

Zur Lokalisation der Wernicke-Encephalopathie im Kindes- und Erwachsenenalter*

FILIPPO GULLOTTA

Institut für Neuropathologie der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. G. KERSTING)

Eingegangen am 24. Januar 1968

Topography of Wernicke's Encephalopathy in Children and Adults

Summary. In Wernicke-Encephalopathy of children (LEIGH's infantile necrotic familiar encephalomyopathy) the most severe parenchymal lesions are constantly localised in proximity of districts where a blood-brain barrier physiologically does not exist: the area praetectalis and the tegmentum of midbrain (epiphysis, organon subcommissuralis), the medulla (area postrema, taeniae rhombencephali) and the chiasma (crista supraoptica).

Such a localisation allows to assume that the edema responsible for the histological alterations spreads into the nervous tissue mainly from these "permeable" districts. Its further spreading is obviously conditioned by local structures. Fibrosis and sprouting of capillaries as well as gliosis in and around the organon subfornicalis (tuberculum intercolumnaris Putnam's) point to a high transudation also in this district.

This hypothesis is also applied to the Wernicke-Encephalopathy of adults. The numerous lesions of this tissue syndrome and their apparently irregular topography in hypothalamus, mamillary bodies, thalamus, mesencephalon, medulla, cerebellum and chiasma would be thereby adequately explained.

Key-Words: Wernicke's Encephalopathy of Children — Wernicke's Encephalopathy of Adults — Blood-Brain-Barrier — Circumventricular structures.

Zusammenfassung. Es wird darauf hingewiesen, daß die schwersten Gewebsveränderungen bei der Wernicke-Encephalopathie des Kindesalters in unmittelbarer Nähe von Gebieten liegen, wo die Bluthirnschranke physiologischerweise nicht existiert: Area praetectalis und Mittelhirnhaube (Epiphyse, Subcommissural-organ), Medulla (Area postrema, Taeniae rhombencephali) und Chiasma (Crista supraoptica).

Ausgehend von der dyshorischen Genese des Wernickeschen Gewebssyndroms (SCHOLZ) wird die Vermutung geäußert, daß an diesen durchlässigen Stellen eine „Transsudation“ in das Gewebe stattfindet. Die durch örtliche Gewebsverhältnisse beeinflußte Ausbreitung der Flüssigkeit würde die Beteiligung weiterer, den durchlässigen Stellen nicht mehr unmittelbar benachbarten Arealen (Colliculi caudales, Substantia nigra) verständlich machen. Gewebsveränderungen im und am Rande des Subfornicalorgans sprechen für eine Schrankenstörung auch an dieser Stelle.

Dieser „hydrodynamische Pathomechanismus“ wird auf die Wernicke-Encephalopathie des Erwachsenen übertragen und erörtert. Dadurch würden sich die zahlreichen diesem Syndrom zugehörigen und verschiedenen lokalisierten Gewebs-

* Herrn Prof. Dr. W. SCHOLZ in Verehrung gewidmet.

veränderungen in Hypothalamus, Mittel- und Rautenhirn, Thalamus, Kleinhirn-oberwurm und Chiasma ebenfalls erklären lassen.

Schlüsselwörter: Wernicke-Encephalopathie des Kindesalters — Wernicke-Encephalopathie des Erwachsenen — Bluthirnschranke — Circumventriculäre Organe.

Bei der Bearbeitung eines Falles von Wernickescher Encephalopathie des Kindesalters (GELLISSEN u. GULLOTTA) war aufgefallen, daß die schwersten Gewebsveränderungen, die Wernickeschen und die Entmarkungsherde, in unmittelbarer Nähe von Epiphyse, Area postrema und Crista supraoptica lagen. Dieser Befund hat uns veranlaßt, weitere solcher Fälle hinsichtlich der Lokalisation der Gewebsveränderungen zu überprüfen und die gewonnenen Ergebnisse mit den Befunden der Wernickeschen Encephalopathie der Erwachsenen lokalisatorisch und formalgenetisch zu vergleichen.

I.

Material und Methoden

Außer der schon zusammen mit GELLISSEN mitgeteilten Beobachtung (1. Fall) standen uns 3 Fälle aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie (München) zur Verfügung¹. Zwei von ihnen sind bereits Gegenstand früherer Publikationen ge-

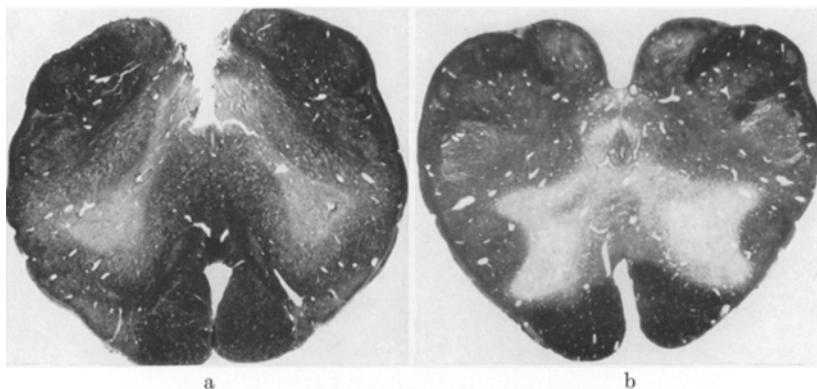


Abb. 1 a und b. Schmetterlingsartige Entmarkung mit Wernickeschem Gewebs-syndrom in der Medulla mit Zentrum in den Vagus- und Hypoglossuskerngebieten bzw. der Area postrema. a 1. Fall; b 2. Fall. Markscheidenfärbung nach SPIEL-MEYER, 4:1

wesen (TUTHILL, 1960; TUTHILL u. HENN, 1964), eine ausführliche Mitteilung über den 3. Fall ist an anderer Stelle vorgesehen.

Formolfixiertes Material. Celloidin-, Paraffin-, Paraplast-, Gelatine- und Gefrierr-schnitte. Färbungen nach NISSL, VAN GIESON, HEIDENHAIN-WOELCKE, KLÜVER-

¹ Herrn Prof. Dr. G. PETERS, Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie (München) sei auch an dieser Stelle für die Überlassung der drei Fälle herzlich gedankt.

BARRERA, SPIELMEYER und mit Hämatoxylin-Eosin; Fettdarstellung mit Sudanrot resp. Sudanschwarz. Imprägnationen nach PERDRAU, GOMORI, WILDER, HOLZER, KANZLER, BODIAN und HIRANO-ZIMMERMANN.

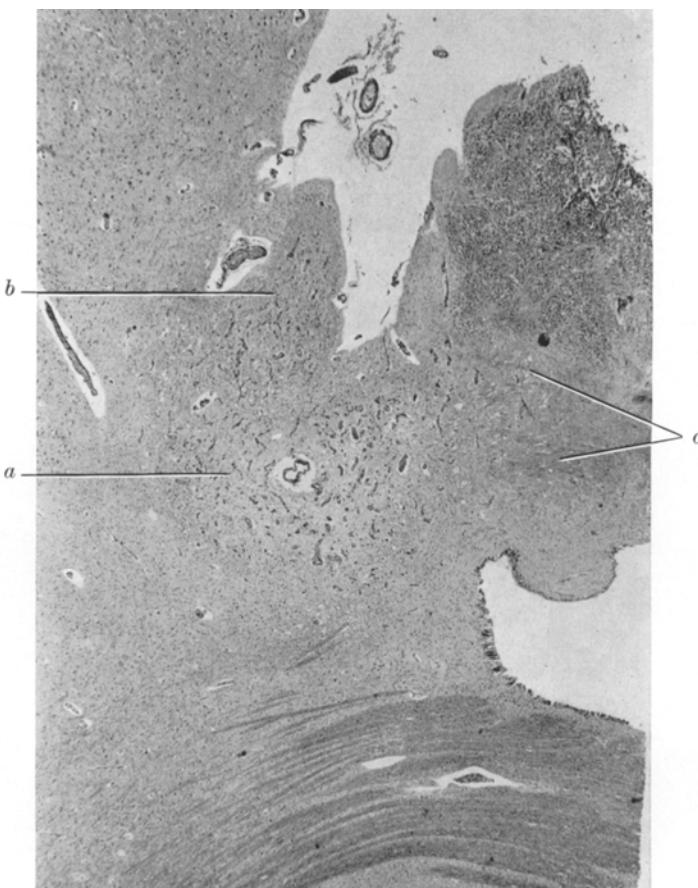


Abb. 2. 1. Fall. Wernickesches Gewebssyndrom in der Area praetectalis (a) und — weniger ausgeprägt — im Ganglion habenulae (b). Auflockerung im epiphysären Abschnitt der Commissura habenularum (c). Paraffin, van Gieson, 6:1

