

STOWARZYSZENIE NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

NEUROPATOLOGIA POLSKA

Proceedings of

the 5 th DANUBE SYMPOSIUM on NEUROLOGY
the 3 rd DANUBE SYMPOSIUM on CHILD NEUROLOGY
the 3 rd DANUBE SYMPOSIUM on NEUROPATHOLOGY

Warszawa, 11–14, October 1972

TOM XII

1974

ZESZ. 2

WARSZAWA

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

K W A R T A L N I K

Tom XII

Kwiecień – Czerwiec 1974

Nr 2

KOMITET REDAKCYJNY

Janusz Groniowski (Warszawa), *Hanna Jędrzejowska* (Warszawa), *Jerzy Kułczycki* (Szczecin), *Adam Kunicki* (Warszawa), *Tadeusz Majdecki* (Warszawa), *Danuta Markiewicz* (Pruszków), *Mirosław Mossakowski* (Warszawa), *Ewa Osetowska* (Mińsk Mazowiecki), *Mieczysław Wender* (Poznań), *Irmina Zelman* (Warszawa).

PRZY WSPÓŁPRACY

Ludo van Bogaert (Antwerpia), *Werner Jänisch* (Erfurt), *Igor Klatzo* (Bethesda), *Istvan Környey* (Pecs), *William H. McMenemey* (Londyn), *Jochen Quandt* (Bernburg-Saale), *Franz Seitelberger* (Wiedeń), *Istvan Tariska* (Budapeszt).

REDAKCJA ŚCISŁA

Janusz Groniowski, *Adam Kunicki*, *Mirosław Mossakowski*, *Ewa Osetowska*, *Mieczysław Wender*

REDAKCJA

Redaktor Naczelny: *Irmina Zelman*
Sekretarz Redakcji: *Tadeusz Majdecki*
Sekretarz techniczny: *Władysława Smolińska*

ADRES REDAKCJI

Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk
ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa, tel. 45-56-76

Wydawca

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH



E. HERMAN, A. PRUSIŃSKI, Z. ZAWADZKI

THE CORRELATION BETWEEN DISORDERS OF CONSCIOUSNESS AND THE NEUROLOGICAL STATE

Neurological Department, Medical Academy, Łódź, Poland

Head: Prof. A. Prusiński, M.D.

Explanation of the interdependence between disorders of consciousness and the neurological state requires taking into consideration the role of the following factors: 1) central localization of consciousness; 2) types of the disorders of consciousness; 3) interrelation between vigilance and the state of consciousness; 4) neurological state before the occurrence of the disorders of consciousness; 5) neurological state during the period of disorders of consciousness; 6) neurological state after disappearance of disorders of consciousness; 7) pathologic-anatomical or neurosurgical verification.

There are various theories or hypotheses concerning central localization of consciousness. At the International Congress of Neurology held in 1931, Hascovec (1932) from Prague localized — basing on the experiments of Hess — the central centre of consciousness in an area near the 3rd cerebral ventricle close to the vegetative centres. Mazurkiewicz (1936), the Polish psychiatrist, agreed with Hascovec's opinion. He limited the idea of consciousness to an elementary or instinctive attribute which becomes transformed during childhood or adolescence and in maturity is no longer the result of prothetic sensations but becomes conditioned by psychic and intellectual activity dependent on the function of the cerebral cortex. Nissl von Mayendorff (1932) took a middle course in the determination of central localization of consciousness. According to his opinion, in the experiments of Hess there occurred a coordinately reflexogenous contraction of the cortical vessels of the brain.

As to the functional localization of consciousness, the following factors — according to present-day pathologic-anatomical aspects — should be taken into account: reticular formations and the cerebral cortex. Lesions of the brain stem cause disorders of the state of consciousness. Lesions of the cerebral cortex give rise to disorders of the content of consciousness.

One thing is certain, the central nervous system must be fully efficient for consciousness to remain normal.

The idea of consciousness comprises the ability of the human mind for reflection of objective realities. It means extrospective realization of the external world and introspective realization of one's own psychic experiences.

Loss of consciousness may be caused by various factors, of which the following are the most important: circulatory disorders, e.g. vasopressor syndrome, orthostatic collapse, shock, loss of consciousness during coughing and urination, paroxymal tachycardia, Morgagni-Adams-Stokes syndrome, carotid sinus syndrome, myocardial infarction, diminished cardiac output, diseases of the kidneys, arterial hypertension, eclampsia, brain strokes, epilepsy, brain tumours, skull and brain injuries, sun stroke and heat stroke, meningo-encephalitis, poisonings.

There are types of disorders of consciousness in which vigilance is still preserved with a resulting co-ordinately critical attitude to one's own condition.

The neurological picture from before the occurrence of disorders of consciousness depends on the pathological condition as a whole. For example, in *commotio cerebri* retrograde or anterograde amnesia may prevail, in *contusio cerebri* — focal lesions of the brain together with EEG changes, in meningeal haemorrhages — meningeal signs, in brain herniation — progressive loss of consciousness, oculomotor palsy, vestibular brain stem involvement, etc. During the period of profound unconsciousness, meningeal signs and deep reflexes may disappear so that it is difficult to ascertain what brain formations became injured. In the course of time, however, pathological symptoms and signs develop which make it possible to establish a diagnosis, determine the localization of pathological lesions and estimate at the same time the type and course of disorders of consciousness.

Here are some examples for illustration.

A sudden injury of the brain, such as is observed in cerebral haemorrhage, causes a noticeable diminution of the muscular tonus, i.e. muscular hypotonia of central origin. Hemiplegia occurring just after loss of consciousness in cerebral haemorrhage remains flaccid in type for a few days. When cerebral ischaemia caused by brain injury or by *commotio cerebri* lasts for a long time, the syndrome of decerebration or of decortication may develop. „Coma dépassé” prevails in profound brain injury, and akinetic mutism — in injury of the reticular formation.

There are, besides, a number of signs found in unconscious or comatose patients which make easier regional localization of pathological foci.

For example, mention must be made of a sign of the Baniewicz (1972) which consists in that the unconscious patient with hemiplegia defends himself with his upper nonparalytic extremity when his sternum is being pricked. In the clinical state of unconsciousness, a flexion of the toes described by Barraquer-Ferré (1945) and Herman (1952) indicates sometimes a frontal localization of the pathological focus.

The examination of ocular motility indicating injury of the vestibulo-oculogyric pathway (Radriguez, Barrios et al. 1966), performed by Baryany's test consisting in alternative pouring of 20 ml of water of the temperature of 20°C or 41°C into the external auditory canal: the cold water causes a slow deviation of the eyes towards the stimulated labyrinth, the warm water — a deviation towards the contralateral side.

Regional localization of pathological foci:

1) a positive response on both sides indicates noninvolvement of the lower fourth of the ocular motor tracts and usually excludes brain stem lesions;

2) an absenic response indicates bilateral lesions of the ventriculo-oculogyric tract in the brain stem;

3) vertical nystagmus without horizontal response occurs in brain stem haemorrhages;

4) lack of response towards one side either with cold water (homolateral) or warm water (contralateral) indicates pontine paralysis of lateral gaze;

5) total or partially limited abduction is commonly found in paralysis of the VI nerve (Rodriguez Barrios et al. 1966).

EEG examination may also indicate the degree of unconsciousness. Four stages of EEG changes may be distinguished (according to the studies performed by Polak-Szulc et al. (1972):

1) flattening of the EEG recording with low-tension theta waves;

2) low-tention delta waves;

3) high-tension delta waves occurring in paroxysms;

4) isoelectrical line.

Our observations have been based on the investigations of 160 patients: 70 cases of subarchnoid haemorrhages, 40 cases of cerebral haemorrhages, 25 cases of severe skull injuries and 25 cases of brain tumours.

Disorders of consciousness were observed in one half of the patients with subarachnoid haemorrhages, in 80% of those with cerebral haemorrhages, in 48% with skull injuries, and in 30% with brain tumours.

E. Herman, A. Prusiński, Z. Zawadzki

O KORELACJI POMIĘDZY ZABURZENIAMI PRZYTOMNOŚCI
A STANEM NEUROLOGICZNYM

Streszczenie

Wyjaśnienie wzajemnej zależności pomiędzy zaburzeniami przytomności a stanem neurologicznym u pacjentów z organicznymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego, wymaga uwzględnienia następujących czynników: 1) centralne umiejscowienie ośrodków odpowiedzialnych za zachowanie stanu przytomności; 2) typy zaburzeń przytomności; 3) zależność pomiędzy stanem czuwania a stanem przytomności; 4) stan neurologiczny przed wystąpieniem zaburzeń przytomności; 5) stan neurologiczny w okresie zaburzeń przytomności; 6) stan neurologiczny po ustąpieniu zaburzeń przytomności; 7) weryfikacja anatomo-patologiczna lub neurochirurgiczna.

Omówiono kolejno omówione wyżej zagadnienia. Wnioski oparto na analizie 70 przypadków wylewów podpajęczynówkowych, 40 wylewów domózgowych, 25 przypadków ciężkich uszkodzeń czaszki i 25 guzów mózgu.

REFERENCES

1. Baniewicz N.: About the Diagnostic Value of the Axis Reflexes. VI Congressus Neurologicus. Pragae 1972. Abstracta, 5.
2. Barraquer-Ferré L. L. Barraquer-Bordas: La prension forzada en el pie. Revista Española de Fisiología. 1945, 1, 251.
3. Hascovec L.: Die Frage der Lokalisation des zentralen Bewusstseins. Internationaler neurologischer Kongress. Bern, 1931 Zentralbl. f.d.ges. Neurologie und Psychiatrie. 1932, 61, 503—504.
4. Herman E.: The tonic plenitar reflex and its localizing significance. Journ. of Nerv. and Mental Disease, 1952, 116, 6, 933—956.
5. Mazurkiewicz J.: Quelques remarques sur la connaissance et son évolution au cours de la vie humaine. Rev. Neurol., 1936, 33, 179—193.
6. Nissl von Mayendorff: Über neue Lokalisationsversuche des Bewusstseins im Gehirn. Allg. Z. Psychiatr. 1932, 97, 491—496.
7. Polak-Szulc M., Wara-Wąsowski J., Doliński A., Graczyk M., Stengert K.: Zastosowanie badania EEG w ocenie stopnia uszkodzenia mózgowia u chorych leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii. V Międzynarodowe Sympozjum Anestezjologów NRD — Drezno, 4—8 czerwca 1972.
8. Radriguez, Barrios R., Bottinelli M. D., Medoc J.: The study of ocular motility in the comatose patient. J. Neur. Sci. 1966, 3, 183—206.

Authors' address: Neurological Department, Medical Academy, 90-242 Łódź, Kopcińskiego Str. 22, Poland.

E. DZIAŁEK, W. SPLIT

DIFFERENT EEG PATTERNS IN PATIENTS WITH QUANTITATIVE DISTURBANCES OF CONSCIOUSNESS

Neurological Department, Medical Academy, Łódź, Poland

Head: Prof. A. Prusiński, M.D.

Quantitative disturbances of consciousness are as a rule accompanied by changes in EEG records. Only a few investigators have observed EEG records corresponding to the state of vigilance in persons with profound unconsciousness (Christian, 1968). The nature of these EEG abnormalities is generally dependent not only on the degree of the observed disturbances of consciousness but also on their origin, localization of the lesion and concomitant signs of ischaemia, brain oedema and metabolic disorders.

We shall limit ourselves in this study to the presentation of only such EEG changes which are encountered in profound disturbances of consciousness. Among pathological syndromes which are accompanied by quantitative disturbances of consciousness, we shall discuss briefly the EEG patterns which may be seen in the course of skull injuries, vascular disorders, brain tumours, neuroinfections, poisonings, comatose states of metabolic origin and terminal states. The latter may result from all the above-mentioned pathological conditions.

EEG changes which occur in *commotio cerebri* are generally known from experimental studies only, as it is scarcely possible in medical practice to obtain an EEG record immediately after concussion of the brain. In about 80% of such cases the EEG is normal, and in the remaining cases the record is flattened or the alpha rhythm is sluggish (Kugler, 1966). The relationship of these EEG abnormalities with recent skull injury may be confirmed by their comparison with EEG records performed before the injury had taken place, or by the normalization of the abnormal record.

Persons with profound unconsciousness, with a history of contusion or depression of the brain, reveal at an early period a high degree of diffu-

se EEG changes (Fig. 1) consisting in the continuous occurrence of high-tension delta waves. Such an EEG pattern depends both on the degree of disturbances of consciousness and on the oedema of the brain. With the subsidence of the oedema changes of focal nature begin to manifest themselves. Unilateral or focal flattening of the record (Fig. 2, 3) indicates the presence of haematoma. Cases of unfavourable prognosis show progressive generalized flattening of the record, or a flattened record with lack of reactivity to stimuli. Damage of the brain stem may be sometimes accompanied by spindles of rapid activity (Fig. 4) apart from slow delta waves, connected with disturbed consciousness and hypersomnia (Courjon, 1967). Japanese authors, on the other hand, have observed in cases of damaged brain stem the presence of low-tension rapid activity intermingled with intermittent theta waves (Fig. 5) (Eiichi, 1966).

EEG records obtained in persons with disturbances of consciousness caused by various vascular disorders of the brain are characterized by the occurrence of diffuse medium- or high-tension delta waves, with their highest amplitude in the region of the damage, i.e. most often in the temporal region.

Persons with disturbances of consciousness due to intracranial compressive processes also show diffuse or intermittent slow delta waves, but they are more high-tension and polymorphic in nature and the whole EEG pattern is more disorganized (Fig. 6) (Działek, Kurp — 1972). EEG changes of focal nature may be obscured not only by disturbances of consciousness, but also by a number of general factors accompanying brain tumours, such as disturbed intracranial circulation, brain oedema and compression of the brain, especially of the brain stem. EEG recording performed at early stages of brain tumour is undoubtedly of greater diagnostic significance than that obtained at the stage of decompensation with subsequent disturbances of consciousness.

Comatose states of metabolic origin developing in the course of uraemic, diabetic and hepatic comas produce — regardless of the concentration of metabolites in the blood — a uniform EEG record consisting of diffuse high-tension delta waves with no reactivity to stimuli (Fig. 7). Now and again bilateral synchronous three-phase waves appear (Fig. 8), most significant for a coma connected with liver insufficiency (Jus, Jus, 1967). In pre-comatose states the EEG pattern is more heterogenous in nature and may contain low-tension irregular alpha waves, numerous theta waves and monomorphic delta waves. The reactivity to stimuli, especially auditory and dolorific ones, is retained.

In the course of neuroinfection the EEG pattern is in general proportional to the degree of disturbances of consciousness. In cases of som-

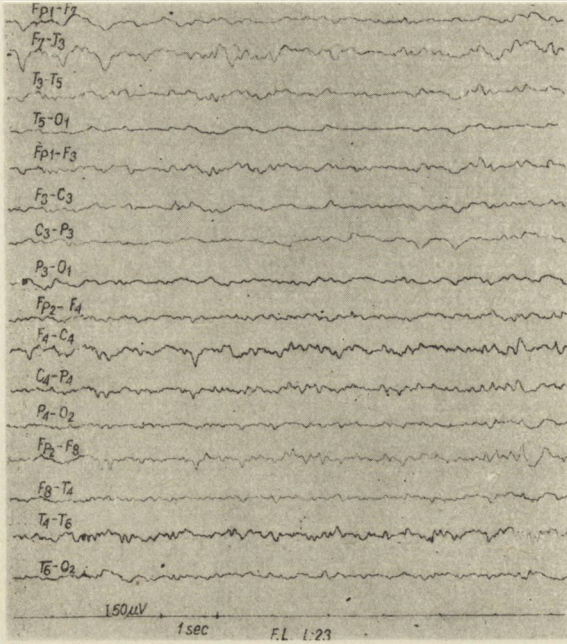


Fig. 1. Diffuse EEG changes in a 23-year-old unconscious patient F.L. with concussion of the brain.

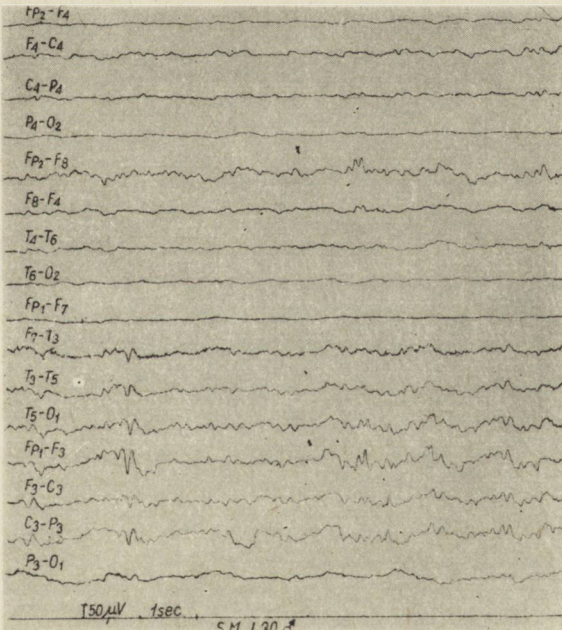


Fig. 2. Right-sided flattening of the EEG record in a 30-year-old unconscious patients S.H. with post-traumatic haematoma.

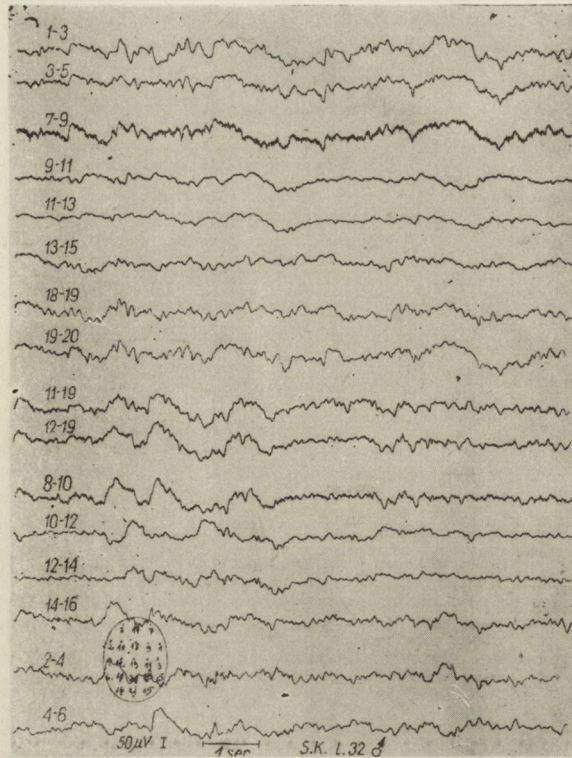


Fig. 3. Focal flattening of the EEG record in right-sided motorparietal leads in a 32-year-old unconscious patient S.K. with post-traumatic haematoma.

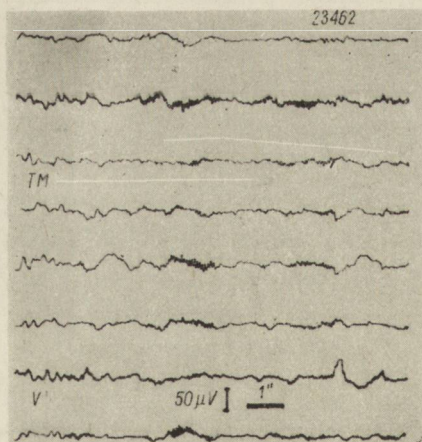


Fig. 4. Spindles of rapid activity present apart from delta waves in a case of post-traumatic injury of the brain stem according to Courjon.

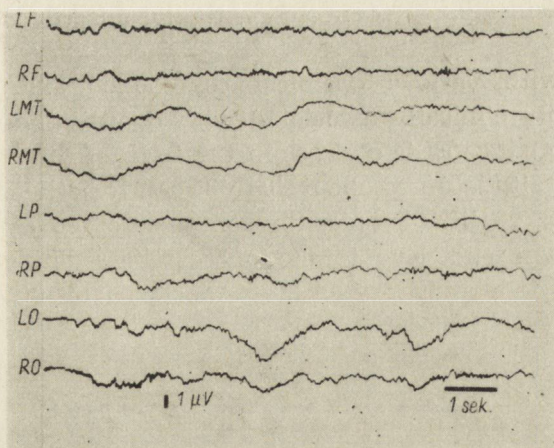


Fig. 5. Low-tension rapid activity intermingled with intermittent theta waves in a case of post-traumatic injury of the brain stem according to Eiichi.

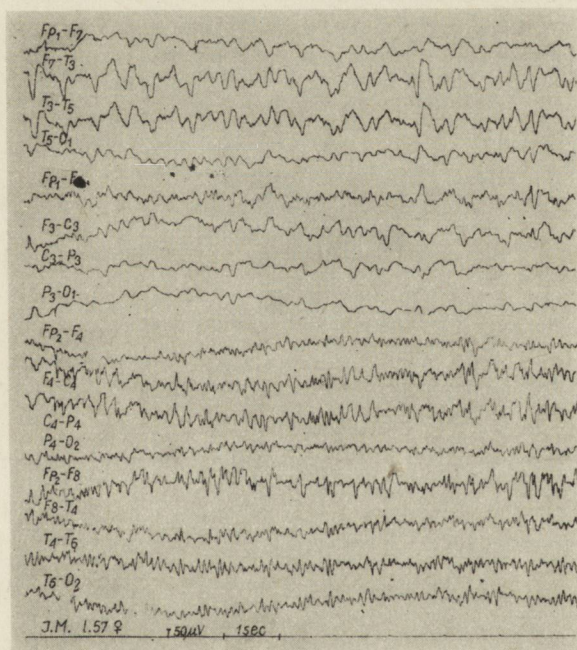


Fig. 6. EEG record in a 57-year-old unconscious patient with brain tumour.

nolence diffuse theta and delta waves appear. When the disturbances of consciousness begin to increase and turn into coma, a gradual increase in slow rhythms up to the development of a generalized delta activity is observed (Arfel, 1972). Now and again the EEG record is characteri-

zed by periodic instability connected with the unsettled balance of sleep and vigilance.

Poisonings with various chemical compounds and pharmacological agents which are clinically associated with quantitative disturbances of consciousness produce EEG changes in the form of diffuse theta or delta waves with amplitude up to about 40—60 mV. Reactivity to stimuli may be preserved or abolished depending on the degree of disturbances of consciousness. An excessive intake of certain sedative or anaesthetic drugs may lead to a transitory arrest of bioelectrical activity of the brain

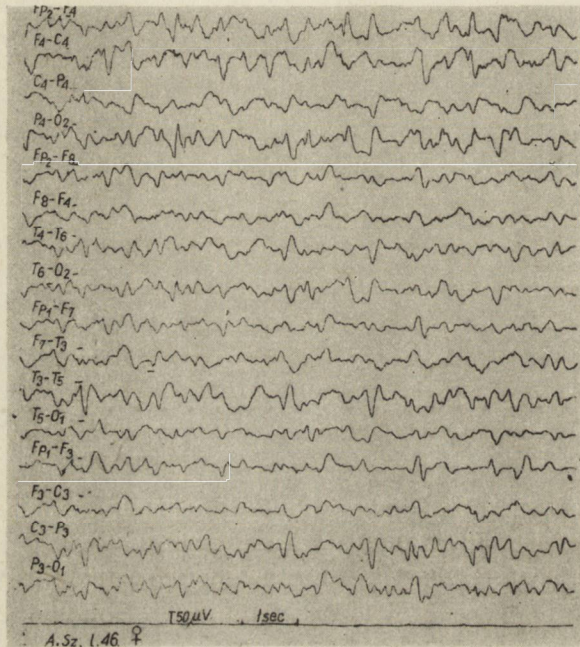


Fig. 7. EEG record of a 46-year-old patient with diabetic coma.

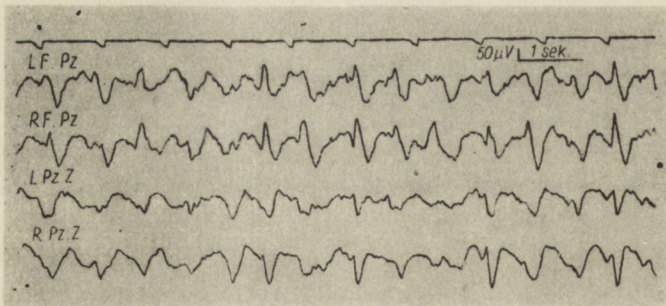


Fig. 8. Three-phase waves in an EEG record of a patient with hepatic coma according to Penin.

in the form of a flattened EEG record due to a reversible blocking of the activity of the cerebral cortex. Such a state may persist, according to various authors, from several to about 24 hours (Jonkman, 1968, Kaufer, Penin, 1968). Quite different are the EEG patterns encountered in states of disturbed consciousness caused by barbiturate poisonings: they have no slow rhythms but reveal generalized spindles of rapid activity (Fig. 9). It is only in states of profound coma due to poisoning with barbiturate compounds that high-tension slow theta and delta waves interrupted by shortlived periods of bioelectrical silence, appear (Fig. 10) (Aleksandrowskij, 1970). Such EEG records are of bad prognosis.

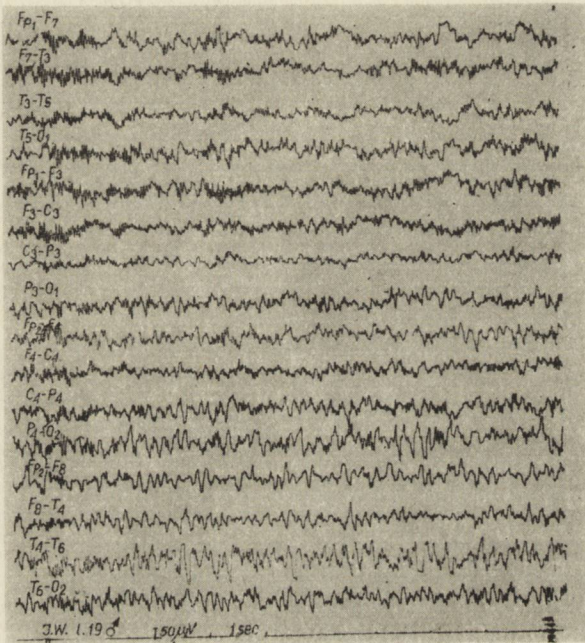


Fig. 9. EEG record of a 19-year-old unconscious patient J.W. after barbiturate poisoning.

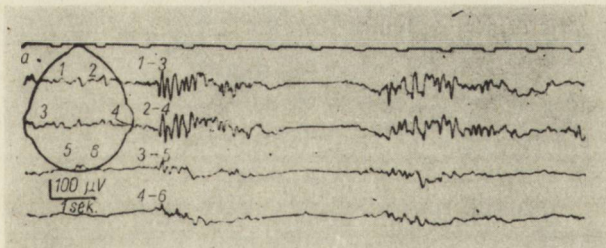


Fig. 10. Periods of bioelectrical silence in the course of profound coma due to barbiturate poisoning according to Aleksandrowskij.

EEG changes observed in terminal states have of late been the source of numerous reports. The state of irreversible clinical death presents itself in the form of a continuous isoelectric line with a complete absence of reactivity to stimuli (Fig. 11). Periodic several seconds' interpolations of bioelectrical silence alternating with retained bioelectrical activity and occurring in all the leads are significant for pre-terminal states and are of bad prognosis (Arfel, 1970, Ekiert, 1971). Periodic or lasting generalized discharges of multi-spike complexes and sinusoid waves or of multi-spike waves (Fig. 12 A and B) are very unfavourable signs occurring in states of clinical death and associated clinically with more or less generalized myoclonias (Arfel, 1970, Kubicki et al., 1972). Cases with such EEG changes end as a rule in biological death. Now and again one can see in EEG records a transition from the state of vigilance to death.

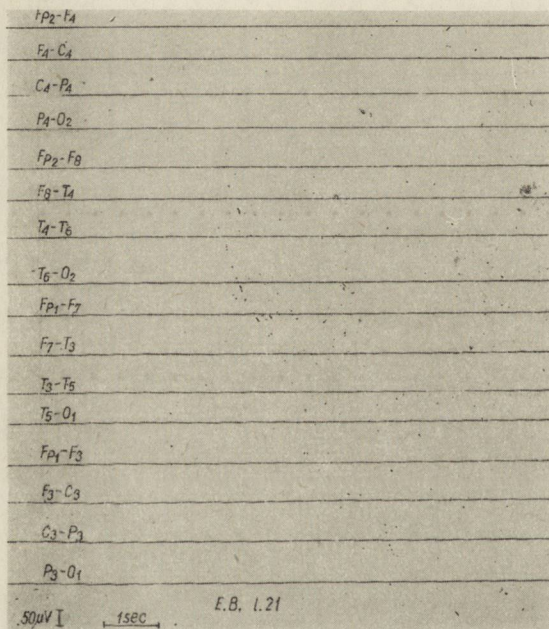


Fig. 11. Isoelectric line. EEG record of a 21-year-old patient E.B. in a state of clinical death.

It is evident from the material presented that quantitative disturbances of consciousness are marked by different EEG patterns. This electroencephalographic diversity consists in the disappearance of the physiological elements of the record and the occurrence of pathological waves

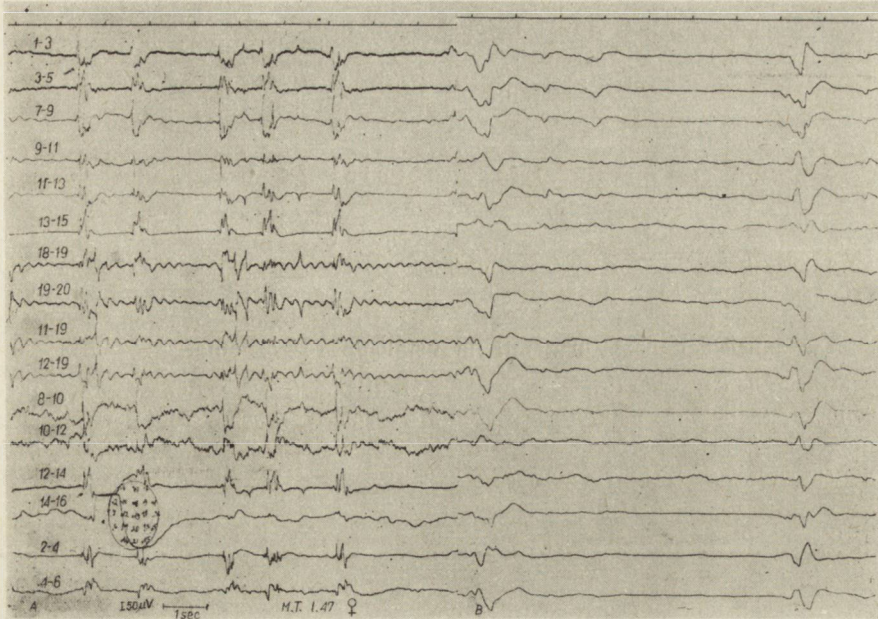


Fig. 12. A. Generalized discharges of multi-spike wave complexes in a 47-year-old female patient M.T. in a state of clinical death with myoclonia of muscles of the face and upper extremities. B. Periods of bioelectrical silence alternating with slow waves in a 47-year-old female patient M.T. after reanimation.

of different frequency, amplitude and morphology, and of different arrangement. It should however, be mentioned that there are in principle no EEG patterns characteristic for a definite degree of disturbances of consciousness. It is also very essential for diagnostics to note that the nature of EEG changes does not generally depend on the causal factors. There are some exceptions to this rule, namely barbiturate poisoning and haematoma. The former, however, ceases to be characteristic in states of profound coma when the EEG pattern cannot serve to distinguish it from a coma of another origin. Thus the results of EEG investigation in cases quantitative disturbances of consciousness are more of prognostic than diagnostic significance.

Our attempt at illustrating EEG changes encountered in quantitative disturbances of consciousness covers only a part of this complex and difficult problem. Very important in its analysis are observation of the dynamics of EEG abnormalities on the basis of the clinical picture, polygraphic investigation and determination of the reactivity of EEG records not only to external stimuli but also to different pharmacological agents.

E. Działek, W. Split

RÓŻNORODNOŚĆ OBRAZU EEG U CHORYCH
Z ILOŚCIOWYMI ZABURZENIAMI ŚWIADOMOŚCI

Streszczenie

Obraz kliniczny różnego stopnia zaburzeń świadomości, niezależnie od wywołujących je przyczyn, przedstawia się na ogół podobnie, podczas gdy zapis eeg jest od nich częściowo zależny i dość różnorodny. Pozwala to, w przypadkach klinicznie wątpliwych, na zawężenie rozważań różnicowo-rozpoznawczych, a niekiedy, jak np. w zatruciach barbituratami, na ustalenie rozpoznania.

W oparciu o dane z piśmiennictwa i wyniki badań własnych, w pracy przedstawiono zapisy eeg znamienne dla ilościowych zaburzeń świadomości w przebiegu: urazów czaszki, zatruc, udarów i guzów mózgu, stanów śpiączkowych metabolicznych, neuroinfekcji, niektórych przypadków padaczki oraz stanów terminalnych.

REFERENCES

1. Aleksandrowskij, W. N.: Differencialnaja diagnostika niekatorych tjażelych otrawlennij z ispolzowanijem elektroencefalografiskich danych. Żurn. Newropat. Psych. Korsakowa, 1970, 70, 8, 1162—1167.
2. Arfel, G.: Problems electroencephalographiques de la mort. Masson et Cie, Paris 1970.
3. Arfel, G., Leonardon N., Casanova C.: Supposed viral encephalitis. EEG a Clin. Neurophys. 1972, 32, 5, 573.
4. Christian, W.: Klinische Elektroenzephalographie. Thieme, Stuttgart 1968.
5. Courjon, J.: Das EEG beim Frischen Schadeltrauma. Beiträge zur Neurochir. 1967, 17, 14, 108—122.
6. Działek, E., Kurp, F.: Significance of eeg in differential diagnosis of tumor diseases of brain in senility with mathematical analysis of the records. Neuropat. Supl. 1974.
7. Eiichi, O.: Beta-wave activity in the elektroencefalogram in cases of coma due to acute brain-stem lesions. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1966, 29, 2, 383—390.
8. Ekiert, H.: EEG w rozpoznawaniu śmierci mózgu. Psych. Pol. 1971, 5, 5, 585—591.
9. Jonkman, E. J.: Cerebral death and the isoelectric. EEG a Clin. Neurophys. 1968, 27, 2, 215.
10. Jus, K., Jus, A.: Elektroencefalografia kliniczna. PZWL, Warszawa 1967.
11. Käufer, C., Penin, H.: Todeszeitbestimmung beim dissoziierten Hirntod. (Klinische und Elektroenzephalographische Kriterien), Dtsch. Med. Wochenschr. 1968, 93, 14, 679—681.
12. Kubicki, St., Butenuth, J., Stölzel, R., Hass, J.: EEG patterns with unfavourable states after anoxia. EEG a Clin. Neurophys. 1972, 32, 4, 453.
13. Kugler, J.: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart 1966.

Authors' address: Neurological Department, Medical Academy, 90-242 Łódź, ul. Kopcińskiego 22, Poland.

W. D. HEISS, K. JELLINGER

CEREBRAL BLOOD FLOW AND BRAIN STEM LESIONS IN COMATOSE PATIENTS

Department of Neurology, and Neurological Institute, University of Vienna, Austria

Considerable debate has arisen concerning the physio-anatomical substrate and nomenclature of conditions associated with prolonged unresponsiveness in patients who survived severe brain damage due to trauma, anoxia and other formerly fatal disorders. In these persistent states referred to as apallic syndrome, coma vigile, akinetic mutism or persistent vegetative state, the cerebral cortex is out of function, whether the lesion be in the neocortex itself, in subcortical structures, the brain stem, or in all these sites. Loss of telencephalic function may or may not be associated with an isoelectric EEG and much reduced cerebral blood flow (CBF). According to Ingvar and Brun (1972) and Heiss et al (1972a) the measurement of CBF may provide some prognostic information concerning the outcome of patients in these conditions. Therefore in 11 necropsy cases with prolonged states of unconsciousness of various origin the decrease of CBF was correlated to the site and extent of the anatomical brain damage.

Our series includes 8 patients surviving head injuries, 2 anoxic encephalopathies following bronchospasm and diving accident, and one case of postmeningitic phlebothrombosis. After recovery from initial deep coma, 8 patients died in „apallic” states, while three further improved to defective states. The survival time ranged from 42 to 370 days (Table 1).

CBF measurements were performed during the fully developed state of unresponsiveness 23 to 100 days after the injury. A modified technique to the Xenon clearance method of Lassen and Ingvar (1963) was used. The gamma activity was recorded by means of a scintillation camera. Total flow (f) and grey matter flow (f_G) were calculated, and regional CBF (rCBF) was measured simultaneously by an analog-digital converter and a 1600 word memory. Regional rCBF values of 80–100 single areas

Table 1. Clinical data and cerebral blood flow

Patient	Age Sex	Cause of Injury	Survival days	Clinical state	Cerebral blood flow		
					at day	f m/100g. min	f _G m/100g. min
S.F.	54,f	trauma otogenous	90	apallic	50	19.5	28.5
J.K.	20,m	meningitis	90	apallic	85	20.0	27.7
K.P.	46,m	trauma	116	apallic	67	21.8	55.4
					90	19.5	
K.Z.	40,f	trauma	108	apallic	35	25.4	50.4
					60	29.2	
J.S.	56,m	trauma	315	defect	100	25.6	42.6
R.D.	18,m	trauma	122	apallic	90	25.7	46.2
A.F.	48,f	trauma	42	apallic	28	26.0	38.2
S.F.	11,f	asthmat. seizure	370	apallic	30	35.2	69.3
F.B.	28,m	trauma	118	apallic	30	38.0	61.6
R.H.	14,m	trauma	79	recovery	23	41.8	61.8
H.B.	13,f	driving accident	105	apallic	60	48.2	65.2

were computed off line on an IBM 1800 data acquisition and control system. The results were printed out in the form of rCBF-maps (Heiss et al., 1972b).

Despite the similar clinical conditions of the patients, the variability of hemispheric CBF and of the grey matter flow was considerable ranging from very low to almost normal values. Regional CBF was decreased diffusely corresponding to the diminution of hemispheric blood flow (Table 1). The rCBF-map of the post-traumatic case S.F. shows much reduced flow values diffusely over the brain. For instance case H.B. following diving accident presents almost normal hemispheric CBF (46.6 ml/100 g. min) and a normal rCBF-pattern. In patients with large focal lesions of the cortex either due to lacerations or vascular infarctions the loss of brain substance was visible in maps showing the regional relative weight of grey matter.

Neuropathological examination of the brains was performed on semi-serial or interrupted serial sections of the cerebral hemispheres and brainstem stained with routine histological methods. It disclosed multifocal brain lesions the distribution of which is summarized in Table 2. Cortical contusions were present in 6 out of 8 traumatic cases, two of which showed no primary traumatic damage. In all brains except that of the last case, severe vascular or anoxic lesions were observed. Four

Table 2. Principal neuropathological findings

Patient Lesion	S.F.	J.K.	K.P.	K.Z.	J.S.	R.D.	A.F.	S.F.	F.B.	R.H.	H.B.
Intracran. hemorrhage	0	0	SDH EDH	0	SDH	SDH	0	0	SDH	0	0
Cortical contusion	0	0	++	++	++	+	0	0	+	++	0
Cortical damage	0	0	+	+	+	++	0	+++	0	0	0
White matter	0	0	+	++	++	++	0	+	0	++	+
Pallidum	+	++	+	0	0	++	0	+	++	++	+++
Thalamus											
Floor 3.V.	++	+	0	+	+	0	0	0	0	0	0
Periaq. Gray											
Mesenceph. Retic. Form	+	0	0	+	0	0	++	0	0	+	0
Pontine	+	0	++	+	0	+	++	0	0	0	0
Mesenceph. dorsol. tegm	+	0	0	+	0	0	++	0	0	0	0
Pontine tegm.	+	0	+	+	0	0	++	0	0	0	0
Pontine basis	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	0

cases showed considerable cortical damage, while complete neocortical destruction was present in the postanoxic case S.F. White matter damage was noted in 5 cases. Diencephalic lesions ranged from multiple focal necroses (3 cases) to large infarctions in the pallidum or thalamus, and bilateral gliosis of the thalamus in two cases. Secondary brainstem damage was observed in all brains except two (S.F., H.B.). They included multiple focal lesions resulting from transtentorial herniation due to increased supratentorial pressure. The distribution of the anatomical lesions in 2 coronal planes and 6 transverse sections of the brainstem is schematically given in two diagrams (Figs 1, 2).

In order to get some information about the dependence of reduction of CBF and the anatomical lesions, a correlation between these two parameters was performed. For this purpose the cases were classed according to the site and extent of anatomical damage at various levels of the brain stem. The telencephalic lesions were not considered for this classification, because in the majority of the brains the cortical lesions were small as compared to the total volume of the grey matter and, thus, apparently did not influence the global CBF. Within the brain stem the lesions were classed according to their rocaudal and transverse distribution at 5 particular levels with special reference to the involvement of the reticular formation. The cases were arranged independently accor-

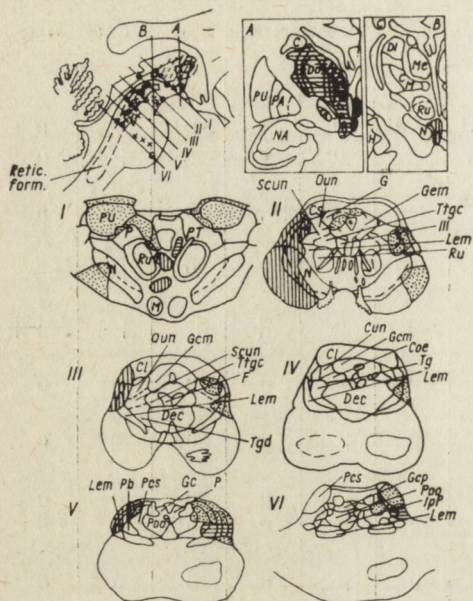


Fig. 1.

Fig. 1. Distribution of major anatomical lesions at 2 coronal planes (A, B) and at 6 transverse levels of brain stem (I—VI), in cases 1—4.

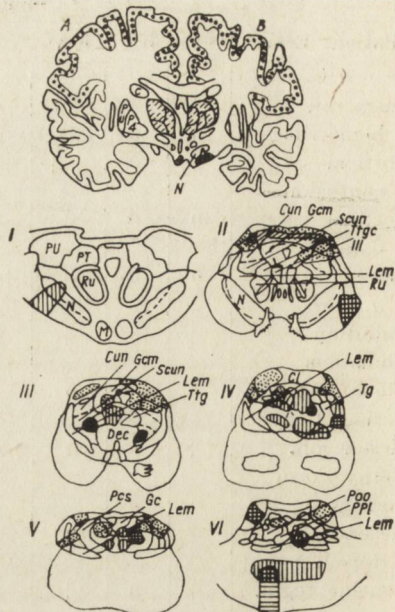


Fig. 2.

Fig. 2. Distribution of major anatomical lesions at 2 coronal planes (A, B) and at 6 transverse levels of brain stem (I—VI), in cases 5—11.

ding to this distribution scheme and to the CBF values (Table 3). A Spearman rank correlation between the 2 flow parameters and the site and extent of the anatomical lesions was performed. The correlation coefficient between total flow and brainstem damage ($r_s = 0.879$) as well as that between grey matter flow and anatomical lesions ($r_s = 0.818$) were highly significant ($P > 0.001$). A control analysis was performed arranging the cases according to the extent of anatomical lesions in the telencephalon and basal ganglia. Correlations of these ranks with the CBF ranks were not significant ($r_s = -0.218$ and -0.455 , respectively) and indicated also the superiority of the importance of the brainstem.

Previous correlations between the clinical data and anatomical findings in severe post-traumatic brain damage lent support to the assumption that secondary brainstem lesions due to transtentorial herniation chiefly account for the outcome of these patients. The prognostic value of CBF measurements was demonstrated by Heiss et al. (1972a), in a variance analysis grouping a series of patients with apallic syndromes of various origin according to the clinical outcome. The results of the present study clearly indicate a highly significant correlation between the decrease of

Table 3. Correlation between CBF parameters and site and extend of anatomical lesions

Patient	Cerebral blood flow					Rostral brain lesion						Dienceph. (Thalamus Pallidum)	Cereb- ral cortex	Rank
	days after accident	f m/100g. min	rank	f _G m/100g. min	rank	I	II	III	IV	V	rank			
S.F.	50	19.5	1 (1)	28.5	2	+	+	+	+		1	+		7
K.Z.	35	25.4	4 (4)	50.4	6	+	+	+	+		2		+	10
J.K.	85	20.0	2 (2)	27.7	1	+		+	+		3	++		4
J.S.	100	25.6	5 (5)	42.6	4	+					4		+	9
A.F.	28	26.0	7 (7)	38.2	3		+	+	+		5			11
K.P.	67	21.8	3 (3)	55.4	7		+	+	+	+	6	+	+	5
R.D.	90	25.7	6 (6)	46.2	5			+	+		7	+	++	3
F.B.	30	38.0	8 (9)	61.6	8	+	*				8	+		8
R.H.	23	41.8	9 (10)	61.8	9				+	+	9	+		6
H.B.	60	48.2	10 (11)	65.2	10						10	+++		2
S.P.	30	35.2	(8)	69.3	11								+++	1

(Lesion in I: floor 3rd ventricle and/or periaqueductal grey matter; II: mesencephalic reticular formations; III: pontine reticular formations; IV: dorsolateral pontine tegmentum; V: pontine basis)

*) hypothalamic lesion outside reticular formation

Cerebral flow and brain stem

global CSF and the site and extent of anatomical brainstem damage with particular reference to the degree of affection of the activating reticular system.

An autopsy case of prolonged coma of 3 years duration due to widespread destruction of the central reticular core of the oral brainstem described by Ingvar and Sourander (1970) showed severe reduction of CBF (14 ml/100 g. min). Still lower CBF values were recently reported by Ingvar and Brun (1972) with respect to the degree of anatomical brain damage and CBF values. The evidence available from these authors and our results suggests that CBF reduction may result from both widespread destruction of the telencephalic grey matter (cerebral pallium) and from states in which the neocortex is out of function owing to damage to the non-specific projection systems in the upper brain stem. It should be emphasized that in some patients with apallic syndrome or its recovery states only slight CBF reduction was recorded. These brains displayed neither extensive telencephalic lesions nor considerable damage to the reticular ascending activating system.

In accordance with Ingvar and Sourander (1970) these findings stress the importance of the controlling influence of the brainstem and in particular its reticular core for the function and perfusion of the cerebral cortex. This agrees with the reduction of CBF in experimentally produced lesions in the brainstem. In the experiments performed by Shalit et al. (1967) and Meyer et al. (1970), however, the extent of brainstem damage was larger than in our patients. Contrary to the large single lesions reported in the case of Ingvar and Sourander (1970) and in experimental dogs, the brainstems of our patients usually showed small and multiple foci of variable site and extent. Therefore, no distinctly located region for regulating CBF may be assumed. Which critical site of brainstem lesions gives rise to a reduction of CBF and severe functional impairment of the cerebral cortex has to be elucidated by further investigations.

W. D. Heiss, K. Jellinger

KRAŻENIE MÓZGOWE (CBF) I USZKODZENIE PNIA MÓZGU

Streszczenie

Przeprowadzono badania porównawcze nad krążeniem mózgowym oraz lokalizacją i nasileniem uszkodzeń anatomicznych w 11 przypadkach chorych z długotrwałym stanem śpiączki różnego pochodzenia. Klasyfikując pacjentów wg nasilenia i charakteru uszkodzeń oraz wartości CBF (korelacja Spearmana), wykazano wysoce znamiennej współzależność pomiędzy tymi dwoma parametrami. Jeden z pa-

cientów, u którego stwierdzono rozległe uszkodzenie *neocortex* w następstwie niedokrwienia, miał umiarkowanie obniżone krążenie mózgowe.

Powyższe obserwacje oraz dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, że obniżenie CBF może wynikać zarówno z uszkodzenia kory, jak i z braku czynności kory w następstwie uszkodzenia na niższych poziomach. Podkreślono znaczenie formacji siateczkowatej pnia mózgu dla czynności i prawidłowego ukrwienia kory mózgu.

REFERENCES

1. Heiss, W. D., F. Gestenbrand, P. Prosenz, J. Krenn. The prognostic values of cerebral blood flow measurement in patients with the apallic syndrome. *J. neurol. Sci.* 1972a, 16, 373—382.
2. Heiss, W. D., P. Prosenz, A. A. Roszuczky: Technical considerations in the use of a gamma-camera 1600 channel analyzer system for the measurement of regional cerebral blood flow. *J. nucl. Med.* 1972b, 13, 534—543.
3. Ingvar, D. H., A. Brun. Das komplette apallische Syndrom. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1972, 215, 219—239.
4. Ingvar, D. H., P. Sourander: Destruction of the reticular core of the brain stem. A patho-anatomical follow-up of a case of coma of three years' duration. *Arch. Neurol. (Chic.)* 1970, 23, 1—8.
5. Lassen, N. A., D. H. Ingvar: Regional cerebral blood flow measurement in man. *Arch. Neurol. (Chic.)* 1963, 9, 615—622.
6. Meyer, J. S., A. Kondo, F. Nomura, K. Sakamoto, T. Teraura: Cerebral hemodynamics and metabolism following experimental head injury. *J. Neurosurg.* 1970, 32, 304—319.
7. Shalit, M. N., O. M. Reinmuth, S. Shimojyo, P. Scheinberg. Carbon dioxide and cerebral circulation control. II. The effect of brain stem lesions. *Arch. Neurol. (Chic.)* 1967, 17, 342—353.

Authors' address: Neurologisches Institut der Universität Wien, 1090 Wien IX, Schwarzspanierstr. 17.

M. WENDER, Z. ADAMCZEWSKA

CEREBRAL LIPIDS IN CASES OF POSTCOMATOUS ENCEPHALOPATHY *)

Department of Neurology, Institute of Diseases of Nervous System and Sensory Organs, Medical Academy, Poznań, Poland

The pathomorphological picture of brain hypoxia, independent of the noxious factor responsible of its occurrence, is characterized by damage of variable size, mainly of neurocytes. However, in isolated cases we see also diffuse demyelination as resulting from brain hypoxia, particularly in carbon monoxide poisoning (Jacob, 1952, Haymaker, Strughold, 1957; Jacob et al., 1962).

From our studies on a case of diffuse myelinopathy caused by cardiac arrest (Wender et al., 1964), and on a relapsing case of carbon monoxide poisoning (Wender, 1963), it appeared that the catabolic processes of myelin lipids in these hypoxemic lesions were not much different from those observed in demyelinating diseases of the multiple sclerosis type.

The study of brain lipid patterns in various forms of hypoxemic encephalopathies seems to be of importance for general discussions dealing with biochemical problems of demyelinating diseases. These aspects have been reviewed by Lumsden in 1957. In order to understand the sequence of events leading to myelin decay, we have to learn as much as possible about processes occurring during the initial stages of the illness, particularly during the predemyelinating phase of the myelin sheaths injury.

Having this in mind, we thought that presenting the results of our chemical determinations of the brain lipid composition in cases of post-comatous encephalopathies, without a distinct disintegration of myelin would be of some interest.

MATERIAL AND METHODS

The lipid composition of human brains has been studied in 3 cases, aged 8—16, which ended fatally because of deep cerebral coma, and in

*) This investigation was supported by NIH PL 480. Research Agreement No. 05-027-1.

one case, died from cardiac arrest — resulting from a long lasting illness (*polyneuritis cranialis recidivans*) with recurrent breathing disturbances of nervous origin. The coma lasted from 24 up to 112 hours. The review of cases under investigation is included in Table 1.

Table 1. Review of clinical symptoms of the investigated cases of postcomatous encephalopathy

Age	Duration of coma	Diagnosis
8 years	112 hrs	Poliomyelitis anterior acuta
14 years	80 hrs	Tumor cerebri
16 years	24 hrs	Tumor medullae spinalis
24 years	Cardiac arrest	Polyneuritis cranialis recidivans

Routine histology was performed on formol-fixed brain slices.

The cerebral white and grey matter lipids were extracted separately using the method of Folch-Pi et al. (1957) and the obtained extracts of total lipids were further separated by means of column and thin-layer chromatography according to the method of Svennerholm (1964). The separated phospholipid and cerebroside fractions were estimated quantitatively using the methods of Bartlett (1959) and Rodin et al. (1955), respectively. Cholesterol was determined according to the method of Sperry and Webb (1950). Gangliosides were separated according to Jatzkewitz et al. (1968) and estimated according to Suzuki (1964).

RESULTS

Histopathological examination revealed, apart from changes symptomatic for the primary illness a widespread affliction of the grey matter — mainly in the brain cortex. The white matter, demonstrated diffuse edematous changes of variable intensity within the individual cases (Fig. 1), and decreased staining of myelin sheaths (Fig. 2).

Sudan-positive deposits and lipomacrophages were not noticed. In one case large areas of brain softening were discerned.

The brain lipid spectrum deviated from that of the normal grey and white matter.

In the white matter, which as compared with the brain cortex showed distinctly greater alterations, the sphingomyelin, cerebroside, sulfatide, free cholesterol and phosphatidylethanolamine contents were markedly reduced in all investigated specimens. No appreciable amounts of cholesterol esters were found. The content of phosphatidylserine and phosphatidylcholine was unaltered (Table 2).

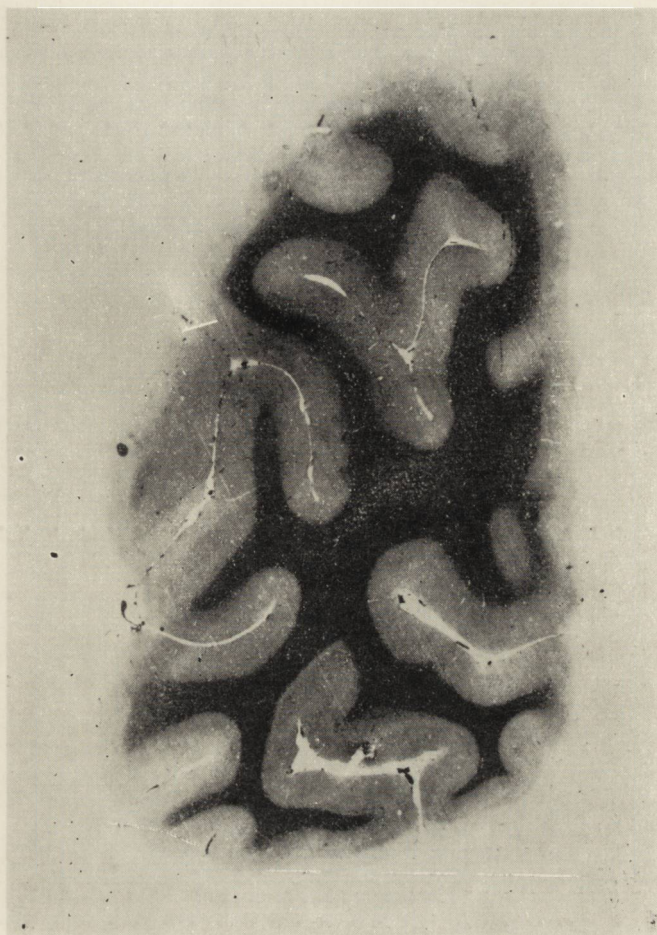


Fig. 1. Diffuse edematous changes in the case of postcomatous encephalopathy.
Frontal lobe, Woelcke staining, $\times 3$.

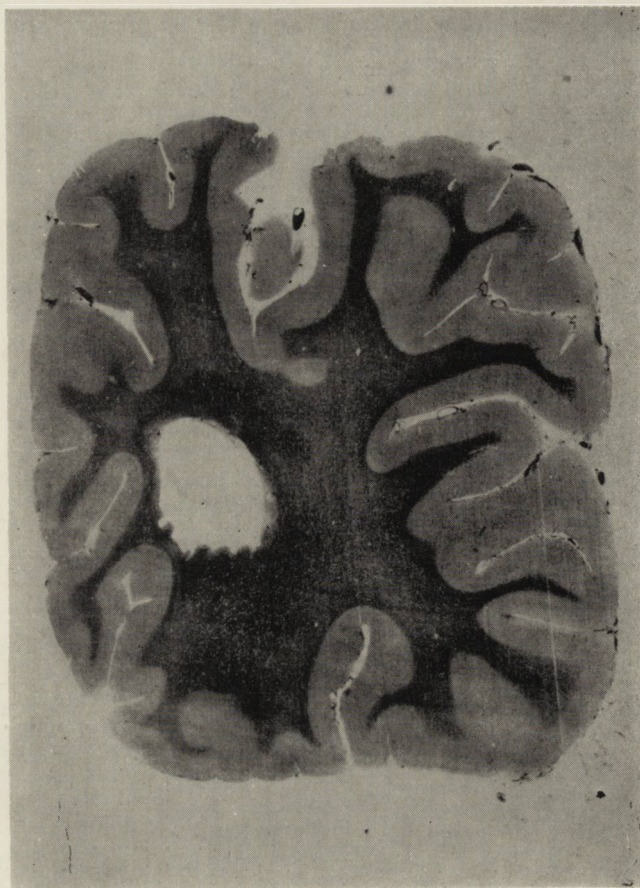


Fig. 2. Pallor of myelin sheaths in the occipital lobe in the case of postcomatous encephalopathy. Woelcke staining, $\times 1.5$.

Table 2. Lipids of cerebral white matter in postcomatous encephalopathy (in g/100 g of dry weight)

Lipids	Control cases (frontal lobe)				Postcomatous encephalopathy						Case of cardiac arrest	
	7 years	16 years	34 years	50 years	8 years		14 years		16 years		24 years	
					frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe
Phosphatidyl Serine	2.7	2.2	2.4	2.5	2.9	3.1	2.2	2.9	3.0	3.2	3.0	2.1
Phosphatidyl Ethanolamine	5.0	3.3	3.4	3.3	1.9	2.0	1.2	2.1	1.9	2.0	1.9	2.0
Phosphatidyl Choline	5.6	3.3	3.1	2.8	4.9	4.2	4.8	4.7	3.1	4.0	5.1	4.6
Sphingomyelins	2.5	4.1	4.1	4.6	0.5	0.4	0.9	0.4	0.8	0.6	0.7	0.6
Cerebrosides	12.2	8.0	12.3	10.9	7.3	8.0	8.1	7.0	8.0	7.4	7.1	8.0
Sulphatides	3.4	3.5	3.3	3.2	1.9	2.3	2.7	2.9	3.0	2.2	2.0	2.2
Cholesterol	9.5	11.6	12.1	11.6	8.0	9.1	8.4	8.2	7.9	8.4	8.7	9.4
Cholesterol esters	1.0	0.0	0.0	0.0	0.02	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.02	0.0

Table 3. Percent content of ganglioside fractions in the cerebral white matter in postcomatous encephalopathy

Ganglioside fraction	Control cases (frontal lobe)			Postcomatous encephalopathy						Case of cardiac arrest	
	6 years	7 years	16 years	8 years		14 years		16 years		24 years	
				frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe
G ₀	4.2	0.7	0.0	1.8	5.0	8.2	4.1	1.7	10.4	8.4	3.9
G ₁ (G _{T1})	6.8	4.0	5.5	4.3	3.8	8.2	4.7	11.0	8.2	9.4	13.3
G ₂ (G _{D1b})	9.3	8.7	9.3	9.9	16.2	11.8	10.8	16.3	14.0	13.8	15.8
G ₃ (G _{D1a})	19.5	18.6	10.5	4.6	13.3	13.2	14.8	12.2	13.2	9.9	8.2
G ₄ (G _{M1})	49.0	49.3	46.9	53.1	49.4	47.3	52.6	38.2	35.7	39.7	43.6
G ₅ (G _{M2})	7.0	14.0	16.7	22.3	9.5	10.3	10.0	13.9	8.9	10.4	6.4
G ₆ (G _{M3})	4.2	4.7	11.1	4.0	2.8	1.0	3.0	6.7	9.6	8.4	8.8

Table 4. Lipids of cerebral cortex in postcomatous encephalopathy (in g/100 g of dry weight)

Lipids	Control cases (frontal lobe)				Postcomatous encephalopathy						Case of cardiac arrest	
	7 years	16 years	34 years	50 years	8 years		14 years		16 years		24 years	
					frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe
Phosphatidyl Serine	2.1	2.0	1.9	2.3	2.1	2.0	2.1	2.0	2.8	2.5	1.7	1.5
Phosphatidyl Ethanolamine	1.9	1.4	1.4	1.4	1.7	1.1	0.9	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0
Phosphatidyl Choline	3.1	1.9	2.0	1.4	3.0	3.4	2.0	2.7	2.7	3.3	3.2	2.2
Sphingomyelins	1.2	2.9	2.8	3.0	0.2	0.2	0.5	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
Cerebrosides	3.7	4.4	3.4	5.1	4.2	4.0	3.9	4.0	4.2	4.2	3.2	3.2
Sulphatides	1.0	1.7	1.7	1.6	1.1	1.4	1.4	1.4	1.3	1.2	1.1	1.0
Cholesterol	6.2	5.5	6.0	5.7	5.0	4.6	5.0	5.2	5.0	4.7	5.2	5.3
Cholesterol esters	0.7	0.0	0.0	0.0	0.01	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.0

Table 5. Percent content of ganglioside fraction in the cerebral cortex in postcomatous encephalopathy

Ganglioside fraction	Control cases (frontal lobe)			Postcomatous encephalopathy						Case of cardiac arrest	
	6 years	7 years	16 years	8 years		14 years		16 years		24 years	
				frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe	frontal lobe	occipital lobe
G ₀	0.2	1.0	5.1	5.1	2.2	8.1	0.9	2.9	7.3	4.2	8.0
G ₁ (G _{T1})	2.1	3.7	5.1	3.6	5.2	4.9	3.9	17.3	6.1	6.9	10.0
G ₂ (G _{D1b})	17.1	18.5	7.7	9.1	9.7	18.5	7.0	13.1	13.9	14.0	13.6
G ₃ (G _{D1a})	23.9	20.1	9.0	6.5	16.5	11.4	22.0	12.9	18.6	10.3	10.5
G ₄ (G _{M1})	45.9	40.9	47.4	59.0	50.9	40.1	52.4	45.7	42.9	54.7	45.1
G ₅ (G _{2M})	6.6	12.4	15.4	14.3	10.5	8.5	11.7	4.5	5.8	6.9	5.6
G ₆ (G _{M3})	4.2	3.4	10.3	2.4	5.0	8.5	2.1	3.6	5.4	3.0	7.2

The ganglioside pattern of the cerebral white matter was completely normal (Table 3).

In the brain cortex, sphingomyelin and phosphatidylethanolamine only were found in reduced amounts (Table 4).

The cortical gangliosides did not exhibit any changes which would be worth mentioning (Table 5).

DISCUSSION

The obtained results indicate, that aside from changes occurring in the neurocytes, there is considerable damage in the white matter of postcomatous encephalopathy cases. When examined in the light microscope these changes are represented by diffusely distributed edematous changes with some fading of the myelin sheaths staining.

In terms of chemical equivalents, significant alterations of the brain lipid composition have been noted. However, the general trend of changes, i.e. the general decrease of lipid material, mainly of typical myelin lipids, was substantially divergent from that characteristic for demyelinating processes, which are known for their specific accumulation of cholesterol esters (Bauer, Heitmann, 1958; Wender, Waligóra, 1964; Borri et al., 1969).

The observed lipid pattern in postcomatous encephalopathy differs also decisively from that found in hypoxemic myelinopathy (Wender et al., 1964) and in a myelinopathy variant of carbon monoxide poisoning, in which a complete picture of myelin decay was discerned, including accumulation of cholesterol esters. The fact, that in postcomatous encephalopathy lacking morphological signs of obvious myelin decay, there was no accumulation of cholesterol esters clearly distinguishes this myelinopathy from that observed in brains with multiple sclerosis, even with respect to the predemyelinating phase of this disease (Wender et al., 1972).

The results of our chemical determinations correspond very well with the histological picture of these postcomatous encephalopathy cases, lacking any lipomacrophages in the specimens under investigation. Lipomacrophages are believed to play an important role in cholesterol esterification (Petrescu, 1970).

Brain edema is considered to be causatively related to the observed postcomatous changes appearing in the myelin sheath. Edematous processes may also lead to cholesterol ester formation, as for instance in TET-induced brain edema, even in the absence of any apparent lipo-

macrophage reaction (Wender et al., 1972). This would indicate that esterification of cholesterol is not necessarily the first biochemical event marking myelin destruction in the course of brain edema.

The appearance of cholesterol esters could either be due to some significant alterations in the enzyme systems involved in cholesterol metabolism, which might be brought about by noxious agents acting on the brain, and causing brain edema (e.g. TET intoxication), or it also could be regarded as a secondary effect of the whole of complex catabolic reactions in the myelin, in which the macrophages could function as an important, though by no means only effector, as it is the case in further stages of hypoxic myelinopathy.

M. Wender, Z. Adamczewska

LIPIDY MÓZGU W PRZYPADKACH POŚPIĄCZKOWEJ ENCEFALOPATII

Streszczenie

Przeprowadzono badania lipidów mózgu u 3 chorych w wieku od 8 do 16 lat, zmarłych w następstwie głębokiej śpiączki mózgowej oraz w 1 przypadku zmarłym w wyniku zatrzymania czynności serca po długotrwałej chorobie połączonej z nawracającymi zaburzeniami oddechu pochodzenia nerwowego. Czas trwania śpiączki wynosił w poszczególnych przypadkach od 24 do 112 godzin.

W badaniach histopatologicznych, oprócz zmian wywołanych przez chorobę pierwotną stwierdzono rozległe dotknięcie istoty szarej, zwłaszcza kory mózgu oraz rozlane, różne co do natężenia w poszczególnych przypadkach, dotknięcie istoty białej w postaci obrzęku oraz zmniejszenia barwliwości osłonek mielinowych. W jednym przypadku widoczne były ponadto obszerne ogniska rozmiękania.

W badaniach lipidów mózgu, wykonanych drogą analizy chromatograficznej kolumnowej i cienkowarstwowej, stwierdzono cały szereg zmian, większych w istocie białej niż szarej półkul mózgowych. W istocie białej uderzające jest we wszystkich badanych przypadkach obniżenie zawartości sfingomielin, cerebrozydów, sulfatydów, wolnego cholesterolu oraz fosfatydyloetanolaminy. Nie stwierdzono godnej zanotowania obecności estrów cholesterolu. Wartości fosfatydyloseryny, fosfatydylocholino jak i obraz gangliozydów były prawidłowe. W korze mózgu badania chemiczne wykazały tylko obniżenie zawartości fosfatydyloetanolaminy i sfingomielin.

Wyniki wykonanych badań wskazują, że bardzo istotnym składnikiem obrazu zmian w pośpiączkowej encefalopatii jest, oprócz dotknięcia neurocytów, również uszkodzenie istoty białej, przy czym spadek zawartości lipidów, w tym w dużym stopniu typowych składników osłonek mielinowych, jest wyraźnie odmienny od zmian chemicznych znamienych dla procesu demielinizacji, dla którego charakterystyczną cechą jest estryfikacja cholesterolu. Jest to zgodne z wynikami badań histologicznych, które nie wykazały obecności lipomakrofagów. Istotnym czynnikiem w powstawaniu zmian lipidowych w pośpiączkowej encefalopatii wydaje się być natomiast obrzęk mózgu.

REFERENCES

1. Bartlett G.: Phosphorus assay in column chromatography. *J. Biol. Chem.* 1959, 234, 466—468.
2. Bauer M., Heitman R.: Chemische und serologische Untersuchungen bei der multiplen Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1958, 178, 47—55.
3. Borri P., Macchi G., Taramelli M.: Fatty acid composition of brain cholesterol esters in some neurological disorders with myelin involvement. *Neuropat. Pol.* 1969, 7, 287—296.
4. Folch-Pi J., Lees M., Sloane-Stanley G.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957, 226, 497—511.
5. Haymaker W. and Strughold H.: Atmospheric hypoxidosis. *Hdb. d. spez. pathol. Anat. u. Histol.*, hrsg. von O. Lubarsch, H. Henke, R. Rössle. *Nervensystem XIII/I B*, 1672—1711, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer 1958.
6. Jacob H.: Strangulationsmyelopathie beim Kinde. *Zbl. ges. Neurol.* 1952, 116, 339.
7. Jacob H., Mumme C., Solcher H.: Entmarkung bei cerebralen Ödemschäden (Strangulationsmyelopathie). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 1962, 203, 311—320.
8. Jatzkewitz H., Pilz H., Sandhoff K.: Quantitative Bestimmungen von Gangliosiden und ihren Neuraminsäure-freien Derivaten bei Infantilen, Juvenilen und Adulten Formen der Amaurotischen Idiotie und einer Spätinfantilen biochemisch Sonderform. *J. Neurochem.* 1965, 12, 136—141.
9. Lumsden C.: The neuropathological relationship of multiple sclerosis to human and experimental anoxic and toxic leucoencephalopathies. *III Congrès Internationale de Neuropathologie, Bruxelles 1957*, Excerpta Medica Foundation, 7—10.
10. Petrescu A.: Contribution to the histochemistry of lipids in demyelination (synthetic data). *VI. Int. Congr. Neuropath. (Paris 1970)*, Masson Edit., Paris 1970, 439.
11. Rodin N., Lavin F., Brown J.: Determination of cerebrosides. *J. Biol. Chem.* 1955, 217, 789—796.
12. Sperry W., Webb M.: A revision of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol determination. *J. Biol. Chem.* 1950, 187, 97—106.
13. Suzuki K.: A simple and accurate micromethod for quantitative determination of ganglioside pattern. *Life Sciences* 1964, 3, 1227—1233.
14. Svennerholm L.: The distribution of lipids in the human nervous system. *J. Neurochem.* 1964, 11, 839—853.
15. Wender M.: Studies of cerebral lipids in a relapsing case of carbon monoxide poisoning. *Acta neuropath. (Berlin)* 1963, 2, 371—377.
16. Wender M., Adamczewska Z., Wajgt A.: Cerebral lipids in a case with a clinically silent isolated plaque of the multiple sclerosis type. *Europ. Neurol.* 1972, in press.
17. Wender M., Jurczyk W., Stengert K.: Cerebral lipids in myelinopathy caused by cardiac arrest. *Acta neuropath. (Berlin)* 1964, 4, 238—244.
18. Wender M., Piechowski A., Adamczewska Z., Pankrac J.: Badania biochemiczne mózgu w przebiegu intoksykacji trójetylkciem cyny. *II Konf. Neuropat. (Warszawa 1972)*, *Stow. Neuropat. Pol.*, Warszawa 1972, 83—84.

19. Wender M., Waligóra Z.: Ergebnisse chemischer Untersuchungen von Gehirngewebe bei Demyelinisationskrankheiten. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* 1964, 16, 299—303.

Authors' address: Department of Neurology, Institute of Diseases of Nervous System and Sensory Organs, Medical Academy, 60—355 Poznań, Poland, Przybylszewskiego Str. 49.

E. DZIAŁEK, F. KURP

SIGNIFICANCE OF EEG IN THE DIAGNOSIS OF BRAIN TUMOURS AND VASCULAR DISORDERS IN SENILITY WITH MATHEMATICAL ANALYSIS OF THE RECORDS

Neurological Department, Medical Academy, Łódź, Poland

Head: Prof. A. Prusiński, M.D.

The clinical course of brain tumours in aged patients is often non-typical, especially in cases of apopleptic origin or with intermittent course, and this renders difficult their early diagnosis. Concurrent atherosclerosis and cerebral atrophy with insignificant signs of increased intracranial pressure are — according to some authors — in about 30% of cases the cause of diagnostic errors (Trostdorf et al., 1968).

The difficulties in the diagnosis and differentiation of brain tumours and vascular disorders in aged patients have been pointed out by many investigators (Bacia, Mazurowski, 1967; Krenkel, 1967; Adams, 1968; Majkowski et al., 1970; Domżał, 1971).

Contrast studies play obviously a decisive role in the establishment of a correct diagnosis, but their performance is not infrequently very difficult to decide upon.

