

Neuromorphologische Grundlagen des amnestischen Syndroms

PARVIZ MEHRAEIN und ELISABETH ROTHEMUND

Max-Planck-Institut für Psychiatrie München, Neuropathologische Abteilung, Kraepelinstraße 2, D-8000 München 40, Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen am 10. Juli 1976

NEUROANATOMICAL CORRELATES OF THE AMNESTIC SYNDROME

SUMMARY. An amnestic syndrome can be observed in several organic brain disorders. This paper tries to elucidate the anatomical substrate of this syndrome by investigation of the brain in 168 carefully examined cases. These included 55 cases of brain tumor, 8 of encephalitis, 55 of Wernicke encephalopathy, and 50 of Alzheimers disease or senile dementia. All these patients had shown a prominent amnestic syndrome. Despite the diversity of the organic brain pathology the anatomical findings in all cases were bilateral lesions of variable intensity in one or more of the following structures: Ammon's horn, fornix, and corpus mammillare. In conformity with the literature it is assumed that preservation of these structures must be of great significance for the processes of mnemonic registration, integration, and recall. A bilateral lesion in all or some of these centers and their connections causes, as a rule, disturbances of memory. This conclusion, however, does not rule out the possibility that similar memory disturbances may occur following other organic lesions, localized elsewhere in the brain.

KEY WORDS: Amnestic syndrome - Memory recall - Memory disorders - Neuroanatomical correlates - Corpus mammillare - Fornix - Ammon's horn.

ZUSAMMENFASSUNG. Das amnestische Syndrom kann im Verlauf verschiedener hirnorganischer Erkrankungen beobachtet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht anhand neuropathologisch gut untersuchter Fälle zur Klärung der morphologischen Grundlage dieses Syndroms beizutragen. Untersucht wurden 168 Fälle mit Hirntumoren (55), Encephalitiden (8), Wernicke'sche Encephalopathie (55) oder Alzheimer bzw. seniler Demenz (50). Allen diesen Fällen war klinisch ein ausgeprägtes amnestisches Syndrom gemeinsam. Morphologisch konnte gezeigt werden, daß trotz

Unserem langjährigen Lehrer und Chef, Herrn Professor Gerd Peters,
zum 70. Geburtstag in Dankbarkeit zugeeignet.

unterschiedlicher Grundkrankheit doppelseitige Läsionen im Ammonshorn-Fornix-Corpus mamillare-System ohne Ausnahme vorlagen, wobei bei den verschiedenen Krankheitsgruppen, bzw. Einzelfällen die Läsionen in einem Teil dieses "Systems" stärker ausgeprägt oder ausschließlich dort lokalisiert waren. In Übereinstimmung mit weiteren Beobachtungen aus der Literatur wird angenommen, daß die Intaktheit dieser Strukturen für die mnestischen Funktionen insbesondere der Merkfähigkeit und Orientierung von wesentlicher Bedeutung ist. Eine doppelseitige Zerstörung aller oder auch nur einzelner Teile dieser Verbindungen hat in der Regel mnestische Störungen zur Folge. Das schließt aber nicht aus, daß ähnliche Ausfälle auch bei anders lokalisierten Hirnschäden auftreten können.

SCHLÜSSELWÖRTER. Amnestisches Syndrom - Merkfähigkeitsstörungen - Gedächtnisstörungen - Anatomische Korrelate - Corpus mamillare - Ammonshorn - Fornix.

Die Korrelation psychopathologischer Symptome mit Gehirnveränderungen ist selten möglich. Einerseits können ähnliche psychische Erscheinungen durch Alterationen unterschiedlicher Genese und Lokalisation entstehen, andererseits ist die Zuordnung bestimmter psychopathologischer Symptome auf umschriebene Hirngebiete bei diffusen oder disseminierten Prozessen des Gehirns kaum durchführbar. Dennoch bleibt die Suche nach jenen Naturexperimenten, bei welchen regional begrenzte Gewebsläsionen ein wohl definiertes psychopathologisches Syndrom bedingen, eine reizvolle Aufgabe psychiatrisch interessierter Neuropathologen. Von besonderem Interesse sind naturgemäß jene psychischen Funktionen des menschlichen Gehirns, deren Prüfung im Tierexperiment nicht oder nur bedingt möglich ist. Ein solches Phänomen ist z. B. das amnestische Syndrom. Diesem klinisch sehr eindrucksvollen Geschehen liegen nicht selten krankhafte Veränderungen im Gehirn zugrunde, welche in günstig gelagerten Fällen eine Korrelation zum klinischen Bild erlauben und somit mosaikartig zur Aufklärung jener Strukturen beitragen, deren Unversehrtheit für die mnestischen Funktionen notwendig ist. Da es sich bei diesen Gewebsläsionen um pathologische Prozesse verschiedener Genese und Ätiologie, wie etwa Tumoren, Traumen, Entzündungen etc. handeln kann, ist die Prüfung der Frage unerlässlich, inwieweit die beobachtete psychische Störung Ausdruck des krankhaften Prozesses selbst oder Folge der geschädigten anatomischen Struktur unabhängig von der Art der Noxe ist. Die Erkennung von Strukturen, deren Zerstörung oder Beschädigung zu Amnesie führt, bedeutet keineswegs, daß ähnliche psychische Symptome nicht auch bei anderorts lokalisierten Prozessen auftreten können. Es ist daher zu prüfen, inwieweit der Zerstörung bestimmter Teile des Gehirns beim Menschen Merkfähigkeitsstörungen obligatorisch folgen.

Um diese Frage überprüfen zu können, bedarf es zahlreicher Beobachtungen mit kritischer morphologischer Auswertung und fundierter klinischer Untersuchung. Im Folgenden werden mehrere relevante Beispiele der mit amnestischem Syndrom einhergehenden Läsionen im Gehirn bei verschiedenen Grundkrankheiten dargestellt. Morphologisch reichen die Alterationen von relativ scharf begrenzten Tumoren über disseminierte, aber eindeutig in bestimmten Regionen akzentuierte Entzündungen oder wirkstoffmangelbedingte Encephalopathien bis hin zu den diffusen, aber quantitativ in Ammonshorn und Nucleus amygdalae betonten Prozessen. Es soll vor allem

die Rolle des Ammonshorn-Fornix-Corpus mamillare-Systems hervorgehoben und die Bedeutung dieses Systems für die mnestischen Funktionen geprüft werden.

HIRNTUMOREN

Bewußtseinsstörungen, wie etwa Benommenheit, allgemeine Verlangsamung und Verwirrtheitszustände, sind bei intracerebralen Tumoren häufig zu beobachtende klinische Befunde. Seltener sind hingegen jene Fälle, bei denen die mnestischen Ausfälle, insbesondere die der Merkfähigkeit und Orientierung "isoliert" als Früh- bzw. Leitsymptom auftreten und gelegentlich so ausgeprägt sein können, daß die Diagnose eines Hirntumors nicht oder erst im Spätstadium in Erwägung gezogen wird. Bei der Durchsicht von 283 von uns autopsisch gesicherten intrecerebralen Hirntumoren mit differenzierten klinischen Angaben zeigte sich, daß die Mittelliniengliome und die von der Basis her in den 3. Ventrikel einwachsenden Tumoren typische Beispiele für mnestische Störungen liefern (55 Fälle). Bei den Mittelliniengliomen sind es vor allem jene, die sich vom Septum pellucidum über die Fornices und die unteren Etagen des Balkens gelegentlich bis zum Ammonshorn ausbreiten. Erstreckt sich der Tumor im Endzustand über diese genannten Regionen noch weiter in die Peripherie hinaus, ist die Deutung und Zuordnung der morphologischen Befunde zur klinischen Symptomatik erschwert. Nachfolgend stellen wir fünf der eigenen Beobachtungen aus der Gruppe der Mittellinientumoren mit vorherrschender amnestischer Symptomatik vor.

Fall I: E. W. 59-jähriger Patient (SN 119/74)

Seit Jahren Alkoholabusus mittleren Grades. 11 Wochen vor dem Tode Klinikeinweisung unter der Diagnose Praesklerose, cerebrale Durchblutungsstörungen, Alkoholdelir. Bei der Aufnahme hirnorganisches Psychosyndrom mit ausgeprägten mnestischen Störungen, vorübergehend optische Halluzinationen und Verwirrtheitszustände. Bei der Carotisangiographie kein Nachweis eines raumfordernden Prozesses. Im weiteren Verlauf schwere Korsakow-Psychose, später Zeichen einer organischen Demenz und allgemeine Apathie. Im EEG wiederholt Allgemeinveränderungen, gelegentlich mit Rechtsbetonung der langsamten Deltawellen. Geringe Pleozytose im Liquor, mittelgradige Eiweiß erhöhung. Zunahme der Demenz und der Benommenheit. Man dachte an das Vorliegen einer atypischen Wernicke'schen Encephalopathie mit Korsakow-Psychose. Todesursache: Pneumonie.

Neuropathologischer Befund: Mittelliniengliom (polymorphozelliges Glioblastom) mit streng symmetrischem Wachstum im Gebiet des Septum pellucidum mit Übergreifen auf die untere Balkenetage und die Fornices. Ausbreitung entlang der Fornixfasern bis in die Ammonshornregion bds. (Abb. 1). Mäßige Infiltration auch des temporo-occipitalen Marklagers. Tropfmetastasen im Bereich des Rückenmarkes. Ammonshornformationen mittel- bis stärkergradig, tumorös infiltriert. Saumartige Tumorausbreitung am Ufer des Seitenventrikels subependymär. Thalamuskerne gut erhalten. Corpora mamillaria leicht verkleinert mit diffuser Gliavermehrung. Weder in den Corpora mamillaria noch im

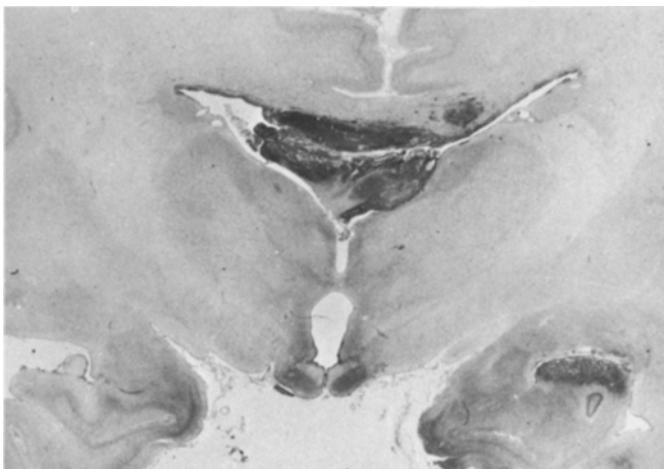


Abb. 1. Fall I (SN 119/74): Glioblastom der Mittellinie. Symmetrisches Tumorwachstum in beiden Fornices und in der unteren Balkenetage. Diffuse Tumorinfiltration in die Ammonshornformationen bds., re. stärker als li. Diffuse Gliose in den Corpora mamillaria bds. (Mikro-Übersicht, Nissl-Färbung)

Thalamus und im Hirnstamm Veränderungen im Sinne einer Wernicke'schen Encephalopathie.