1. Fall. R. B., 11 Monate altes Mädchen, 5 Monate Krankheitsdauer (SN 157/66, Inst. f. Neuropath. Bonn). *Histologisch:* Zeichen einer diffusen Schrankenstörung im gesamten ZNS mit leichter Wucherung der Astroglia, periadventitieller Gefäßfibrose, unregelmäßig verteilten kleinen Arealen spongiöser Gewebsauflockerung. Wernickesche Herde symmetrisch in der Medulla (N. vestibularis medialis und inferior, dorsaler Vaguskern, N. ambiguus, Hypoglossuskern, N. reticularis lateralis — Abb. 1a), in der Area praetectalis (basale Teile des G. habenulae — Abb. 2) und im Mittelhirn (Substantia nigra, Corpus luysii). Schwere Fasergliose

periaquäduktal, in beiden Tractus optici, an den basalen Grenzflächen von Putamen und Pallidum, oberhalb des Caudatumkörpers, auf der ventrikulären Balkenfläche, um den III. Ventrikel herum, im Septum pellucidum (besonders oro-basal), im temporalen Marklager, an der Grenze zwischen G. habenulae und Pulvinar, in den Commissurae habenularum und posterior. Leichte Gliose um und in beiden Colliculi caudales; mittelgradig in den Nigra-Arealen und an der Grenze zum Brückenfuß. Ependymabhebung unterhalb der Crista supraoptica bis zum Chiasma

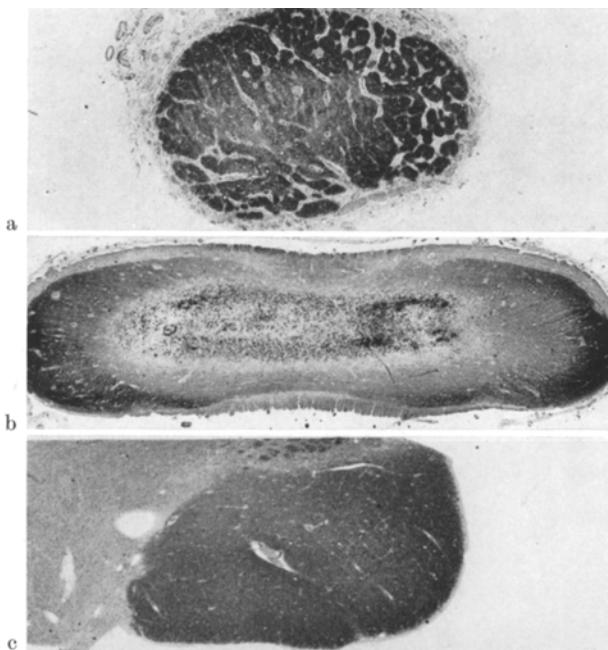


Abb.3a—c. 2. Fall. Selektive Entmarkung des Chiasma mit sudanophilen Fettabbauprodukten (b). Zentrale Abblässung des N. opticus (a). Tractus opticus intakt (c). Gelatine- resp. Gefrierschnitte, Sudanrot, 6:1

reichend. Entmarkung des Chiasma. Einzelne hypertrophische Astrocyten in den Corpora mamillaria. Leichte fibrotische Verdickung der weichen Hämpe und des Stromas der Plexus chorioidei.

2. Fall. M. R., 15 Monate alter Junge, 8. Monate Krankheitsdauer (SN 11/65, Max-Planck-Institut München). *Histologisch*: Außer den Zeichen einer diffusen Schrankenstörung wie im 1. Fall, findet man die Wernickeschen Herde symmetrisch in beiden Putamina (und zwar nur in ihren basalen Abschnitten — Abb. 5), im Corpus luisii, im Oculomotoriuskerngebiet, in der Area praetectalis (basale Teile des G. habenulae), in beiden Colliculi caudales (Abb. 5), in der Substantia nigra, im N. vestibularis inferior und — weniger ausgeprägt — im N. medialis, in den centrolateralen Anteilen der unteren Medulla, mit Beteiligung des Lemniscus lateralis (Abb. 1 b). Umschriebene Entmarkung im Chiasma bei leichter zentraler Aufhellung beider Fasciculi optici und intakten Tractus optici (Abb. 3). Ependymabhebung in der

Lamina terminalis, unterhalb der Crista supraoptica, bis zum Chiasma reichend (Abb. 4). Capillarfibrose im Subfornicalorgan (Abb. 7) mit massiver Fasergliose an seiner Grenzfläche zum Septum pellucidum (Abb. 6 b), sowie in diesen und in beiden Taeniae fornicis. Fragliche Auflockerung des Fornix descendens ohne Entmarkung und in den Corpora mamillaria. Leichte Gewebsspongiosierung im Dach des Aquäduktes. Im Kleinhirn umschriebene Purkinjezellausfälle mit Gliastrauchwerkbildung.

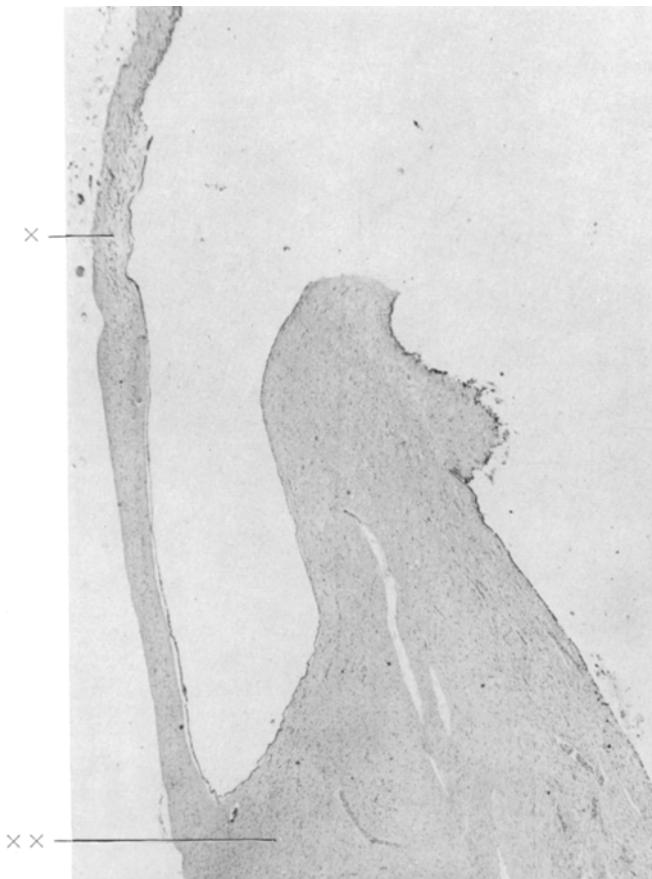


Abb. 4. 2. Fall. Sagittalschnitt durch die Lamina terminalis. Deutliche Abhebung des Ependyms zwischen der spongiös aufgelockerten Crista supraoptica (×) und dem Chiasma (××). Paraffin, van Gieson, 10:1

3. Fall. F. K., 11 jähr. Junge, 7 Monate Krankheitsdauer. (SN 100/60, Max-Planck-Institut München — siehe auch TUTHILL u. HENN, 1964). *Histologisch:* Wernicke'sches Gewebssyndrom in der Umgebung des III. Ventrikels, des Aquäduktes, in der Area praetectalis und am Boden des IV. Ventrikels. Auf einem

Schmitt in Höhe der Commissura habenularum erkennt man in dieser eine deutliche Gewebsspongiose, besonders ausgeprägt in ihren proximalen (epiphysären) und distalen (habenulären) Anteilen. Ähnliches ist in der Commissura posterior zu sehen, deren centrobasale und laterale Anteile spongios aufgelockert sind. Das Dach des Aquäduktes ist ebenfalls spongios aufgelockert, das Ependym wölbt sich in das Aquäduktlumen hinein (Abb. 6a). Die Wernickeschen Herde befinden sich lateral vom Aquädukt und in der Area praetectalis, sie gehen in die aufgelockerten proximalen Anteile der Commissurae habenularum und posterior über. Auf einem Schnitt in Höhe der Colliculi rostrales liegt das Wernickesche Gewebssyndrom ringförmig um den Aquädukt herum mit zwei nach lateral sich erstreckenden Streifen,

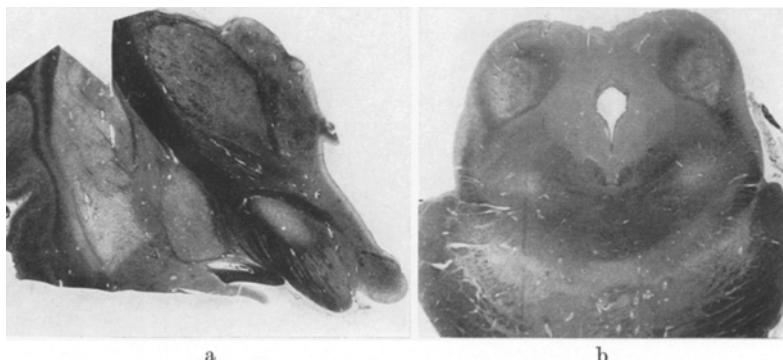


Abb. 5a und b. 2. Fall. Wernickesches Gewebssyndrom in Corpus luisii, basalem Putamenanteil (a) und Colliculi caudales (b). Cellloidin, van Gieson, a 1:1, b 2:1

in denen die Intensität der Gewebsveränderungen nach außen allmählich abnimmt. In Höhe der Brücke sind hingegen die Wernickeschen Herde nur laterobasal vom Aquädukt lokalisiert. Im Dach desselben ist nur eine leichte Gewebsspongiose mit Ependymauflockerung bzw. -ausfall und leichter Wucherung kleiner Astrocyten zu sehen. Der prämamilläre Fornix erscheint bei der Markscheidenfärbung deutlich aufgehellt, die Corpora mammillaria sind intakt. In der Medulla liegt eine ausgeprägte Fasergliose vor, besonders stark centrolateral, in beiden Olivenarealen sowie um den Zentralkanal herum.