Under such circumstances the EEG investigation which is safe for the aged patients but which is not properly appreciated by all authors — should be of great diagnostic value (Marks, Żużewicz, 1971). Now and then, however, the EEG records also arouse diagnostic doubts, especially in cases with temporal localization of the lesion in which — according to Kugler (1966), Gastaut (1967) and others (Drift, 1967) — the continuous occurrence of delta waves is indicative of brain tumour, and their intermittent occurrence — of vascular disorders. Clinical symptoms are preceded by EEG abnormalities in brain tumours localized in the frontal region and in the right parietal region (Zülch, Fischgold, 1967). In general, differential and diagnostic difficulties may be solved by observation of the dynamics of bioelectrical changes, but unfortunately the clinical state of the patients does not always permit to prolong the diagnostic process.

In the evaluation of EEG recordings too much attention is often paid to changes of focal nature, while the value of the basic activity and of the record as a whole are underestimated. This is perhaps due to the accepted classical diagnostic principles according to which the most important electro-encephalographic indication of brain tumour is the presence of localized high-tension slow waves.

We have recently had under observation in our Department a number of aged patients with brain tumours who were sent to the hospital by experienced neurologists with the diagnosis of brain stroke. The age of these patients averaged 71 years, and they had advanced atherosclerosis. They developed sudden left- or right-sided hemiplegia with occasional aphasia not infrequently associated with loss of consciousness. The course of the disease was sometimes intermittent. The examination of the optic fundi revealed atheromatous lesions without evidence of venous stasis. The EEG obtained in these patients enabled a correct and early diagnosis of brain tumour (Fig. 1, 2) which was subsequently confirmed by cerebral angiography and neurosurgical operation. In such cases even a single EEG investigation may be conducive to an early diagnosis of brain tumour.

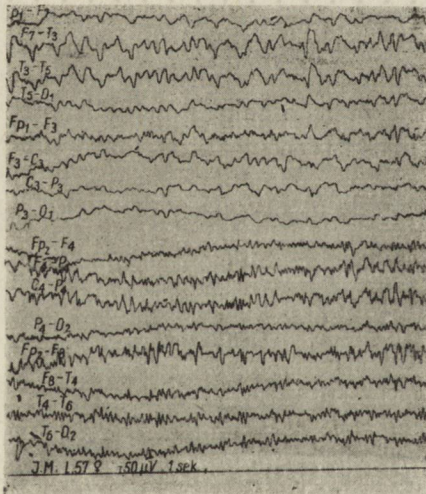


Fig. 1.

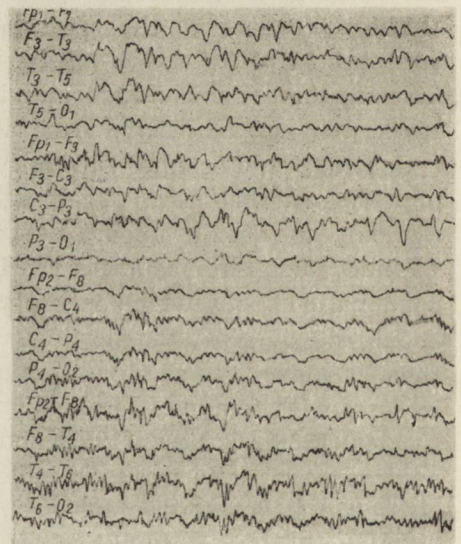


Fig. 2.

Fig. 1. EEG record of a 64-year-old female patient M.W. with brain tumour. Rather abundant and regular alpha rhythm in right-sided leads with frequency of 10–11 c/sec and amplitude approximating 80 mV. Numerous polymorphic high-tension slow delta waves in left-sided leads, especially frontal ones.

Fig. 2. EEG record of a 67-year-old female patient J.W. with brain tumour. Alpha rhythm is revealed exclusively in right-sided leads. Numerous polymorphic high-tension slow delta waves in left-sided frontomotoric leads. Scattered low-tension delta waves in right-sided frontomotoric leads.

It is evident from the above-mentioned EEG recording that concentrated slow waves observed in brain tumours are more polymorphic and more high-tension in appearance than those seen in vascular disorders, and that EEG records of patients with brain tumours reveal generally the presence of rather abundant — though irregular — alpha rhythm. The alpha rhythm observed at an early period in patients with vascular disorders is poor, sluggish and low-tension in appearance. Beta rhythm is in general predominant. Brain tumours manifest themselves not infrequently by sharp waves and spikes, and this may be connected with concurrent epilepsy the occurrence of which in vascular disorders is a rarity (Fig. 3, 4).

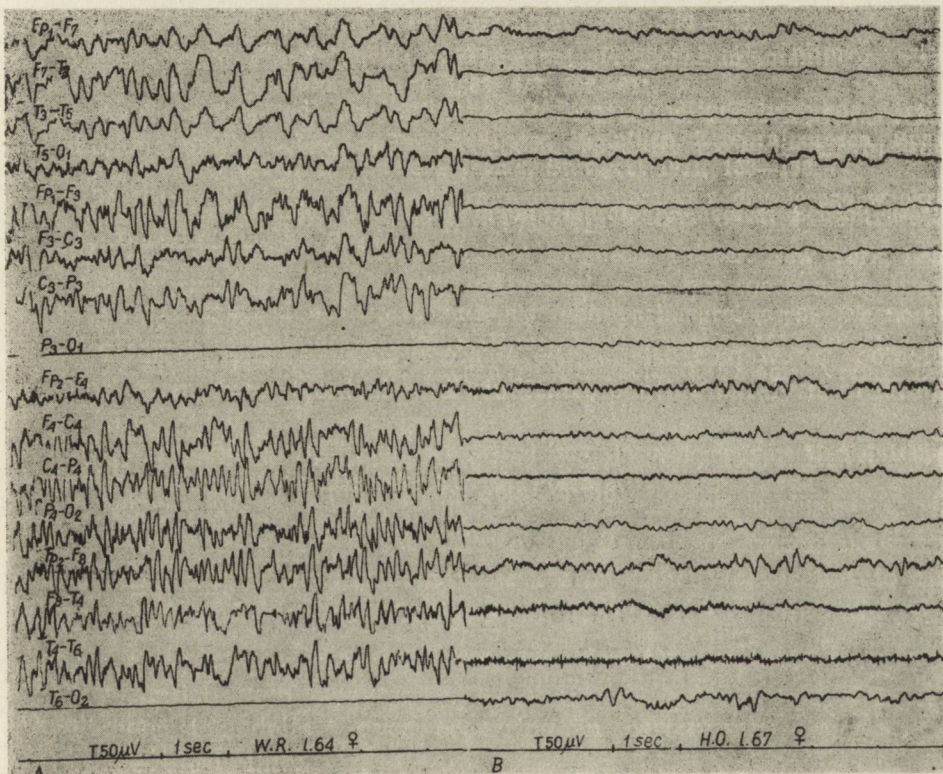


Fig. 3. A — Fragment of EEG record of patient with brain tumour. B — Fragment of EEG record of patient with vascular disorders.

Thus it often happens that — already at first sight — an EEG record gives the impression of being dependent on a compressive or vascular process because electro-encephalographic changes observed in brain tumours are — even if focal lesions are concealed by generalized ones —

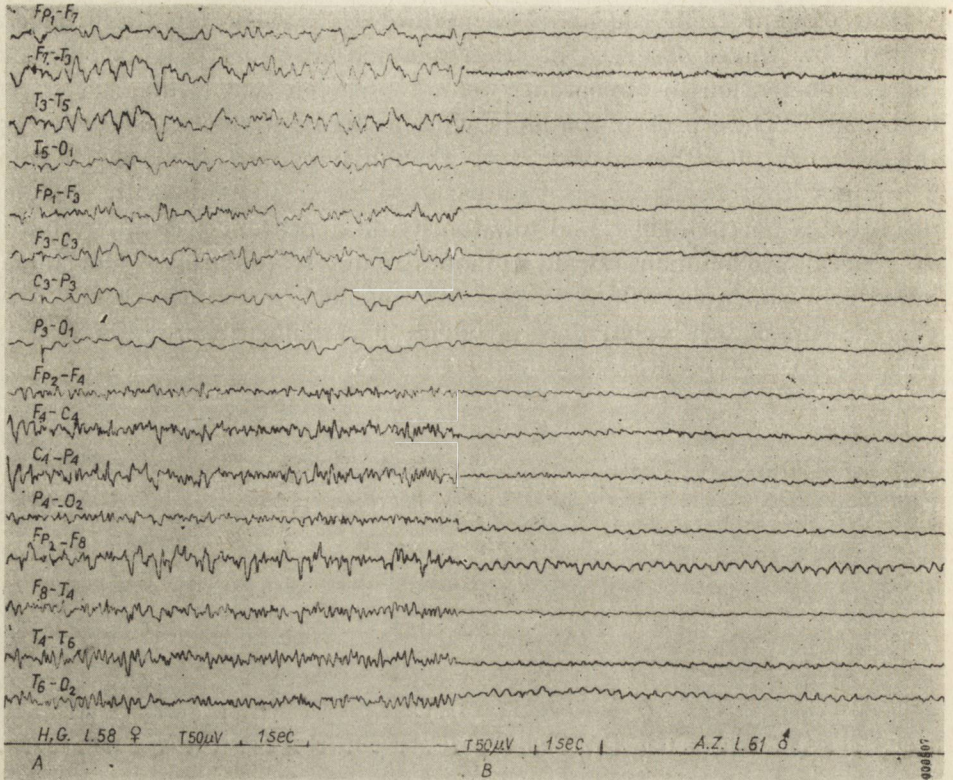


Fig. 4. A — Fragment of EEG record of patient with brain tumour. B — Fragment of EEG record of patient with vascular disorders.

more disorganized and more polymorphic in appearance than those revealed in vascular disorders. This enables the establishment of early indications for cerebral angiography.

In an attempt to confirm the above differential and diagnostic assumptions which have arisen from the investigated cases, we decided to use mathematical analysis of EEG records of other patients.

We collected by random choice from archival material 4 groups of EEG records (each group containing 15 records) of adult patients with unmistakable diagnoses which had been established after prolonged clinical observation. The groups were as follows:

- 1) patients aged up to 50 years with an ischaemic or haemorrhagic focus localized in the cerebral hemispheres,
- 2) patients over 50 years of age with similar changes,
- 3) patients aged up to 50 years with brain tumours,
- 4) patients over 50 years of age with similar changes.

In this way we wished not only to investigate the problem of diffe-

rentiation between brain tumours and vascular disorders but also to call attention to the fact that these pathological conditions have somewhat different electro-encephalographic feature depending on the patients' age.

Twenty six EEG features were estimated, including six concerning the basic activity, namely:

- 1) abundance of alpha rhythm,
- 2) deformation of alpha rhythm,
- 3) frequency of alpha rhythm,
- 4) averaged maximal amplitude of alpha rhythm,
- 5) unilateral or focal flattening of basic activity,
- 6) unilateral or focal increase of the amplitude of alpha rhythm and its simultaneous sluggishness.

The remaining features referred to the abundance, frequency amplitude and distribution of pathological elements of the records.

The estimation of each EEG feature was represented by a coded number the value of which depended on the „degree of intensity” of the feature in a given case. Preparation of information connected with the degree of intensity of respective features of the records was based on the conception of potential function which is represented below for the j -feature by the following formula:

$$g_j = 1 - \frac{(x_i^j - y_k^j)}{m} \quad g_j \in \langle 0,1 \rangle$$

where x_i^j is the value of the j -feature of the i -record in the group of EEG records in relation to which the value of the j -feature of the investigated k -record — y_k^j is compared. m is the length of division of the estimation of the features.

The values of the potential function calculated for all comparative EEG records give — after multiplication by the respective probabilities of configurations occurring within the group of features and after summing up — the „estimation of the degree of affinity” of the investigated record to a given comparative group. The above-mentioned configurations which occur within the groups are connected with the occurrence or non-occurrence of a given feature (i.e. with the presence of a feature of zero value or of value greater than zero) in a given group of features concerning for example delta or theta waves, activity of paroxysmal nature, etc. The summed up results are presented in Table 1 in the form of percentages of correct and wrong diagnoses made by the computer. A correct diagnosis was meant to be a case in which the degree of

affinity of a given record to a given pathological entity was at least several times higher than its affinity to another entity. If the coefficient of affinity to the second pathological entity was several times lower than the coefficient of affinity to the entity from which the record was derived — the diagnosis was considered to be wrong. When both coefficients were similar — the record was qualified as unidentified.

Table 1. Percentages of diagnoses made by a computer depending on the final clinical diagnosis and on the patients' age

Group	Clinical diagnosis	Mechanical diagnosis		
		correct	wrong	no diagnosis
1	Brain stroke (up to 50 yrs)	60%	20%	20%
2	Brain stroke (over 50 yrs)	73%	13%	14%
3	Brain tumour (up to 50 yrs)	80%	0%	20%
4	Brain tumour (over 50 yrs)	93%	0%	7%

It may be seen in the Table that the computer — using the mathematical recognition algorithm and basing on the comparative material fed to it in the form of 60 EEG records — made more correct diagnoses in 13% of cases while basing on the records of aged patients than on the records of those up to 50 years of age, both in the group of vascular disorders and of brain tumours. The second conclusion which may be drawn from the Table is that it was easier for the machine by 20% to recognize a record dependent on brain tumour than on vascular disorders. In the group of records obtained in aged patients with brain tumours, only in 7% of cases it was not possible to make a diagnosis with the zero number of records erroneously diagnosed.

CONCLUSIONS

1. EEG investigation is a valuable and safe method for the diagnosis of brain tumours and vascular disorders in aged patients.
2. EEG records should be estimated as a whole with consideration given to the behaviour of the basic activity.
3. The results of EEG investigation serve to decide early upon the performance of contrast studies in aged patients.
4. The above observations have been confirmed to a considerable degree by mathematical analysis based on the concept of potential function.

E. Działek, F. Kurp

ZNACZENIE EEG W ROZPOZNANIU RÓŻNICOWYM GUZÓW MÓZGU
I SPRAW NACZYNIOWYCH W WIEKU PODESZŁYM
Z UWZGLĘDNIENIEM ANALIZY MATEMATYCZNEJ ZAPISÓW

Streszczenie

Obraz kliniczny guzów mózgu u osób w podeszłym wieku bywa często nietypowy, co utrudnia wczesne rozpoznanie. Dotyczy to zwłaszcza przypadków o udarowym początku lub intermitującym przebiegu. Zasadniczy problem diagnostyczny sprowadza się najczęściej do różnicowania z chorobami naczyniowymi. W ustaleniu wczesnego rozpoznania w tych przypadkach bywa pomocne eeg, nawet jednorazowe.

W oparciu o wyniki badań własnych omówiono encefalograficzne kryteria różnicowo-rozpoznawcze guzów mózgu i spraw naczyniowych u osób w podeszłym wieku, opierając się zarówno na ocenie wzrokowej, jak i na analizie matematycznej eeg. W tej ostatniej zastosowano własny model oceny stopnia przynależności zapisów, w którym uwzględniono 26 cech elektroencefalogramu.

Autorzy uważają, że najbardziej istotne znaczenie ma nie tylko obecność zmian ogniskowych w eeg, lecz także charakter całego zapisu i zachowanie się czynności podstawowej.

REFERENCES

1. Adams, A. E.: Das frühzeitige EEG bei Hirntumoren. *Med. Klinik* 1968, 63, 2003—2007.
2. Bacia, T., W. Mazurowski: Zmiany eeg w przypadkach naczyniowych chorób mózgu leczonych chirurgicznie. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1967, 1, 621—623.
3. Domża, T.: Znaczenie rokownicze badania eeg w rehabilitacji po zakrzepach mózgowych. *Wiad. Lek.* 1971, 24, 1715—1719.
4. Drift Van der J. A. A.: Das EEG im Dekompensationsstadium der Hirntumoren. *Beiträge zur Neurochir.* 1967, 14, 59—60.
5. Gastaut, H.: EEG und Tumor in der akuten Phase. *Beiträge zur Neurochir.* 1967, 14, 79—80.
6. Krenkel, W.: Klinik und EEG in Frühstadium der Hirngeschwülste. *Beiträge zur Neurochir.* 1967, 17, 46—112.
7. Kugler, J.: *Elektroencephalographie in Klinik und Praxis.* Thieme, Verlag, Stuttgart, 1966.
8. Majkowski, J., L. Iwanowski, R. Wasilewski: Badanie eeg w zweryfikowanych sekcyjnie przypadkach schorzeń naczyniowych mózgu. VIII Zjazd Pol. Tow. Neurol., Wrocław 1970.
9. Marks, E. W. Żużewicz: Diagnostyka różnicowa chorób naczyniowych i guzów mózgu oraz związane z nią trudności. *Pol. Tyg. Lek.* 1970, 25, 979—980.
10. Trostdorf, E., H. Stender, H. Hundeshagen: *Diagnostische und therapeutische Fragen bei Hirngeschwülsten.* Thieme, Verlag, Stuttgart 1968.
11. Zülch, K. J., H. Fischgold: EEG und Tumor in der akuten Phase. *Beiträge Neurochir.* 1967, 14, 27—28.

Authors' address: Neurological Department, Medical Academy, 90-242 Łódź, Kopcińskiego Str. 22, Poland.

R. KNÜPLING, H. SCHNEIDER, G. STOLTENBURG

BEWUSSTSEINSSTÖRUNGEN ALS EIN FRÜHSYMPTOM RHOMBENZEPHALER TUMOREN

Institut für Neuropathologie im Steglitz

Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Neurochirurgische Klinik im Westend

Leiter: Prof. Dr. D. Bingas

Freie Universität Berlin

Gerade bei den rhombenzephalen Tumoren sind — wegen ihrer Entwicklung im beengten hinteren Schädelraum und in der Nachbarschaft zu den vegetativen Zentren des Hirnstammes — die Operationsergebnisse vor allem abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose und Therapie.

Dabei sind differentialdiagnostisch als Wahrscheinlichkeitsregel zwei Entwicklungsformen zu unterscheiden:

1. Die infiltrativ-destruierend wachsenden rhombenzephalen Tumoren verursachen im allgemeinen frühzeitig ausgeprägte Fokalsymptome und nicht oder erst in der Spätphase Stauungspapillen und andere Zeichen der intrakraniellen Drucksteigerung (Fischer, 1965).

2. Expansiv wachsende rhombenzephalale Tumoren äussern sich demgegenüber in der Regel zunächst nur durch diskrete Fokalsymptome und dann bald durch Symptome der Liquorpassagegestörung mit den Auswirkungen einer intrakraniellen Drucksteigerung. So werden die benignen rhombenzephalen Tumoren vielfach zu lange übersehen oder verkannt, zumal sie nur in frühen Entwicklungsphasen relativ gut operabel sind (Böck, 1970; Dandy, 1938; Melmon, Rosen, 1964; Olivecrona, 1967).

In dem Bemühen, diagnostische Frühzeichen herauszuarbeiten, haben wir aus unserem Krankengut der letzten 25 Jahre die Plexuspapillome als intraventrikuläre, die Akustikusneurinome als zisternale und die Angioblastome als zerebelläre Tumoren zusammengestellt. Um unsere Untersuchungsergebnisse vergleichen zu können, haben wir gemäss den klinischen und morphologischen Beobachtungen eine Stadieneinteilung der benignen rhombenzephalen Tumoren aufgestellt, jeweils bezogen

auf die Symptomatik zur Zeit des stationären Aufnahme des Patienten (Tabelle 1).

Wir werteten als die Fokalsymptome im Stadium I die Störungen des Nervus VIII bei den Akustikusneurinomen und die zerebellären Symptome bei den Angioblastomen, als die Perifokalsymptome im Stadium II die Störungen der Hirnnerven am Ventrikelboden bei den Plexuspapillomen, der Hirnnerven V—VII und des Kleinhirns bei den Akustikusneurinomen und der Hirnnerven V—VIII in der Cisterna pontis bei den Angioblastomen. Bei allen genannten Tumorarten war es im Stadium III zu einer supratentoriellen Liquorhypertension mit dem Kardinalsymptom Papillenstauung gekommen. Für das Stadium IV registrierten wir als wichtigstes klinisches Zeichen einer ascendierenden Herniation durch das Foramen tentorii die homolateralen oder bilateralen Pyramidenbahnstörungen und also solches einer descendierenden Herniation durch das Foramen occipitale magnum die Nackensteife.

Tabelle 1. Stadien benigner rhombenzephaler Tumoren

Stadium	Leitsymptome	Plexuspapillome des IV. Ventrikels	Akustikus- neurinome	Zerebelläre Angioblastome
		8 Fälle	161 Fälle	30 Fälle
I	Fokalsymptome:		Störungen des N. VIII	Zerebelläre Sym- ptome
II	Perifokalsymptome:	Störungen der Hirn- nerven	idem	idem
III	Liquorhypertension:	Hydrozephalus, fakultativ Fits	idem	idem
IV	Herniation... am Fo- ramen tentorii:	Pyramidenbahnstörun- gen	idem	idem
	...und/oder am For- amen magnum:	Nackensteife	idem	idem

Es ist das Bestreben des Klinikers, einen Patienten mit einem rhombenzephalen Tumor der Operation zuzuführen, ehe es zur Verlagerung und Kompression der Liquorpassage und des Hirnstammes kommt. Als relativ frühzeitiges Krankheitszeichen haben wir die vegetativen „zerebellären“ Fits besonders herausgestellt, da zuweilen gerade sie eine erste ärztliche Beobachtung veranlassen, nachdem andere Störungen noch nicht bemerkt oder noch nicht als schwerwiegend empfunden wurden. Diese Fits bedeuten akut auftretende Zustände von meistens wenigen

Minuten, aber manchmal bis zu einigen Stunden Dauer, mit Kreislaufkollaps, meistens mit Bewusstlosigkeit und Erbrechen, manchmal mit Muskelhypertonie oder mit Muskelatonie und Atemstörungen. Nach Beobachtung einer solchen Erscheinung bei einem Kranken mit einem Kleinhirntumor im Jahre 1870 bezeichnete Jackson (1905) sie als „cerebellar fits“. Die Deutung der Ätiologie der Fits ist umstritten. Eker (1948) gibt als Ursache die ascendierende Herniation des Kleinhirns in die Cisterna ambiens mit Kompression des oralen Hirnstammes an. Pia (1957) beschreibt zwei Formen, der er sowohl bei supratentoriellen als auch bei infratentoriellen Tumoren beobachtete, und zwar insbesondere nach Liquordruckänderungen: „Tänische Anfälle“ oder „Dezerebrierung“ in Verbindung mit mesenzephalen Symptomen und „Atonische Anfälle“ in Kombination mit bulbären Symptomen. Ihre Entstehung sieht er in der Zisternenverquellung i Höhe des Mittelhirns einerseits oder der verlängerten Markes andererseits.

Tabelle 2. Vegetative Fits bei benignen rhombenzephalen Tumoren

Tumorart	Gesamtzahl der Fälle	Anzahl der Fälle mit vegetativen Fits
Plexuspapillome des IV. Ventrikels	8	2
Akustikusneurinome	161	15
Zerebelläre Angioblastome	30	8

Vegetative Fits waren anamnestisch oder klinisch beobachtet worden bei 2 von 8 unserer Patienten mit einem Plexuspapillom im vierten Ventrikel, bei 15 von 161 unserer Patienten mit einem Akustikusneurinom und bei 8 von 30 unserer Patienten mit einem zerebellären Angioblastom (Tabelle 2). Bei Berücksichtigung unserer Stadieneinteilung stellten wir fest, dass solche Fits sich nur bei den Kranken entwickelt hatten, die sich zur Zeit ihrer stationären Aufnahme im Stadium III oder IV befanden, bei denen also bereits Symptome der supratentoriellen Liquorhypertension, aber nicht immer schon Hinweise auf eine Herniation am Foramen tentorii oder am Foramen magnum nachweisbar waren. Demnach entwickeln sich zentrale Dysregulationen des Kreislaufes, des Bewusstseins, der Pyramidenbahnfunktionen, der Pupillomotorik, der Atmung nicht grundsätzlich erst im Finalstadium der Drucksteigerung im hinteren Schädelraum, dem Stadium IV. Sie können als Fit schon im Stadium der Liquorpassagestörung, dem Stadium III, kurzfristig und reversibel auftreten. Das macht die verbreitete Erklärung (Ecker, 1948; Pia, 1957) unwahrscheinlich, dass die Fits in der direkten Folge der

Tumorexpanansion durch Verquellungen oder Herniationen in die mesenzephalen oder bulbären Zisternen verursacht werden. Das lässt hingegen uns darauf schliessen, dass die Fits durch momentane ventilgebahte Liquordrucksteigerungen ausgelöst werden. Unser Modell der Stadienentwicklung expansiver rhombenzephaler Tumoren soll unsere Hypothese der Entstehung vegetativer Fits andeuten (Abb. 1). In den Stadien I und II

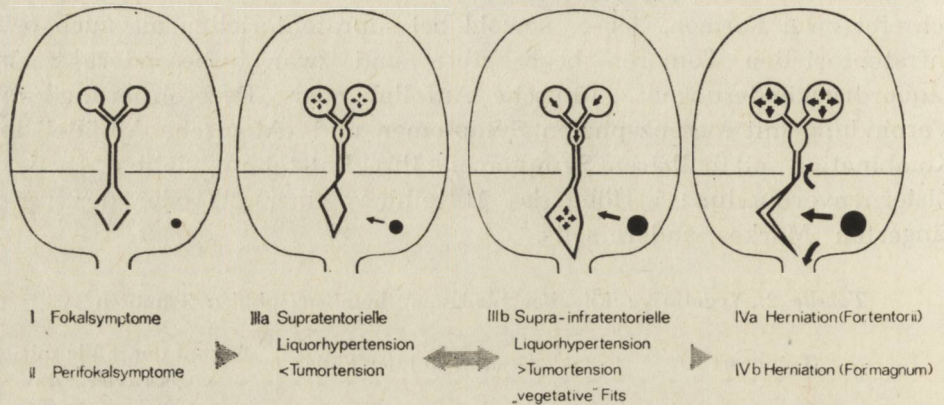


Abb. 1.

hat der Tumor das Liquorpassagesystem noch nicht beeinträchtigt. Im Stadium III hat das Tumorstadium infratentoriell zur Verdrängung des Ventrikels, Verlegung des Aquäduktes und Stenosierung der Ventrikelaperturen geführt (a). Es entsteht eine supratentorielle Liquorhypertension mit Hydrozephalus. Die andauernde Liquorproduktion der Plexus chorioidei verursacht einen solchen supratentoriellen Liquorüberdruck, dass im Stadium III der torquierte Aquädukt intermittierend wiedereröffnet werden kann (b). Ein daraus resultierender momentaner Druckausgleich mit Liquordrucksteigerung auch im vierten Ventrikel löst einen vegetativen Fit aus nach Ventrikeldehnung mit Irritation der vegetativen Zentren am Ventrikelboden und gegebenenfalls kurzfristiger Herniation am Foramen tentorii und/oder Foramen magnum mit lokaler Hirnstammkompression. So wäre ein undulierender Verlauf im Stadium III denkbar: Die vegetativen Fits bedeuten ein Frühsymptom im Stadium III; sie können entstehen, solange der torquierte Aquädukt noch interkurrent die Liquorpassage wieder freigeben kann. Die vegetativen Fits sind jedoch auch ein Warnsymptom insofern, als sie auch unmittelbar vom Stadium III zum Stadium IV überleiten können, dem Stadium der Herniation am Foramen tentorii und/oder am Foramen magnum.

R. Knüpling, H. Schneider, G. Stoltenburg

ZABURZENIA ŚWIADOMOŚCI JAKO WCZESNY OBJAW GUZÓW TYŁOMÓZGOWIA

Streszczenie

W celu określenia wczesnych objawów diagnostycznych gwałtownie rosnących guzów tyłomózgowia przeprowadzono porównawcze zestawienie objawów klinicznych w przypadkach wewnątrzkomorowych naczyniaków splotowych, nerwiaków nerwu słuchowego umiejscowionych w zbiorniku oraz naczyniaków mózdzku. Wyodrębniono następujące stadia rozwoju guza: Stadium I: objawy ogniskowe, Stadium II: objawy okołogniskowe, Stadium III: nadnamiotowe nadciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego, Stadium IV: wgłobienie do otworu namiotowego lub potylicznego.

Analiza stadiów rozwoju guza wskazuje na mechanizm pojawiania się wegetatywnych napadów „mózdkowych” z zaburzeniami krążenia, świadomości i oddychania, jako wczesne objawy III stadium. Rosnący guz wewnątrzoponowy prowadzi do przemieszczania komory i wodociągu, a tym samym do nadnamiotowego nadciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego.

Ciągle wytwarzanie płynu powoduje zwiększone ciśnienie nadnamiotowe i wtórnie prowadzi do udrożnienia wodociągu. Nagły wzrost ciśnienia w komorze IV powoduje jej poszerzenie, a w następstwie tego podrażnienie ośrodków wegetatywnych w dnie komory i na tej drodze może wywołać wegetatywny napad. Napady należy traktować jako objawy ostrzegawcze, mogą one bowiem sygnalizować tworzenie się wgłobień przy otworze namiotu lub w otworze potylicznym (stadium IV).

LITERATURA

1. Böck, F. H. Brenner: *Angioblastoma cerebelli*. Wien. Med. Wschr. 1970, 47, 829.
2. Dandy, W. E.: *Hirnehirurgie*. Verlag von J. A. Barth, Leipzig, 1938, 631.
3. Ecker, A.: Upward transtentorial herniation of brain stem and cerebellum due to tumor of the posterior fossa. *J. Neurosurg.* 1948, 5, 51.
4. Fischer, W.: *Symptomatologie und Diagnostik der Tumoren des Kleinhirnräume*. Beiträge zur Neurochirurgie, Heft 10, 85—86, Verlag von J. A. Barth, Leipzig, 1965.
5. Jackson, J. H.: Case of tumour of the middle lobe of the cerebellum: cerebellar paralysis with rigidity (cerebellar attitude) occasional tetanus-like seizures. *Brain* (London) 1905, 29, 425.
6. Melmon, K. L., S. W. Rosen: Lindau's Disease. *Am. J. Med.* 1964, 36, 595.
7. Olivecrona, H.: Acoustic Tumours. *J. Neurosurg.* 1967, 26, 6.
8. Pia, H. W.: Die Schädigung des Hirnstammes bei den raumfordernden Prozessen des Gehirns. *Acta Neurochir., Suppl. IV.* 1957, 126—132, Springer-Verlag, Wien.

Adress von Dr. R. Knüpling: Institut f. Neuropathologie, Freie Universität Berlin, 1 Berlin 19, Spandauer Damm 130.

C. FRYZE, J. KULCZYCKI

KLINISCHER VERLAUF UND THERAPIE IN EINEM FALL DER BIOPTISCH BESTÄTIGTEN SUBAKUTEN SKLEROTISIERENDEN PANENCEPHALITIS

Neurologische Klinik der Pommerschen Medizinischen Akademie, Szczecin, Polen
Direktor: Prof. Dr. M. Jarema

Untersuchungen der letzten Jahre brachten einen bedeutenden Fortschritt hinsichtlich der Aufklärung auf dem Gebiet der Aetiologie und Pathogenese der subakuten sklerotisierenden Panencephalitis (SSPE). Entdeckung der Anteilnahme des Masernvirus in der Aetiologie dieser Krankheit verbesserte auch, durch die Einführung der entsprechenden immunologischen Untersuchungsmethoden, die Möglichkeiten ihrer klinischen Erkennung (Jabbour, Sever, 1968; Gibbs et al., 1969). Trotz dieser Ergebnisse ist eine erfolgreiche Behandlungsmethode der SSPE bis heute unbekannt und sowohl die in der Literatur beschrieben, wie auch von uns persönlich beobachteten Fälle endeten, wie immer letal. Das Verabreichen der üblich benutzten antiviralen und immunosuppressiven Mittel bleibt, allgemeiner Meinung nach, einflusslos im Bezug auf den Krankheitsverlauf (Zeman, Kolar, 1968; Freeman, 1969; Thormar, 1971). Es scheint, dass nur Amantadin die Progression der Krankheit in gewissem Grade hemmen könnte (Haslam et al., 1969). Die Zahl solcher Beobachtungen ist aber nicht gross und nicht alle beschriebenen Fälle wurden pathologisch bestätigt.

Aus diesem Grunde wären wir geneigt den von uns in der letzten Zeit beobachteten Fall als einen interessanten anzusehen.

Ein 17-jähriger Junge wurde im April 1970 in unsere Neurologische Klinik wegen einer, vom Sommer 1969 zunehmenden Dementz aufgenommen. In der vorigen Jahren entwickelte er sich normal, ohne dass er besondere Schwierigkeiten in der Schule hatte. Im dritten Lebensjahr hat er Masern, im siebenten ein Kopftrauma durchgemacht.

Neurologisch haben wir bei der Aufnahme, ausser einer gewissen psychomotorischen Verlangsamung und einer mässigen Ahnnahme der

Intelligenz nur unwesentliche Merkmale einer Apraxie und Agnosie festgestellt. Erst die EEG-Untersuchung, die für SSPE sehr typisch ausfiel (Abb. 1a), führte dann zur Sicherung der Diagnose und zur Anwendung der Amantadin-Therapie, wobei das ungarische Präparat *Viregyd* benutzt wurde. Der Patient bekam von Anfang an 600 mg *Viregyd* täglich. Während der Behandlung in der Klinik wies er eine deutliche Besserung seines psychischen Zustandes auf und nach 70 Tagen konnte er entlassen werden. Zu Hause musste er vom weiteren Lernen Abstand nehmen, er war aber imstande, seinen Vater in der Landwirtschaft zu helfen.

In den aufeinanderfolgenden EEG-Kontrolluntersuchungen, die alle drei Monate durchgeführt wurden, konnten wir sukzessive Normalisierung des Bildes beobachten (Abb. 1b, 1c). Eine Verschlechterung des psychischen Zustandes bemerkte man in Januar 1972. Bei der zweiten Aufnahme in die Klinik haben wir, von neurologischen Abweichungen einen horizontalen Nystagmus, positives Soldner-Zeichen und spastische Parese der rechten Extremitäten festgestellt. Merkwürdig war ein fast unauffälliger EEG-Befund (Abb. 1d).

Angesichts des sich ergebenden Unterschiedes zwischen dem EEG-Bild und den klinischen Symptomen, entstanden diagnostische Zweifel, welche uns veranlassten, eine Hirnbiopsie zu unternehmen. Wir fühlten uns zu dieser Entscheidung berechtigt auch deswegen, weil in unserem Fall alle Indikationen für Hirnbiopsie, die Biernond im 1965 vorgeschlagen hat, vorhanden waren (diffuse Hirnläsion mit begleitender Demenz, progressiver Charakter der Krankheit und diagnostische Schwierigkeiten bei Anwendung der klinischen Untersuchungsmethoden). Zur histologischen Untersuchung erhielten wir kleine Ausschnitte der Rinde aus beiden Parietallappen. Die Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Kresylviolett und Eisenhämatoxylin nach Heidenhain gefärbt.

In den mikroskopischen Bildern haben wir sehr ausgeprägte entzündliche Veränderungen gefunden: massive — lympho- und plasmazytäre Infiltrate an den Gefäßwänden der Hirnrinde, des Marklagers (Abb. 2) und der Pia (Abb. 3), zerstreute Plasmazellen im Nervengewebe, Astro- und Mikroglia-wucherung und Bildung der Stäbchenzellen in der Rinde (Abb. 4, 5). In manchen Gliakernen befanden sich, vielleicht nicht sehr typische, eosinophile Einschlusskörperchen (Abb. 6, 7). Das ganze mikroskopische Bild bestätigte die vorige Diagnose der SSPE und veranlasste uns die *Viregyd*-Therapie zu wiederholen. Gleichzeitig führten wir Marnier-Antikörperbestimmung im Serum des Patienten durch. Der Antikörper-Titer betrug 2048.

Während des weiteren Aufenthaltes in der Klinik beobachteten wir zeitweise eine Verschlimmerung der psychischen Erscheinungen beim

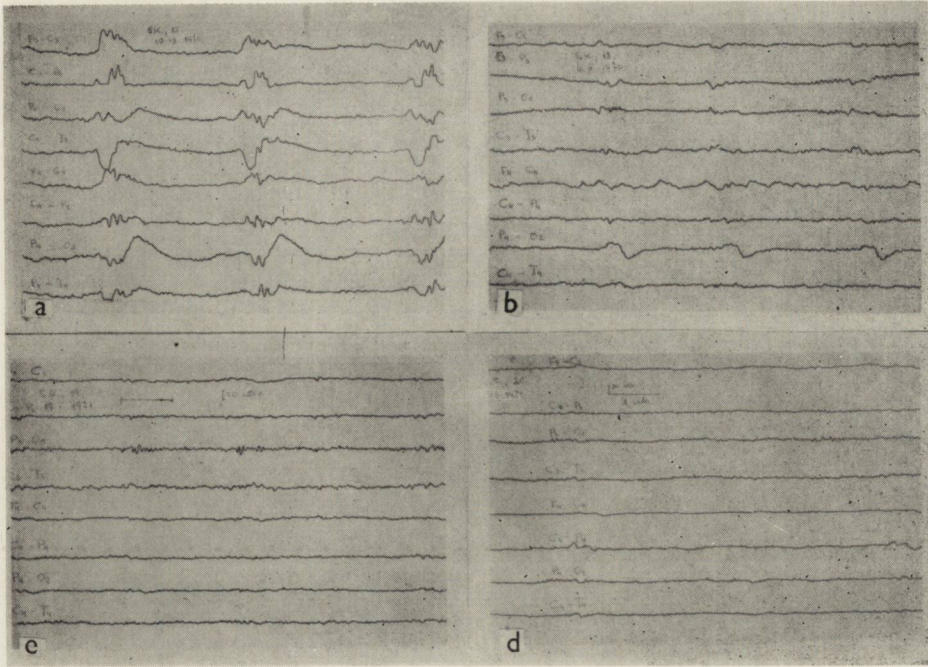


Abb. 1. Änderung des EEG-Bildes im Verlauf der Viregyd-Therapie bei dem Patienten mit SSPE (a — VII.1970, b — X.1970, c — I.1971, d — II.1972).

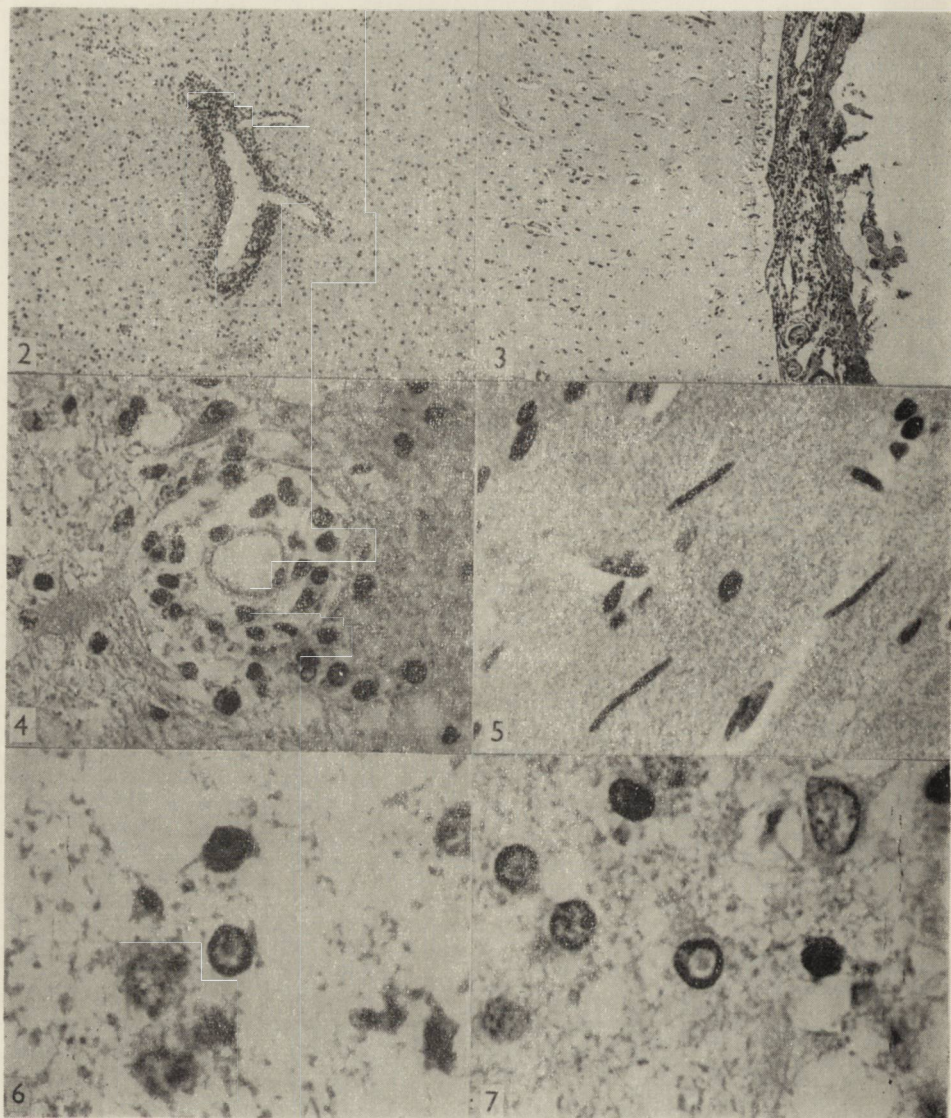


Abb. 2. Hirnbiopsiematerial. Starke perivaskuläre Rundzellen-infiltrate im subkortikalen Marklager. H-E, Vergr. ca 100 \times .

Abb. 3. Hirnbiopsiematerial. Entzündliche Infiltrate in der Pia. H-E, Vergr. ca 100 \times .

Abb. 4. Hirnbiopsiematerial. Lymphozytär-plasmozelluläre perivaskuläre Infiltrate und Makroglia-wucherung. H-E, Vergr. ca 400 \times .

Abb. 5. Hirnbiopsiematerial. Mikroglia-wucherung in der Rinde mit der Bildung der Stäbchenzellen. H-E, Vergr. ca 400 \times .

Abb. 6. u. 7. Hirnbiopsiematerial. Azidophile Kerneinschlusskörperchen in den Gliazellen. H-E, Immersionvergr.

Pacjent: er wurde amentiv und so aufgeregt, dass seine Überweisung in die psychiatrische Station unvermeidlich war. Eine nach zwei Monaten durchgeführte Kontrolle des Masern-Antikörper-Titers wies 512 im Serum und 32 im Liquor cerebrospinalis auf, wobei die Viregyd-Therapie kontinuieriert wurde.

In den letzten Wochen wurde das ganze Benehmen des Patienten sichtlich besser. Der Junge ist jetzt in gutem Kontakt, er kann lesen und schreiben und interessiert sich für Zeitungen und Fernseh-Programme. Bei der psychologischen Untersuchung fallen noch mässige Aufmerksamkeitsstörungen und unzulängliches kritisches Denken auf.

Abgesehen von der weiteren Prognose können wir heute zusammenfassend feststellen, dass bei unserem Patienten eine wesentliche Besserung im Verlauf der massiven und langwierigen Viregyd-Therapie auftrat. Bei der Bestätigung der klinischen Diagnose, die vorübergehend sehr unsicher was, hat die Biopsie eine entscheidende Rolle gespielt. Hohe Werte des Masern-Antikörper-Titers im Serum und besonders im Liquor cerebrospinalis waren sehr typisch für die SSPE (Horta-Barbosa et al., 1970; Ebinger, Matthyssens, 1971) und schienen eine dem klinischen Verlauf entsprechende Dynamik aufzuweisen.

Die Ergebnisse der EEG-Untersuchungen waren hingegen, ausser der ersten, nicht adequat and trugen sogar dazu bei, dass in gewisser Phase der Erkrankung falsche Schlüsse bezüglich der Ausdehnung des Prozesses gezogen wurden.

C. Fryze, J. Kulczycki

PRZEBIEG KLINICZNY I LECZENIE POTWIERDZONEGO BIOPSYJNIE PRZYPADKU PODOSTREGO STWARDNIAJĄCEGO ZAPALENIA MÓZGU

Streszczenie

Siedemnastoletniego chłopca przyjęto do Oddziału Neurologicznego z powodu napadów drgawkowych niejasnego pochodzenia i narastającego ośpienia. Przebieg kliniczny i zapis EEG odpowiadały występującym w podostrym stwardniającym zapaleniu mózgu. Po dwumiesięcznym, bezskutecznym leczeniu Viregydem chorego przekazano pod opiekę rodziny.

W dwa lata później chłopiec powrócił do oddziału z objawami piramidowymi i pozapiramidowymi. Tym razem zapis EEG był niemal prawidłowy. Ze względu na wątpliwości diagnostyczne wykonano biopsję mózgu. Zarówno obraz histologiczny, jak i miano przeciwciał odrowych potwierdziły uprzednio postawione rozpoznanie i stały się podstawą do podjęcia powtórnego leczenia Viregydem.

LITERATUR

1. Biemond. A.: Indications, legal and moral aspects of cerebral biopsies. Proc. of the V. Intern. Congr. Neuropath. Exc. Med. Found., Zürich, 1965.

2. Ebinger, G., G. Matthyssens: Cerebrospinal Fluid Measles Antibody Titer and gamma-Globulins in Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Z. Neurol.* 1971, 200, 1—5.
3. Freeman, J. M.: The clinical spectrum and early diagnosis of Dawson's encephalitis. *J. Pediat.* 1969, 75, 590—603.
4. Gibbs, C. J., D. Carleton, Gajdusek, J. Hooks, A. Lowenthal, B. R. Adels: Measles Antibody Level as an Aid to the Diagnosis of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Pediat. Res.* 1969, 3, 495—517.
5. Haslam, R. H. A., M. P. McQuillen, D. B. Clark: Amantadine Therapy in Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Neurology (Minneapolis)* 1969, 19, 1080—1086.
6. Horta-Barbosa, L., J. L. Sever, A. Ley, H. M. Krebs, M. R. Gilkeson: Progressive increase in cerebrospinal fluid measles antibody levels in subacute sclerosing panencephalitis. *Fed. Proc.* 1970, 29, Nr. obs. 1076.
7. Jabbour, J. T., J. L. Sever: Serum measles antibody titers in patients with subacute sclerosing panencephalitis, compared with parents and siblings. *J. Pediat.* 1968, 73, 905—910.
8. Thormar, H.: Slow Infections of the Central Nervous System. *Z. Neurol.* 1971, 199, 1—23.
9. Zeman, W., O. Kolar: Reflections on the etiology and pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology (Minneapolis)* 1968, 18, 1—7.

Anschrift der Verfasser: Neurologische Klinik der Pommerschen Medizinischen Akademie, 71-344 Szczecin, Pl. Unii Lubelskiej 1, Polen.

Z. ZAWADZKI

PECULIAR DISTURBANCES OF HANDWRITING IN MALADIE DES TICS

Neurological Department, Medical Academy, Łódź, Poland
Head: Asst. Prof. A. Prusiński, M.D.

Maladie des tics which was first described in 1885 by Gilles de la Tourette and which bears his name, constitutes an etiopathogenetic and therapeutic problem which has not so far been resolved. Reports from the pertinent literature lay emphasis on the organic nature of the disease (Balthasar, Claus, 1954; Balthasar, 1956; Guggenheim, Haynal, 1964; Feild et al., 1966; Weingarten, 1968; Fišarová, 1972) although many authors are still of opinion that it has a psychogenic origin (Ford, 1963; Kelman, 1965). Some take a middle course by accepting the organic etiology of the disease without denying the importance of psychogenic factors in bringing out its manifestations (Bilikiewicz, 1969).

The signs of fully developed maladie des tics are so characteristic that it may generally be diagnosed without difficulty — with its clinical picture consisting of a variety of motor and verbal tics. At the early stage of the disease, however, its diagnosis may be difficult, and so it seems advisable to look for some new signs which would be characteristic for it.

The author has called attention to peculiar disturbances of the handwriting of children suffering from maladie des tics, and his observations are the subject of this report.

The observations concern 5 cases of maladie des tics with a clear-cut clinical picture. They refer to 5 boys aged from 12 to 16 years in whom the diagnosis of the disease aroused no doubts.

All the patients revealed marked EEG changes, mainly paroxysmal ones. Pneumoencephalography and the examination of cerebrospinal fluid, performed in two of them, showed no abnormalities. Mental development of the patients, estimated by Wechsler's scale, was within normal

limits, but the projection tests of Benton, Graham-Kendall and Bender revealed deviations indicative of organic lesion of the brain.

The investigations showed that *maladie des tics* is not of exclusively psychogenic nature, and that it develops against an organic background — similarly to other so-called motor neuroses (Zawadzki, 1969, 1971, 1972). Three of the above five patients revealed disturbances of handwriting.

Case 1*) A boy K.G., aged 14. The disease made itself manifest in his 12th year of age by the appearance of verbal tics, first in the form of undefined sounds in the nature of squeaking, and of syllabic tics which after a year turned into coprolalia. Next mimic tics appeared with opening of the mouth and putting out the tongue, and tics of the upper right extremity and of the lower extremities in the form of stamping the feet after advancing a few steps (Fig. 1).

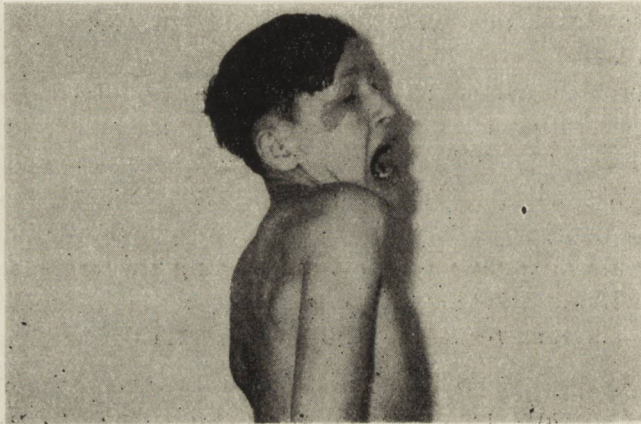


Fig. 1. Patient K.G., aged 14. *Maladie des tics*.

One year following the onset of the disease and 1 month before the appearance of coprolalia, disturbances of handwriting occurred. They consisted in the insertion of zigzags of various shapes or of straight hatches during writing, and so the handwriting became slovenly, with respective letters or whole words deformed. It seemed that the boy's homework were purposely „scrawled” (Fig. 2). The disturbances of handwriting increased gradually, despite the patient's efforts at overcoming them. They were the cause of his worse progress at school.

Case 2. A boy M.Z., aged 12 (case-history Nr 3546). At the age of three years he developed motor tics consisting in throwing out of his left hand backwards with associated shrugging of his left shoulder, and head

*) Cases 1, 2 and 3 were presented on May 4, 1972 at the meeting of the Łódź Branch of the Polish Neurological Society.

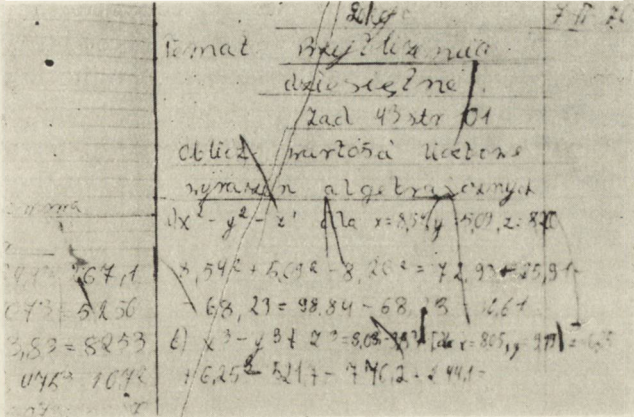


Fig. 2. A sample of the handwriting of patient K.G.

tics in the form of bowing movements of the head to one side. After a year left-sided blinking tics appeared accompanied by pulling a wry face, with associated verbal tics in the form of compulsory muttering and shouting out single words, for example „ape”. The outbursts of compulsory exclamations of words were intensified sometimes to such a degree that the patient became hoarse. Gradually the tics spread to other parts of the trunk (Fig. 3).



Fig. 3. Patient M.Z., aged 12. Maladie des tics.

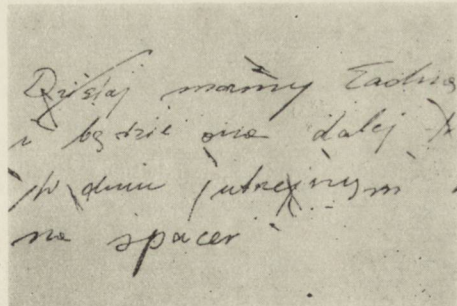


Fig. 4. A sample of the handwriting of patient M.Z.

The samples of the patient's handwriting revealed the same abnormalities as in case 1 (Fig. 4). The history showed that they had started in the 5th year of duration of the disease, i.e. in the 8th year of his life.

Case 3. Patient N.J., aged 16. He was treated 4 times at the Neurological Department of the Medical Academy in Łódź in the years 1965—1971 (case-histories Nrs. 18896, 19010, 21985, 22183). At the age of 7 he developed palpebral tics and involuntary movements of the left upper extremity. Then appeared rapid stereotyped twists of the head to the left and hyperkinesia of various parts of the body, mainly of the neck and head, with associated deep breathing and involuntary, short-lived, explosive screams (Fig. 5).

The handwriting of the patient revealed similar disturbances as in the two previously described cases (Fig. 6), and anamnesis showed that they had developed in the 6th year of duration of the disease.

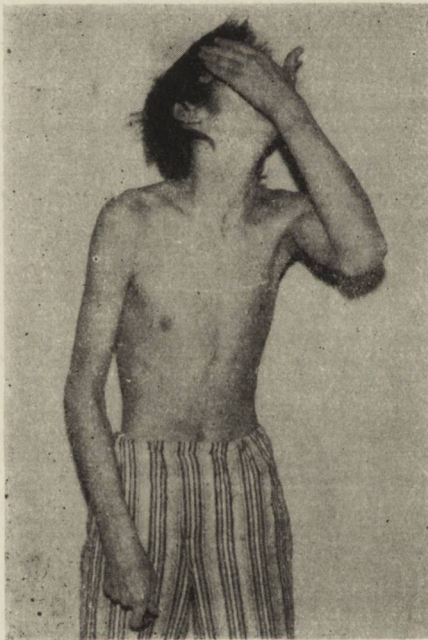


Fig. 5. Patient N.J., aged 16. Maladie des tics.

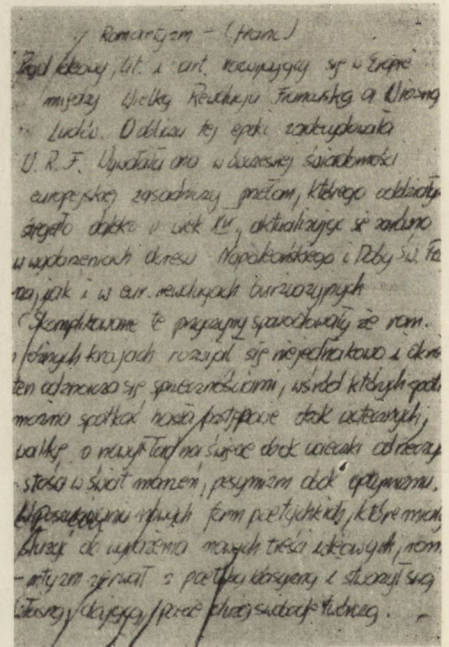


Fig. 6. A sample of the handwriting of patient N.J.

The disturbances of the handwriting of all the 3 patients were of identical nature and at the same time they were very specific. They consisted in the appearance during writing of short-lived, rapid, stereotyped

involuntary movements of the nature of tics which deformed the correct handwriting by insertions of bigger or smaller zigzags, most frequently „hoods” or oblique hatches.

Observation of the patients during the action of writing showed that involuntary movements of the hand occurred mostly at the beginning of writing of the first letters or words. As the writing continued, the number of involuntary movements diminished, but after some time they appeared again their number increased with growing fatigue. Copying of the text, writing from dictation or from memory revealed no differences in the intensity of involuntary movements. The number of hatches increased distinctly during acceleration of the rate of writing. The above signs were not observed in drawings and in attempts at writing with the left hand (all the examined patients showed dextrality).

The samples of the patients' handwriting revealed some other abnormalities in the form of deformed letters and words, but they were less characteristic.

The anamnestic data and many years' observations of the patients gave evidence that the described disturbances of the handwriting were connected both with motor and verbal tics. They increased with their growing intensity, and diminished — or periodically disappeared — in spontaneous remissions of the tics or after treatment (Zawadzki, 1972). It must be stressed that the patients had no other difficulties in learning except for writing.

The observed disturbances of the handwriting are connected with Gilles de la Tourette's disease, they seem to constitute one of the clinical signs which occur at the stage of fully developed disease, and may be of diagnostic significance. Their mechanism is obscure, similarly as of other signs of this disease.

The author found no reports in the accessible literature of disturbances of the handwriting in *maladie des tics*. He proposes to give these disturbances the name of „writer's tic” („*tic scriptorius*”).

Z. Zawadzki

O SZCZEGÓLNYCH ZABURZENIACH PISMA W CHOROBIE TIKÓW

Streszczenie

Obserwowano 5 przypadków choroby tików u chłopców w wieku 12—16 lat z długotrwałą anamnezą, u których rozpoznanie choroby nie budziło wątpliwości. U 3 chorych spostrzeżono szczególne zaburzenia pisma. W czasie pisania występowały krótkotrwałe, szybkie, stereotypowe ruchy mimowolne o charakterze tików, w wyniku czego, na tle prawidłowego pisma, pojawiały się wtręty w postaci

większych lub mniejszych zygzaków, najczęściej w formie „daszków” bądź też przeważnie skośnych kresek.

W dostępnym piśmiennictwie autor nie spotkał wzmianek o podobnych zaburzeniach pisma, co sugeruje, że stanowią one jeden z objawów klinicznych choroby tików, który może mieć znaczenie rozpoznawcze. Opisane zaburzenia pisma w chorobie tików autor proponuje nazwać „tikiem pisarskim” („*tic scriptorius*”).

REFERENCES

1. Balthasar K.: Über das anatomische Substrat der generalisierten Tic-Krankheit (maladie des tics Gilles de la Tourette): Entwicklungshemmung des corpus striatum. Arch. Psychiat. Neurol., 1956/57, 195, 531—549.
2. Balthasar K., Claus J. L.: Zur Kenntnis der generalisierten Tic Krankheit. Arch. Psychiat. Nervenkrank., 1954, 1951, 5, 398—418.
3. Bilikiewicz T.: Psychiatria kliniczna, PZWL, Warszawa, 1969.
4. Feild J. R., Corbin K. B., Goldstein N. P., Klass D. W.: Gilles de la Tourette's Syndrome. Neurology, 1966, 16, 5, 453—462.
5. Fišarová M.: Choroba Gilles de la Touretteova. Česk. Neurol., 1972, 35/68, 4, 202—208.
6. Ford F. R.: Choroby układu nerwowego niemowląt, dzieci i młodzieży, PZWL, Warszawa, 1963.
7. Guggenheim P., Haynal A.: Über elektroenzephalographische Untersuchungen bei der Maladie Gilles de la Tourette. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 1964, 94, 2, 265—278.
8. Kelman D. H.: Gilles de la Tourette's Disease in Children: a Review of the Literature. Child Psychol. Psychiatr., 1965, 6, 3/4, 219—226.
9. Weingarten K.: Tics. Handbook of Clinical Neurology (editors P. J. Vinken and G. W. Bruyn), North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1968.
10. Zawadzki Z.: O tzw. trichotillomanii (opis 3 przypadków). Ped. Pol., 1969, 4, 473—476.
11. Zawadzki Z.: Rzadka uporczywa trichotillomania u osoby dorosłej. Przegl. Lek., 1969, 11, 752—753.
12. Zawadzki Z.: Organiczne podłoże tzw. nerwic ruchowych u dzieci. Zdr. Psych., 1971, 4, 37—40.
13. Zawadzki Z.: Próba zastosowania karbamazepiny w leczeniu choroby tików. Ped. Pol., 1972, 9, 1105—1110.

Author's address: Neurological Department, Medical Academy, Poland, 90—242 Łódź, Kopcińskiego Str. 22.

J. KOTOWICZ

CLINICAL AND ELECTROMYOGRAPHIC STUDY ON LATENT TETANY

Department of Neurology, Institute of Postgraduate Education,
Military Medical Academy, Warszawa, Poland

Tetany is described as a pathological state characterized by neuromuscular hyperexcitability and sensory and motor phenomena in the form of *paraesthesiae* and muscle cramps in limbs, face, and larynx coexisting with humoral disturbances.

Latent tetany, however, which is discovered usually accidentally in subjects with no complaints or with atypical complaints, is described as a state of neuromuscular hyperexcitability manifested by Chvostek and Trousseau signs and others, as well as characteristic electromyographic changes. Frequently in latent tetany there are no humoral disturbances.

Aetiology of latent tetany is not completely clear. Klotz et al. (1962) indicate the possibility of parathyroid insufficiency. Pette (1949), Roth and Nevsimal (1964) relate latent tetany to neurotic disorders. Durlach (1969) claims that latent tetany is caused by primary magnesium deficiency.

Latent tetany is frequent but remains often unrecognized. The significance of symptoms of latent tetany in diagnostics and clinical practice is not established.

The aim of the study was to explore to what degree functional or organic central nervous system disturbances influence the appearance of latent tetany symptoms with an attempt to determine the interrelations between these symptoms and nervous and humoral disorders.

Clinical electromyographic investigations (which are most important and the only objective test for discovering neuromuscular hyperexcitability), and laboratory investigations (determinations of serum Mg, Ca, K, Cl, P and alkaline reserve) were performed in 310 persons for the purpose of finding signs of latent tetany. The patients were divided into

four groups: patients with neurotic symptoms — 200 persons, patients with epilepsy — 50 persons, patients with organic CNS changes limited to cerebral hemispheres — 30 hemiplegics and control group — 30 young men without any complaints (Table 1).

Table 1. Material

Groups	Number
Neurosis	200
Epilepsy	50
Organic CNS changes	30
Control	30
Total	310

Bioelectric signs of tetany in the form of typical bursts of repeated discharges — doublets and most frequently multiplets in the electromyographic record after provocation with ischemia and hyperventilation were found in 162 persons, more frequently in patients with neurotic symptoms and epilepsy (Fig. 1). In „neurosis” group — 61%, in „epilepsy” group — 54%, in „organic CNS changes” group — 27%, and in control group 20%.

In epilepsy group no correlation was found between the signs of latent tetany and the aetiology of epilepsy, type of seizures and localization of EEG changes.

In patients with organic changes limited to cerebral hemisphere bioelectric signs of tetany tended to appear asymmetrically — contralaterally to the side of paresis, which suggests that central mechanisms are involved.

Chvostek's sign was found in 187 patients: in the „neurosis” group — in 76%, in the „epilepsy” group — in 44%, in the „organic CNS changes” group — in 27%, and in 16% of the control group.

The Trousseau sign was found in 39 patients: in 15% in the „neurosis” group, in 8% in the „epilepsy” group, in 20% in the „organic CNS changes” group, and in 7% in the control group.

The presence of autonomic disturbances was found in 191 patients: in the „neurosis” group — in 72%, in the „epilepsy” group — in 60%, in the „organic CNS changes” group and in the control in 30% of the patients.

Exaggerated tendon reflexes were found in 133 patients: 54% in neurosis group, 42% in epilepsy group, 13% in control group (in CNS organic changes group tendon reflexes were not analyzed).

In all groups investigated a correlation was found between the presen-

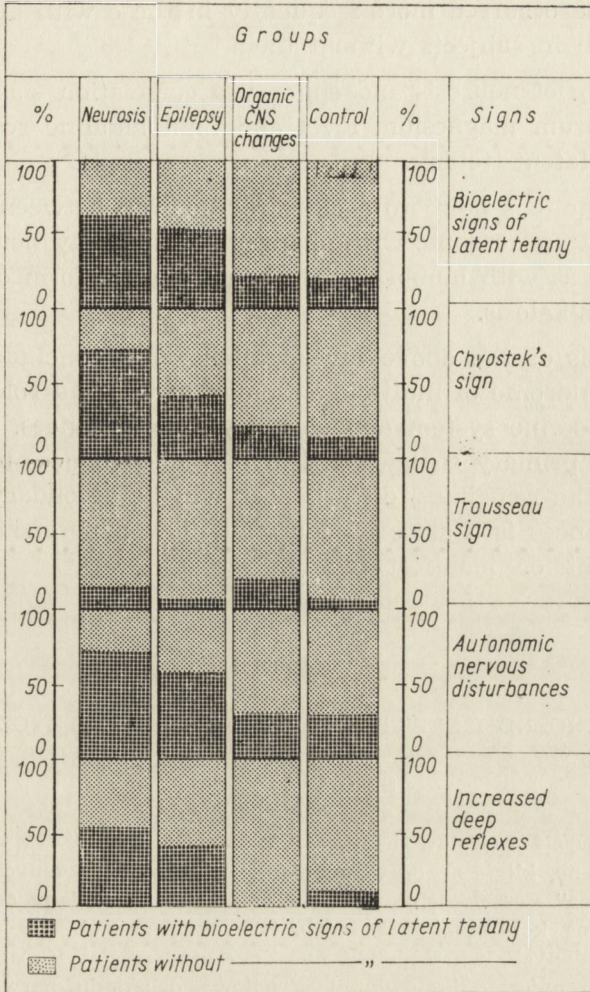


Fig. 1. Bioelectric and clinical signs of latent tetany in investigated groups.

ce of Chvostek's and Trousseau signs and bioelectric signs of tetany. The investigations also showed low specificity and high sensitivity of Chvostek's sign and high specificity and low sensitivity of Trousseau sign in the diagnosis of latent tetany.

In all groups investigated a correlation was also found between exaggerated tendon reflexes and the presence of latent tetany, and no correlation was observed between signs of latent tetany and presence of autonomic disturbances and sex.

It was observed in patients with neurotic symptoms that: muscle cramps, paraesthesias, *dyspnea* and *hyperpnea*, pharyngeal paraesthesias

and lipothymia occurred more frequently in those with bioelectric signs of tetany than in subjects without them.

In the group of neurosis and epilepsy a correlation was observed between low serum magnesium level and high alkaline reserve and the presence of latent tetany.

The investigations point to a clear relationship between latent tetany and functional and organic CNS changes — especially neurosis and epilepsy, as well as with humoral disturbances in the form of hypomagnesaemia and alkalosis.

On the basis of the above investigations it is concluded that latent tetany is a syndrome of multiple aetiology in which a role is played by the CNS, endocrine system and electrolyte disturbances. Depending on the cause, the primary changes will involve disturbances in one of these systems and the remaining disturbances will be secondary. A result of these disturbances is a state of neuromuscular hyperexcitability in the form of latent or manifest tetany.

J. Kotowicz

BADANIA KLINICZNE I ELEKTROMIOGRAFICZNE W TĘŻYCZCE UTAJONEJ

Streszczenie

W celu wykrycia objawów tężyczki utajonej, u 310 osób wykonano badanie elektromiograficzne, kliniczne oraz badania laboratoryjne. Badanych podzielono na 4 grupy: „nerwica” — 200 osób, „padaczka” — 50 osób, „zmiany organiczne OUN” — 30 osób, grupa kontrolna — 30 osób. Bioelektryczne objawy tężyczki stwierdzono u 162 badanych, występowały one znacznie częściej u pacjentów z czynnościowymi i organicznymi zmianami ośrodkowego układu nerwowego (w grupie nerwic u 61% badanych, w grupie padaczki u 54% badanych, w grupie zmian organicznych OUN u 27% badanych). U badanych z niedowładem połowicznym znamienne zmiany bioelektryczne występowały asymetrycznie, po stronie przeciwnej do niedowładu, co świadczy o wpływie na nie mechanizmów ośrodkowych. Objaw Chvostka stwierdzono u 187 badanych, objaw Trousseau u 39 badanych. Z badań wynika mała swoistość i duża czułość objawu Chvostka oraz swoistość ale mała czułość objawu Trousseau — dla rozpoznania tężyczki utajonej.

We wszystkich badanych grupach stwierdzono istnienie korelacji wzmocnienia odruchów fizjologicznych z występowaniem tężyczki utajonej, nie obserwowano natomiast zależności tężyczki utajonej od płci badanych oraz stygmatyzacji wegetatywnej.

W grupie „nerwica” i „padaczka” stwierdzano korelację między obniżeniem poziomu magnezu i podwyższeniem poziomu rezerwy alkalicznej w surowicy krwi, a występowaniem tężyczki utajonej.

REFERENCES

1. Durlach, J.: Spasmophilie et déficit magnésique. Masson et Cie, Paris 1969.
2. Klotz, H. P., S. Tomkiewicz, F. Weil, I. P. Massin, S. Witchitz: L'insuffisance parathyroïdienne et al tétanie chronique constitutionnelle. L'Exparsion, éd. Paris, 1962, 336—348.
3. Pette, H.: Zum Problem der zentralen Genese tetanischer Syndrome. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 1949, 160, 285—298.
4. Roth, B., O. Nevsimal: Tétanie et système nerveux central. Acta Neurol. (Bruxelles), 1964, 64, 8, 852—866.

Author's address: Department of Neurology, Institute of Postgraduate Education, Military Medical Academy, 00-909 Warszawa, Poland.

B. WÓJCIK

DAS VERHALTEN DER HALTUNGSREFLEXE UND
STELLREAKTIONEN UND IHR EINFLUSS AUF DIE ENTWICKLUNG
DER MOTORISCHEN FUNKTIONEN BEI KINDERN MIT
ANGEBORENER BESCHÄDIGUNG DES ZENTRALNERVENSYSTEMS

Klinik der Entwicklungsneurologie der Medizinischen Akademie, Gdańsk, Polen
Leiter: Prof. Dr. Z. Majewska

Die frühzeitige Beschädigung des Zentralnervensystems, d.h. in der Neugeborenenperiode und im Fetusleben, offenbart sich während den verschiedenen Lebensperioden, deutet den Mangel der für diesen Zeitpunkt entsprechenden Entwicklungsstufe motorischer Funktion oder das Gebrechen in der psychischen Entwicklung an. Der regelrechten motorischen und psychischen Entwicklung des Kindes gehen unbedingte Reflexreaktionen voraus diese werden durch die morphologische und chronische Beständigkeit gekennzeichnet (Gessel, Amatruda, 1947, Peiper, 1949; Bobath, 1971).

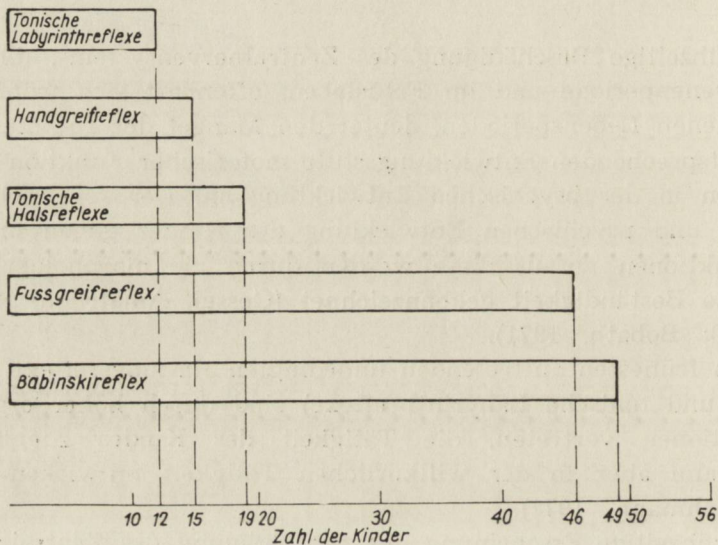
Die am frühesten auftretenden unbedingten Haltungsreflexe (tonische Nacken- und tonische Labyrinthreflexe) sind durch höher organisierte Stellreaktionen vertreten, die Tätigkeit des Kindes zuerst vorbereiten, dann aber in der willkürlichen Tätigkeit mitwirken (Bobath, 1971; Bachmann, 1971).

Eine frühzeitige Erscheinung der Beschädigung des Zentralnervensystems kann mitunter eine zu lange Aufrechterhaltung der bedingungslosen Reflexreaktionen, ihre übertriebene Reaktion oder ihre übermäßige Ausbreitung darstellen, die sich hemmend auf die willkürliche Tätigkeit auswirkt und das Schema der beabsichtigten Bewegung verunstaltet (Göllnitz, 1970; Czochońska-Kruk, 1972).

