural. Trab. Depart. Anat. Path. Fac. Med. S. Paulo **6/7** (1931/32). — CARDUCCI, A.: Riv. Psicol. Psich. **1898**. — COURVILLE, C. B., and C. MARSH: Arch. of Dermat. **46**, 512 (1942). — GARBINI, G.: Ann. Manic. Prov. Perugia **5**, 23 (1915). — GARDE, A., P. GIRAUD et A. PALASSE: Rev. Lyon. méd. **1**, 99 (1952). — GESERICK, H.: Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, 502 (1949). — GIRARD, P. F., A. GARDE et M. DEVIC: Revue neur. **88**, 236—248 (1953). — GREENFIELD, J. G., and L. S. KING: Brain **59**, 445 (1936). — HÖPKER, W.: Die Wirkung des Glucosemangels auf das Gehirn. Leipzig: Georg Thieme 1954. — JERVIS, G.: Riv. Pat. nerv. **50**, 410 (1937). — KING, L. S., and M. C. MEEHAN: Arch. of Neur. **36**, 547 (1936). — LAIGNEL-LAVASTINE, P. M.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44**, 1492 (1920). — LUMSDEN, C. E.: J. of Neur., N. S. **13**, 1 (1950). — MARCHIAFAVA, E., e A. BIGNAMI: Riv. Pat. nerv. **8**, 544 (1903). — MARCHIAFAVA, E., A. BIGNAMI, u. A. NAZARI: Mschr. Psychiatr. **29**, 181, 315 (1911). — McLARDY, T.: Proc. Roy.

Soc. Med. **44**, 465 (1951). — MERREIT, H. H., and A. D. WEISMAN: J. of Neuropath. **4**, 153 (1945). — MINGAZZINI, G.: Der Balken. Berlin: Springer 1922. — NIELSEN, J. M., and C. B. COURVILLE: Bull. Los Angeles Neur. Soc. **8**, 81 (1943). — ORLANDO, J. C.: Enfermedad de Marchiafava-Bignami. Buenos Aires 1953. — ORTHNER, H.: Die Methylalkoholvergiftung. Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer 1950. — Virchows Arch. **323**, 442 (1953). — PENTSCHEW, A.: Arch f. Psychiatr. u. Z. Neur. **185**, 345 (1950). — PETERS, G.: Beitr. path. Anat. **110**, 371 (1949). — RIESE, W., G. L. JONES, E. BEAME-MAXWELL and H. E. DAVIS: J. of Neuropath. **13**, 501 (1954). — SCHOLZ, W.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **181**, 621 (1949). — SCHWOB, R.-A., J. GRUNER, E. FOUCQUIER, J.-M. HARL, J. FRANCON et J. GUERRE: Revue neur. **88**, 174 (1953). — SEITELBERGER, F.: Wien. Z. Nervenheilk. **9**, 61 (1954). — TESTA, V.: Riv. sper. Freniatr. **52**, 559 (1929). — WAGNER, F.: Klin. Mbl. Augenheilk. **112**, 167 (1947).

Doz. Dr. FRANZ SEITELBERGER, Wien IX., Schwarzspanierstraße 17,
Neurologisches Institut der Universität Wien.