Fall II: B. E. 52-jährige Patientin (SN 585/71)

4 Wochen vor dem Tode stationäre Aufnahme wegen unklarer Beschwerden wie Rückenmark- und Magenschmerzen, gelegentlichem Erbrechen und mangelnder Nahrungsaufnahme. Seit mehreren Wochen auffallend starke Vergeßlichkeit. Keine groben neurologischen Ausfälle, aber ausgeprägte Merkfähigkeitsstörungen. Während des klinischen Aufenthaltes Zunahme der Kopfschmerzen, im Liquor Zellvermehrung auf 330/3 Zellen, Eiweißverhöhung. Encephalographie o. B. Tod unter dem Zeichen eines akuten Herz- und Kreislaufversagens.

Neuropathologischer Befund. Ausgedehnter Tumor (fusiformes Glioblastom) der Mittellinie, welcher das Balkenknie, das Septum pellucidum, die Fornices und die untere Balkenetage einnahm (Abb. 2). Beide Seitenventrikel eingeengt. Der Tumor reichte bds. entlang der unteren Etagen des Balkens bis ins Marklager, jedoch nur in geringer Ausdehnung. Links war der Tumor bis in die Ammonshornregion zu verfolgen, während rechts nur die Fimbria hippocampi eine diffuse Gliavermehrung zeigte. Die Corpora mamillaria waren regressiv verändert, die Nervenzellen zahlenmäßig gut erhalten.

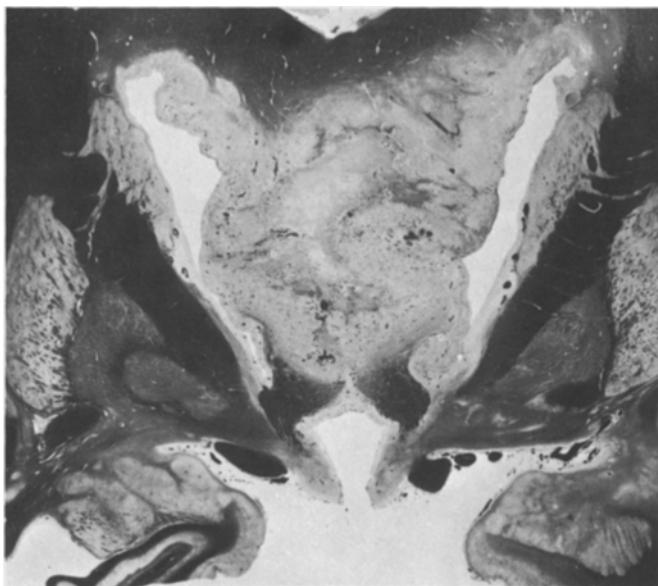


Abb. 2. Fall II (SN 585/71): Glioblastom der Mittellinie mit ausgedehntem Wachstum im Septum pellucidum, beiden Fornices und in der unteren Balkenetage. (Mikro-Übersicht, Markscheidenfärbung nach Woelcke)

Fall III: M. E. 54-jährige Patientin (SN 101/74)

8 Wochen vor dem Tode Zeichen eines grippalen Infektes mit starken Kopfschmerzen. Redete wiederholt "wirr", was auf die eingenommenen Medikamente zurückgeführt wurde. Zeitlich nicht orientiert. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen 2 Wochen später Schwächegefühl und Unsicherheit in der linken Hand und im linken Bein. Seit Beginn der Erkrankung auffallend vergeßlich, redete immer wieder das gleiche. Anhaltender Kopfschmerz. 3 Wochen nach Krankheitsbeginn bei einer Untersuchung zeitlich völlig desorientiert, örtlich noch ausreichend orientiert. 1 Woche später stark verlangsamt, zeitlich und örtlich desorientiert. Starke Störungen des Alt- und Neugedächtnisses sowie Merkfähigkeitsstörungen. Im Hirnszintigramm pathologische Aktivität im Bereich der Mittellinie. Liquorzellen auf 320/3 Zellen erhöht, Eiweiß 2,6 E nach Kafka. Es wurde das Vorliegen eines Mittellinien-glioms angenommen. Eine Entfernung des Tumors war nicht möglich. Die Probeexcision ergab ein Glioblastom. Im weiteren Verlauf zunehmend hinfälliger, schließlich völlig desorientiert und benommen, Tod an Lungenarterienembolie.

Neuropathologischer Befund. Ausgedehnter, symmetrischer, bunter Tumor (multiformes Glioblastom) der Mittellinie. Er nahm die hinteren zwei Drittel des Balkens ein, rostral war nur die basale Etage des Balkenknees betroffen. Symmetrische Ausbreitung bis ins

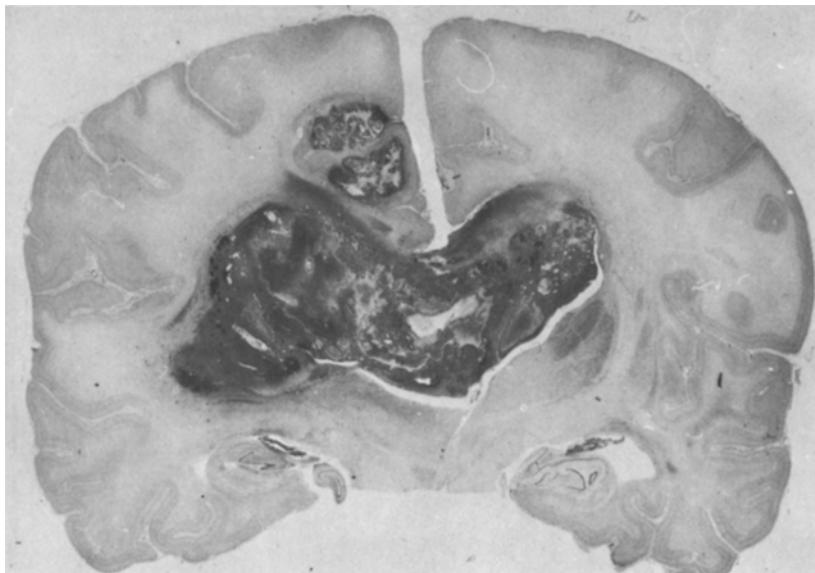


Abb. 3. Fall III (SN 101/74): Multiformes Glioblastom der Mittellinie mit völliger Zerstörung von Balken und Fornices und Übergreifen auf das angrenzende Marklager sowie die Stammganglien re. Tumorknoten im Gyrus cinguli. Gliose in den Stammganglien li. (Mikro-Übersicht, Nissl-Färbung, seitenverkehrt)

Marklager, wobei die rechte Seite etwas stärker infiltriert war. Beide Fornices vollständig von Tumormassen durchsetzt und zerstört. Tumorzustum auch im Marklager des Gyrus cinguli und in der benachbarten Windungszunge rechts. In den Stammganglien links nur eine stärkere Gliose, rechts Tumorveränderungen in Putamen und Thalamus (Abb. 3).

Fall IV: W. E. 51-jährige Patientin (SN 174/72)

3 Monate vor dem Tode auffallend vergeßlich, örtlich partiell desorientiert. Verdacht auf cerebrale Durchblutungsstörungen. 6 Wochen vor dem Tode zeitlich und örtlich desorientiert. Merkfähigkeitsstörungen, Antriebsminderung und verhangene Bewußtseinslage. Im EEG Veränderungen mit unregelmäßigen Deltawellen. Im Liquor 19/3 Zellen sowie Eiweiß erhöhung. Außer fehlendem Bauchhautreflex links und leichter Nackensteifigkeit kein neurologischer Befund. Im Hirnszintigramm 2 Wochen vor dem Tode V. a. Tumor parieto-occipital, vorwiegend rechts. Zunehmende Zustandsverschlechterung. Zu den beschriebenen Störungen trat erhebliche Bewußtseinstrübung hinzu. Tod an Lungenödem.