4. Fall. J. M., 7 Monate alter Junge, einige Wochen Krankheitsdauer (SN 110/56, Max-Planck-Institut München — siehe auch TUTHILL, 1960). *Histologisch:* Symmetrisches Wernickesches Gewebssyndrom im subependymalen Griseum, in der Area praetectalis (G. habenulae), N. rubres, Substantia nigra, Corpora quadrigemina, Aquäduktdach, N. olivaris superior, N. praepositus hypoglossi, N. tractus solitarius, N. dorsalis vagi, N. vestibularis medialis. Subependymäre Spongiose im Dach des Aquäduktes, besonders deutlich an den lateralen Ecken, mit starker Wucherung kleiner Astrocyten, Auflockerung und Entmarkung des prämamillären Fornix, blasse Anfärbung der Markscheiden beider Fasciculi optici. Zeichen einer allgemeinen Schrankenstörung im gesamten Großhirn, mit leichter diffuser Glia-wucherung, betont an allen Grenzflächen.

Nur im 3. Fall hat sich eine Ödemflüssigkeit in den Wernickeschen Herden der Area praetectalis färberisch darstellen lassen.

Diskussion

Die formale Genese der Wernickeschen Encephalopathie der Erwachsenen liegt in einer chronischen Störung der Bluthirnschranke (SCHOLZ) im Sinne einer Permeabilitätserhöhung mit Durchtritt in das Gewebe einer in der Regel eiweißarmen „Flüssigkeit“, ein unterschwelliges Ödem. Die morphologische Identität der Wernickeschen Herde im

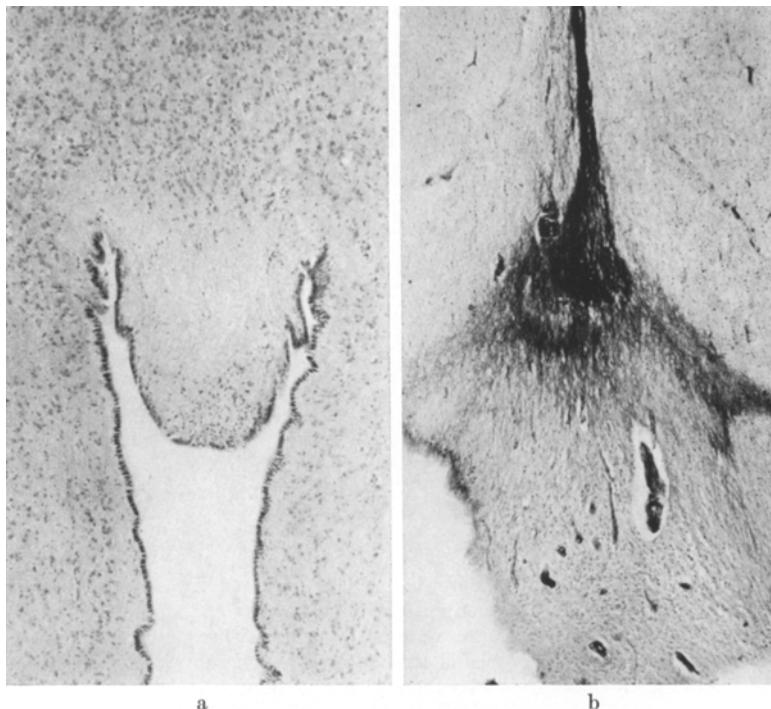


Abb. 6. a 3. Fall. Spongiöse Auflockerung des zentralen Höhlengraus, vornehmlich dorsal mit Vorwölbung in das Lumen des Aquäduktes. Celloidin, Haematoxylin-Eosin, 25:1. b 2. Fall. Starke Fasergliose an der Grenze zwischen Subfornicalorgan (unten) und Septum pellucidum (Mitte) sowie im Septum pellucidum selbst. Celloidin, Kanzler, 16:1

Kindes- und Erwachsenenalter läßt mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen gleichen formalgenetischen Mechanismus schließen. Da beim Kind die Bluthirnschranke durchlässiger ist als beim Erwachsenen, erscheint es verständlich, daß bei Kindern auch diffuse, unter Umständen schwere Zeichen einer allgemeinen Dyshorie im gesamten zentralen und peripheren Nervensystem gefunden werden. Die „eigentümliche“ Lokalisation der Wernickeschen Encephalopathie des Kindesalters findet unseres

Erachtens ihre Erklärung in der genannten formalgenetischen Interpretation von SCHOLZ. Wenn man annimmt, daß bei diesen Fällen eine erhöhte Permeabilität der Bluthirnschranke vorliegt, dann kann man erwarten, daß der Durchtritt der „Flüssigkeit“ in das Gewebe am häufigsten, leichtesten und — was die Intensität angeht — stärksten aus jenen Gebieten stattfindet, in denen physiologischerweise die Bluthirn-

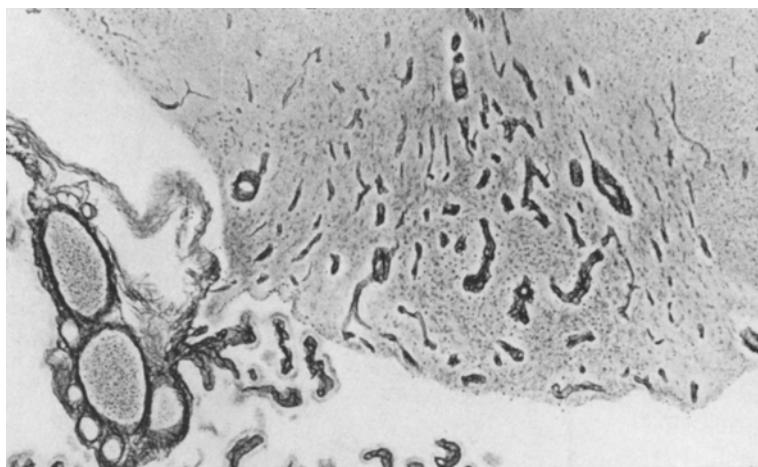


Abb. 7. 2. Fall. Ausgeprägte Capillarsprossung mit Capillarfibrose im Subfornical-organ. Celloidin. Perdrau, 16:1

schranke (im klassischen Sinne: BEHNSEN; SPATZ; WISLOCKI u. LEDUC; DEMPSEY u. WISLOCKI; siehe auch CERVO-NAVARRO) durchlässig ist bzw. nicht existiert: Die „circumventrikulären Organe“ HOFERS, d. h. Epiphyse, Organon subcommissuralis, Area postrema und Crista supra-optica sowie die Plexusansatzstellen (Taeniae). *Die Wernickeschen Herde bzw. die Entmarkungen liegen regelmäßig in unmittelbarer Nähe dieser Strukturen.*

In diesen Fällen sieht es so aus, als ob die aus den vorgenannten Arealen ausströmende „Flüssigkeit“ sich zunächst in ihrer unmittelbaren Nähe ansammeln würde, um dann bei fortlaufender „Transsudation“ auf dem Wege des geringsten Widerstandes entlang präformierter Bahnen und offensichtlich in craniocaudaler Richtung sich langsam auszubreiten, um sich wiederum an den Stellen zu stauen, an denen sie infolge lokaler Strukturunterschiede „aufgefangen“ werden könnte.

Der Aufbau bzw. die Konsistenz der betroffenen Kernareale mag dabei eine entscheidende Rolle spielen. Äußerst eindrucksvoll sind in dieser Hinsicht die Befunde in Höhe der Colliculi caudales (die vom

Lemniscus lateralis umhüllt sind), der Area praetectalis (die in engster Beziehung zur Epiphyse durch die Commissurae habenularum und posterior, sowie mit der Taenia steht), der Vagus- und Vestibulariskerngebiete (in unmittelbarer Nähe der Area postrema und der Telaansatzstelle), der Lamina terminalis bzw. der Crista supraoptica, des Daches des Aquäduktes, der basalen Putamenanteile.