In der Suche nach Elementen, die auf die Bewegungsentwicklung der Kinder mit angeborener Beschädigung des Zentralnervensystems Einfluss ausüben, wurde beschlossen, die Abhängigkeit zwischen den bedingungslosen Reflexreaktionen und den willkürlichen Bewegungen der Kinder festzustellen, um sie danach in der frühen Heilgymnastik ausnützen zu können.

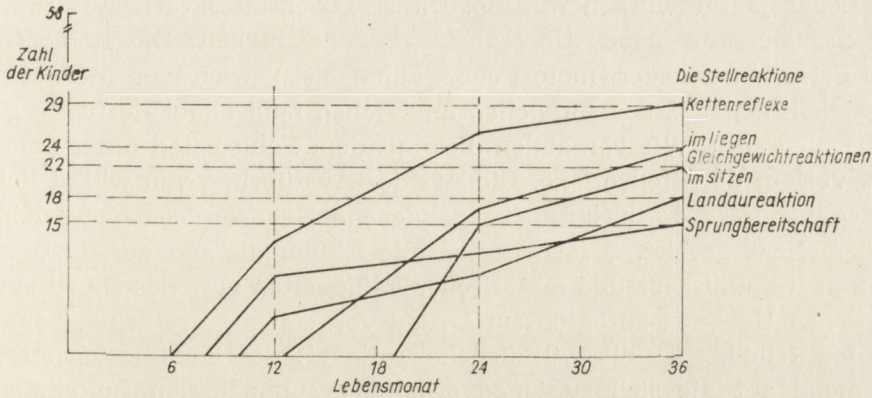
Unser Material befasst 56 Kinder mit angeborener Beschädigung des Zentralnervensystems. Bei diesen Kindern wurde die Diagnose im ersten Lebensjahr -auf Grund der Krankheitsgeschichte, direkter Untersuchung, klinischer Beobachtung und zusätzlichen Untersuchungen festgelegt.

Das Material war in Bezug auf das klinische Bild nicht einheitlich, weil man in 32 Fällen die spastische Form, in 14 Fällen athetotische Form zerebraler Kinderlähmung und bei 10 Kindern keine Bewegungssyndrome, dagegen aber Enzephalopathie, feststellen konnte. Diese Kinder unterlagen systematischen Übungen zur Erhöhung der Leistungsfähigkeit und jeden dritten Monat wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Die Beobachtungszeit dauerte bis zur Beendigung des 36 Lebensmonates an.

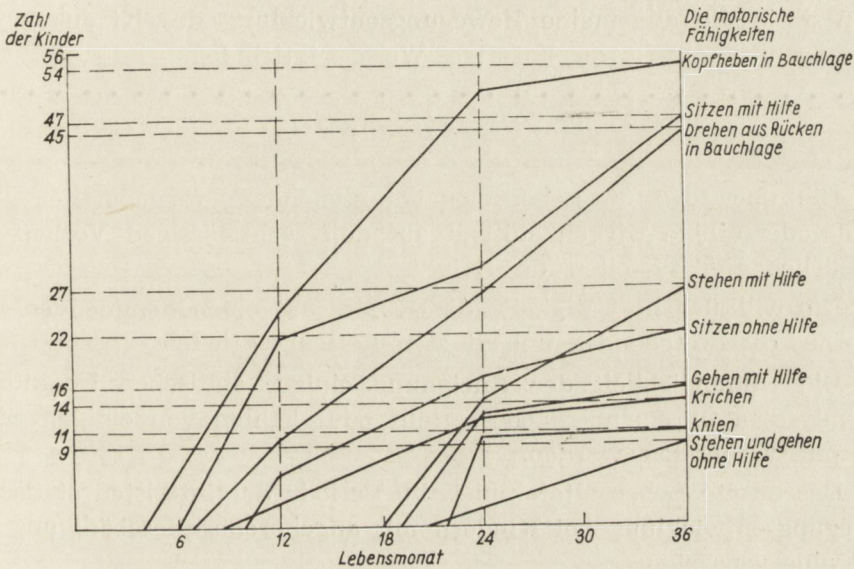


Schema 1. Bestehenbleiben der Neugeborene — und tonische Reflexe.

Die zurückgeblieben bedingungslosen Neugeborenen- und Haltingsreflexe zeigt Schema 1. Am öftersten wurde nach 36 Lebensmonaten der Babinskiereflex und der Fussgreifreflex festgestellt. Die tonischen symmetrischen und asymmetrischen Halsreflexe, die die Lage der Gliedmassen abhängig von der Position des Kopfes und Aufteilung der Muskelspannung bestimmten, überdauerten in 31 Fällen. Die Stellreaktionen nahmen manchmal, ausser dem verspäteten Auftreten, keinen vollen Ausklang. In 21 Fällen fehlte es vollständig an der dieser Gruppe angehörigen Reflexen (Schema 2).



Schema 2. Die entwickelnde sich Stellreaktionen bei beobachteten Kinder.



Schema 3. Die motorische Entwicklung bei beobachteten Knider.

Die Entwicklung der motorischen Funktion in so veränderten Bedingungen wich von der angenommenen Norm ab. Schema 3 illustriert den Ablauf der Reihenfolge einzelner Bewegungsfunktionen und den Zeitpunkt des Auftretens im Leben des Kindes. Aus der Allgmeinanzahl von 56 Kindern erlernten nur 9 selbständig das Gehen vor Beedigung des 3 Lebensjahres. Die Mehrzahl der Kinder erreichte die Fähigkeit des Setzens und Sitzens.

Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung, dass die Mehrzahl neuer statischer und motorischer Fähigkeiten von den Kindern im zwei-

ten Lebensjahr erworben wurden. Dieses Lebensalter verlangt demnach ein besonders intensives Üben der Leistungsfähigkeit. Die Reihenfolge der Erwerbung neuer motorischer Fähigkeiten wich von der Regelmässigkeit ab, z. Z. das Aufstehen und Gehen fand ohne Vierfüsslergang und Knien statt. Wir verbanden dies mit dem Fehlen und unregelmässigem Verlauf der Stellreflexe. Die Art der Ausführung von willkürlichen Bewegungen wurde durch zurückgebliebene Neugeborenen- und Kleinkinderreflexe gestört. Jedoch wiesen alle Kinder die andauernde Erwerbung neuer statischer und motorischer Fähigkeiten auf, was sie zu systematischen Übungen anregte. Auf Grund von eigener Erfahrung konnten wir feststellen, dass die willkürliche Tätigkeit des Kindes sich stärker hemmend auf die sich zu lange erhaltenen unbedingten Reflexe auswirkte als ihr passives Auslöschen. Aus diesem Grund wurden unsererseits spontanisch auftretende Tätigkeiten nicht gehemmt, sogar in dem Falle, wenn diese die allgemeine Bewegungsentwicklung des Kindes zuvorkommen und auf unregelmässige Weise stattfinden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Die über den 36 Lebensmonat bestehenden Neugeborenen- und Kleinkinderreflexe wirken störend auf den rechtmässigen Verlauf der willkürlichen Tätigkeiten des Kindes.
2. Die willkürliche Tätigkeit des Kindes übt einen hemmenden Einfluss auf die bestehenden unbedingten Reflexreaktionen.
3. Die Unmöglichkeit der Aneignung einiger statischen Funktionen soll mit dem unregelmässigen Verlauf oder Fehlen von einigen Stellreflexen verbunden werden.
4. Das zweite Lebensalter bildet die Periode der intensiven statischen Bewegungsentwicklung bei Kindern mit angeborener Beschädigung des Zentralnervensystems.

B. Wójcik

ZACHOWANIE SIĘ ODRUCHÓW POSTAWNYCH I NASTAWCZYCH I ICH WPLYW NA ROZWÓJ FUNKCJI RUCHOWYCH DZIECI Z WRODZONYM USZKODZENIEM OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Streszczenie

Na materiale 56 przypadków dzieci z objawami ciężowego i okołoporodowego uszkodzenia mózgu prześlędzono zachowanie się niektórych odruchów noworodkowych i wczesno dziecięcych, oraz rozwój funkcji ruchowych tych dzieci.

Trzyletnie obserwacje (od 0—3 roku życia) pozwoliły ustalić, że okresem najintensywniejszego rozwoju statyczno-motorycznego u dzieci z wrodzonym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego jest drugi rok życia. Kolejność nabywania nowych umiejętności ruchowych jest inna niż w warunkach prawidłowych, a sposób wykonywania tych czynności zaburzony przez nadmiernie wyrażone i przetrwałe niektóre odruchy bezwarunkowe właściwe dla pierwszego roku życia dziecka. W procesie usprawniania nie wstrzymywano spontanicznie pojawiających się czynności nawet tych, które wyprzedzały właściwy schemat rozwoju ruchowego dziecka. Poczynione obserwacje wskazują, że dowolna czynność działa silniej hamująco na przetrwałe odruchy toniczne niż bierne ich wygaszanie.

LITERATUR

1. Bachmann, K.: Vorschläge zur Nachuntersuchung von Risikokindern. Spastisch gelähmte Kinder. G. Thieme, Verlag, Stuttgart 1971, 372—385.
2. Bobath, B.: Abnorme Haltungsreflexe bei Gehirnschaden. G. Thieme, Verlag, Stuttgart 1971.
3. Bobath, K.: Die normale motorische Entwicklung des Kindes während des ersten Lebensjahre und ihre Abweichung bei infantilen Zerebralpareesen. Spastisch gelähmte Kinder. G. Thieme, Verlag, Stuttgart 1971, 153—158.
4. Czochońska-Kruk, J.: Rozpoznawanie mózgowego porażenia dziecięcego w okresie niemowlęcym. Ped. Pol. 1972, 47, 6, 703—710.
5. Gessel, A., C. S. Amatruda: Developmental Diagnosis. Hoeber. New York, London, 1947.
6. Göllnitz, G.: Entwicklung der Motorik als funktionellneurologische Diagnostik. Entwicklungsneurologie des Kindes. S. Hirzel, Verlag, Leipzig 1970, 49—61.
7. Peiper, A.: Die Eigenart der kindlichen Hirntätigkeit. G. Thieme, Verlag, Leipzig 1949.

Anschrift der Verfasser: Klinik der Entwicklungsneurologie der Medizinischen Akademie, 80-211 Gdańsk, Dębinki Str. 7, Polen.

V. HRAZDIROVÁ, Č. L. HRAZDIRA

DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER ELEKTROKIMOGRAPHISCHEN
UND POLYMYOGRAPHISCHEN REGISTRIERUNG VOM
ACHILLESSEHNE-REFLEX BEI KINDERN MIT MOTORISCHER
STÖRUNGNeurologische Klinik der J. E. Purkyně-Universität, Brno, ČSSR
Vorstand: Prof. MUDr. RNDr. Č. L. Hrazdira

Beim Reflex der Achillessehne (ähnlich wie bei anderen Reflexen), bewies die graphische Aufzeichnung der Bewegung mit Hilfe der Veränderungen des elektromagnetischen Feldes und der oscilographischen Registrierung, dass es sich um ein polyphasisches Ereignis handelt. Die Anfangsspitzen und die positive Welle charakterisieren das komplizierte Kontraktionsgeschehen, der weitere Teil des Reflexogramms mit der dominierenden negativen Welle entspricht der Dekontraktion (Hrazdiová, 1969). Individuell zeigt das Reflexogramm eine erhebliche Stabilität des zeitlichen- und Bewegungsvorganges. Deutlich unterliegt es hormonalen Einflüssen besonders im Rahmen von thyreoidalen Dysfunktionen (Lawson, 1958). Für die Kinderneurologie ist das Gebiet eines ausführlicheren Studiums des Sehnenreflexes interessant, da sich im Kindesalter Unterschiede in der Reaktion dieses Reflexes zeigen, und auch deshalb, da man hier einen Einblick in die komplizierten Verhältnisse der Pathologie des Nervensystems bei Kindern finden kann.

Zur Feststellung des Muskelengagements bei diesem Ereignis, komplizierterem, als es sich hier bei nur visueller Bewertung zeigt, haben wir die Methode der polymyographischen Registrierung bei Verwendung von Hautelektroden, an einem achtkanaligen Elektroencephalographen der Fa Kaiser gewählt. Hier verfolgten wir bei Einschaltung eines Kanals zur elektrokimographischen Registrierung gleichzeitig die Aktionspotentiale von *caput mediale* und *laterale m. gastrocnemii* (als Agonisten der Reflexbewegung) und weiters von *m. peroneus longus* (als Synergisten und *m. tibialis anterior* (als Antagonisten).

Zur Untersuchung wählten wir Kinder älter als 2 Jahre, bei denen das Reflexogramm der Achillessehne schon eine bestimmte Reife aufweist, die einen Vergleich mit der Reflex-Antwort von Erwachsenen zulässt.

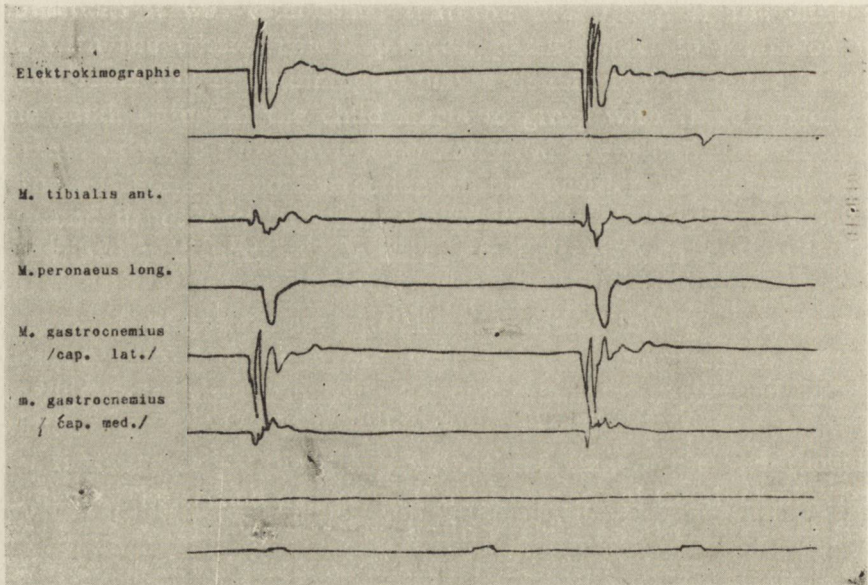


Abb. 1. Synchroner Registrierung vom Elektrokimogramm und Polymyogramm des Achillessehne-Reflexes bei einem motorisch unbeschädigten Kind.

Die Aufzeichnungen von motorisch unbeschädigten Kindern zeigen bestimmte allgemeine Ähnlichkeiten auf (Abb. 1). Elektrische Aktivität, die ein Tätigkeitsengagement bezeugt, zeigten alle untersuchten Muskeln auf. Es wurde ein grösseres Zusammenwirken von Agonisten deutlich, grösstenteils aber bei beiden Muskeln, an denen die Untersuchung vorgenommen wurde. Der Beginn der Aktionspotentiale stimmte mit dem Beginn des Reflexogramms überein mit der grössten Tätigkeitseinschaltung in der Phase der reflexographischen Spitzenwerte. Das Ende der Aufzeichnung der Muskelaktivität war öfters früher als die Beendigung der Bewegungsregistrierung festzustellen. Dies erklären wir mit der Verminderung der Voltage der Muskelaktivität in der Weise, dass die angewendete Registrierung nicht fähig war, sie zu verzeichnen.

Zum Vergleich (Abb. 2) — vor allem der Grösse der Aktionspotentiale, führen wir die Aufzeichnung der willkürlichen Bewegung an, welche die Reflexbewegung des Achillessehnen-Reflexes imitiert. Auch hier sehen wir die Einschaltung aller Muskeln, an denen die Untersuchung vorgenommen wurde.

Aus den pathologischen Aufzeichnungen führen wir vor allem einen Einblick in die extrapyramidalen Störungen an. Es geht um die Aufzeichnung, aufgenommen an einer 12 jährigen Patientin, mit einer degenerativen cerebralen Erkrankung, im klinischen Bilde mit dem Übergewicht von hypokinetisch-rigider Symptomatologie, etwas mehr aus-

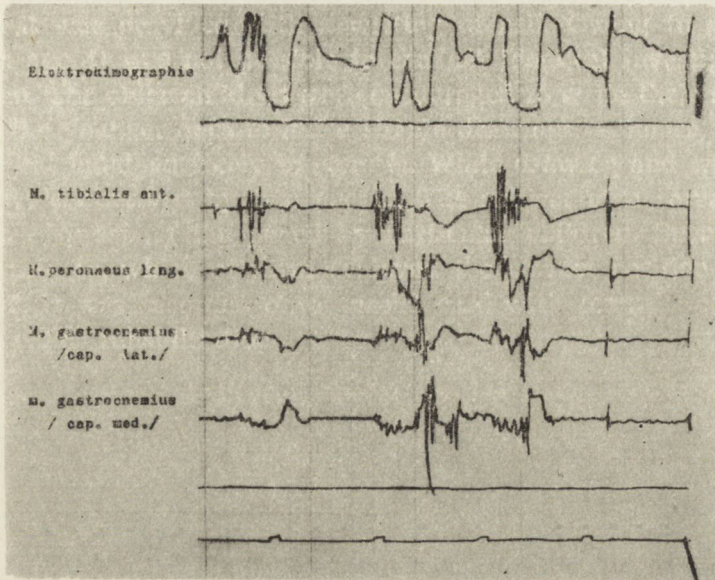


Abb. 2. Synchrone Registrierung vom Elektrokimogramm und Polymyogramm einer willkürlichen, die Antwort des Achillessehne-Reflexes imitierenden Bewegung (ein motorisch unbeschädigtes Kind).

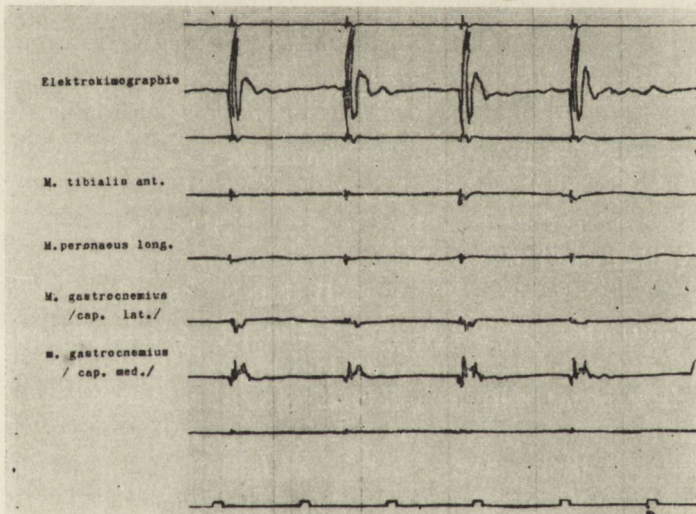


Abb. 3. Synchrones Elektrokimogramm und Polymyogramm des Achillessehne-Reflexes bei einer 12-jährigen Patientin mit einer degenerativ bedingten, extrapyramidalen Symptomatologie (das hypokinetisch-rigide Syndrom). Abnahme vom linken, mehr betroffenen Glied.

geprägt an den linken Gliedmassen (Abb. 3). An dem rechten Bein wurde die engere reflexographische Aufzeichnung von einer niedrigen Reaktion der Muskeln begleitet. Die Tätigkeitseinschaltung der Agonisten,

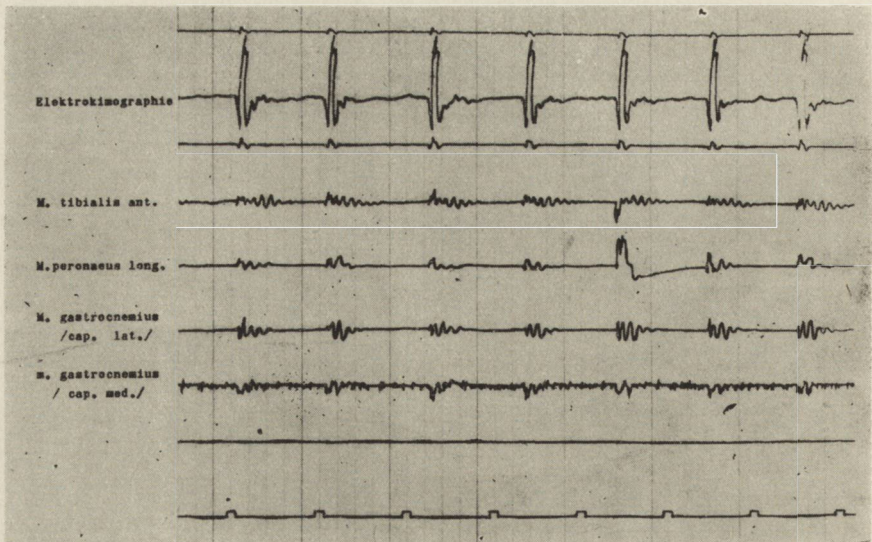


Abb. 4. Dieselbe Registrierung und dieselbe Patientin wie in der Abb. 3, aber an der rechten, weniger betroffenen Seite.

besonders des *caput mediale m. gastrocnemii* war deutlicher (Abb. 4). An der mehr angegriffenen linken Seite war der Potential-Widerhall höher, deutlich bei allen Muskeln, dabei aber zeigte der mediale Kopf des Gastrocnämius verschiedene, länger währende Aktivität auch nach Beendigung der Aufzeichnung der Bewegung bis zum nächsten Reflex-Stimul auf. Eine deutliche, im ganzen gleiche Aktivität bemerkten wir während der Dauer des Reflexogramms auch bei *tibialis ant.* und bei dem lateralen Kopf des gastrocnämius, und zwar bei einem geringen Widerhall von *peroneus longus*.

Nach 3 monatlicher Behandlung mit L-Dopa, bei dem das klinische Bild eine mässige Besserung aufwies, änderte sich der elektrographische Befund besonders auffällig an dem linken Bein (Abb. 5). Bei zeitlicher Verbreiterung des Reflexogramms sehen wir eine deutliche Aktivität des *m. tibialis* mit einer geringen Reaktion des gastrocnämius, ohne Aufzeichnung der peronealen Aktivität.

Bei Störungen, klinisch bezeichneten als pyramidale, erhalten wir im ganzen ein typisches Bild. Zur Illustration führen wir die Aufzeichnung an einem 11-jährigen Knaben nach der Operation eines Gehirn-Abscesses der frontoparietalen hemispheralen Lokalisation links (Abb. 6). Bei pseudoklonischer Aufzeichnung des Reflexes sehen wir eine initiale relativ hohe Beteiligung aller getesteten Muskeln. In der Aufzeichnung des der frontoparietalen hemispheralen Lokalisation links (Abb. 6). Bei negativen Wellen der Reflex-Reaktion entsprechend.

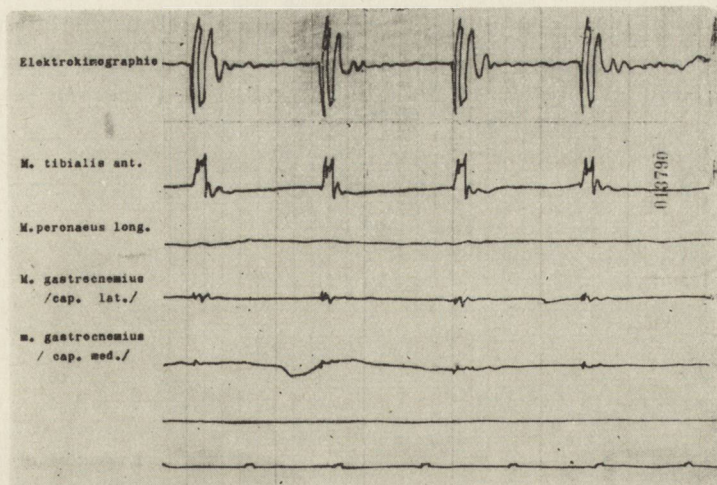


Abb. 5. Dieselbe Registrierung und dieselbe Patientin wie in der Abb. 3 nach dreimonatlicher Behandlung mit 1-Dopa (linke, mehr betroffene Seite).

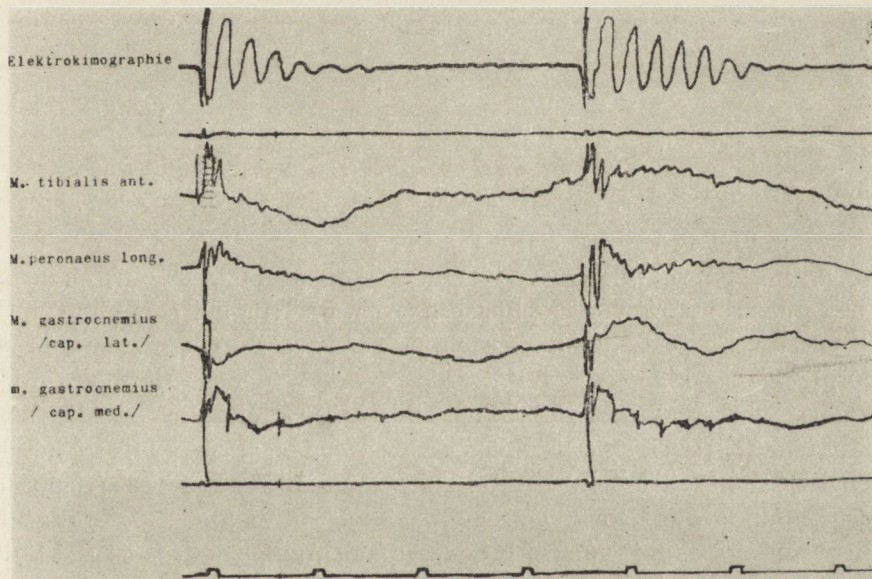


Abb. 6. Elektrokimographische und polymyographische Aufzeichnung vom rechten Achillessehne-Reflex; 11-jähriger Knabe nach der Operation eines Gehirn-Abscesses der fronto-parietalen Lokalisation links (rechtseitige, pyramidale Hemiparese).

Reflexographisch können wir diese pseudoklonischen Reaktionen auch dann registrieren, wenn sie sich klinisch nicht feststellen lassen.

Ähnliche Aufzeichnungen mit verhältnismässig höher initialer Einschaltung aller untersuchten Muskeln mit einer währenden niedrigen

Reaktion des Gastrocnämius, kann man auch bei perinatalen Schädigungen feststellen. Das wird auch aus der Aufzeichnung an einem 11-jährigen Knaben mit Hemibeschädigung deutlich (Abb. 7).

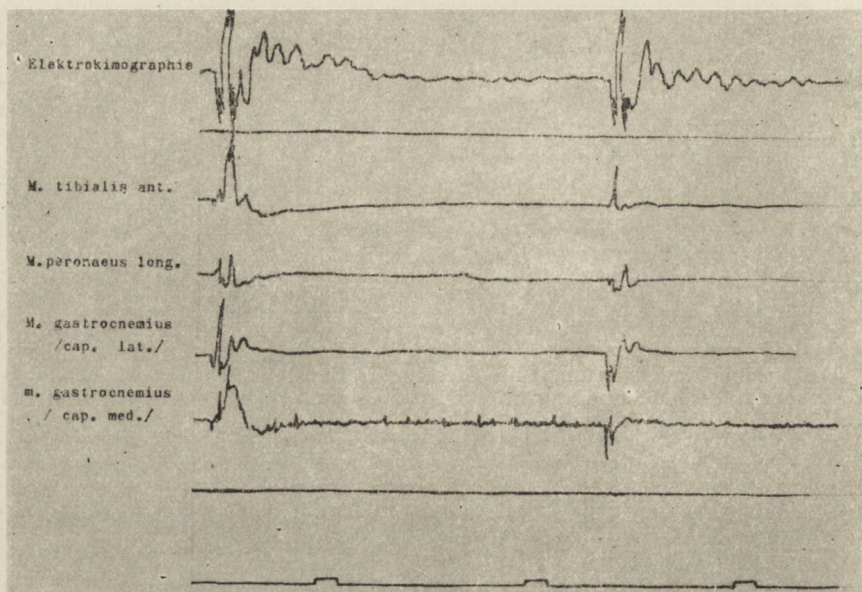


Abb. 7. Das Elektrokimogramm und Polymyogramm des Achillessehne-Reflexes; 11-jähriger Knabe, perinatale Encephalopathie, rechtseitige, spastische, hemiparetische Form.

Einen, im ganzen gleichen Befund sehen wir bei einem 7-jährigen Knaben mit rechtsseitiger Hemiparese (Abb. 8). Nur bei erhöhtem Reflex eines kürzeren Zeitablaufes verzeichnet der mediale Gastrocnämius eine verhältnismässig kleine Aktivität. Als Beweis einer bestimmten Regelmässigkeit der Reaktion von Spastikern zeigen wir auch das Reflexogramm eines 5-jährigen Mädchens (Abb. 9), das an der linken beschädigten Seite aufgenommen wurde. Hier zeigt allerdings auch rechts die Aufzeichnung gegen Norm Unregelmässigkeiten in der Bewegungskurve des Reflexes und auch in der Aufzeichnung der Muskelaktivität (Abb. 10).

Die Bewertung unserer Befunde muss mit Vorsicht durchgeführt werden. Sie zeigt aber ganz klar, dass die Antwort des klinisch ausgelösten Dehnungs-Reflexes ein komplexes Sumationsereignis ist. Es beteiligen sich daran nicht nur die segmentalen Ebenen der Inervation des gedehnten Muskels.

Die Beteiligung der Muskeffektoren ist breiter. Die Funktionseinheit der Tätigkeit von agonistischen und antagonistischen Muskelgruppen,

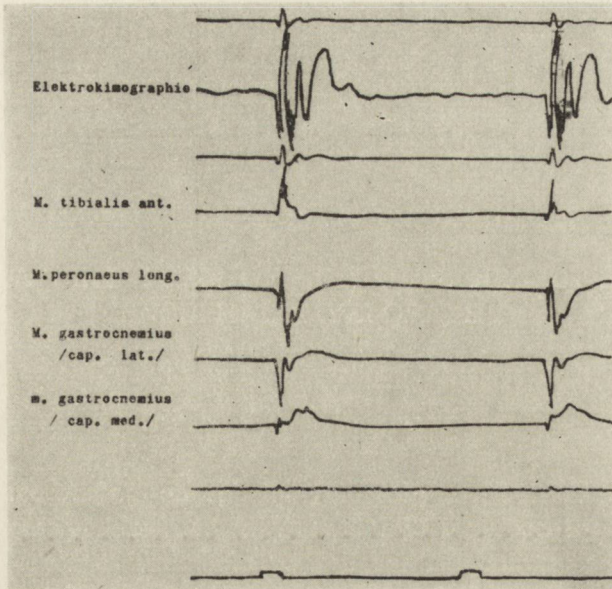


Abb. 8. Aufnahme des Achillessehne-Reflexes bei einem 7-jährigen Knaben mit rechtseitiger, spastischer Hemiparese — perinatale Encephalopathie. Rechte Seite.

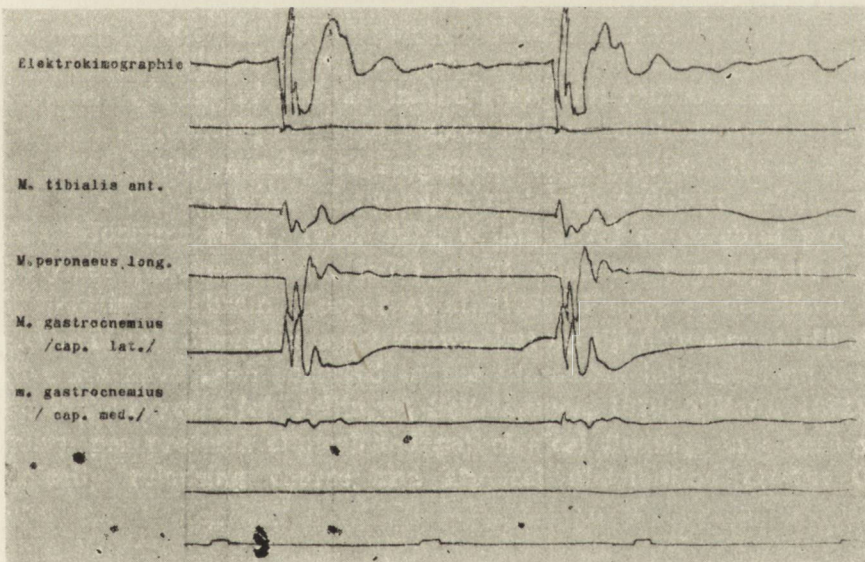


Abb. 9. Elektrokimographische und polymyographische Darstellung des Achillessehne-Reflexes bei einem 5-jährigen Mädchen mit rechtseitiger, spastischen Hemiparese (perinatale Encephalopathie). Aufnahme an der rechten Seite.

belegt auch bei ganz einfachen motorischen Begebenheiten, wurde hier für einen Dehnungsreflex bestätigt.

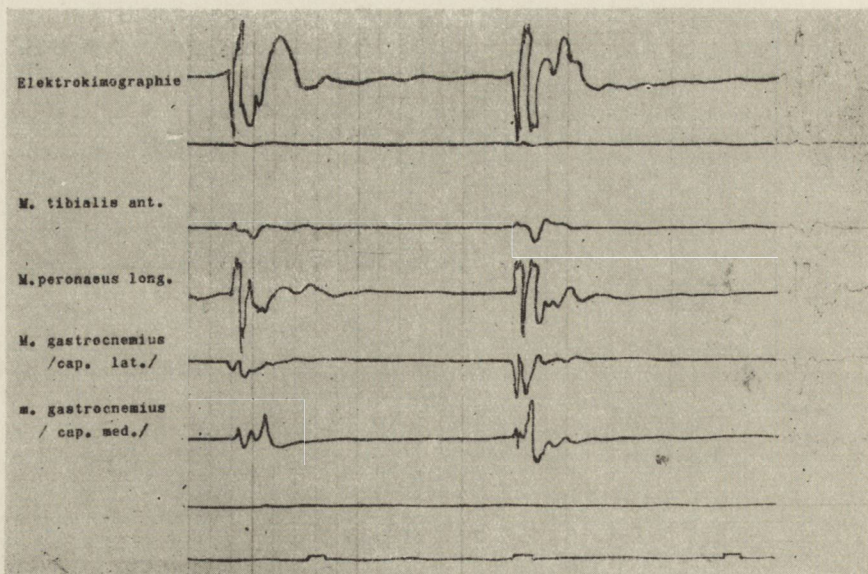


Abb. 10. Dieselbe Patientin wie in der Abb. 9. Aufnahme an der linken, d.h. klinisch unbeschädigten Seite.

Schon heute kann man verneinen, dass eine rasche Dehnung des Muskels mit einem Perkussionshammer, oder durch eine schnelle passive Bewegung einen Widerhall nur im gedehnten Muskel bei Nichtbeteiligung oder Inhibition der Antagonisten findet (Lance, 1970). Deshalb kann man auch nicht mit der Ansicht dieses Autors übereinstimmen, dass klinisch untersuchte Reflexe ein provoziertes neuromuskuläres Ereignis darstellen, das im normalen Leben nicht vorkommt. Es handelt sich hier aber bestimmt um isoliert ausgeführte Phänomene komplexerer Reaktionen, die in breiterem Umfang und im Zusammenwirken normal bei der Regelung der tonisch- posturalen Situation bei Veränderungen der Körperlage oder der Gliedmassen sich geltend machen (Struppler, 1972). Besonders bei dem Achilles-Sehne-Reflex muss man die Eingliederung der Mechanismen des Aufrechtgehens- und Stehens in Betracht ziehen, überdies unterscheiden sich diese individuell in Details.

Für die Analyse des Dehnungs-Reflexes wird es nötig sein, einen Komplex von atypischen hervorgerufenen Situationen zu verwenden (Abb. 11). Zur Illustration führen wir hier ein umfangreicheres passives, ziemlich langsames Aufziehen der Achillessehne an, die in unerwartet geringere Reaktion nur in einer Ableitung ergab. Hier bietet sich z.B. die Möglichkeit des Studiums der Beziehungen des dynamischen und statischen Gamasytems an (Brodal, 1969; Korten, 1972).

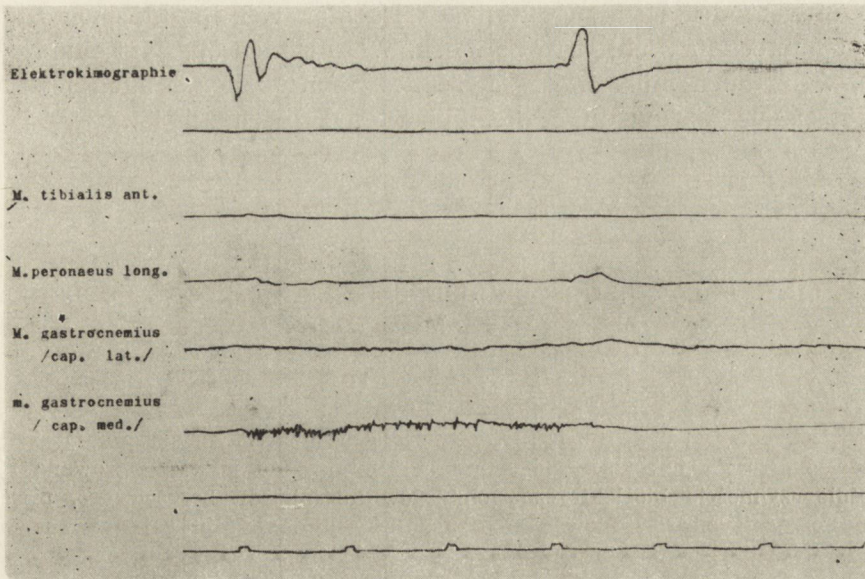


Abb. 11. Elektrokimographische und polymyographische Registrierung während eines passiven, langsamen, umfangreichen Aufziehen der Achillessehne bei einem motorisch unbeschädigten, 10-jährigen Kind.

Dabei sind wir uns dessen bewusst, dass die Art der angewandten Registrierung nicht imstande ist, im ganzen Umfang die Aktionspotentiale der Muskeln aufzuzeichnen und zu einem genauen Verstehen des Umfangs des Bewegungsengagements einzelner Muskeln zu führen. Andererseits können die festgestellten Potential-Veränderungen als ein Anzeichen von fasischer oder tonischer Muskelaktivität aufgefasst werden.

Schon jetzt können sie mit bestimmten Informationen in der Klinik tonisch-motorischer Störungen dienen, z.B. bei ihrer gründlicheren Analyse, bei zeitlicherer Entdeckung und bei der Beurteilung ihrer Entwicklung, besonders im Kindesalter.

Auch bei klinischen Erwägungen ist es nötig, die Vorstellung des segmentalen, einfachen Reflex-Bogens, wenn es auch die Einschaltung des Gamma-Servomechanismus respektiert, als didaktische Simplifikation zu betrachten (Schmidt, 1971). Viel kompliziertere ist die Vorstellung von Rückenmarkstrukturen, gewonnen durch Morfologen und Experimentalpathologen. Es ist aber heute schwer, dies in klinische Erwägungen einzuziehen. Horizontale und vertikale Kontrolle der Bewegungsintegration ist unvollkommen und verzerrt in den Begriffen der verschiedenen systemalen Bewegungsstörungen, die aus der klassischen Neurologie bekannt sind, ausgedrückt. Eine grobe visuelle Beurteilung

der Antwort des Dehnungs-Reflexes ist hier vom praktischen Standpunkt immer ein wichtiges Anzeichen. Wir nehmen an, dass eine geduldige, wenn auch mühsame Analyse des Sehnenreflexes auch jetzt der Schlüssel zur Lösung dieser komplizierten Problematik ist.

V. Hrazdirová, Č. L. Hrazdira

KLINICZNE ZNACZENIE ZAPISU ELEKTROKIMOGRAFICZNEGO
I POLIMIIOGRAFICZNEGO ODRUCHU ŚCIĘGNA ACHILLESA U DZIECI
Z ZABURZENIAMI RUCHOWYMI

Streszczenie

U dzieci, powyżej drugiego roku życia, prześledzono reakcję elektrokimograficzną odruchu rozciągnięcia ścięgna Achillesa i porównano ją z rejestrowaną równocześnie czynnością bioelektryczną obu głów mięśnia dwubrzuścowego, piszczelowego przedniego i strzałkowego bocznego. Czynność mięśni rejestrowano przy pomocy elektrod skórnych.

W oparciu o obserwacje u dzieci nie wykazujących zaburzeń motorycznych oraz wykazujących zaburzenia tego typu o charakterze pozapiramidowym i piramidowym, omówiono znaczenie takich obserwacji z punktu widzenia patofizjologii klinicznej oraz diagnostyki. Wykazano, że zarówno w normie jak i w patologii przy prostym odruchu ścięgowym dochodzi do jednoczesnego włączenia się antagonistycznych grup mięśniowych.

LITERATUR

1. Brodal, A.: Neurological anatomy in relation to clinical medicin. II. Ed. Oxford University Press, New York, London, Toronto 1969, 807.
2. Hrazdirova, V.: The clinical significance of elektrokimographic registration of Achilles reflex. Scripta medica facult. medicae univ. Brunensis Purkynianae. 1969, 42, 8, 395—400.
3. Korten, J. J.: Die Muskelspindel, ihre Regulierung und Funktion. In: Aspekte der Muskelspastik — W. Birkmayer. Verlag H. Huser, Bern, Stuttgart, Wien 1972, 25—30.
4. Lance, J. W.: A physiological approach to clinical neurology. Butterworths, London 1970, 246.
5. Lawson, J. D.: The free Achilles reflex in hypothyroidism and hyperthyroidism. New Engl. J. Med. 1958, 259, 16, 761—764.
6. Schmidt, R. F.: Neurophysiologie programmiert. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Berlin 1971, 436.
7. Struppler, A.: Zur Physiologie und Pathophysiologie des Skelettmuskeltonus. In: W. Birkmayer: Aspekte der Muskelspastik. Verlag H. Huser, Bern, Stuttgart, Wien 1972, 9—20.

Anschrift der Verfasser: Neurologische Klinik der J. E. Purkině Universität, BRNO, CSSR.

T. TYLICKA

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE BABIŃSKI'S
AND ROSSOLIMO'S SIGNS IN CHILDREN UP TO 4 YEARS
OF AGE WITH THE SPASTIC FORM OF CEREBRAL PALSY

Clinic of Developmental Neurology, Medical School, Gdańsk, Poland

Head: Prof. Dr. Z. Majewska

Outpatients' Department of Psychiatric and Neurological Diseases

Director: Dr. W. Sikorski

The investigations concern the Babiński's and Rossolimo's signs in pareses of spastic type in infants and young children with cerebral palsy (c.p.). In the literature only Twitchell and Ehenreich (1962), on the basis of observation of the Babiński's sign in various forms of cerebral palsy, express the opinion that interpretation of the reflex meets with difficulties particularly in those cases where overlapping athetotic movements blur the true picture of the movement. Investigations are usually limited to study Babiński's sign in grown-up subjects. The general view is that the Babiński's sign occurs more frequently in pareses resulting from injury to the spinal cord than to the brain, a fact which Minkowski (1923) connects with the prevalence of the straightening factor. Walshe (1956) considers of importance the increased genito-reflex zone in cases of spinal foci, while Szapiro (1960) believes the main role to be played by greater concentrations of fibres in the spinal cord. Gonda (1945), Wartenberg (1947), Sepp et al. (1954), Bucy (1957), Alpers (1963), and Nyberg-Hansen (1963) following Babiński (1898), himself stress that the sign is connected with localization and does not indicate the level of pyramidal tract injury or the degree of defective movement function.

Our material comprises 311 spastic cases of which 32 concern children with hemiparesis and 55 tetraparetic and 14 diparetic cases. Pareses were due to brain damage. The age of the children ranged from 0 to 4 years. The material concerning hemipareses is of a particular interest, as it allows to evaluate the behaviour of the Babiński's and Rossolimo's signs on both the healthy and the affected side of the

child at the same stage of the nervous system development. Thus it is possible to assess which forms of the Babiński's sign are connected with focal brain damage and which depend on the degree of maturity of the nervous system.

Table 1. Investigation of Babiński's and Rossolimo's signs in hemiplegic paresis

Age	Health side					Morbid side				
	Bab. s.		total	p.r.	R.s.	Bab. s.		total	p.r.	R.s.
	c.	ch.				c.	ch.			
1	2	5	7	1	1	3	3	6	2	7
2	2	8	10	2	1	5	5	10	2	9
3	—	4	4	4	—	3	5	8	—	3
4	—	—	—	4	—	3	1	4	—	2
Total	4	17	21	11	2	14	14	28	4	21

c. — constant

ch. — changeable

p.r. — plantar reflex

R.s. — Rossolimo sign

Our previous investigations showed that the Babiński's sign does not possess any significant diagnostic value up to the age of 3 years. As the Table 1 shows at the age of 1 year the Babiński's sign appeared just as frequently on the paretic side as on the healthy one. But up to the age of 1 year the Rossolimo's sign is of great importance for diagnosis and it occurs in the majority of cases on the paretic side. In one case in which the Rossolimo's sign was found on the motorically efficient side, neurological examination revealed symptoms of diffuse damage of the nervous system with a dominant contralateral spastic syndrome. This seems to indicate that its occurrence is connected most often with paresis. On the other hand, the presence of a variable, polymorphic Babiński's sign in a 1-year-old child has no diagnostic value in determining the paretic side.

In the second year of life the Babiński's sign continues to be uncharacteristic, while the Rossolimo's sign retains its first place in diagnosing the damaged side. In our previous studies (Tylicka, 1964) it was noted that although in healthy children the Babiński's sign disappeared after the first year of life, it was still found after the first year on the healthy side of paretic children. This may be connected with the different degree of development of the nervous system in healthy children as compared to those with focal damage of the nervous system. Healthy children begin to walk at the end of the first year. In such conditions

the demands on the nervous system are much greater. The ability to walk leads to the perfecting of function of the nervous system particularly that of pyramidal tracts, together with myelination, which, on the one hand, conditions the development of the function and on the other, is dependent on it (Majewska, 1949).

The earlier is the development of pyramidal tract the sooner the child begins to walk. Simultaneously with the progress of myelination the infantile form of the Babiński's sign disappears. In the cases of congenital hemiparesis walking, as a rule, is delayed, this being connected with the later myelination of the pyramidal tracts. Thus, on the healthy side the variable infantile type of the Babiński's sign is preserved much longer than in healthy children. The infantile type of Babiński's sign differs from the reflex found in grown-up subjects with pyramidal syndrome. One of the differences is the variability previously noted by Minkowski (1923), who observed it at different fetal stages and connected it with the predominance of the spinal cord straightening or bending factor.

This variability noted at short, several minutes, intervals, consisted in the appearance of the plantar reflex alternating with Babiński's sign. Another feature is the varying structure of the reflex occurring in the same child. At times it is a single straightening of all the toes and their fan-like spread, whereas in grown-up subjects examinations show a constant type of reflex. In the fourth year of life we did not find the Babiński's and Rossolimo's signs on the healthy side, but the insufficient number of cases observed must be taken into account. In tetraparetic and di-

Table 2. Investigation of Babiński's and Rossolimo's signs in diparetic and tetraparetic cases

Age	Right side					Left side				
	Bab. s.		total	p.r.	R.s.	Bab. s.		total	p.r.	R.s.
	c.	ch.				c.	ch.			
1	9	11	20	1	19	9	12	21	1	19
2	7	12	19	1	12	10	8	18	2	12
3	5	7	12	5	13	5	6	11	6	13
4	4	2	6	2	6	4	2	6	2	6
Total	25	32	57	9	50	28	28	56	11	60

Bab. s. — Babiński's sign

c. — constant

ch. — changeable

p.r. — plantar reflex

R.s. — Rossolimo's sign

paretic cases shown in Table 2 in one- and two-year-old children, the infantile form of Babiński's sign predominates. In this group the Rossolimo's sign was very frequently found. If not present, it was generally lacking on both sides. In the third year of life we find a more or less equal number of constant and variable forms of Babiński's sign while the plantar reflex is predominant.

CONCLUSIONS

The Babiński's sign becomes stabilized and as a definite pathological reflex in the third — fourth year of life. On the healthy side the infantile form of the reflex changes into the plantar reflex, although this happens later as compared with healthy children with a normally developing nervous system.

On the other hand, in tetraparetic and diparetic cases the stabilization of the Babiński's sign increases with age and the majority of constant forms are seen at the age of 3—4. The Rossolimo's sign occurs more frequently on the paretic side. As by the end of the first year it is already a definite pathological symptom it has a greater diagnostic significance than the Babiński's sign. The Rossolimo's sign occurs more frequently in tetraparetic and diparetic cases. In hemiparesis the number of cases with positive Babiński's sign decreases around the age of 3 years.

T. Tylicka

ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE OBJAWÓW BABIŃSKIEGO I ROSSOLIMO U DZIECI DO LAT 4

Streszczenie

Praca dotyczy objawów Babińskiego i Rossolimo w niedowładach spastycznych u małych dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. Na podstawie badań, obejmujących 311 dzieci w wieku od 1 roku do 4 lat, stwierdzono, że objaw Babińskiego stanowi wyraźny odruch patologiczny około 3—4 roku życia. Po stronie zdrowej dziecka postać odruchu Babińskiego przekształca się w odruch podszwowy z opóźnieniem, w stosunku do dzieci zdrowych. Po stronie z niedowładem ustala się patologiczny odruch Babińskiego. W tetraparezach i diparezach ustalenie się objawu Babińskiego wzrasta z wiekiem.

Objaw Rossolimo występuje częściej i ma większe znaczenie diagnostyczne, aniżeli objaw Babińskiego, gdyż pod koniec pierwszego roku życia stanowi wyraźny objaw patologiczny.

REFERENCES

1. Alpers, B.: Clinical Neurology. Blackwell Scientific Publ. Oxford 1963.

2. Babiński, J.: Du phenomene des orteils. *La Sem. Med.* 1898, 321.
3. Bucy, P. C.: Is there a piramidal tract. *Acta Neurol. Scand.* 1963, 1, 39.
4. Gonda, V. E.: Pathologic pyramidal tract signs. W. P. Saunders Company, Philadelphia — London 1945.
5. Majewska, Z.: O rozwoju nerwowego układu ruchowego u dziecka między 1 a 10 dniem życia. *LINW*, Warszawa 1949.
6. Minkowski, M.: Zur Entwicklungsgeschichte, Lokalisation und Klinik des Fusssohlenreflexes. *Schw. Arch. Neurol. und Psych.* 1923, 13, 475.
7. Nyberg-Hansen, R.: Some coments of the pyramidal tract. *Acta Neurol. Scand.* 1963, 1, 39.
8. Sepp, E., Cukier, M., Szmidt, W.: *Nierwneje bolezni*. Medgiz, Moskwa 1954.
9. Szapiro, M.: Z zagadnień objawu Babińskiego. *Łódzkie Tow. Nauk.* 1960, 29.
10. Walshe, F. M. R.: The Babinski plantar response its forms and its physiological and pathologial significance. *Brain* 1956, 79, 4, 529.
11. Wartenberg, R.: *Diagnosticzeskije testy z newrologii*. Pierewod s ang. Skworcowa K. A., Medgiz, Moskwa 1961.
12. Twitchell, T. A., Ehenreich, D. L.: The plantar response in infantile cerebral palsy. *Devel. Med. Child. Neurol.* 1962, 4/6, 602—611.
13. Tylicka, T.: Le caractère et la variabilité du réflexe plantaire chez le nouveau-né et le nourrisson. *Med. et Hyg.* 1964, 659, 889.

Author's address: Clinic of Developmental Neurology, Medical School, 80-211 Gdańsk, Dębinki Str. 7, Poland.

A. MOŁCZANOW

THE FORMATION OF MANIPULATIVE ACTIVITIES
ON THE EXAMPLE OF WRITING IN CHILDREN
WITH CONGENITAL RIGHT- AND LEFTSIDED HEMIPLEGIA

Clinic of Developmental Neurology, Medical School, Gdańsk, Poland

Head: Prof. Dr. Z. Majewska

In the Clinic of Developmental Neurology in Gdańsk one of the methods of therapy used in children with neurological disorders is rehabilitation. Particular attention is paid to the rehabilitation of the hand in hemipareses. Among other things, the range of abilities, the way and time of performing precisely defined functions of the hand are scrutinized and assessed (Jankowicz et al., 1970). We have also initiated investigations on the possibility of using the healthy hand in case of hemiparesis involving the genotypic ally leading extremity as well as the dependent one (Majewska, Szelożyńska, 1964). As known, the ability to perform manipulative functions of the hand depends not only on the anatomic structure, but also on the strength of muscles, coordination and sensibility etc. (Szelożyńska, Żuchowicz, 1972). The pathological process as well as the age, sex and the psychic state exert an influence on the use of the hand and the precision of the activities performed.

The first three fingers play the most important role in execution of manipulative functions. Capener (cit. after Strzyżewski, 1967) divides the hand into the dynamic and the stabilizing part. The former forms a dynamic tripod — the thumb, index and middle finger. Thanks to these fingers we can obtain a three point grasp, which develops gradually (Strzyżewski, 1967).

Rosenbloom and Horton (1964) described examinations carried out in England in order to establish the development of the three-point grasp. The investigation involved healthy children deriving from a creche, kindergarten and school. The children were examined by a psychologist and found to be well-developed, without any special physical or other defects. They were encouraged to make simple drawings or to write letters of the alphabet with a pencil provided for them. The children were observed during this occupation, notes were taken concerning the occurrence of the dynamic tripod. After analyzing the results of the

examinations it was established that the first grasp of the child was made with the whole hand supinated, passing next to pronation with I-st and II-nd finger beginning to play a dominant role in the functions of the hand. Later on the child starts to grasp with three fingers, but this requires some safeguards by fixation of the proximal articulations and the adjustment and correction of the position of the pencil with the second hand. Then the hand activities attain a developed form i.e. the terminal phalanges of the three fingers approach the pencil with support.

The norms for various age groups were defined in this way. The development of the dynamic tripod was divided into three degrees: the degree 0 denotes the group with the whole hand at supination and then pronation.

The first degree — the group with three fingers plus additional — movements. The second degree — the appearance of the dynamic tripod.

The authors conclude that in healthy children the three — finger grasp appears already around the 30th month of life, when a gradual progress in grasping till the appearance of the opposition of the thumb becomes apparent. The emergence of dynamic tripod begins to be observed in children in the 48th month of life.

Similar investigations were made in the Clinic of Development Neurology aimed at disclosing the process of dynamic tripod development in children with hemiparesis. In the first stage 67 such children were examined. All of them were genotypically right handed i.e. the dominant hemisphere was the left one. The age of the youngest child examined was not lower than 1.5 years. Examination of children below that age was impossible on account of their failure to carry out orders. In dependence on age and side of hemiparesis the children were divided into two groups:

I group — children with left-sided hemiparesis

II group — children with right-sided hemiparesis

These groups were divided into subgroups in dependence on age: a) 2 years — 10 children; b) 3 years — 13 children; c) 4 years — 15 children; d) 5 years — 15 children; e) 6 years — 14 children.

The examination consisted in analyzing the function of writing or drawing in various age groups in children with inborn hemiparesis. All the children subjected to examination fulfilled the following conditions: 1) one sided paresis of inborn etiology; 2) good psychic state; 3) right-handedness of the parents; 4) a possibly most similar degree of paresis.

The child was seated comfortably at the table with a support at the height of the elbow. A sheet of blank paper was placed in front of each

child and it was provided with a writing utensil. Owing to great disparities in age, it was not possible to conduct identical investigations in all children. The older children were encouraged to write their name and surname, the younger ones to make simple drawings — house, dolls etc. The youngest indulged freely in scrawls. While drawing and writing the children were observed by two people. The subject of observation was the action of grasping the pencil by particular children. Special attention was paid to, which of them achieved the correct position of dynamic tripod. It was recorded on a special card with remarks concerning previous child rehabilitation.

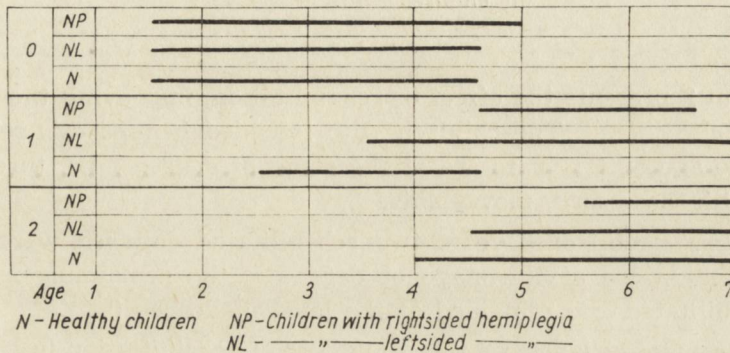


Diagram 1. Comparison of the results of examinations of the dynamic tripod in development of healthy children and those with hemiplegia.

The results of these experiments are presented in Diagrams 1 and 2. From Diagram 1 it follows that in children with leftsided hemiparesis the formation of the dynamic tripod in the right hand is preceded by a rather nonsignificant delay as compared with the healthy one. This is noticeable in degree I and II.

The formation of the dynamic tripod is slightly different in children with rightsided hemiparesis, when the hand used for writing was the left one. Two- and three-year-old children, like those with left sided hemiparesis were at the stage of degree 0 i.e. grasping with the whole hand positioned in supination and later in pronation.

The three finger grasp does not occur in children of four and five, there appears, however, the holding of a pencil with two fingers — the thumb and the index. The remaining three fingers are adducted and flexed. The three finger grasp is marked only in few children of age group 5 and 6. These children hold the pencil by putting it on the table and regrasping it a little lower. The results of the experiments show that in rightsided hemiparesis the development of the dynamic tripod is different and much slower than in leftsided ones.

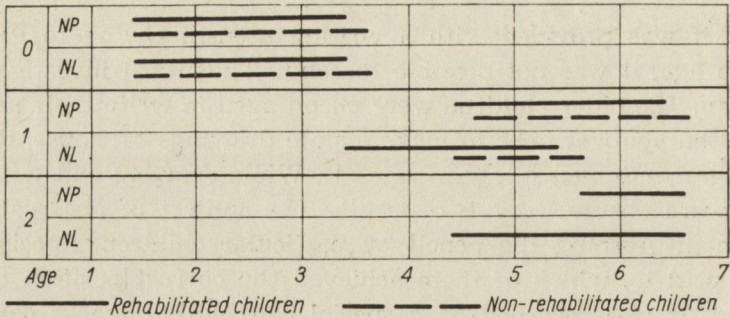


Diagram 2. The effect of rehabilitation on the development of dynamic tripod in children with hemiplegia.

Diagram 2 presents the effect of rehabilitation, improving the function of the healthy hand. The children with leftsided hemiparesis rehabilitated at the age of 4.5 years are at the stage of degree I i.e. three-finger grasps with accessory movements.

In the age-group of 3 years two rehabilitated children were examined — they were at the stage of degree I, the remaining ones were non-rehabilitated and remained at the level of degree 0.

It follows from Diagram 2 that the effect of rehabilitation in rightsided hemiparesis is smaller than in leftsided.

The following conclusions can be drawn on the basis of the results obtained:

1. There is a marked difference in the formation of the dynamic tripod in children with hemiparesis in comparison with healthy ones.

2. The formation of the function of writing proceeds differently in right- and leftsided hemiparesis. In cases of the right hand being used the writing function proceeds with a slight delay as compared with healthy subjects. In the case of the left hand, the development of the dynamic tripod is markedly retarded.

3. The difference of the development of the dynamic tripod in the case of right- and left-sided hemiparesis is comprehensible considering the fact that the compensation of the motor disturbances with damage to the dominant hemisphere is much more difficult than cases involving the minor one.

4. In a healthy hand the formation of the writing function in cases of inborn hemiparesis is delayed.

5. In rehabilitated children the development of the dynamic tripod is faster than in non-rehabilitated ones.

A. Mołczanow

KSZTAŁTOWANIE CZYNNOSCI MANIPULACYJNYCH
NA PRZYKŁADZIE PISANIA U DZIECI
Z WRODZONYMI NIEDOWŁADAMI PRAWO- I LEWOSTRONNYMI

Streszczenie

Przebadano 67 dzieci z wrodzonymi niedowładami prawo- i lewostronnymi w celu ustalenia jak kształtuje się u nich rozwój chwytu trójpunktowego ręką zdrową. Badania te wzorowano na badaniach przeprowadzonych przez Rosenbloom i Hortona (1971) na dzieciach zdrowych.

W wyniku naszych obserwacji wyciągnięto następujące wnioski:

1. W kształtowaniu się trójnoga dynamicznego u dzieci z niedowładem połowicznym, w porównaniu z dziećmi zdrowymi, jest widoczna wyraźna różnica.
2. Kształtowanie się funkcji pisania w niedowładach prawo- i lewostronnych przebiega odmiennie.
3. U dzieci, które były usprawniane, uwidaczniał się szybszy rozwój trójnoga dynamicznego w porównaniu z dziećmi nie usprawnianymi.

REFERENCES

1. Capener, J.: J.B.J.S., 1956, V. 38-B, 28—151. Cit. after Strzyżewski, 1967 (pos. 5).
2. Jankowicz, E., A. Mołczanow, B. Wójcik, M. Żuchowicz: Zjawisko interakcji w niedowładach połowicznych wrodzonych i nabytych przed 7 rokiem życia. Neurol. Neurochir. Pol. 1970, 4, 20, 419—423.
3. Majewska, Z., K. Szelożyńska: Zagadnienie ręki wiodącej w ostrych prawostronnych niedowładach połowicznych u dzieci. Neurol. Neurochir. i Psych. Pol. 1964, 14, 789—795.
4. Rosenbloom, L., M. E. Horton: The maturation of fine prehension in young children. Develop. Med. Child Neurol. 1971, 13, 3—8.
5. Strzyżewski, H.: Patofizjologia czynności ręki. Chirurgia Narządu Ruchu i Ortopedia Polska, 1967, 32, 9—16.
6. Szelożyńska, K., M. Żuchowicz: Zaburzenia prakcji i gnozji w mózgowym porażeniu dziecięcym. Neurol. Neurochir. Pol. 1972, 6, 22, 399—401.

Author's address: Clinic of Developmental Neurology, Medical School, 80-211 Gdańsk, Dębinki Str. 7, Poland.

K. JELLINGER, H. ZIMPRICH, D. MÜLLER

RELAPSING FORM OF SUBACUTE NECROTIZING
ENCEPHALOMYELOPATHY

Neurological Institute, University of Vienna, Austria
Karolinen Childrens' Hospital, Vienna, Austria
Dept. Pediatric Neurology, Charité Univ. Med. School Berlin, GDR

Subacute necrotizing encephalomyelopathy or Leigh's disease, is an autosomal recessive disorder in young children, recently considered as an inherited error of metabolism. The clinical course is acute to sub-chronic with episodes in infections, feeding problems, hypotonia, impairment of vision and hearing, ataxia, progressive motor deterioration, external ophthalmoplegia, swallowing and respiratory difficulties, periodic acidosis and peripheral neuropathy. The pathological lesion is bilaterally symmetrical spongy necrosis with prominent hypervascularity and relative sparing of neurons in the grey matter of the basal ganglia, brain stem tegmentum and spinal cord. Efforts to elucidate the biochemical defect have revealed heterogeneous abnormalities, the most constantly being 1) an error of pyruvate metabolism due to deficiency of hepatic (Hommes et al., 1968; Tang et al., 1972) or cerebral pyruvate carboxylase (Grover et al., 1972) or 2) thiamine triphosphate (TTP) deficiency in the brain (Cooper et al., 1969; Pincus et al., 1969). The incidence of this disorders is not known, but up till now almost 150 autopsied cases have been reported in the literature, half of them during the past four years (cf. Jellinger, Seitelberger, 1970; Villard, 1972).

This paper presents clinical and pathological findings in a case with chronically relapsing course and atypical distribution of the CNS lesions.

CASE REPORT

This Austrian boy, the first of 3 children, was born at term after normal pregnancy and delivery. The family history is unremarkable, the parents are unrelated and healthy; two younger sibs are alive and well. The illness started in the early postnatal period with feeding

problems, episodes of vomiting and retarded psychomotor development. Multiple episodes of nonspecific infections and periodic unexplained fevers were associated with attacks of vomiting. At the age of one year a febrile state was complicated by acute development of neurological symptoms, such as nystagmus, lassitude, loss of head control, apathy and regression of acquired motor skills. This episode lasted for several months and was followed by spontaneous improvement. At the age of 2 years, a febrile state was associated with sudden exacerbation, featured by motor weakness, hypotonia, loss of head control, and apathy. One year later a prolonged period of stabilization followed, during which almost normal psychomotor development occurred. At the age of 5, sudden worsening followed an attack of varicella. The boy ceased walking, became ataxic and showed progressive loss of static functions without major remission. Two months later, upper respiratory infection led to acute deterioration with ataxia, nystagmus, motor weakness and progressive loss of visual perception with optic atrophy. The condition progressively deteriorated to a final state of severe mental retardation, spastic tetraparesis with increased reflexes and positive Babiński signs, complete helplessness and unresponsiveness. The EEG showed nonspecific diffuse abnormalities. PEG disclosed mild atrophy of the left caudate nucleus and presumed atrophy of the inferior cerebellar vermis. Various biochemical analyses of the blood and urine including aryl sulfatase and CSF were within normal limits. There was further deterioration of the boy's condition. He became severely demented, tetraspastic. Convulsions were never recorded. Death occurred at the age of 7 years during an episode of clinical exacerbation, with fever and atonic bladder in the course of respiratory infection.

General autopsy showed pulmonary congestion and fatty metamorphosis of the liver with nuclear vacuolation in many liver cells.

The brain grossly appeared normal except for small bilateral spongy or cavitated foci in striatum (Fig. 1) and grey discolouration of the optic nerves (Fig. 2). The spinal cord showed bilateral degeneration of the lateral corticospinal tracts (Fig. 4).

Microscopically, there were multiple parenchymal necroses of various age and intensity ranging from spongy rarefaction of the neuropil with myelin loss, astroglial hyperplasia and preserved neurons (Fig. 5) to old cavitating necroses appearing as a loose gliomesenchymal network with increased number of tortuous capillaries (Fig. 6, 8). The majority of the lesions were expressed as focal spongy necroses with astroglial reaction, macrophages and prominent capillary proliferation, the neurons being relatively preserved. There was a distinct predilection of the lesions to

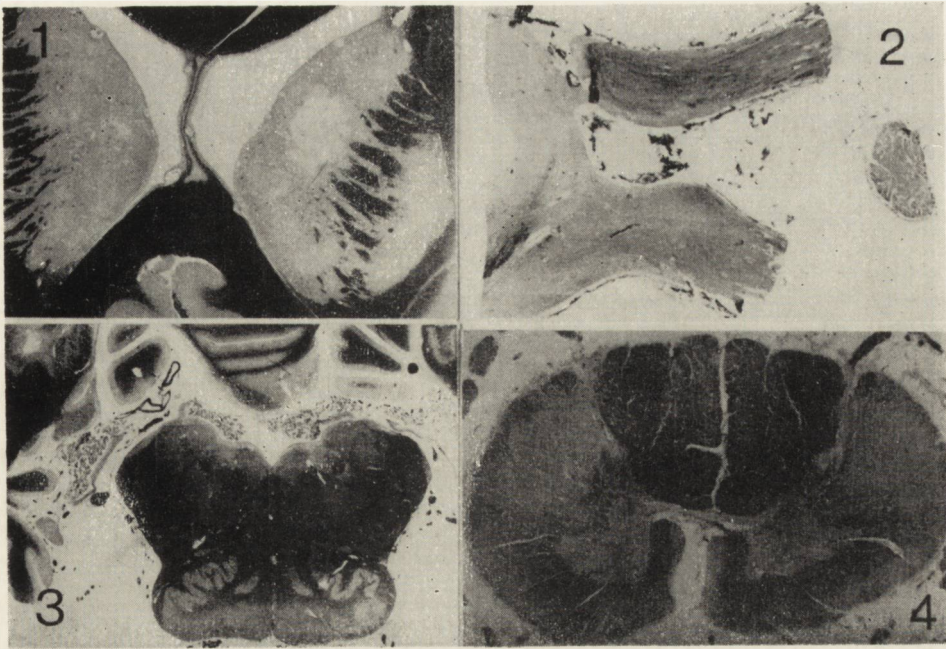


Fig. 1. Multiple spongy and cystic lesions in anterior parts of each striatum. Luxol Fast Blue. $\times 5$.

Fig. 2. Diffuse demyelination of optic nerves and chiasm. Luxol Fast Blue. $\times 10$.

Fig. 3. Symmetrical demyelination of the pyramids and adjacent parts of interior olives. Focal lesion in dentate nucleus (arrow). Luxol Fast Blue. $\times 5$.

Fig. 4. Symmetrical degeneration of lateral corticospinal tracts in cervical cord. Luxol Fast Blue. $\times 10$.

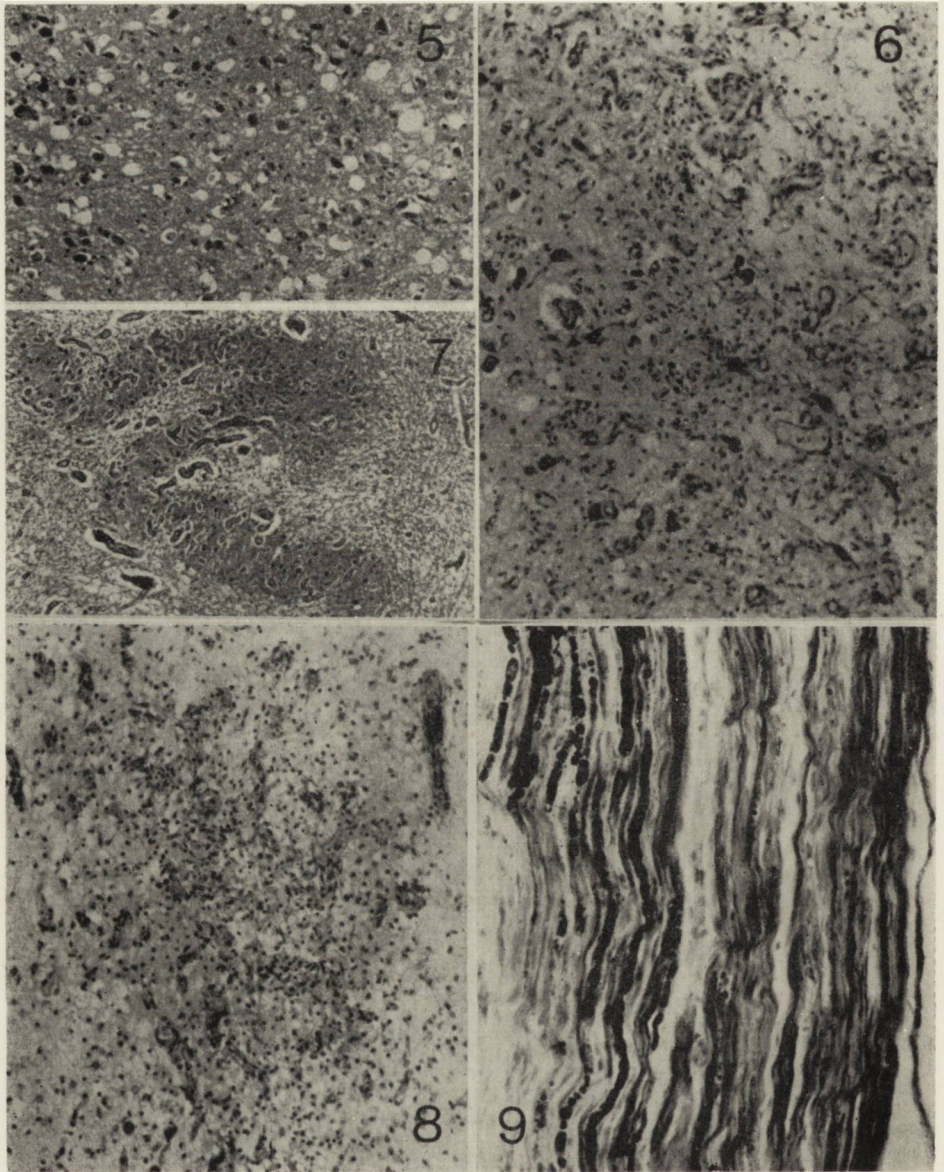


Fig. 5. Spongy loosening of neuropil in brain stem tegmentum. H-E. $\times 115$.