Neuropathologischer Befund. Ausgedehnter Tumor (zellreiches Sarkom) im hinteren Drittel des Balkens mit Übergreifen auf beide Hemisphären

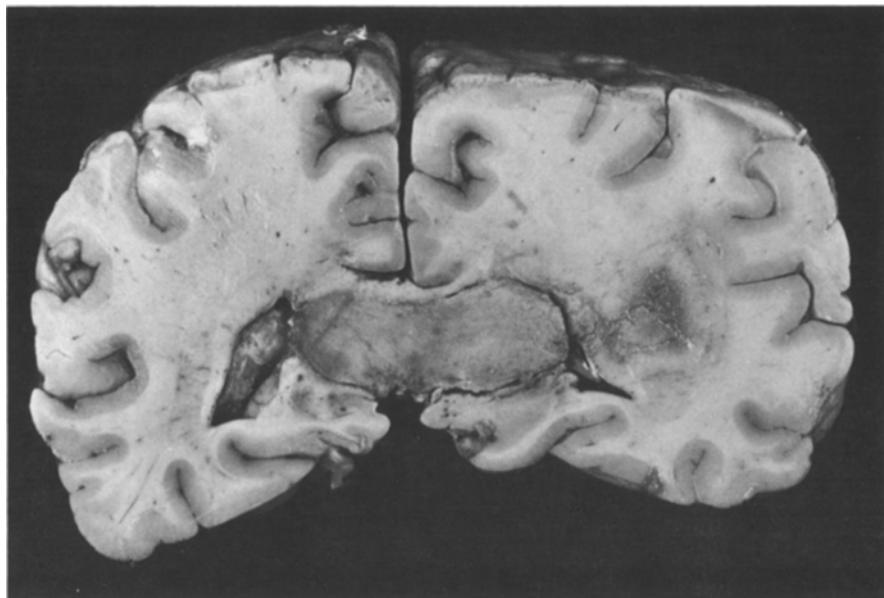


Abb. 4. Fall IV (SN 174/72): Ausgedehntes Sarkom im hinteren Drittel des Balkens mit Zerstörung der Fornices und Übergreifen auf das Marklager und die Ammonshornformationen (Marko-Übersicht)

Stärkste Ausdehnung im Splenium corporis callosi. Infiltration des partieto-occipitalen Marklagers, rechts stärker als links. Auch die Parieto-Temporalregion teilweise von Tumormassen eingenommen (Abb. 4). Die beiden Fornices bis in die vordersten Abschnitte von Tumormassen durchsetzt. Balkenknie unauffällig. Tumorwachstum auch in den hinteren Abschnitten der Ammonshornregion mit Zerstörung größerer Teile rechts, links stärkere Infiltrate im Sommer'schen Sektor. Vordere Abschnitte der Ammonshornformation unauffällig.

Fall V: M. S. 41-jährige Patientin (SN 412/73)

Seit 2 Jahren vor dem Tode häufig Kopfschmerzen. In den letzten Monaten leicht erregbar und nervös, gelegentlich Zustände von Geistesabwesenheit. Spätestens 1 Woche vor dem Tode zeitlich und örtlich nicht mehr orientiert. Aufnahme 3 Tage vor dem Tode wegen zunehmender Apathie. Ausgeprägte Desorientiertheit und Gedächtnisschwäche. Neurologisch o. B. Liquor und Augenhintergrund o. B. Plötzlicher Tod unter dem Zeichen des zentralen Herz- und Kreislaufversagens. Neuropathologischer Befund: Streng auf die Mittellinie lokalisierter Tumor (globiformes Glioblastom). Der Tumor hatte das Balkenknie, die Ufer der Vorderhörner der Seitenventrikel, das Septum pellucidum

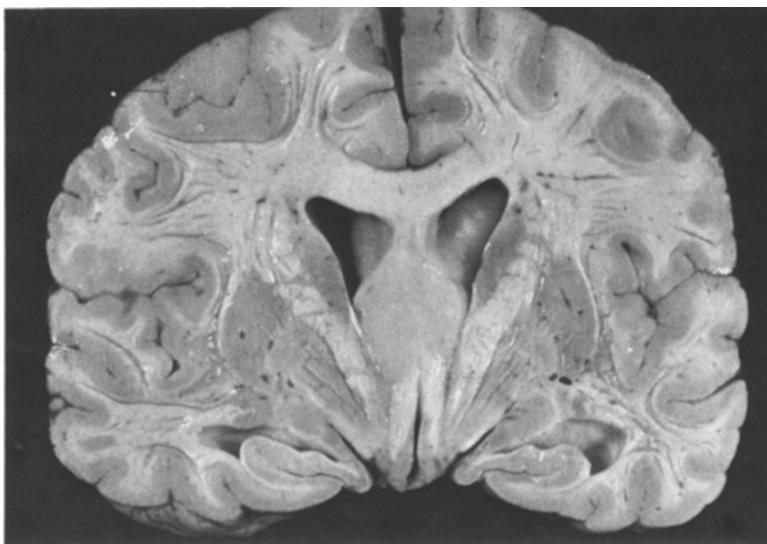


Abb. 5. Fall V (SN 412/73): Globiformes Glioblastom der Mittellinie mit diffuser Durchsetzung des Septum pellucidum und der Fornixsäulen. Lappenförmiges Vorwachsen des Tumors in die beiden Vorderhörner der Seitenventrikel (Makro-Übersicht)

und die vorderen Abschnitte der Fornices durchwachsen und wölbte sich symmetrisch in die Seitenventrikel vor (Abb. 5). Allgemeine Hirnvolumenvermehrung. Todesursache: Frische sekundäre Stauungsbłutungen im Hirnstamm.

Bei diesen fünf Fällen von Mittellinientumoren waren übereinstimmend Fornices, Teile des Balkens und das Septum pellucidum zerstört, während die Corpora mamillaria in zwei Fällen nur sekundäre mässige Veränderungen aufwiesen und in den drei übrigen Fällen unauffällig waren. Der Hippocampus war in zwei Fällen stärker, in einem Fall mäßig in Mitleidenschaft gezogen. Zwei Fälle wiesen keine pathologischen Veränderungen in dieser Region auf.

Unter den Kraniopharyngeomen fanden wir in unserem Material in 5 von 14 Fällen eindeutige mnestische Störungen in der Vorgeschichte. Bei diesen Beobachtungen waren die Tumoren von der Basis her in den 3. Ventrikel eingewachsen und hatten zu einer weitgehenden Zerstörung der Corpora mamillaria geführt, während die Strukturen am Ventrikelufer nur komprimiert und z. T. verdrängt worden waren. Aus der Reihe dieser Tumoren sollen zwei Beispiele genügen.

Fall VI: H. E. 48-jährige Patientin (SN 346/67)

2 1/2 Jahre vor dem Tode erstmals psychisch auffällig, träge, Vernachlässigung des Haushaltes. Auffallende Störungen der Merkfähigkeit, gelegentlich grobe Fehlhandlungen. Psychisch unkritisch, distanzlos, zeitweise grundlos affektiv gespannt. Pneumoencephalographisch Ventrikelerweiterung. Zunehmende Gedächtnisstörung. Desorientiertheit, schließlich völlige Demenz. 5 Monate vor dem Tode Sturz mit Wirbelfraktur, danach Hinfälligkeit. Tod an grippalem Infekt. Diagnose: Endzustand eines hirnatrofischen Prozesses. Neuropathologischer Befund: Tumor (regressiv verändertes Kraniopharyngeom) unmittelbar hinter dem Chiasma opticum mit Verdrängung des angrenzenden Hirngewebes. Die Corpora mamillaria vollständig durch den Tumor zerstört. Der Tumor reicht bis in die Fossa interpeduncularis. Auf der Schnittfläche hatte der Tumor das Lumen des 3. Ventrikels eingenommen und dieses stark erweitert. Die Ufer des 3. Ventrikels waren lediglich auseinander gedrängt, nicht tumorös infiltriert (Abb. 6). Die Corpora mamillaria waren feingeweblich nicht mehr erkennbar, nur auf einer Seite fand sich an der dem Corpus mamillare entsprechenden Stelle ein lamellenartig ausgezogenes, stark atrophisches Gebilde. Die Fornices waren durch den Tumor nach oben verdrängt, jedoch nicht tumorös verändert. Die Ammonshornformationen bds. unauffällig, die Strukturen der Thalamuskerne regelrecht.

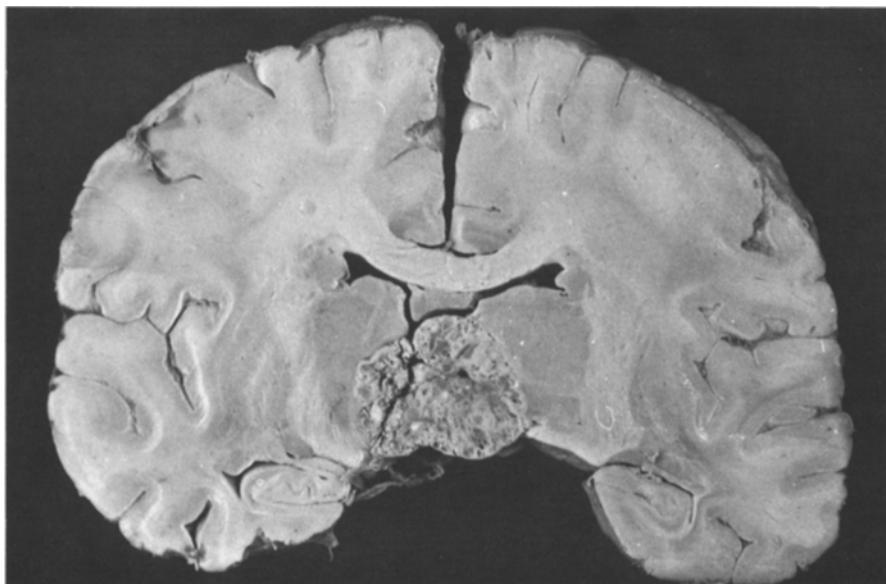


Abb. 6. Fall VI (SN 346/67): Regressiv verändertes Kraniopharyngeom mit doppelseitiger Zerstörung der Corpora mamillaria und Einwachsen in den 3. Ventrikel (Makro-Übersicht)

Fall VII. S. M. 64-jährige Patientin (SN 186/69)

1 Jahr vor dem Tode Sehstörungen, später Erblindung. 3 Monate später psychische Auffälligkeit, zerfahren, kannte die Personen ihrer Umgebung nicht mehr, stark verwirrt. Bei der klinischen Aufnahme völlig desorientiert, hochgradig verwirrt, erhebliche Merkfähigkeitsstörungen, redete gänzlich zerfahren und zusammenhanglos. Neigung zu Konfabulation. Diagnose: Cerebrale Gefäßsklerose, organische Hirnerkrankung. Präfinal Verdacht auf raumfordernden Prozeß. Neuropathologischer Befund. Großes Kraniopharyngeom mit erheblicher Druckatrophie der Nervi optici und des Chiasma opticum mit Zerstörung des Bodens des 3. Ventrikels und Einwachsen des Tumors in das Lumen des 3. Ventrikels. Völlige Zerstörung der Corpora mamillaria. Fornices, Ammonshornregionen sowie beide Thalamus unverändert.