Die selektive Entmarkung des Chiasmas und die Veränderungen in der Medulla sind in der Mehrzahl der Literaturfälle erwähnt. Die Colliculi caudales sind ebenfalls fast regelmäßig betroffen (LEIGH; FEIGIN u. WOLF; RICHTER; TOM u. REWCASTLE; EBELS u. Mitarb.; THIEFFRY u. Mitarb.; NAMIKI; ROBINSON u. Mitarb.; u. a.), die rostrales dagegen nur selten. Die Fasergliose wird hauptsächlich an Grenzflächen beobachtet (sie ist z. B. regelmäßig an der Grenze zwischen Haube und Fuß im Hirnstamm vorhanden).

Zu den „circumventrikulären Organen“ gehört noch das Subfornical-organ (tuberculum intercolumnare Putnams). In einem Fall haben wir eine für das Alter des Kindes ungewöhnlich starke Capillarfibrose (Abb. 7) sowie eine schwere Fasergliose (Abb. 6b) an seinen septalen Grenzflächen und in der Höhe der Taenia fornicis gefunden. Eine Gliose in Fornix und/oder Septum ist auch von anderen Autoren erwähnt (LEIGH; ULE; RICHTER); diese Gebiete scheinen jedoch nicht in allen Fällen untersucht worden zu sein. Die Möglichkeit einer starken „Transsudation“ auch aus den Taeniae sehen wir nicht nur in den Läsionen der Vestibulariskerngebiete, sondern auch in den gelegentlich erwähnten Veränderungen in den *oro-medialen* Thalamusarealen (LEIGH; RICHTER; FEIGIN u. WOLF; GARCIN u. Mitarb.; EBELS u. Mitarb.; LAKKE u. Mitarb.; LEWIS; THIEFFRY u. Mitarb.; TOM u. REWCASTLE), d. h. in den Gebieten, die in unmittelbarer Nähe bzw. direkter Abhängigkeit der Taenia thalami liegen. Die lateralen Thalamuskerne sind stets verschont (siehe auch S. 102).

Die (fakultative) Beteiligung der Stammganglien (insbesondere der Putamina), des Corpus luysi, der Groß- und/oder Kleinhirnrinde ist wahrscheinlich auf der Grundlage konkomitanter hypo- resp. anoxischer Vorgänge zu erklären. Bei diesen Gebieten handelt es sich um der Anoxie gegenüber sehr empfindliche Areale; in einigen Fällen sind hypoxische Gewebsveränderungen ausdrücklich erwähnt (ULE; RICHTER; EBELS u. Mitarb.; REYE; GARCIN u. Mitarb.).

In zwei Literaturfällen (TUTHILL; BARGETON-FARKAS u. Mitarb.) sind Gewebsveränderungen in den Corpora mamillaria beschrieben. Während es sich im Fall von TUTHILL offenbar um eine Verwechslung mit den Habenulae handelt, bestehen die von BARGETON-FARKAS beschriebenen Veränderungen (ihr II. Fall) lediglich in einer leichten Gewebsspongiosis, die aber im gesamten Großhirn vorhanden war. Darüber hinaus wurden in diesem Fall ausgedehnte, offenbar hypoxisch bedingte Gewebsschäden gefunden. Es ist daher fraglich, ob der Fall in die Gruppe der „Wernickeschen Encephalopathie des Kindesalters“

eingeordnet werden kann, möglicherweise handelt es sich (wie übrigens die Verfasser selbst vermuten) um einen Grenzfall. Jedenfalls sind *sichere* Wernickesche Herde in den Corpora mamillaria dieser infantilen Fälle nicht bekannt, ihr Vorkommen würde eine Ausnahme bilden.

Im Fehlen des Wernickeschen Gewebssyndroms in den Corpora mamillaria dieser Kinder sehen wir eine weitere Stütze unserer formal-genetischen Interpretation. Die kleinen Patienten kommen ad exitum infolge der schweren Gewebsschäden in den medullären Kerngebieten, noch bevor die aus dem Subfornicalorgan ausströmende und entlang der Fornixfasern sich ausbreitende Flüssigkeit die Corpora mamillaria erreicht bzw. sich dort lange genug gestaut hat (siehe Abschnitt II).

Schließlich ist noch Folgendes zu bemerken: Die Topik der Gewebsveränderungen dieses Syndroms weist gewisse Ähnlichkeiten mit dem Verteilungsmuster des Kernikterus auf (siehe auch SOGA). Es fehlen lediglich, außer der Hyperbilirubinämie mit entsprechender Gewebsimbibition, die (hypoxisch bedingten) Läsionen in Ammonshorn und Pallidum. Vom rein neuropathologischen Standpunkt könnte man sich deshalb fragen, ob nicht zumindest einige solcher Wernickeschen Fälle des Kindesalters früher durch eine konkomitante, das klinische und histopathologische Bild akut verschlimmernde resp. verwirrende Hyperbilirubinämie unter den Zeichen eines Kernikterus ad exitum gekommen sind. Durch die dank der modernen Schwangerschafts- und Geburtsprophylaxe erreichte Beseitigung der akuten Gefahr der Hyperbilirubinämie (die Anoxie) würde dieses offenbar familiär gebundene und enzymopathisch bedingte Syndrom erst später sein wahres Gesicht zeigen. Unsere Vermutung muß überprüft werden. Es ist jedoch auffallend, daß seit der ersten Beschreibung durch LEIGH (1951) die Zahl solcher „Wernickeschen Encephalopathien des Kindesalters“ stetig zugenommen hat — während Beobachtungen über den Kernikterus eine Seltenheit geworden sind.

II.

Die „ganz merkwürdige gesetzmäßige Ausbreitung“ (SPATZ) der Wernickeschen Encephalopathie des Erwachsenen hat KANT 1932 treffend zusammengefaßt: „Ein weiteres Charakteristikum der örtlichen Verteilung des Prozesses besteht darin, daß im Zwischen-, Mittel- und Rautenhirn die Veränderungen übereinstimmend innerhalb jedes dieser Hirnabschnitte vom oralen zum caudalen Bezirk an Intensität zunehmen.“ Diese Feststellung hat sich bestätigen lassen, sei es an Literaturfällen (PENTSCHEW), sei es am eigenen Material (siehe unten).

Die Vorliebe dieses Gewebssyndroms für bestimmte Gebiete von Zwischen-, Mittel- und Rautenhirn ist noch ungeklärt. Die allgemein geltende Annahme, es seien „vegetative Zentren“ betroffen, ist schwer mit der regelmäßigen Beteiligung der Corpora mamillaria und der

Colliculi caudales zu vereinbaren, da weder die einen noch die anderen dem vegetativen Nervensystem angehören. Daß sehr oft auch hypothalamische Kerngebiete und periaquäduktales Höhlengrau betroffen sind, ändert nichts an dieser Feststellung; fast ebenso häufig findet man Läsionen in Fornix, Kleinhirnoberwurm, sogar im Chiasma. Diese eigentümliche Topik läßt sich weder durch eine Zugehörigkeit dieser verschiedenen Gebiete zu einem bestimmten Funktionssystem, noch durch gemeinsame histochemische Besonderheiten erklären. Es schien deshalb interessant zu überprüfen, ob und inwieweit die für die Lokalisation der Wernickeschen Encephalopathie des Kindesalters postulierte Hypothese auch auf die Wernickesche Encephalopathie der Erwachsenen anwendbar wäre. Dabei ist vorauszusetzen, daß die Bluthirnschranke der Erwachsenen „dichter“ als jene der Kinder bzw. Säuglinge ist. Man könnte sich also gut vorstellen, daß eine chronische Dyshorie beim Erwachsenen besser als beim Kind durch die Astroglia „unter Kontrolle“ gehalten wird — so lange sie in gewissen Grenzen bleibt.

Material

15 Fälle von Wernickescher Encephalopathie (N. F., SN 44/61; F. K., SN 36/63; K. B., SN 78/63; F. P., SN 236/63; O. R., SN 257/63; B. O., SN 25/64; S. H., SN 87/64; M. A., SN 102/65; S. J., SN 103/65; F. G., SN 118/65; W. F., SN 217/65; W. H., SN 95/66; D. P., SN 168/66; S. E., SN 241/66; C. E., SN 321/66) wurden hinsichtlich der *Lokalisation* der Gewebsveränderungen überprüft. Auf eine detaillierte Darstellung einzelner Fälle sei deshalb hier verzichtet. Das bereits vorhandene histologische Material wurde, wo möglich, durch zusätzliche Einbettung und Färbungen ergänzt. Histologische Methoden wie oben (S. 89) angegeben².