Fig. 6. Preserved neurons within necrotic lesion in substantia nigra showing hypervascularity. Cresyl violet. $\times 110$.

Fig. 7. Capillary proliferation in dentate nucleus. Gomori. $\times 45$.

Fig. 8. Necrotic area with hypervascularity in left mamillary body. Cresyl violet. $\times 100$.

Fig. 9. Mild segmental demyelination with rows of myelin ovoids (secondary degeneration?) in peroneal nerve. Sudan black B. $\times 150$.

the anterior parts of each corpus striatum (Fig. 1). Acute unilateral foci were seen in the left substantia nigra and mammillary body (Fig. 6, 8). The dentate nuclei were severely involved by lesions of different age (Fig. 7). Brain stem damage was confined to symmetrical vacuolation of some myelinated fibre tracts, e.g. the longitudinal posterior fascicles. The cerebral cortex showed diffuse spongy appearance with slight astroglial hyperplasia. There was demyelination and gliosis of the optic nerves and central parts of the optic chiasm and tracts (Fig. 2). The spinal cord and medulla showed symmetrical degeneration of the lateral corticospinal tracts (Fig. 3). The globus pallidus, thalamus, grey matter of the brain stem and spinal cord, hemispherical white matter, and spinal roots were intact. In peripheral nerves slight segmental demyelination was found but no damage to the skeletal muscles examined was seen (Fig. 9).

DISCUSSION

This observations represents an example of Leigh's disease featured by chronically relapsing clinical course and predominant affection of the striate nuclei associated with unilateral damage to the mammillary body, involvement of the optic system, primary tract degeneration in the spinal cord (Fig. 10), and peripheral neuropathy. While most patients show a progressive course, about 25% have spontaneous remission. The latter are usually brief, single and incomplete, lasting for several weeks, but prolonged periods of improvement have been rarely reported. In our



Fig. 10. Schematic distribution of CNS lesions.

case, periods of improvement were associated with re-development of static and motor functions lost during previous exacerbations. After the last exacerbation, however, the disease progressed inexorably to death. As in the majority of cases, acute neurologic symptoms were associated with febrile states. Acute exacerbations often associated with fever in a child with a progressive CNS disorder may suggest the possibility of SNE.

The characteristic lesions are symmetrical parenchymal necroses („pseudomalacias”) most frequently affecting the brain stem tegmentum, spinal cord, *substantia nigra*, basal ganglia, optic system and cerebellum. Only 2 cases without brain stem lesions were reported by Reye (1960) and Bignami et. al. (1965). In addition to lesions in the basal ganglia, thalamus, optic system there was typical involvement of the dentate nucleus and spinal cord. In the first case of Bergeton-Farkas et al. (1965), showing severe involvement of the *corpora striata*, only minimal changes in the brain stem were found, in contrast to a sibling who had typically distributed lesions. These rare observations referred to by Peiffer (1967), as „*poliodystrophia spongiosa lenticularis*” should be distinguished from childhood Huntington’s disease and other infantile encephalopathies, characterized by symmetric necrosis of the *neostriatum* with familial occurrence in some (Miyoshi et al., 1969), following febrile states in others (Mathieson, Olszewski, 1960) or related to nutritional disorders (Verhaart, 1938).

An affection of the mammillary bodies has been reported in only 4 out of 95 sufficiently examined cases which are not considered as a separate clinico-pathological entity. On the other hand, the frequent preservation of the mammillary bodies together with the usual affection of the basal ganglia, optic system and spinal cord distinguishes Leigh’s disease from Wernicke’s encephalopathy, even though the lesions are histologically similar in these two disorders (Dayan et al., 1970).

A number of biochemical abnormalities have been reported in SNE suggesting that this syndrome may result from different and as yet unknown biochemical disorders producing the same CNS lesions. Lactic acidosis, pyruvic acidemia, renal tubular acidemia and alaninemia have been found (Grover et al., 1972), which indicate a block in pyruvic acid metabolism, probably related to an inborn error of gluconeogenesis. While hepatic pyruvate carboxylase was found to be either decreased (Hommes et al., 1968; Tang et al., 1972) or normal (Grover et al., 1972), evaluation of cerebral tissue has shown a decreased pyruvate carboxylase activity (Grover et al., 1972) and an abnormality in biogenic amines (Ebani et al., 1969).

The recent demonstration of a deficiency of thiamine triphosphate (TTP) in Leigh's disease appears to be a significant advance, but much remains to be elucidated including the normal role of TTP which is known to act as a phosphate donor and may be the neurophysiologically active form of thiamine. Pincus et al. (1969) demonstrated that there was a good correlation between regions of maximal neuropathologic involvement and lower TTP levels, while the mammillary bodies usually contain 3 to 10 times the amount of total thiamine found in the other CNS regions. This may explain their frequent sparing in SNE which is obviously not due to insufficient uptake of thiamine causing Wernicke's encephalopathy. Therapeutic trials with high doses of thiamine propyl disulfate producing raised thiamine blood and CSF levels caused a milder and more prolonged course of the disorder which suggests a relationship between the clinical relapses and derangement of thiamine metabolism. It remains to be seen whether adequate levels of TTP in the brain can be produced and maintained despite the reported finding in the urine of affected patients of an inhibitor of TTP—ATP phosphoryltransferase, the enzyme which catalyzes TTP formation by the following reaction: $TTP + ATP \rightleftharpoons TTP + ADP$.

The demonstration of this inhibitor in the urine of affected children may be the basis of a specific diagnostic test for SNE (Pincus, 1972). Unfortunately, no biochemical studies of thiamine metabolism have been performed in our patient, who exhibits a significant variability of both the clinical course and the distribution of the pathological findings in this disorder which has also been reported within families with more than one child involved. Because of these variabilities of the natural course of SNE the finding of a beneficial effect of treatment with thiamine and its derivatives will be very difficult, although initial results are encouraging (Pincus et al., 1971). Ultimately, however, elimination of the inhibitor is likely to prove to be the only successful mode of therapy of this disorder.

K. Jellinger, H. Zimprich, D. Müller

NAWRACAJĄCA POSTAĆ PODOSTREJ, ZMARTWIAJĄCEJ
ENCEFALOMIELOPATII

Streszczenie

Przedstawiono kliniczno-patologiczny opis przypadku 7-letniego chłopca bez obciążeń dziedzicznych cierpiącego na przewlekłe, nawracające zaburzenia neurologiczne. Choroba rozpoczęła się we wczesnym okresie po urodzeniu trudnościami

w przyjmowaniu pokarmów i nieswoistymi zakażeniami, po czym pojawiła się atak-sja, trudności w poruszaniu oraz zaburzenia w widzeniu. Po kilku dłuższych okresach poprawy klinicznej ponownie pojawiła się utrata sprawności statycznych i motorycznych. Okres końcowy choroby charakteryzował się otępieniem, tetraparezą, zanikiem nerwu wzrokowego oraz całkowitą utratą świadomości. Badanie pośmiertne wykazało stłuszczenie wątroby oraz wakuolizację jąder komórek wątrobowych. Badanie neuropatologiczne ujawniło podostrą encefalopatię zmartwiającą z uszkodzeniami pochodzącymi z różnych okresów choroby, dotyczącymi głównie jąder soczewkowatych i zębatych. Stwierdzono jednostronne ogniskowe uszkodzenie istoty czarnej i ciał sutczkowatych, demielinizację szlaków wzrokowych, symetryczne (pierwotne) zwyrodnienie szlaków korowo-rdzeniowych w rdzeniu przedłużonym i kręgowym oraz nieznaczną neuropatię obwodową. Pozostałe jądra podstawy oraz nakrywka pnia mózgu nie wykazywały uszkodzeń.

Omówiono osobliwości kliniczne i anatomiczne tego przypadku. Nie wykazano żadnych swoistych nieprawidłowości biochemicznych.

REFERENCES

1. Bargeton-Farkas, E., A. M. Cochard, H. E. Brissaud, O. Robain, J. C. La Balle: Encéphalopathie infantile familiale avec necrose bilatérale et symétrique des corps striés. *J. Neurol. Sci.* 1964, 1, 429—445.
2. Bignami, A., M. Castello, V. Colloridi, M. Zapella: Encephalopatia necrotizzante subacuta. *Acta paediat. lat.* 1966, 19, 396—406.
3. Cooper, J. R., Y. Itokawa, J. H. Pincus: Thiamine triphosphate deficiency in subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Science* 1969, 164, 74—75.
4. Dayan, A. D., B. G. Ockenden, L. Crome: Necrotizing encephalopathy of Leigh. *Arch. Dis. Child.* 1970, 45, 39—48.
5. Ebani, M. S., R. Bostad, R. S. Pellegrino: Impairment of pyridoxal phosphate dependent metabolic reactions in a child with subacute necrotizing encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1969, 32, 393—398.
6. Grover, W. D., V. H. Auerbach, M. S. Patel: Biochemical studies and therapy in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's syndrome). *J. Pediatr.* 1972, 81, 39—44.
7. Hommes, F. A., H. A. Polman, J. D. Reerink: Leigh's encephalomyelopathy: an inborn error of gluconeogenesis. *Arch. Dis. Childh.* 1968, 43, 423.
8. Jellinger, K., F. Seitelberger: Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh). *Erg. inn. Med. Kinderheilk.* 1970, 29, 155—219.
9. Leigh, D.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1951, 14, 216—221.
10. Mathieson, G., J. Olszewski: Central pontine myelinolysis with other cerebral changes. *Neurology (Minneap.)* 1960, 10, 345—354.
11. Miyoshi, K., Matsuoka, S. Mizushima: Familial holotopistic striatal necrosis. *Acta neuropath. (Berl.)* 1969, 13, 240—249.
12. Peiffer, J.: Diskussion. 12 Tagg. Dtsch. Ges. Neuropath. Düsseldorf 1967.
13. Pincus, J. H.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease): a consideration of clinical features and etiology. *Developm. Med. Child. Neurol.* 1972, 14, 87—101.

14. Pincus, J. H., Y. Itokawa, J. R. Cooper: Enzyme-inhibiting factor in subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Neurology* 1969, 19, 841—845.
15. Pincus, J. H., J. R. Cooper, Y. Itokawa, M. Gumbinas: Subacute necrotizing encephalomyelopathy. Effects of thiamine and thiamine propyl disulfide. *Arch. Neurol. (Chic.)* 1971, 24, 511—517.
16. Reye, R. D. K.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy. *J. Path. Bact.* 1960, 79, 165—173.
17. Tang, T. T., T. A. Good, P. R. Dyken: Pathogenesis of Leigh's encephalomyelopathy. *J. Pediatr.* 1972, 81, 189—190.
18. Verhaart, W. J. C.: Symmetrical degeneration of the neostriatum. In.: Chinese infants. *Arch. Dis. Childh.* 1938, 13, 225—234.
19. Villard, R. de: L'encéphalopathie necrosante subaigue infantile. *Maladie de Leigh et Feigin. Lyon méd.* 1972, 227, 215—222.

Address of Prof. Dr. K. Jellinger: Neurological Institute, University of Vienna, Vienna, Schwarzschanerstr. 17, Austria.

K. JELLINGER

CNS LESIONS IN PROLONGED DISORDERS OF RESPONSIVENESS

Neurological Institute, University of Vienna, Austria

Thanks to new methods of treatment, severe brain damage in conditions which were formerly fatal may now be survived indefinitely. Some patients never regain recognisable mental function but recover from initial sleep-like coma showing states of unresponsiveness or purely vegetative survival. The diversity of the site and nature of the lesions which cause such defects lead to a controversial nomenclature which has been critically reviewed by Jennett and Plum (1972).

This report presents the neuropathological findings in a series of 180 patients surviving from 6 to 370 days in the above conditions resulting from various disorders. The majority had suffered head injury and anoxia, the others resulted from cerebro-vascular or inflammatory disease or the outcome of neurosurgery (Table 1). Clinically, they passed initial deep coma and died in various states of unresponsiveness with or without signs of recovery. Metabolic coma and progressive brain disease of endogenous metabolic or encephalitic origin terminating in comparable conditions were not included.

The nature and distribution of the brain damage in these cases varied considerably according to the basic disorder and its secondary complications. As the pathological findings were non-specific, in addition to some selected examples, a quantitative evaluation of the lesions in various groups of disorders is presented and an attempt towards a classification of the pathological substrate according to some particular levels of brain damage is made.

The frequency and distribution of brain damage in 58 cases of hypoxia with prolonged survival are summarized according to the basic condition and to the nature and severity of involvement of various regions (Fig. 1). In general, the distribution of brain damage in cardiac arrest, cardio-respiratory crisis, hanging, postanesthetic lesions and hypoglycemia reflects the well known vulnerability to hypoxia of the neocortical mantle,

Table 1. Etiological classification of CNS lesions in prolonged disorders of consciousness (Prolonged coma, coma vigilie, akinetic mutism, apallic syndrome, decortication, persistent vegetative states and related syndromes)

Type of Disorders	No Cases	Survival/days
1. Head injury	82	12—301
2. Anoxic brain damage	58	
Cardiac arrest, hypotension	29	6—135
Cardio-respirat. arrest	4	6—30
Hanging	3	22—60
Asphyxia, Anesthesia	6	6—60
CO intoxication	14	6—336
Hypoglycemia	2	9—70
3. Increased intracranial pressure (tumors, angiomas)	16	6—130
4. Basal meningitis (TBC etc.)	8	10—90
5. Cerebrovascular disease	7	
Vertebrobasilar infarction	4	7—185
Carotid/Anterior infarction	3	30—37
6. Postencephalitic syndromes	3	100—265
7. Metastatic encephalitis	3	10—25
8. Ventricular Infection (abscess)	2	60—90
6. Postirradiation Lesion	1	35
Total	180	6—370

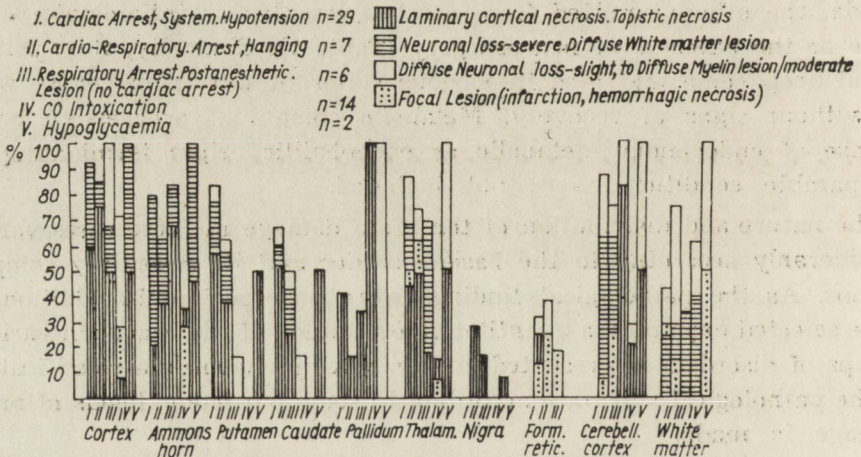


Fig. 1. Frequency and pattern of CNS lesions in 58 cases of anoxic brain damage with prolonged unresponsiveness (survival 6—360 days).

hippocampus, cerebellar cortex and striatum with variable damage to the diencephalon (thalamus, pallidum) and hemispherical white matter, and the relative invulnerability of the brain stem. Complete neocortical

destruction may be prominent, as in a girl aged 11 who survived 1 year in apallic state after bronchospasm. Following cardiac arrest, it is often combined with severe striatal damage, as in a woman aged 47 who survived 135 days in a vegetative state. Pallidal necrosis, the predilective lesion in CO intoxication, was associated with laminar cortical necrosis in a man who survived CO poisoning 11 months in apallic syndrome, but pallidal and thalamic necrosis is also seen in cardio-respiratory crisis or hypotension. Additional leukoencephalopathy may occur in CO-poisoning or anoxia. Severe brain stem involvement which rarely occurs both in children and adults is usually associated with severe damage to practically all the cerebral grey matter (Lindenberg, 1963). Figure 2 illustrates the distribution of changes found in a man who survived cardiac arrests for 6 days. Widespread grey matter damage with focal lesions in the brain stem tegmentum was seen in an infant who died in a vegetative state 57 days after repeated cardiac arrest. Similar focal damage to the reticular core of the brain stem was observed in poliomyelitis, following prolonged artificial respiration. A number of postanoxic brains disclosed additional focal necroses in the brain stem resulting from transtentorial herniation.

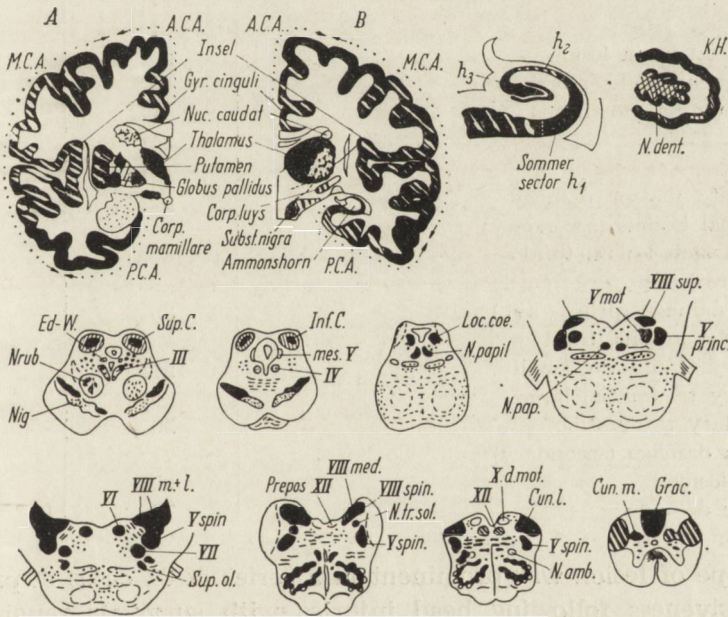


Fig. 2. Pattern of CNS lesions in a man who survived cardiac arrests (duration 2 × 3 min) for 6 days. Degree of anoxic brain lesions: dotted area — slight, lineate area — moderate, black area — severe.

Table 2. Cause of injury in cases of posttraumatic „apallic” syndrome and related states

Type of accident	Number of cases	
Road traffic accident	67	
Pedestrian		21
Rider of motorcycle, scooter		25
Bicycle rider		4
Car driver		4
Car passenger		8
Unknown circumstances		5
Other accidents	15	
Fall from height		5
Fall (home, street)		8
Sporting accidents (skiing etc.)		4
Total	82	

Table 3. Frequency of primary and secondary traumatic cranio-cerebral lesions in patients with apallic syndrome

Type of Lesion	Nr. of Cases	Percentage
Skull fracture	40	48.8
Intracranial epi- and subdural haematoma	33	40.0
Cortical contusion/laceration	8	68.3
	17	
	31	
No superficial brain lesion	26	31.7
Only subarachnoid haemorrhage	16	20.0
White matter haemorrhages		
Small	35	53.6
Large	9	
Diffuse white matter damage	51	62.2
Hippocampal lesions (secondary)	58	70.7
Corpus callosum lesion, total	41	49.0
Rupture	6	7.3
Focal damage (prim.+sec.)	35	42.7
Basal ganglia lesions, total		73.2
Primary traumatic, small	27	46.0
Primary traumatic, large	6	
Secondary traumatic	50	
Brain stem damage (secondary)	71	86.6
Focal lesions	60	
Diffuse damage	17	

This type of lesion was prominent in a series of 82 cases of prolonged unresponsiveness following head injuries with survivals ranging from 21 to 301 days. In 82% of cases trauma resulted from traffic accidents, the others were falls and other accidents (Table 2). The brains showed

multifocal damage of primary and secondary traumatic origin, often associated with late complications (Table 3). Skull fractures (48.8%), intracranial expanding haematomas (40%) and cortical contusions (68%) were less conspicuous than mechanical damage to the basal ganglia (46%), white matter (53%), and corpus callosum (46%). The majority of cases displayed severe reactive changes due to posttraumatic circulation disorders and raised intracranial pressure, in addition to ischemic cortical lesions, diffuse white matter damage (61%), and hippocampus (70%). Most conspicuous were secondary brain stem lesions present in 86.6% which included focal necroses (84%) or diffuse changes (24%). The infarctions in both the basal ganglia and brain stem were the sequelae of transtentorial pressure. Diencephalic infarctions are located in the supply areas of perforating vessels, e.g. in a woman who survived 257 days in akinetic mutism after a skiing accident. The brain stem lesions show a pattern of distribution which is schematically summarized and correlated with the vascular supply of the brain stem, indicating their vascular origin (Fig. 3).

These post-traumatic lesions of the upper brain stem are identical to those seen in prolonged unconsciousness following acute episodes of increased intracranial pressure of various origin, e.g. due to cerebral tumours, haematomas, abscesses, or following neurosurgery. This is demonstrated by multiple brain stem lesions in a man who survived rupture of a cerebral angioma 130 days in akinetic mutism.

Similar changes are seen in tuberculous and other basal meningitis cases associated with prolonged coma due to infarctions from inflammatory involvement of the perforating vessels.

Prolonged coma *vigile* was reported in cases with brain stem lesions due to vertebro-basilar infarctions which occasionally were associated with infarction of the posterior cerebral arteries, e.g. in a man who died in apallic syndrome 6 weeks after pontine infarction. While brain stem gliomas are rarely associated with these syndromes, a rare cause of prolonged coma was focal postirradiation necrosis of the diencephalon and hippocampus in an infant following high voltage therapy of arachnoid sarcoma.

Another rare cause of prolonged unresponsiveness was chronic necrotizing herpes encephalitis in a girl who died 265 days after acute onset. The brain showed symmetrical inflammatory destruction of the temporal and fronto-basal lobes, gyrus cinguli and thalamus. In a girl who survived measles encephalitis for 220 days in apallic syndrome, diffuse white matter sclerosis with multiple perivenous demyelination foci was associated with widespread destruction of the neocortex and basal ganglia

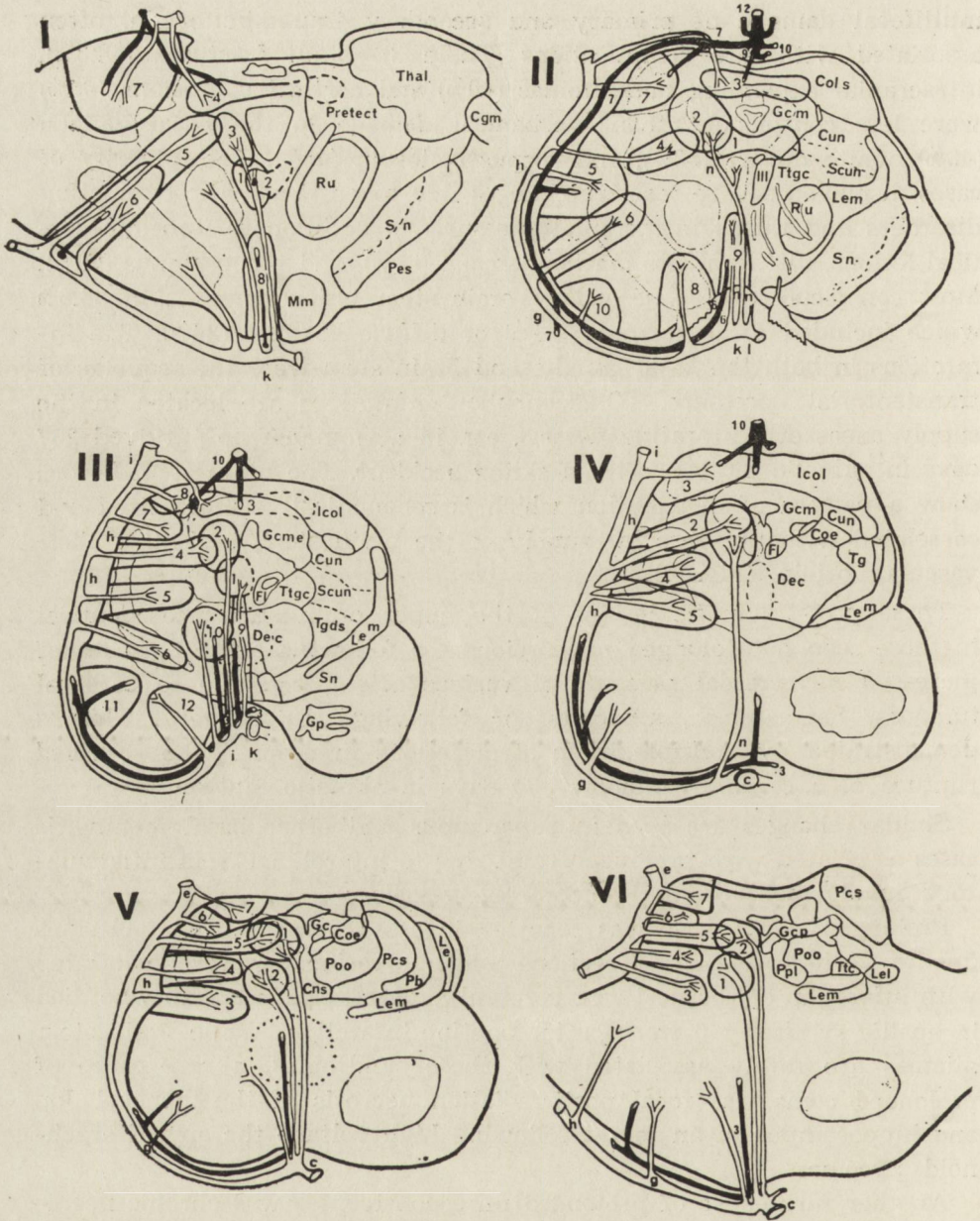


Fig. 3. Most frequent types of brain stem lesions due to transtentorial shifting and compression following head injury and increased intracranial pressure correlated with the vascular supply of the brain stem. Arteries — white; veins — black. (Figure is derived from: Jellinger, Seitelberger: *J. Neurol. Sci.* 1970, 10, 51—94).

due to ischemia and raised intracranial pressure. The clinical pictures of the reported cases of severe brain damage of different kind and origin were rather uniform as they were featured by prolonged unconsciousness or persistent vegetative states with lack of any adaptive response to the external environment. With regard to the site of the anatomical substrate, from the present series and the data available from the literature, four main types of levels of irreversible brain damage associated with prolonged disorders of responsiveness can be distinguished (Fig. 4):

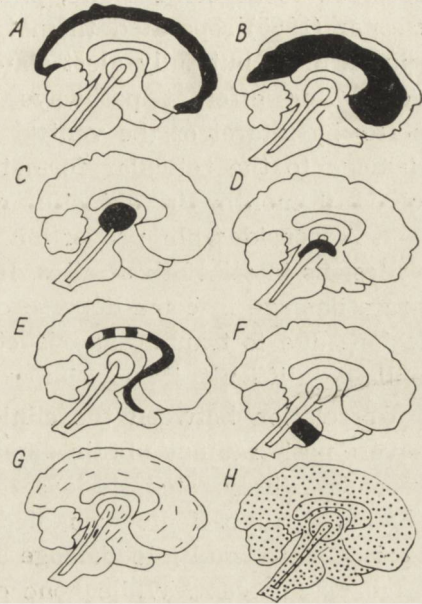


Fig. 4. Schematic illustration of principal sites of anatomical brain lesions associated with disorders of responsiveness.

- A — diffuse destruction of the neocortex (cerebral mantle),
- B — diffuse lesion of hemispherical white matter,
- C, D — focal damage to upper brain stem (reticular core),
- E — damage to cingulate cortex and limbic areas,
- F — cerebrospinal disconnection („locked-in” syndrome),
- G — multiple lesions at various levels,
- H — diffuse brain damage (coma dépassé or brain death).

1. Diffuse destruction of the telencephalic grey matter or neocortical mantle (the „pallium”) with relative preservation of the subcortical structures and brain stem, recently referred to as „neocortical death” (Brierley et al., 1971) or „complete apallic syndrome” (Ingvar, Brun, 1972) which is the distribution typical of ischemic alteration due to cardio-respiratory crisis. Similar loss of cortical neurons which is the equivalent of „decortication” in man has been observed in the terminal stages of metabolic disorders, e.g. cerebral lipidoses, and panencephalitis, whereas it is rather rare in post-traumatic encephalopathies.

2. Similar syndromes arise from damage to the trunco-cortical junctions owing to widespread destruction of the hemispherical white matter, as occasionally results from cerebral anoxia and trauma. Diffuse white matter degeneration accounts for the terminal „apallic” states in

Schilder's diffuse sclerosis, diffuse forms of disseminated sclerosis, SSPE, and metabolic leukoencephalopathies.

3. The lesion common to many cases with prolonged disorder of consciousness due to head injury, increased intracranial pressure or vertebralbasilar infarction is damage to the upper brain stem affecting the reticular activating system at the diencephalic or mesencephalo-pontine levels. It is noteworthy that in the majority of these brains the neocortex and white matter are intact, while bilateral damage to the cingulate cortex and limbic structures are reported in these conditions referred to as coma vigil, parasomnia or akinetic mutism. Plum and Posner (1965) separated them from the „locked-in syndrome”, a tetraplegic, mute but fully alert state which results from interruption of the descending efferent pathways (de-efferent cerebrospinal disconnection state) by infarct of the ventral pons. However, there may be additional damage to the reticular formations as in a woman aged 41 who survived 6 months in akinetic mute state.

4. A considerable proportion of cases display variable combinations of lesions in all of these sites. In this group which includes both diffuse brain damage in coma dépassé or prolonged brain death, and multifocal lesions due to trauma, anoxia etc., any physio-anatomical interpretation will be difficult if not impossible.

Correlation between the clinical outcome and anatomical findings in severe post-traumatic brain damage lends support to the assumption that secondary brain stem lesions chiefly account for the clinical features (Table 4). In patients who died in prolonged coma of fully developed apallic state, multiple damage to the reticular core of the oral brain stem was present. While none of the cases with lesions in the floor of the third ventricle and the mesencephalic reticular formation regained responsiveness, slight recovery was associated with partial damage to the pontine reticular nuclei or bilateral pallido-thalamic lesions (Fig. 5). The fact that clinical improvement was only recognized in the absence of considerable damage to the brain stem and its reticular core is in favor of the decisive importance of brain stem damage for persistent impairment of responsiveness which may be associated with considerable reduction of cerebral blood flow.

These findings and the data available from the literature indicate that both prolonged unresponsiveness and CBF reduction may result from the absence of function in the cerebral cortex. The basis lesion may be in the cortical mantle itself, in subcortical structures, in the brain stem, or in all or some of these sites. Certain differences between conditions associated with neocortical damage and those with brain stem

Table 4. Clinico-pathological correlations of posttraumatic apallic syndrome and its recovery states

Prolonged Coma Midbrain Syndrome		Clinical Condition		
		Apallic Syndrome		
		Full State	Slight Recovery	Defect State
Nr. Cases	5	47	20	10
Survival (days)	12-35	12-257	21-301	21-244
Intracran. Hemorrhage	2	20	8	4
Cortical Contusion or lesion	4	32	12	9
Diffuse White matter lesion	1	28	15	7
Diencephalic lesion	3	26	17	5
Floor of 3rd ventr.	1	18	0	0
Periaqueduct. Gray matter	4	20	0	0
Mesenceph. Reticular Formation	1	16	0	0
Dorsolat. Mesenceph. Tegmentum	1	17	4	0
Pontine Reticular Formation	1	17	3	0
Dorsolat. Pontine Tegmentum	2	24	8	1
Diffuse Glial Dystrophy	1	12	10	1
Central Pontine Myelinolysis	1	1	0	0
Hippocampal lesion	2	36	15	5

Lesions of the Rostral Brain Stem

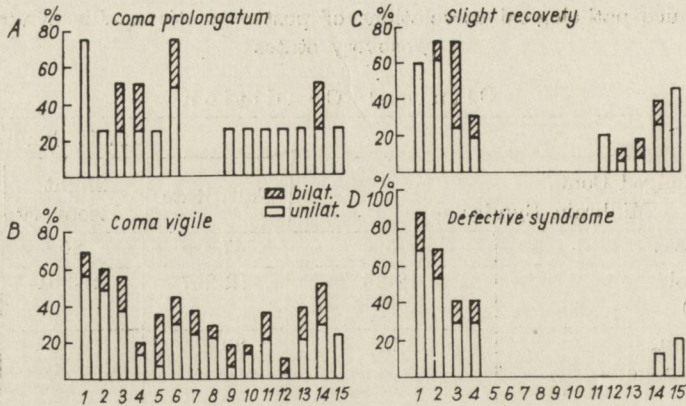


Fig. 5. Frequency of most important cerebral lesions in 82 cases of prolonged post-traumatic coma and its recovery states.

- A — coma prolongatum,
 B — coma vigile or complete apallic syndrome,
 C — slight recovery (akinetic mutism),
 D — defective syndrome (post-traumatic „dementia”).

- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Cortical lesions | 9. N. tegm. ped. pont. |
| 2. White matter lesions | 10. Gris centr. pont. |
| 3. Thalamic lesions | 11. N. pont. centr. ar. |
| 4. Pallidal lesions | 12. N. pont. centr. cd. |
| 5. Floor of the III ventricle | 13. Lat. tegm. mesenc. |
| 6. Periaqueductal gray | 14. Lat. tegm. pontis |
| 7. N. cuneiformis | 15. Diff. glial dystrophy. |
| 8. N. subcuneiformis | |

lesions have been suggested from the clinical and neurophysiological points of view (Jouvet, 1969; Ingvar, Brun, 1972). However, whether a definite separation of persistent disorders of responsiveness related to different sites of brain damage and responsible clinical and physiological-anatomical correlations for these conditions are possible, still remains open for discussion.

K. Jellinger

USZKODZENIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO W RÓŻNYCH POSTACIACH PRZEDŁUŻONYCH ZABURZEŃ PRZYTOMNOŚCI

Streszczenie

Istnieją znaczne różnice poglądów dotyczące charakteru i rozmieszczenia uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, leżących u podłoża przedłużonych zaburzeń przytomności, określaných jako „prolonged coma, coma vigile, apallic syndroms, akinetic mutism, decerebration, neocortical death” itp. Autor przedstawia wyniki porównawczych badań neuropatologicznych przeprowadzonych na serii 150 pacjen-

tów żyjących dłużej niż 4 dni w wymienionych powyżej stanach, wywołanych różnymi chorobami (z wyjątkiem śpiączki metabolicznej), zwracając specjalną uwagę na rodzaj i rozległość uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego i ich związek z zespołami klinicznymi.

Badana seria obejmuje 40 przypadków sekcyjnych ciężkiego uszkodzenia mózgu na skutek niedotlenienia wywołanego zatrzymaniem akcji serca i/lub oddychania, lub stanowiącego następstwo powieszenia i hipoglikemii, z przeżyciem w stanie zaburzeń przytomności do 135 dni; 80 przypadków śpiączki przedłużonej lub zespołu odkorowania w następstwie zamkniętych urazów czaszki z przeżyciem trwającym od 21 do 301 dni; 14 przypadków przedłużonej śpiączki po zatruciu tlenkiem węgla z przeżyciem od 10 dni do 11 miesięcy; serię przypadków z ciężkim uszkodzeniem mózgu na skutek wgłobienia podnamiotowego, wywołanego wzmożeniem ciśnienia śródczaszkowego z różnych powodów (guzy mózgu, naczyniaki, ropnie, przypadki z zawałami pnia mózgu z przeżyciem w stanie mutyzmu akinetycznego do 6 miesięcy i przypadki wywołane przez rozlaną schorzenia demielinizacyjne (stwardnienie rozlane) lub wieloogniskowe uszkodzenie mózgu (zapalenie mózgu przerzutowe).

Można odróżnić wiele typów lub poziomów nieodwracalnego uszkodzenia mózgu związanego z przedłużonymi zaburzeniami świadomości: a) ciężkie zniszczenie istoty szarej kresomózgowia (kora mózgu), b) uszkodzenie połączeń pniowo-korowych, na skutek rozległego uszkodzenia istoty białej, c) uszkodzenie pnia mózgu zajmujące nieswoisty układ projekcyjny i aktywujący na poziomie międzymózgowia lub na poziomie śródmózgowio-mostu, d) różne kombinacje w/w uszkodzeń. Istnieją dane kliniczne i neurofizjologiczne wskazujące, że przedłużone zaburzenia przytomności różnią się w zależności od typu lub umiejscowienia uszkodzeń mózgu. Szczególnie dotyczy to stanów związanych z uszkodzeniami pnia mózgu lub *neocortex* mózgu. Autor omawia praktyczne implikacje wynikające z przedstawionych wyników.

REFERENCES

1. Brierley, J. B., J. H. Adams, D. I. Graham, J. A. Simpson: Neocortical death after cardiac arrest. *Lancet* 1971, I, 560—565.
2. Heiss, W. D., K. Jellinger: Cerebral blood flow and brain stem lesion in comatose patients. *Neuropat. Pol.* 1974, 2.
3. Ingvar, D. H., A. Brun: Das komplette apallische Syndrome. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1972, 215, 219—239.
4. Jennet, B., F. Plum: Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972, I, 734—737.
5. Jouviet, M.: Coma and other disorders of consciousness. In: *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 3, 62—79. Amsterdam, North Holland Publ. Compl. 1969.
6. Lindenberg, R.: Patterns of CNS vulnerability in acute hypoxaemia, including anaesthesia accidents. In: *Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia*, 189—210. J. P. Schade and W. H. McMenemey, eds., Oxford, Blackwell 1963.
7. Plum, F., J. E. Posner: *Diagnosis of stupor and coma*. Philadelphia, Davis 1966.

Author's address: Neurological Institute, University of Vienna, Schwarzschanerstr. 17, Austria.

A. JĘDRZEJEWSKA-IWANOWSKA

CHANGES IN RETICULAR FORMATION IN FIVE CASES
OF CEREBELLO-PONTINE ANGLE TUMOUR PROCEEDING
WITH DEMENTIA AS THE MAIN CLINICAL SYMPTOM

(PRELIMINARY COMMUNICATION)

Department of Neuropathology of psychoneurological Institute in Warsaw
Head: doc. dr. J. Dymecki

The purpose of the study was to examine the possibility that the clinical symptoms resembling cortical dementia may be caused by the damage of reticular formation (RF). This conclusion could be drawn from the clinicopathological analysis of five cases of cerebellopontine angle tumours, with dementia as the main clinical symptom.

Moreover, in some patients with cortical dementia the signs of RF damage proceeded the signs of diffuse changes in the cortex.

Morphological examination of our cases revealed no cortical damage, which could explain dementive signs, but severe changes in brain especially in RF, were observed.

Table 1 shows the main clinical features of these cases. In table 2 the correlation of clinical diagnosis and *post mortem* findings is presented.

The material for neuropathological studies was fixed in 10% formaldehyde solution. Large hemispherical specimens from frontal, parietal, temporal and occipital lobes were performed. Also a series slices from the whole thalamus and connecting regions as well as the whole brain stem to the fifth segment of the spinal cord were done. Cerebellum and tumour were also investigated. The material was embedded in paraffin and stained with hematoxylin-eosin, van Gieson, cresyl violet, Klüver-Barrera, Kanzler-Arendt, Bielschowsky and Spielmeier method.

MICROSCOPIC FINDINGS

The neuropathological picture of all the cases was very similar, so they could be described together. One of them showed additionally signs of taboparalysis (case No 545).

Table 1. Clinical characteristic of the material

SYMPTOMS	Case				
	302/55	545/57	679/60	419/65	1241/72
Memory disturbances	+	—	+	+	+
Disturbance of sequel of time	+++	+++	+++	+++	+++
Disturbance of sleep and vigil periods	+	—	+	+	+
Delirium	+	—	+	+	+
Headache	+++	+++	+++	+++	+++
Varia	disturbances of proprioceptive sensations	vomiting ataxia tabetica	vertigo	RR=215/110 mm Hg	right piramidial syndrom
Fundus oculi	normal	normal	normal	bilateral cataract	papilledema I _r
Nystagmus	+	+	+	+	+
Paresis of cranial nerves	n. VI bil. n. VII centr. dx n. VIII bil.	Argyll-Robertsons sign	n. VI dx n. VII centr. dx	n. III sin n. VII centr. sin	n. VII centr. dx
Rombergs sign	+++	+++	+++	+++	+++
Cerebellar syndrom	+	+	+	+	+
CSL	normal	normal	Prot. 2,1% Pandy +++	normal	Protein 3% Pandy +++
PEG	not performed	not performed	hydrocephalus	death during PEG	death after PEG
X-ray examination of the skull	normal	normal	impressio basilaris	normal	atrophy of Turkish Saddle
EEG	not performed	not performed	pathological discharges from left hem.	normal	unrealisable

Fig. 1. Case 419/65. Reticular formation of the midbrain, chronic cellular changes and overloading of the neurons by lipofuscin. Cresyl violet. $\times 400$.

Fig. 2. Case 419/65. Neurons loss in the central part of reticular bulbar nucleus. Cell situated near the center shows central chromatolysis. Some chronic changes in other cells. Cresyl violet. $\times 100$.

Fig. 3. Case 302/55. Oral central nucleus of the pons. Central chromatolysis. Ghost-cell. H-E. $\times 200$.

Fig. 4. Case 302/55. Locus coeruleus. Damaged neurons. Glial reactive cells, H-E. $\times 400$.

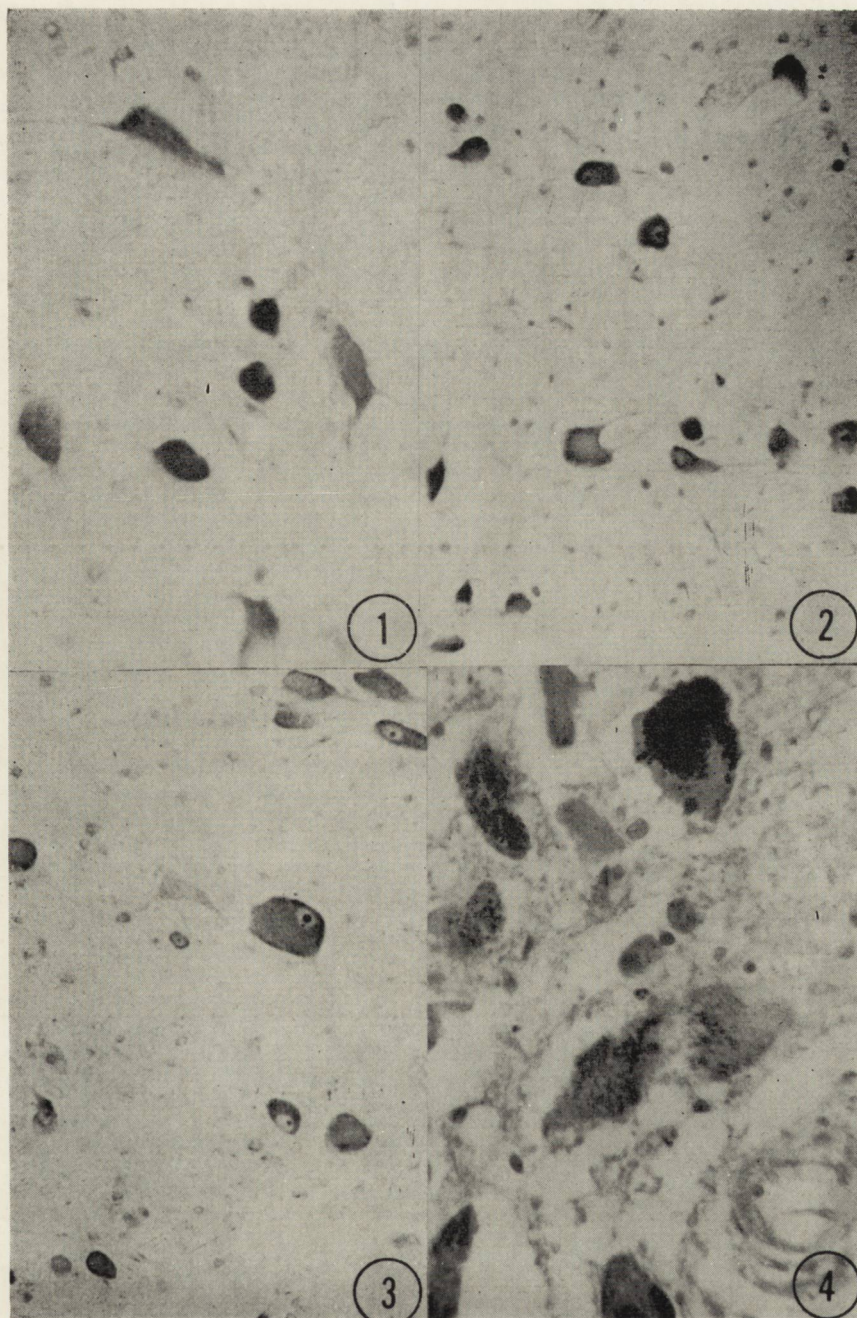


Fig. 1—4.

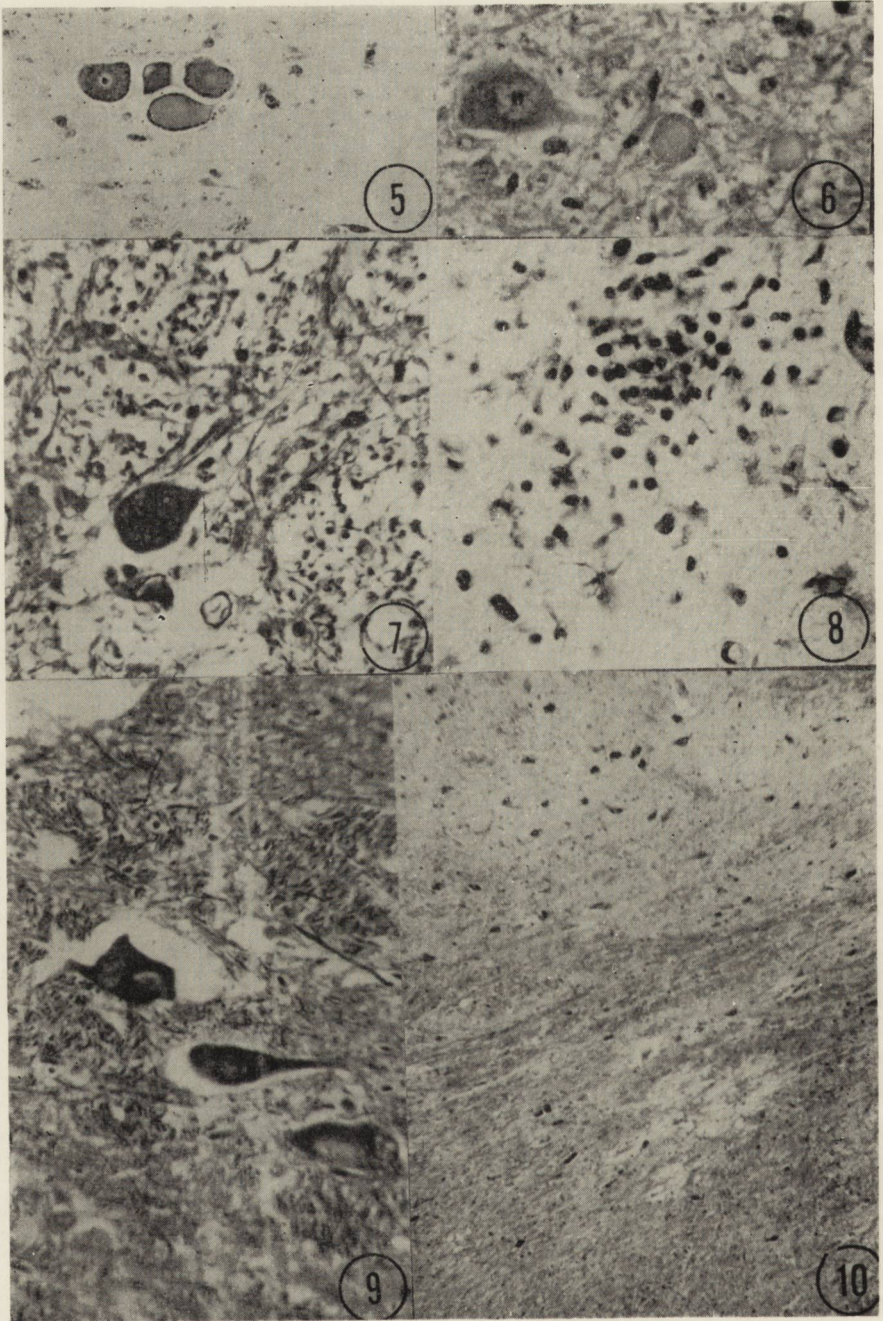


Fig. 5—10.

Table 2. Comparison of clinical and pathological diagnoses

Case	Age	Clinical diagnosis	Postmortem examination of the brain
302/55	55	Morbus Pick? Glioblastomatosis cerebri?	Neurinoma regionis pontocerebellaris sin.
545/57	45	Lues cerebrospinalis. Taboparalysis.	Meningioma fibroblasticum anguli pontocerebellaris dextri. Taboparalysis. Oedema cerebri.
679/60	64	Atrophia cerebri praecipue hemisphaerii sinistri. Hemiparesis dextra. Dementia.	Neurinoma anguli pontocerebellaris dextri. Oedema cerebri.
419/65	69	Dementia arteriosclerotica. Inanition. Decubitus.	Meningioma fibroblasticum anguli ponto-cerebellaris dextri
1241/71	64	Arteriosclerosis universalis. Syndroma extrapyramidale. Dementia. Tumor cerebri profundus?	Neurinoma anguli pontocerebellaris sinistri. Oedema cerebri

The main pathological change was a severe damage of brain stem and basal ganglia including RF and structures closely connected with it.

In RF we have seen various types of atrophied cells (Figs 1, 2, 3), lipofuscin overloading (Fig. 1), ghost cells (Fig. 3), signs of neurolysis (Figs 2, 4), central chromatolysis (Figs 2, 3, 5), numerous axons sphaeroids (Figs 6, 7) and evident microglial proliferation around damaged cells (Fig. 8). In Bielschowsky's method numerous neurons were strongly argentophilic with granular material in the cytoplasm (Fig. 9). Progressive and regressive changes in astroglia and focal spongiosis (Fig. 10) were also seen.

The changes were most advanced on the bulbar level. We found there a complete loss of neurons in the central part of the reticular bulbar

Fig. 5. The main sensory nucleus of the trigeminal nerve on midbrain level (to compare with Fig. 8). Cresyl violet. $\times 100$.

Fig. 6. Case 1241/72. Reticular bulbar nucleus. Axonal changes — sphaeroids. H-E. $\times 400$.

Fig. 7. Case 302/55. Reticular bulbar nucleus. Axonal degeneration — sphaeroid. Bielschowsky meth. $\times 400$.

Fig. 8. Case 419/65. The main sensory nucleus of the trigeminal nerve on bulbar level. Node-like microglial proliferation. Loss of neurons. Cresyl violet. $\times 100$.

Fig. 9. Case 1241/72. Centromedial nucleus of the thalamus. Hyperargentophilic changes with intracytoplasmic granulations in neurocytes. Bielschowsky meth. $\times 400$.

Fig. 10. Case 419/65. Reticular nucleus of the thalamus (central part of the picture). Focal spongiosis. Klüver-Barrera meth. $\times 60$.

complex. The neurocytes situated close to the center of this nucleus were damaged stronger than the cells localized in the periphery. In the main sensory nucleus of the trigeminal nerve only a few neurons were found on the bulbar level. These cells were seriously damaged and symptomatic glial node-like proliferation was there massive (Fig. 8). The cuneate nucleus of Burdach was atrophied, predominantly in its central parts. Changes, which seemed to be the continuation of the picture found in medulla, were met caudally and rostrally, being, however, somewhat less severe.

In spinal cord, pons and midbrain the RF pictures were evidently different. RF was stronger affected and the nuclei of the cranial nerves were quite well preserved (the main sensory nucleus of the trigeminus was rather intact on midbrain level) (Fig. 5). Some small recent necrotic foci probably connected with tumours compression were also found in the base of the pons.

In the centromedial and the reticular nuclei of the thalamus which were affected stronger than the remaining thalamic structures, neurophagy, severe cellular changes and focal spongiosis were found (Fig. 10). However, the whole thalamus as well as amygdala showed lipofuscin overloading. Chronic cellular changes were seen in zona incerta and hypothalamus.

Periaqueductal and periventricular area was destroyed, probably due to oedema. In the subependymal region numerous foci of necrosis covered with macrophages and few recent microhaemorrhages were found. The nuclei localized in this area (locus coeruleus, raphe, nuclei of midline area, hypothalamus) were damaged stronger than the others.

Hippocampus was damaged due to herniation, as a rule.

Moreover, slight cortical atrophy, loss of large cells of striatum and pallidum and pseudocalcic incrustation of vessels walls in pallidum were found.

Arterial walls were quite normal, without evident signs of atrophy or arteriosclerosis.

DISCUSSION

To interpret these findings, the following factors ought to be considered: 1) haemodynamic disturbances, beginning in basilar artery vascularisation area, connected with cerebellar pontine angle tumour; 2) long-time increase of intracranial pressure; 3) direct compressive deformation of brain stem due to the tumour.

Haemodynamic factor seems to play a role in heavy damage of RF and sensory specific structure, like the main sensory nucleus of the trigeminus and the cuneate nucleus of Burdach, which supply RF. This view is supported by elective character of necrosis in this region and by location typical for this kind of lesion.

High sensitivity of RF to ischemia and anoxia was indicated by many authors (Gagel, Bodechtel, 1930; Kastein, 1938; Neuburger, 1954; Környey, 1955; Kreindler, Strungaru, 1967; Kreindler et al., 1967, 1968; Bachitova, 1967, 1968; Bebin, 1968; Morgunov, 1968; Poilici, Marinchescu, 1968). Bulbar RF is situated between the main regions of blood supply by perforating branches of basilar artery (*aa. paramedianae, aa. laterales, aa. posteriores* — *Nomina Parisiensia*). Also reticular neurons are supplied by fine anastomotic net (Bachitova, 1968).

Medial part of RF composed of large, motor-like neurons is much more sensitive than the lateral, parvocellular part. Higher vulnerability of giant-cellular nucleus of medulla seems to be related to the functional characteristics of this structure. It is a „hard-working” nucleus and its nutritional demand is really great (Bachitova, 1967). According to Varrella (1969), the central part of bulbar reticular nucleus is composed of neurons with long ascending and descending axons, which are also more sensitive to the damage. In this way the topography of pathological findings in the medulla could be explained.

In our material we found the destruction of the whole RF. The changes were most advanced on the bulbar level and extended rostrally and caudally. According to Lazorthes (1961) and Segarra (1970), the whole RF is supplied by terminal branches of basilar artery and is therefore sensitive to ischemia and anoxia.

In our material, the long-term influence of damaging factor could cause the atrophy of some cells or the atrophy of functionally connected groups of neurons. Martinez-Lage et al. (1972) have demonstrated simple selective RF atrophy and discussed the possibility of beginning this kind of the systemic atrophy from every part of RF.

Numerous reticular cells with central chromatolysis and axonal changes found in our material suggest the possibility of retrograde atrophy of functionally connected reticular neurons.

It is well known (Bloch et al., 1970; Polc, Mounier, 1970; Sadowski, 1962; Segarra, 1970; Majkowski 1972), that damages of the activating part of RF lead to variable clinical syndroms with very evident symptoms like sleep and vigil disturbances or with less remarkable symptoms like slight memory disturbances. According to Kreindler et al. (1967), the

damage of activating part of RF leads also to the decrease of cerebral blood flow and oxygen consumption in the brain. This decrease of the intensity of cerebral metabolic processes can cause a diffuse damage of cortex after quite a long period. Mc Lardy et al. (1969) and Ingvar and Sourander (1970) have demonstrated moderate cortical atrophy developed during 3 years after isolated damage of RF.

RF, according to the opinion of many authors (Környey, 1955, Kreindler et al., 1967, 1968; Morgunov, 1968; Nereantiu, Marcovici, 1968), can be early affected in many pathological processes like cerebral arteriosclerosis, senile simple atrophy of brain, aethylismus, arterial hypertension and any kind of ischemia.

In our material, ischemic lesion of RF could be connected with haemodynamic disturbances in basilar artery vascularisation area due to the tumour compression and developed rather early.

It is remarkable, that our 4 cases were diagnosed incorrectly as the cortical dementia. This was probably because of the similarity between early signs of the cortical dementia and the clinical symptoms of RF damage.

The clinico-pathological analysis of our material as well as the data from the literature suggest, that in some cases the clinical symptoms, resembling the cortical dementia, may be caused by the damage of RF. Moreover, the cortical atrophy leading to dementia may be initiated by the primary changes of RF. These views are supported by the following arguments:

- 1) most of the factors producing evident cortical atrophy damage, earlier the RF;
- 2) the cortical atrophy can develop as the result of the isolated damage of RF;
- 3) the clinical symptoms of RF damage are very similar to early signs of cortical dementia.

A. Jędrzejewska-Iwanowska

ZMIANY NEUROPATOLOGICZNE W TWORZE SIATKOWATYM
W PIĘCIU PRZYPADKACH GUZA KĄTA MOSTOWO-MÓZDŻKOWEGO
PRZEBIEGAJĄCYCH Z OBJAWAMI OTEPIENIA

Streszczenie

Pięć przypadków nie rozpoznanych przyżyciowo guzów kąta mostowo-mózdkowego poddano badaniu neuropatologicznemu. W 4 z nich wiodącym objawem klinicznym było otępienie.

Przy stosunkowo nieznacznych zmianach w innych strukturach mózgowia stwierdzono globalne uszkodzenie tworu siatkowatego (Reticular formation — RF). Uszkodzenie to polegało na różnych formach zaniku neuronów (zmiany lityczne, stłuszczenie, sklerotyzacja, rozpad neuronu, cienie komórkowe, cechy dystrofii srebruchonnej), degeneracji aksonu (sferoidy) i licznych „komórkach osiowych”; zmianom tym towarzyszył grudkowy odczyn mikrogleju i rozlana proliferacja astrogleju.

Najsilniej wyrażone zmiany występowały na poziomie opuszki, gdzie prócz istoty siatkowatej widoczne były również w strukturach ściśle powiązanych z RF (*nucleus cuneatus* i jądro korzonka zstępującego nerwu V). W miarę oddalania się od opuszki, zarówno w kierunku doogonowym jak i dogłowowym, nasilenie zmian malało, a ich ograniczenie do RF było coraz wyraźniejsze.

Zarówno rodzaj, lokalizacja i natężenie zmian mogłyby wskazywać na powoli postępujący proces zaniku najprawdopodobniej funkcjonalnie powiązanych ze sobą grup neuronów RF, zachodzący pod wpływem długotrwałego działania czynnika szkodliwego. W omawianych przypadkach takim czynnikiem może być zaburzenie ukrwienia w rejonie unaczynienia przez tętnicę podstawną.

Wiadomo z literatury, że zarówno specyfika unaczynienia RF, jak i wysokie zapotrzebowanie energetyczne neuronów RF, wiążące się z ich funkcją, predysponuje tę strukturę do dość wczesnego uszkodzenia. Czynniki patogenetyczne, w pierwszej kolejności uszkadzające RF, wywołują również rozlane uszkodzenia mózgu, manifestujące się często otępieniem.

Ta zbieżność, jak i podobieństwo wczesnych objawów izolowanego uszkodzenia RF do otępienia korowego, oraz występowanie zmian zanikowych kory mózgu po izolowanym uszkodzeniu RF — skłania do sformułowania hipotetycznego przypuszczenia, że w pewnej części procesów otępiennych wystąpienie rozlanych zmian korowych jest poprzedzone uszkodzeniem RF.

REFERENCES

1. Bachitova, L. M.: Osobiennosti krowonebżenija tipicznych nervnyh kletok niekotoryh jader retikularnoj formacii stwora mozga. Byull. Eksper. Biol. Med. 1967, 63/6, 113—116.
2. Bachitova, L. M.: Correlation of nerve cells and capillaries in the reticular formation of the midbrain. Byull. Eksper. Biol. Med. 1968, 65/2, 107—109.
3. Bebin, J.: The cerebello-pontine angle, the blood supply of the brain stem and the reticular formation. Anatomical and functional correlation relevant to surgery of acoustic tumors. Henry Ford Hosp. Med. Bull. 1968, 16/1, 61—86.
4. Bloch, V., B. Deweer, E. Hennevin: Abolition of retrograde amnesia and consolidation of a one trial learning effect by reticular stimulation. Physiol. Behav. 1970, 5/11, 1235—1241.
5. Gagel, O., G. Bodechtel: Die Topik und feinere Histologie der Ganglienzell-Gruppen in der Medulla oblongata. Z. Anat. Entw. Gesch. 1930, 91—141.
6. Ingvar, D. H., P. Sourander: Destruction of the reticular core of the brain stem. A patho-anatomical follow up of case of coma of three years duration. Arch. Neurol. (Chic.) 1970, 23/1, 8—11.
7. Kastein, G. W.: Insulin Vergiftung I—II. Neurol. 1938, 163, 322—342.
8. Környey, St.: Histopathologie und klinische Symptomatologie der anoxisch-vesalen Hirnschaedigungen. Akad. Kiado Budapest, 1955.

9. Kreindler, A., G. Straungaru: Exitability changes occuring in the neocortex and the reticular formation and their influence upon the amygdalo-hippocampal and the amygdalo-ectosylvian circuits. *Rev. Roum. Neurol.* 1967, 4/2, 165—173.
10. Kreindler, A., F. Nereantiu, G. Marcovici, C. Tautin: Histopathologic study of the bulbopontine reticular formation in human cerebral arteriosclerosis. *Rev. Roum. Neurol.* 1967, 4, 211—222.
11. Kreindler, A., F. Nereantiu, G. Marcovici: Neurofibrillary alterations of bulbopontine reticular formation in human cerebral atherosclerosis. *Rev. Roum. Neurol.* 1968, 5, 79—85.
12. Mc Lardy, T., V. Mark, W. Scoville, W. Sweet: Pathology in diffuse projection system preventing brain stem electrode arousal from traumatic coma. *Confin. Neurol. (Basel)* 1969, 31, 4, 219—225.
13. Lazorthes, G.: Vascularisation of circulation cerebrales. 1961, Masson Ed. Paris.
14. Majkowski, J.: personal information.
15. Martinez-Lage, J. M., J. J. Martin, F. Fernandez-Martin, L. Berraguer-Bordas: Extensions pluricentrique systematizees des atrophies reticulaires du nevraxe leur polymorphisme clinique, leur situation vis a vis d'alterations paraneoplasiques du systeme nerveux central. *Acta Neurol. Belg.* 1972, 72, 39—53.
16. Morgunov, V. A.: Morphological changes of reticular formation of the brain stem in stenosing atherosclerosis of the arteries of vertebrobasilar system. *Arkh. Pat. (Mosc.)* 1968, 30, 11, 27—31.
17. Nereantiu, F., G. Marcovici: Study of the bulbopontine reticular formation in cases of Sylvian artery softening. *Rev. Roum. Neurol.* 1968, 5, 293—297.
18. Neuberger, R.: Lesions of the human brain following circulatory arrest. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1954, 13, 144—150.
19. Poilici, I., C. Marinchescu: The reticular formation and the pathogenesis in some clinical, eeg and vegetative disorders of cerebro-vascular disease. *Rev. Roum. Neurol.* 1968, 5/1, 55—56.
20. Polc, P., M. Mounier: An activating mechanism in the pontobulbar raphe system of the rabbit. *Brain Res. (Amst.)* 1970, 22, 47—61.
21. Sadowski, B.: Układ siatkowy pnia mózgu i jego znaczenie fizjologiczne. PZWL, Warszawa 1962.
22. Segarra, J. M.: Cerebral vascular disease and behaviour. *Arch. Neurol.* 1970, 22, 408—418.
23. Varela, J. M.: Atrophies de la formation reticulaire du nevraxe. I. Atrophie systematisée reticulaire globale. Syndrome de dyshomeostasie du nevraxe. Deuxième partie. *Psychiat. Clin. (Basel)* 1969, 2/2, 109—123.

Author's address: Department of Neuropathology of Psychoneurological Institute, 02-957 Warszawa, Sobieskiego Str. 1/9, Poland.

G. EBHARDT, J. CERVÓS-NAVARRO, J. R. IGLESIAS

VERÄNDERUNGEN DER SUBSTANTIA NIGRA BEI ÜBER 90-JÄHRIGEN

Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin Institut für Neuropathologie

Die grossen Untersuchungsreihen seniler Gehirne finden sich ausschliesslich im Rahmen allgemeinpathologischer (Crepet, 1939; Groddek, 1939; Keck, 1956; Mulligan, 1960) und klinischer Arbeiten (v. Malaise, 1910; Erbslöh, 1968; Eckel, 1969; Schulte, 1969; Hurwitz, Swallow, 1971) bei denen das Gehirn nur als Sitz der möglichen Todesursache erwähnt wird. Die neuropathologischen Untersuchungen von senilen Gehirnen beziehen sich auf Kollektive von durchschnittlich 65- bis 85-jährigen (Brownson, 1956; Thomson, 1966; Blessed et al., 1968; Gerhard, 1968, 1971; Peiffer, 1968; Sabunco, 1968 u.a.m.), während über 90-jährige immer nur als Einzelbeobachtungen erwähnt werden (Simchowicz, 1911; Gellerstedt, 1933, Höpker, 1951; Brody, 1960; Ravens, Calvo, 1966; Tomlinson, 1966; Tomlinson et. al., 1968).

Dass es uns möglich war, eine grössere Zahl von über 90-jährig Verstorbenen zu untersuchen, beruht zum Teil auf der Tatsache, dass sich die Lebenserwartung der Bevölkerung erhöht hat, andererseits aber darauf, dass Berlin zu Zeit eine der Städte mit der grössten Zahl alter Menschen ist:

Im Rahmen unseres Forschungsprogrammes von Gehirnen über 90-jährig Verstorbener berichten wir in der vorliegenden Arbeit über die Veränderungen in der Substantia nigra.

MATERIAL UND METHODE

Aus unserem Gesamtmaterial von 140 Gehirnen von 90- bis 101-jährigen haben wir eine Celloidinserie von 20 Mittelhirnen und eine Serie von 19 Fällen, bei denen ein Teil des Mittelhirnes in Celloidin eingebettet und der andere Teil für Gefrierschnitte verwendet wurde. Die erste Serie dient zu morphometrischen Bestimmungen, die zur Zeit durchgeführt und

Tabelle 1. Anzahl der Altersfälle sowie der Kontroll und der zum Vergleich herangezogenen Fälle

Zahl der Altersfälle	Material	weibl. männl.		Alter in Jahren Mindest-Höchst-		Durchschnitts- alter
13	Mittelhirn	10	9	90	100	92,05
Zahl der Kontrollen	Material	Jugendliche 2—34 Jahre		M. Parkinson 47—82 Jahre		M. Alzheimer 64—85 Jahre
20	Mittelhirn	7		9		4

in dieser Mitteilung nicht berücksichtigt werden. In Tabelle 1 ist das Verhältnis Frauen zu Männern sowie Alter der zweiten Serie zusammengefasst. Die Patienten waren überwiegend auf internistischen Abteilungen verstorben. Als Grundleiden und Todesursache überwiegen cardiopulmonale Erkrankungen. Sechs Kranke waren wegen schwerer internistischer Leiden einige Jahre vor dem Tod in einem Altersheim hospitalisiert. Aus der Anamnese ist lediglich von 2 Patienten, darunter die 100 jährige Frau, bekannt, dass sie zeitweilig verwirrt oder desorientiert waren. Die übrigen 13 Personen lebten bis zu ihrer stationären Aufnahme im eigenen Haushalt bzw. bei ihrer Familie. In keinem Fall lagen klinische Anhaltspunkte für eine Affektion des Zentralnervensystems vor. Angaben über neurologische Befunde fehlten im allgemeinen in den Krankengeschichten, das mag daran liegen, dass bekanntlich der neurologischen Untersuchung des alten Menschen nicht geringe Schwierigkeiten im Wege stehen, und eine eingehende Untersuchung unterbleibt, wenn nicht neurologische Fragestellungen vorgelegen haben.

Als Kontrollfälle dienten uns 7 Fälle, die im Alter von 2 bis 34 Jahren verstorben waren. Ferner wurden als Vergleich 9 Fälle von Paralysis agitans und 4 Fällen von Alzheimer'scher Demenz hinzugezogen.

Die Mittelhirne wurden in der Längsachse auf der Höhe zwischen vorderen und hinteren Colliculi geteilt. Das rostrale Segment wurde in Celloidin eingebettet, von diesen Blöcken wurden nur orientierende 15 μ dicke Schnitte untersucht, die nach den herkömmlichen Methoden (Nissl, Markscheiden nach Heidenhain-Woelke, HE, ElvG, PAS, Berliner-blau-Reaktion) gefärbt worden waren.

Der caudale Anteil des Mittelhirnes wurde im Gefrierschnittverfahren bearbeitet. Zur Darstellung der Astroglia wurde die Goldsublimat-Imprägnation von Cajal und für die Imprägnation der Mikroglia die Hortega'sche Ammonium-Silbercarbonat-Methode angewendet, in 10

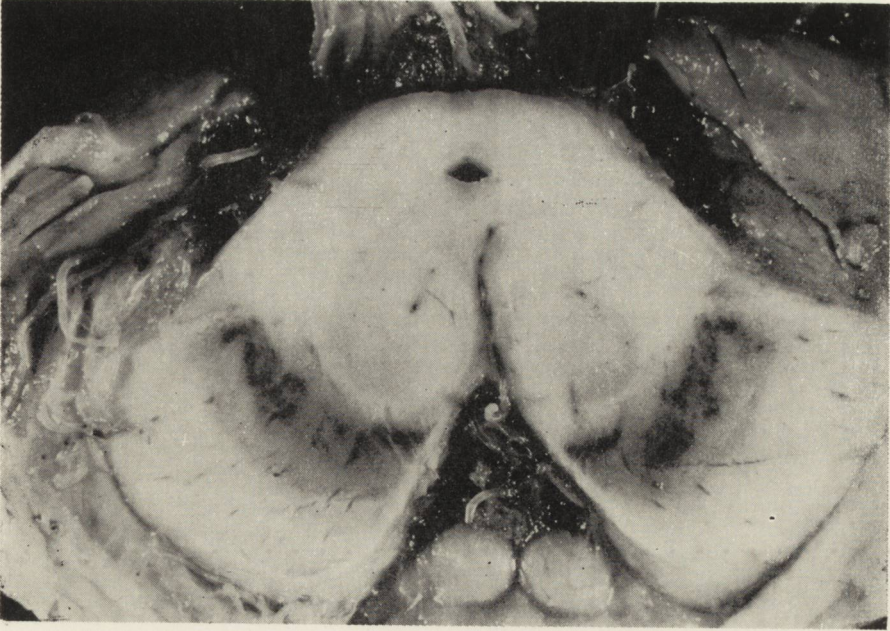


Abb. 1. Mittelhirn. Verbreiterung und Brauntönung der Zona rubra der Substantia nigra (96 j). Formalin - Fixierung. $\times 2$.