Bei den Kraniopharyngeomen stellt somit die Alteration der Strukturen am Boden des 3. Ventrikels, insbesondere der Corpora mamillaria und des Chiasma opticum den wesentlichen pathologischen Befund dar.

Während bei den bisher beschriebenen Fällen die Folgen einer mehr oder minder rasch fortschreitenden Zerstörung von Hirngewebe durch das Tumorwachstum demonstriert wurden, soll anhand des nachfolgenden Falles über die klinischen Auswirkungen einer vermutlich jahrzehntelang bestandenen isolierten Destruktion der Corpora mamillaria durch ein kleines Lipom berichtet werden.

Fall VIII: B. C. 67-jähriger Patient (SN 105/62)

Mit 19 Jahren Unfall, es fiel ihm ein Ast auf den Kopf; angeblich seit dieser Zeit Gedächtnisstörungen. Seit dem 50. Lebensjahr Dauer-aufenthalt in einer Heil- und Pflegeanstalt. Starke Merkschwäche, Altgedächtnis ebenfalls lückenhaft. Wußte nicht wann er, seine Eltern und Geschwister geboren waren. Er erkannte die Verwandten, bei denen er bis zur Aufnahme gelebt hatte, nicht mehr. Keine Vorstellung über Dauer und Zeit der beiden Weltkriege. Typische Zeitgitterstörung. Psychisch gutmütig, brummig, antriebsgestört, Denken weitgehend erstarrt. Neurologisch o. B. Das Krankheitsbild wurde als cerebrale Gefäßsklerose aufgefaßt, obwohl die Störung bereits seit dem 19. Lebensjahr bestanden hatte. Patient blieb bis zum Tode desorientiert. Final Herzinsuffizienz.

Neuropathologischer Befund: Kleines Fibrolipom am Boden des 3 Ventrikels. Das Lipom war in das Innere des linken Corpus mamillare vorgewachsen und hatte dieses weitgehend zerstört. Auch in den erhaltenen Randpartien waren keine Nervenzellen mehr zu erkennen. Starke Kapillarverkalkung (Abb. 7). Auch das rechte Corpus mamillare war von Bindegewebszügen durchsetzt, stark regressiv verändert und von Nervenzellen entblößt. Weiter fanden sich mehrere kleine, auf die Rinde begrenzte Rindenprellungsherde im 3. Stadium frontal und parieto-occipital rechts. An den basalen Gefäßen waren keine stärkeren arteriosklerotischen Wandveränderungen feststellbar.

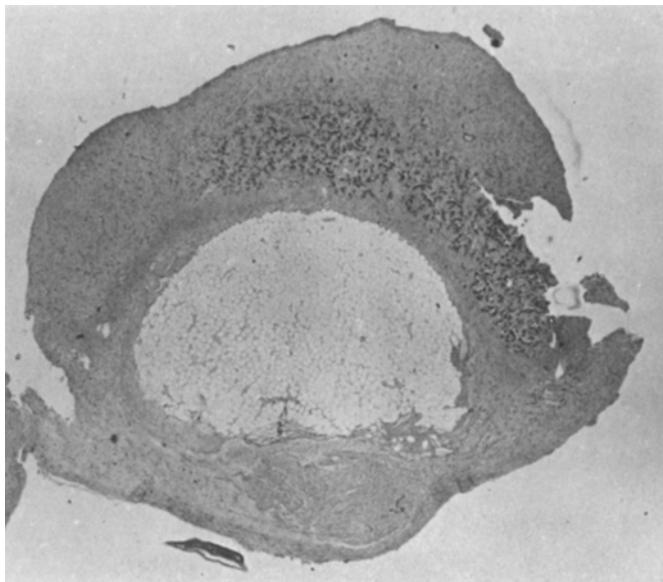


Abb. 7. Fall VIII (SN 105/62): Lipom im Inneren eines Corpus mamillare mit weitgehender Zerstörung dieses Kerns und starken Kapillarverkalkungen in der Umgebung des Lipoms (Mikro-Übersicht, Färbung nach v. Gieson)

Ein weiterer, morphologisch sehr ähnlich gelagerter Fall, zeigte zwar makroskopisch Veränderungen mit ähnlicher Lokalisation, klinisch hatte aber weniger das Bild der Amnesie als vielmehr das einer atypischen Psychose vorgelegen.

Fall IX: H. F. 61-jähriger Patient (SN 342/64)

Seit der Kindheit schlecht einordnenbare psychische Störungen, die später als schizophrener Defektzustand gedeutet wurden. Der Patient hatte als Kind in der Schule sehr schlecht und schwer gelernt und mußte nach dem 3. Schuljahr in die Sonderschule eingewiesen werden. Nach der Schulentlassung im väterlichen Betrieb als Fotogehilfe tätig. Im Alter von 37 Jahren Aufnahme in einer Pflegeanstalt und Verbleib dort bis zum Tode. Der Patient war sehr zerfahren, häufig aggressiv gereizt, beging scheinbar sinnlose Handlungen, gelegentlich wahnhafte Ideen, keine Halluzinationen, Konnte immer bei leichteren Fotoarbeiten beschäftigt werden. Keine sicheren Orientierungsstörungen. Tod an einer offenen Lungentuberkulose.

Neuropathologischer Befund: Erbsgroßes, im Inneren verknöchertes Lipom im Gebiet der Corpora mamillaria bds. Starke bindegewebige Komponente am Boden des 3. Ventrikels. Die Corpora mamillaria



Abb. 8. Fall IX (SN 342/64): Verknöchertes Lipom mit starker bindegewebiger Komponente am Boden des 3. Ventrikels mit Verdrängung und teilweiser Zerstörung der Corpora mamillaria (Mikro-Übersicht, Färbung nach v. Gieson)

waren makroskopisch nicht mehr sichtbar (Abb. 8). Auf Serienschnitten konnte das linke Corpus mamillare nicht mehr identifiziert werden, das rechte war nach oben verdrängt und verformt aber dennoch zu erkennen, seine Nervenzellen größtenteils erhalten. Fornices und Ammonshornformationen intakt.

ENCEPHALITIDEN

Im Unterschied zu den mehr oder minder gut umschriebenen und meist raumfordernd wachsenden Tumoren, scheinen die entzündlichen Prozesse des Zentralnervensystems weniger für lokalisatorische Fragestellungen geeignet. Eine Ausnahme bilden nur jene Encephalitisformen, die in der Regel ein relativ umgrenztes und konstantes Ausbreitungsmuster bevorzugen. Corsellis et al. (1968) beobachteten eine nicht zu rubrizierende Encephalitis, die sie wegen der Betonung des Prozesses in den Strukturen des limbischen Systems "limbische Encephalitis" nannten. Abgesehen von der Art der Grunderkrankung ist die Tatsache von Interesse, daß in ihrem Verlauf mnestische Störungen auftraten. Conrad und Ule (1951) beobachteten eine Korsakow-Psychose bei einer mit Nekrosen einhergehenden Encephalitis mit besonderer Bevorzugung des medialen Schläfenlappens einschließlich der Ammonshornregion sowie der Inselrinde mit sekundärer Degeneration der Corpora mamillaria. In guter Übereinstimmung mit dem

letztgenannten Fall stehen die Veränderungen bei der Herpes simplex - Encephalitis, bzw. der akuten nekrotisierenden Encephalitis. Obwohl im akuten Stadium durch den lebensbedrohlichen, meist schnell zu Benommenheit und Somnolenz führenden Verlauf eine Differenzierung der mnestischen Störungen kaum möglich ist, zeigen einige Fälle im Frühstadium oder bei chronischem Verlauf im Spätstadium nach dem Abklingen der akuten Symptomatik deutliche Merkfähigkeits- und Orientierungsstörungen, die im Hinblick auf die Topik der Läsionen von besonderen Interesse sind. Aus der Reihe dieser Encephalitiden werden einige Fälle des eigenen Beobachtungsgutes als Beispiel mitgeteilt:

Fall X: K. J. 62-jähriger Patient (SN 496/72)

7 Wochen vor dem Tode, nach einem 2-tägigen, uncharakteristischen Vorstadium mit Frösteln und Schläfenkopfschmerzen akut desorientiert, Gedächtnisausfälle, Merkfähigkeitsstörungen und Wortfindungsstörungen. Gleichzeitig mäßige Temperaturerhöhung ($38,5^{\circ}\text{C}$). Bei der Klinikaufnahme stand die Desorientiertheit im Vordergrund. In den nächsten Tagen zunehmend somnolent. Liquorbefund und weitere klinische Untersuchungsergebnisse ergaben den Verdacht auf Encephalitis. Wiederholt Atemstörungen. Zuletzt völlig bewußtlos. Tod unter dem Zeichen des zentralen Herz- und Kreislaufversagens 7 Wochen nach Beginn der Erkrankung. Erregernachweis nicht gelungen.

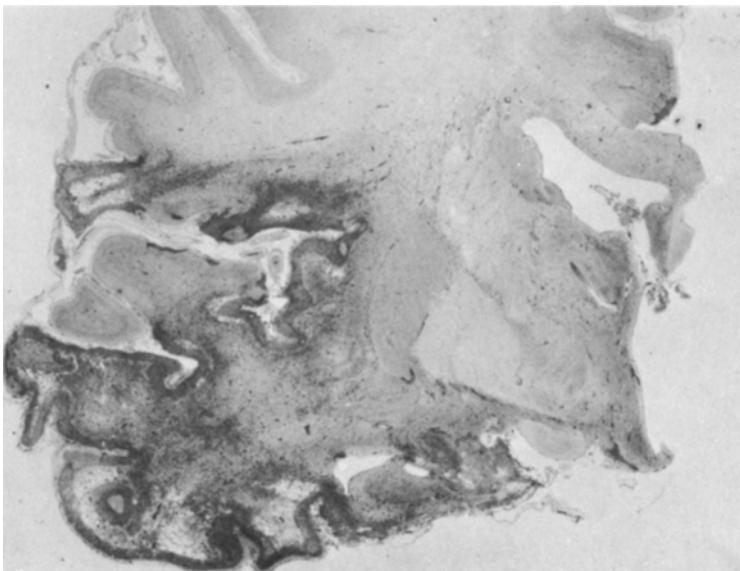


Abb. 9. Fall X (SN 496/72): Sogenannte aktue nekrotisierende Encephalitis mit 7-wöchiger Überlebenszeit. Ausgedehnte Nekrosen im 2. - 3. Stadium im Schläfenlappen und in der Inselrinde (Mikro-Übersicht, Nisslfärbung)

Neuropathologischer Befund: Typisches Bild einer "akuten" nekrotisierenden Encephalitis mit Betonung in der linken Großhirnhemisphäre. Im Bereich des Schläfenlappens, der Inselrinde und des Gyrus cinguli links ausgedehnte Rindenbandnekrosen im 2. und 3. Stadium (Abb. 9), rechts entzündliche Veränderungen mit nur geringen Nekrosen in den genannten Regionen.