Im *Zwischenhirn* lagen die schwersten Veränderungen immer im hinteren Abschnitt und insbesondere in den Corpora mamillaria. Gelegentlich waren sie auch im Bereich hypothalamischer Kerne, der Massa intermedia sowie in unmittelbarer Nähe der Taeniae thalami vorhanden (Abb. 9). In 13 Fällen waren regressive Veränderungen (Nervenzellatrophie, Gliawucherung ohne Faserbildung) einiger thalamischer Kerne feststellbar: Betroffen waren der N. rostralis, der N. medialis und das Pulvinar und zwar vorwiegend in ihren medialen, ventrikelseitigen gerichteten resp. unterhalb der Taeniae liegenden Areale. In 5 Fällen wurden in den Fornices, besonders in ihren absteigenden Abschnitten, frische und alte Blutungen, Gefäß- und Gliaproliferationen gefunden (Abb. 8). In zwei dieser Beobachtungen ließen sich diese Veränderungen bis in die Fimbriae verfolgen. In 11 Fällen waren Gewebsveränderungen (Nervenzellausfälle, Gliawucherungen, Gewebsspongiosose, Wernickesches Gewebssyndrom) auch in den Habenulæ bzw. der Area praetectalis vorhanden. In *Mittelhirn* und *Brücke* am häufigsten befallen waren die Colliculi caudales, etwas seltener die C. rostrales, das Aquädukt dach und die Areale des Locus coeruleus. In der *Medulla* fast regelmäßig betroffen waren der dorsale Vaguskern, es folgt das Kerngebiet des N. vestibularis inferior et medialis. Der Nucleus hypoglossi war stets verschont. Am schwersten waren immer die untersten Abschnitte der genannten Kerne verändert, mit Gewebsspongiosose, Gliawucherung, Capillarsprossung und Nervenzellausfällen (siehe auch GAMPER; GAGEL u. BODECHTEL; SPATZ; NEUBUER-

² Die Mitarbeit der med. techn. Ass. Frau A. HEUSER, Fr. B. BERCZ und Fr. G. WAGNER sei dankbar erwähnt.

GER; KANT; HUBER; GIRARD u. Mitarb.; PENTSCHEW; CRAVITO u. Mitarb.). In 7 Fällen wurde das *Kleinhirn* untersucht. In 5 Fällen lag eine zum Teil diffuse, zum Teil fleckförmige Purkinje- und/oder Körnerzell-Atrophie vor und zwar vorwiegend im Oberwurm. Im 6. Fall wurde eine diffuse Makrogliauwerbung im Kleinhirnmarklager und in der Brücke nach Art einer „pontocerebellären Dystrophie“ (COLMANT, 1965) festgestellt. Im letzten Fall ließen sich nur vereinzelte ischämische Parenchymausfälle nachweisen.



Abb.8. SN 118/65. Symmetrische Gewebsnekrose mit Glia- und Gefäßwucherung und Plasmaaustritt in den absteigenden Fornixsäulen. Celloidin, Nissl, 10:1

Zur Ergänzung der Untersuchung wurden 10 weitere Fälle von *chronischen Alkoholikern* hinzugezogen (N. P., SN 173/61; T. W., SN 62/62; E. J., SN 90/64; P. K., SN 41/65; W. H., SN 155/65; L. W., SN 132/66; B. E., SN 245/66; W. A., SN 29/67; D. H., SN 41/67; H. W., SN 93/67) bei denen die für die Wernicke-Encephalopathie typischen Alterationen im Bereich der C. mamillaria und der Colliculi nicht vorhanden waren. Statt dessen fanden sich: In der *Medulla*, ausgeprägte Gewebsspongiose im Gebiet der Area postrema, des dorsalen Vaguskernes (7 Fälle) und der Vestibulariskernareale (2 Fälle) mit kleinen frischen und alten Blutungen im dorsalen Vaguskern (3 Fälle). Im *Ganglion habenulae*, Gewebspongiose, Nervenzellausfälle und mäßiger Gliawucherung (6 Fälle) mit frischen

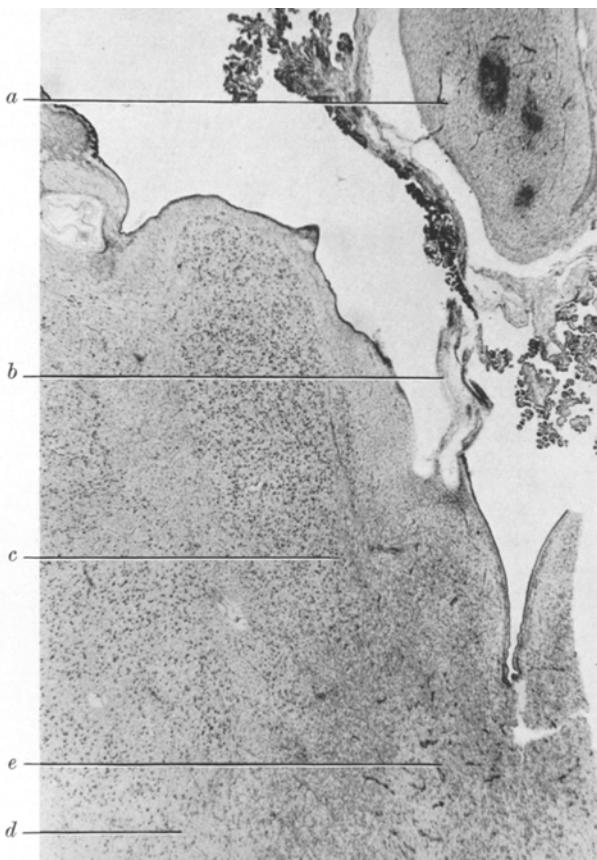


Abb. 9. SN 321/66. Frische Blutungen im Corpus fornicis (a). Nervenzellausfälle und Gliawucherung unterhalb der Taenia thalami (b) [N. rostralis (c) und N. medialis (d)], nach unten zu [Massa intermedia (e), Ufer des III. Ventrikels] in ein Wernickesches Gewebssyndrom übergehend. Celloidin, Nissl, 10:1

diapedetischen Blutungen (2 Fälle). Im periaquäduktalen *Höhlengrau*, Gewebs-spongiose in 4 Fällen, und zwar in 3 von ihnen fast ausschließlich im Aquäduktus-dach. *Fornixsystem*: Frische und alte Blutungen und/oder Erweichungen mit Gliawucherung in 4 Fällen, Faserglose der Fimbria in 2 Fällen. *Thalamus*: Mäßige Nervenzellausfälle im Pulvinar (1 Fall), im N. rostralis (1 Fall), Pigmentatrophie der Nervenzellen im medialen Teil des N. medialis (1 Fall). In 2 Fällen wurde eine nach unten zu zunehmende Gliawucherung entlang beider Ufer des III. Ventrikels, und in einem Fall eine Purkinje-Zellatrophie im vorderen Teil des Lobus rostralis festgestellt.

Besprechung der Befunde

Die in der ersten Erwachsenen-Gruppe festgestellten Veränderungen entsprechen lokalisatorisch und qualitativ den typischen Befunden der

Wernicke-Encephalopathie. Neben diesen typischen Wernickeschen Herden an den klassischen Prädilektionsorten (C. mamillaria, hypothalamische Kerngebiete, Area praetectalis, Colliculi caudales und — seltener — rostrales, dorsaler Vaguskern, Kerngebiet des N. vestibularis inferior et medialis) finden sich Nervenzellatrophien und Gliaproliferationen im Thalamus (N. rostralis, N. medialis, Pulvinar), Blutungen in den Fornices (besonders in ihren absteigenden Abschnitten) und Nervenzellatrophien im Kleinhirnoberwurm.

In der zweiten Erwachsenen-Gruppe, in der es offenbar noch nicht zur Bildung einer typischen Wernicke-Encephalopathie gekommen ist, finden sich jedoch Veränderungen (Gewebsspongiose, kleine Blutungen) die unseres Erachtens als Vorstufe oder Initialstadium derselben angesehen werden können. Diese Gewebsveränderungen liegen stets in unmittelbarer Nähe einiger circumventrikulärer Organe, und zwar im dorsalen Vaguskern, im Ganglion habenulae und im periaquäduktalen Höhlengrau. Darüber hinaus sind in einzelnen Fällen Fornixblutungen sowie regressive Nervenzellveränderungen in den gleichen thalamischen Kernen wie bei der ersten Gruppe sowie im Kleinhirnoberwurm vorhanden.