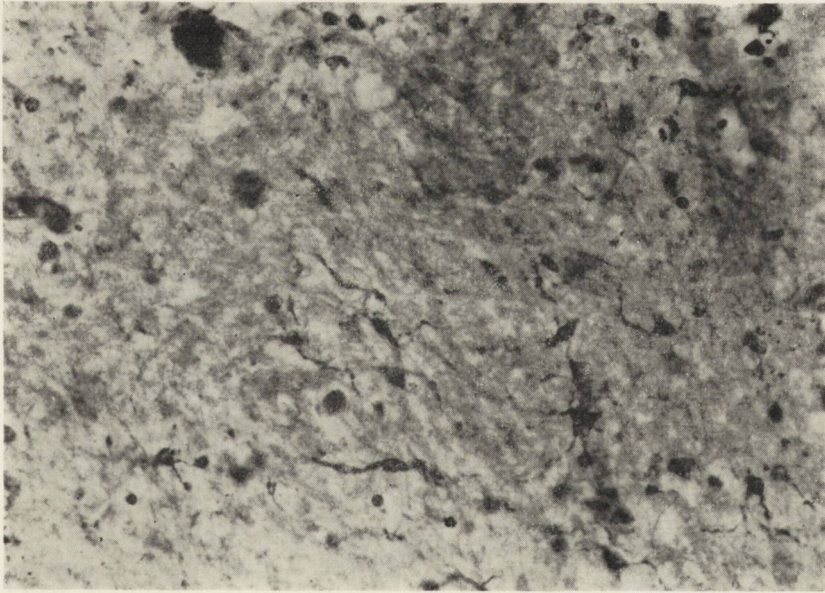


Abb. 2. Proliferation der Mikroglia in der Zona compacta (96 j). Gefrierschnitt. Silber - Imprägnation nach Hortega. $\times 100$.

Unser Hauptinteresse galt wie bereits betont, in dieser Untersuchungsreihe den Imprägnationsmethoden. Die Astrocyten zeigten in 15 Fällen progressive Veränderungen mit Hypertrophie und Bildung einzelner monströser Elemente, darüber hinaus hatte sich bei 9 dieser Fälle auch eine regressive Umwandlung in Form einer Atrophie der Zellen mit länglichen Kernen eingestellt. Sie sind bei den konventionellen Methoden von Stäbchenzellen schwer zu unterscheiden. Bei diesen 9 Fällen konnten wir auch die Clasmatomendrose Cajal's mit der stummelförmigen Verkürzung und Verbreiterung der Astrocytenfortsätze nachweisen. Ein konstanter Befund ist die in der überwiegenden Zahl der Fälle ziemlich starke Proliferation der Mikroglia in der Substantia nigra, dabei waren sowohl die Zona compacta als auch die Zona reticularis gleichermassen betroffen. Die Mikrogliazellen waren unregelmässig im Gewebe angeordnet, zum Teil fanden sie sich in der Nähe der Neuronen oder der Gefässe, darüber hinaus wurden sie auch in Gruppen oder locker im Gewebe verteilt isoliert angetroffen (Abb. 2). Sie waren mit Pigment oder Fettabbauprodukten, die sich in der Sudan IV-Färbung sowohl perivascular als auch im Gewebe darstellen liessen, angefüllt, daneben liessen sich auch Mikrogliazellen nachweisen, die noch kein Pigment phagozytiert hatten.

Das Verhalten der Kontrollfälle war sehr unterschiedlich. Bei einer an akuter Leukämie verstorbenen Patientin (20 Jahre) und bei einem an den Folgen einer Aortenklappenstenose ad exitum gekommenen jungen Mann (25 Jahre) fanden wir die gleichen Veränderungen in der Substantia nigra, ohne dass in den Celloidinschnitten ein auffälliger Untergang von Neuronen zu verzeichnen gewesen wäre. Erst die Untersuchung von 4 uns vom Gerichtsmedizinischen Institut der Freien Universität Berlin zur Verfügung gestellten Kontrollfälle von plötzlich aus voller Gesundheit verstorbenen Menschen (19 bis 34 Jahre) zeigte keine Mikroglia proliferation in der genannten Zone. Bei dem 2-jährigen Kind, das innerhalb von 2 Tagen an einem extracerebralen Grundleiden verstorben war und bei dem die Ganglienzellen in der Substantia nigra noch keine Pigmentierung aufwiesen, darüber hinaus aber auch kein Ganglienzelluntergang zu erkennen war, fand sich ebenfalls keine Proliferation der Mikroglia.

Bei den zum Vergleich untersuchten 9 Fällen mit klinisch nachgewiesenem Parkinson-Syndrom war die Suche nach Mikrogliazellen in den Abschnitten, in denen die Neurone vollständig zugrunde gegangen waren, erfolglos, hier fand sich stattdessen eine Vermehrung der Gliafasern bis zur Glianarbe. Demgegenüber war die Wucherung der Mikroglia in den Abschnitten, in denen noch Ganglienzellen enthaltenden Abschnitten mit

dem langsam stetigen Zelluntergang im allgemeinen stärker als in den von uns untersuchten Altersfällen, wahren sie bei den ebenfalls zum Vergleich herangezogenen Fällen von Morbus Alzheimer sehr viel geringer waren.

DISKUSSION

Die Veränderungen der Nervenzellen werden in einer späteren Arbeit nach der morphometrischen Erfassung bewertet werden. Gegenstand dieser Besprechung sind lediglich die Veränderungen der Mikroglia, die in allen sowie diejenigen der Makroglia, die in der weitaus grössten Zahl unserer Fälle vorhanden waren.

Gellerstedt (1933) weist darauf hin, dass ständig einzelne Ganglienzellen in der Substantia nigra bei der normalen Altersinvolution untergehen, ohne dass er dabei eine Proliferation der Mikroglia erwähnt. In den übrigen Arbeiten über senile Veränderungen wurde unseres Wissens eine Mikroglia proliferation in der Substantia nigra ebenfalls nicht erwähnt. Aufgrund der von uns bei den Kontrollfällen und bei der Paralysis agitans erhobenen Befunde in der Substantia nigra ist die Wucherung der Mikroglia in diesem Bereich nicht als ein für den Alterungsprozess charakteristischer Vorgang zu bewerten. Die Proliferation der Mikroglia kann sich sowohl bei langsam stetig mit Einzelzelluntergang in der Substantia nigra einhergehenden Grundleiden (beispielsweise mit Anämie einhergehende Leukämie oder Sauerstoffmangel infolge einer Aortenklappenstenose) als auch bei akuten Erkrankungen, unter Umständen als prägonale Veränderung, entwickeln.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass wir in Übereinstimmung mit mehreren Autoren (u.a. Adams et al., 1964; Mayo, 1966; Bojinov, 1971; Jacob, 1971) bei der Paralysis agitans eine stärkere Proliferation der Mikroglia als bei den Greisen finden. Daher fällt es nicht schwer, die Veränderungen in der genannten Zone bei den senilen Gehirnen in Parallele zu setzen zu der Paralysis agitans, zumal der Gang des alten Menschen dem eines an einem Parkinson-Syndrom Leidenden ähnelt.

Eine derartige Proliferation der Mikroglia kann man in der Grisea des Gehirnes mit einer noch zu besprechenden Ausnahme sonst nicht finden. Es liegt daher nahe, dass nach dem Zelluntergang das Angebot an freigeswordenem Melanin der auslösende Reiz für die Mikroglia proliferation sein könnte. Dem steht jedoch entgegen, dass wir in der Zona rubra, deren Ganglienzellen kein Melanin, dafür aber reichlich Lipofuscin enthalten eine gleichartige Proliferation der Mikrogliazellen finden. Darüber hinaus ist es eine bekannte Tatsache, dass im Olivenbereich bei ganz un-

terschiedlichen Prozessen eine besondere Reaktivität der Mikroglia beschrieben ist.

Kerber und Lindenbeck (1974) fanden bei Serienuntersuchungen der Medulla oblongata in der hinteren Olive, deren lipophile Eigenschaften hinlänglich bekannt sind (von Braumnühl, 1928; Gellerstedt, 1933; Scholz, 1957; Hager, 1968) neben der hochgradigen Lipofuscineinlagerung in den Ganglienzellen und einer intensitätsmässig schwankenden Reduktion derselben in allen Fällen eine Vermehrung der Mikroglia, während eine Proliferation der Neuroglia nicht immer vorlag.

Aufgrund dieser Befunde ist nach unserer Meinung das Lipofuscin als der auslösende Reiz für die Wucherung der Mikroglia anzusehen. Dafür spricht darüber hinaus die Tatsache, dass im Melanin ebenfalls eine Lipofusinkomponente enthalten ist (Moses, 1966; Barden, 1969; Issidoridis, 1971). Dass das in den Ganglienzellen der übrigen Grisea des Gehirnes im Verlaufe des Alterungsprozesses gespeicherte und nach dem Zelluntergang freigewordene Lipofuscin keine Mikroglia proliferation nach sich zieht, beruht unserer Ansicht nach auf einem quantitativen und nicht auf einem qualitativen Unterschied. Offensichtlich übersteigt das Angebot an Lipofuscin in diesen Fällen nicht die Reizschwelle.

Bis jetzt wurde bei dem Abtransport des Pigmentes insbesondere in Bezug auf die Substantia nigra der fixe Abbau durch die Astroglia als der häufigste Weg (Spielmeyer, 1922) angesehen oder zumindest sollten fixe Zellen aller drei Gliarten beteiligt sein (Scholz, 1957).

Demgegenüber ist aufgrund unserer Befunde eher die Mikroglia für den Abtransport des Pigmentes von Bedeutung.

G. Ebhardt, J. Cervós-Navarro, J. R. Iglesias

ZMIANY W ISTOCIE CZARNEJ U LUDZI POWYŻEJ 90 ROKU ŻYCIA

Streszczenie

Badanie zmian w istocie czarnej u ludzi zmarłych po 90 roku życia przeprowadzono na materiale 19 przypadków. Do badań śródmózgowie przecinano w płaszczynie przechodzącej między przednimi i tylnymi wzgórkami czworaczymi. Część przednią zatapiano w celoidynie, oceniając przeglądowe skrawki barwione metodami rutynowymi. Z części tylnej materiał wykorzystano do badań przy pomocy metody impregnacyjnej. Na tę część badań zwrócono szczególną uwagę. Zjawiskiem stałym był rozplam mikrogleju, występujący zarówno w części zbitej jak i siateczkowej istoty czarnej. Zmian tych nie można jednak traktować jako swoiste dla wieku starczego, ponieważ stwierdzono je również w przypadkach kontrolnych, dotyczących ludzi młodych, jak i w przypadkach drżączki porażnej.

LITERATUR

1. Adams, R. D., L. van Bogaert, H. Vander Eecken: Striato-Nigral-Degeneration. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1964, 23, 584—608.
2. Bojinov, S.: Encephalitis with acute Parkinsonian Syndrome and bilateral inflammatory necrosis of the substantia nigra. *J. neurol. Sci.* 1971, 12, 383—451.
3. Barden, H.: The histochemical relationship of neuromelanin and lipofuscin. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1969, 28, 419—441.
4. Blessed, B., E. Tomlinson, M. Roth: The Association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Brit. J. Psychiat.* 1968, 114, 797—811.
5. Braunmühl von, A.: Zur Histopathologie der Oliven, unter besonderer Berücksichtigung seniler Veränderungen. *Zschr. ges. Neurol. u. Psychiat.* 1928, 112, 213—232.
6. Brody, H.: The deposition of aging pigment in the human cerebral cortex. *J. Gerontology* 1960, 15, 258—261.
7. Brownson, R. H.: Perineuronal satellite cells in the motor cortex of aging brains. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1956, 15, 190—195.
8. Crepet, M.: Über die Altersveränderungen der Zwischenhirnkapillaren beim Menschen. *Zschr. Altersforsch.* 1939, 1, 217.
9. Eckel, K.: Rehabilitation der Alternserkrankungen. *Wien klin. Wschr.* 1969, 81, 597—600.
10. Erbslöh, F.: Neurologie der Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Zentralnervensystems. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Würzburg*, 1968.
11. Gellerstedt, N.: Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. *Inauguraldissertation* 1933.
12. Gerhard, L.: Morphologische Befunde der Differentialdiagnose „Cerebralkleiose“ und senile Demenz. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Würzburg*, 1968, 164—179.
13. Gerhard, L.: Neuropathologische Aspekte der gerontopsychiatrischen Terminologie, Messverfahren und Bewertungsmethoden. *Erstes Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Gerontopsychiatrie. Krefeld* 8.—9. Mai 1971, 72—85.
14. Groddek, H.: Sektionsbefunde bei über 80-jährigen. *Zschr. Altersforsch.* 1939, 81, 238.
15. Hager, H.: Allgemeine morphologische Pathologie des Nervengewebes. *Hdb. der allgemeinen Pathologie, III Bd., III Teil*, 1—385, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1968.
16. Höpker, W.: Das Altern des Nucleus dentatus. *Zschr. Altersforsch.* 1951, 5, 256—277.
17. Hurwitz, L. J., M. Swallow: An introduction to the neurology of ageing. *Geront. clin.* 1971, 13, 97—113.
18. Issidoridis, M.: Neuronal vascular relationship in the zona compacta of normal and parkinsonian substantia nigra. *Brain Res.* 1971, 25, 289—299.
19. Jacob, H.: Extrapyramidal-pyramidal-parakinetische Syndrome bei progressiven Encephalopathien mit achromatischen Nervenzellschwellungen und Zellgliosen im höheren Lebensalter. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1971, 17, 341—252.
20. Jellinger, K.: Neuroaxonale Dystrophien. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Würzburg* 1968, 92—126.

21. Jellinger, K.: Morphologische Gesichtspunkte zur Differenzierung sogenannter hirnatrophiischer Prozesse. I. Symposion der Arbeitsgemeinschaft für Gerontopsychiatrie. Krefeld 8. —9. Mai 1971, 111—152.
22. Keck, E.: Sektions befunde von 60 über 90-jährigen. Zschr. Altersforsch. 1956, 9, 145—155.
23. Kerber, A. E., H. B. Lindenbeck: Inauguraldissertation. Berlin 1974.
24. Malaise, V. E.: Studien über Wesen und Grundlagen seniler Gehstörungen. Arch. Psychiat. u. Nervenkrht. 1910, 46, 902—1008.
25. Mayo, G. M.: Striato-nigral-degeneration. J. Neuropath. exp. Neurol. 1966, 25, 172.
26. Moses, H. L., Ch. E. Ganote, D. L. Beaver, Sh. S. Schuffman: Light and electron microscopic studies of pigment in human and rhesus monkey substantia nigra and locus coeruleus. Anat. Rec. 1966, 155, 167—184.
27. Mulligan, R. M.: Autopsy findings in three hundred fifty-six persons eighty years of age and older. Arch. Path. 1960, 69, 1—42.
28. Peiffer, J.: Durch Alterung der Hirngefäße bedingte Abbauprozesse. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Würzburg, 1968, 155—164.
29. Ravens, J. R., W. Calvo: Neuroglial changes in the senile brain. V. Intern. Kongr. für Neuropathologie. Zürich, 31.8—3.9.1965, 506—512.
30. Sabunco, N.: Quantitative Histologie der Alterspsychosen. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Würzburg 1968, 250—255.
31. Scholz, W.: Regressive bzw. dystrophische Krankheitsprozesse, sogenannte Degenerationsprozesse. Hdb. der spez. path. Anat. u. Histo. 13. Bd. 1. Teil, 42—336 Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1957.
32. Schulte, W.: Die zerebrale Gefäßsklerose: die Involutionsdepression. Wien klin. Wschr. 1969, 81, 561—563.
33. Seitelberger, F.: Allgemeine Neuropathologie der Alters- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirnes. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Würzburg, 1968, 32—61.
34. Simchowicz, T.: Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde. Nissl/Alzheimer, Jena, Verlag von G. Fischer 1911, 267—444.
35. Spielmeier, W.: Histopathologie des Nervensystems. 1. Bd., Allgemeiner Teil, Berlin, Verlag von J. Springer 1922.
36. Thomson, A. F.: The ependymo-ventricular glia in normal ageing. V. Intern. Kongr. für Neuropathologie, Zürich 31.8—3.9.1965, 526—531.
37. Tomlinson, B. E.: Brain changes in old people with wellpreserved intellectual capacity. V. Intern. Kongr. für Neuropathologie, Zürich 31.8—3.9.1965, 560—564.
38. Tomlinson, B. E., G. Blessed, M. Roth: Observations on the brains of non-demented old people. J. Neurol. Sciences 1968, 7, 331—356.

Anschrift der Verfasser: Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin Institut f. Neuropathologie, 1-Berlin 45, Hindenburgdamm 30.

L. BALTAVÁRI, P. BELIZNAY

ATAXIA TELEANGIECTATICA

Neuropsychiatrische Abteilung des Markusovszkykrankenhauses und
Kinderkrankenhaus Szombathely, Ungarn

Das Louis-Barsche Syndrom ist in einem grossen Teil der Fälle durch recessiv-autosomalen Erbgang, Mangel der Immunglobuline, schwere, wiederkehrende Luftweginfektionen, ausgedehnte Bronchiectasien, Hautpigmentstörung, oculo-cutane Teleangiectasien, progressiv cerebellare Symptome, geistliche Retardierung und in fortgeschrittenen Fällen durch extrapyramidale Zeichen gekennzeichnet. Nach den ersten Beschreibung wurde versucht die Krankheit unter die Phakomatosen, später unter die cerebellaren Heredoataxien einzureihen. Die früheren histopathologischen Untersuchungen behaupteten einstimmig, dass die Kleinhirnrindenatrophie immer vorhanden und charakteristisch ist; im Gehirn, im verlängerten Mark, Rückenmark dagegen sind die Veränderungen wechselnd und nicht beständig.

Die Zahl der histopathologischen Untersuchungen ist noch immer spärlich, insbesondere was das Rückenmark betrifft; dieser Umstand veranlasste uns über einen vor kurzem beobachteten Fall zu berichten.

Ein 13 jähriger Knabe wurde seit dem 18-ten Monat von Pflegeeltern erzogen, eine Familienanamnese konnten wir deshalb nicht erhalten. Der Patient lernte rechtzeitig gehen und sprechen, aber von Anfang an schlecht und verzögert. Sein Gang wurde im 2-ten Jahre unsicher, die Bulbi erschienen im 4-ten Jahre verändert. Infolge körperlichen und seelischen Zurückbleibens konnte er die Schule nicht besuchen. Öfters stand er monatelang in Behandlung in mehreren Heilanstalten wegen Lungen und Nebenhöhlenentzündung. Im 12-ten Lebensjahre wurde er in das Kinderkrankenhaus aufgenommen und bis zu seinem 8 Monate später erfolgten Tode behandelt.

Das Kind war aussergewöhnlich abgemagert, der Kopfumfang 48 cm. Die Haut überall trocken und blass, mit zerstreuten milchkaffeefarbenen Flecken. Gesichtsausdruck mimikarm. An der *Conjunctiva bulbi*, den

Augenlidern, den beiden Ohrmuscheln, an den Unterarmen, Füßen findet man gruppenweise angeordnete Gefässerweiterungen. Es bestehen *Bronchitis*, *Pneumonia* und *Ascites*. Nach mehreren Infectionen entwickelte sich ein Banti-Syndrom und kurz vor seiner Tode wurde an Tuberculose gedacht, die jedoch radiologisch nicht sicher bestätigt war.

Bei den neurologischen Untersuchungen fanden wir beim Blick nach der Seite horizontalen, beim Aufwärtsblicken verticalen, groben Nystagmus. Die Muskeln der Extremitäten sind schwach und hypoton, distalwärts atrophiert. Achillessehne-reflex unlösbar. Keine sichere Seinsibilitätsstörung. Das Stehen, Gehen, Sitzen so unsicher, dass es nur mit Hilfe ermöglicht ist. Das Sprechen ist langsam, dysarthrisch. Beim Finger-nasen und Kniehacken-Versuch schwere Ataxie. Intelligenzalter nach Binet-Simon 8 Jahre.

Submiliare Tuberculose, Bronchopneumonien und die Zeichen des Banti-Syndroms wurden bei der Obduction festgestellt. Das Kleinhirn ist beim geringen Hirngewicht von 1060 g bedeutsam atrophisch. Auf Frontalschnitten sieht man in den Stirnhirnloben und Hinterhauptloben kleine, grüngefärbte Gebiete.

Aus den repräsentativen Regionen wurden Gefrierschnitte angefertigt, ferner in Paraffin und Celloidin eingebettet. Färbungen: Nissl, Woelcke, Spielmeyer, Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Kresylviolett, Cajal, Bielschowsky, Holzer, Mikroglia-Faser-glia-Färbung nach Gallyas, PAS, Ziehl-Neelsen.

Die Kleinhirnrindenatrophie ist bei unserem Fall den Beobachtungen der Literatur ähnlich. Die Atrophie erstreckte sich diffus in der Kleinhirnrinde, ohne bestimmte wahlweise Bevorzugung der verschiedenen phylogenetischen Kleinhirnanteile und ohne neuronale Systembezogenheit. Die Prozessausbreitung war in früheren Fällen nur selten im Vermis, oder in den Hemisphären etwas betont.

Mikroskopisch ist in unserem Fall mässiger Purkinjzellausfall im Kleinhirn (Abb. 1), stellenweise spurloser Zellschwund. Die gebliebenen Zellen sind bedeutsam geschrumpft, eckig. Die Körnerschicht ist verschmälert und mässig gelichtet. Die Bergmann-glia ist an Stellen des Purkinjzelluntergangs gewuchert. Bei Silberfärbung sieht man in der Molecularschicht unvollständige Arborisation, Dendritenschwellungen und in der Körnerschicht Axonauftriebungen, „Torpedos“ (Abb. 2 u. 3). Wo die Purkinjzellen ausgefallen sind, sieht man „leere Körbe“. Mangelhaft sind die Kletterfasern, Moosfasern.

Osetowska, Traczyńska (1964) fanden in der Körnerschicht bedeutsames Oedem, welches Mäglichlicherweise zur Necrose geführt hätte, ihrer

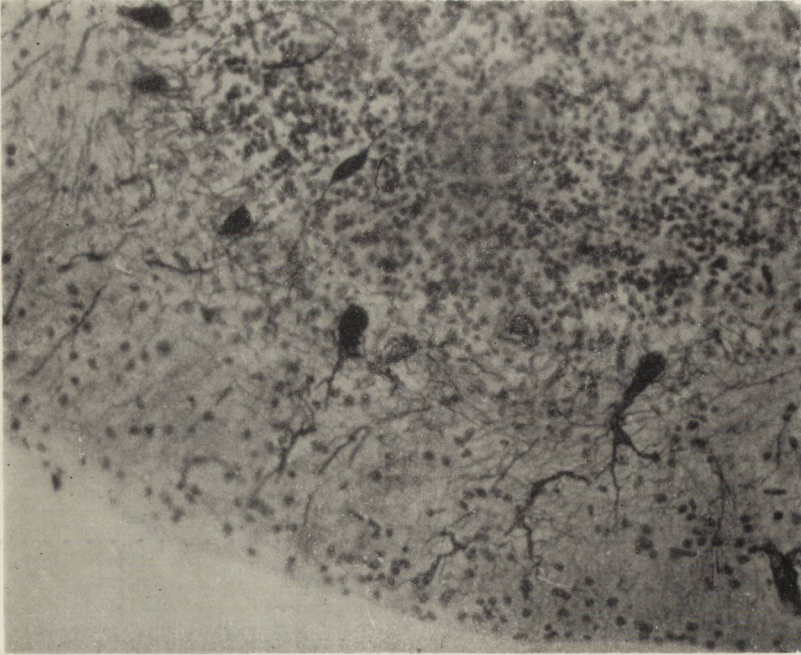


Abb. 2

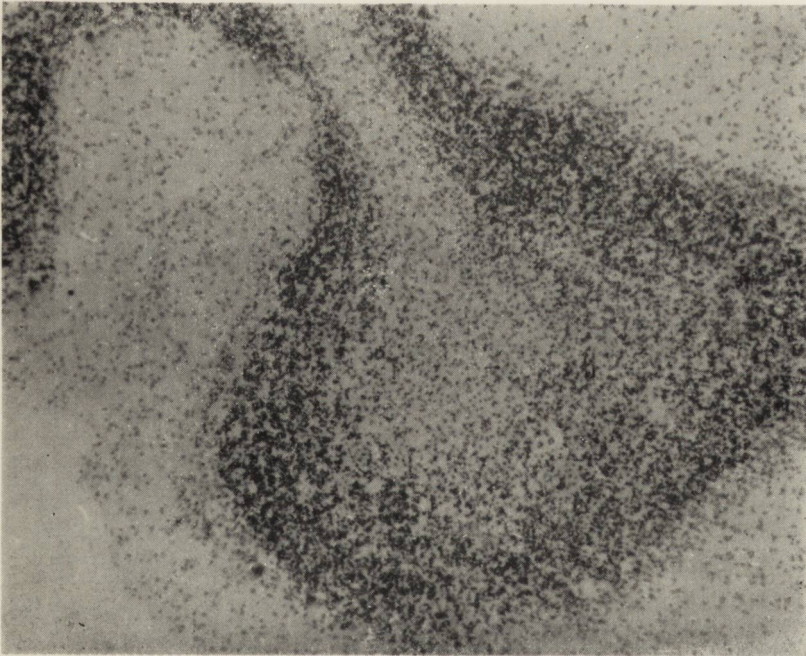


Abb. 1

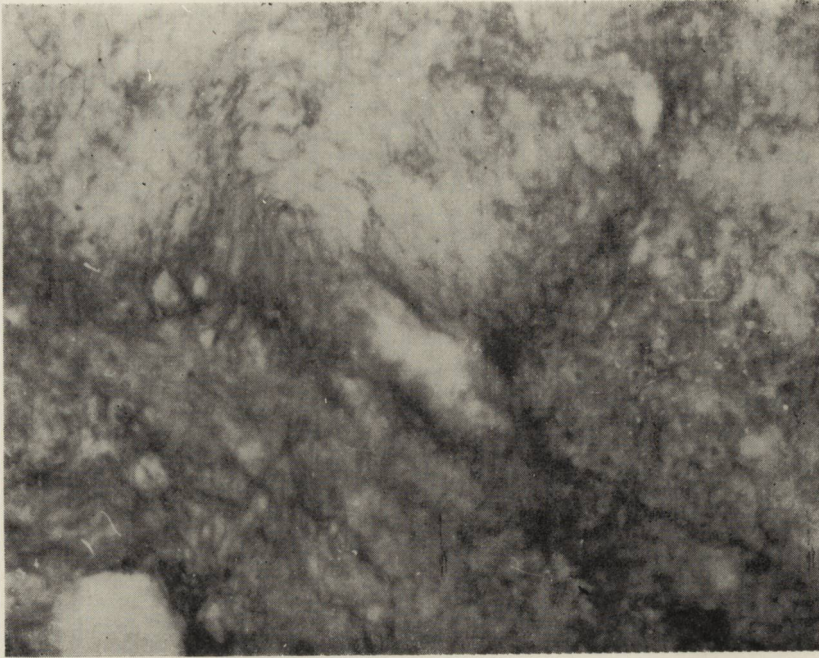


Abb. 4

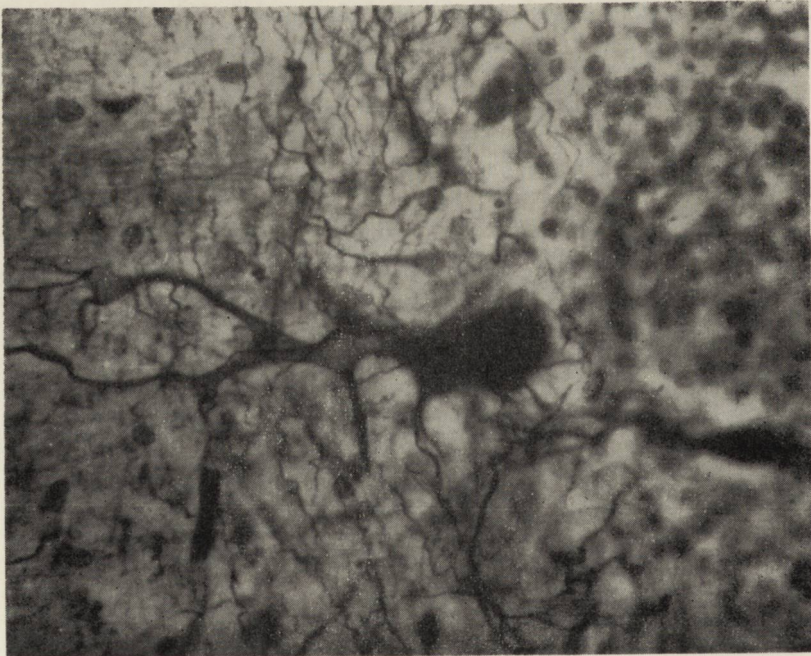


Abb. 3



Abb. 5

ABBILDUNGEN

- Abb. 1.* Kleinhirnrinde. Purkinjellausfall. Bergmanngliawucherung. Körnerschicht gelichtet. Nissl-Färbung. $\times 140$.
- Abb. 2.* Kleinhirnrinde. Unvollständige Dendrit-Arborisation, in der Körnerschicht „Torpedos“. Cajal-Färbung. $\times 380$.
- Abb. 3.* Purkinjell. Bedeutsame Dendritaufreibung. Cajal-Färbung. $\times 240$.
- Abb. 4.* Oliva inf. Stärkere Fasergliose. Holzer-Färbung.
- Abb. 5.* Rückenmark. In den hinteren Strängen stärkere Fasergliose. Holzer-Färbung. $\times 240$.

Meinung nach soll nur der Purkinjzelluntergang primär sein. Guttman und Lemli (1963) haben auch ischaemische Ganglienzellveränderungen in der Kleinhirnrinde, Strich (1966) in den Purkinjzellen eosinophil Körnchen gefunden.

Wie bei den systematischen Kleinhirnrindenatrophien bleibt das Kleinhirnmark auch bei der *Ataxia teleangiectatica* gewöhnlich erhalten und man findet keine stärkere Faserглиose; nur in einem Fall berichteten Bowden et al. (1963) über bedeutsame Faserглиose. In unserem Fall erscheint das Lappchenmark ein wenig myelinarm, jedoch fehlt eine Faserглиose.

In den meisten Fällen war der Zahnkern und die *Oliva inferior* intact. Wir sahen die Zellen des *Nucleus dentatus* etwas geschrumpft und zahlenmäßig verringert, im Gebiet der unteren Oliven war bedeutsame Faserглиose (Abb. 4). Osetowska, Traczyńska (1964) fanden im Zahnkern Tigrolyse, ischaemische Zellveränderungen, in der unteren Oliva Zellnecrose, Faserглиose, Demyelinisation. Bowden et al. (1963) und Strich (1966) beobachteten im Zahnkern Nervenzellschwund und Faserглиose.

Läsionen im Grosshirn gehören eigentlich nicht zu der Krankheit, sie sind secundär, bzw. in unserem Fall infectiös bedingt. Entsprechend der makroskopisch verfärbten Bezirken sind in den Leptomeningen entzündliche Veränderungen sichtbar. Die weichen Häute sind ödematös, zwischen *Arachnoidea* und *Pia mater* stärkere Rundzellen, Plasmazellen und Granulozyten-Vermehrung. Die Gehirnsubstanz ist ödematös. Mitunter sehen wir neutrales Fett in der Adventitia.

Nicht in jedem Fall wurde das Rückenmark untersucht. Bowden et al. (1963) sahen keine Veränderungen; in den übrigen 10 Fällen waren, wie in unserem, stärkere-geringere Demyelinisation und Gliose in den Hintersträngen, insbesondere in den Gollischen-Strängen nachweisbar (Abb. 5). Sourander et al. (1966) sahen im Vorderhorn Teleangiectasien mit fokaler Necrose, in einem Fall von Goodmann et al. (1969) waren auch die Vorderhornzellen einbezogen; sonst berichtete man über keinen Ganglienzelluntergang.

Wir können mit Martin (1966) behaupten, dass bei der *Ataxia teleangiectatica* die Prozessausbreitung nicht streng auf das Kleinhirn beschränkt bleibt, sondern auch andere Teile des Nervensystems verändert sind, vor allem die Hinterstränge des Rückenmarkes. Im Einklang hiermit werden in einzelnen Fällen Babinski-Zeichen und Sensibilitätsstörung erwähnt. Man kann vermuten, je länger die Krankheit dauert, desto stärker erscheinen die cerebellaren Krankheitszeichen. Die Tatsache, dass die obligaten Zeichen der Friedreich-Ataxie gelegentlich bei Louis-Barschen (Louis-Bar 1941) Syndrom vorhanden sind, andererseits

bei der Friedreich-Ataxie Teleangiektasien erwähnt werden, lässt dahin schliessen, dass es — wie bei den meisten degenerativen, neurologischen Erkrankungen — Übergangsformen geben kann.

Teleangiektasien der *Conjunctiva bulbi* und der Haut sind neben den neuropathologischen Veränderungen — wie bei manchen neurocutanen Erkrankungen — immer charakteristisch, aber in Louis-Barschem Syndrom spielen die Gefässerweiterungen an der Oberfläche des Gehirns keine Rolle in der Entwicklung der Kleinhirnrindenatrophie.

Ohne auf Einzelheiten einzugehen, wollen wir erwähnen, dass in einem Teil der Fälle Mangel der verschiedenen Immunglobuline, meistens der IgA, sowie verschiedene Läsionen des reticuloendothelialen Systems und des Thymus festgestellt wurden, demgegenüber bestand in unserem Fall nur eine mässige Immunoglobulinvermehrung. In anderen Fällen fand man Aminoacidurie, Mukopolysaccharid-ausscheidung und Coeruloplasmoxydase-Aktivitätserhöhung. Es steht noch nicht fest, ob diese Abnormitäten beim Auftreten neuropathologischer Läsionen in dieser Krankheit eine Rolle spielen. Zur völliger Erklärung der Pathogenese dieser seltsamen Krankheit sind noch weitere klinische und neuropathologische Untersuchungen notwendig.

L. Baltavari, P. Beliznay

ATAXIA TELEANGIECTATICA

Streszczenie

Ataxia teleangiectatica opisana przez Louis-Barr (1941) jest szczególnym schorzeniem układu nerwowego, rozpoczynającym się w dzieciństwie. Przypadki tej choroby były wielokrotnie opisywane. Schorzenie uważa się za rodzaj fakomatozy lub dziedziczny bezład mózdkowy; w nowszych badaniach podkreśla się zmiany zawartości białek w surowicy, a szczególnie niedobór gammaglobulin i wzrost aktywności ceruloplazminy w surowicy.

Dokładne wyniki badań sekcyjnych są nieliczne i różnią się znacznie między sobą. Opisywano zanik kory mózdku, dotyczący zarówno warstwy komórek Purkiniego, jak i wewnętrznej warstwy ziarnistej, a w niektórych przypadkach stwierdzano zblednięcie słupów tylnych.

Przedstawiony przypadek dotyczył 13-letniego chłopca z małogłowieciem, o opóźnionym rozwoju umysłowym. Bezład mózdkowy obserwowano już w 2 roku życia, *teleangiectasia* wystąpiła w 4. Obydwa objawy nasilały się. Stwierdzono zmiany białek w surowicy. W późniejszym okresie dołączył się zespół Bantiego, gruźlica płuc i ropnie mózgu.

Sekcyjnie stwierdzono wyraźny zanik mózdku. Na skrawkach były widoczne małe, rozsiane ropnie, ślady rozległego zapalenia mózgu i opon. Płaciki mózdku wykazywały ubytki komórek Purkiniego i przeredzenie warstwy ziarnistej wewnętrznej. Warstwa ta była wąska, komórki Purkiniego były zwyrodniałe i obkurczone, tylko nieliczne pozostały niezmienione. Obserwowano również znie-

kształcone rozgałęzienia dendrytów. Objawów demielinizacji w mózdzku nie stwierdzono. Szlaki rdzeniowo-mózdkowe grzbietowe i słupy tylne rdzenia były blade. Obserwowano znaczną glezotę w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym.

W przedstawionym przypadku zanik mózdzku był typowy, a potwierdzone zmiany patologiczne łatwo można było odróżnić od wywołanych przez proces zapalny. W ośrodkowym układzie nerwowym teleangiektazji nie stwierdzono.

LITERATUR

1. Bowden, D. H., Danis, P. G. und Sommers, S. C.: Ataxia teleangiectasia. A case with lesions of ovaries and adenohypophysis. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1963, 8:318.
2. Goodmann, W. N., Cooper, W. C., Kessler, K. B.: Ataxia teleangiectasia. A report of two cases in siblings presenting a picture of progressive spinal muscular atrophy. *Bull. Los Ang. Neurol. Soc.* 1969, 34/1:1.
3. Guttmann, L. und Lemli, L.: Ataxia teleangiectasia associated with hypogammaglobulinaemia. *Arch. Neurol. (Chic.)* 1963, 8:318.
4. Louis-Bar, D.: Sur un syndrome progressif comprenant des teleangiectasis capillaires cutanées et conjonctivales symétriques a diposition naevoide et des troubles verébelleux. *Confin nerol. (Basel)* 1941, 4:32.
5. Martin, L.: The nosological position of ataxia teleangiectasia. Retrospective study of the first observation. *J. Neurol. Sci.* 1966, 3:2.
6. Osetowska, E., Traczyńska, H.: Sur l'ataxie teleangiectasie, une observation anatomoclinique. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1964, 3:319.
7. Sourander, P., Bonnevier, J. O. und Olsson, J.: A case of ataxia teleangiectasia with lesions in the spinal cord. *Acta Neur. Scan.* 1966, 42:354.
8. Strich, S. J.: Pathological findings in three cases of ataxia teleangiectasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1966, 29:489.

Anschrift der Verfasser: Neurol. Abt. Komitats Krankenhaus Szombathely, Hungary.

K. GUZOWSKI, Z. KRZYSZTOŃ

GIANT ANEURYSM IN THE AREA OF THE BASAL ARTERY

Clinic of Nervous Diseases, Institute of Nervous System and Sensory Organs
Diseases, Medical School, Wrocław, Poland.

Head: Assoc. Prof. Dr. A. Brzecki

The patient R. G., aged 52 (case history No 957/70) a carpenter, was admitted to the Clinic on November 4th, 1970. The first signs of the disease occurred in 1938, the patient being then 20 years old, as pain, burning and numbness of the left arm. Gradually, in the course of several years, the ailments spread to involve the face and the whole left half of the body. The suffering hand was burnt several times in this time and the burns healed poorly. In 1958, the patient was observed in the Neurologic Department, Provincial Hospital, Wrocław, where syringomyelia was diagnosed and a course of X-ray therapy applied. Neurologic examination in 1965 disclosed Horner's sign, hemidysesthesia of pain and temperature on the left and positive Babiński's sign on the right. A considerable change of the patient's health condition for the worse occurred in 1970, at the age of 52 years. Neurologic examination performed then in this Clinic disclosed bilateral oedema of the optic disc, paralysis of the III and IX nerve on the left and paresis of the lower ramus of the VII nerve and extremities on the right, and additionally bilateral superficial dysesthesia more pronounced in the left side of the body, thoracic ataxy and dysarthric speech. In the cerebro-spinal fluid xantochromia and elevated protein content (60 mg%) were found. After several weeks paralysis of the VI nerve, peripheral paralysis of the VII nerve, paralysis of right extremities and left-sided spastic paresis appeared. Ventriculography performed in the Clinic of Neurosurgery, Medical School (Wrocław), disclosed balloon-like dilation and compression of the lateral ventricle from below accompanied by elevation of the aqueduct. Contrast medium did not penetrate into the IV ventricle. Death occurred accompanied by signs of massive damage of the brain stem, bronchopneumonia and circulatory insufficiency. Post mortem examination (performed in the Department of Pathological Anatomy, Me-

dical School, Wrocław; Head: prof. dr Z. Albert) showed virtually no changes in internal organs.

Cerebral autopsy was performed in the Neuropathologic Laboratory, Clinic of Nervous Disease. The brain was medium-sized with considerable cerebral and cerebellar oedema, especially visible in the region of temporal lobes. The anterior part of the ventricular system was dilated. Frontal sections show unaltered structure of cerebrum and cerebellum. Vertebral and basal arteries rigid, with gaping lumen, atheromatous laminae being visible in the walls. At the basis of the brain, just behind the chiasma of optic nerves, a big structure was found occupying the whole medial fossa of the skull and involving mesencephalon and pons at its posterior end (Fig. 1). This formation was pressed into

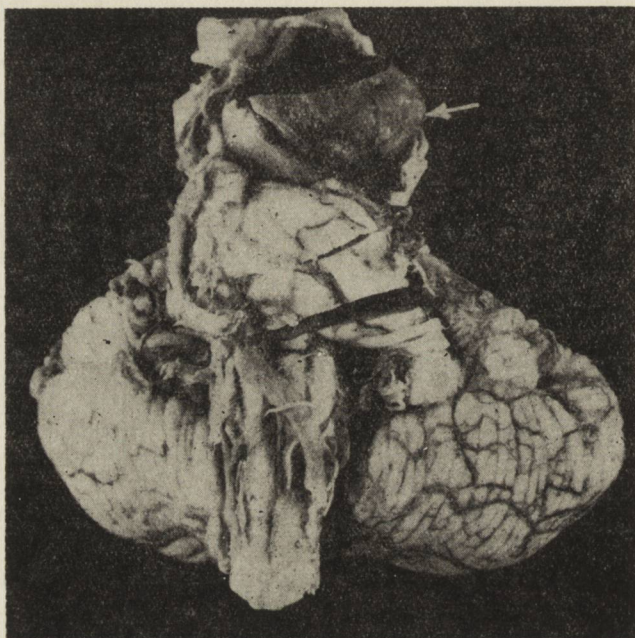


Fig. 1. Displaced basal artery and brain stem. At the top of the picture (arrow) part of the aneurysm invaginates into the stem.

the left cerebral crus occupying the intercrural fossa and its posterior end, it displaced the mesencephalon from left to right. Further it was invaginated into the brain stem structure and forming a deep conical fossa, it terminated at the level of the lower pars of the pons. This structure was oval, length 6 cm, width 2 cm, smooth, grey-brown with hard capsule. It did not coalesce with cerebral tissue and could be easily removed from its bed. Macroscopically, one could not tell with which

vessel the said formation was connected because the displaced mesencephalon and pons altered the arrangement of the basal and Willis' circle vessels. Vertebral and basal arteries were free. It was possible to follow the course of lower, central and right superior cerebellar arteries while the left superior artery had been displaced to the back. Posterior and communicating posterior arteries of the brain could not be found because they had been destroyed during extraction from the skull. Judging from the localization of the structure which proved to be an aneurysm, one of the medial or short circumflex arterioles of the posterior cerebral artery or the posterior left communicating ramus seemed to be the maternal vessel of the aneurysm.

Microscopic (paraffin sections, H—E, Nissl, van Gieson, Heidenhain staining), examinations were performed on the aneurysm, middle part of the brain stem and three levels of the spinal cord section. On the aneurysm section, a small artery is seen the wall which passes into an arterial sac. In the collum of the aneurysm the medial and elastic tunica are terminated. The aneurysm wall is formed by a thickened adventitia with proliferating connective tissue, in some places multiple mast cells loaded with hemosiderin and fibrocytes are seen. The 3/4 of the aneurysm lumen was patched with multiple thick connective tissue strips, the rest being cellular detritus and erythrocytes (Fig. 2). On the section of the lower part of the pons (terminal part of the aneurysm sac) a big defect was found caused by the aneurysm, the sides of which contained multiple small-celled infiltrations, involuted neurocytes and multiple fine hyalinized vessels. The aqueduct of Silvius was displaced to the right (Fig. 3). In the aqueduct wall, a considerable inflammatory reaction is seen, the ependyma is thin, however, of normal structure. In the slides stained according to Heidenhain's method it can be seen that the aneurysm shifts all the structures injuring none of them. Only the region of the mesencephalic radix of the V nerve and of the radix of IV nerve as well as of the dorsotectorial fibres were destroyed. Within the spinal cord one sees minute hemorrhages, hyalinized vessels, involuted neurocytes of anterior horns, myelin fading in the radicles, slight fibrogliosis within the basal fascicle. To conclude the whole picture represents anatomopathologically a giant saccular aneurysm. The remaining changes are secondary depending on the aneurysm localization. Spinal cord changes represent non-specific degeneration.

Aneurysms of the basal artery region make about 15% of the total number of brain aneurysms (Lange-Cosack et al., 1966; Norlén, Paly, 1960). Mostly they are small, easily rupturing, and cause recurring

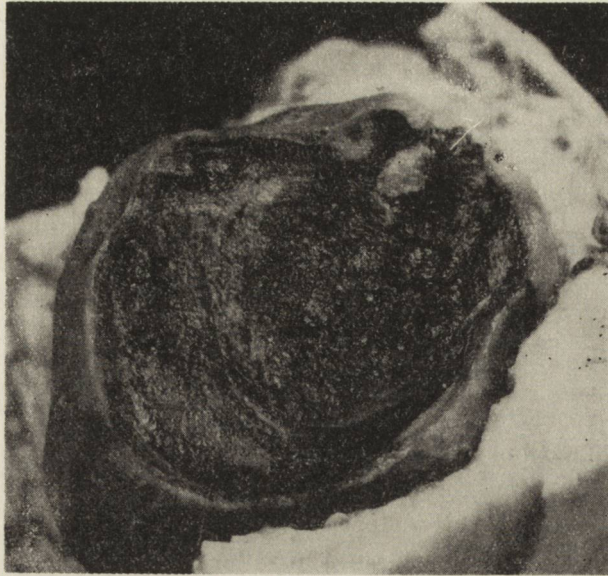


Fig. 2. Transversal section of the aneurysm. Complete obliteration of the lumen by connective tissue strips. Distinctly visible thick wall of the aneurysm.



Fig. 3. Section at the level of inferior quadrigeminal corpora. The arrows shows displaced aqueduct. The round cavity produced by the compressing aneurysm, necrotic focus at its lower border.

subarachnoidal bleeding. Only rarely large aneurysms are observed which produce clinical manifestations of brain stem tumour (Alajouanine et al., 1962; Charałow et al., 1972; Hołyst, Henderson, 1967; Wells, 1922). They compress and dislocate the brain stem sometimes resulting in its partial destruction. Alajouanine et al. (1962) observed a case in which the aneurysm destroyed the structure of the bulb to such an extent that one could hardly understand how it managed to preserve its functions.

In our case, the aneurysm of the basal artery region had developed clinically for 32 years producing over a long period only slight clinical signs mimicking temporarily syringomyelia. Subarachnoidal hemorrhages were not observed. Considerable thrombotic changes and proliferation of connective tissue in the aneurysm lumen as well as a very thick connective tissue wall prevented bleeding. Only the excessive growth of the aneurysm in the last period of the patient's life led to compression and displacement of the brain stem and to partial damage of the pons. Most probably a defect of the aneurysm capsule enabled blood to leak outside the aneurysm wall. This was clinically manifested by increasing damage of brain stem and hemorrhage into the subarachnoid space. The aneurysm having grown to giant dimensions in the course of so many years attracted our interest from the clinical and anatomopathological standpoint and this was the reason for presenting this case.

K. Guzowski, Z. Krzysztoń

OLBRZYMI TĘTNIAK OBSZARU TĘTNICY PODSTAWNEJ

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 52-letniego mężczyzny, u którego w 20 roku życia wystąpiły bóle, drętwienia i zaburzenia czucia na twarzy i w lewej kończynie górnej, stopniowo obejmujące całą lewą połowę ciała. W wieku lat 40 rozpoznano u niego jamistość rdzenia i zastosowano rentgenoterapię. Stan pacjenta nie ulegał zmianie przez szereg lat. W 52 roku życia stan kliniczny znacznie się pogorszył. Wystąpiły objawy uszkodzenia III i IX nerwu czaszkiowego po stronie lewej oraz prawostronny niedowład nerwu twarzowego typu ośrodkowego oraz niedoczulica prawej połowy ciała. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono oznaki wylewu podpajęczynówkowego. Podczas pobytu pacjenta w Klinice nasilił się niedowład prawostronny i wystąpił niedowład lewostronny. Pacjent zmarł z objawami uszkodzenia pnia mózgu.

Sekcja mózgu wykazała duży, częściowo zobliterowany, workowaty tętniak, zajmujący środkową jamę czaszki, który znacznie uciskał pień mózgu przemieszczając śródmózgowie, a i częściowo most.

Autorzy podkreślają w omówieniu 32-letni przebieg choroby, wielkość tętniaka i umiejscowienie, które przez wiele lat prowadziły do zaburzeń czucia powierzchniowego skłaniając do rozpoznania jamistości rdzenia.

REFERENCES

1. Alajouanine, Th., P. Castaigne, M. Goulin, H. P. Cathala, R. Esconrele: Anéurysme de l'artère vertébrale. *Rev. Neurol.* 1962, 107, 305.
2. Charałow, Ch., J. Petrow, G. Armatuzow: Obyzwiestwennaja bolszaja aneurisma pozwonocznoi arterii. *Woprosy Neurochir.* 1972, 36, 54.
3. Hołyst, J., N. R. Henderson: Tętniaki tylnej jamy czaszkowej. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1967, 1, 503.
4. Lange-Cosack H., G. Norlén, W. Tönnis, W. Walter; *Hdb. der Neurochirurgie.* Springer-Verlag, Berlin 1966.
5. Norlén, G., S. N. Paly: Aneurysm of vertebral artery. *J. Neurosurg.* 1960, 17, 830.
6. Wells, H. G.: Intracranial aneurysm of the vertebral artery. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1922, 7, 311.

Authors' address: Clinic of Nervous Diseases, Wrocław, Traugutta str. 116, Poland.

F. GARZULY, L. SZABÓ, K. TÓTH, K. JELLINGER

EIN FALL VON LOWE'S SYNDROME —
NEUROPATHOLOGISCHES STUDIUM

Komitatskrankenhaus, Szombathely (Ungarn)
Neurologisches Institut, Wien (Austria)

Die für die Aminoacidurien allgemein charakteristischen, aber nicht spezifischen neuropathologischen Veränderungen sind weitgehend bekannt (Martin, Schlote 1972). Neuropathologische Befunde bei dem Lowe'schen oculo-cerebro-renaln Syndrom, das zur sekundären Aminoacidurien gehört, wurden in beschränkter Zahl berichtet. Unser Fall ist der zweite in Ungarn beobachtete, und der erste autoptisch untersuchte.

FALLBERICHT

Der Kranke, ein Knabe, der zwei gesunde Schwestern hatte und dessen Bruder ebenfalls erkrankt war, litt nach den klinischen und ausführlichen Labor-Untersuchungen an einem typischen Lowe Syndrom. Die Cataract war schon seit Geburt auffallend, die körperliche und geistige Zurückgebliebenheit wurde erst im Alter von einigen Monaten bemerkt. Wegen seines Buphthalmus und der Cataract wurde der Knabe öfters behandelt und operiert. Seit dem ersten Lebensjahr bestanden generalisierte epileptische Anfälle, die sich mit fortschreitendem Alter häuften. Nach langer Spitalsbehandlung starb er im Alter von 5 1/2 Jahren an Pneumonie. Die wichtigsten Daten unseres Kranken waren: Auge: Megalocornea, Cataracta, Glaucoma; Nervensystem: psychische Retardation, Hypo-bzw. Areflexie, Hypotonie, „searching Nystagmus“, EEG: erhöhte beta Aktivität, Krampfpotentiale, Liquor: O. B.; Niere: generalisierte Aminoacidurie, Proteinurie, intermittierende Glycosurie, tubulare Acidose; ferner: charakteristischer Gesichtsaufbau: besenartige Wimpern, schütteres, seidiges Haar, Buphthalmus; Rachitis, Osteoporose, normaler Chromosomensatz.

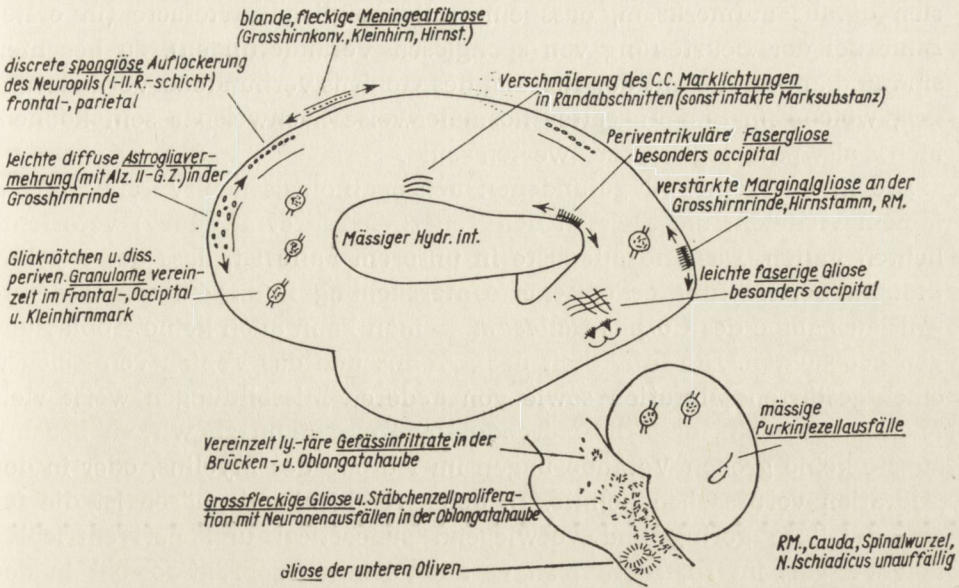
Die pathologische Untersuchung der Viscera ergab eine diffuse tubulare Nephropathie, mit ungleich dilatierten Tubuli, deren Epithel abgeflacht war. Viele enthielten eosinophile Eiweissgerinsel. Das Interstitium was mässig fibrotisch und mit rundzelligen Elementen leicht infiltriert. Ausser einer chronischen Bronchopneumonie bestanden keine anderen pathologischen Veränderungen.

Das Hirngewicht betrug 960 g. Die Leptomeningen waren besonders frontal-grauweiss verdickt. Das Hirn zeigte einen mässigen Hydrocephalus internus mit deutlicher Erweiterung der Vorderhörner. Das *Corpus Callosum* war auf 2—3 mm verdünnt. Kleinhirn, Hirnstamm, Rückenmark makroskopisch unauffällig.

Bei der histologischen Untersuchung zeigten sich folgende Veränderungen: Blande, fleckige Meningealfibrose ohne floride Entzündungszeichen über der Grosshirnkonvexität und über Kleinhirn und Hirnstamm. Verstärkte Marginalgliose in der Grosshirnrinde sowie im Hirnstamm, *Medulla Oblongata* und Rückenmark. Mässiger *Hydrocephalus internus* mit periventrikulärer Fasergliose, besonders occipital. Leichte faserige Gliose vorwiegend im Occipitalmark, gelegentlich subcortical accentuiert. Verschmälerung des *Corpus Callosum* mit Marklichtungen in Randabschnitten, hier auch aufgeblasene Myelinscheiden. Sonst intakte Marksubstanz. Discrete spongiöse Auflockerung des Neuropils in der oberflächlichen frontal- und Parietalrinde, leichte diffuse Astroglia Vermehrung mit Alzheimer II. Gliazellen in der Grosshirnrinde sowie in dem sonst unauffälligen Striatum. Gliaknötchen und disseminierte perivenöse Granulome vereinzelt im Frontal-, Occipital- und Kleinhirnmark. Vereinzelt lymphocytäre Gefässinfiltrate in der Brücken- und Oblongatahaube. Grossfleckige Gliose und Stäbchenzellproliferation mit Neuroneunausfällen und geringen Gefässlesionen in der Oblongatahaube. Gliose der unteren Oliven. Mässige Purkinjenzellausfälle in der Kleinhirnrinde. Rückenmark, Cauda, Spinalwurzeln, periphere Nerven und Spinalganglien, *N. Ischiadicus* und distale Nerven unauffällig. *Musculus soleus*: generelle Muskelfaseratrophie ohne neurogene Atrophie-, oder Dystrophiezeichen mit umschriebener Lipomatose. Muskel und Sehnen-spindeln unauffällig, kleine Muskelnerven unauffällig (Schemat 1).

DISCUSSION

Bezüglich der allgemeinen neuropathologischen Merkmale des Lowe'schen Syndrom sei auf die Veröffentlichungen von Habib et al. (1962), Crome et al. (1963), Richards et al. (1965), Hooft et al. (1966) sowie von Grcovic (1969) verwiesen. Aus der Kenntniss der Fälle können wir be-



Schema 1. Topographie der Veränderungen im Zentralnervensystem.

haupten, dass als charakteristisch für die Krankheit eine die gesamte Marksubstanz betreffende, subcortical und caudal betonte, faserige Gliose gibt, die den Grad der Myelinläsion bedeutend überschreitet. Die Markläsion kommt meistens nur in der Verblässung der Myelinscheiden zum Ausdruck und ist besonders ausgeprägt im *Centrum semiovale*. Hooft et al. (1966) bezeichnen das Zusammentreffen dieser Markläsion mit faseriger Gliose als „Dysmyelinisation“: der Defekt des Myelinstoffwechsels soll ein Myelin mit Defecten Character bewirken.

Spongiöse (Richards et al., 1965) oder cystische Veränderungen (Cromet et al., 1963) kommen vor, häufiger in der weissen als in der grauen-Substanz. Oft kommen auch begleitende Entwicklungsstörungen vor (Hypoplasie — Horansky, Cicvásek, 1964; Mikrogryrie, cerebellare Dysplasien und Atrophien — Mac Cance et al., 1960 sowie Zeichen einer retardierten Migration). Die weichen Hirnhäute sind meistens verdickt und fibrotisch. Oft kommt *Hydrocephalus internus* und *externus* vor (Kunhardt, 1964; Schapper, Horstmann, 1963). Als häufig gelten ferner durch Anoxie verursachte Veränderungen (Loken et al., 1961; Terslev, 1960).

Das so gewonnene Bild des Lowe Syndroms—den sekundären Aminoacidurien zuzuordner ist—dect sich mit den bei der übrigen aminoacidurien bekannten neuropathologischen Befunden. Martin und Schlote (1972) machen in ihrer detaillierten Abhandlung über die Aminoacidu-

rien darauf aufmerksam, dass einerseits mögliche Artefacte (in erster Linie bei der Beurteilung von spongiösen Veränderungen), zu beachten sind und andererseits mit der Reifung des Gehirns verbundene Veränderungen, welche im Säuglingsalter normalerweise nachweisbar sein können, nicht als pathologisch zu werten sind.

Die in unserem Fall gefundenen neuropathologischen Veränderungen ähneln vielleicht am meisten den von Richards et al. (1965) veröffentlichten Fällen. Das Auffallendste in unserem Falle ist, dass der Myelinbestand bei lichtmikroskopischer Untersuchung intakt zu sein scheint — mit Ausnahme des *Corpus Callosum* — man kann auch keine Abblassungen beobachten. Die Intaktheit des Myelins und das Fehlen von Zeichen einer gestärkten Migration sowie von anderen Missbildungen weist vielleicht darauf hin, dass die störende Noxe erst dann zu wirken begann, als sie keine groben Veränderungen im Aufbau des Myelins, oder in der Migration verursachen konnte. In den Grosshirnhemisphären ist die faserige Gliose gering und vorwiegend subcortical und periventriculär nachweisbar, im Hirnstamm ist es aber sehr ausgeprägt — sowohl in der weissen wie auch in der grauen-Substanz. Ungeklärt scheinen die entzündlichen Veränderungen im Gross- und Kleinhirnmark und im Hirnstamm: sie sind vielleicht toxischer Herkunft. Der *Status Spongiosus* in frontalen und parietalen Regionen zwischen der 1. und 2. Rindenschicht, ist wahrscheinlich — wegen der begleitenden Astrogliose — kein Artefact. Wir haben in unserem Fall Alzheimer II. Gliazellen gefunden, haben aber keine Hinweise, dass sie in anderen Fällen von Lowe Syndrom vorgekommen wären, während sie bei anderen Aminoacidurien — hauptsächlich bei Störungen des Urea-Cyclus — oft vorkommen (Martin, Schlotte 1972).

Die Veränderungen sind in ihren Ätiologie unklar, ebenso wie die eigenartige diffuse Muskelatrophie mit einer umschriebenen lipomatösen Umwandlung, die keine Hinweise auf eine neurogene Atrophie erkennen lässt. Die beim Lowe Syndrom, und anderen Formen von Aminoacidurien bzw. Aminosäurestoffwechselstörungen beschriebenen typischen Veränderungen, sind im vorliegenden Fall kaum zu beobachten.

F. Garzuly, K. Jellinger, L. Szabó, K. Tóth

WYNIKI BADAŃ NEUROPATHOLOGICZNYCH W PRZYPADKU
ZESPOŁU LOWE' A

Streszczenie

Obraz neuropatologiczny różnych aminoacydurii jest dobrze poznany. Podkreśla się na ogół nieswoistość uszkodzeń oun. Zespół zmian neuropatologicznych w ze-

spole oczno-mózgowo-nerkowym Lowe, należącym do wtórnych aminoacydurii, był opisany w nieznaczej liczbie przypadków. Przypadek poniżej omawiany dotyczy drugiego obserwowanego na Węgrzech, a pierwszego potwierdzonego sekcyjnie.

Przypadek dotyczy 51/2-letniego chłopca z typowym klinicznym przebiegiem i typowymi dla zespołu Lowe wynikami badań. Do charakterystycznych objawów należały: znaczne opóźnienie rozwoju umysłowego, zaburzenia wzroku, hypotonia, brak głębokich odruchów ścięgowych, częste napady drgawek, aminoacyduria i kwasica kanalikowa. Brat chłopca cierpiący na tę samą chorobą żyje; dwie siostry są zdrowe.

Badanie histopatologiczne narządów wykazało rozlane zmiany zwyrodnieniowe kanalików nerkowych z ich niezwykle poszerzeniem. Większość kanalików zawierała eozynochłonne odlewy białkowe. Ponadto obserwowano umiarkowane zwłóknienie podścieliska nerek i nacieki okrągło-komórkowe. Poza odoskrzelowym zapaleniem płuc nie stwierdzono innych zmian patologicznych w pozostałych narządach wewnętrznych.

Mózg wykazywał miernego stopnia wodogłowie wewnętrzne ze ścięzieniem spoidła wielkiego. Badaniem histologicznym stwierdzono znaczne zwłóknienie opon miękkih, szczególnie w okolicach czołowych, niewielkie rozsiane opustoszenia neuronalne w korze mózgu z towarzyszącym słabym rozplemem astrogleju i warstwowe zmiany gąbczaste w neuropilu górnych warstw kory. W istocie białej mózgu występowała słabo zaznaczona rozlana glejoza włóknista, bez wyraźnego zblednięcia mieliny, demielinizacji, czy rozpadu mieliny, ogniskowa glejoza włóknista w nakrywce pnia mózgu, jądrach zębatych i znaczna glejoza włóknista oliw dolnych. Kora mózdzku wykazywała umiarkowane przerzedzenie warstwy komórek Purkiniego. Spostrzegano również grudki glejowe i mikroglejowe w istocie białej mózdzku i rdzeniu przedłużonym współtowarzyszące drobnym okołonaczyniowym naciekom limfocytarnym, które spostrzegano również w zwojach międzykręgowych. Rdzeń kręgowy, korzonki rdzeniowe i nerwy obwodowe nie wykazywały zmian. Uderzającą cechą był rozlany zanik mięśni szkieletowych (z ograniczoną tłuszczakowatością mięśnia płaszczkowatego) nie wykazujący cech zaniku neurogennego, czy zmian dystroficznych.

Autorzy omawiają obserwacje stwierdzone w przedstawionym przypadku i zestawiają je ze zmianami stwierdzanymi w innych przypadkach aminoacydurii.

LITERATUR

1. Abbassi, V., C. U. Lowe, P. L. Calcagno: Amer. J. Dis. Child. 1968, 115, 145.
2. Crome, L., S. Duckett, A. W. Franklin: Arch. Dis. Child. 1963, 38, 505—
3. Gebert, P.: Mschr. Kinderheilk. 1963, 11, 453.
4. Grcevic, N.: I. Danau-Symposium f. Neuropath. 1969, Verlag d. Wiener Med. Akademie.
5. Habib, R., E. Bargeton, H. E. Brissaud, J. Raynaud, J. C. Le Ball: Arch. franc. Pediat. 1962, 19, 945.
6. Hooft, C., R. Valcke, J. Herpol, L. van Bogaert, Z. G. Guazzi: J. Neurol. Sci. 1966, 3, 353.
7. Horansky, V., Z. Cicvarek: Kinderärzt. Praxis 1964, 32, 99.
8. Kunhardt, G.: Klin. Mbl. Augenheilk. 1964, 145, 893.

9. Loken, A. C., O. Hanssen, S. Halvorsen, N. J. Jolster: *Acta paed.* (Uppsala) 1961, 50, 177.
10. Lowe, C. U., M. Terrey, E. A. Mac Lachlan: *Amer. J. Dis. Child.* 1952, 83, 164.
11. Martin, J. J., W. Schlote: *J. neurol. Sci.* 1972, 15, 49.
12. Mac Cance, R. A., W. J. Matheson, G. A. Gresham, J. R. Elkinton: *Arch. Dis. Child.* 1960, 35, 240.
13. Richards, W., G. N. Donell, W. A. Wilson, D. Stowens, T. Perry: *Amer. J. Dis. Child.* 1965, 109, 185.
14. Schaper, G., W. Horstmann: *Mschr. Kinderheilk.* 1963, 111, 17.
15. Tersle, E.: *Acta paediat.* 1960, 49, 635.

Anschrift des Verfasser: Neurol. Abt. Komitats-Krankenhaus, Szombathely, Ungarn.

W. M. TREFF

ZUR PATHOGENESE DES BALKENMANGELS

Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen Korbinian-Brodmann-Haus,
Tübingen, GFR

Die unter der Diagnose Balkenmangel oder Agenesie des *Corpus callosum* erhobenen Autopsiebefunde sind meist zufällig. Das Ausmass der Schädigung des Commissurensystems ist dabei recht unterschiedlich. Es wurden angefangen von einer Hypoplasie, über den partiellen bis zum vollständigen Mangel des Balkens alle Übergänge gefunden.

Ostertag (1956), Unterharnscheidt et al. (1968) u.a. unterscheiden zwischen dem originären Balkenmangel der eigentlichen Agenesie und dem Balkendefekt infolge destruktiver Prozesse. Die Agenesie zählen Morsier und Mozer (1935), Marburg (1949) und Ostertag (1956) u.a. zu den dysrhapischen Störungen. Hier bei differenziert Ostertag zwischen primärer *Dysrhapie* und fasst damit den Balkenmangel als Teilsymptom einer allgemeinen *Dysrhapie* auf, sowie einer sekundären *Dysrhapie* dem symptomatischen Mangel. Bei den meisten Fällen wird die Ätiologie ungeklärt bleiben. Eine gemeinsame Ätiologie erscheint unwahrscheinlich (Rosenthal-Wisskirchen 1967). Somit vermied Spatz (zit. nach Unterharnscheidt et al. 1968) mit Recht den Ausdruck der Agenesie und sprach von „Balkenmangel“, um keine Aussage über die Ätiologie zu präjudizieren.

Auf Grund des Schrifttums und eigener Beobachtungen erscheint mir als wesentliches Moment der Pathogenese nicht so sehr die Frage nach der Ätiologie der Veränderungen sondern vielmehr die Termination der Schädigung. Sie ist vor allen Dingen verantwortlich für das Ausmass des Defektes im Einzelfall und damit für die Variationsbreite der Veränderungen beim Balkenmangel im allgemeinen. Unter diesem Gesichtspunkt sehe ich auch die von Ostertag (1956) vollzogene Einteilung nur als eine Frage der Terminologie und Systematik an.

Wesentlich für die Festlegung des Terminationspunktes der Pathogenese des Balkenmangels ist die Beurteilung der histologischen Veränderungen: an den Restrukturen des Commissurensystems selbst — also dem *Corpus callosum*, der *Commissura anterior* und der *Commissura*

hippocampi oder dem Psalterium, den direkt benachbarten Strukturen und des gesamten Gehirns. Auch das Auftreten oder das Nichtvorhandensein des sog. Balkenlängsbündels ist entscheidend für die Frage nach der zeitlichen Einordnung. Aus dieser Fragestellung heraus sollen die Befunde einiger Fälle diskutiert werden.

Zuvor möchte ich nur kurz an die ontogenetische Entwicklung des Balkens erinnern. Nach Hochstetter (1919) findet sich an der rostralen Wand des Telencephalon die Commissurenplatte, aus der sich alle Anteile des Commissurensystems entwickeln sollen, wobei die Entwicklung vom Ende des 3. Fötalmonats an konkordant der der Hemisphären erfolgt, in der von Spatz beschriebenen parietalen, dann occipitalen und schliesslich temporo-basalen Rotationsbewegung.

Rakic und Yakovlev (1968) nahmen Zuckerkandel's (1901 und 1909) Theorie wieder auf, wonach sich im 3. und 4. Embryonalmonat der Balken aus der dorsalen Verdickung der rostralen Wand, der sog. Massa commissuralis, bei der Verwachsung der medialen Hemisphärenhälften bildet und so das Übertreten von Balkenfasern von der einen zur anderen Hemisphäre ermöglicht.

Die Entwicklung der Commissura anterior erfolgt, wie die des Fornix gesondert, wofür auch ihr Erhaltenbleiben selbst bei totalen Balkenmangel sprechen würde.

Nun zur Frage: Kann man aus der Kombination histopathologischer Befunde auf den möglichen Terminationspunkt schliessen, um dadurch zu einer pathogenetischen Aussage des Balkenmangels zu gelangen?

Bei einer 63 Jahre alten, oligophrenen Frau, die ein Kretin war, bestand ein partieller Balkenmangel, bei dem der ventrale Schenkel des Balkenknie, wie auch die Frontalschnitte zeigten, erhalten war. In den Ventrikelwinkeln fanden sich stark entwickelte aber narbig gestaltete Balkenstümpfe. Ein Balkenlängsbündel als Ergebnis eines embryonalen Regulationsvorganges (Rosenthal-Wisskirchen 1967) fehlte hier. Auch der Fornix und das Septum wiesen fibrotisches Narbengewebe auf. Das Ependym der Seitenventrikel hat zahlreiche Defekte in Form von Schlauchbildungen, flächenhaften und knötchenförmigen Verdickungen mit kollagenen Fasern und dichtem Gliafaserfilz. Das Ventrikelsystem war dorsal durch piales Gewebe gedeckt. Ausser einer stärkeren Arteriosklerose wurden an diesem Gehirn keinerlei weitere Auffälligkeiten festgestellt.

Die stark entwickelten, narbig gestalteten Balkenstümpfe, das gut erhaltene und stark entwickelte Balkenknie, die unauffällig erscheinende vordere Commissur, das Fehlen eines im Querschnitt birnenförmigen Balkenlängsbündels, die partielle Schädigung des Fornix sowie auch die

Ependymnarben weisen darauf hin, dass der Balken nach bereits vollzogener Entwicklung und Ausbildung geschädigt worden ist. Auch die stärkere Narbenbildung lässt pathogenetisch auf einen destruktiven Prozess schliessen, der den Balken zu einem Zeitpunkt zerstört hat, an dem es zu einer solchen Narbenbildung hat kommen können Denn nach Spatz (1920) ist diese an embryonalen Gehirnen nicht möglich. Wir werden auf diese Tatsache noch zurückkommen. Es besteht demnach in diesem Fall ein Balkendefekt, dessen Entstehungszeit wohl postnatal zu legen ist.

Im Gegensatz hierzu muss die Termination der Läsion im nächsten Fall — einer 66-jährigen schizophrenen Frau — mit nahezu totalem Balkenmangel früher verlegt werden. Nur im Bereich des rostralsten Abschnittes waren einige wenige Faserübergänge nachweisbar. Weiterhin fand sich ein gut ausgebildetes sog. Balkenlängsbündel, ein Faserzug im dorsalen Bereich des Ventrikelwinkels, in dem die Fasern in fronto-occipitaler Richtung verlaufen. Es sind Balkenfasern, die nicht auf die andere Seite überwechseln konnten, da die Balkenanlage als Leitsystem nach Aussprossung der Axone bereits zerstört war.

Somit waren auch beide Fornices nicht zu einem einheitlichen Truncus vereinigt. Das Septum war geteilt. Größere Narbenbildungen waren nicht nachweisbar. Die Balkenreste und Fornixschenkel sowie das Ventrikelsystem waren durch meningeales Gewebe dorsal anstelle des Balkens abgedeckt. Medial zeigte sich zwischen den beidseitigen Balkenrudimenten lumenwärts, also an seiner Ventralseite, ein Ependymbelag.

Hier erfolgte eine Läsion embryonalen Hirngewebes, das nach den Untersuchungen von Spatz (1920) infolge „besonderer Reaktionsweise des unreifen Nervengewebes“ praktisch ohne Residuen zu hinterlassen einschmelzen kann. Nur besteht hier keine Porusbildung, sondern das erhaltene Ependym und die Meningen verklebten miteinander und schlossen so das Ventrikelsystem ab.