Fall XI: K. V. 59-jähriger Patient (SN 369/71)

Im Verlauf eines grippalen Infektes Kopfschmerzen, Fieber und Übelkeit. 2 Tage später Verwirrtheitszustände, Desorientiertheit, Nicht-erkennen von Personen und Halluzinationen. Bei der Aufnahme in der Klinik neben den psychischen Symptomen hohe Temperaturen um 39,5°C und allgemeine Muskelhypertonie. Neurologisch o. B. Im Liquor 500/3 Zellen, leicht erhöhtes Eiweiß, normaler Zuckergehalt. Im weiteren Verlauf zunehmende Benommenheit und Auftreten einer Blickparese sowie eines positiven Babinski. Trotz intensiver Therapie Atemverschlechterung. Tod 9 Tage nach Beginn der Erkrankung. Neuropathologischer Befund: Akute nekrotisierende Encephalitis mit ausgedehnten entzündlichen Veränderungen, hochgradigen Nervenzellausfällen und gliös-mesenchymaler Reaktionen an symmetrischen Stellen der Temporalwindungen medio-basal sowie orbital, in der Inselrinde und im Gyrus cinguli bds.

Fall XII: B. F. 67-jähriger Patient (SN 369/66)

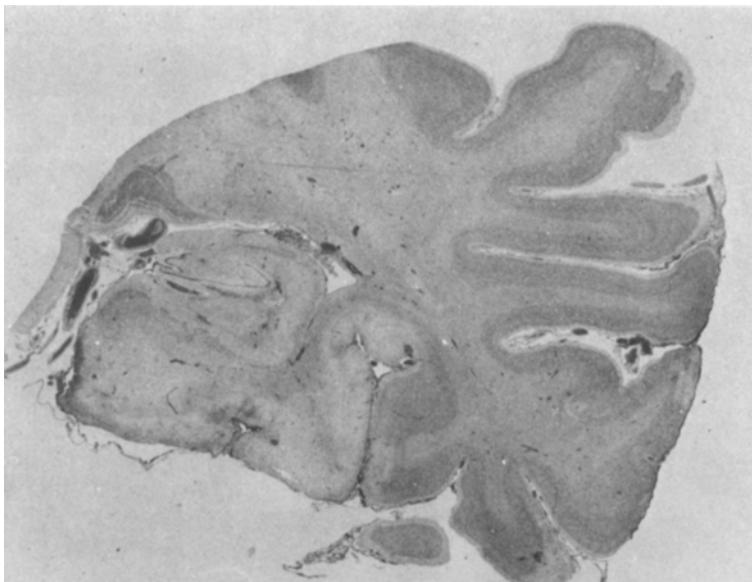


Abb. 10. Fall XII (SN 369/66): Akute nekrotisierende Encephalitis mit 10-tägigem Verlauf. Ausgedehnte frische Rindenerbleichungen in der Hippocampusregion und den medialen Temporalwindungen (Mikro-Übersicht, Nisslfärbung)

10 Tage vor dem Tode aus voller Gesundheit erhebliche Konzentrationsstörungen, später verwirrt. 2 Tage später hohe Temperaturen. Bei der stationären Aufnahme örtlich und zeitlich desorientiert, schwer besinnlich. Verdacht auf Encephalitis. Im Liquor 200/3 Zellen, leichte Eiweißvermehrung. In den nächsten Tagen Verschlechterung des Zustandes. Weiterhin hohe Temperaturen, Benommenheit, Somnolenz und schließlich zentrales Herz- und Kreislaufversagen.

Neuropathologischer Befund: Ausgedehnte, akute, nekrotisierende Encephalomeningitis mit Bevorzugung der Temporal-, Orbital- und Inselregion bds. Ausgedehnte symmetrische Rindenerbleichungen in der Hippocampusregion (Abb. 10) und in der Inselrinde. Entzündliche Infiltrate in den Meningen.

Während bei den Fällen mit akuter nekrotisierender Encephalitis der rasche Verlauf und der sehr weitgehende Parenchymuntergang das klinische Bild bestimmen und das amnestische Syndrom nur kurzfristig im Beginn der Erkrankung oder nach Abklingen der akuten Erscheinungen klinisch erfaßbar wird, können bei chronisch verlaufenden Encephalitiden mit ähnlich lokализierten Läsionen mnestische Störungen über längere Zeit das klinische Bild beherrschen. So konnte bei einem von uns untersuchten Fall mit isoliertem cerebralem Morbus Boeck (Mehraein und Jamada 1965) ein über Monate bestehendes amnestisches Syndrom beobachtet werden. Morphologisch lag ein symmetrischer Befall der Ammonshörner, der Nuclei amygdalae und der Corpora mamillaria durch die granulomatöse Entzündung vor. Ein weiterer, klinisch und morphologisch ähnlich gelagerter Fall soll nachfolgend kurz dargestellt werden:

Fall XIII: D. E. 34-jährige Patientin (SN 235/72)

3 Jahre vor dem Tode erhebliche Gewichtszunahme (60 kg innerhalb von 3 Monaten) und sekundäre Amenorrhoe. Verdacht auf Morbus Boeck. Die Adipositas wurde als Ausdruck einer cerebralen Beteiligung mit daraus resultierender hypothalamischer Fehlsteuerung gedeutet. Bei späteren Untersuchungen war jedoch die Diagnose eines Morbus Boeck nicht mehr in Erwägung gezogen worden. 1 Jahr später Aufnahme im diabetischen Coma mit Blutzuckerwerten über 700 mg%. Die Diabetes war bis dahin nicht bekannt gewesen. Nach entsprechender Behandlung in relativ gutem Zustand entlassen. Bei einer psychiatrischen Untersuchung 14 Monate vor dem Tode Klagen über Nachlassen des Gedächtnisses, objektiv zeitlich nicht voll orientiert. 7 Monate später wegen völliger zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit und zunehmender Somnolenz stationäre Aufnahme. Kein Hinweis auf intracerebralen Tumor. Im Liquor 38/3 Zellen bei starker Eiweißvermehrung. Wegen Verdacht auf chronische Meningoencephalitis Cortisontherapie. Nach anfänglicher Besserung des Allgemeinzustandes, wobei auch die mnestischen Störungen abklangen, erneut völlig desorientiert und allgemein verlangsamt. Die psychischen Veränderungen blieben bis zum Tode bestehen, überlagert von zunehmender Somnolenz durch Adipositas (Pickwick-Syndrom). Tod in einem plötzlich aufgetretenen Anfall von Atemnot. Die Sektion bestätigte das Vorliegen eines

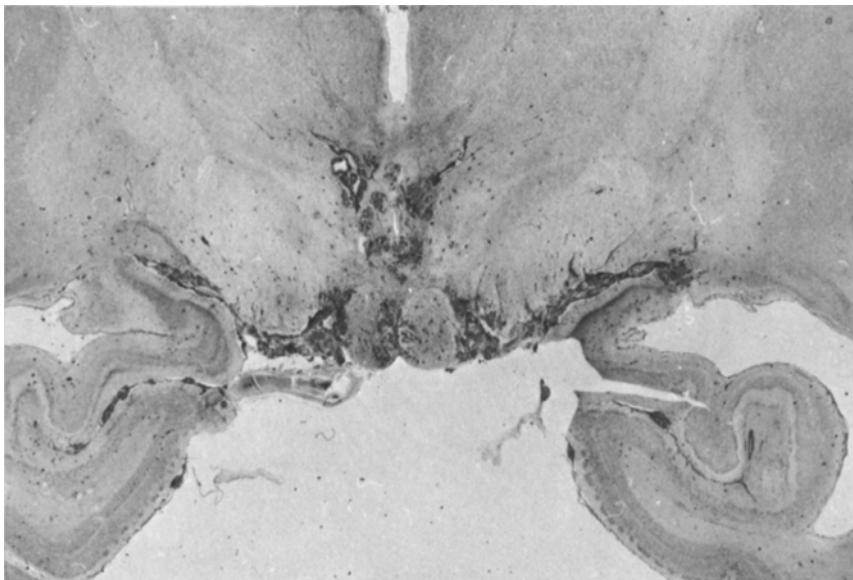


Abb. 11. Fall XIII (SN 235/72): Cerebraler Morbus Boeck. Entzündlich-granulomatöse Veränderungen in beiden Corpora mamillaria und am Ufer des 3. Ventrikels. Produktive basale Meningoencephalitis (Mikro-Übersicht, Ausschnitt, Nisslfärbung)

Morbus Boeck mit cerebraler Beteiligung.

Neuropathologischer Befund: Ausgeprägte, granulomatöse, produktive Meningoencephalitis mit eindeutiger Betonung in den basalen Meningen und den Strukturen des Zwischenhirns. Bildung von typischen Zell-granulomen in der hypothalamischen Region und ausgeprägte, entzündlich-granulomatöse Veränderungen in beiden Corpora mamillaria (Abb. 11). Die Ammonshornregionen wenig verändert. Einzelne entzündliche Herde im medialen Thalamuskern.