Vergleichen wir diese an Erwachsenen erhobenen Befunde mit denen der kindlichen Fälle, so finden wir — bis auf die Verschonung der C. mamillaria bei letzteren (siehe oben) — eine weitgehende Übereinstimmung in Qualität und Lokalisation der Gewebsveränderungen. Daß bei den Kindern die Gewebsläsionen in der Regel ausgedehnter bzw. schwerer sind, ist auf die erhöhte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke im Kindesalter sowie das konkomitante Auftreten hypo- resp. anoxischer Faktoren zurückzuführen. Letztere können sich als ischämische Läsionen bemerkbar machen oder — durch eine Verstärkung der Gewebsacidose — die Ausbreitung der Ödemflüssigkeit begünstigen.

Diskussion

Die Intensitätszunahme der Gewebsveränderungen in oro-caudaler Richtung weist auf die Möglichkeit hin, daß wir es hier mit einem ähnlichen formalgenetischen Mechanismus wie bei der Wernickeschen Encephalopathie des Kindesalters zu tun haben könnten.

Die „Transsudation“ eines unterschwelligen Ödems aus den Taeniae rhombencephali und aus der Area postrema müßte notwendigerweise zunächst die N. vestibularis medialis et inferior sowie den dorsalen Vaguskern betreffen — erst danach käme der N. hypoglossi in Frage. Ähnliches gilt für die Läsionen in der Area praetectalis und in den Colliculi caudales, wo die Ausbreitung resp. Stauung der aus der Pinealis (und dem Rudiment des subkommissuralen Organs?) ausströmenden „Flüssigkeit“ durch örtliche Gewebsbesonderheiten bedingt ist (siehe

auch S. 95). Dafür könnten die sehr oft als „Läsionen älterer Art“ beschriebenen Veränderungen im Dach des Aquädukts (siehe Abb. 11 und 12 bei SPATZ, 1930) sprechen, sowie die Atrophie des Kleinhirnwurmes, die nur die *Mittellinie* betrifft (v. SANTHA; STORK — siehe unten). Auch die Gewebsveränderungen (Entmarkung, Gliose) im Chiasma bei Alkohol-Amblyopie (UCHIMURA u. AKIMOTO; ABELSDORFF; SEITELBERGER u. BERNER; VICTOR u. Mitarb.; siehe auch PENTSCHEW) wären dadurch erklärbar, da dieses etwa unterhalb der Crista supraoptica liegt (siehe Abb. 4). Die „Flüssigkeitsstauung“ würde in diesen Endstätten die Permeabilität der ortsständigen Capillaren zusätzlich steigern und dadurch einen Circulus vitiosus in Gang setzen.

Eine im bzw. entlang des Aquäduktisches in oro-caudaler Richtung sich ausbreitende „Flüssigkeit“ könnte durch die mächtigen Faserbündel der *Brachia conjunctiva* nur in das *Velum medullare anterius* und von dort aus in den Oberwurm geleitet werden. Auf die eigenartige Verteilung der Atrophie hat erstmalig von SANTHA hingewiesen. Regelmäßig und am stärksten betroffen sind die *palaeocerebellären Gebiete*, Lingula, Lobulus centralis und Culmen. Es folgen die *neocerebellären Teile*: Declive, Folium und Tuber. Da die Atrophie niemals auf den *palaeo- oder neocerebellären Teil* beschränkt bleibt, sondern mehr oder weniger beide, wenn auch in unterschiedlicher Stärke betrifft, ist hier mehr an eine durch örtliche Gewebsverhältnisse bedingte Ausbreitung der Ödemflüssigkeit zu denken als an eine Systematrophie oder Pathoklise. Die betroffenen Areale sind nämlich die *Endigungsstätten* der *spinocerebellären Bahnen*. („... man hat den Eindruck, als ob die Schädigung in den phylogenetisch älteren Partien des Oberwurmes ... beginnt und sich von dort aus, ohne auf die phylogenetische Schranke Rücksicht zu nehmen, auf das Neocerebellum und darauf auf die unteren Teile des Palaeocerebellums fortpflanzt“ — STORK.)

Die Übertragung dieser Theorie auf das Subfornicalorgan bzw. auf die *Taeniae fornici* würde erklären: 1. das häufige Befallensein der *Fornix*, 2. die Läsionen in den thalamischen Kernen und 3. die bevorzugte Lokalisation des Prozesses in den *Corpora mamillaria*, die unter diesem Aspekt und im Vergleich mit allen anderen oben erwähnten weißen und grauen Gebieten eine Art idealer Sammelbecken darstellen, in denen die „Flüssigkeit“ keinen weiteren Ausweg finden kann. Die bekannte Durchlässigkeit der Gefäßwände der übrigen hypothalamischen Gebiete (*N. supraopticus*, *N. paraventricularis*, *Tuber cinereum*) macht jede weitere Erklärung für die diencephalen Gewebsveränderungen überflüssig.

Die *Fornixveränderungen* bestehen in der Mehrzahl der Fälle aus frischen diapedetischen Blutungen (Abb. 9; siehe auch Abb. 9 bei SPATZ). Gliawucherungen, Gefäßproliferationen, kleine Erweichungen, Ependymausfälle und Entmarkungs herde (letztere besonders im prämmamillären *Fornixabschnitt* — siehe Abb. 6 und 7 von COLMANT) sind aber auch zu finden (Abb. 8).

Über die *Thalamusveränderungen* hat jüngst COLMANT (1965) ausführlich berichtet. Betroffen waren folgende Kerne: der *N. rostralis* (R), der *N. latero-dorsalis* (LD), der *N. mediodorsalis* (MD) und das *Pulvinar* (P). Am häufigsten fand COLMANT MD betroffen, es folgte P, dann LD und schließlich R. Es handelt sich um

Kerne, die in unmittelbarer Nähe der Telaansatzstelle (Taeniae thalami) liegen (Abb. 9). Sehr interessant ist die Feststellung, daß in einer Reihe von Fällen der latero-dorsale Abschnitt von MD verschont war. COLMANT betont, man hätte den Eindruck, „als dringe der Degenerationsprozeß in einzelnen Zügen und Straßen latero-dorsal vor“. Die Ganglienzellveränderungen bestanden aus (frischen) ischämischen Zellnekrosen und (chronischen) einfachen bzw. Pigmentatrophien. Auch die Glia nahm am Prozeß teil und zwar die Mikro- und die Astroglia in Form von Neuronophagien und/oder diffuser Wucherung mit spärlicher Gliafaserbildung. Wir können die Befunde COLMANTS im großen und ganzen bestätigen.

Die Befunde COLMANTS haben für uns ein weiteres Interesse, da er sehr oft die Beteiligung der Area praetectalis, der Fimbria, des Daches des Aquäduktes, des dorsalen Vaguskernes, des Fornix, der N. optici bzw. des Chiasmas, der G. habenulae, des Septum pellucidum erwähnt (seine Fälle 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 32).

Daß auch für die Corpora mamillaria ein solcher Pathomechanismus in Frage kommen könnte, läßt sich indirekterweise aus den engen Beziehungen zwischen den Gewebsveränderungen in den übrigen, den „circumventrikulären Organen“ und den den Taeniae naheliegenden Gebieten schließen sowie aus den Läsionen im Fornix. Letztere können als Wegweiser der „Transsudation“ angesehen werden. Es sei jedoch betont, daß in der Mehrzahl der Fälle im Fornix keine oder nur minimale, unter Umständen unspezifische Gewebsveränderungen (Gliawucherungen) vorhanden waren. Eine Entmarkung oder eine ausgedehnte Faser-gliose haben wir nur selten — bei besonders schweren Fällen — neben den frischen Blutungen gefunden. Eine Gliose ist indessen im Septum pellucidum, besonders in seinem basalen (dem Subfornicalorgan angrenzenden) und oberen (callösen) Abschnitt gefunden worden. Hier läßt sich darüber hinaus eine oft massive Fibrosklerose der kleinen Gefäße feststellen. Da wir aber beide Formen von Gewebsveränderungen bei verschiedenen Kontrollfällen (insbesondere von älteren Menschen) gefunden haben, ist der Wert solcher Befunde ziemlich einzuschränken. Man könnte höchstens an eine durch die Dyshorie hervorgerufene Beschleunigung eines physiologischen Prozesses denken (siehe unten). Auch auf die in ein paar Fällen in den Taeniae fornicis festgestellten Rosenthalischen Fasern möchten wir zunächst keinen besonderen Wert legen.