Auch die Ausbildung eines Balkenlängsbündels zeigt, dass der Prozess vor dem Einströmen der Commissurenfasern in die Balkenanlage erfolgt sein muss. Der Zeitpunkt der Schädigung müsste somit vor dem 5. Embryonalmonat zu legen sein.

Folgend soll noch ein Fall (Treff 1971) demonstriert werden, dessen Pathogenese vorwiegend in den Bereich der Dysgenesien fällt, wobei auch die Frage nach der Termination entscheidend ist für die Klärung der Pathogenese. Der 8 Monate alt gewordene Säugling hatte eine beidseitige komplette Anophthalmie. Die Agenesie des optischen Vorderhirnsystems mit Fehlen beider Bulbi oculi, der Nerven optici, des

Chiasma und der Tracti optici hatte eine schwere dysgenetische Störung der morphologisch und funktionell nachgeordneten Strukturen des gesamten optischen Systems zur Folge. So war kein *Corpus geniculatum* laterale angelegt. Statt dessen war nur ein Haufen undifferenzierter Zellen embryonalen Charakters zu finden. Ebenso bestand die occipitale Rinde nur aus einem dichten Schleier von Zellen eben beschriebener Morphologie. Auch die Feinstruktur der rostralen Hügel des Mittelhirnes hatte undifferenzierten Charakter. Eine Sehstrahlung war nicht nachzuweisen. Daneben fanden sich im übrigen Gehirn vielfältige Hemmungsmissbildungen.

Vordere Anteile des Balkens inclusive des Balkenkniees waren vorhanden, wenn auch stark verschmälert, aber doch weitgehend myelinisiert. Das occipitale Ende jedoch fehlte. Ein Balkenlängsbündel konnte nicht nachgewiesen werden. Als weitere Besonderheit wurde beobachtet, dass grosse Oberflächenanteile des Thalamus im 3. Ventrikel bis zum Plexusansatz von meningealem Gewebe bedeckt waren. Ependym war hier nicht nachweisbar. Durch das Fehlen des Balkenspleniums stiess die Cisterna ambiens trichterförmig im Bereich des Balkendefektes nach frontal vor.

Der vorliegende partielle Balkenmangel erklärt sich wohl pathogenetisch dadurch, dass keine Axone aus der dysgenetischen Occipitalregion ausströmten und in die Balkenanlage einwuchsen. Es kam so frühzeitig noch vor Abschluss der formativen Phase zur Agenesie des hinteren Balkenendes. Zu dieser Zeit drang das piale Gewebe in Gebiete vor, in denen es sonst nicht zu finden ist. So ist es zur Abdeckung der grossen Flächenanteile des 3. Ventrikels durch die Meningen gekommen. Diese Erscheinung muss wohl als sekundäre dysraphische Störung aufzufassen sein, die während der Morphogenese — etwa 3. Embryonalmonat — zu veranschlagen wäre. Zu diesem Zeitpunkt war der partielle Balkenmangel bereits vorhanden. Sie ist auf den Zeitpunkt festzusetzen, an dem die Axone des Commissurenfasersystems die Hemisphären zu wechseln beginnen.

Zusammenfassend ist aus den erwähnten Befunden festzustellen, dass die Frage nach der Ätiologie des Balkenmangels ungeklärt bleibt. Sie ist sicher nicht einheitlich, besitzt aber zur Klärung der pathogenetischen Vorgänge eine nur untergeordnete Bedeutung.

Relevant dagegen erscheint, durch ein möglichst vielseitiges Bild aller histopathologischer Veränderungen die Frage nach ihrer Termination zu klären, um so auf die Art der Pathogenese des Balkenmangels und damit seiner systematischen Einordnung schliessen zu können.

W. M. Treff

PATOGENEZA BRAKU SPOIDŁA WIELKIEGO

Streszczenie

Opisano zmiany histologiczne towarzyszące brakowi spoidła wielkiego. Szczególną uwagę zwracano na tzw. podłużne pęczki spoidła wielkiego i zachowanie się opon w otoczeniu jego uszkodzenia. Stwierdzono zmiany histologiczne w budowie niedokształconego spoidła wielkiego, *fornix* i pozostałych szlaków spoidłowych oraz w strukturze obrzeży komór.

W jednym przypadku obraz zmian histologicznych miał cechy o istotnym znaczeniu dla oceny zależności patogenetycznych i klasyfikacji obserwowanych zmian. Ustalono przy tym, że kształtowanie się podłużnych pęczków spoidła wielkiego jest zależne zarówno od czasokresu, w którym nastąpiło uszkodzenie, jak i od towarzyszących zaburzeń dysgenetycznych w *telencephalon*. Podobne zależności dotyczą również w poszczególnych przypadkach różnego zachowania się opon w obszarze defektu spoidła wielkiego.

Rozważając przyczyny ubytków spoidła wielkiego można zatem odróżnić zaburzenia dysgenetyczne od uszkodzeń innego rodzaju.

LITERATUR

1. Hochstetter, F.: Beiträge zur Entwicklung des menschlichen Gehirns. Wien-Leipzig: Deuticke Verlag, 1919.
2. Marburg, O.: So called agenesis of the corpus callosum. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 1949, 61, 296—312.
3. Morsier, de G.; J. J. Mozer: Agénésie complète de la commissure calleuse et troubles du développement de l'hémisphère gauche avec l'hémisphère droite et intégrité mentale. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1935, 35, 64—94.
4. Ostertag, B.: Die Einzelformen der Verbildungen 5. Die Mangelbildung des Commissurensystems. Aus Hdb. d. spez. pathol. Anat. u. Histo., Bd. 13, Teil IV, 1956, 465—476.
5. Rakic, P.; P. I. Yakovlev: Development of the corpus callosum and cavum septi in man. J. comp. Neurol. 1968, 132, 45—72.
6. Rosenthal-Wisskirchen, E.: Pathologisch-anatomische und klinische Beobachtungen beim Balkenmangel mit besonderer Berücksichtigung der Balkenlängsbündel. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 1967, 192, 1—45.
7. Spatz, H.: Über eine besondere Reaktionweise des unreifen Zentralnervengewebes. Z. ges. Neurol-Psychiat. 1920, 53, 363—394.
8. Spatz, H.: zit. nach Unterharnscheidt, 1967.
9. Treff, W. M.: Zentrale Entwicklungsstörungen bei und durch kongenitale Anophthalmie. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1971, 109, 293—312.
10. Unterharnscheidt, F.; D. Jachnik, H. Gött: Der Balkenmangel. Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg — New York, 1968.

11. Zuckerkandl, E.: Entwicklung des Balkens und des Gewölbes. Sb. Kaiserl. Akad. Wiss. Math. Nat. Kl. 1901, 110, 233.
12. Zuckerkandl, E.: Zur Entwicklung des Balkens. Arb. Neurol. Inst. Wien 1909, 17, 373—409.

Anschrift von Dr. W. Treff: Institut f. Hirnforschung, 7400 Tübingen, Calwerstr. 3, GFR.

F. SEITELBERGER

CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS

Neurological Institute of the University of Vienna, Austria
 Director: Prof. Dr. F. Seitelberger

Central pontine myelinolysis (CPML) has first been described in 1959 by Adams et al. in 4 cases, three which having been alcoholics. The lesion consists of a symmetrical butterfly-shaped focus and it is situated in the lower orodorsal pons. It shows elective demyelination, intensive orthological fat degradation and alteration of the oligodendroglia together with a strange, diffuse proliferation of the astroglia, spreading over the entire pontine grey matter (Figs 1, 2).

The lesion develops abruptly. The clinical and neurological features are conditioned by the size of the foci: affection of the pyramidal tracts is followed by spastic paraparesis; general symptoms, however, dominate the picture. Therefore an intra vitam diagnosis has very seldom been established (3 out of 105 cases: Boudin et al., 1963; Paguirigan, Lefken, 1969; author's own case 33-2-64). The survival time is a few days to several months. In the world literature 80 cases have been reported up till now.

Studies have been performed on 25 cases occurring in the following basic diseases:

Morbus Wilson	7
Chronic alcoholism	14
(2 of these with head injury)	
Posttraumatic encephalopathy	1
Infantile anemia	1
Infantile Leukosis	1
Rheumatic Chorea	1

This material has been previously published by Seitelberger, Gross 1962, 1968, Seitelberger, Jonasch (1970), Minauf, Jellinger (1970). The number of respective cases justifies a summarizing description of the clinico-anatomical findings and a synoptic pathogenic interpretation.

These comparative studies gave two apparently important results: 1) The pontine lesion in Morbus Wilson, which was first described in 1931 by Lüthy, and which is present in our material in 5 out of 10 cases, appears to be identical with the CPML: 2) A peculiar pontine lesion is to be found in Morbus Wilson as well as in cases of chronic alcoholism. It seems to be connected with CPML as it causes an extensive alteration of the tissue on the basis of which the CPML can manifest itself as a focal lesion.

This background alteration is characterized by diffuse central pallor of the myelin sheaths with swelling of the oligodendroglia and by proliferation of the astroglia with nuclear pleomorphy, occasional occurrence of Alzheimer nuclei of type II and by glial nodules mainly in the pontine grey matter (Fig. 3). We described this basic alteration as „diffuse pontine glial dystrophy” (DPGD).

DPGD not only takes part in every case of CPML but also often appears as main lesion in generalized glial dystrophies without CPML. DPGD has been found in nearly every case of our material of chronic alcoholism with hepatogenic encephalopathy and also of non-alcoholic liver diseases including Morbus Wilson. We therefore consider the DPGD a regional manifestation of generalized glial dystrophy in hepatogenic encephalopathies. The pons might even be the main alteration area of such glial dystrophies.

The pathogenic constellation conditioning DPGD also occurs in the context of other, non hepatic basic diseases, e.g. posttraumatic encephalopathy and chronic renal failure. A combination of CPML with Wernicke's encephalopathy as described by several authors, is not present in the cases here reported on. In cases of Wernicke's encephalopathy, however, DPGD has been regularly found. The same is true for Marchiafava-Bignami's disease: in 2 cases distinct glial pontine changes were present.

As far as CPML is concerned, additional pathogenic factors are obviously necessary for its occurrence in the pathological picture of DPGD. It, therefore, corresponds rather more to a specific complication of a hepatogenic pontine lesion, and less to maximal severity of the latter.

By these statements we have not yet answered the question referring to the quality of the responsible pathogenic mechanisms. Glial dystrophies generally originate in complex biochemical disorders. The important role of ammonia intoxication has been demonstrated by various experimental studies. Non-detoxified phenols derange the sequence of enzyme reactions. Shiftings in the quantitative relation of aminoacids might lead to the production of pathological metabolites which are con-

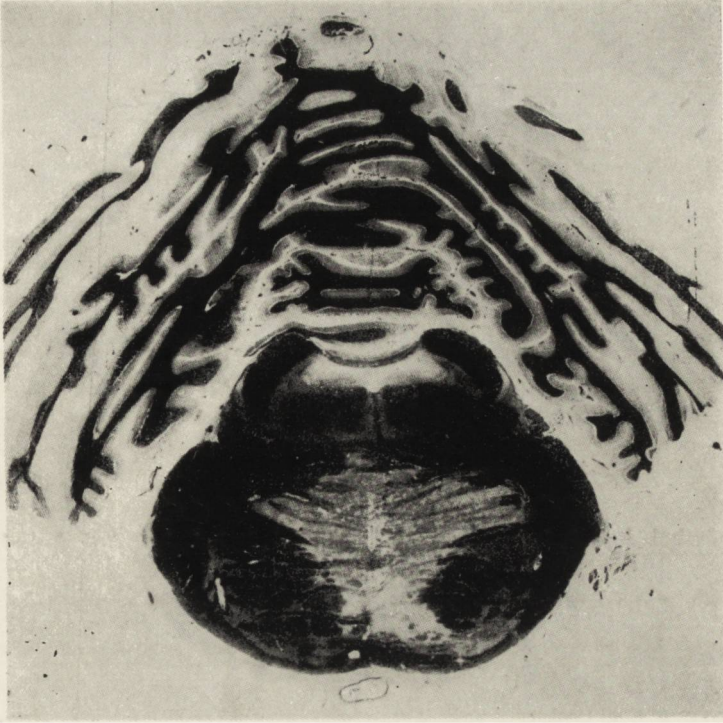


Fig. 1. Pons and cerebellum. Symmetrical butterfly-shaped demyelination in the dorsolateral part of pes pontis: Central pontine myelinolysis (CPML). Klüver-Barrera, 1.5 \times (Figures derived from paper Seitelberger, Gross: *Klinik und Therapie des Alkoholismus*, K. Kryspin-Exner, and T. Oltehanu, eds., Wien: Verlag der Wiener medizinischen Akademie 1968).

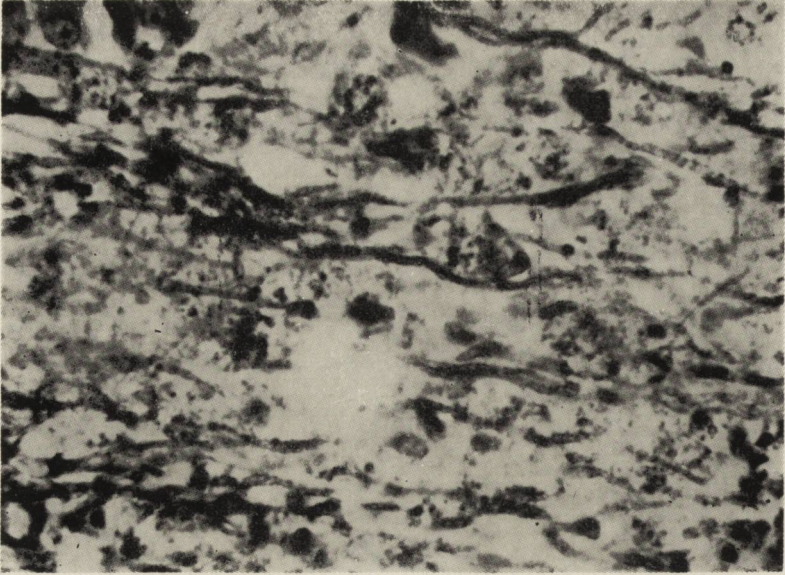


Fig. 2. Focal area of CPML. Some intact nerve cells. Few preserved myelin sheaths; many disintegrated sheaths; myelin breakdown products in large phagocytes. Klüver-Barrera, 435 \times .

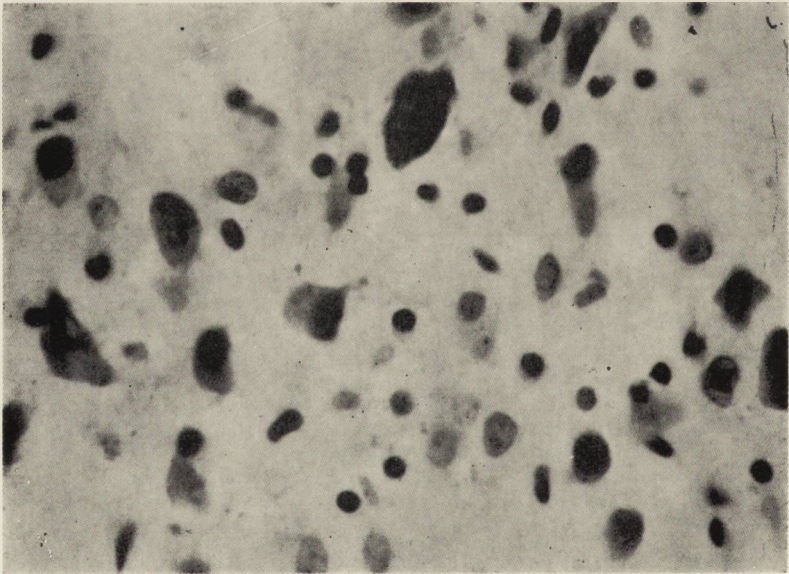


Fig. 3. Pons; perifocal area of CPML. Numerous large pale astroglial nuclei. Intact nerve cells. Microglial nuclei: Diffuse pontine glial dystrophy (DGPD). Cresyl violet, 700 \times .

nected with disorder in the utilization of glucose. Finally, disorders in electrolyte metabolism which are capable of pathological influences on energy-dependent membrane and barrier functions are discussed.

The functional and structural change of the astroglia is the final effect of all these biochemical factors. As these are not specific in themselves, the gliopathy described can also arise in non-hepatic syndromes as consequence of the action of one single factor, or in case of a secondary hepatopathy as it happens in uremia.

Another question concerns the origin of the circumscribed demyelination zone of the CPML in such a pathogenic milieu. The morphological analogy with foci of what is called the Marchiafava-Bignami disease also manifests itself in chronic alcoholism. According to our past analysis with Berner there is a vaso-circulatory factor which precipitates the symmetrical focus formation in the *corpus callosum* and in the *centrum ovale*. A demyelination process could develop similarly in the pons which is very sensitive to venous circulatory affections.

The role of oligodendroglia in the biology of myelin sheaths suggests an oligoglia-mediated pathogenic factor. The only histologic change in the area surrounding the focus is an uncharacteristic swelling of the oligodendroglia. Paguirigan and Lefken (1969) think of a pronounced topic vulnerability of the brain stem oligoglia with depletion of the myelin depots similar to the findings in experimental CN-encephalopathy.

Finally Aleu and Terry (1963) supposed that recent civilization factors as pathogens and drugs (antibiotics, spindle inhibitors etc.) could contribute to the appearance of CPML. There is no proof so far whether this hypothesis is true.

The findings in a recently observed case of CPML, however, lead to another pathogenic interpretation. There is the case of a 37-year-old alcoholic who suffered a cerebral contusion in a traffic accident. His state for the present improved but he fell into coma on the 15th day and died 2 days later. Apart from traumatic lesions and DPGD, a large CPML was found in the brain. The CPML was in very early state, accompanied by the as yet unknown findings of an intensive plasmocellular infiltration in the areas of recent focal changes (Seitelberger, Jonasch, 1970).

In interpreting these findings we might suppose that plasmocellular inflammation is related to elective demyelination and indicates an immuno-pathological process. As concerns its structure, we only can suppose it. Let me propose for discussion the following thesis: certain phenols deriving from disturbed protein metabolism in the liver play a pathogenic role in the genesis of alcoholic encephalopathies. They produce

a lesion in the transport system of the brain in the form of astroglial dystrophy with participation of the blood-brain barrier as described above. This lesion of the barrier gives the phenols the chance of direct toxic effect in the brain. It also allows these substances which have a strong antigenic character, to combine with parts of the brain tissue which derive probably from myelin sheaths. They then become secondary autoantigens and initiate an extraneural process of sensitization which leads to the production of antibodies against the own myelin sheaths. The following antigen-antibody reaction leads to the destruction of myelin sheaths in perivascular areas i.e. to a demyelination focus in the pons. A vaso-circulatory factor and a pronounced regional vulnerability of the myelin sheaths could be jointly responsible for this localization. This thesis assumes an autoimmunologic nature of elective demyelination in the CPML by supposing a 2-step pathogenetic process: 1) the endotoxic phase of hepatogenic process; 2) autosensitization against the phenols associated with autoantigens, followed by demyelinating immuno-reactions.

From the stand point of general neuropathology this hypothetical pathogenetic concept offers a new model of lesion in the CNS; that is to say the combination of a glial dystrophic tissue syndrome with a secondary autoimmunological demyelinating process. This model should not only be considered in further studies of human neuropathology but it should also be experimentally proved.

F. Seitelberger

CENTRALNA DEMIELINIZACJA MOSTU (CPML)

Streszczenie

Centralna demielinizacja mostu (CPML) stanowi symetryczne, wybiórcze ognisko demielinizacji zajmujące centrum przedniogrzebietowej części podstawy mostu. Występuje w przebiegu encefalopatii wątrobowych różnego pochodzenia. Rzadziej towarzyszy przewlekłym encefalopatiom pourazowym, zaburzeniom elektrolitowym i mocznicy. W przypadkach encefalopatii wątrobowej CPML występują rozlane zmiany w astrogleju i istocie szarej mostu, określane nazwą rozlanej dystrofii glejowej mostu (DPGD). Ognisko CPML stanowi centrum rozlanego procesu patologicznego w móście.

Z patogenetycznego punktu widzenia, wydaje się, że zespół rozlanej dystrofii glejowej mostu jest następstwem zaburzeń metabolizmu wątroby. Jest on uszkodzeniem podstawowym, na tle którego pojawia się centralna demielinizacja mostu, w następstwie zadziałania dodatkowego czynnika patogenetycznego. Obok zaburzeń naczynioruchowych, lub procesów związanych z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, w rachubę mogłyby wchodzić również procesy immunopatologiczne. Przytoczone obserwacje wskazują na tę właśnie możliwość.

REFERENCES

1. Adams, R. D., M. Victor, E. L.: Central pontine myelinolysis. *A.M.A. Archs Neurol. Psychiatry* 1959, 81, 154—172.
2. Aleu, F. P., R. D. Terry: Central pontine myelinolysis. *Arch. Path.* 1963, 76, 140—146.
3. Boudin, G., R. Labet, G. Lyon, P. Brunet: La myélinolyse centrale de la protubérance. *Presse Méd.* 1963, 71, 2080—2082.
4. Goebel, H. H., P. Herman-Ben Zur: Central pontine myelinolysis — A clinical and pathological study of 10 cases. *Brain* 1972, 95, 495—504.
5. Lüthy, F.: Über die hepato-lentikuläre Degeneration. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1931, 123, 101—181.
6. Minauf, F., K. Jellinger: Zentrale pontine Myelinolyse bei einem Kind mit protrahiertem posttraumatischen Koma. *Neuropädiatrie* 1970, 2, 107—111.
7. Paguirigan, A., E. B. Lefken: Central pontine myelinolysis. *Neurology (Minneapolis)* 1969, 19, 1007—1011.
8. Seitelberger, F., H. Gross: Zur Neuropathologie des Alkoholismus. In: *Arbeits-tagung über den Alkoholismus*, Wien 1962, 12—30.
9. Seitelberger, F., H. Gross: Zur organischen Hirnschädigung der Alkoholkranken. In: *Klinik und Therapie des Alkoholismus*. Ed. by Kryspin-Exner, K. u. Olteanu, T., Wien: Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, 1968, 109—138.
10. Seitelberger, F., G. Jonasch: Zentrale pontine Myelinolyse nach Schädeltrauma. *Klinisch-anatomische und pathogenetische Studie*. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1970, 197, 28—41.
11. Valsamis, M. P., N. S. Peress, L. D. Wright: Central pontine myelinolysis in childhood. *Archs Neurol., Chicago*, 1971, 25, 307—312.

Author's address: Neurological Institute of the University of Vienna, Vienna, Schwarzschanerstr. 17, Austria.

Z. KRZYSZTOŃ, A. GRUSZKA, A. KĘDZIA

AKINETIC MUTISM IN WILSON DISEASE

Neurological Clinic of the Institute of Nervous System and Sensory Organs
Diseases, Wrocław, Poland
Director: Doc. Dr. A. Brzecki

Akinetic mutism described by Cairns in 1941 in a case of III ventricle cysts is a specific form of consciousness and motor function disturbances. Many authors claimed this syndrome to appear in the course of encephalitis, cerebral thrombosis and haemorrhage, oedema or neoplastic process. Experimental assays in cats and monkeys (Bailey, 1944; Ross-Dugann, Richland, 1956; Adametz, O'Leary, 1959) as well as detailed clinical-anatomical studies in human (Lhermitte et al.; 1963, Brage et al., 1955, 1961, 1963; Orthmyr, 1966; Cravioto, et al., 1960) enabled to discover the changes resulting in mutism.

Presented is the case of a 21-year-old woman (No 757/69). The 19-year-old sister of the patient died several months earlier because of liver cirrhosis, the remaining members of the family being healthy. The patient's disease began in 1967 with motoric slowdown, fine tremor of the hands and general weakness. Within two years a full clinical picture of Wilson disease developed. On February 1969 subicteric discoloration of the integument and subfebrile states appeared. After excluding infectious hepatitis, the patient was admitted to Clinic of Nervous Diseases, Medical School in Wrocław.

The patient was in a serious general condition, with considerable icterus, hepatomegaly and ascites. Neurologically a complete hypokinetic-hypertonic syndrome with considerable damage of the pyramidal system was evident.

Laboratory tests disclosed severe hepatic damage, elevated blood levels of copper, iron and ammonia and a lowered blood ceruloplasmin level. The remaining routine tests showed no abnormalities.

The condition of the patient gradually deteriorated with increasing icterus. After three months the patient became mute. She lay immobile with widely open eyes and a grimace for a smile. All voluntary

movements ceased, the only exception being the eye balls following the moving persons. Also all spontaneous reactions to external stimuli ceased. In the initial period of this condition the patient mimically responded to painful stimuli but later she used to lie completely immobile, manifesting no interest in the external world. This condition continued for two months with the exception of several days improvement manifested by the appearance of fine voluntary movements of fingers and feet and loud crying and shouting. After two months signs of hepatic coma rapidly and violently increased leading to death.

Basing on the clinical picture, laboratory test and the course of the disease, hepato-lenticular degeneration was diagnosed. In the sister who previously died the portal form of van Bogaert hepato-lenticular degeneration was suspected.

Post mortem examination revealed multinodular hepatic cirrhosis with features of icterus in all organs. Cerebral autopsy disclosed considerable atrophy of frontal lobes with symmetric internal hydrocephalus.

Microscopic examination: sections prepared with the use of paraffin and freezing technique, staining: H—E, van Gieson, cresyl violet, Heidenhain, Holzer, Spielmeyer, Sudan, Cajal, PAS, staining for copper and iron.

Topographically significant changes for this disease were found in subcortical nuclei (especially in the pallidum), in the medial, anterior and ventral thalamic nuclei, in substantia nigra, corpus callosum and in middle and lower pons. The process involved also, to a much lesser extent, the white matter of the hemispheres and frontal lobe cortex.

The pathological changes consisted in features characteristic of hepato-lenticular degeneration: diffuse proliferation of macroglia with Alzheimer II (Fig. 1) and Opalski type cells mainly encountered in the subcortical nuclei, moreover in perivascular oedema and endothelial cells oedema in the vessels present in all the listed formations, proliferation of vessels, diffuse spongiosis (Fig. 2), occurrence of small necrotic foci in the putamen, thalamus and corpus callosum. In the grey matter, cystic degeneration was observed. Staining for myelin revealed no significant changes. Slight myelin pallor involved the paraventricular region of a lateral horn at the site where the subcallosal fascicle arises, and also lenticular ansa and pallido-subthalamic fascicle. Within the thalamus, striking myelin pallor of the internal medullary lamina was found.

In middle and lower pons there was a big, well-defined focus of marked rarefaction of white matter, with no injury to pontine nuclei and transversal fibres, located at the tegmentum (basis border) and involving a part of medial lemniscus and a part of reticular substance fibres (Fig.

3). In this focus there was no glial proliferation, the white matter fibres were interrupted, some of them swollen.

The clinical and anatomopathological picture in this case is typical of Wilson disease. Our aim was to draw attention to the rarely occurring in this disease, condition of consciousness disturbances in the form of akinetic mutism. Despite of marked pathological changes in the cortex, the case is classified as that of the typical extrapyramidal standpoint. The cortico-extrapyramidal syndrome described by Mossakowski et al. (1964) exhibited other clinical symptoms, the essential pathologic changes being localized in the cortex.

Most authors, basing on clinical data, histopathologic and experimental assays, used to localize the changes responsible for mutism in the periaqueductal tissue. Cairns et al. (1941) described it in the case of an epidermoid cyst of the III ventricle, Brage et al. (1955, 1961) found changes in the brain stem tegmentum and thalamus, in the hypothalamic-infundibular region, in the region of commissure anterior and lenticular nucleus. Nielson (1951) believed that injury of corpus callosum and cingulate gyrus also results in mutism. Umbach and Riechert (1963) described mutism in a case of injury of pallidothalamic tracts resulting from stereotactic operation. Matsuoka (1965) described akinetic mutism in the Wilson disease with myelinolysis of the pons disclosed *post mortem*.

Beside the brain regions typical for Wilson disease, changes in this case were localized in subcortical nuclei, tralamus, substantia nigra and also medial-lateral region of the pons. The pontine pathology merits special consideration. This is not a picture typical for myelinolysis pontis according to Adams et al. (1959) definition, as the focus in our case appeared unilaterally. Its morphology, however, is very close to that described in cases of myelinolysis (no sudanophilic products decomposition, lack of glial increase). We believe it to be the initial stage of this pathological process. Castan (1967) found changes typical of *myelinolysis pontis* in six cases of Wilson disease and associated them with metabolic disturbances.

The changes found in our case, both in the pons and in the thalamus and subcortical nuclei most probably damaged the afferent part of the reticular system. We have observed also changes in the subcallosal fascicle which collects the fibres from the cortical areas 4, 6, 8, 9 hence it transmits the inhibitory impulses from the cortex to the pallido-thalamic system. When multiple functional circuits are damaged, its is difficult to indicate a single factor as responsible for development of mutism.

Z. Krzysztóń, A. Gruszka, A. Kędzia

MUTYZM AKINETYCZNY W CHOROBIE WILSONA

Streszczenie

Autorzy przedstawiają obserwacje kliniczne i anatomopatologiczne przypadku postaci rodzinnej choroby Wilsona u 21-letniej kobiety (siostra pacjentki zmarła przed rokiem w wieku lat 19 na skutek brzusznej postaci choroby Wilsona).

Objawy neurologiczne pojawiły się u chorej 2 lata wcześniej przed wystąpieniem objawów marskości wątroby. W ciągu ostatnich 3 miesięcy życia nastąpiło skrajne ograniczenie czynności ruchowych z całkowitym zniknięciem reakcji na bodźce wewnętrzne i zewnętrzne oraz mutyzm z zachowaniem jedynie ruchów gałek ocznych.

Autorzy przedstawiają wyniki badania anatomopatologicznego mózgu ze zwróceniem szczególnej uwagi na zmiany we wzgórzu i w moście jako przypuszczalną przyczynę wystąpienia mutyzmu akinetycznego.

REFERENCES

1. Adametz, J., J. O'Leary: Experimental mutism resulting from periaqueductal lesions in cats. *Neurology*, 1959, 9, 10, 636—642.
2. Adams, R. R., M. Victor, L. Mancalle: Central pontine myelinolysis. An hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1959, 81, 154—172.
3. Bailey, P., E. W. Davis: Effects of lesions of periaqueductal gray matter of *Maccaca mulatta*. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1944, 69, 3.
4. Brage, D., E. A. Pedace, A. Napolitano: Stupeur hipotalamique par hydatide diencephalo-hypophysaire. *Rev. Neurol.* 1955, 93, 9, 730—739.
5. Brage, D., R. Morea, A. Copello: Syndrome nécrotique tegmento-thalamique avec mutisme akinétique. *Rev. Neurol.* 1961, 104, 126—137.
6. Brage, D., R. Morea, A. Copello, A. Mendiono: Nécrose pallido-commisurale avec mutisme akinétique et pression forcée. *Rev. Neurol.* 1963, 108, 971—979.
7. Cairns, H., H. C. Oldfield, J. B. Pennybacker, D. Whitteridge: Akinetic mutism with epidermid cyst of third ventricle. *Brain* 1941, 64, 273 cit. pos. 9.
8. Castan, Ph.: La myélinose centrale dans la dégénérescence hépato lenticulaire. *Rev. Neurol.* 1967, 117, 391—409.
9. Cravioto, H., Silberman, I. Feigin: A clinical and pathologic study of akinetic mutism. *Neurology* 1960, 10, 10—21.
10. Lhermitte, F., J. C. Gautier, R. Marteau, F. Chain: Troubles de la conscience et mutisme akinétique. Etude anat. clinique d'un ramollissement paramédian, bilatéral du pédoncule cérébral et du thalamus. *Rev. Neurol.* 1963, 109, 115—131.
11. Matsuoka, T., K. Miyoshi, S. Halashi, N. Kageyama: Central pontis myelinolysis. Report of three cases. *Acta Neuropath.* 1965, 2, 117—132.
12. Mossakowski, M. J., S. Kasperek, D. Rościszewska: Zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe z przewagą uszkodzeń korowo-podkorowych. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 146—160.

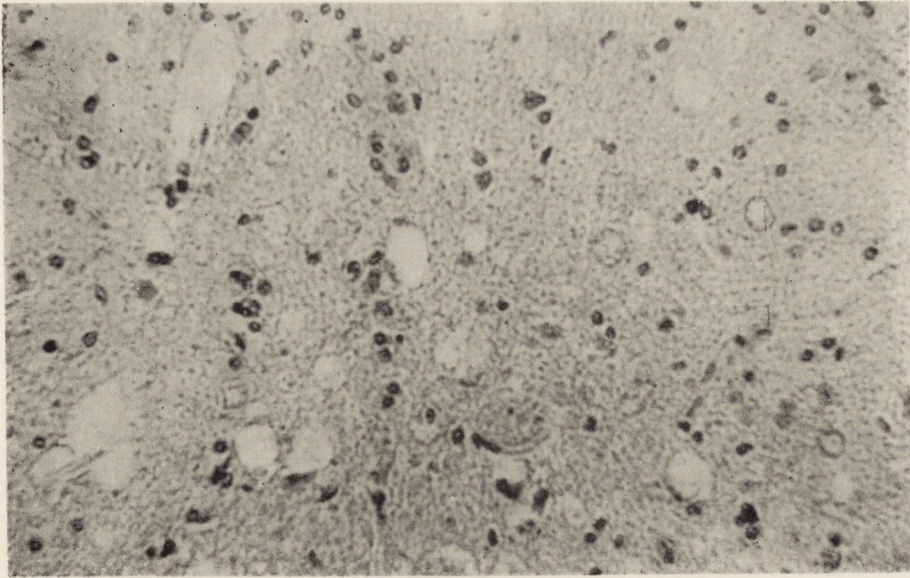


Fig. 1. Spongiosis of white matter of brain hemispheres. H—E. $\times 150$.

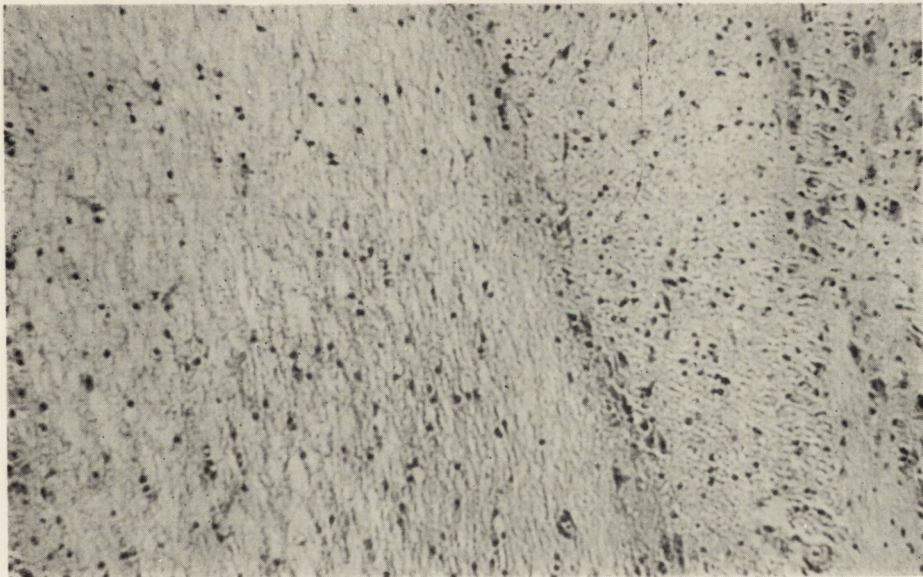


Fig. 2. Alzheimer cells type II and spongiosis in putamen. H—E. $\times 200$.



Fig. 3. Middle pons. Sharply circumscribed focus of rarefied tissue, preserving pontine nuclei. Heidenhain meth. $\times 5$.

13. Nielsen, J. M.: The cortical components of akinetic mutism. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1951, 114, 459—461.
14. Orthmayer, A.: Sur le mutisme akinetique. *Acta 25 Congr. Neuropsych. et EEG Hungarici.* Budapest 1966, 289—292.
15. Ross-Dugan, J. K., K. J. Richland: Experimental demonstration of akinetic mutism. Presented at Meeting of Harvey Cushing Society, Hawaii, 1956.
16. Umbach, W., Riechert: cit. after.: A Orthmayn, 1966, pos. 14.

Authors address: Neurological Clinic of the Institute of Nervous System and Sensory Organs Diseases, Medical School, 50-416 Wrocław, ul. Traugutta 116, Poland.

M. ŚMIAŁEK, M. J. MOSSAKOWSKI

MORPHOLOGICAL CHANGES AND QUANTITATIVE TOPOGRAPHY
OF COPPER IN THE BRAIN OF PATIENTS
WITH HEPATIC COMA DUE TO ACUTE LIVER IMPAIRMENT *)

Department of Neuropathology, Experimental and Clinical Medical Research
Centre, Polish Academy of Sciences
Head: Prof. Dr. M. J. Mossakowski

The increase of copper content in the brain constitutes a permanent pathological feature in hepato-lenticular degeneration (Cummings, Kremer, 1959). Copper accumulation in the brain in this condition is supposed to play an essential role of as pathogenic factor leading to nerve tissue impairment, characteristic for this pathological process (Vogel, Evans, 1961). This inference has found confirmation in respect to glial changes in our previous studies in conditions of tissue culture (Mossakowski et al., 1970).

In cases of hepatogenic encephalopathy of various types, the copper content in the brain has been reported to be either normal or only slightly increased (Porter, Adams, 1956; Gubler et al., 1957; Wiśniewski et al., 1967), with the exception of the case reported by Mozai et al. (1962), where a significant increase of copper level was described. Wender and Kozik (1973) observed a significant accumulation of copper in various structures of the brain in a series of cases of clinically and morphologically verified portal-systemic encephalopathy.

This prompted us to study quantitatively the copper content in the brains of patients who died in hepatic coma due to acute liver damage.

MATERIAL AND METHODS

The material examined included 19 cases of acute liver impairment, therefrom 17 with verified viral hepatitis. Two cases represented toxic

*) This work was partially supported by PL 480 grant. Public Health Service, USA. Agreement 05-004-1.

liver damage. Four cases from the group of viral hepatitis concerned patients with previous history of neurological and psychiatric disease, as well as other pathological processes related with long-term drug application. All patients were treated in the Department of Infectious Diseases, Medical School in Warsaw (Director: prof. dr med. B. Kassur).

General autopsy and histopathology of liver were performed at the Department of Morbid Anatomy, City Hospital for Infectious Diseases, Warsaw (Head: dr med. Z. Afek-Kamińska).

Brains taken at general autopsy, done 12—28 hrs following the patients' death, were fixed in neutral formalin. Neuropathological examination was carried out on sections from representative regions of the brain hemispheres, brain stem and cerebellum, stained with hematoxylin-eosin, cresyl violet, PAS, PAS-dimedon and according to the methods of van Gieson, Heidenhain, Kanzler-Arendt and Cajal.

Quantitative determination of copper was carried out by the Eden and Green method (1940) with sodium diethyldithiocarbamate on material previously fixed in formalin. In each case, and in two additional control cases of healthy subjects, who died due to street accidents, the copper content was determined in the following 12 brain structures — cortex and white matter of frontal and occipital lobes, caudate nucleus, putamen, globus pallidus, thalamus, pons, medulla, and cerebellar cortex and white matter.

CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE MATERIAL

Clinical data

The material included 12 female and 7 male patients, aged from 12 to 70 years. The majority represented the 2nd, 3rd and 4th life decades. Disease duration, from first symptoms of icterus to patients' death, ranged from 7 to 148 days, with a mean period of 34 days. In 15 patients

Fig. 1. Hypertrophied astrocytes from subcortical white matter, showing fragmentation of their processes. Cajal's impregn. $\times 100$.

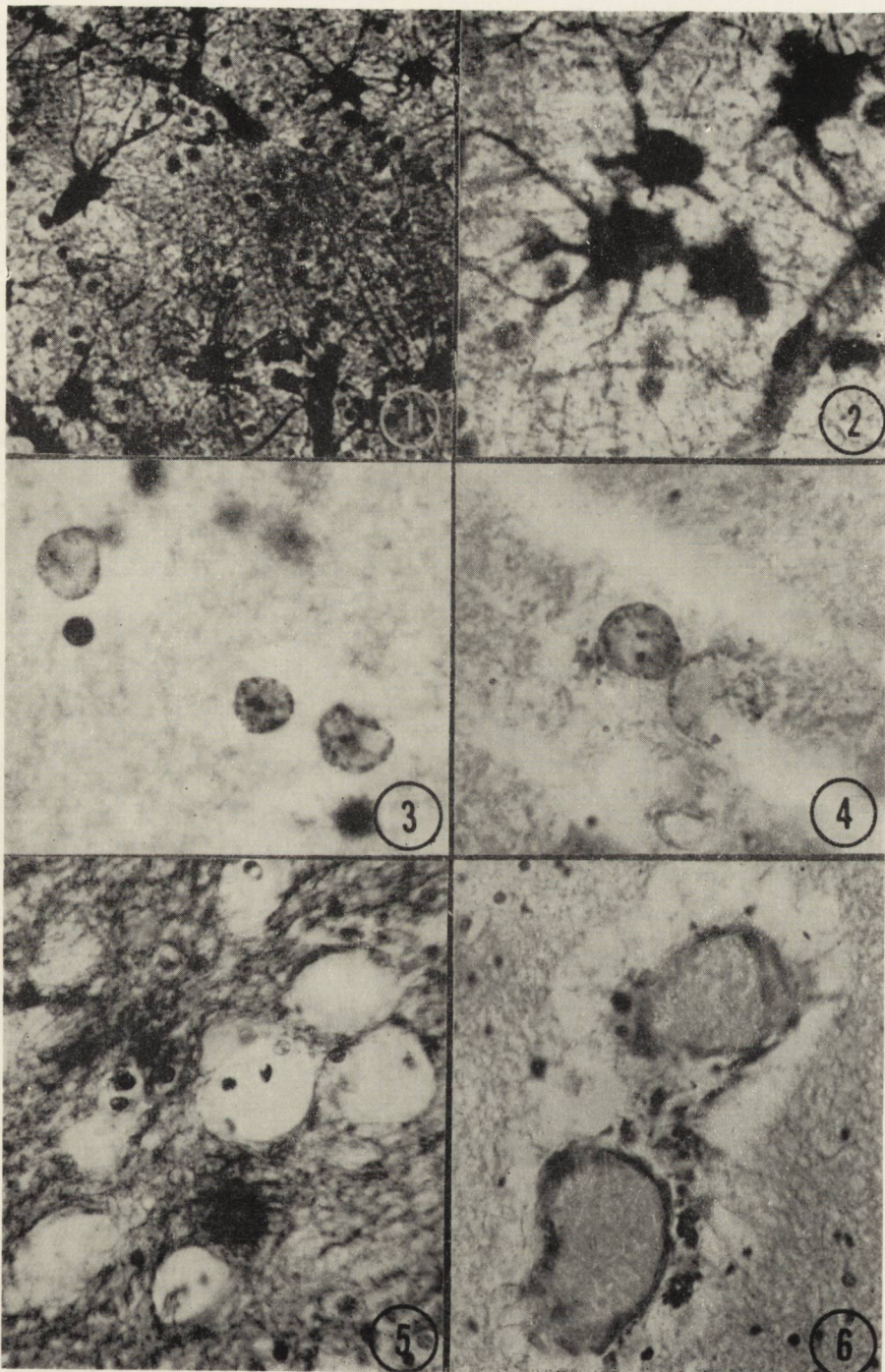
Fig. 2. Klasmatodendrosis of grey matter astrocytes. Cajal's impregn. $\times 400$.

Fig. 3. Abnormal astrocytic nuclei of Stadler and Alzheimer type. Cerebral cortex. H-E. $\times 1000$.

Fig. 4. Small intranuclear glycogen inclusion within Alzheimer cell type II. PAS-dimedon. $\times 1000$.

Fig. 5. Spongy degeneration of subcortical white matter. Note the normal appearance of myelin. Heidenhain meth. $\times 400$.

Fig. 6. Enlarged perivascular space in oedematous white matter. H-E. $\times 100$.



disease lasted less than 4 weeks. All patients developed deep coma, lasting from 1 to 15 days (in 17 patients shorter than 10 days). Neurological symptoms occurred in 15 patients. In all of them a remarkable increase of bilirubin level in blood serum (maximal values 7—49 mg%) was found, while that of ammonia, examined in 13 cases, was elevated only in 8 of them, being normal in the five remaining ones. All patients received conventional treatment, in three of them total blood perfusion through swine liver was performed.

Histopathology of liver

In 15 cases diffuse liver necrosis was noted, this being focal in nature in one case. Two cases represented acute necrotizing hepatitis, while in one subacute hepatitis was diagnosed in a biopsy specimen. In some cases slight, insignificant features of recent liver cirrhosis were present.

Neuropathological data*)

Pathological changes in the central nervous system were present in all cases, differing both in their nature and intensity. Two types of changes could be distinguished. The first type of abnormalities consisted of changes typical for hepatogenic encephalopathy. They included diffuse proliferation of astroglia, involving mostly grey matter structures and subcortical white matter, hypertrophy of astrocytes (Fig. 1) concomitant with their degeneration in the form of klasmatodendrosis (Fig. 2), transitory glial cells of Stadler type, Alzheimer cells type II (Fig. 3), intranuclear glycogen inclusions (Fig. 4), perinuclear PAS-positive deposits and typical foci of spongy degeneration (Fig. 5). The abnormalities of second type were typical for an acute, unspecific toxic encephalopathy and consisted of severe oedema (Fig. 6) and hyperaemia of the brain, widespread nerve cell degeneration and diffuse or focal neuronal loss, most advanced in the cerebral and cerebellar cortex. Changes of both types were superimposed, varying in their intensity from case to case. However, the more or less intensive features of hepatogenic encephalopathy were present in all cases. The full pathological picture of hepatogenic encephalopathy was present in 4 cases. Three of them represented Inose type (1952) of encephalopathy, one an ischemic variant (Shiraki, 1968). In seven further cases also Inose type of hepatogenic encephalopathy was revealed, however, in five of them no glycogen inclu-

*) A detailed neuropathological picture of cases has been included in the paper by M. J. Mossakowski, Z. Kraśnicka, B. Kassur, Z. Olejnik „Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego w ostrych uszkodzeniach wątroby” — *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 51—62.

sions were found, while in two others foci of spongy tissue degeneration were absent. In the remaining 8 cases the pathological features of hepatogenic encephalopathy, although present, were much less complete and intensive.

Chemical data

In all the brains examined the copper level was higher than in control material. This increase, varying from one structure to another, reached values more than 6-fold higher relative to the control values (Diagram 1). The highest copper increase was noticed in cases of toxic liver impairment and in those cases of viral hepatitis which concerned patients with preceding disease processes. In these cases the increased

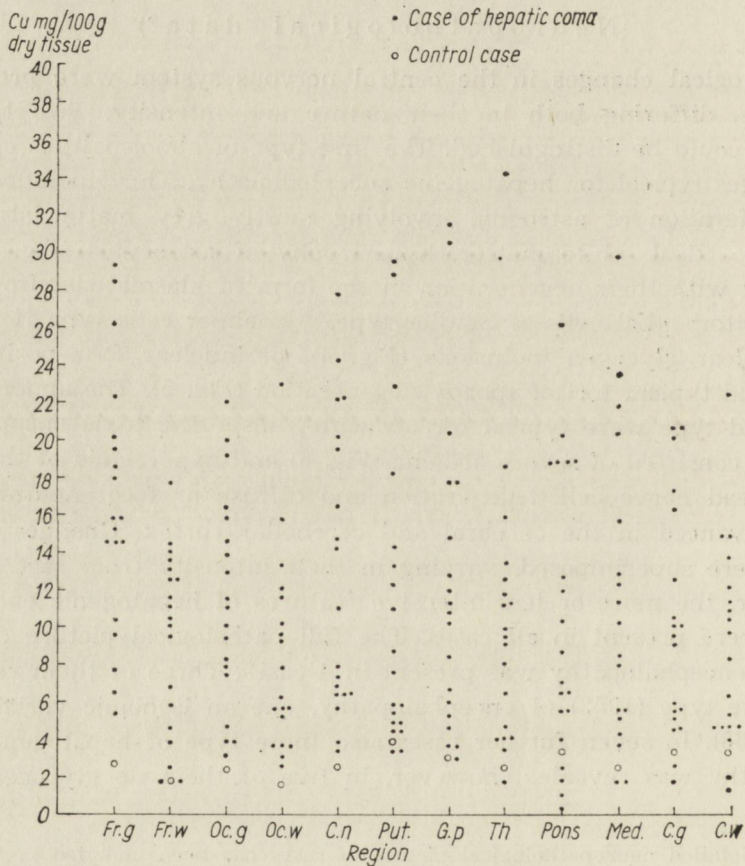


Diagram 1. Copper content in selected regions of the brain in cases of hepatic coma due to acute liver impairment.

copper content concerned equally all the brain structures, while a significant topographic variability was typical for the group of noncomplicated cases of viral hepatitis.

As regards the copper level in the brain, our series of cases can be divided into 3 groups: a) with highest relative copper increase, represented by 4 cases, in which the mean copper content, derived from the 12 brain structures examined was about 6 times higher as compared with control brains (17.04 mg/100 g dry tissue against 2.84 mg/100 g dry tissue in the norm); b) with moderate relative increase, including 11 cases, in which the rise of the copper level corresponded to the mean increase determined in all the examined cases, (10,84 mg/100 g dry tissue, i.e. a 4-fold increase respective to normal values); c) with a slight increase, represented by 4 cases, in which the copper level did not exceed more than 2 times the control values (5.20 mg/100 g dry tissue).

Table 1. Quantitative topography of copper content increase in brains of patients, who died in hepatic coma due to acute liver impairment

Brain structure	degree of increase	Number of cases		
		4	2	0
Grey matter of frontal lobe	13	2	4	—
White matter of frontal lobe	9	3	4	3
Grey matter of occipital lobe	8	7	3	1
White matter of occipital lobe	8	6	4	1
Medulla	8	3	6	2
Caudate nucleus	7	3	8	1
Globus pallidus	5	2	7	5
Thalamus	4	7	6	2
Cerebellar cortex	3	3	11	2
Pons	2	5	8	4
Putamen	2	2	9	6
Cerebellar white matter	1	3	13	2

The topography of copper content increase is illustrated in Table 1. As may be seen, the highest copper level, exceeding 6 times the control values was determined in the cerebral hemispheres, mostly in the cortex and white matter of the frontal lobes. Second as regards increase of copper were the same structures of the occipital lobe, medulla and caudate nuclei. In the remaining structures, such an increase of copper level was noted only in few cases, being mostly within the range of 4- and 2- fold increase as compared to the control cases. In individual

cases no copper content increase was found in these anatomical areas. Notworthy is the lack of copper content increase in the putamen in as many as 6 cases from our series.

Comparison of the intensity of brain tissue impairment, as expressed by the presence of pathological features of hepatogenic encephalopathy, with the degree of copper accumulation did not show their complete parallellism (Diagram 2). It should be mentioned, however, that the group with either full morphological picture of hepatogenic encephalo-

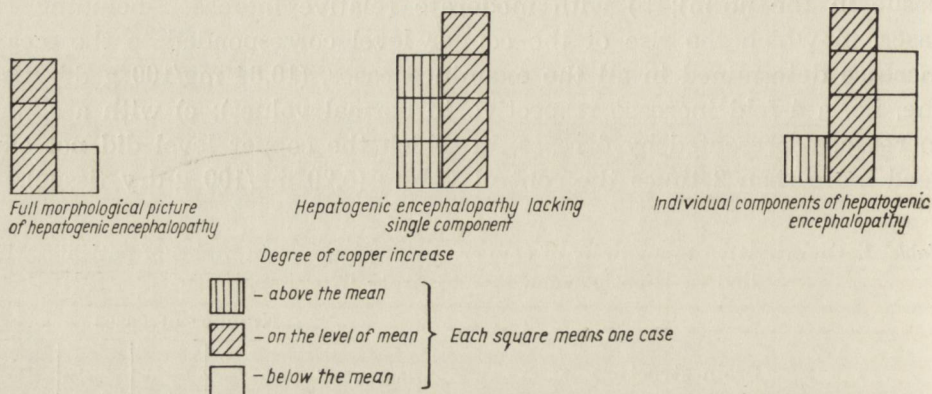


Diagram 2. Copper content and intensity of pathological changes in the brains of patients with acute liver impairment.

lopathy or that lacking only single component of this pathological syndrome, included cases in which the copper content increase in the brain was either within the range or exceeded the calculated mean. In the only case from this group with low copper content although presenting a full morphological picture of Inose type hepatogenic encephalopathy, the intensity of these changes was much weaker than in other ones.

In the group in which the pathological components of hepatogenic encephalopathy, although present, were weak and incomplete cases with copper content increase in the range of the mean value predominated. The group included also 3 of 4 cases with a slight rise of copper level. The only case with high copper values represented toxic liver impairment, in which as has been noticed before, the copper increase was higher and more generalized than in patients with viral hepatitis.

DISCUSSION

The presented results show a significant copper accumulation in the brain to take place in cases of hepatic coma due to acute liver impairment. This copper content increase sometimes reaches values as high as

those found in Wilson's disease. However, the topography of copper deposition in our material differs from that in hepato-lenticular degeneration. The most pronounced differences concern the putamen, which is the site of predilective metal accumulation in this disease (Okinaka et al., 1961). However, these differences in the distribution of excess copper accumulations in the tissues in cases of Wilson's disease and in hepatogenic encephalopathy, due to acute liver damage, as well as between cases of toxic liver impairment and those of viral hepatitis found in our series remain unexplained. The question also arises as to whether an increase of copper content in brain tissues occurs in all cases of hepatic coma, or if it is limited to those due to acute liver pathology. The literature data concerning this question in cases of hepatogenic encephalopathy, accompanying longlasting nonspecific liver diseases are so far not univocal.

The phenomenon of excessive copper accumulation in the brain in consequence of acute liver necrosis or necrotizing hepatitis is complicated as to its origin. In normal conditions copper in the human organism is mostly deposited in the serum ceruloplasmin, liver hepatocupreins and in brain cerebrocupreins (Warren et al., 1960). In case of massive liver impairment, not only a reduced binding of copper by the liver proteins takes place, but also its release from disintegrated liver cells. Reduced synthesis of serum proteins, and thus of ceruloplasmin, as well as stasis of bile and resorption of its components into blood constitute additional aggravating factors. Considering the high affinity of brain proteins to copper, the above mentioned phenomena may be factors facilitating deposition of this metal in the tissues of the central nervous system. The passage of copper from blood to brain may be promoted by disturbances of the blood-brain barrier, which find their expression in a marked brain oedema. Our previous studies (Mossakowski et al., 1970b) have provided evidence for an increased permeability of cerebral blood vessels for low molecular weight compounds (metals) in the condition of experimental hepatogenic encephalopathy. Furthermore Wiśniewski et al. (1966) found an increase of copper content in experimental brain oedema.

Comparison of the topographic distribution of copper increase in the brain structures, with that of tissue morphological changes, the latter concerning mostly astrocytes, indicates their distinct convergence. Most abundant copper deposition occurs in those regions, which show the greatest advancement of morphological abnormality. This topographic correlation as well as the fact that copper deposition generally precedes development of tissue pathology, suggest the role of copper as a factor underlying glial tissue impairment, as has been previously shown by

Wiśniewski et al. (1966) on animal material and Mossakowski et al. (1970a) in tissue culture conditions. Obviously this does not exclude the possibility of pathogenic action of other factors, such as for instance ammonia (Bessman, Bessman, 1955; Mossakowski et al., 1972), the level of which was markedly elevated in one half of the cases examined, or bilirubin, which was remarkably increased in all cases, and which was shown by a number of authors to exert a pathogenic effect on the nervous tissue (Schutta, 1967; Hai-Chen et al., 1969).

M. Śmiałek, M. J. Mossakowski

OBRAZ PATOMORFOLOGICZNY A TOPOGRAFIA ILOŚCIOWA MIEDZI
W MÓZGACH CHORYCH ZE ŚPIĄCZKĄ WĄTROBOWĄ
W OSTRYCH USZKODZENIACH WĄTROBY

Streszczenie

Przeprowadzono porównawczą analizę obrazu patologicznego i topografii ilościowej miedzi w mózgach 19 chorych, zmarłych w śpiączce wątrobowej, która rozwinęła się w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby, bądź jej toksycznego uszkodzenia. Wiek chorych zamykał się w granicach 12—70 lat, czas trwania choroby 7—148 dni, czas trwania śpiączki 1—15 dni.

We wszystkich przypadkach stwierdzono cechy morfologicznego uszkodzenia mózgu o typie encefalopatii wątrobowej o bardzo znacznym zróżnicowaniu ich natężenia, na które nakładały się zmiany charakterystyczne dla ostrej, nieswoistej encefalopatii toksycznej. W 4 przypadkach obserwowano pełny zespół morfologiczny encefalopatii wątrobowej, w 7 dalszych do pełnego zespołu tego typu encefalopatii brakowało pojedynczych elementów, takich jak wtęty glikogenowe lub ogniskowe zwyrodnienie gąbczaste, w pozostałych 8 występowały pojedyncze elementy morfologicznego zespołu encefalopatii.

We wszystkich przypadkach stwierdzono również znaczny wzrost zawartości miedzi w mózgu, charakteryzujący się istotnym zróżnicowaniem topograficznym, odmiennym od opisywanego w przypadkach choroby Wilsona. W 4 przypadkach obserwowano bardzo znaczny wzrost poziomu miedzi, przekraczający 6-krotnie zawartości materiału kontrolnego, w 11 — umiarkowany, odpowiadający 4-krotnemu wzrostowi w stosunku do normy, a w 8 — niski, przewyższający dwukrotnie poziom prawidłowy.

Zestawienie obrazu patomorfologicznego mózgu z poziomem przyrostu zawartości miedzi nie wykazało całkowitej korelacji, jednakże większość przypadków z pełnym lub prawie pełnym zespołem morfologicznym encefalopatii wątrobowej reprezentowały grupę z wysokim i umiarkowanym przyrostem miedzi, podczas gdy przypadki z niepełnym i słabo wyrażonym zespołem encefalopatii — zamykały się w grupie z umiarkowanym i niskim wzrostem poziomu metalu w mózgu.

Największe i najczęstsze przyrosty zawartości miedzi dotyczyły kory mózgu okolicy czołowej i potylicznej oraz istoty białej tych płatów, to jest obszarów mózgu wykazujących najbardziej zaawansowane zmiany morfologiczne. W dalszej

kolejności występowało gromadzenie się metalu w jądrze ogoniastym i opuszce. Zwracała uwagę niska zawartość miedzi w skorupie.

W oparciu o analizę badanego materiału autorzy wysuwają przypuszczenie o patogenetycznej roli miedzi w kształtowaniu obrazu encefalopatii wątrobowej w przebiegu ostrych uszkodzeń wątroby.

REFERENCES

1. Bessman, S. P., A. N. Bessman: Cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with hypothesis for mechanism of hepatic coma. *J. Clin. Invest.* 1955, 84, 622—628.
2. Cummings, J. N., M. Kremer: *Biochemical aspects of neurological disorders.* Oxford, Blackwell Sc. Publ. 1959.
3. Eden, A., H. H. Green: Microdetermination of copper in biological material. *Biochem. J.* 1940, 34, 1202—1209.
4. Gubler, C. J., H. Brown, H. Markowitz, G. E. Cartwright: Studies on copper metabolism. Portal (Laennec's) cirrhosis of liver. *J. Clin. Invest.* 1957, 36, 1208—1216.
5. Hai-Chen, Ding-joe Tsai, Chin-hua Wang, Yin-chen Chen: An electron microscopic and autoradiographic study on experimental Kernicterus. I. Bilirubin transport via astroglia. *Amer. J. Path.* 1969, 59, 31—59.
6. Inose, T.: Hepato-cerebral degeneration. A special type. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1952, 11, 401—408.
7. Mossakowski, M. J., K. Renkawek, Z. Kraśnicka, M. Śmiałek, A. Pronaszko: Morphology and histochemistry of Wilsonian and hepatogenic gliopathy in tissue culture. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1970a, 16, 1—16.
8. Mossakowski, M. J., M. Śmiałek, A. Pronaszko: Zaburzenia przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej. *Neuropat. Pol.* 1970b, 8, 365—374.
9. Mossakowski, M. J., Z. Kraśnicka, K. Renkawek: Contribution des études des cellules d'Opalski à la connaissance de la pathogenèse de lésions du système nerveux central dans la maladie hépatocérébrale. *Neuropat. Pol.* 1972, 10, 385—394.
10. Mossakowski, M. J., Kraśnicka, B. Kassur, Z. Olejnik: Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego w ostrych uszkodzeniach wątroby. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 51—62.
11. Mozai, T., H. Watanabe, M. Yoshizawa, A. Kaneto, J. Fuji, T. Ozawa, T. Terao, K. Ogiwara, T. Tsubaki, M. Yoshikawa, S. Okinaka: Abnormal copper metabolism and Keiser Fleischer corneal ring associated with schistosoma infection. *Neurology* 1962, 12, 520—546.
12. Okinaka, S., Yoshikawa, Y. Toyokura, T. Mozai, M. Uono, M. Kameyama, H. Watanabe, T. Terao, T. Muro, A. Igata, K. Ogiwara, E. Tanabe, T. Ueda, T. Tsubaki: Studies on hepato-cerebral disease. III. Hepatolenticular degeneration in Japan with studies of copper metabolism. *Neurology* 1961, 11, 792—799.
13. Porter, H., R. D. Adams: The copper content in brain and liver in hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1956, 15, 61—64.
14. Schutta, H. S.: Bilirubin encephalopathy in the Gunn rats. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1967, 26, 689—694.

15. Shiraki, H.: The comparative study of various types of hepatocerebral diseases in Japan. In: The central nervous system. Ed. A. T. Bailey, 1968, 252—272.
16. Vogel, F. S., J. W. Evans: Morphologic alterations produced by copper in neural tissues with consideration of the role of the metal in the pathogenesis of Wilson's disease. *J. Exp. Med.* 1961, 26, 699—712.
17. Warren, P. J., C. J. Earl, R. H. S. Thomson: The distribution of copper in human brain. *Brain* 1960, 83, 709—717.
18. Wender, M., M. Kozik: Encefalopatia po zespoleniu żyły głównej dolnej z żyłą wrotną. Obraz biochemiczny. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1973, 23, 177—181.
19. Wiśniewski, H., M. Śmiałek, T. Zalewska, H. Szydłowska, Z. Rap: Copper content in brains with blood-barrier damaged by freezing, hemorrhage and encephalomalacia (experimental work). *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 33—51.
20. Wiśniewski, H., M. Śmiałek, H. Szydłowska, T. Zalewska: Quantitative topography of copper in Wilson's disease and in porto-systemic encephalopathy. *Neuropat. Pol.* 1967, 5, 91—103.

Authors' address: Department of Neuropathology, Experimental and Clinical Medical Research Centre, Polish Acad. of Sciences, 00-784 Warszawa, Dworkowa Str. 3, Poland.

M. DAMBSKA, Z. FERENS, Z. TAYTSCH-KAPULKIN

THE INFECTION BY COXSACKIE B3 VIRUS IN MOUSE DURING PREGNANCY

Department of Neuropathology Experimental and Clinical Medical Research Centre
of Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

Head: Prof. Dr. M. J. Mossakowski

Department of Virology, National Institute of Hygiene, Warsaw

Head: Prof. Dr. M. Kańtoch

The Coxsackie B virus group is pathogenic for humans. Their different types may provoke pleurodynia, exanthematous fever disease, myocarditis, pericarditis, in the central nervous system a poliomyelitis-like syndrome, meningitis and encephalomyocarditis of newborn (Gear, 1954; Taytsch, 1963). The majority of the above mentioned disease have usually a relatively mild and short course. In pregnant women, nevertheless, and infants they may be severe. Therefore clinical and experimental investigations on this subject are of a great interest.

A general infection by Coxsackie B is more often found in the newborn than in infants. Hence, the question if it may result from intra-uterine infection. The majority of encephalomyocarditis of neonates is up till now considered as resulting from afterbirth infection (Joppich, Schulte, 1968; Rucka, 1969). Nevertheless, virological *post mortem* examination of newborn and of their mothers suspected to be infected by these viruses allow the claim that Coxsackie B viruses may cause transplacental fetus infection in humans (Makower et al., 1959; Surjus, 1961; Thalhammer, 1967).

Most of the investigations were performed on mice, as the virus is highly pathogenic for them. The infection by the same type of virus has a different course which depends upon the way of infection, the sex and the age of experimental animals (Taytsch, 1963; Niznikowska-Marks et al., in press; Minkowitz, Berkowich, 1970). The Coxsackie B3 virus type was most frequently used for examination of the influence of infection in pregnant animals and in transplacental passage of viruses. Numerous experiments proved that this virus may hamper fertilization

and innidation, that it penetrates the placenta to the fetus and highly contaminates the milk of the mothers. Infection of the mothers before pregnancy transmits passive immunity to the fetus. On the contrary, pregnant mice are very sensitive to this infection (Surjus, 1961; Drouhet, Leventis, 1968; Andriuszenko, Matweew, 1970; Meyer, Löfleur, 1968; Meyer, 1970; Sołowiew et al., 1970).

So far, there are no complete data and consistent observations as regard the effect of Coxsackie B3 virus infection on the development of pregnancy. Neither is a detailed morphological analysis of lesions in mouse fetuses to be found.

The direct aim of this investigation was to analyze the influence of subcutaneous infection by Coxsackie B3 virus on mice-mothers and fetuses, with special emphasis on the influence of infection produced in the subsequent phase of pregnancy. We intended also to find out whether transplacental infection produces in fetuses the meningo-encephalitic syndrome similar to that observed in the case of newborn mice infection.

MATERIAL AND METHODS

The experiments were performed on pregnant mice (Swiss strain) infected by Coxsackie B3 virus (Nancy). A 10 p.c. suspension of brains of newborn mice infected intracerebrally with this virus, was stored at -20°C . The pregnant mice received subcutaneously 0.5 ml of this solution, containing 10^{-7} TCID₅₀/ml. The infection was performed in three groups during the first, second and third week of pregnancy. A fourth group of control mice received subcutaneously 0.5 ml of saline. An additional comparative group was formed of newborn animals infected during the first day of life. The clinical observations concerned the term of birth or abortion, the number of fetuses in one litter and the state of health of the mothers and the newborn mice. Both mothers and newborns were sacrificed by decapitation immediately after delivery. A part of the fetuses of each litter and some of the organs of the mothers were submitted to virological examination and the brains of the remaining newborn animals to neuropathological investigation.

Tissue culture of the epithelium of kidneys of the *Cercopithecus aethiops* monkey was used for isolation of the virus from the organs. The suspension of the tissues of examined organs diluted from 10^{-1} to 10^{-5} was employed to infect every four test tubes of tissue culture. The presence of the virus was established on the basis of the cyto-

pathogenic effect. Identification of isolated strains was effected in a neutralization reaction by means of homological immunologic sera.

The brains to be examined neuropathologically were embedded in paraffin, and sections of the brain hemispheres, cerebellum, brain stem and spinal cord were stained with hematoxylin-eosin and cresyl-violet.

RESULTS

Table 1. Influence of infection by virus Coxsackie B3 on the course of pregnancy of mice

Phase of pregnancy	Number of infected mice	Number of perished adult mice	Number of abortion	Number of births at term	Percentage of still-borns
I 1—7 days	23	12 (52%)	13 (56.5%)	4 (17.4%)	2.5
II 8—15 days	31	7 (22.6%)	10 (32.3%)	17 (54.8%)	20.5
III 15—25 days	20	2 (10%)	0	20 (100%)	22.4

Table 1 presents the number of deaths of the mothers and the number of abortions and births at term in figures and per cents; the number of infected mice in each group being considered as 100. Since the mice perished either before or after abortion, the sum of the figures from different columns does not correspond to the number of cases in the respective groups. It is noteworthy, that the abortions and deaths among mothers occurred most frequently in the case of infection during the first week of pregnancy. The infection during the last week of gravidity usually did not interfere with delivery at term. Nevertheless there was a considerable number of still-births. Independently of the results shown in the table, it may be mentioned, that in the case of mice infected during the first week of pregnancy, their deliveries at term, if any, brought a very small number of newborn. Among the control animals no abortions, stillborn-deliveries or cases of death among mothers were noted.

The results of virological investigations are presented in Table 2. After infection in the first week of pregnancy the viruses were found neither in the organs of newborn mice after delivery at term, nor in the brains and uterus of their mothers. On the contrary, viruses were found in subjects infected during the second and third week of pregnancy. They were present in the majority of the newborn and in the organs of all mothers, infected after the twelfth day of pregnancy. The

Table 2. Virological examination after intragravidal infection of mice by Coxsackie B3 virus

Positive results	Fetus and newborns		Number of examination			
			Mothers		1	2
			Brain	Uterus		
I	0	2	0	1	0	1
II	13	25	7	11	1	2
III	31	56	6	7	2	2

relationship was studied between the gravidity phase and the content of viruses in the brains of the newborn. The virus titer in newborn mice infected during the second week of pregnancy amounted to 4.5—6.0 TCID₅₀/ml and in those infected during the third week to 2.2—3.6 TCID₅₀/ml. The virus titer in the brains of the mothers, independently of the time of infection, amounted to 3.6—5.2 TCID₅₀/ml.

Table 3. Neuropathological examination

Infection during definite phase of pregnancy	Number of newborns		Number of cases of meningo-encephalitis	
	nests	nests	nests	nests
I	15	6	3	3
II	10	7	2	2
III	32	12	7	6

The brains of 15 newborn animals from 6 mothers infected during the first week of pregnancy were subjected to neuropathological examination. In each of the three litters only one newborn showed cellular infiltrations in the leptomeninges.

Out of the group, infected during the second week of pregnancy containing 10 neonates from seven mothers, only two from different litters showed the meningo-encephalitic syndrome.

The group of 32 newborn from 12 mothers, infected during the third week of pregnancy, was the most numerous. We found there seven cases (born from six mothers) with inflammatory changes.