WERNICKE'SCHE ENCEPHALOPATHIE

Die Wernicke'sche Encephalopathie ist sowohl wegen der relativ konstanten und gut umschriebenen Prädilektionsstellen der morphologischen Alterationen als auch wegen der in ihrem Verlauf sehr häufig auftretenden mnestischen Störungen - gelegentlich im Rahmen eines Korsakow-Syndroms - für unsere Überlegungen von Bedeutung. Wir haben aus unserem Untersuchungsgut 110 Fälle von morphologisch gesicherter Wernicke'scher Erkrankung bearbeitet. Dem Krankheitsbild lagen die bekannten Gewebsveränderungen im Sinne spongiöser Auflockerung, Kapillarvermehrung, perivaskulärer Exsudate und Blutungen sowie Gliareaktion in umschriebenen Regionen des Gehirns zugrunde. Die Nervenzellen, obwohl zahlenmäßig in der Regel relativ gut erhalten, wiesen z.T. erhebliche regressive Schäden auf.

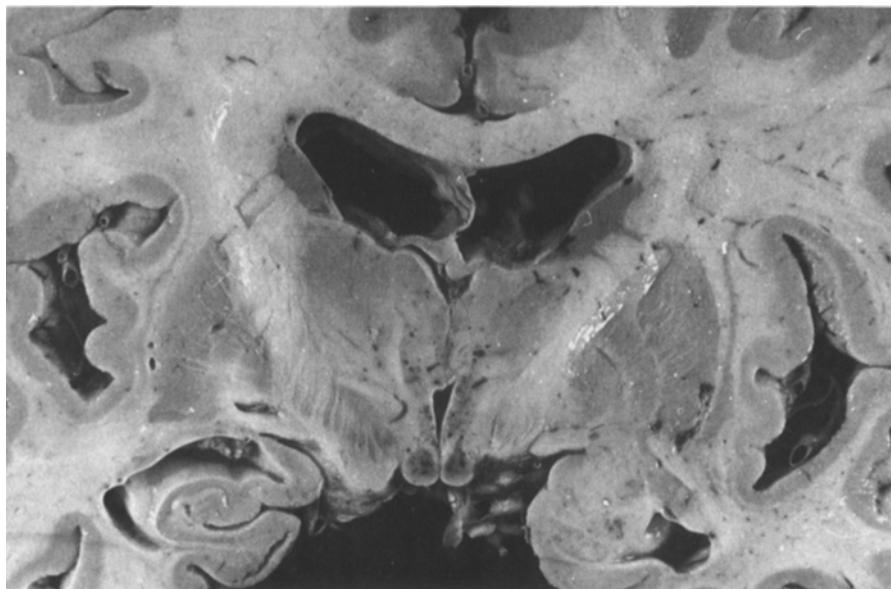


Abb. 12. (SN 167/65) Wernicke'sche Encephalopathie. Verfärbung der Corpora mamillaria und multiple kleine Blutpunkte. Diskrete Veränderungen auch am Ufer des 3. Ventrikels (Makro-Übersicht, Ausschnitt)

Die Corpora mamillaria bilden erfahrungsgemäß den Hauptsitz und die vulnerabelste Stelle bei dieser Erkrankung. Ihr Befall wurde nur in einem unserer Fälle vermißt. Der sogenannte pseudoencephalitische Gewebskomplex wird außerdem am Ufer des 3. Ventrikels, in den Fornices, im Septum pellucidum, in der Vierhügelregion und am Boden des 4. Ventrikels gesehen. Mit Ausnahme der Corpora mamillaria ist jedoch der Befall der übrigen Regionen von Fall zu Fall wechselnd, die Beteiligung aller erwähnten Regionen am Krankheitsgeschehen bleibt besonders schweren Fällen vorbehalten. Sie war in unserem Material eher eine Ausnahme als die Regel. Im Zusammenhang mit der lokalisatorischen Fragestellung sind oft die vernachlässigten eigentümlichen Nervenzellausfälle und die Nekrobiose der Ganglienzellen in bestimmten Kernen des Thalamus besonders hervorzuheben. Wir fanden wie Colmant (1965) in ca. 30% der Fälle mehr oder minder ausgeprägten Zelluntergang in verschiedenen Kernen des Thalamus (in absteigender Häufigkeit Nucleus medio-dorsalis, Nucleus anterior thalami, die laterale Kerngruppe, Pulvinar thalami), (Mehraein und Rothmund, 1975).

In den uns zur Verfügung gestellten Krankengeschichten wurden immer wieder mnestische Störungen hervorgehoben, die als Nachlassen des Gedächtnisses, Desorientiertheit (vorwiegend zeitlich, aber auch örtlich), Merkfähigkeitsstörungen, zeitweilige und anhaltende Verwirrtheit charakterisiert oder mit Sätzen wie etwa "der Patient redet wirr und verkennt alte Bekannte" beschrieben wurden. Besonders interessant war für uns die Tatsache, daß gelegentlich phasenhaft vor der eigentlichen akuten

Erkrankung auftretende Attacken von mnestischen Störungen erwähnt wurden. Die Orientierungs- und Merkschwäche hatte - soweit aus den Krankenblättern ersichtlich - in 55% der Fälle bestanden, wobei sie tatsächlich wahrscheinlich in einem höheren Prozentsatz vorgelegen hatte, denn bei zahlreichen Patienten war zur Zeit der Klinikaufnahme der Allgemeinzustand infolge des Kreislaufkollapses so schlecht, daß eine Prüfung entweder nicht durchgeführt wurde oder nicht durchführbar erschien. Bei den von uns ausgewerteten Krankengeschichten war die mnestische Störung das häufigste und eines der frühesten Symptome dieser Erkrankung. Ihr folgten die bekannten neurologischen Symptome, wie Ataxie, Muskeltonusveränderungen, Augenmuskelstörungen etc. Bei dem Versuch der Korrelation klinischer und morphologischer Daten konnte festgestellt werden, daß in einigen Fällen ein fast isolierter Befall der Corpora mamillaria mit mnestischen Störungen vergesellschaftet war. Bei einigen Patienten, die irgendwann einmal ein vorübergehendes akutes cerebrales Ereignis, vermutlich eine akute Wernicke'sche Krankheit, durchgemacht hatten und bei denen anschließend jahrelang eine Desorientiertheit und Merkfähigkeitsschwäche als Defektzustand zurückgeblieben waren, konnte morphologisch lediglich eine Atrophie der Corpora mamillaria mit Residuen eines Wernicke'schen Gewebskomplexes nachgewiesen werden, während die übrigen Prädilektionsstellen kaum verändert waren. Hierher gehört im weiteren die Beobachtung einer Sonderform der Wernicke'schen Encephalopathie, bei der wir abweichend von dem üblichen morphologischen Bild des pseudoencephalitischen Gewebskomplexes eine ubiquitäre Blähung sämtlicher Nervenzellen der Corpora mamillaria beobachten konnten. Auch in diesem Fall hatte ein ausgeprägtes Korsakow-Syndrom in der Vorgeschichte bestanden.

MORBUS ALZHEIMER UND SENILE DEMENZ

Bei Morbus Alzheimer und seiner Spätmanifestation der senilen Demenz sind Gedächtnisausfälle und Merkfähigkeitsstörungen sowohl ein Früh- als auch ein Leitsymptom der Erkrankung. Die ihr zugrunde liegenden morphologischen Veränderungen bestehen bekanntlich neben der allgemeinen z. T. ausgeprägten Atrophie des Gehirns histologisch in einer eigentümlichen Verklumpung und Bündelung der intraneuronalen Fibrillen, den sog. Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen (AFV) und in Ablagungen drusenförmiger Gebilde im Neuropil. Außerdem liegt ein z. T. erheblicher Nervenzellverlust von ca. 30 bis 40% (Mehraein et al., 1975) in der Hirnrinde vor. Die Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen und die senilen Plaques sind zwar für Morbus Alzheimer nicht spezifisch, doch läßt ihr Auftreten in der Hirnrinde von einer gewissen Quantität an die Vermutung auf das Bestehen psychischer Ausfälle im Sinne einer Demenz zu. Das Vorliegen der geweblichen Veränderungen bleibt jedoch, solange die klinischen Symptome dies nicht bestätigen, ohne Aussagewert für die psychische Leistungsfähigkeit der betreffenden Person (Peters, 1967). Obwohl im Spätstadium der Erkrankung die Hirnrinde fast überall derartige Veränderungen aufweist, ist die Intensität der Alterationen regional keinesfalls gleich ausgeprägt. Wir konnten bei ausgedehnten, quantitativen Untersuchungen feststellen, daß der Nucleus amygdalae und Teile des Ammonshorns gegenüber allen anderen untersuchten Regionen statistisch signifikant am stärksten, in

einzelnen Fällen sogar isoliert befallen waren. Nach Befunden von Jamada und Mehraein (1965) sowie Mehraein (1976) wurden diese Regionen am frühesten betroffen. Die besondere Bevorzugung des Mandelkernes gegenüber der meist stark befallenen Rinde ist insofern bemerkenswert, als die übrigen subcortikalen Grisea entweder nicht oder nur sehr gering betroffen sind. Die Corpora mamillaria und die Fornices sind in der Regel kaum verändert. Somit ist auch bei diesen, mit mnestischen Störungen einhergehenden Erkrankungen trotz der diffusen Ausbreitung des Prozesses eine Betonung der Alteration in Teilen des für die Gedächtnisfunktionen so wichtigen Ammonshorn-Fornix-Corpus mamillare-Systems zu finden.

DISKUSSION

Den dieser Arbeit zugrunde liegenden 168 Fällen (davon 55 Tumoren 8 Encephalitiden, 55 Fälle mit Wernicke'scher Encephalopathie und 5 Fällen von Morbus Alzheimer und seniler Demenz) war ein mehr oder minder stark ausgeprägtes amnestisches Syndrom gemeinsam. In den uns zur Verfügung stehenden klinischen Daten fanden wir in den meisten Fällen keine systematisch durchgeführten, psychologisch differenzierenden Untersuchungen hinsichtlich der feineren Unterschiede des amnestischen Syndroms. Soweit sich mit Sicherheit aus den Unterlagen herauslesen ließ, handelte es sich bei den ersten drei Gruppen vorwiegend um Merkfähigkeitsstörungen und Desorientiertheit, während bei den Alzheimerfällen zusätzlich Gedächtnisausfälle und aphasisch-agnostische Merkmale eine Rolle spielten. Die übereinstimmend doppelseitig betroffenen Strukturen, die in den einzelnen Gruppen wie auch im Einzelfall variierten, waren Septum pellucidum, Corpus mamillare, Fornix, Ammonshorn, Nucleus amygdalae und einige Kerne des Thalamus. Dem Septum pellucidum scheint keine besondere Bedeutung im Hinblick auf die mnestischen Funktionen zuzukommen, denn bei einer größeren Zahl von unterschiedlich voluminösen Septum-pellucidum-Cysten mit Untergang der Septumstrukturen sowie bei mehreren, weit frontal lokalisierten Mittellinentumoren, welche nur das Septum nicht aber den Fornix alterierten, fanden wir in keinem Fall klinische Angaben bezüglich der Gedächtnisstörungen.