Da die aus dem Subfornicalorgan ausströmende „Flüssigkeit“ anscheinend in der Mehrzahl der Fälle im Fornix so gut wie keine Spur (und insbesondere keine Entmarkung) hinterläßt, könnte man hier rein theoretisch die Hypothese aufstellen, ob ihre Reizwirkung — außer dem Zeitfaktor — tatsächlich auf ihre chemische Zusammensetzung zurückzuführen ist. Mit anderen Worten, wäre es nicht möglich, daß es sich hier um eine „übermäßige“ Durchströmung einer physiologischerweise vorhandenen Flüssigkeit handelt? Daß im Subfornicalorgan und in der Area postrema eine Liquorresorption stattfindet, wird schließlich von mehreren Verfassern vermutet (siehe unten). Dazu sei erwähnt, daß wir

in verschiedenen Kontrollfällen eine leichte Spongiose und Gliawucherung im Aquäduktdach und im dorsalen Vaguskern gefunden haben. Im übrigen wäre eine solche Hypothese mit dem elektronenoptischen und experimentell-physiologisch erbrachten Beweis eines extracellulären Raumes im ZNS (BEN-SHMOEL; BRAMBRING; COGGESHALL u. FAWCETT; DAVSON u. SPAZIANI; NICHOLLS u. KUFFLER; HOHENEGGER u. HRAMADKA) durchaus vereinbar.

Auf die Möglichkeit einer Liquorresorption im Subfornicalorgan wurde 1931 von HEIDREICH, dann von COHRS und von KNOBLOCH (1936) und DANNHEIMER (1939) hingewiesen. ANDRES hat jüngst (1965) sehr interessante und überzeugende Befunde mitgeteilt. Im Subfornicalorgan des Hundes hat er elektronenoptisch Ependymkanälchen identifiziert, die eine direkte Verbindung zwischen Ventrikelaum und perivasculären Bindegewebsspalten darstellen. „Die Anordnung der Cilien und Geißeln im Bereich des Kanälchenursprungs läßt erkennen, daß die Stromrichtung des Inhaltes vom III. Ventrikel her in das Gewebe hinein erfolgen muß“ (ANDRES). WATERMAN hat im Grundgewebe des Subfornicalorgans des Kaninchens Lycopodiumsporen gefunden, die vorher dem Liquor zugesetzt worden waren. RABL nimmt an, daß aus der Area postrema nach den benachbarten vegetativen Zentren „ein Saftstrom“ hinübergreift.

Die mit einer nicht färbbaren Flüssigkeit (Liquor? — WATERMAN) gefüllten „interstitiellen Vacuolen“ bzw. „Saftlücken“ (WATERMAN; SPANKEL) des Subfornicalorgans hat ANDRES als zisternenartige Erweiterungen des Intercellularraumes aufgefaßt. Ähnliche Saftlücken hat MERGNER in der Crista supraoptica des Kaninchens beschrieben.

Über die genaue Funktion von Area postrema und Subfornicalorgan wissen wir jedoch noch nichts. Es wird vermutet, daß sie irgendwie mit der Liquordruckregulation zu tun haben könnten (Literatur in ANDRES; RABL; WATERMAN). Für das beim erwachsenen Menschen fast vollständig zurückgebildete Subkommissuralorgan wird dagegen eine sekretorische Funktion angenommen (siehe OKSCHE, 1961, 1962).

Die Hypothese einer entlang präformierten Bahnen aufgrund „mechanischer Gewebsverhältnisse“ . . . „in die Richtung des geringsten Widerstandes“ sich ausbreitenden Flüssigkeit hat HALLERVORDEN (1939) für die formale Genese der ödembedingten Gewebsveränderungen des angeborenen Schwachsinnns ausführlich erörtert und angenommen. Die Übertragung eines ähnlichen Pathomechanismus auf die Wernickesche Encephalopathie scheint deshalb nicht ganz unberechtigt — zumal dadurch die verschiedenen lokalisierten Läsionen sich auf einen gemeinsamen Nenner zurückführen ließen. Diese Vorstellung wird übrigens durch die Betrachtung sagittaler Hirnschnitte besonders deutlich.

Die kausale Genese dieses Gewebssyndroms bleibt noch zu klären. Daß die Leber dabei eine Schlüsselrolle spielen soll, ist längst bekannt (NEUBUERGER; ERBSLÖH; PENTSCHEW) und neuerdings (1966/67) von LELBACH anhand ausgedehnter klinischer, klinisch-chemischer und biopsischer Untersuchungen beantwortet.

Die Annahme eines chronischen, „übermäßigen Flüssigkeitsstroms“ im Fornix könnte schließlich eine Erklärung für die gelegentlich bei

intakten Corpora mamillaria beobachteten Korsakowschen Syndrome bieten. Eine Funktionsbeeinträchtigung des hippocampo-mamillären Fasersystems (und/oder des Septums ?) sollte nämlich die gleichen Folgen haben wie bei Läsionen in den Ursprungs- resp. Endigungsstätten des mächtigsten Faserbündels des limbischen Systems (siehe GRÜNTHAL; ULE; HASSSLER; ORTHNER u. RETTINGER — dort Lit.). Sichere Gewebsveränderungen in den Fimbriae und im Ammonshorn haben wir, mit einzelnen Ausnahmen, nicht feststellen können, was unseres Erachtens auf die Tatsache zurückzuführen ist, daß die in der Fimbria sich sammelnden Nervenfasern nicht aus einem scharf umschriebenen Gebiet (wie z.B. das Corpus mamillare), sondern aus einem sehr breiten Areal stammen (siehe auch PILLERI, 1959).

Literatur

- ABELSDORF, G.: Sehnerv. In: Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. XI/1. Berlin: Springer 1928.
- ANDRES, K. H.: Der Feinbau des Subfornicalorgans vom Hund. Z. Zellforsch. **68**, 445—473 (1965).
- BARGETON-FARKAS, E., A. M. COCHARD, H. E. BRISSAUD, O. ROBAIN et J. C. LE BALLE: Encéphalopathie infantile familiale avec nécrose bilatérale et symétrique des corps striés. J. neurol. Sci. **1**, 429—445 (1964).
- BEHNSEN, G.: Über die Farbstoffspeicherung im ZNS der weißen Maus in verschiedenen Alterszuständen. Z. Zellforsch. **4**, 515—572 (1927).
- BEN-SHMUEL, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das im Marklager lokalisierte Hirnödem. Z. Zellforsch. **64**, 523—532 (1964).
- BRAMBRING, P.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Weite des Extracellularraumes im Großhirnmark. Acta neuropath. (Berl.) **4**, 317—325 (1965).
- CERVOS-NAVARRO, J.: Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem ZNS und dem übrigen Körper. Dtsch. Z. Nervenheilk. **186**, 209—237 (1964).
- COGGESHALL, R. E., and D. W. FAWCETT: The fine structure of the central nervous system of the leech, *Hirudo medicinalis*. J. Neurophysiol. **25**, 229—289 (1964).
- COHRS, P., u. D. v. KNOBLOCH: Das subfornikale Organ des 3. Ventrikels. Nach Untersuchungen bei den Haussäugetieren, einigen Nagetieren und dem Menschen. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **105**, 491—518 (1936).
- COLMANT, H. J.: Encephalopathien bei chronischem Alkoholismus. Stuttgart: F. Enke 1965.
- Die „Pontocerebellaren Dystrophien“. Über sog. zentrale pontine Myelinolyse und verwandte Prozesse. Arch. Psychiat. Nervenkr. **206**, 612—629 (1965).
- CRAVITO, H., J. KOREIN, and J. SILBERMAN: WERNICKE's encephalopathy. A clinical and pathological study of 28 autopsied cases. Arch. Neurol. (Chic.) **4**, 510—519 (1961).
- DANNHEIMER, W.: Über das subfornikale Organ des dritten Ventrikels beim Menschen. Anat. Anz. **88**, 351—358 (1939).
- DAVSON, H., and E. SPAZIANI: The blood-brain barrier and the extracellular space of brain. J. Physiol. (Lond.) **149**, 135—143 (1959).
- DEMPSEY, E. W., and G. B. WISLOCKI: An electron microscopic study of the blood-brain barrier in the rat, employing silver nitrat as a vital stain. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 245—256 (1955).