Inflammatory changes were found in the form of meningeal (Fig. 1) and intraparenchymal perivascular infiltrations. Their intensity in the

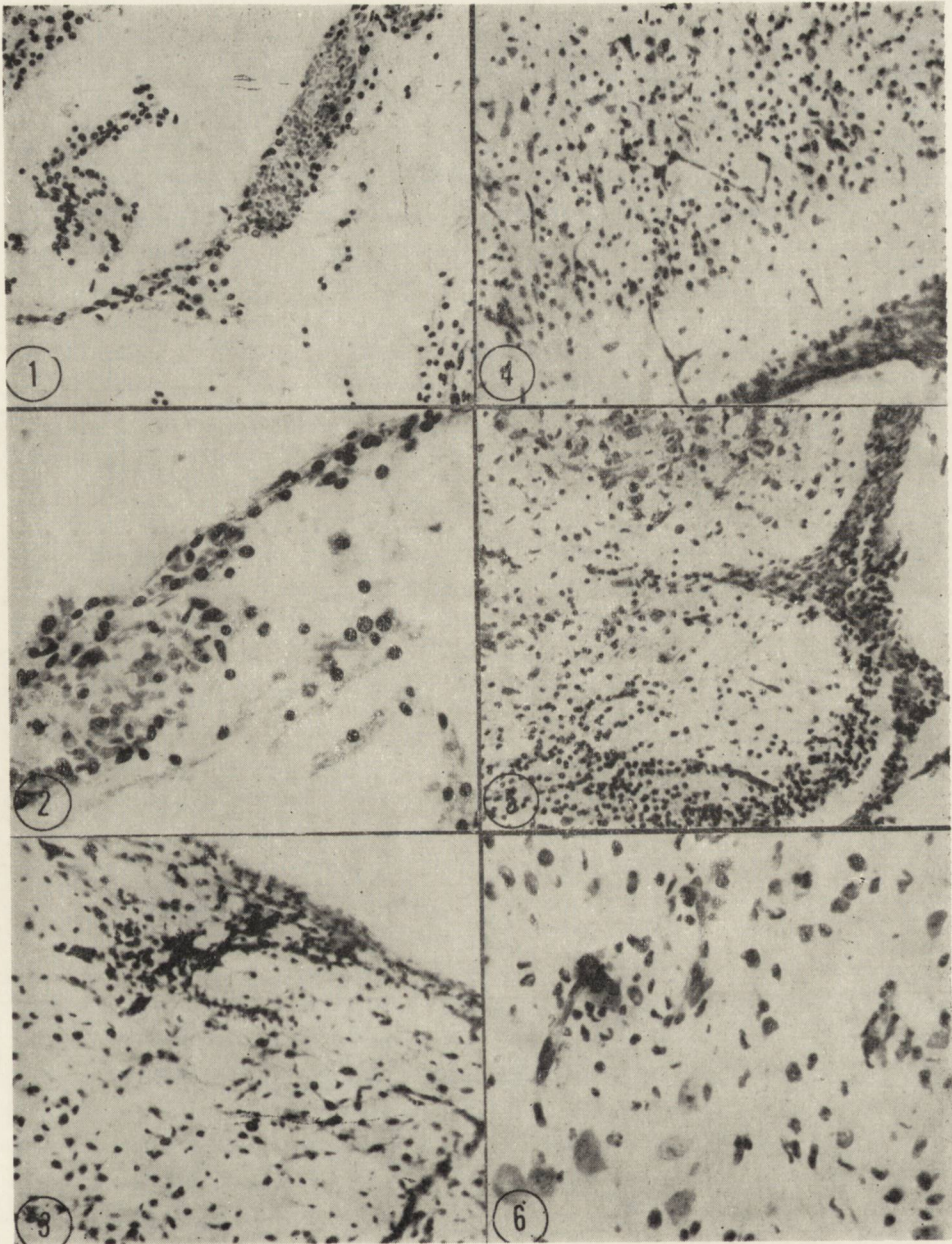


Fig. 1. Small infiltration in the meninges. Cresyl-violet, $\times 200$.

Fig. 2. Lymphocytes, monocytes and histiocytes in the infiltration. Cresyl-violet, $\times 400$.

Fig. 3. Intraparenchymal perivascular infiltration. Cresyl-violet, $\times 200$.

Fig. 4. Generalized neuronal changes in the cortex. Cresyl-violet, $\times 200$.

Fig. 5. Meningeal inflammatory changes. Cresyl-violet, $\times 200$.

Fig. 6. Microglial component in the inflammatory focus. Cresyl-violet, $\times 400$.

The reaction related to the moment of infection is mentioned by Słowiew et al. (1970). Most cases of meningoencephalitis were recognized in the group infected during the third week. Inflammatory changes in these newborn mice decapitated immediately after birth, are similar to those observed in suckling mice, infected directly after birth.

Numerous deaths of the mother mice confirm a greater sensibility of pregnant animals to the infection by virus Coxsackie B3 (Andriuszenko, 1970). The stage of gravidity, during which the susceptibility is the greatest is different in our material as compared with the results obtained in the investigation of Surjus et al. (1961). These authors drew attention to the increase of susceptibility to this infection and the greatest number of deaths towards the end of gravidity. In our experiments, on the contrary, they were more frequent in the earlier phases of pregnancy. These different dynamics might be explained among others by a different way of infection. Furthermore, the number of deaths of mother-mice might have been greater in the perinatal period, if they had not been decapitated immediately after delivery.

Summing up the results of our investigation we can admit that the infection of pregnant mice by virus Coxsackie B3 leads to a severe, sometimes even mortal illness of the mother and to damage of the fetus, depending on the time of infection and intensity of the passage of viruses through the placenta. The fetuses surviving to the moment of delivery may develop a meningoencephalitic syndrome similar to that noted in infected newborn animals.

M. Dąmbaska, Z. Ferens, Z. Taytsch-Kapulkin

SRÓDCIAŻOWE ZAKAŻENIE MYSZY WIRUSEM COXSACKIE B3

Streszczenie

Celem pracy jest ocena wpływu zakażenia podskórnego wirusem Coxsackie B3 na matki i płody, przy zakażeniach w kolejnych okresach ciąży, oraz porównanie zmian morfologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym przy zakażeniu transłożyskowym ze zmianami przy zakażeniu domózgowym noworodków mysich.

Doświadczenie przeprowadzono na myszach ciężarnych rasy Swiss, którym podawano podskórnie 0,5 ml zawiesiny tkanki mózgowej noworodków mysich zakażonych wirusem Coxsackie B3, zawierającej 10^{-7} TCID₅₀/ml. Zakażenia dokonywano w I, II i III tygodniu ciąży. Grupą myszy kontrolnych otrzymywała podskórnie 0,5 ml soli fizjologicznej. Grupą porównawczą były noworodki zakażane tym samym wirusem w pierwszym dniu życia. Matki i noworodki zabijano przez dekapitację natychmiast po porodzie.

Część płodów z każdego miotu i niektóre narządy matek poddawano badaniu wirusologicznemu, a mózgi pozostałych noworodków badano neuropatologicznie.

Stwierdzono, że poronienia i upadki matek były najliczniejsze przy zakażeniu w pierwszym okresie ciąży, natomiast przy zakażeniu w ostatnim tygodniu stwierdzano znaczny odsetek martwych płodów.

Badaniem wirusologicznym ustalono powiązania między tymi zjawiskami a wiarą matki i płodu. U 12 z 57 przebadanych mózgow płodów i noworodków stwierdzono zespół zapalenia oponowo-mózgowego o podobnym obrazie jak przy zakażeniu noworodkowym.

Różnice w przechodzeniu wirusów przez różne łożyska tej samej ciąży były powodem różnorodności wyników badań wirusologicznych u morfologicznych i noworodków pochodzących z tego samego miotu.

REFERENCES

1. Andriuszenko N. J., Matweew W. W.: Wirusologiczeskaja i morfologiczeskaja izuczenia Koksaki-infekcji u beremiennych myszej. *Woprosy Wirusologii*, 1970, 15, 68—72.
2. Drouhet V., Leventis F.: Le passage transplacentaire du virus Coxsackie B3 chez la souris gestante et la contamination foetale in utero. *Ann. Inst. Pasteur*, 1968, 114, 249—261.
3. Gear J.: Coxsackie virus infection of the newborn. *Progr. Med. Virol.*, 1958, 1, 106—121.
4. Joppich G., Schulte F. J.: *Neurologie des Neugeborenen*. Springer, Berlin 1968.
5. Makower H., Skurska Z., Halazińska L.: On transplacental infection with coxsackie virus. *Texas Reports Biol. Med.*, 1958, 16, 346—354.
6. Meyer J.: Untersuchungen an Nachkommen von Coxsackie virus B3 infizierten Mäusen. *Arch. ges. Virusforsch.*, 1970, 30, 316—326.
7. Meyer J., Löffler H.: Infektion gravider Mäuse mit Coxsackievirus. *Path. Microbiol.*, 1968, 32, 139—140.
8. Minkowitz S., Berkowich S.: Hepatitis produced by Coxsackie virus B1 in adult Mice. *Arch. Path.*, 1970, 89, 427—433.
9. Niżnikowska-Marks U., Bogacka E., Woźniewicz A.: Zmiany mikroskopowe w narządach wewnętrznych myszy ze szczególnym uwzględnieniem zmian w sercu w zależności od drogi wprowadzenia wirusa. In press.
10. Rucka A.: Odczyn morfologiczne u płodów i noworodków w przebiegu zakażenia. *Pamiętnik I Konf. Sekcji Med. Perinatalnej* 1969, 173—206.
11. Selzer G.: Transplacental infection of the mouse fetus by Coxsackie viruses. *Israel J. Med. Sci.*, 1969, 5, 125—127.
12. Sołowiew W., Khesin Y., Gutman N.: O naruszenii wnutretgownowo rozwieta myszej pri zarażeniu beremiennych samok wirusami koksaki. *Woprosy Wirusologii*, 1970, 15, 60—67.
13. Surjus A.: Effets du virus coxsackie B3 sur la souris gestante et sa transmission transplacentaire. *Ann. Inst. Pasteur*, 1961, 100, 825—827.

14. Taytsch-Kapulkin F. Z.: Wirusy Coxsackie. W: Podręcznik: Zarys Wirusologii Praktycznej, PZWL, Warszawa, 1963, 139—155.
15. Thalhammer O.: Pränatale Erkrankungen des Menschen, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1967.

Authors' address: Department of Neuropathology, Experimental and Clinical Medical Research Centre of Polish Academy of Sciences, 02-093 Warszawa, Pasteura Str. 3, Poland.

A. JIRÁSEK, M. STÁREK

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER EXPERIMENTELLEN ZECKENENCEPHALITIS

Hlava Institute of Pathology, Charles University, Prague, CSR

Die ultrastrukturellen Veränderungen der Nervenzellen bei der experimentellen Zeckencephalitis sind in den letzten Jahren schon einmal beschrieben worden. Die Mehrheit der Autoren hat an den Mäusen experimentiert, die mit ihrer Empfindlichkeit für solche Versuche ausserordentlich geeignet sind. Andererseits sind aber schon einige Befunde im lichtmikroskopischen Bild von den humanen Zeckencephaliden ein bisschen unterschiedlich. Unter der Voraussetzung, dass die morphologischen Veränderungen bei den Affen eine noch grössere Ähnlichkeit mit den Befunden bei der Zeckencephalitis des Menschen aufweisen könnten, untersuchten wir zwei kleinere Serien der Rhesus Affen, die intracerebral mit dem sogenannten Hypr Virus infiziert wurden. Eine extensive histotopographische Untersuchung der am 3, 5 und 7 Tag getöteten Affen ergab eine schwere nichteitrige Panencephalitis. Die exsudativen Veränderungen, im Sinne der perivaskulären vorwiegend rundzelligen Infiltrate und der verstreuten Gliaknötchen traten besonders in Basalganglien, im Hirnstamm und im spinalen Rückenmark auf. Die alterativen Vorgänge konnte man besonders in der Kleinhirnrinde beobachten wo eine fast komplette Verödung der Purkynjenzellschicht entstand.

Im Zentrum des Interesses der bisher erschienen elektronenmikroskopischen Beschreibungen steht besonders das morphologische Bild der Virusreplikation in den Nervenzellen. Auch unsere Untersuchungen haben in der Uebereinstimmung mit bisher erschienenen Angaben gezeigt, dass die Replikation der Arborviruse in den Nervenzellen der Mäuse und auch der Hamster mit der Bildung der relativ typischen Virions verbunden ist. Diese Virionen sind bis 50 μ grosse Kugeln, die mit unterschiedlich grossen Kapseln umgeben sind (Fig. 1). Diese sind besonders in den Cisternen des atypisch gebildeten granulären endoplas-

matischen Retikulums aber auch in Golgi Cisternen lokalisiert. Sehr oft kann man nur die Bildung der unterschiedlich grossen leeren Kapseln, die keine zentrale Virionen enthalten nachweisen.

Bei den Affen haben wir solche Gebilde in den Nervenzellen nur ganz ausnahmsweise und dazu nur in ganz geringer Menge beobachtet. Einigermassen häufiger traten in den Nervenzellen nur die leeren Kapseln, die unterschiedlich gross waren auf. Dagegen im Vergleich mit den Befunden bei den Mäusen sind die alterativen Veränderungen bei den Affen sehr häufig. Sie sind nicht nur in den im lichtmikroskopischen Bild beschriebenen Purkynjellen, aber auch in den anderen Zellen sichtbar. Dabei handelte es sich nicht nur um die Ganglienzellen, aber nach ihrer Topik und der Morphologie können wir sagen, dass auch andere Zellen inklusive der exsudierten Mononukleare mit den schwersten alterativen Veränderungen betroffen sind. Um die formale Pathogenese der Nervenzellenbeschädigung zu beurteilen, versuchen wir eine Reihe von den leichtesten Veränderungen bis zu den schwersten zu bilden, obwohl wir wussten wie so ein Versuch problematisch sein könnte. Es scheint, dass die alterativen Veränderungen in den Zellen mit der Schwellung der Mitochondrien, mit der Auflösung ihrer Kristalle und mit der Verklumpung des granulären endoplasmatischen Retikulums beginnen. Diese Veränderungen bilden nämlich den Übergang zur Pyknose, die nicht nur im Perikaryon der Nervenzellen, aber besonders in den Dendriten auftreten (Fig. 2). Nach dem Aussehen in der späteren Stadien kann man sagen, dass diese ausgedehnte Dendriteschrumpfung, die wir auch im Semidünnschnitten als zahlreiche kleine Punkte in der Molekularschicht zeigen können, dauert länger als die Pyknose im Perikaryonbereich. Die Perikaryon der Purkynjellen sind bei der gleichzeitigen Proliferation der Bergmannschen Glia aufgelöst.

Sehr oft kommen bei den experimentellen Encephalitiden der Affen in verschiedenen Zellen kristallförmige Inklusionen vor, die rhythmische, am häufigsten gitterförmige Strukturen aufweisen (Fig. 3). Die dunklen Teile enthalten manchmal eine zentrale Lücke und sind rund 30 μ gross, die Breite der hellen Lücken schätzt man auf die Hälfte (Fig. 4). Manchmal wird die gitterförmige Einordnung deformiert, die dunklen Teile verschoben so, dass es zu einer Zickzackeinordnung kommen kann. Diese Formationen sind manchmal mit einer einfachen Membrane umgeben, die eine undeutliche topische Beziehung zu naheliegenden Tubulen des granulären endoplasmatischen Retikulums sowie zum Lysosomen aufweisen kann. Solche Gebilde haben wir in den Ganglienzellen, Oligodendrocyten, Endothelien, Arachnothelien, sowie in den Mononuklearen nachgewiesen. Die Bedeutung diesen Formationen bleibt

unklar. Es wäre sehr einfach diese Gebilde als Erscheinung einer anderen simultanen Virusinfektion zu interpretieren. Die steigernde Zahl der Beschreibungen ganz ähnlicher Formationen, bei der Paraproteinaemie, in der Endothelien der Skelettmuskulatur und übrigens auch in Mononuklearen, nötigt uns in der Interpretation zur grössten Behutsamkeit. Wahrscheinlich können wir jetzt nur sagen, dass es sich um eine Erscheinung von Proteinsynthese handelt. Was aber in unseren Beobachtungen neu ist, ist das, dass wir diese Gebilde sehr leicht in ganz verschiedenen Zellen nachweisen konnten, und dazu bei Affen mit den floriden Encephalitiden und nicht in der Kontrollgruppe.

A. Jirásek, M. Stárek

OBRAZ MIKROSKOPOWO-ELEKTRONOWY
DOŚWIADCZALNEGO KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU

Streszczenie

Zmiany w przebiegu doświadczalnie wywołanego u małp kleszczowego zapalenia mózgu poddano badaniu w mikroskopie świetlnym i elektronowym. W komórkach nerwowych rzadko obserwowano „typowe” ciała wirusopodobne. W pojedynczych komórkach występowały również i inne „atypowe” elementy. Związek tych „atypowych” elementów z infekcją wirusową jest niejasny.

Anschrift der Verfasser: Hlava Institute of Pathology, Charles University, Prague, Studničkova 2, ČSSR.

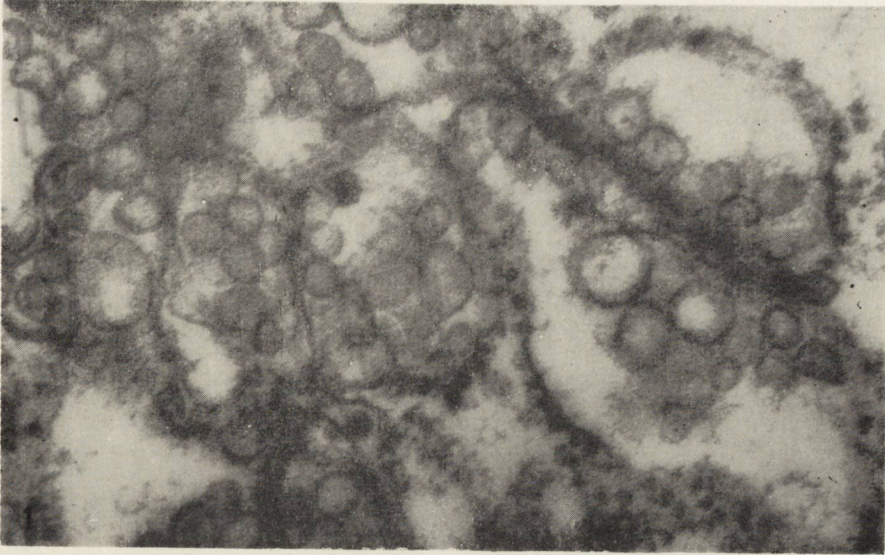


Abb. 1. Leere Kapseln nur ausnahmsweise mit den dunklen Virionen. $\times 75\ 000$.

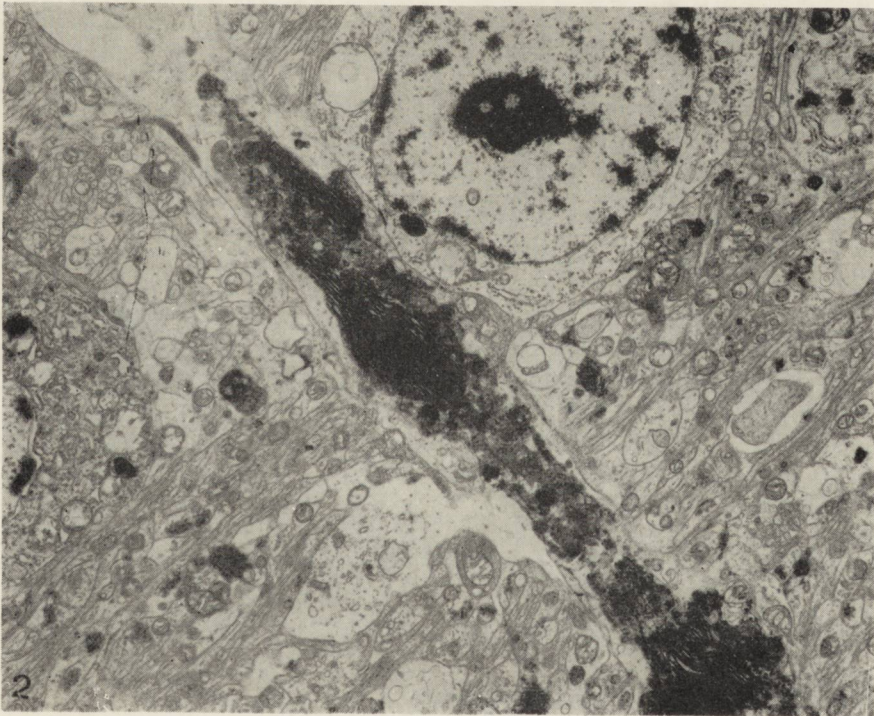


Abb. 2. Dendritenschrumpfung in der Molekularschicht des Kleinhirns. $\times 3\ 000$.

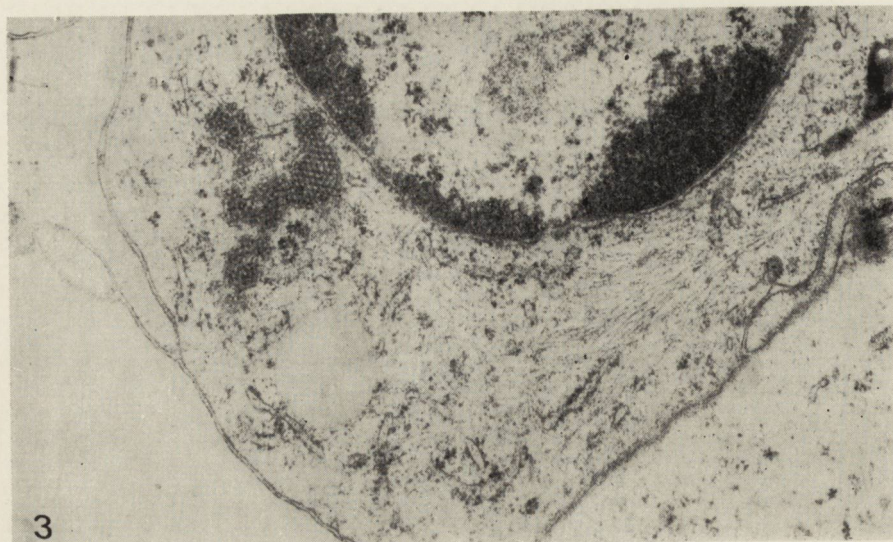


Abb. 3. Gitterförmige Gebilde in der Umgebung des Kernes einer mononuklearen Zelle. $\times 17\ 000$.

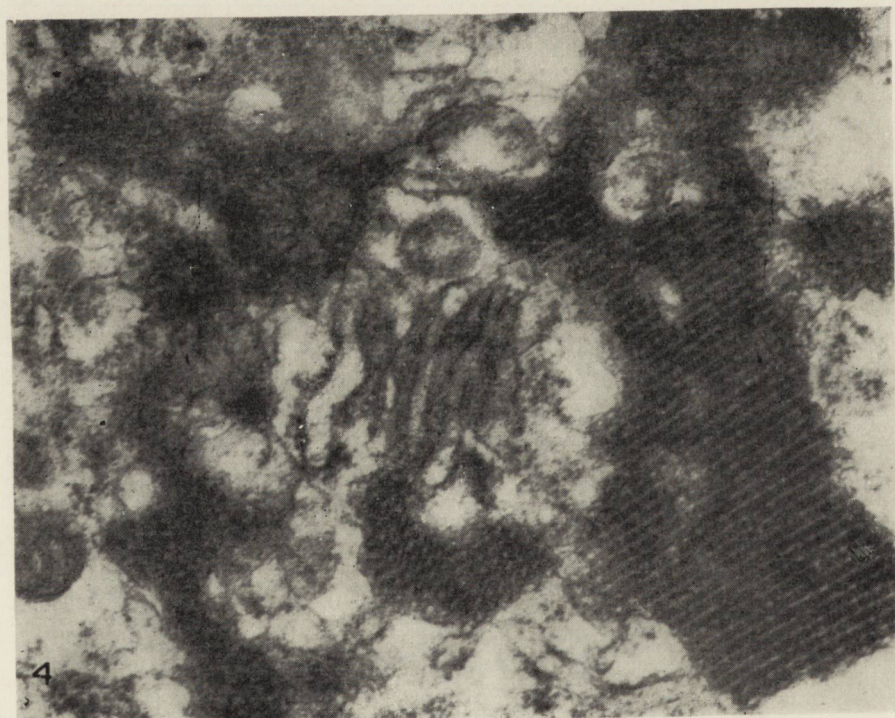


Abb. 4. Gitterförmige Gebilde mit der Beziehung zu den Cysternen des endoplasmatischen Retikulums. $\times 45\ 000$.

A. GUSEO

IMMUNOGLOBULIN-CONTAINING CELLS IN THE CEREBROSPINAL FLUID

Department of Neurology and Psychiatry of the University, Medical School, Pécs,
Hungary

There are numerous data suggesting a local production of immunoglobulins by cells within the brain, meninges or cerebrospinal fluid (CSF) in subacute sclerosing panencephalitis and other viral diseases of the central nervous system (Frick, Scheid-Seydel, 1958; Frick, 1969; Cutler et al., 1968; Tourtellotte et al., 1968; Salmi et al., 1972). Plasma cells were the first to be known as producing immunoglobulin. There are increasing data suggesting that lymphocytes as well as lymphoid cells can also take part in the production of immunoglobulins (Elves et al., 1963; Gowans, McGregor, 1965; Harris et al., 1966; Farland et al., 1970; Ellis et al., 1969; Pernis et al., 1970).

Lymphocytic meningitis served as an ideal model for our investigations because of the great diversity of the morphological appearance of lymphoid cells. In 3 cases using the direct method of immunofluorescence, we searched what kind of cells contain immunoglobulins and which part of the cell contains globulins. The cells were investigated with the May-Grünwald-Giemsa stain, PAS reaction and with the electron microscope.

We have shown earlier the phenomena of peripolexis (the adhesion of small lymphocytes to the surface of transformed cells and monocytes described by Sharp and Burwell, 1960; Fig. 1), emperipolexis (phagocytosis of lymphocytes or plasma cells by macrophages described by Humble et al., 1956; Fig. 2) in the CSF, known as conditions necessary for blastoid transformation (Guseo, 1972). There are many large transformed cells in lymphocytic meningitis, also having the ability to build immunoglobulins as shown by the direct method of immunofluorescence (Fig. 3). It is the cytoplasm of plasma cells that has the strongest posi-

tivity when examined by immunofluorescence with anti-human IgG conjugate (Fig. 4). The luminescence was not always homogenous; beside a diffuse positivity, there were granules in the cytoplasm and on the cell surface too, varying in quantity (Fig. 5). Immature plasma cells have the same degree of positivity of the cytoplasm as the mature ones. Cells that have undergone mitosis are also positive (Fig. 6) as well as the Golgi region in some other cells. Some transformed and small lymphocytes have a far weaker positivity which can be granular on the surface and diffuse in the cytoplasm. Positive cells often stick to positive or negative cells or to macrophages (peripoleosis Fig. 3 and 4).

We have detected PAS-positive granules on the surface of some of the transformed cells (Fig. 7) and granules in the cytoplasm of the same cells and large lymphoblasts. Cup-formation was conspicuous in a few cells.

With the electron microscope we could demonstrate the increase of polyribosomes, mitochondria and small lysosomes in transformed cells (Fig. 8). In some of these cells a short endoplasmic reticulum can be found. If peripoleosis takes place the cell membranes lie together and coalesce (Fig. 9). In plasma cells an extensive rough-surfaced ergastoplasm can be found (Fig. 10); between the distended lamellae a fine granular material is present (Fig. 11).

In cases of lymphocytic meningitis we demonstrated immunoglobulin-G in some of the lymphocytes, blast and transformed cells as well as in plasma cells in the CSF.

There was a clear relationship between the appearance of these cells and the increase of gamma globulin in the CSF, emphasized by many authors (Tourtellotte et al., 1968; Cutler et al., 1968; Frick, Scheid-Seydel, 1958; Frick, 1969; Meyer-Rienecker, 1972).

Immunoglobulins can be released from these cells in two ways: by disruption of the cell and by secretion. Perhaps the positive granules on the cell surface shown by immunofluorescence corresponding to those, seen in the PAS reaction, may be produced by secretion. Cell transformation required more than 2 days, consequently the cells can live for days in the CSF. We suppose that they can secrete immunoglobulin during their life into the CSF. Therefore, the high gamma-globulin level in the cerebrospinal fluid can be explained not only in lymphocytic meningitis, but also in any other acute and chronic infectious diseases of the central nervous system.

A. Guseo

O KOMÓRKACH PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO
ZAWIERAJĄCYCH IMMUNOGLOBULINĘ

Streszczenie

Istnieje wiele danych wskazujących, że w ośrodkowym układzie nerwowym immunoglobuliny są wytwarzane miejscowo. Cutler i wsp. (1968, 1969) wykazali, że w przypadkach SSPE komórki układu nerwowego, opony lub płyn mózgowo-rdzeniowy mogą wytwarzać te globuliny. Autor badał komórki z płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów z limfocytarnym zapaleniem opon mózgowych, posługując się barwieniem May-Grünwald-Giemsy, odczynnikami PAS, immunofluorescencją bezpośrednią i mikroskopią elektronową.

Uzyskane wyniki wskazują, że limfocyty w płynie mózgowo-rdzeniowym *in vivo* mogą ulegać transformacji blastycznej. Komórki blastyczne, wykazujące takie zmiany ultrastruktury, jak limfocyty pobudzone środkami mitogennymi, biorą udział razem z komórkami plazmatycznymi w tworzeniu immunoglobulin w płynie mózgowo-rdzeniowym.

REFERENCES

1. Cutler, R. W. P., E. Merler, J. Hammerstad: Production of antibody by the central nervous system in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1968, 18/1, 2, 129—132.
2. Ellis, S. T., J. L. Gowans, J. C. Howard: The origin of antibody forming cells from lymphocytes. *Antibiot et Chemother.* 1969, 15, 40—55.
3. Elves, M. W., S. Roath, G. Taxlor, M. C. G. Israels: The *in vitro* production of antibody by Lymphocytes. *Lancet* 1963, I, 1292—1293.
4. Farland Mc W., D. H. Heilman, J. F. Moorhead: Functional anatomy of the lymphocyte in immunological reactions *in vitro*. *J. exp. Med.* 1970, 132, 851—857.
5. Frick, E., L. Scheid-Seydel: Untersuchungen mit J¹³¹ markiertem Gamma-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweisskörper. *Klin. Wochenschr.* 1958, 36, 857—863.
6. Frick, E.: Die Bedeutung immunokompetenter Zellen für die Pathogenese entzündlicher Nervenkrankungen. *Zbl. ges. Neurol. u. Psych.* 1969, 196, 226—227.
7. Gowans, J. L., D. D. McGregor: The immunological activities of lymphocytes. *Progr. Allerg.* 1965, 9, 1—8.
8. Guseo, A.: Cell findings of general cytological significance in the cerebrospinal fluid. II Eur. Congr. of Cytology of the EFCS. Budapest 1972.
9. Harris, T. H., K. Hummeler, S. Harris: Electron microscopic observation on antibody-producing lymph-node cells. *J. exp. Med.* 1966, 123, 161—172.
10. Humble, J. G., W. H. W. Jajne, R. J. V. Pulvertaft: Biological interaction between lymphocytes and other cells. *Brit. J. Haemat.* 1956, 2, 283—288.
11. Meyer-Rienecker, H. J.: Immunologisch bedeutsame Zell- und Eiweissbefunde im Liquor bei neuroallergischer Erkrankungen. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* (Leipzig) 1972, 24, 256—264.

12. Pernis, B., L. Forni, L. Amante: Immunoglobulin spots on the surface of rabbit lymphocyte. *J. exp. Med.* 1970, 132, 1001—1008.
13. Salmi, A. A., E. Norrby, M. Panelius: Identification of different measles virus specific antibodies in the serum and cerebrospinal fluid from patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Infection and Immunity* 1972, 6, 248—254.
14. Sharp, J. A., R. G. Burwell: Interaction (peripolesis) of macrophages and lymphocytes after skin homograf of challenge with soluble antigens. *Nature* 1960, 188, 474—475.
15. Tourtellotte, W. W., J. A. Parker, R. M. Herndon, C. V. Cuadros: Subacute sclerosing panencephalitis: Brain Immunoglobulin-G, measles antibody and albumin. *Neurology* 1968, 18/1, 2, 117—121.

Author's address: Department of Neurology and Psychiatry University of Pécs, Pécs, Rét utca 2, Hungary.

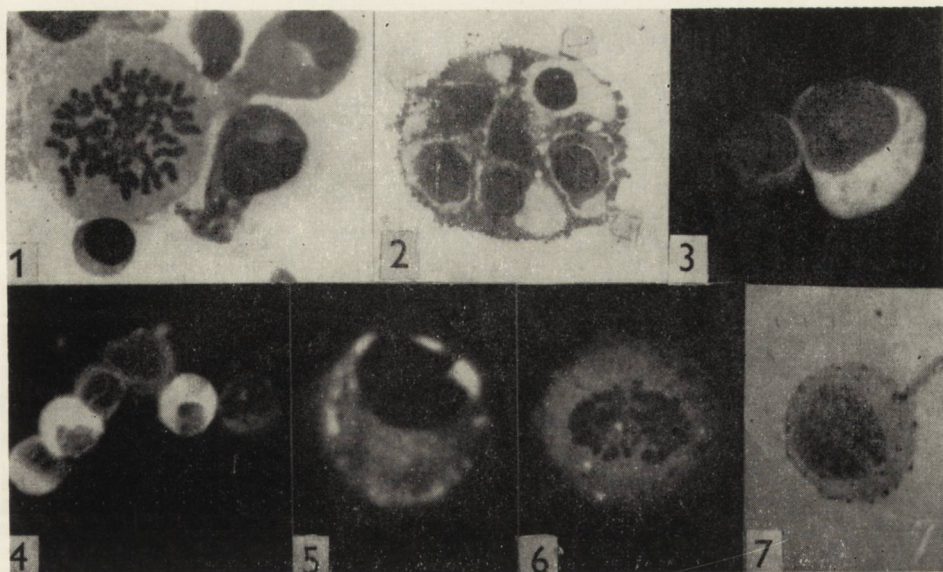


Fig. 1. „Peripolesis” — adhesion of small lymphocytes and transformed (lymphoid) cells to the surface of a transformed cell in mitosis. May-Grünwald-Giemsa stain (MGG). $\times 960$.

Fig. 2. Emperipolesis” — phagocytosis of lymphocytes and plasma cells by a macrophage. MGG. $\times 960$.

Fig. 3—6. Direct fluorescence with anti-human IgG.

Fig. 3. Diffuse fluorescence in the cytoplasm of a large transformed cell. $\times 960$.

Fig. 4. The cytoplasm of plasma cells shows bright fluorescence, the lymphocytes are negative. $\times 520$.

Fig. 5. IgG positive granules lie under the cell surface of a plasma cell. $\times 800$.

Fig. 6. A transformed cell in mitosis with moderate fluorescence in the cytoplasm. $\times 800$.

Fig. 7. PAS positive granules lie under the cell surface of a transformed cell. $\times 960$.

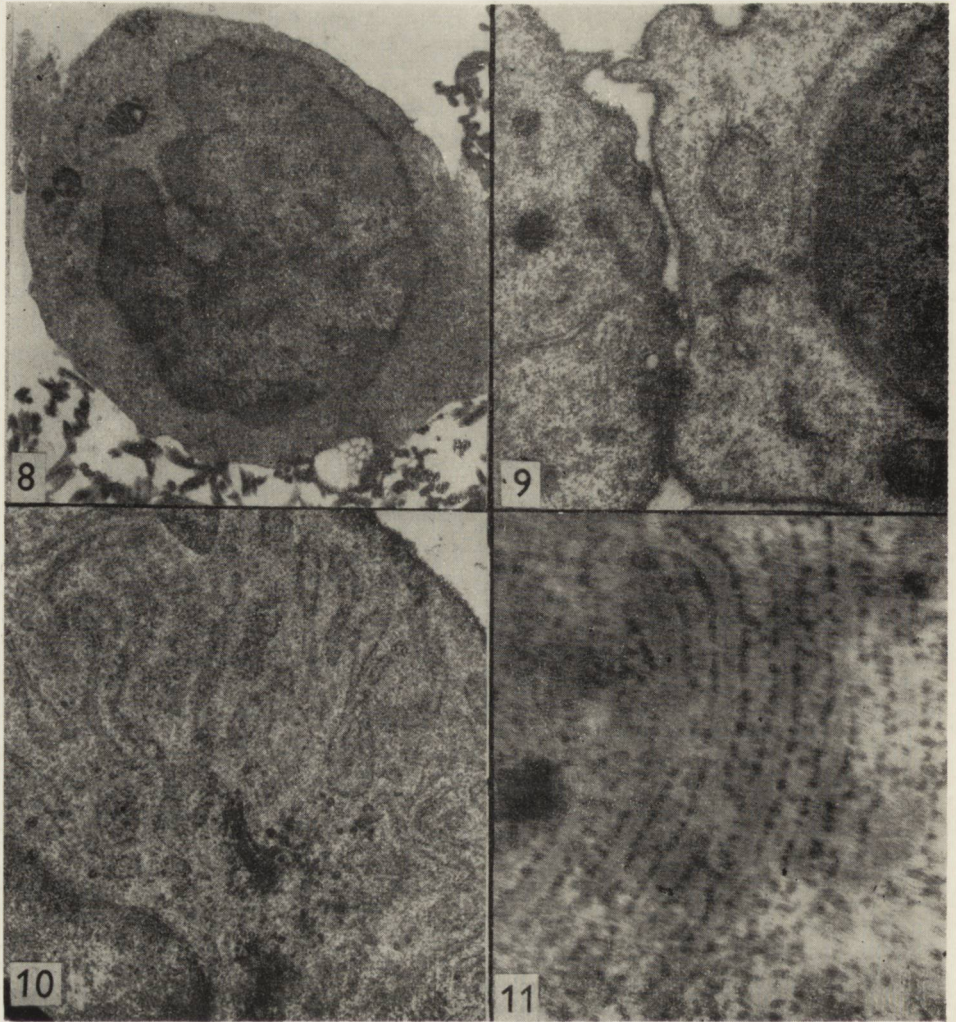


Fig. 8—10. Double contrasting with lead citrate and uranyl acetate.

Fig. 8. Increased number of ribosomes, some mitochondria in a transformed cell.
 $\times 15\ 000$.

Fig. 8. „Peripolexis” — where two transformed cells stick together, cell membranes become slurred. $\times 21\ 300$.

Fig. 10. Extensive rough surfaced ergastoplasm and Golgi-region in a plasma cell.
 $\times 21\ 300$.

Fig. 11. Fine granular material between the distended ergastoplasmic lamellae of a plasma cell. Bernhard's stain for RNA. $\times 97\ 600$.

E. TARNOWSKA-DZIDUSZKO, K. MÁJTENYI

ÜBER DIE MORPHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN DES KLEINHIRNS BEI DER JAKOB-CREUTZFELDTSCHEM KRANKHEIT

Neuropathologische Abteilung des Psychoneurologischen Institutes, Warszawa

Leiter: Doc. Dr med. J. Dymecki

Landes Heilanstalt für Nerven und Geisteskrankheiten, Budapest

Direktor: Prof. Dr med. I. Tariska

In den morphologischen Beobachtungen wird die Kleinhirnschädigung bei der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit nur sporadisch beschrieben obwohl das cerebellare Syndrom zu den obligaten klinischen Symptomen der Krankheit (Dowzenko 1961) gehört.

Man spricht von einem Schwund der Purkinjezellen (Jakob 1921, Zimmermann 1928, Davison 1932, Teichman 1935, Jones u. Nevin 1954), von einer Lichtung und Verödung der Körnerschicht (Creutzfeldt 1920, Leese und Hoeffler 1958, Scarlato u. Menozzi 1967, Koch 1966, Garzuli u.a. 1971) oder von einer vorzeitigen Verfettung des Zahnkernes (Creutzfeldt 1920, Jakob 1921, Heidenhain 1929, Stender 1930, Siedler u. Malamud 1963). In einzelnen Berichten (Kirschbaum 1968, Gross u. Kaltenbäck 1972) wurde *Status spongiosus* in der Kleinhirnrinde oder eine diffuse Atrophie vom Körnerzelltyp beschrieben, was Brownell u. Oppenheimer (1961) Anlass gab, von einer speziellen „ataktischen“ Form der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit zu sprechen.

In dieser Arbeit wollten wir das Spektrum der Veränderungen und ihre Schadensmuster im Kleinhirn überprüfen und die Entwicklung der Schädigung darstellen.

MATERIAL UND METHODIK

Untersucht wurden 30 Autopsiebeobachtungen im Alter von 26 bis 70 Jahren. Es waren 18 Frauen im Alter von 26—70 Jahren und 12 Männer im Alter von 48—70 Jahren. Das Durchschnittsalter der gan-

zen Gruppe betrug 54 Jahre. Die Krankheit dauerte 4 Wochen bis 6 Jahre. Die Mehrzahl der Fälle (26) bot im Krankheitsverlauf eine schwere Ataxie. Alle Fälle gehörten der sporadischen Form der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit an.

Die genaue Beschreibung dieser Fälle befindet sich in den Arbeiten von Májtenyi (1965, 1972), Tarnowska-Dziduszko u. Filipowicz (1971), Kasperek u. Miterbeiter (1972).

Für die histologische Untersuchung wurden Blöcke vom Kleinhirn mit Wurm entnommen. Färbung: Kresylviolett, H-E, Bielschowsky bzw. Bodian, Spielmeyer bzw. Klüver-Barrera, Kanzler-Arendt bzw. Holzer, Sudan schwarz B, Goldimprägung nach Cajal.

ERGEBNISSE

Makroskopisch bestand in keinem Fall eine merkliche Kleinhirnatrophie.

Die histologische Untersuchung ergab in allen Fällen einen mässigen bis subtotalen Ausfall der Purkinjezellen in den Kuppen sowie in den Tälern der Windungen (Abb. 1). In manchen Läppchen waren nur einzelne Purkinjezellen erhalten. Diesen Veränderungen gliederte sich eine Lichtung der Körnerschicht an (Abb. 2) speziell in den Windungskuppen. In 10 Fällen war eine mässige Körnerschichtatrophie zu sehen vorwiegend in den Windungstätern. In 4 Fällen war die Molekularschicht atrophisch verändert.

Die erhaltenen Purkinjezellen waren ischämisch verändert, geschrumpft oder manchmal mit Lipopigment beladen. „Leere“ Faserkörbe (Abb. 3) waren entsprechend dem Zellschwund vorhanden, die Nervenfasern verdickt (Abb. 4) und „Axontorpedos“ (Abb. 5) in wechselnder Zahl bei allen Fällen nachweisbar.

Die Zellen der Körnerschicht waren in 5 Fällen geschrumpft.

Eine weitere Veränderung betraf das Verhalten der Bergmannschen Astroglia. Es kam zu einer fokalen (Abb. 6), selten diffusen Zellgliose, die an Intensität oft das Ausmass reparativer Vorgänge deutlich überschritt.

Neben diesen Läsionen kam es zu einer spongiösen Umwandlung der grauen Substanz vorwiegend der Purkinjezellschicht und Bergmannschenglia (Abb. 7) von wo sich die Spongiose traubenartig oder girlandenförmig (Abb. 8, 9) auf die anliegenden Teile der Molekular und Körnerschicht verbreitet hat. Diese spongiöse Umwandlung der Kleinhirnrinde konnte man sowohl in den Kuppen, wie auch in den Tälern der Windungen finden. Zwischen den spongiös aufgelockertem Gliama-

schenwerk waren manchmal einzelne geschrumpfte Purkinjezellen (Abb. 10) erhalten, oft kam es auch zur kompletten laminären Parenchymverödung.

Der Zahnkern bot in 5 Fällen eine mässige in anderen eine leichte Lichtung. Die erhaltenen Zellen waren mit Lipopigment schwer beladen. Diesen Läsionen entsprach eine Zellproliferation der Astro- und Mikrogliä.

Die Markscheiden waren vorwiegend im Centrum des Lappchenmarks und im Hilus des Zahnkernes gelichtet, subependymal und subpial lag eine feine Fasergliose vor.

In 10 Fällen waren Gefässknäuelbildungen zu finden.

Man muss unterstreichen, dass die Veränderungen wie Zelldegeneration und Zellschwund gleich ausgeprägt waren, sowohl im Wurm wie auch in den Hemisphärenabschnitten. Sie waren jedoch schwerer ausgeprägt in den dorsalen Teilen des Kleinhirns als in den ventralen und auch war die Peripherie der Lappchen schwerer betroffen.

Der *Status spongiosus* zeigte dabei keine topographische Predilektion. Diese Läsion war vorwiegend in den Fällen zu finden die eine kürzere Krankheitsdauer hatten-einige Wochen bis Monate. Die Atrophie war dagegen in den Fällen anwesend in denen die Krankheit einige Jahre dauerte.

DISKUSSION

(

Das morphologische Bild der Veränderungen im Kleinhirn bei der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit wird beherrscht durch:

1. einen unterschiedlich schweren-mässigen bis subtotalen-Ausfall der Purkinjezellen.
2. verschiedene Formen der Erkrankung der Purkinjezellen
3. fokale oder diffuse Vermehrung der Bergmannschen Astroglia
4. *Status spongiosus* vorwiegend im Bereich der Purkinjezellschicht und Bergmannschenastroglia
5. erhebliche, die Altersnorm übersteigende Lipopigmentbeladung des Zahnkernes
6. Anwesenheit der Gefässknäuelbildungen als ein Ausdruck der Atrophie des Parenchyms.

Man kann vermuten, dass bei der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit der Krankheitsprozess im Kleinhirn sich vorwiegend in der Purkinjezellschicht und Bergmannsgliaschicht abspielt vermutlich zur selben Zeit und auf einer Störung der glioneuronalen Einheit im Sinne Seitelbergers glioneuronaler Dystrophie-beruht.

In Fällen mit kürzerer Krankheitsdauer—einige Wochen bis Monate wird das morphologische Bild durch spongiöse Veränderung beherrscht bei längerer—mehrjährigen Krankheitsdauer, überwiegt die Atrophie.

Im Lichte der Untersuchung von Gibbs und Gajdusek (1969) dürfte man annehmen, dass sowohl langsam fortschreitende, degenerative Veränderungen der Neuronen und ihr Schwund — sowie auch die Proliferation der Glia im Kleinhirn, Ausdruck einer durch den Slow-Virus bedingten, infektiösen Schädigung sind.

Die Topographie der atrophischen Veränderungen im Kleinhirn, die schwerste Schädigung der Purkinjzellschicht—lässt die Annahme zu, dass auf den Grundprozess sich zusätzlich kreislaufbedingte Schäden aufsetzen können. Man dürfte annehmen, dass der grösste Ausfall der Purkinjzellen, in den peripherischen Lappchen durch eine Druckschwankung zwischen dem supra und infratentoriellen Raum zustande kommen könnte.

So kann die spezifische Angioarchitektonik des Kleinhirns (Uchimura 1929, Jansen u. Brodal 1958) so wie auch die anatomisch bedingte Situation des Kleinhirns in der Schädelgrube (Spielmeyer 1922, Lindenberg 1957) das topographische Verteilungsmuster, primär bedingt durch den infektiösen Faktor, zusätzlich beeinflussen und die morphologischen Veränderungen während des Krankheitsgeschehens verstärken.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Im Lichte unserer Untersuchung könnte man annehmen, dass die Schädigung des Kleinhirns zu einer „prozesstypischen“ Gewebläsion bei der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit gehört.
2. Der Krankheitsprozess die Schicht der Purkinjzellen sowie der Bergmannschenastroglia bevorzugt.
3. Der Grad der degenerativen Veränderung der Zellen sowie der Atrophie, wird nicht durch den filogenetischen Faktor bedingt.
4. Die Topographie des atrophischen Vorganges wird aber durch den angioarchitektonischen und anatomischen Faktor modifiziert.

E. Tarnowska-Dziduszko, K. Májtenyi

OBRAZ MORFOLOGICZNY MÓZDŻKU W CHOROBIE JAKOBA-CREUTZFELDTA

Streszczenie

W pracy przeprowadzono analizę morfologiczną struktury i topografii zmian w mózdku. Materiał obejmował 30 przypadków w wieku od 24 do 70 lat. Czas trwania choroby wahał się od 4 tygodni do 6 lat.

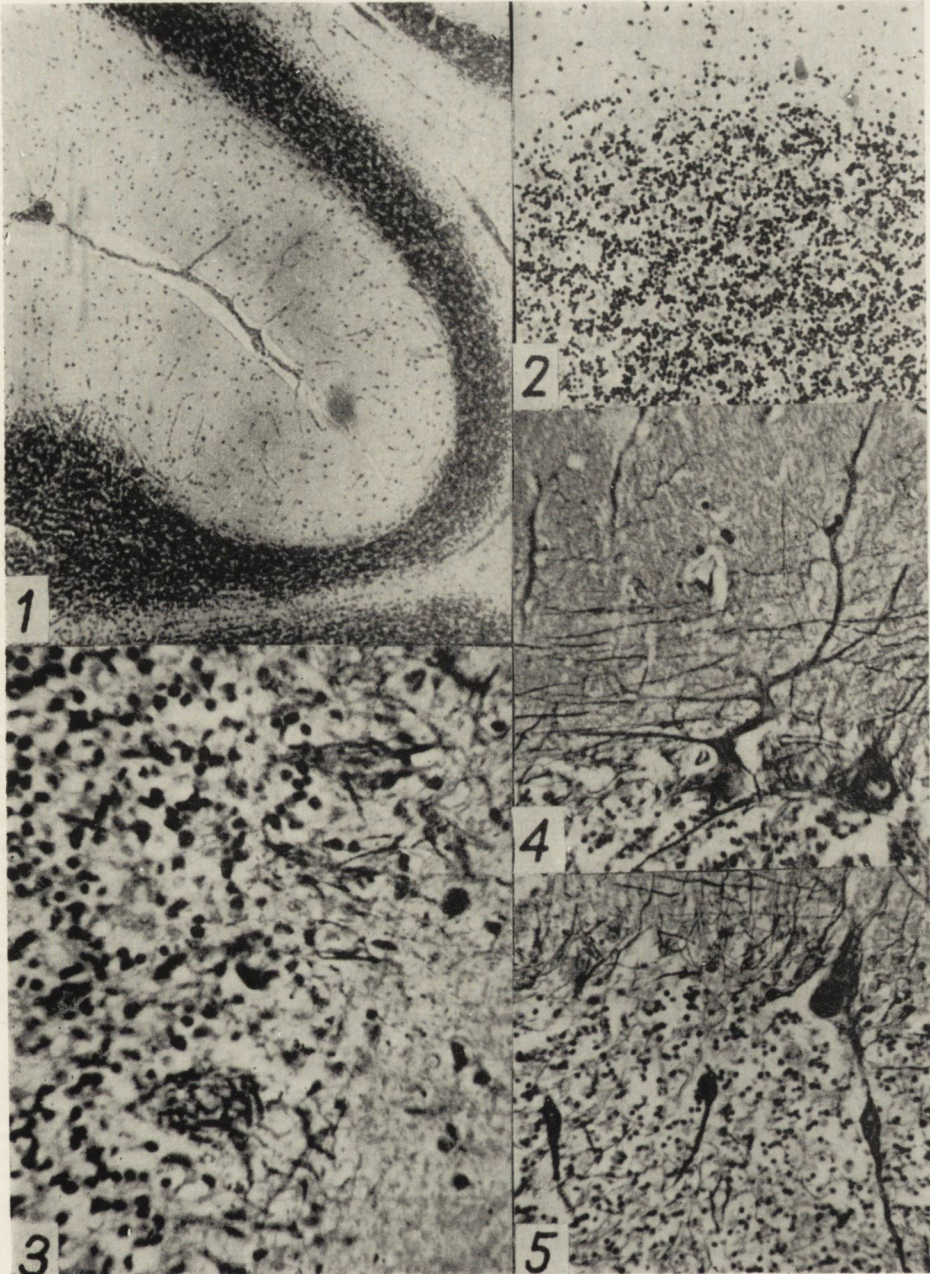


Abb. 1. Subtotaler Ausfall der Purkinjezellen. Kresylviolett. $\times 40$.

Abb. 2. Lichtung der Körnerschicht. Kresylviolett. $\times 100$.

Abb. 3. „Leere“ Faserkörbe. Bielschowsky. $\times 400$.

Abb. 4. Verdickte Nervenfasern. Bielschowsky. $\times 200$.

Abb. 5. Axontorpedos. Bielschowsky. $\times 200$.

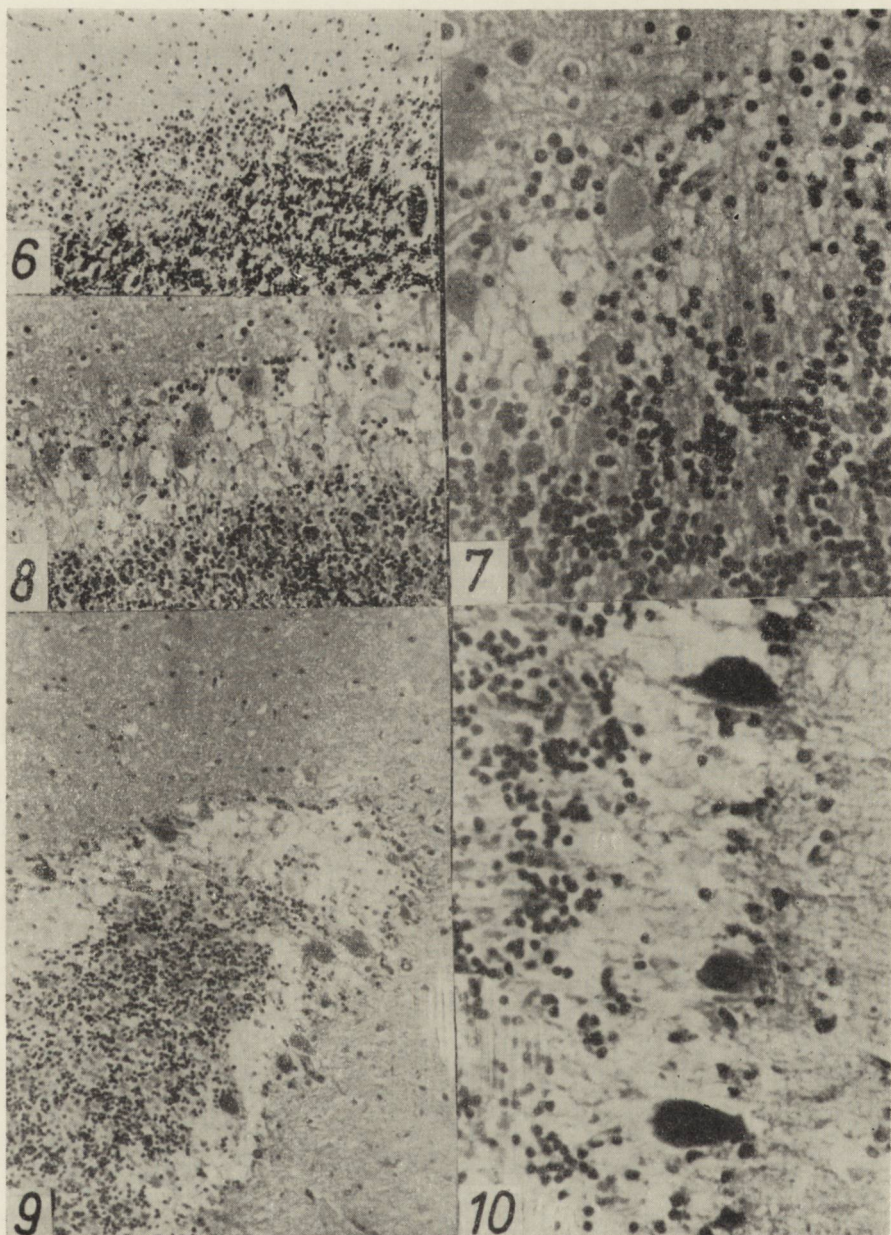


Abb. 6. Intensive Wucherung der Bergmannschen Astroglia. HE. $\times 100$.

Abb. 7. Spongiöse Umwandlung der grauen Substanz in der Purkinjezellschicht und Bergmannschen Astroglia. Kresylviolett $\times 200$.

Abb. 8, 9. Traubenartige und girlandenförmige Verbreitung der Spongiose auf die anliegenden Teile der Molekular- und Körnerschicht. Kresylviolett $\times 200$.

Abb. 10. Zwischen spongiös aufgelockertem Gliamaschenwerk sind einzelne geschrumpfte Purkinjezellen erhalten. Kresylviolett $\times 200$.

Dominującymi zmianami morfologicznymi były: 1) znaczne ubytki komórek Purkiniego i przerezedzenia komórek warstwy ziarnistej; 2) obrazy schorzenia ischemicznego i przewlekłego komórek Purkiniego z deformacją ich wypustek osiowych i dendrytów; 3) stan gąbczasty występujący najczęściej w warstwie komórek Purkiniego i gleju Bergmanna — czasami girlandowato przechodzący na przylegające części warstwy ziarnistej czy drobinowej. W polach zgąbceń zachowane są pojedyncze komórki Purkiniego; 4) odczyn rozplemowy głównie gleju Bergmanna i mikrogleju; 5) obrazy uszkodzenia osłonek mielinowych głównie w osi zawojów.

Ubytki komórek nerwowych są bardziej nasilone na powierzchni grzbietowej mózdzku, zwłaszcza na obwodzie płacików, stan gąbczasty natomiast nie wykazuje większej predylekcji topograficznej.

Stan gąbczasty obserwowano częściej w przypadkach, w których czas trwania choroby był wielotygodniowy czy kilkumiesięczny, a zmiany zanikowe dominowały w przypadkach o przebiegu wieloletnim.

Wydaje się, że w chorobie Jakoba-Creutzfeldta proces chorobowy w mózdzku toczy się głównie w warstwie komórek Purkiniego i w warstwie komórek glejowych Bergmanna.

LITERATUR

1. Brownell B., Oppenheimer D. R.: Anataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1965, 28, 350—361.
2. Creutzfeldt H. G.: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 1920, 51, 1—18.
3. Dawson C.: Spastic pseudosclerosis (cortico-pallido-spinal degeneration). *Brain* 1932, 55, 247—253.
4. Dowżenko A.: *Neurologia kliniczna*. PZWL Warszawa 1961, 469—470.
5. Garzuly F., Jellinger K., Pilz P.: Subakute spongiöse Encephalopathie (Jakob-Creutzfeldt: syndrom). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1971, 207—227.
6. Gibbs C. J., Gajdusek D. C.: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science* 1969, 165, 1023—1025.
7. Gross H., Kaltenbäck E.: Kuruähnliche Plaques bei Jakob-Creutzfeldtscher Krankheit. *Wien. klin. Wschr.* 1972, 84, 434—435.
8. Heidenhain A.: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesensium. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 1929, 118, 49—114.
9. Jakob A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befund. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 1921, 64, 147—228.
10. Jansen J., Brodal A.: *Das Kleinhirn*. Hdb. der mikroskopischen Anatomie des Menschen. J. Springer Berlin 1958, IV/B, 93—164, 278—280.
11. Jones D. O., Nevin S.: Rapidly progressive cerebral degeneration (Subacute vascular encephalopathy). *Neurol., Neurosurg. Psychiat.* 1954, 17, 148—162.
12. Kasperek S., Grudzińska B., Cibis R.: Przypadek choroby Jakoba-Creutzfeldta. II Neuropathological Conference of Polish Association of Neuropathologists Warsaw — March 1972.

13. Kirschbaum W. R.: Jakob-Creutzfeldt disease. New York, Elsevier 1968.
14. Koch G.: Krankheiten mit vorwiegender Beteiligung des extrapyramidalen System. Humangenetik. G. Thieme Verlag Stuttgart 1966, V/1, 188—191.
15. Lindenberg R.: Die Bedeutung der Gefäßversorgung des Gehirns für Art und Ort Kreislaufbedingter Gewebsschäden. Hdb. der spez. path. Anatomie und Histologie. J. Springer. Berlin 1957, XIII/1 B, 1128—1160.
16. Leese S., Hoefler P. F. A., Austin J. H.: Eeg in diffuse encephalopathies. Arch. Neurol. Psychiat. 1958, 79, 759—782.
17. Májtenyi K.: Beiträge zur Pathologie der subakuten spongiösen Encephalopathie. Acta Neuropath. 1965, 4, 491—506.
18. Májtenyi K.: Subakute Spongiöse Encephalopathie. (Arbeit in Verfassung 1972).
19. Scarlato G., Menozzi C.: Two Cases of Presenile Spongiform Encephalopathy. Acta Neuropath. 1967, Suppl. III, 24—30.
20. Seitelberger F.: The problem of status spongiosus. Brain Edema, Symp. Vienna 1965, J. Springer, Wien 1967, 152—169.
21. Siedler H., Malamud N.: Creutzfeldt-Jakob disease. J. Neuropath. exp. Neurol. 1963, 22, 381—402.
22. Spielmeyer W.: Histologie des Nervensystems. J. Springer Berlin 1922.
23. Stender A.: Weitere Beiträge zum Kapitel „Spastische Pseudosklerose Jakobs“. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1930, 128, 528—543.
24. Tarnowska-Dziduszko E., Filipowicz M.: Zmiany morfologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu choroby Jakoba-Creutzfeldta. Neuropat. Pol. 1971, 4, 343—351.
25. Teichmann E.: Über einen der amyotropher Lateralsclerose nahestehenden Krankheitsprozess mit psychischen Störungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1935, 154, 32—44.
26. Uchimura Y.: Über die Blutversorgung der Kleinhirnrinde und ihre Bedeutung für die Pathologie des Kleinhirns. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1929, 120, 774—782.
27. Zimmerman R.: Ein weiterer Fall von Pseudosclerosis spastica. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1928, 116, 1—15.

Anschrift der Verfasser: Dr. E. Tarnowska-Dziduszko: Neuropathologische Abteilung des Psychoneurologischen Institutes, Warszawa, Sobieskiego Str. 1/9, Polen.

J. CERVÓS-NAVARRO, F. MATAKAS, G. STOLTENBURG

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN IN URÄMISCHEN NEUROPATHIE

Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Im letzten Jahrzehnt wurde die von Charcot bereits von 100 Jahren als „Paraplegie urinaire“ beschriebene urämische Neuropathie wieder entdeckt. Sie ist klinisch gekennzeichnet durch: Reduktion der Nervenleitungsgeschwindigkeit, distale Parästhesien und Hypästhesien, Störungen der Vibrationsempfindlichkeit, später Paresen, Ausfall der Muskelreflexe und Muskelatrophien (Asbury et al., 1963; Tenckhoff et al., 1965; Thomas et al., 1971). Die Veränderungen schreiten von distal nach proximal fort und bevorzugen die unteren Extremitäten. In den klinischen Mitteilungen (Lindholm et al., 1963; Preswick, Jeremy, 1964; Versaci et al., 1964; Heron et al., 1965; Coomes et al., 1965; Funk-Brentano et al., 1964; Tenckhoff et al., 1965; Callaghan, 1966; Dobbstein et al., 1968) beträgt die Häufigkeit der urämischen Neuropathien in verschiedenen Kollektiven von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz 13—85%. Allerdings sind die Prozentzahlen schwierig zu vergleichen, einmal weil der urämische Zustand bei unterschiedlichen Grad der Azothämie angenommen wird und zum anderen weil die Ergebnisse der Nervenleitungsgeschwindigkeit sehr viel davon abhängen, was man als unterste Norm annimmt.

Weder die histologischen Mitteilungen (Marin, Tyler, 1961; Asbury et al., 1963; Forno, Alston, 1967; Jennekens et al., 1969; Dayan et al., 1970; Dinn et al., 1970; Pakkenberg et al., 1971), noch die unseres Wissens einzige elektronenmikroskopische Mitteilung (Appenzeller et al., 1971) über die urämische Neuropathie haben bis jetzt über eine ausreichende Zahl von Fällen berichtet, die eine sichere Kennzeichnung der urämischen Neuropathie erlaubt. Darüber hinaus wurden

in verschiedenen Mitteilungen über die Auswirkung der Dialysebehandlung auf die urämische Neuropathie widersprüchliche Ergebnisse berichtet (Hegstrom et al., 1961; Gonzalez et al., 1963; Lindholm et al., 1963; Heron et al., 1965; Jebson et al., 1967; Prill et al., 1967; Tenckhoff et al., 1967; Dobbstein et al., 1968). Anhand einer grösseren Zahl von Fällen versuchen wir sowohl eine Charakterisierung der ultrastrukturellen Veränderungen bei der urämischen Neuropathie zu geben als auch die Auswirkung der Dialysebehandlung auf dieselbe zu erörtern.

MATERIAL UND METHODEN

Bei insgesamt 31 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die dialytisch behandelt wurden, wurde bei der Anlegung des Shunts der *ramus cutaneus palmaris* des *N. ulnaris* entnommen und licht- bzw. in 20 Fällen elektronenmikroskopisch untersucht. Tabelle 1 stellt unser Patientengut, aufgeteilt nach den Grundleiden, dar. Das Alter der Patienten betrug zwischen 21 und 57 Jahren. Die Verteilung zwischen

Tabelle 1. Nervenbiopsie bei 31 Patienten mit Terminaler chronischer Niereninsuffizienz

Chronische Glomerulonephritis	25
Chronische Pyelonephritis	2
Zystenniere	3
Interstitielle Nephritis	1

beiden Geschlechtern war annähernd gleichmässig. Nur zwei der Patienten zeigten eine klinisch eindeutige Neuropathie. Demgegenüber war die Nervenleitungsgeschwindigkeit in mehr als der Hälfte der Fälle vermindert. Als Kontrollfälle dienten 5 autoptisch unmittelbar nach dem Tode entnommene Nerven der gleichen Gegend. Das Alter dieser Patienten betrug zwischen 40 und 74 Jahren. Sämtliche Patienten waren akut verstorben und waren vor dem Tode weder an einem Nierenleiden, noch an Diabetes oder anderen Grundleiden, die von Neuropathien begleitet werden können, erkrankt.

Von einem etwa 15 mm langen Nervenstück wurden 2/3 in Paraffin eingebettet und mit H.E. und nach van Gieson, Heidenhain-Woelcke, Bielschowsky und bei einem Teil der Fälle mit Kongorot gefärbt. Das übrige Material wurde in 5% Glutaraldehyd und danach in Osmium fixiert. Die Einbettung erfolgte in Mikropal. Von diesem Material wurden Semidünnschnitte nach Giemsa gefärbt und Ultradünnschnitte für die elektronenmikroskopische Untersuchung angefertigt.

BEFUNDE

Lichtmikroskopische Befunde

Für die Beurteilung der lichtmikroskopischen Befunde erwiesen sich die Semidünnschnitte als viel besser geeignet als die Präparate, die nach herkömmlichen Methoden bearbeitet wurden. In 30% der Fälle konnte eine segmentale Entmarkung von einzelnen.

Fasern festgestellt werden. Im Längsschnitt war häufig das Fehlen der Myelinscheide oder die Erweiterung der paranodalen Fissur zu erkennen. Eine Zebröckelung bzw. ein Zerfall der Markscheide wurde nur sehr selten beobachtet. Beim Vergleich mit den autoptisch gewonnenen Nerven zeigte sich eine Abnahme der bemerkten Fasern in der Mehrzahl der Nervenbiopsien von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Abb. 1).



Abb. 1. Im Axonquerschnitt erkennt man die deutliche Reduktion der bemerkten Nervenfasern. In unmittelbarer Nachbarschaft der unbemerkten Axone befinden sich Fasern von geringer Dicke mit einem auffallend schmalen Myelinmantel. Semidünnschnitt 1 μ , Giemsa-Färbung. Verg. \times 750.

Neben der relativen Zunahme der unbemerkten Fasern fiel auf, dass ein Teil der Bündel mit unbemerkten Fasern auch bemerkte kleine Axone aufwies. Dabei handelt es sich um regenerierende Fasern, von denen einige schon wieder remyelinisiert sind. Bei Patienten mit langjähriger Dialyse zeigte sich eine Zunahme der kollagenen Fasern im Endoneurium. Eine Veränderung der Gefäße wurde in keinem der Fälle beobachtet.

Elektronenmikroskopische Befunde

Zehn von den 25 Biopsien, die wir bis jetzt elektronenmikroskopisch untersucht haben, wurden vor Anfang der Dialysebehandlung, d.h. bei der ersten Anlegung eines Shunts, entnommen. In einem dieser Fälle wurde eine zweite Biopsie 5 Wochen nach Beginn der Dialyse untersucht. In 4 weiteren Fällen wurden je 2 Biopsien untersucht, die während der Dialysebehandlung entnommen wurden. Die Zeitabstände zwischen den einzelnen Biopsien bei diesen 4 Patienten waren: 2 Monate, 3 Monate, ein Jahr und 2 Jahre. Die übrigen 6 waren einmalige Biopsien bei Patienten, die sich in der Dialysebehandlung befanden. Die Zeit zwischen Beginn der Dialyse und Entnahme der Nervenbiopsie reichte von 3 Wochen bis zu 4 Jahren.

In 8 Fällen waren ultrastrukturelle Veränderungen zu erkennen. Bei weiteren 7 Fällen kamen geringgradige Veränderungen vor, die erst nach der Quantifizierung der Befunde, die wir z. Z. durchführen, zu bewerten sein werden.

Die am häufigsten festgestellte ultrastrukturelle Veränderung war die segmentale Entmarkung. Der Myelinzerfall begann häufig im Bereich einer Schmidt-Lantermannschen Inzisur. Das von der zerbröckelten Myelinscheide umgebene Axon zeigte in einigen Fällen eine dichte Lagerung der Neurofilamente und -tubuli, aber nicht die Merkmale des axonalen Zerfalls (Abb. 2). Das Zytoplasma der Schwannschen Zellen war häufig hypertrophisch. Die Mitochondrien waren gebietsweise angehäuft. Eine umschriebene Ansammlung von Glykogengranula kam gelegentlich vor.

Als erstes Zeichen des Axonzerfalls, der nur in drei Fällen mit Deutlichkeit festgestellt werden konnte, waren grosse Vakuolen im Bereich von Ranvierschen Schnürringen zu beobachten (Abb. 3). Die Myelinscheide zeigte in diesen Gebieten Anzeichen eines beginnenden Zerfalls.

Nur selten fanden sich Hinweise für eine Wallersche Degeneration, bei der die Destruktion des Axons dem stürmischen Zerfall der Markscheiden voranging. Aber auch diese Form des Zerfalls wurde, wo sie zu beobachten war, von einem Regenerationsversuch gefolgt. Von grösseren Axonen hatten sich die Schwannsche Zelle und die Markscheide zurückgezogen (Abb. 4). Ausstülpungen des Zytoplasmas der Schwannschen Zelle hatten den proximalen Stumpf des Axons umwachsen. Es handelte sich dabei um aussprossende Axone.

Die axonalen Zerfallserscheinungen waren in einem Fall auch bei unbemerkten Fasern deutlich zu erkennen. Es handelt sich dabei um

die Durchsetzung des grössten Teils des Axonquerschnitts mit Vakuolen, die einen sehr unterschiedlichen Durchmesser von 80 m μ bis zu 1 μ haben und deren Inhalt dielektronisch ist. Häufig sind mehrere in einer einzelnen Schwannschen Zelle enthaltene Axone betroffen. Das Zytoplasma der Schwannschen Zellen zeigt dabei eine Zunahme der Lysosomen und der freien Ribosomen.

Bei Patienten mit mehrjähriger schwerer Niereninsuffizienz fand sich in weiten Arealen des Nerven nur dichtes, z. T. neugebildetes Kollagen mit kleinen Axon-Schwannzell-Komplexen (Abb. 5). Diese Zunahme des Kollagens findet man auch bei den Kontrollfällen mit fortschreitendem Alter. Trotzdem war die Kollagenisierung bei einem unserer Patienten mit 39 Jahren, der bis zu Biopsie 4 Jahre und 3 Monate dialysiert wurde, viel stärker entwickelt als die Kollagenisierung in unserem Kontrollfall von 74 Jahren.

Parallel zu der starken Kollagenentwicklung, aber auch in Fällen, in denen die Zunahme des endoneuralen Bindegewebes nicht sehr fortgeschritten ist, erkennt man breite Streifen einer leicht adielektronischen, homogen erscheinenden Substanz. Eine Identifizierung dieser Substanz ist bis jetzt noch nicht möglich, da keine histochemischen Befunde vorliegen. Der Struktur nach wäre sie am ehesten mit einer der ultrastrukturellen Erscheinungsformen des Retikulins zu erfassen (Matikas et al. 1972).

BESPRECHUNG DER BEFUNDE

Wenn wir — wie wir es im Laufe unserer Beschreibung gemacht haben — nur die eindeutigen Veränderungen berücksichtigen, ergibt sich, dass von den 10 elektronenmikroskopisch untersuchten Nervenbiopsien, die vor Beginn der Dialysebehandlung entnommen wurden, 4 verändert waren. Da bei unserem Patientengut keine akute Niereninsuffizienz, sondern immer nur chronische Patienten untersucht wurden, müssen diese Veränderungen als urämische Neuropathie bewertet werden. Von 11 Nervenbiopsien, die während des ersten Jahres der Dialysebehandlung entnommen wurden, zeigten nur 2 schwere Veränderungen. Eine der Biopsien wurde 3 Wochen nach Beginn der Dialysebehandlung entnommen, so dass sie sich zwanglos zu der vorigen Gruppe rechnen lässt. Von den 3 Fällen, die, als die Biopsie entnommen wurde, mehr als ein Jahr in der Dialysebehandlung waren, zeigten zwei schwe-

re Veränderungen; bei einem der Fälle waren die Veränderungen auf eine exzessive Kollagenisierung beschränkt.