Schwieriger zu beurteilen ist die Rolle der Kerngebiete um den 3. Ventrikel, Benedek und Juba (1941), Brouwer (1950), Sprofkin und Sciarra (1952), Williams und Pennybacker (1954), Delay et al. (1964) und Angelergues (1958, zitiert nach Barbizet, 1970) weisen auf mnestische Störungen bei Tumoren in der Umgebung des 3. Ventrikels hin. Die Angaben der Literatur stehen in guter Übereinstimmung mit der Analyse der eigenen Tumorfälle dieser Region. Sie ergab, daß in dieser Gruppe bei verschiedenen großen Tumoren mnestische Störungen nur dann beobachtet worden waren, wenn entweder die Fornices oder die Corpora mamillaria durch den in der Mittellinie sich ausbreitenden Tumor bds. geschädigt waren. Die Corpora mamillaria werden vor allem durch die von der Basis in den 3. Ventrikel einwachsenden Tumoren (Kraniopharyngeome) zerstört. Bei unseren Kraniopharyngeomen mit mnestischen Störungen waren in allen untersuchten Fällen Zerstörungen der Corpora mamillaria nachweisbar.

Den Corpora mamillaria kommt u. E. als Verknüpfungspunkt zwischen den in den Fornices laufenden Afferenzen aus der Hippocampusregion und dem Thalamus bei der mnestischen Funktion eine wesentliche Rolle zu.

Unser Fall Nr. VIII (Abb. 7) mit isolierter Zerstörung beider Corpora mamillaria durch ein Lipom ist ein entscheidender Beweis für diese Annahme, denn hierbei lagen anderenorts keine Läsionen vor und das typische Bild einer Zeitgitterstörung und Desorientiertheit wurde über Jahre beobachtet. Unser 2. Fall mit dem Lipom am Boden des 3. Ventrikels (Fall Nr. IX, Abb. 8), bei dem ebenfalls die Corpora mamillaria stark in Mitleidenschaft gezogen waren, wurde klinisch als uncharakteristischer schizophrener Defektzustand gedeutet, bei welchem mnestische Störungen nicht mit Sicherheit beobachtet worden waren. Hierfür muß der Grund möglicherweise in der funktionellen Intaktheit des verdrängten und deformierten Corpus mamillare der einen Seite gesehen werden, da auch in der Literatur immer wieder auf die Doppelseitigkeit der Schädigung als Grundlage der mnestischen Störungen hingewiesen wird (Delay et al., 1964). Die Analyse der Rolle der Corpora mamillaria für die mnestische Störung ist insofern von Bedeutung, da ihre Wichtigkeit in diesem Zusammenhang keinesfalls allgemein anerkannt wird. Victor (1964) glaubt aufgrund seiner ausgedehnten Beobachtungen an Wernicke-Korsakow-Psychose die entscheidende Rolle der Corpora mamillaria für die Merkfähigkeit verneinen zu können. Er ist vielmehr der Ansicht, daß die ebenfalls häufig in den Thalamuskernen zu beobachtenden Läsionen bei der Wernicke'schen Encephalopathie für die mnestischen Störungen verantwortlich sind. Er bezieht sich dabei auf die Beobachtung von fünf Fällen von Wernicke'scher Encephalopathie ohne mnestisches Syndrom, die im Gegensatz zu anderen Fällen keine Veränderungen in den Thalamuskernen zeigten. Diese interessante Beobachtung kann u. E. die postulierte Funktion der Corpora mamillaria für die Gedächtnisleistung nicht entkräften, da die Läsionen in den Corpora mamillaria bei Morbus Wernicke im Einzelfall unterschiedlich stark ausgeprägt sind und die Funktionen dadurch in verschiedenem Grade beeinträchtigt werden können. Auch in unserem Material finden sich Fälle mit Befall der Corpora mamillaria ohne amnestisches Syndrom. Das gleiche haben wir auch bei Fällen mit Thalamusläsionen feststellen müssen.

Bei den Läsionen im Thalamus bei Morbus Wernicke muß zwischen den meist paraventrikulär gelegenen, in ihrer Ausdehnung begrenzten, pseudoencephalitischen Gewebsalterationen und dem mehr ausgedehnten reaktionsarmen Nervenzellschwund in den medialen und lateralnen Kerngebieten unterschieden werden. Die erst genannten sind wegen ihrer geringen Ausdehnung und Lokalisation weniger für die mnestischen Ausfälle verantwortlich zu machen. Auch die Rolle der letztgenannten Läsionen für das amnestische Syndrom ist schwer eruierbar. In unseren Fällen von Morbus Wernicke ließ sich kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Befall eines bestimmten thalamischen Kerngebietes und den mnestischen Störungen herstellen, vor allem auch deshalb, weil der Befall der Corpora mamillaria in keinem Fall vermißt wurde und die Beteiligung der Thalamuskerne inkonstant war und hinsichtlich Lokalisation und Ausdehnung von Fall zu Fall trotz gewisser Ähnlichkeiten variierte. Bei dem ausgedehnten Nervenzellschwund handelt es sich nicht um einen akut entstandenen Zelluntergang, sondern mehr um eine langsam verlaufende Nekrobiose. Die klinisch oft akut einsetzende Phase von Verwirrtheit und Merkfähigkeit scheint aber zeitlich eher mit den pseudoencephalitischen Gewebsreaktionen zu korrelieren als mit dem allmählich auftretenden Nervenzelluntergang im Thalamus. Daß ausgedehnter Nervenzellausfall in den Kernen des Thalamus, wenn er doppelseitig auftritt, zu Demenz und psychotischen Bildern führen kann,

ist bekannt. Gelegentlich bilden Merkfähigkeitsstörungen und Gedächtnis- ausfälle dabei einen nicht unwesentlichen Teil des klinischen Bildes (Kaiya et al., 1975). Wegen der sehr komplexen Symptomatik, welche weit über die mnestischen Störungen hinausreicht, ist aber die mnestische Komponente schwer abgrenzbar. In diesem Zusammenhang ist die klinische Beobachtung von Hessler (1970) von besonderer Bedeutung, der bei doppelseitiger Koagulation der Nuclei anteriores thalami ein schweres amnestisches Bild über mehrere Wochen registrierte. Dieses Kerngebiet erhält bekanntlich die Hauptafferrenzen von den Corpora mamillaria.

Auch der Fornix spielt als Hauptverbindung zwischen dem Hippocampus und den Corpora mamillaria eine wesentliche Rolle. Ob eine isolierte Durchtrennung, bzw. Läsion der beiden Fornices ähnliche Symptome wie die Läsion der Corpora mamillaria bzw. der Ammonshörner hervorruft, läßt sich aus unseren Befunden nur mit Zurückhaltung bejahen, da bei den meisten Fällen neben den Fornices auch die Corpora mamillaria und/oder die Hippocampusregion mehr oder minder stark beteiligt wären. Es kann aber aus den Beobachtungen mit relativ geringen Zerstörungen der letzt- genannten Regionen und starkem Befall der Fornices bedingt gefolgt werden, daß bei diesen Fällen die Läsionen der Fornices am frühesten auftraten und für die mnestischen Ausfälle bestimmt waren (Fall I, Abb. 1). Diese Annahme findet auch eine gewisse Stütze in den Beobachtungen in der Literatur (Sweet et al., 1959; Delay et al., 1964 und Hessler, 1967) und in einigen eigenen Beobachtungen (Fälle I und V, Abb. 1 und 5).

Daß die doppelseitige Abtragung der Schläfenlappenpole, wenn sie weit genug medio-caudal geschieht zu Desorientierung, Gedächtnisausfall und Demenz führt, ist aus mehreren Beobachtungen bekannt (Terzian und Dalle Ore, 1955; Scoville und Milner, 1957; Drachman und Arbit, 1966). Auch einseitige Lobektomien mit gleichzeitig bestehenden pathologischen EEG-Veränderungen oder umschriebenen Läsionen auf der Gegenseite scheinen mnestische Störungen hervorrufen zu können (Penfield und Milner, 1958; Serafetinides und Falconer, 1962). Auch bei kreislaufbedingten, doppelseitigen Nekrosen und Atrophien der Hippocampusregion wurden korsakowähnliche Bilder und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses beobachtet (Delay et al., 1965; Victor et al., 1961).

Die Herpes-simplex-Encephalitis, bzw. die akute nekrotisierende Encephalitis ist wegen des relativ gut umschriebenen Schadenverteilungsmusters mit symmetrischem Befall der medialen Temporalwindungen unter Einschluß des Nucleus amygdalae und der Ammonshornstrukturen als Modell für eine in der Temporalregion lokalisierte Störung der mnestischen Funktionen gut geeignet (Rose und Symonds, 1960; Drachman und Arbit, 1966; Conrad und Ule, 1951). Das amnestische Syndrom wird aber oft durch die gravierenden lebensbedrohlichen Erscheinungen überdeckt. In einigen Fällen kann aber das charakteristische Bild der mnestischen Störung wie in unseren Fällen ein wesentliches Früh- und/oder Leitsymptom sein.