- EBELS, E. J., E. J. BLOKZIJL, and J. A. TROELSTRA: A Wernicke-like encephalomyopathy in children (Leigh), an inborn error of metabolism? Report of 5 cases with emphasis on its familial incidence. *Helv. paediat. Acta* **20**, 310—324 (1965).
- ERBSLÖH, F.: Das Zentralnervensystem bei Leberkrankheiten. In: *Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. von F. HENKE, O. LUBARSCH u. R. RÖSSLER*, Bd. XIII/2, Teil B. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- FEIGIN, I., and A. WOLF: A disease in infants resembling chronic Wernicke's encephalopathy. *J. Pediat.* **45**, 243—263 (1954).
- GAGEL, O., u. G. BODECHTEL: Die Topik und feinere Histologie der Ganglienzellgruppen in der Medulla oblongata und im Ponsgebiet mit einem kurzen Hinweis auf die Gliaverhältnisse und die Histopathologie. *Z. Anat.* **91**, 130—250 (1929).
- GAMPER, E.: Zur Frage der Polioencephalitis haemorragica der chronischen Alkoholiker. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **102**, 122—129 (1928).
- GARCIN, R., J. GRUNER et S. GOLDEWSKI: Spongiosis disséminée de l'encéphale évolutant cliniquement par poussées chez un enfant malgache. *Rev. neurol.* **95**, 273—283 (1956).
- GELLISSSEN, K., u. F. GULLOTTA: Wernicke-Encephalopathie im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* (im Druck).
- GIRARD, P. F., M. DEVIC et A. GARDE: L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke des alcooliques. *Rev. neurol.* **94**, 493—527 (1956).
- GRÜNTHAL, E.: Über einen Fall von Korsakow-Syndrom bei Atrophie des Fornix-Systems. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **148**, 3—12 (1964).
- HALLERVORDEN, J.: Kreislaufstörungen in der Ätiologie des angeborenen Schwachsinn. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **167**, 527—546 (1939).
- HASSLER, R.: Zur funktionellen Anatomie des limbischen Systems. *Nervenarzt* **35**, 386—396 (1964).
- HEIDREICH, L.: Beitrag aus der Entstehung des Hydrocephalus internus und der ventrikulären Liquorresorptionsstellen. *Brun's Beitr. clin. Chir.* **151**, 607—612 (1931).
- HOFER, H.: Zur Morphologie der circumventrikulären Organe des Zwischenhirns der Säugetiere. *Verh. dtsch. Zool. Ges. Frankfurt*, 1958, S. 202—251.
- HOHENEGGER, H., u. A. HROMADKA: Experimentelle Untersuchungen über die Wasseraufnahme von Hirngewebe im Vergleich zu anderen Organgeweben bei extremer intra- u. extracellulärer Überwässerung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **209**, 443—449 (1967).
- HUBER, G.: Zur pathologischen Anatomie des Delirium tremens. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **192**, 356—368 (1954).
- KANT, F.: Die Pseudoencephalitis Wernicke der Alkoholiker (Polioencephalitis haemorragica superior acuta). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **98**, 702—768 (1932).
- LAKKE, J. P. W. F., E. J. EBELS, and O. J. TEN THYE: Infantile necrotizing encephalomyopathy (Leigh). *Arch. Neurol. (Chic.)* **16**, 227—231 (1967).
- LEIGH, D.: Subacute necrotizing encephalomyopathy in an infant. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **14**, 216—221 (1951).
- LELBACH, W. K.: Leberschäden bei chronischem Alkoholismus. Ergebnisse einer klinischen, klinisch-chemischen und bioptisch-histologischen Untersuchung an 526 Alkoholkranken während der Entziehungskur in einer offenen Trinkerheilstätte. *Acta hepato-splenol. (Stuttg.)* **13**, 321—349 (1966); **14**, 9—39 (1967).
- LEWIS, A. J.: Infantile subacute necrotizing encephalopathy. *Canad. med. Ass. J.* **93**, 878—881 (1965).
- MERGNER, H.: Untersuchungen am Organon vasculosum laminae terminalis (crista supraoptica) im Gehirn einiger Nagetiere. *Zool. Jb., Abt. Anat. u. Ontol.* **77**, 290—356 (1959).

- NAMIKI, H.: Subacute necrotizing encephalomyopathy. *Arch. Neurol. (Chic.)* **12**, 98—107 (1965).
- NEUBUERGER, K.: Über die nicht alkoholische Wernickesche Krankheit insbesondere über ihr Vorkommen beim Krebsleiden. *Virchows Arch. path. Anat.* **298**, 68—86 (1937).
- NICHOLLS, J. G., and S. W. KUFFLER: Extracellular space as a pathway for exchange between blood and neurons in the central nervous system of the leech: ionic composition of glial cells and neurons. *J. Neurophysiol.* **27**, 645—671 (1964).
- ORSCHE, A.: Vergleichende Untersuchungen über die sekretorische Aktivität des Subkommissuralorgans und den Gliacharakter seiner Zellen. *Z. Zellforsch.* **54**, 549—612 (1961).
- Histologische, histochemische und experimentelle Studien am Subkommissuralorgan von Anuren (mit Hinweisen auf den Epiphysenkomplex). *Z. Zellforsch.* **57**, 240—326 (1962).
- ORTHNER, H., u. E. RETTINGER: Ein intraventrikuläres Kraniopharyngeom, zugleich ein Beitrag zum hypothalamisch ausgelösten Korsakow-Syndrom. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **33**, 299—331 (1965).
- PENTSCHEW, A.: Intoxikationen. Äthylalkoholvergiftung. In: *Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist.* von F. HENKE, O. LUBARSCH u. R. RÖSSLER, Bd. 13/II B. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- PILLERI, G.: Über die Faserdegeneration der Fimbria hippocampi nach Ausfall der Ammonshornrinde und der benachbarten Gebiete. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **198**, 287—302 (1959).
- RABL, R.: Struktur und Reaktionen der Area postrema beim Menschen. *Acta neuroveg. (Wien)* **27**, 241—260 (1965).
- Das Subfornicalorgan des Menschen. *J. Hirnforsch.* **8**, 529—545 (1966).
- REYE, R. D. K.: Subacute necrotizing encephalomyopathy. *J. Path. Bact.* **79**, 165—173 (1960).
- RICHTER, R. B.: Infantile subacute necrotizing encephalopathy with predilection for the brain stem. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 281—307 (1957).
- ROBINSON, F., G. B. SOLITARE, J. B. LAMARCHE, and L. L. LEVY: Necrotizing encephalomyopathy of childhood. *Neurology (Minneap.)* **17**, 472—484 (1967).
- SANTHA, K. von: Lokalisierte Atrophie der Kleinhirnrinde beim chronischen Alkoholismus. *Mschr. Psychiat. Neurol.* **116**, 346—363 (1948).
- SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatische Infiltrationen. I. Problemstellung und feingewebliche Situation. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **181**, 621—665 (1949).
- SEITELBERGER, F., u. P. BERNER: Über die Marchiafava'sche Krankheit. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 257—277 (1955).
- SOGA, J.: Infantile subacute necrotizing encephalomyopathy. Report of a case. *Acta neuropath. (Berl.)* **8**, 345—355 (1967).
- SPATZ, H.: Encephalitis. In: *Handbuch d. Geisteskrankheiten von BUMKE*, Bd. XI. Berlin: Springer 1930.
- Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem ZNS und dem übrigen Körper. Das morphologische Substrat der Stoffwechselshranken im Zentralorgan. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **101**, 267—358 (1934).
- SPRANKEL, H.: zit. nach ANDRES.
- STORK, J.: Kleinhirnwurmatrophie und chronischer Alkoholismus. Klinisch-anatomische Studie über 44 Fälle. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* **99**, 40—82 (1967).

- THIEFFRY, S., E. FARKAS-BARGETON, CH. MARTIN et G. LYON: Encéphalite nécrosante subaigue de l'enfant. Etude anatomo-clinique. *Rev. neurol.* **118**, 105—119 (1965).
- TOM, M. I., and N. B. REWCASTLE: Infantile subacute necrotizing encephalopathy. *Neurology (Minneapolis)* **12**, 624—628 (1962).
- TUTHILL, C. R.: Der morphologische Wernicke-Komplex im frühen Kindesalter (familiäre Erkrankung bei 7 Monate alten Zwillingen). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **200**, 520—530 (1960).
- , u. R. HENN: Wernicke-Syndrom im Kindesalter ohne Anzeichen von Mangelernährung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 116—124 (1964).
- UCHIMURA, J., u. H. AKIMOTO: Über die Wernickesche Polioencephalitis als Teil-erkrankung der vasculären Hirnlues. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **152**, 685—702 (1935).
- ULE, G.: Pathologisch-anatomische Befunde bei Korsakow-Psychosen und ihre Bedeutung für die Lokalisationslehre in der Psychiatrie. *Ärzt. Wschr.* **12**, 6—13 (1958).
- Über eine der Wernickeschen Pseudoencephalitis entsprechende Encephalopathie bei Kindern. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 204—215 (1959).
- VICTOR, M., E. L. MANCALL, and P. M. DREYFUS: Deficiency ambliopia in the alcoholic patients. *Arch. Ophthalm.* **64**, 1—25 (1960).
- WATERMAN, R.: Interventrikulärorgan und Trigonum supracommissurale. *Anat. Anz.* **117**, 261—279 (1965).
- , u. G. ABDEL-MESSEIH: Ein Vergleich von Subfornicalorgan und Area postrema. *Z. Morph. u. Ökol. Tiere* **45**, 603—615 (1957).
- WISLOCKI, G. B., and E. H. LEDUC: Vital staining of the hematoencephalic barrier by silver nitrate and trypan blue, and cytological comparison of the neurohypophysis, pineal body area postrema, intercolumnar tubercle and supraoptic crest. *J. comp. Neurol.* **96**, 395—396 (1952).

Doz. Dr. FILIPPO GULLOTTA
Institut für Neuropathologie der
Universität
5300 Bonn, Wilhelmsplatz 7