Obwohl die Korrelation der mnestischen Störungen zu einer bestimmten Region im Rahmen der generalisierten Hirnatrophie bei der Alzheimer'schen Erkrankung sehr problematisch ist, weisen die Ergebnisse unserer quantitativen Untersuchungen auf eine Beziehung zwischen dem besonders starken Befall der Nucleus amygdalae-Ammonshornregion und den Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen bei dieser Erkrankung hin. Besonders der bei uns gelegentlich beobachtete, relativ isolierte Befall dieser Regionen in Korrelation mit den mnestischen Ausfällen als Frühsymptom der Erkrankung

legt diese Verknüpfung nahe. Während die Rolle des häufig betroffenen medio-cortikalen Mandelkernkomplexes für die Steuerung emotionaler Funktionen durch verschiedene experimentelle und klinische Beobachtungen gesichert erscheint, ist die Wichtigkeit dieses Kernkomplexes für die Merkfähigkeit und das Gedächtnis noch nicht eindeutig geklärt. Grünthal (1947) berichtete über einen Fall mit doppelseitiger Nekrose des Mandelkerns, bei welchem Gedächtnisschwäche, Desorientiertheit und Demenz bestanden. Feindel und Penfield (1954) sind aufgrund ihrer Ergebnisse bei Reizversuchen der periamygdaleaen Region bei Patienten mit paroxysmalen Automatismen und mnestischen Episoden der Meinung, daß der Mandelkern für die Funktion des Gedächtnisses eine wesentliche Rolle spielt. Scoville und Milner (1957) messen aufgrund ihrer Nachuntersuchungen bei doppelseitig lobekтомierten Patienten dem Nucleus amygdalae eine geringere Bedeutung für die Gedächtnisfunktion bei als dem Ammonshorn.

Aus dem Gesagten geht die besondere Wichtigkeit des Amygdalae-Hippocampus-Corpus mamillare-Systems einschließlich Fornices und der mamillothalamischen Verbindungen für die mnestischen Funktionen, insbesondere für die Merkfähigkeit hervor (Barbizon, 1963, 1970). Wir selbst verfügen über keine Beobachtungen, bei denen eine erwiesene doppelseitige Zerstörung im Bereich dieser Strukturen ohne Folgen für die mnestischen Funktionen geblieben wäre. Dies alles besagt aber keinesfalls, daß Störungen des Gedächtnisses und der Merkfähigkeit bei anderen cerebralen Läsionen nicht ebenfalls ausgelöst werden können. In unserem eigenen Material der cerebralen Tumoren fanden sich unter den Fällen mit ausreichender Anamnese - nach Auswahl jener Fälle mit entsprechendem Schädigungsmuster in den oben genannten Strukturen - immerhin noch 15 Fälle, bei denen Merkfähigkeitsstörungen und Gedächtnisausfälle mit unterschiedlichen Läsionen außerhalb der genannten Areale verbunden waren. Man sollte sich daher darauf beschränken, festzustellen, daß sich aus der Empirie einige miteinander mehr oder minder verknüpfte Strukturen herausheben lassen, deren doppelseitige Zerstörung häufiger als bei anderen bekannten Regionen des Gehirns klinisch mit mnestischen Störungen einhergeht. Dieser Empirie liegen nur allzuoft unzureichend differenzierte, klinische und morphologische Untersuchungen zugrunde, welche die ohnehin schwierigen Korrelationsmöglichkeiten weiter einschränken. Darüberhinaus ist die starke Abhängigkeit der Lern- und Behalteprozesse von der Bewußtseinslage, der Motivation und emotionalen Gestimmtheit bekannt.

Daß trotz aller berechtigter Skepsis aus der Beobachtung des menschlichen Einzelfalles und aus den Ergebnissen der experimentellen Neuro-psychologie sich einige Strukturen als unentbehrlich für die Funktionstüchtigkeit des Gedächtnisses erweisen können, berechtigt zu der Hoffnung, daß auch bei zukünftigen Bemühungen wertvolle Erkenntnisse zu erzielen sind. Die sich laufend weiter entwickelnden technischen Möglichkeiten zur lokalisatorischen Erfassung und Verlaufsbeobachtung auch kleinerer Läsionen intravitam wie auch die differenzierten neuropsychologischen Testmethoden in Verbindung mit umfassenden neuropathologischen Untersuchungen geben mehr den je die Chance, die Krankheit als Naturexperiment am Menschen für die Erkenntnisse der Klinik und Grundlagenforschung nutzbar zu machen.

Über die Thematik des amnestischen Syndroms hinaus gilt für jeden Versuch klinisch anatomischer Korrelation weiterhin die von Peters (1970) gemachte kritische Aussage: "Die Abgrenzung der Topik und Ausdehnung eines Krankheitsprozesses im Zentralorgan ist zumal dann unbedingte Voraussetzung, wenn man das anatomische Substrat mit dem klinischen Syndrom in Korrela-

tion setzen will. Es ist aber nicht statthaft Ausfallserscheinungen an ein Gehirnareal zu 'binden'. Man soll auch keinesfalls das Positiv des Negativs auf das zerstörte Hirnfeld beziehen, daß heißt, die unbeeinträchtigte Leistung, die im zu beurteilenden Fall gestört war, auf die Tätigkeit des alterierten Zentrums zurückführen. Man darf lediglich bei Vorliegen umschriebener klinischer Ausfallserscheinungen und umschriebener Hirnzerstörung folgern, daß der zerstörte Hirnteil, bzw. das zerstörte "Wirkfeld" zur normalen Durchführung der beeinträchtigten oder ausgefallenen Leistungen wesentliche Bedeutung ist."

LITERATUR

- Angelergues, R.: Le Syndrome mental de Korsakow. Paris, Masson 1958
zit. nach Barbizet, J.: Human memory and its pathology. San Francisco: Freeman and Co. 1970
- Barbizet, J.: Defect of memorizing of hippocampal-mammillary-origin: a review. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26, 127-135 (1963)
- Barbizet, J.: Human memory and its pathology: San Francisco: Freeman and Co. 1970
- Benedek, L., Juba, A.: Korsakow-Syndrom bei den Geschwülsten des Zwischenhirns. Arch. Psychiat. 114, 366-376 (1942)
- Brouwer, B.: Positive and negative aspects of hypothalamic disorders. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 13, 16-23 (1950)
- Colmant, H. -J.: Encephalopathien bei chronischem Alkoholismus. Stuttgart: Enke Verlag 1965
- Conrad, K., Ule, G.: Ein Fall von Korsakow-Psychose mit anatomischem Befund und klinischen Betrachtungen. Dtsch. Z. Nervenkr. 165, 430-445 (1951)
- Corsellis, J. A. N., Goldberg, G. J., Norton, A. R.: "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. Brain 91, 481-496 (1968)
- Delay, J., Brion, S., Derouesné, C.: Syndrome de Korsakoff et étiologie tumorale. Etude anatomo-clinique de trois observations. Rev. Neurol. 111, 97-133 (1964)
- Delay, J., Brion, S., Lemperiére, Th., Lechevallier, B.: Cas anatomo-clinique de syndrome de Korsakoff post-comitial après corticothérapie pour asthme subintrant. Rev. Neurol. 113, 583-594 (1965)
- Drachmann, D. A., Arbit, J.: Memory and the hippocampal complex. Arch. Neurol. 15, 52-61 (1966)
- Grünthal, E.: Über das klinische Bild nach umschriebenem beiderseitigem Ausfall der Ammonshornrinde. Mschr. Psychiat. Neurol. 113, 1-16 (1947)
- Hassler, R.: Funktionelle Neuroanatomie und Psychiatrie. In: Psychiatrie der Gegenwart Bd. 1/1, Teil A. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Jamada, M., Mehraein, P.: Verteilungsmuster der senilen Veränderungen im Gehirn, Arch. Psychiat. Z. ges. Neurol. 211, 308-324 (1968)
- Kaiya, H., Mehraein, P., Yoshimura, T.: Pallidonigrale und thalamische Demenz. Arch. Psychiat. Nervenkr. 219, 323-330 (1974)
- Mehraein, P.: Untersuchungen an Nervenzellen der Hirnrinde bei M. Alzheimer. Fortschritte der Medizin 94 im Druck (1976)
- Mehraein, P., Dietl, H., Tanabe, T.: Morphometrische Befunde bei Morbus Alzheimer. 20. Tagung der Vereinigung Deutscher Neuro-pathologen und Neuroanatomen. 1.-3. Oktober 1975 in Köln

- Mehraein, P., Rothemund, E.: Beispiele klinisch relevanter Wirkstoffmangelsyndrome des ZNS. In: Kreutzberg, G. W.: Aspekte der Zellbiologie und Zellpathologie des Neurons. München: Aesopus 1975
- Penfield, W., Milner, B.: Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Arch. Neurol. Psychiat.* 79, 475-497 (1958)
- Peters, G.: Klinische Neuropathologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1970
- Peters, G.: Neuropathologie und Psychiatrie. In: *Psychiatrie der Gegenwart* Bd. 1/I, Teil A. S. 286-324. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Scoville, W. B., Milner, B.: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20, 11-21 (1957)
- Serafetinides, E. A., Falconer, M. A.: Some observations in memory impairment after temporal lobectomy for epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 25, 251-255 (1962)
- Rose, F. C., Symonds, C. P.: Persistant memory defect following encephalitis. *Brain*, 83, 195-212 (1960)
- Sprofkin, B. E., Sciarra, D.: Korsakoff's psychosis associated with cerebral tumors. *Neurology (Minneapolis)* 2, 427-434 (1952)
- Sweet, W. H., Talland, G. A. und Ervin, F. R.: Loss of recent memory following sections of fornix. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 84, 76-82 (1959)
- Terzian, H. und Dalle Ore, G.: Syndrome of Klüver and Bucy. Reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology (Minn.)* 5, 373-380 (1955)
- Victor, M.: Observations on the amnestic syndrome in man and its anatomical basis. In: Brazier, M. A. B. (Ed.) *Brain Function*, Vol. II S. 311-340. Berkely and Los Angeles: University of California Press 1964
- Victor, M., Angevine, J. B. jr., Mancall, E. L., Fisher, C. M.: Memory loss with lesions of hippocampal formation. *Arch. Neurol.* 5, 244-263 (1961)
- Williams, M., Pennybacker, J.: Memory disturbances in third ventricle tumours. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 17, 115-123 (1954)