Die uns zunächst als grundlegend geltende Frage: Verbessert oder verschlechtert die Dialyse die urämische Neuropathie?, können wir dahingehend beantworten, dass die Neuropathie gebessert wird, wenn man — wie schon erwähnt — von der Kollagenisierung absieht, die nicht dialyseabhängig ist. Nun möchten wir aber gleichzeitig betonen, dass in einem Prozess, dessen Wesen darin besteht, dass kontinuierlich Fasern zugrunde gehen und sich wieder regenerieren, auch ohne eine genaue Quantifizierung endgültige Aussagen schwer zu machen sind.

Bei der urämischen Polyneuropathie handelte es sich um ein „dying back“ des peripheren Nerven, der von distal nach proximal langsam verödet. In der Mehrzahl kommt es zur segmentalen Entmarkung, doch finden sich, besonders nach längerer Krankheitsdauer, auch Zeichen des axonalen Zerfalls. Dies steht in Übereinstimmung mit den bisherigen Berichten (Dinn et al., 1970; Dayan et al., 1970; Appenzeller et al., 1971). Zwei mögliche Pathomechanismen sind dabei zu diskutieren. Der erste wäre eine Verminderung oder Behinderung des axonalen Flusses. Dieser Mechanismus ist aber im Falle der urämischen Polyneuropathie nicht wahrscheinlich, weil die Läsion in der Mehrzahl der Fälle primär die Schwannsche Zelle betrifft. Wahrscheinlicher ist, dass eine Noxe über das Gefäßsystem von „aussen“ auf den Nerven einwirkt, die, weil die neurale Bindegewebsbarriere (Klemm, 1970) distal weniger entwickelt ist als zentral, vornehmlich distal zunächst die Schwannsche Zelle, unter Umständen aber auch die Axone schädigt.

Pakkenberg et al. (1971) finden nur in etwa 1/3 ihrer Dialyse-Patienten klinische Neuropathien und bei der neuropathologischen Untersuchung nach dem Tod eine gute Korrelation der klinischen Fälle mit und ohne Polyneuropathie. Allerdings wurde neuropathologisch der m. ischiadicus untersucht, der zu proximal ist, um die bekanntlich distal akzentuierten und im Anfangsstadium isolierten Neuropathien zu zeigen. Bei ausschliessliche Berücksichtigung der elektronenmikroskopisch eindeutigen schweren Veränderungen ist die Zahl der morphologischen Neuropathien weit höher als die der klinischen Neuropathien. Die morphologischen Veränderungen zeigen demgegenüber eine gute Korrelation mit der Herabsetzung der Nervenleitungsgeschwindigkeit. Dadurch wird die Preswick und Jeremy (1964) bewiesene subklinische Neuropathie bei Patienten mit Niereninsuffizienz bestätigt.

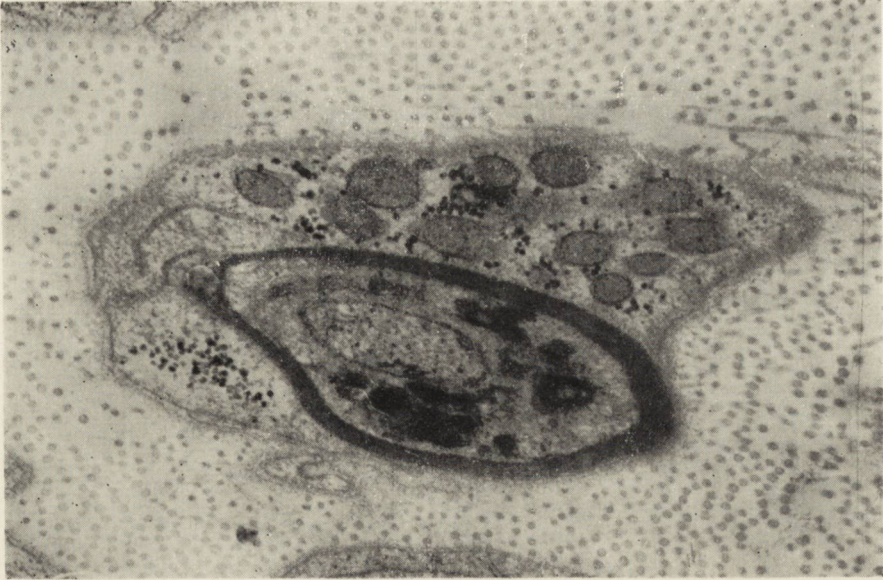


Abb. 2. Das von einer zerbröckelten Myelinscheide umgebene Axon zeigt ein verdichtetes Axoplasma. Im Zytoplasma der Schwannschen Zellen sind Mitochondrien und Glycogengranula angehäuft. Bleizitratkontrastierung. Vergr. $\times 8.000$.

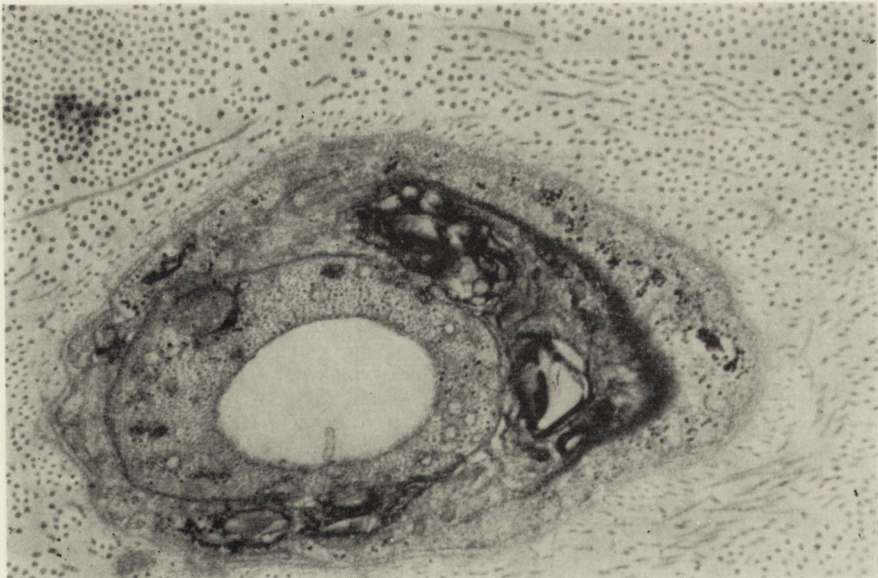


Abb. 3. Die nur noch bruchstückhaft erhaltene Myelinscheide umgibt ein Axon, das dicht gepackte Neurofilamente und -tubuli und zentral eine grosse Vakuole enthält. Bleizitratkontrastierung. Vergr. $\times 4.600$.

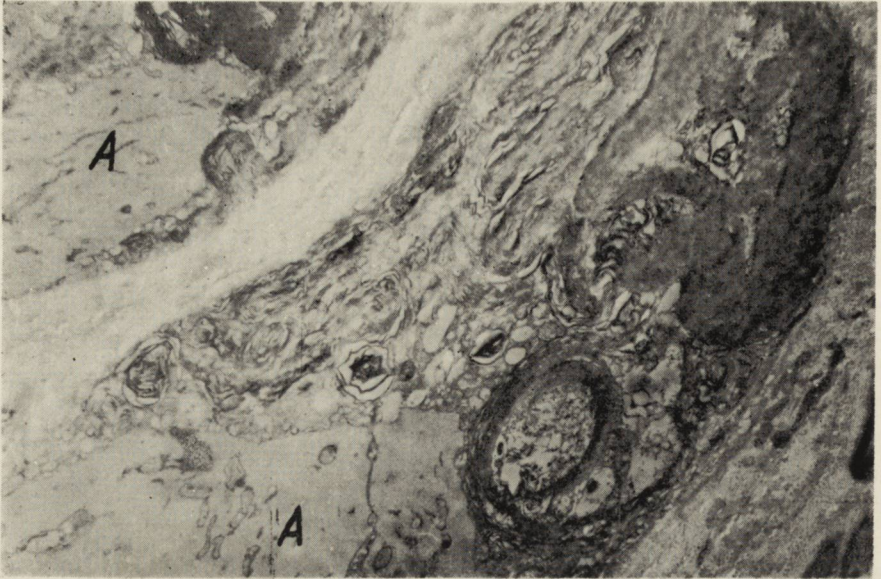


Abb. 4. Von zwei grösseren Axonen (A) haben sich die Myelinscheiden zurückgezogen. Das homogen erscheinende Axoplasma ist von unregelmässig geformter Vesikeln durchsetzt. Kontrastierung mit Bleizitrat. Vergr. 2.500 \times .

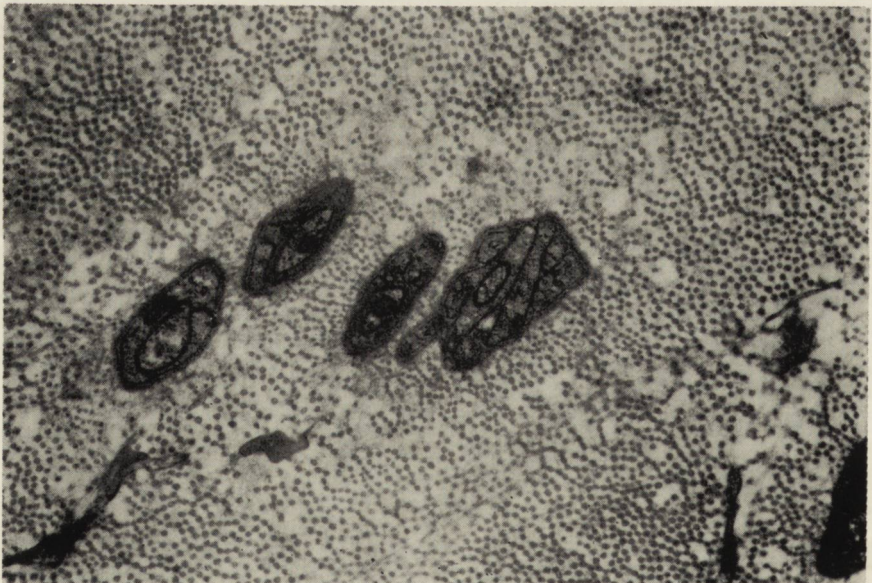


Abb. 5. In einem Areal, in dem Kollagenfibrillenbündel dicht gelagert sind, befinden sich geringkalibrige Axone, umgeben von schmalen Zytoplasmazungen Schwannscher Zellen. Kontrastierung mit Bleizitrat. Vergr. \times 8.000.

J. Cervós-Navarro, F. Matakas, G. Stoltenburg

WYNIKI BADAŃ MIKROSKOPOWO-ELEKTRONOWYCH W NEUROPATII POCHODZENIA MOCZNICOWEGO

Streszczenie

U 15 pacjentów ze znaczną niewydolnością nerek, leczonych dializą, wykonano badanie mikroskopowe i mikroskopowo-elektronowe biopsji gałązki skórnej dłoniowej nerwu łokciowego.

Spostrzegano wyraźny proces odcinkowej demielinizacji, często rozpoczynający się w pobliżu linii Schmid-Lantermanna. Nieliczne obrazy wykazywały, że zniszczenie wypustek osiowych wyprzedzało gwałtowną demielinizację. U chorych z wieloletnią niewydolnością nerek znaczne odcinki nerwu wykazywały obfite pasma świeżo utworzonego kolagenu, otaczającego małe skupienia włókien osiowych i komórek Schwanna. W polineuropatii uremicznej mechanizm wsteczny prowadzi do zniszczenia nerwów obwodowych. Wydaje się najbardziej prawdopodobne, że nerw jest uszkodzony przez czynniki szkodliwe, pochodzące z tkanek otaczających i naczyń. Ponieważ bariera krew-nerw jest słabiej rozwinięta w odcinkach odsiebnych, czynniki szkodliwe powodują najpierw uszkodzenie małych gałązek obwodowych. Hipotezę tę popiera również fakt, że tkanka nerwowa często wykazuje znaczne zmiany i skłonność do proliferacji.

LITERATURA

1. Appenzeller, O., M. Kornfeld, J. MacGee: Neuropathy in chronic renal disease. A microscopic, ultrastructural, and biochemical study of sural nerve biopsies. *Arch. Neurol.* 1971, 24, 449—461.
2. Asbury, A. K., M. Victor, R. D. Adams: Uremic polyneuropathy. *Arch. Neurol.* 1963, 8, 413—428.
3. Callaghan, N.: Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology (Minneapolis)* 1966, 16, 359—361.
4. Charcot, J. M., P. Marie: Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive. *Rev. de Med.* 1886, 6, 97.
5. Coomes, F. N., G. M. Berlyne, A. B. Shaw: Incidence of neuropathy in non dialysed chronic renal failure patients. *Proc. of the European Dialysis and Transplant Ass., Vol. II. Excerpta med. Int. Cong. Ser. 103*, 1965.
6. Dayan, A. D., C. Gardner-Thorpe, P. F. Down, R. I. Gleadle: Peripheral neuropathy in uremia. *Neurology (Minneapolis)* 1970, 20, 649—658.
7. Dinn, J. J., D. L. Crane: Schwann cell dysfunction in uremia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1970, 33, 605—608.
8. Dobbstein, H., B. Altmeyer, H. Edel, H. J. Gurland, R. Müller, H. Pichlmaier, A. Jabour: Periphere Neuropathie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Dauerdialysebehandlung und nach Nierentransplantation. *Med. Klinik* 1968, 63, 616.
9. Forno, L., W. Alston: Uremic polyneuropathy. *Acta neurol. scand.* 1967, 43, 640—654.

10. Funck-Brentano, J. L., P. Chaumont, J. P. Mery, J. Vantelon, J. Zingraff-Kok: Intérêt de la mesure de la vitesse de conduction nerveuse (V.C.N.) dans la surveillance des malades urémiques soumis des hemodialyses répétées. Proc. Eur. Dial. Trans. Ass. 1964, 1, 23—29.
11. Gonzalez, F. M., R. C. Pabico, H. W. Brown, J. F. Maher, G. E. Schreiner: Further experience with the use of routine intermittent hemodialysis in chronic renal failure. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 1963, 9, 11—17.
12. Hegstrom, R. M., J. S. Murray, J. P. Pendras, J. M. Burnell, B. H. Scribner: Hemodialysis in the treatment of chronic uremia. Trans. Amer. Artif. Intern. Organs 1961, 7, 136—152.
13. Heron, J. R., F. J. D. Konotey-Ahulu, S. Shaldon, P. K. Thomas: Nerve conduction in chronic renal failure treated by dialysis. Proc. of the Europ. Dialysis and Transplant. Ass. Vol. II Excerpta med. Int. Congr. Ser. 1965, 103, 138—143.
14. Jepsen, R. H., H. A. Tenckhoff, J. C. Honet: Natural history of uremic polyneuropathy and effects of dialysis. New Engl. J. Med. 1967, 277, 327—333.
15. Jennekens, F. G. J., D. van der Most van Spijk, E. J. Dorhout Mees: Nerve fibre degeneration in uremic polyneuropathy. Proc. Europ. Dial. Trans. Ass. 1969, 6, 191—196
16. Klemm, H.: Das Perineurium als Diffusionsbarriere gegenüber Peroxydase bei epi- und endoneuraler Applikation. Z. Zellforsch. 1970, 108, 431—445.
17. Lindholm, D. D., J. M. Burnell, J. S. Murray: Experience in the treatment of chronic uremia in an outpatient community hemodialysis center. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 1963, 4, 3—10.
18. Marin, O. S. M., H. R. Tyler: Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy. Neurology (Minneap.) 1961, 11, 999—1005.
19. Matakas, F., J. Cervós-Navarro, W. Risch: Die Ultrastruktur des Retikulins. Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 1972, 10, 67—82.
20. Pakkenberg, H., B. Nielsen, N. A. Larsen, P. Christoffersen: Uremic polyneuropathy, clinical and pathological aspects. Z. Neurol. 1971, 200, 267—273.
21. Preswick, G., D. Jeremy: Subclinical polyneuropathy in renal insufficiency. Lancet 1964, 2, 731—732.
22. Prill, A., W. Wigger, F. Scheler: Die Entwicklung der nephrogenen Polyneuropathie in Abhängigkeit von Stoffwechselbefunden. II. Symp. über aktuelle Probleme der Dialyseverfahren u. der Niereninsuffizienz, Innsbruck, 23—25. 2.1967.
23. Tenckhoff, H. A., S. T. Boen, R. H. Jepsen, J. H. Spiegler: Polyneuropathy in chronic renal insufficiency. J. Amer. med. Ass. 1965, 192, 1121—1124.
24. Thomas, P. K., K. Hollingrake, R. G. Lascelles, J. D. O'Sullivan, R. A. Bailod, J. F. Moorhead, J. C. Mackenzie: The polyneuropathy of chronic renal failure. Brain 1971, 94, 761.
25. Versaci, A. A., K. J. Olsen, P. B. Mc. Main, S. Nakamoto, W. J. Kolff: Uremic polyneuropathy and motor nerve conduction velocities. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 1964, 10, 328—330.

Adresse von Prof. Dr. J. Cervós-Navarro — Klinikum Steglitz der Freien Universität, Institut f. Neuropathologie, 1-Berlin 45, Hindenburgdamm 30.

B. BEDNÁŘ

A CASE OF LOCALIZED CHANGES OF THE MUSCLE SIMULATING
CENTRAL CORE DISEASE

Hlava Institute of Pathology, Charles University, Prague, ČSSR

Many new muscle diseases have been distinguished by electron microscopy and histochemistry over the past years. Central core disease is one of the most typical of them but even here there are several pictures simulating its basic pattern. By chance we found one of them in the biopsy of a seemingly inflammatory lesion. We were unable to reach any diagnostic conclusion but we would like to present the case in relation to its differential diagnosis that also applies to children's diseases. Unfortunately the patient was not a child, he was a man of 35 and he had never suffered from any nervous condition. The presentation of his case may perhaps be a kind of change at the end of the symposium on neuropathology and child neurology.

The man was an Arab, A. M., member of embassy staff. No hereditary diseases were ascertained in his family. He had suffered from left ureterolithiasis, 8 years ago. The stone was extracted by lumbotomy. He recovered well and felt all right until recently. In the last few months he had been suffering from a painful pressure in the left ventrolateral abdominal region near the anterior iliac spine. He could feel abdominal wall there. Otherwise he was completely healthy. Urography, examination of renal functions and neurological tests were completely normal. That is why surgical inspection of the suspected tumor was performed.

A thickened and discolored musculus internus abdominis was found. There were fibrous adhesions to the iliac bone. Fibrous myositis was suspected in spite of the laboratory data, including blood sedimentation rate being normal. The changed muscle was excised and sent for biopsy.

The basic histological picture reminded us of mild myositis, but the inflammatory changes were too scanty to explain the symptomatology.

Leucocytes had infiltrated only a few fibres (Fig. 1) and were regarded as secondary reaction because many fibres displaying degenerative changes, had lost their fine structure and appeared homogeneous. The first impression of amyloidosis had to be excluded as a result of special staining methods.

In different aniline dyes and PAS reaction the core of many fibres stained paler than the remaining periphery (Fig. 1). In electron microscopy there was a clearly discernible line between normal and changed segments of fibres. The central part of the fibres lost their normal arrangement of filaments in fields. There were many dense globules in the pale part of the fibres and some of them contained central vacuoles (Fig. 2). An evident reciprocity of Z bands and dense globules was recorded and there was no doubt about the identity of material forming both of them.

Absence of normal organelles was evident under high power magnification even in the relatively unchanged parts. Fine filaments of no regular pattern predominated in the pale core of fibres. The dense granular material among the filaments had many connections with the remaining Z bands. This picture reminds us of the central core disease (Fig. 3).

Granular dense and amorphous material of Z bands prevailed in many central cores. Here and there filaments of actin and myosin were visible but irregular filaments prevailed.

Vacuolization of the dense mass was outstanding in a limited number of changed cores (Fig. 4).

Of course, we tried to find lipids in the vacuoles, but reaction to sudan Black B was absolutely negative. The cores of fibres were mostly paler than the adjacent filaments. That is why we must presume that the vacuoles contained water or compounds soluble in water. In this respect the finding suggests some abnormalities in the potassium blood level in our patient but the data obtained in the postoperative course corroborated complete normalization.

The patient is in good health now, he no longer suffers from any neurological symptoms and rejects further investigation. His excellent recovery places the presented changes outside the range of the diagnoses mentioned above. That is why we took the liberty of presenting the case here.

Author's address: Hlava Institute of Pathology, Charles University, Prague, Studničkova 2, ČSSR.

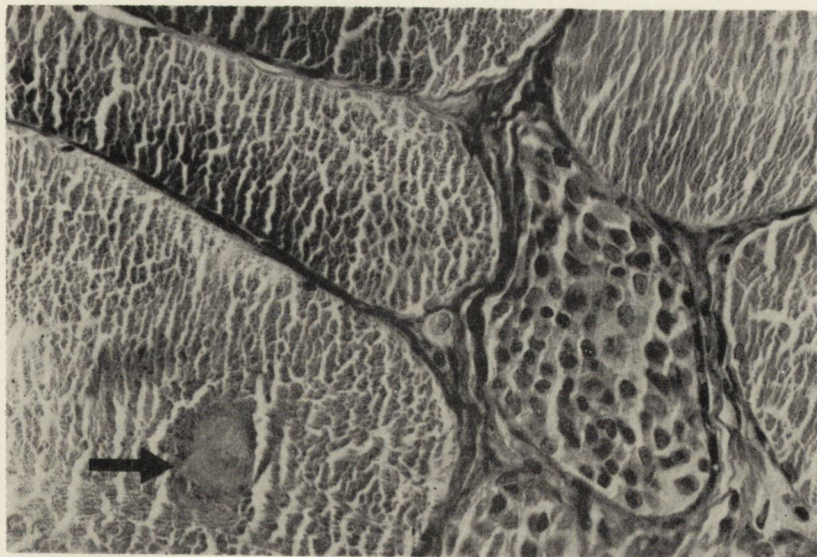


Fig. 1. Pale central core (arrow) and inflammatory reaction in muscle fibres. H-E.
× 400.

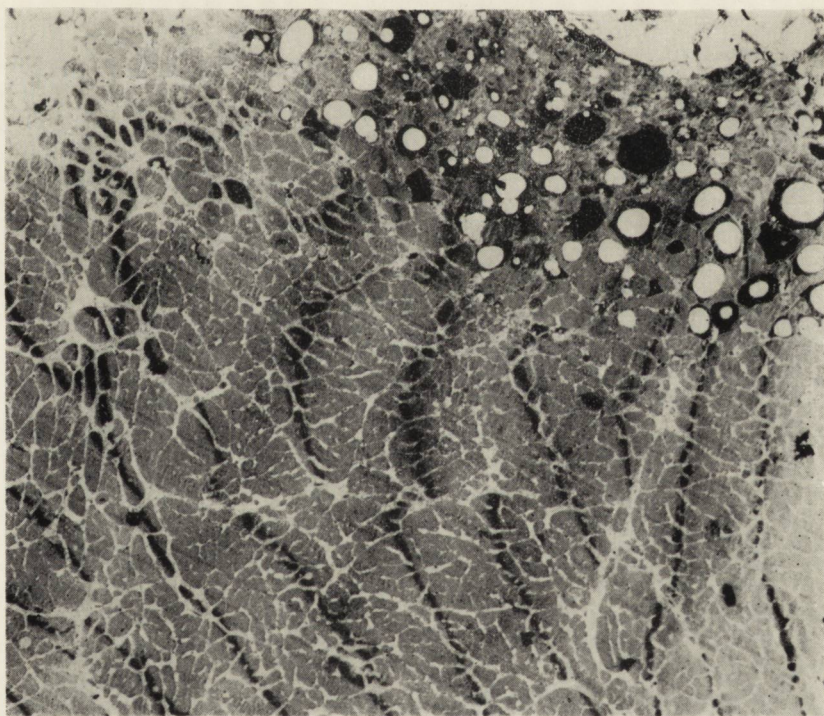


Fig. 2. Dense globules and vacuoles in central parts of fibre. × 2100.



Fig. 3. Irregular filaments and granular material of central core connected with the remaining Z bands. $\times 12\ 000$.

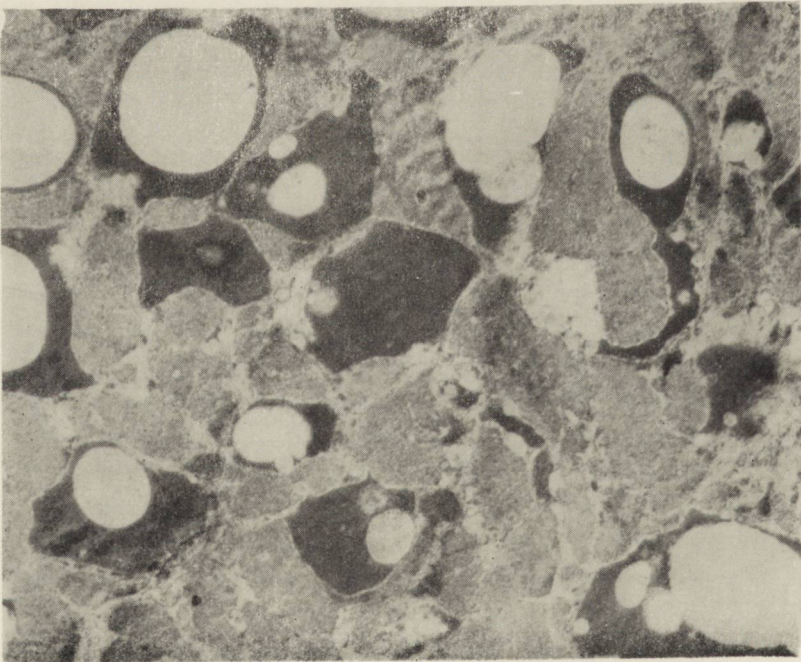


Fig. 4. Vacuolization of the dense mass in changed cores. $\times 1500$.

B. Bednář

PRZYPADKOWYCH ZMIAN W MIĘŚNIU
SYMULUJĄCYCH CENTRAL CORE DISEASE

Streszczenie

Miejscowy obrzęk lewej okolicy bocznej brzucha u 35-letniego mężczyzny, sugerujący włókniste zapalenie mięśnia, skłonił do wykonania zabiegu operacyjnego. Badanie biopsyjne wycinka mięśniowego wykazało nieznaczne objawy zapalne, uznane za wtórne.

W obrazie mikroskopowo-elektronowym zaobserwowano w centralnych częściach licznych włókien mięśniowych skupienia wielu cienkich włókien. Ponadto stwierdzono gęsty elektronowo-optyczny materiał pochodzący ze zdeorganizowanych pasm Z, z nielipidowymi wodniczkami.

S. KASPEREK, M. SPIOCHOWA

VERÄNDERUNGEN IM ZENTRALNERVENSYSTEM BEI EINEM FALL VON LUPUS ERYTHEMATODES DISSEMINATUS

Neurologische Klinik des Instituts für Nervensystem- und Sinnesorgane-
Erkrankungen der Medizinischen Akademie in Katowice, Polen
Direktor: Prof. Dr. W. Kuśnierczyk

Die Beteiligung des Zentralnervensystems bei Lupus erythematodes (LE) schätzt man bis über 35% der Fälle (Rossner, Orthner 1966). Verschiedene neurologische und psychische Symptome treten vorwiegend nach Krankheitsmanifestationen seitens der Gelenke, Nieren, serösen Membranen bzw. der Haut auf.

Nach Schilderungen von Harada (1960), Shiraki (1966), Rossner u. Orthner (1966) bestehen die wesentlichen morphologischen Veränderungen aus fokalen Parenchymläsionen im Gehirn, selten im Rückenmark (Jacob et al. 1968), zufolge proliferativer, entzündlicher und degenerativer Wandschädigungen vorwiegend kleinerer Gefäße besonders der Rinde und Meningen. Die in anderen Organen regelmässig nachweisbare fibrinoide Degeneration der Gefässwände wurde am Nervensystem in nur etwa 25% der Fälle beschrieben (Rompf 1971).

FALLBERICHT

Bei einer 45-jährigen Frau traten im März 1966 Gelenkbeschwerden, Fieber, ein schmetterlingförmiges Erythem im Gesicht, Kopfschmerzen und nachher eine Pleuritis exsudativa auf. Die Diagnose stützte sich auf LE-Zellen im peripheren Blut, Erhöhung der Gamma-Globuline, beschleunigte BKS, Anämie mit leukopenie. Wegen Generalisierung der Hautveränderungen wurde die Patientin am 17.9.1968 in eine Hautklinik aufgenommen. Nach 2 Wochen kam es zu Desorientierung und Apathie, sowie zeitweiliger Erregung. Am 1.10. entwickelte sich ein Koma. Im schlechten Allgemeinzustand, ohne Kornealreflexe, mit Pupillenstarre, Muskelhypertonus, gesteigerten Reflexen, Babiński-reflex rechts und

leichter Nackensteifigkeit wurde sie in die Nervenlinik überwiesen. Harnstoff im Serum 59 mg%, RN 75 mg%; Liquor klar, 33 mg% GE, 44/3 Zellen. Es folgten rechtsseitige und generalisierte Krampfanfälle. Der Blutdruck schwankte zwischen 150/90 und 90/70 mm Hg. Tod am 4.10. an Lungenödem.

Körpersektion: Linksseitige Bronchopneumonie. Lungenödem. Fibro-nodose Tuberkulose der Lungenspitzen. Pleuraverwachsung beiderseits. Adhäsive Pericarditis. Myocardfibrose. Milztumor. Kachexie. Mikroskopisch: Akute Myocarditis. Interstitielle Nephritis mit typischen „wire loop lesions“. Mächtige zwiebelschalenartige Wandfibrose der Milzarterien („onion skin lesions“).

Neuropathologischer Befund

Makroskopisch: Das formolfixierte Gehirn war leicht geschwollen, die Leptomeningen mässig verdickt, Basalgefäße ohne Zeichen von Arteriosklerose. In Umgebung der oberen Frontalfurchen, besonders rechts, fanden sich multiple kleine Erweichungen. Vereinzelt waren sie in den übrigen Frontal- und Parietalwindungen, sowie im tiefen Frontalmark zu finden. Ein kleiner Erweichungsherd war auch im rechten Kaudatumkopf sichtbar. Die spinalen Subarachnoidalräume waren mit Blutmassen gefüllt.

Mikroskopisch: In geringfügig — nur im spinalen Anteil hochgradig — fibrotisch veränderten Leptomeningen zeigten zahlreiche kleinere Gefäße hyalinosische Wandverdickungen, Endothelwucherungen, homogen-fibrinoide Wandaufquellungen, gelegentlich vakuolige Auflockerungen (Abb. 1). Entzündliche Gefäßveränderungen waren sehr spärlich im Gegensatz zu thrombotischen Verschlüssen und Lumeneinengungen (Abb. 2).

Im Grosshirn wiesen die Arteriolen, Präkapilaren und kleinen Venen besonders in Rinde und Ventrikelumgebung, eine erhebliche Endothelproliferation auf. Grössere Gefäße zeigten Homogenisierung der kollagenen Fasern. Öfter wurden kleine perivaskuläre und intramurale Infiltrate aus Lymphozyten und Makrophagen, sowie Thrombosen und einige Kugelblutungen angetroffen.

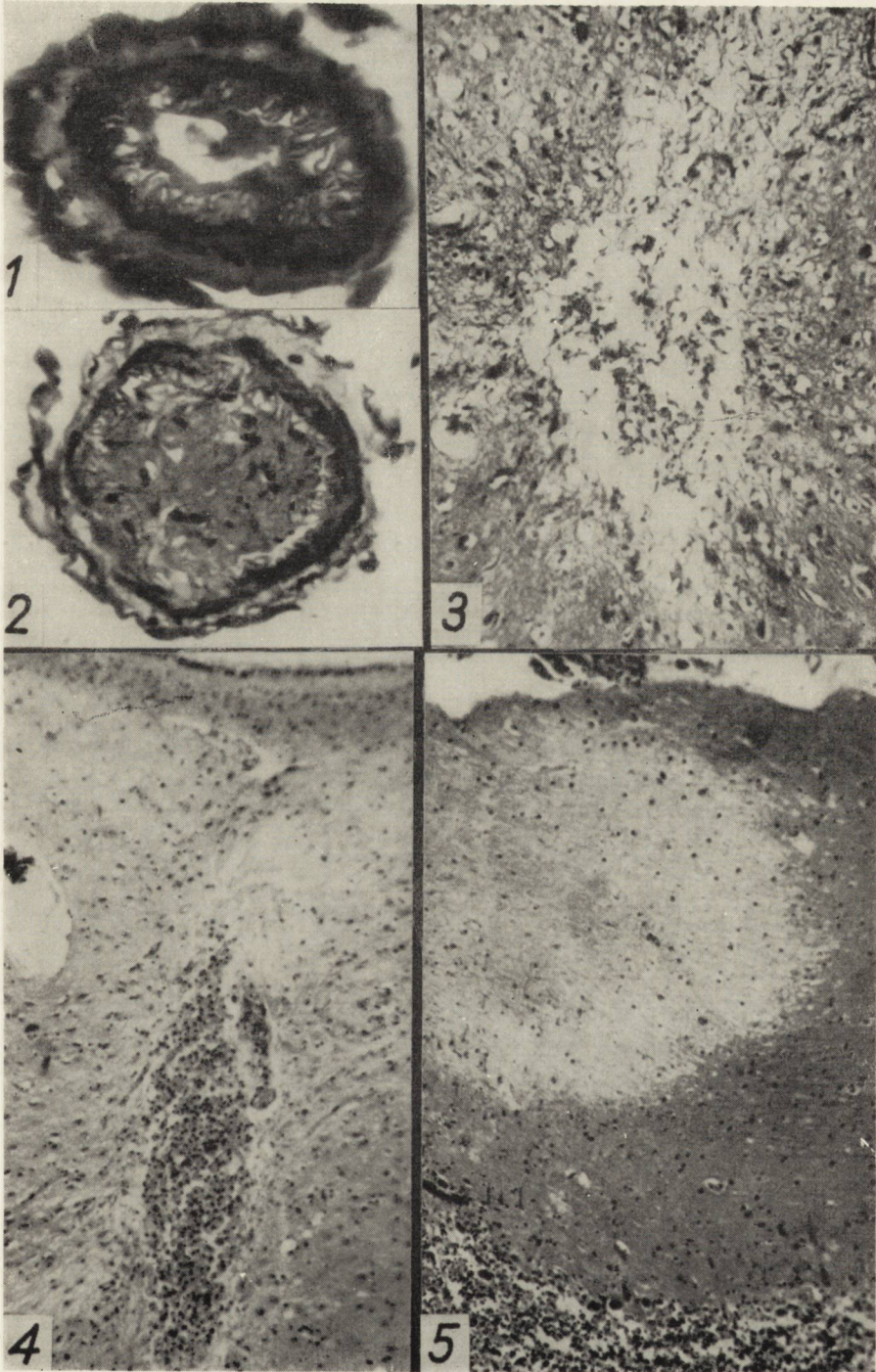
Abb. 1. Pathologisch verändertes Leptomeningealgefäss über kortikalen Erweichungsherden. Wucherung und vakuolige Auflockerung der Intima. H-E. 400 ×.

Abb. 2. Pathologisch verändertes Leptomeningealgefäss über kortikalen Erweichungsherden. Völliger Gefässverschluss. H-E. 240 ×.

Abb. 3. Kleiner Erweichungsherd in der tiefen Frontalrinde. H-E. 100 ×.

Abb. 4. Nekroseherd im Caput n. caudati mit Körnchenzellen. PAS. 50 ×.

Abb. 5. Fischer Auflockerungsherd in der Molekularschicht. H-E. 50 ×.



Den Gefäßveränderungen entsprachen multiple, kleine, vorwiegend frische Erweichungen besonders in Rinde und Mark der Frontallappen (Abb. 3), z. T. mit Körnchenzellen und gemästeten Astrozyten. In ganz frischen, gut abgegrenzten und in der Nähe eines thrombosierten Gefäßes liegenden Herden, beobachtete man spongiöse Gewebsumwandlung und ischämisch veränderte Nervenzellen. Im Marklager dominierten unvollständige Ödemnekrosen mit diffuser Astrogliaproliferation sowie hier und da Axonverdickungen. Rindenerweichungen konzentrierten sich vor allem in den angrenzenden Anteilen der oberen und mittleren Frontalwindung beider Hemisphären. Markschädigungen waren besonders in einer vom Ventrikelwinkel entgegen des Sulcus frontalis superior ziehenden Zone akzentuiert. Das übrige Frontalmark und die Temporalappen blieben weitgehend verschont. Im makroskopisch unverändert erscheinenden Occipitalmark waren Ödemnekrosen vorhanden. Im dorsalen Kaudatumkopf in der Nähe entzündlich veränderter subependymärer Gefäße befanden sich kleine Erweichungsherde, davon einer im Abbau (Abb. 4). Ein ähnlicher noch ganz frischer lag im Thalamus. Der Hirnstamm blieb verschont.

Deutliche vasogene Rindenschädigungen waren in den Kleinhirnhemisphären zu beobachten: frische ischämische Herde in der Molekularschicht (Abb. 5), segmentäre Ausfälle der Purkinje Zellen mit Wucherung der Bergmannschen Glia, Körnerzellausfälle, sowie vollständige kleine Erweichungen.

Das Rückenmark zeigte keine sicheren Parenchymläsionen. Mit Ausnahme der Meningen war die Wandverdickung spinaler Gefäße weniger fortgeschritten. Die Blutansammlung im Subarachnoidalraum wurde von spärlichen Leukozyten und Makrophagen begleitet. In nicht ausreichend untersuchten Präparaten vom N. ulnaris und N. ischiadicus konnten Verdickungen des epi- und endoneuralen Bindegewebes sowie deutliche Gefäßwandinfiltrate angetroffen werden.

DISKUSSION

Der geschilderte Fall kann als typisches Beispiel vom zentralnervösen LE gelten. Obwohl zentralnervöse Symptome chronisch und subakut verlaufen oder z.T. sogar remittieren können, sind ähnliche, in ein paar Tagen letale Fälle mit psychischen Erscheinungen, Bewusstseinstörungen und Krampfanfällen bekannt (Rossner, Orthner, 1966).

Zerebrale Symptome manifestierten sich bei der Patientin im 3. Jahr der Krankheit und 6 Tage vor dem Tode. Der Kreislaufinsuffizienz und geringgradigen Azotämie entsprachen eine akute Myocarditis und Lupus-Veränderungen der Nieren, Multiple, vorwiegend in Gross- und

Kleinhirnrinde disseminierte Erweichungen entsprachen den ausgeprägtesten Veränderungen meningealer und zerebraler Gefäße. Sie stellen den häufigsten Läsionstypus des Nervensystems durch LE dar. Seltener kommen u.a. meningeale Hämorrhagien und periphere Nervenaffektionen vor. In unserem Fall ist die spinale Subarachnoidalblutung erst nach einer Lumbalpunktion eingetreten.

Abgesehen vom Zusammentreffen typischer vaskulärer Hirngewebsschäden, einer Subarachnoidalblutung, sowie Anzeichen von Beteiligung peripherer Nerven, erscheint die Topik der Gewebsschäden bemerkenswert. Beiderseitige Rindenerweichungen in der Gegend des Sulcus frontalis superior, Akzentuierung der Markschädigungen im tiefen Frontalmark, ischämische Herde im dorsalen Kaudatumkopf — können auf Befall von Grenzzonen der Versorgungsgebiete der Aa. cerebri anterior und media hinweisen. Obwohl nur ein Teil der Infarkte auf die Gebiete der sog. „letzten Wiese“ zurückzuführen ist, scheint der Fall die Meinung von Tariska (1966) über das Vorkommen von Gewebsschäden beim LE vorzugsweise im Bereich arterieller Grenzzonen zu illustrieren.

Nach Untersuchungen von Romanul u. Abramowicz (1964) sowie Jellinger (1968, 1971) sind für die Genese der „Grenzzonen“ infarkte nicht nur einfache hämodynamische Faktoren (Zülch 1961) von Bedeutung, sondern auch die von den Autoren festgestellten proliferativen Veränderungen in distalen Gefäßabschnitten, welche mit auffälliger Akzentuierung in arteriellen Grenzzonen auftreten und zu unterschiedlichen Stadien von Verschlüssen führen. Nach Jellinger (1971) handelt es sich um unspezifische reaktive oder adaptive Phänomene, die besonders bei Lumeneinengungen und Verschlüssen grosser arterieller Hirngefäßstämme hervortreten, jedoch u.a. auch im Rahmen generalisierter entzündlicher Gefäßprozesse vorkommen.

Auch die Analogie zu den von Dymecki (1966) gefundenen Veränderungen kleiner intrazerebraler Arterien bei „Grenzzonen“ Infarkten in arteriosklerotischen Gehirnen, macht ihr Vorkommen beim LE verständlich. Die am schwersten gerade in distalen Abschnitten geschädigte Gefäßbahn beeinträchtigt entscheidend die Gewebsversorgung besonders in hämodynamisch kritischen Situationen.

Zur Erklärung des öfters bei LE beobachteten bevorzugten Befalls subependymärer Venen im Ventrikelwinkel, nehmen Rossner u. Orthner (1966) eine besonders leicht durch verschiedene Noxen auslösbare Störung ihrer Permeabilität an, welche in Ödemnekrosen resultiert. Im Fall 2 von Rompf (1971) waren Erweichungen im Ventrikelwinkel sogar symmetrisch. Die Zugehörigkeit dieser Gegend zu arteriellen Grenzzonen scheint für diese Lokalisation nicht ohne Bedeutung zu sein.

S. Kasperek, M. Spiochowa

OBRAZ NEUROPATHOLOGICZNY
PRZYPADKU ROZSIANEGO TOCZNIA RUMIENIOWATEGO

Streszczenie

U 47-letniej kobiety, w trzecim roku typowych objawów choroby, 6 dni przed zgonem wystąpiły zaburzenia psychiczne, śpiączka i drgawki ogniskowe.

Badanie neuropatologiczne wykazało liczne małe ogniska rozmiękania, martwic niezupełnych i pojedyncze krwotoczki w półkulach mózgu i mózdzku oraz świeży krwotok podpajęczynówkowy w rdzeniu. Uszkodzeniom tym odpowiadały zmiany w tętniczkach, prekapilarach i małych żyłach, szczególnie opon, okolic przykomorowych. Ogniska martwicze lokalizowały się z dostrzegalną predylekcją w pogranicznych rejonach unaczynienia tętnic mózgowych przedniej i środkowej.

LITERATUR

1. Dymecki: J.: Zawały na pograniczu rejonów unaczynienia mózgowego, ich cechy morfologiczne i warunki powstawania. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1966, 16, 307—315.
2. Harada K.: Histopathology of central nervous system in systemic Lupus erythematodes. *Psychiat. Neurol. jap.* 1960, 62, 467—497 (zit. bei Rossner R., Orthner H.).
3. Jacob H., Herrmann E., Rassech A. B.: Myelopathie und Polyneuropathie bei Lupus erythematodes disseminatus. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1968, 36, 437—454.
4. Jellinger K.: Morphologische Aspekte der zerebro-vaskulären Insuffizienz. *Wien. Med. Wschr.* 1968, 118, 829—837.
5. Jellinger K.: Die sogenannte cerebrale Form der Endangitis obliterans. *Nervenarzt* 1971, 42, 397—401.
6. Romanul F., Abramowicz A.: Changes in brain and pial vessels in arterial border zones. *Arch. Neurol. (Chic.)* 1964, 11, 40—65.
7. Rompf G.: Zum elektiven Befall des Zentralnervensystems durch Lupus erythematodes. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1971, 39, 229—245.
8. Rossner R., Orthner H.: Die Neuropathologie des visceralen Lupus erythematodes. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1966, 34, 1—38.
9. Shiraki H.: Neuropathology of systemic Lupus erythematodes in comparison with rheumatic encephalopathy. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, Suppl. 759—768.
10. Tariska St.: Remarks on Dr. Shiraki's presentation on the cerebral and vascular changes observed in systemic Lupus erythematodes. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, Suppl., 769—771.
11. Zülch K. J.: Über die Entstehung und Lokalisation der Hirninfarkte. *Zbl. Neurochir.* 1961, 21, 158—178.

Anschr. d. Verff.: Neurologische Klinik, ul. 3 Maja 15, 41-800 Zabrze.

W. NYKA

DAMAGE OF NERVOUS SYSTEM
FOLLOWING PERINATAL HYPOXIA *)

Department of Neuropathology Experimental and Clinical Medical Research Centre
of Polish Academy of Sciences
Head: Prof. Dr. M. J. Mossakowski
Warsaw, Poland

At present the majority of clinicians and pathologists concerned with disease of the central nervous system stresses the pathogenic effect of perinatal hypoxia on the further development of the newborn (Knoblock, Pasmanick, 1960; Eastman et al. 1962; Berendes, 1968), only a few authors do not consider perinatal hypoxia as a factor damaging the central nervous system (Campbell et al., 1950; Himwich, 1951; Keith, 1953; Apgar et al., 1955).

There is convincing clinical proof that even slight perinatal hypoxia has serious neurological effects (Medovy, 1962; Lenstrup, 1964). The neuropathological picture of the damage to the central nervous system before birth depends not only on the degree of hypoxia but also on the degree of development and maturity of the brain at the moment of hypoxia (Courville, 1950; 1961; Banker, Larroche, 1962; Malamud, 1963).

In majority of premature infants perinatal hypoxia results in hemorrhagic infarction of germinal matrix tissue (Amiel, 1964; Larroche, 1964; Dąmbska et al., 1971).

Relatively little work has been done on the structure and topography of damage to the central nervous system of mature newborns due to perinatal hypoxia (Terplan, 1967). It seemed interesting to compare the topography of brain damage in human newborn where death was due to perinatal hypoxia, particularly in relation to the latest works of Myers on the topography of brain injury in experimental hypoxia in monkeys (Myers, 1969).

*) Work was partially supported by PL 480 grant, Public Health Service USA. Agreement 05-028-1.

In the following work we attempted to compare the pathomechanism of perinatal hypoxia of mature newborn (35th week of pregnancy and more) and the topography and structure of injuries in chosen areas of the central nervous system.

MATERIAL

The subject of our investigations were the brains of 50 mature newborns whose death resulted from perinatal hypoxia. The survival period ranged from several minutes to 10 days.

The maturity of the newborn was determined by clinical evaluation of the term of pregnancy, weight and length of the fetus and also by considering the histological criteria of maturity of the nervous system and internal organs.

The material was divided into 5 groups differing as to their pathomechanism and course of hypoxia determined by clinical data and morbid anatomy findings (Table 1).

Table 1. The material

Group	Cause of hypoxia	Number of cases	Condition of newborn (Apgar et al.) 1955)	Survival time
I	Pathology of placenta	8	3—4	4—36 hrs
II	Umbilical cord pathology	6	3—5	4—31 hrs
III	Cyanotic congenital heart malformations	6	10	2—10 days
IV	Morbidity of mothers	8	6—8	14—50 hrs
V	Multi-stage hypoxia			
	a) toxemia gravidarum	3		0—10 hrs
	b) pneumonia	19	3—5	2—7 days

Group I — damage due to perinatal anoxic hypoxia caused by placental pathology (5 cases of placental abruption, 2 cases with *placenta previa* and 1 case with infarct of placenta).

Group II — damage due to perinatal stagnant anoxia caused by umbilical cord pathology (3 cases of umbilical cord prolapse, 3 cases of its looping).

Group III — the effects of postnatal anoxemia caused by cyanotic congenital heart malformations.

Group IV — the effect of chronic perinatal hypoxia caused by the diseases of the pregnant mothers (in all cases we found *toxemia gravi-*

darum and hypochromic anemia. In addition 3 mothers were also diabetic.

Group V — damage caused by multi-stage anoxemia. In all cases the hypoxia of the fetuses had already started during pregnancy and was due to *toxemia gravidarum* or to placental pathology. The cases were divided into 2 sub-groups on the basis of the second stage of hypoxia: sub-group A included 3 cases in which birth was complicated by umbilical cord pathology, sub-group B had 19 cases ending in death after several hours or several days owing to pneumonia.

The autopsies showed typical symptoms of hypoxia in the internal organs. In the lungs there was aspiration of amniotic fluid and focal atelectase (Group I and II). Amniotic fluid was green and dense (Groups II and IV). In the majority of cases we found haemorrhages under the pericardium and pleura and venous stasis in the organs. In Group III cyanotic congenital heart malformations were found and in Group V-B the morbid anatomy findings were consistent with pneumonia.

The brains were fixed in formalin, and sectioned in a routine way. Paraffin section of representative areas of cerebral hemispheres, brain stem and cerebellum were stained with hematoxylin-eosin, cresyl-violet, Heidenhain's and van Gieson's methods.

RESULTS

Group I: In all the cases definite damage to the grey matter was found. Many nerve cells were dark and shrunken and some had long corkscrew-like dendrites (Fig. 1). In the majority of cases pathological changes were localized in Ammon's horn with particularly severe damage to Sommer's sector (H_2) (Fig. 2). Evident abnormalities were also found in the entorhinal cortex. A comparison as to the degree to damage in various parts of the neocortex showed more intensive changes in the parieto-occipital region and in the insular cortex than in that of the frontal. In 3 cases the cerebellum Purkinje cells were damaged (Fig. 3). In the white matter a common phenomenon was venous stasis with haemorrhages, transudates and at times areas of tissue disintegration (Fig. 4).

Group II: There was considerable stasis in intracerebral and meningeal vessels. The severest stasis appeared in the periventricular region, becoming less intensive subcortically. The character and topography of cell damage in this group was similar to that of group I. The most pronounced changes were found in Sommer's sector and in the entorhinal cortex (Fig. 5).

Group III: In this group, as in group II the dominant feature was stasis, including not only the white matter but also the cerebral cortex, the cerebellum and the brain stem. Cellular damage included in particular the cortex of the parieto-occipital region. In comparison to groups I and II the pathological changes in the Ammon region were less severe.

Group IV: Damage to the grey matter in this group was serious. In addition to the diffuse alteration of neurons, in which the topography was found to be similar to that in other groups, there were also laminar necroses of layers III and V, particularly in the motor and occipital cortex (Fig. 6). In all these cases there was damage to the brain stem neurons and to the cerebellar structures. In comparison to previous group venous stasis was less severe. In several cases, in the subcortical white matter there appeared regions of cellular destruction, perivascular transudates and hypertrophied glia cells.

Group V: It comprised cases of severest damage. In all the brains there were multi-stage changes both old and recent ones. In sub-groups A and B the old changes were represented by damage to the grey matter structures. In several cases spongy degeneration of cerebral cortex was found, this in places appeared to be layered in character. In 2 cases there were slight focal cortical necroses with giant cells (Fig. 7). In others there was disintegration of nuclei in neurons (Fig. 8). General neuronal changes were seen in the basal ganglia and cerebellum. In cases in which the history pointed to previous intrapregnancy damage there were considerable changes in the brain stem, appearing as uneven staining properties and loss of nerve cells (Fig. 9).

In sub-group A the old damages were overshadowed by considerable venous stasis in the white matter.

In several cases around the capillaries there were areas of the tissue brake-down with small cavities (Fig. 10) around which hypertrophied glia cells were observed while around the transudates there appeared acutely swollen oligodendroglial cells. In 2 cases in the centre of convolutions there were foci of oedematous necrosis with hypertrophied astro- and microglia cells in the damaged white matter (Fig. 11). In one case a well formed glial scar was found in the white matter (Fig. 12).

Fig. 1. The degeneration of the nerve cells of the cortex. Cresyl violet. $\times 300$.

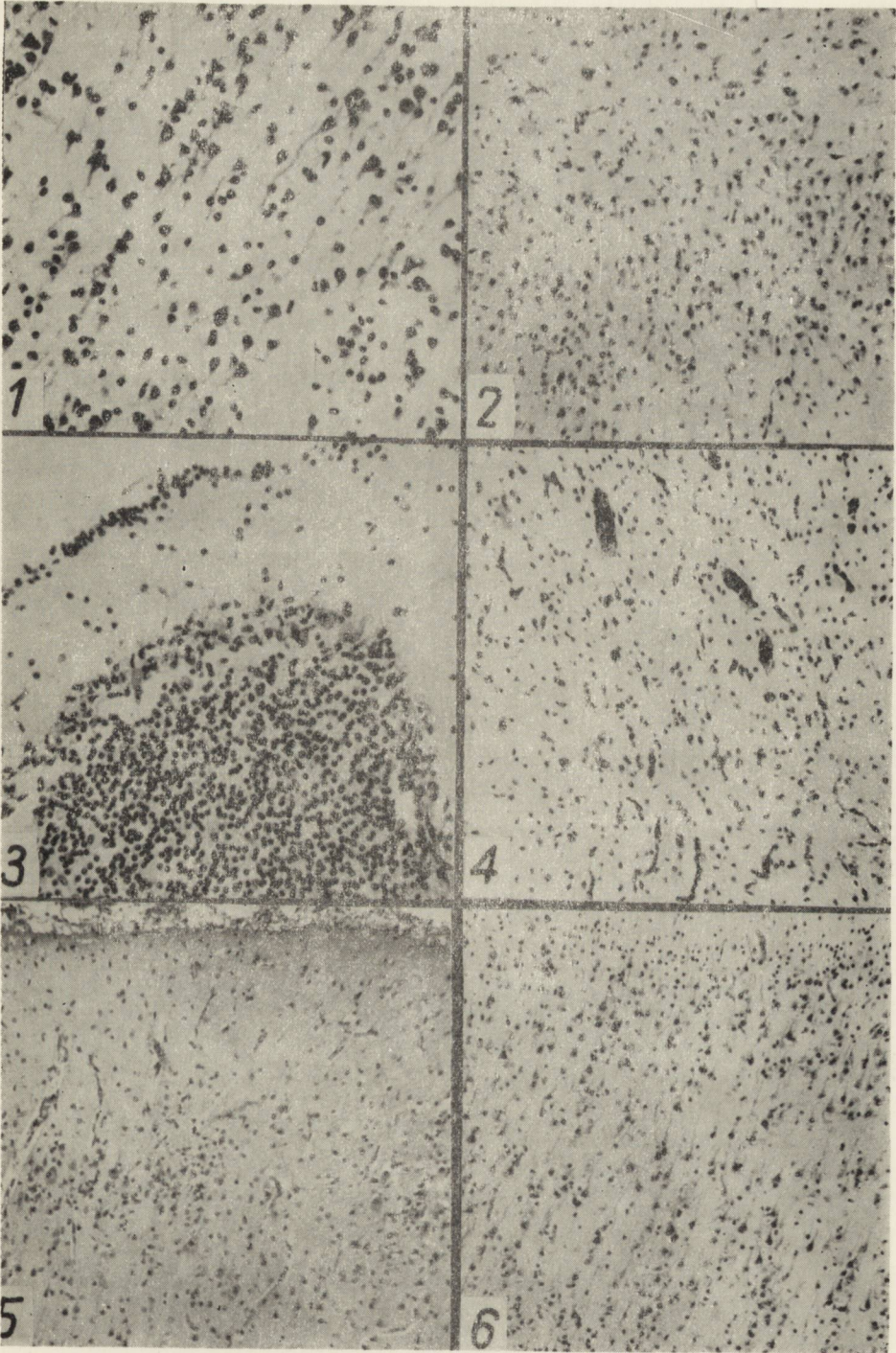
Fig. 2. Neuronal loss of the pyramidal layer of the Ammon's horn. Cresyl violet. $\times 200$.

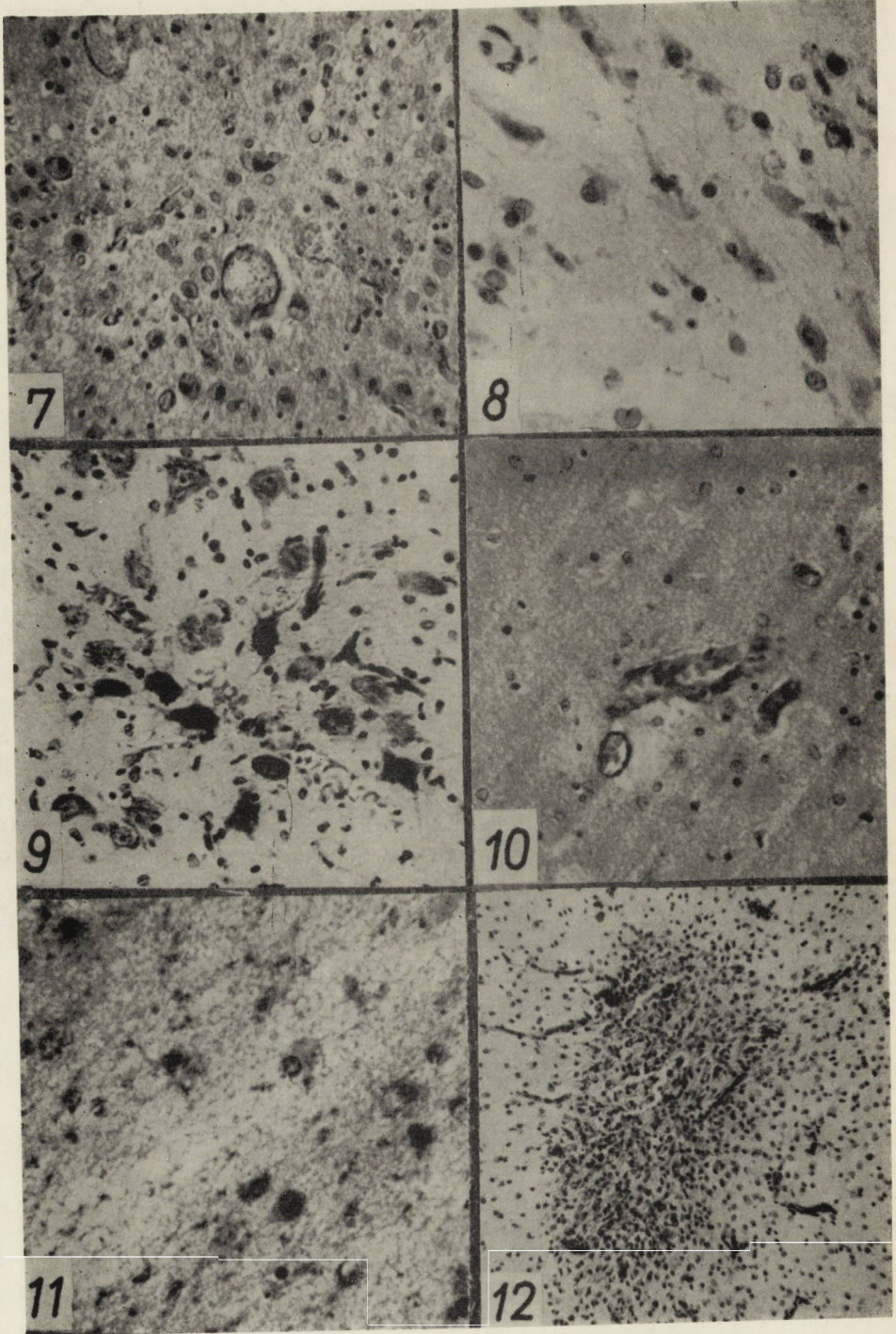
Fig. 3. Widespread loss of Purkinje cells. Cresyl violet. $\times 300$.

Fig. 4. Venous stasis. H-E. $\times 200$.

Fig. 5. The degeneration of the entorhinal cortex. Cresyl violet. $\times 200$.

Fig. 6. Laminar necrosis of the 3rd layer of the cerebral cortex. Cresyl violet. $\times 200$.





The neuropathological findings of all groups are summarized in Table 2.

Table 2. Neuropathological examinations

Group	Time of hypoxia			Venous stasis	Damage to	
	pregnancy	birth	after birth		the grey matter	the white matter
I	+	+	—	++	+	+
II	+	+	—	+++	+	—
III	—	—	+++	+++	+	—
IV	+	+	—	+	+++	+
V a)	+	+	—	+++	+++	++
b)	+	—	+	++	++++	+++

CONCLUSIONS

An analysis of the clinical and neuropathological data reveals a relation between the damage to the central nervous system, on the one hand, and the time of occurrence, duration and type of cerebral hypoxia, on the other.

In cases where death was due to acute hypoxia stasis in the external cerebral veins formed the main pathological feature. When the survival of the fetus was of sufficient duration and hypoxia lasted several days or weeks, the changes appeared particularly in the form of damaged neurons.

In the neocortex and the subcortical white matter the lesions of the posterior parts of the hemispheres were more frequent than those in the anterior frontal region, conformly to the dynamics of their maturation.

In cases of hypoxia occurring during the last weeks of pregnancy, the structures of the Ammon horns and those of the brain stem suffered more severe lesions. It would seem that changes within the respiratory centres of the brain stem might have been one of the causes of respiratory disturbances of the newborn.

Fig. 7. Necrosis of the cortex with giant cells. Cresyl violet. $\times 350$.

Fig. 8. Desintegration of the nuclei in the neurons. Cresyl violet. $\times 350$.

Fig. 9. Damage of the nerve cells in the brain stem. Cresyl violet. $\times 300$.

Fig. 10. Areas of devastation and small cavities around the capillaries. H-E. $\times 300$.

Fig. 11. Necrotic focus in the cortex with hypertrophied astro- and microglia. H-E. $\times 350$.

Fig. 12. Scar in the white matter. Cresyl violet. $\times 150$.

Brain damages in chronic anoxia during the prenatal period resulted in an intrauterine anoxic encephalopathy. They caused a worse adaptation of the newborn and sometimes even their death.

W. Nyka

USZKODZENIA UKŁADU NERWOWEGO NOWORODKÓW NA SKUTEK NIEDOTLENIEŃ

Streszczenie

Celem niniejszej pracy jest ustalenie zależności pomiędzy patomechanizmem okołoporodowego niedostatku tlenowego a strukturą i topografią uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego u donoszonych noworodków, które zmarły w następstwie niedotlenienia. Materiał, obejmujący mózgi 50 noworodków zmarłych w okresie okołoporodowym podzielono na 5 grup: I — uszkodzenie spowodowane patologią łożyska; II — uszkodzenia spowodowane zmianami patologicznymi pępowiny; III — wpływ hipoksji poporodowej w następstwie wad sinicznych serca noworodków; IV — wpływ przewlekłej hipoksji śródciążowej spowodowanej schorzeniami matek w czasie ciąży; V — uszkodzenia przez hipoksję wieloetapową: a) śródciążową przewlekłą, b) śródporodową, c) poporodową.

Analiza materiału pozwala na sformułowanie następujących wniosków:

1. U noworodków donoszonych, u których niedostatek tlenowy występuje jako zasadnicza przyczyna zgonu, w mózgu powstaje obraz encefalopatii anoksemicznej.
2. Struktura i topografia zmian jest uwarunkowana przebiegiem niedotlenienia i wrażliwością podłoża w okresie jego oddziaływania.
3. W obrębie *neocortex* i podkorowej istoty białej uszkodzenie tylnych części półkul przeważa nad zmianami w przedniej okolicy czołowej, zgodnie z dynamiką ich dojrzewania.
4. Wcześnie dojrzewające struktury (kora amonalna, pień mózgu) są ciężiej uszkodzone w przypadkach niedotlenienia, działającego w ostatnim tygodniu ciąży.
5. Uszkodzenia mózgu spowodowane przewlekłym niedotlenieniem przedporodowym, prowadzące do powstania śródciążowej encefalopatii anoksemicznej przyczyniają się do gorszej adaptacji noworodków po porodzie, narastania zmian chorobowych i nierzadko do zejścia śmiertelnego.

REFERENCES

1. Amiel P.: Hémorragies cérébrales intraventriculaires chez le prématuré. 2e partie: Les éléments du diagnostic clinique. Biol. Neonat. 1964, 7, 57—75.
2. Apgar V., Girdany B. R., McIntosh R., Tylor H. C.: Neonatal anoxia. Pediatrics 1955, 15, 653—662.
3. Banker B. R., Larroche J. C.: Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. Arch. Neurol. (Chic.) 1962, 7, 383.
4. Berendes H. W.: Cerebrale Spätschäden nach perinataler Asphyxia. Gynäkologe 1968, 2, 94—98.

5. Campbell A. C. P., Cheeseman E. A., Kilpatrick A. W.: The effect of neonatal asphyxia on physical and mental development. *Arch. Dis. Child.* 1950, 25, 351—359.
6. Courville C. B.: Contributions to the study of cerebral anoxia. *Bull. Los Angeles* 1950, 15, 99—195.
7. Courville C. B.: Intrinsic vascular changes in nodular cortical atrophy. *J. Neuropath. exper. Neurol.* 1961, 20, 521—534.
8. Dąbbska M., Szamborski J., Troszyński M.: Krwotoki około- i dokomorowe w mózgach wcześniaków. *Neuropat. Pol.* 1971, 9, 71—79.
9. Eastman N. J.: The obstetrical background of 753 cases of cerebral palsy. *Obst. Gynec. Surv.* 1962, 4, 459.
10. Himmwich H. E.: Brain metabolism and cerebral disorders. Williams and Wilkins Co. Baltimore 1951.
11. Keith M. M.: Neurologic lesions in relation to the sequelae of birth injury. *Neurology* 1953, 3, 139—145.
12. Knoblock M., Pasmanick B.: Complications of pregnancy and mental deficiency. In: *Mental retardation*. Ed. C. Bowman, N. York, 1960, 182—220.
13. Larroche J. C.: Hemorragies cérébrales intra-ventriculaires chez le prématuré. *Biol. Neonat.* 1964, 7, 25—56.
14. Lenstrup J.: Cerebral damage after neonatal asphyxia. In: *Proceedings of the International Copenhagen Congress on the scientific study of mental retardation*. Ed. J. Oster, H. Selfred, Kopenhaga 1964, 456—458.
15. Malamud N.: Pattern of CNS vulnerability in neonatal hypoxaemia. Blackwell, Oxford 1963, 211—225.
16. Medovy H.: Intracranial disorders of the newborn infant. *Chicago Med. Quart.* 1962, 22, 145—155.
17. Myers R. E.: A trophic cortical sclerosis associated with status marmoratus in a perinatally damaged monkey. *Neurology* 1969, 19, 1177—1188.
18. Terplan K. L.: Histopathologic brain changes in 1.153 cases of the perinatal and early infancy period. *Biol. Neonat.* 1967, 11, 348—366.

Author's address: Clinic of Development Neurology, Medical School, 80-211 Gdańsk, Dębinki Str. 7, Poland.

Z. KRZYSZTOŃ

MORPHOLOGICAL PICTURE OF THE THALAMUS
IN THE NEWBORN *)

Neurological Clinic of the Institute of Nervous System and Sensory Organs Diseases,
Wrocław, Poland
Director: Doc. Dr. A. Brzecki

To study and understand the intricate structure of highly differentiated human nervous tissue the knowledge of consecutive stages in its development is necessary. Many papers have been devoted to the phylogenic or ontogenic development of the nervous system, whereas little interest has been given to the morphologic picture of the brain during the first days of individual life. The thalamus in the fetal life period has been studied by many authors. Only Dekaban (1954) presented a short description of the thalamic morphology in the newborn when elaborating fetal thalami. Beginnings of extrauterine life are extremely important for the individual future. The newborn nervous system has its specific shape; individual formations are distinguishable, however, the morphologic construction is not yet finished. The newborn is a spinal cord-brain stem creature not only from the physiological, but also from the morphological standpoint.

Newborn thalamus is a fixed-shape formation with definite individual structures. However, the cytologic maturation process continues in the thalamus long after birth. It consists in the perfection of particular elements of the cell body and not in differentiation of any new cells. It is assumed that cellular maturation is completed as late as the second year of life. There is no reliable proof of this, since to the author's knowledge, nobody studied in the infant thalamus evolution after birth.

Cytological examination of thalami taken from the brains of newborns who died not owing to nervous system diseases after 36—48 hours of life was carried out. Serial slides of thalami at 1 mm intervals were

*) Third part of thesis: „Thalamus in the newborn — a topographic and cytometric study”, summary published in: Prace Naukowe Akademii Medycznej, Wrocław 1971.

derived from the collection of the Neuroanatomy Laboratory, Clinic of Psychiatry, Louvain University, thanks to the courtesy of the head of Clinic — Professor Dewulf. Two other brains were prepared in the Neuropathology Laboratory, Clinic of Nervous Diseases, Medical School, Wrocław. Non-serial slides, both paraffin and frozen, were stained by the methods of Nissl, Golgi, Bielschowsky, Cajal, Dewulf, Hortega, Bodian. Serial slides were stained by the Nissl and Heidenhain methods.

When observing the newborn thalamus stained with cresyl violet, the cellular picture is impressively monotonous. However, the hyperchromasia of the neuropile, mainly in the areas of lateral nuclei, is striking.

The shapes of the ganglion cells are not characteristic of any particular region and only in the ventral postero-lateral nucleus very large, star-shaped neurocytes are found. As compared with thalamic cells of the adult, a distinct disproportion between the nucleus size and cell cytoplasm is striking. All various-sized neurocytes have very big and usually light nuclei. In the larger cells, the nucleus is round or oval with fairly distinct membrane from which the chromatin pleats or so-called nuclear folds run radially towards the nucleolus. The nucleus is usually eccentrically located. In smaller cells the nucleus has sometimes a bizarre shape, it becomes oblong or quadrangular, sometimes irregularly triangular. The nucleolus is located centrally.

The shape of cells varies; pyramidal, sometimes triangular, oval or quadrangular cells are encountered. These shapes are seen in larger cells. Most small neurocytes are twisted and fusiform. Cytoplasm is usually concentrated at one or two poles of the nucleus and usually is heavy-violet stained, with nodular tigroid. In the smaller cells the tigroid is homogeneous (Fig. 1). The dendrites are solitary, rarely double, they are very short and not branched.

When staining by the Golgi method, the Golgi I cell type is prevalent. The processes are thin and scarcely branched. Small nodules are distinctly visible in the cell body and along the dendrites. They seem to be the spines of interneuronal synapses. Many processes are „pearl string” shaped (Fig. 2A). Fairly frequent are dendro-dendritic synapses and dendro-somatic ones are rare (Fig. 2B).

The studies of Poliakov (1949, 1961, 1964, 1966) proved that structural specialization of the nervous system occurs at very early stages of ontogenesis. During the first month of individual life terminal contacts between axon branches and dendrite-spines appear. Pappas, Cohen and Purpura disclosed a densely arranged synaptic network on dendrite spines in this period.

In the newborn, heavily stained neurofibrils and fibres are observed in the cell body. They do not form a network yet, and have a longitudinal course (Fig. 3).

In the Bodian method staining, a fine intercellular network is found to form a kind of reticular stroma.

The thalamic afferent and efferent tracts in the newborn are not prepared yet to perform their functions. The short myelinated fibres appear pearl-string in shape in the individual thalamic nuclei. This disproportion between the almost completely mature cellular picture and almost complete immaturity of myelin was emphasized in the literature as regards the white subcortical matter maturing much later than the cortical cells.

In all thalamic nuclei sometimes small peculiar-form neurocytes are encountered, called internuncial cells (Monakow's *cellulae intercalatae*, Hassler's Schaltzellen, McLardy microneurons). They are very small, pale, oblong or round. Their cytoplasm is very scanty as compared to the nucleus, and concentrated mostly at the poles. Nucleus seems empty and has one small heavily stained point — the nucleolus. There are two, rarely three, processes in these cells; these are small, short, cork-screw or pearl-string in shape, mostly solitary and have vacuoles. They are identical with the corresponding thalamic cells of the adult. Hence, this is a neurocyte ready to undertake its function from the beginning of life. A separate problem is, however, low percent of these cells in the general cellular population of the newborn thalamus as compared with the corresponding number in mature thalamus.

The glia picture in newborn thalamus is essentially unlike the adult thalamus neuroglia. In the newborn the glial cells are not distinctly differentiated into astrocytes and oligodendrocytes. Prevailing are large; light, scanty-chromatin nuclei similar to „hepatic glia”. The other form are slightly smaller bluish nuclei surrounded by a fine limbus of pink cytoplasm. These observations are concordant with the studies of Ro-back and Scherer (1935), Spatz (1920), Siegesmund (1955) and Fleischhauer (1968). The existence of big, light glial nuclei prior to the period of myelinization gliosis is connected with the cell metabolic changes occurring during myelin formation. Most probably „functional oedema” of the nucleus in Benninghoff sense (1950) is involved. In the poorly myelinated newborn thalamus the increase in glial cells has not yet occurred, it is due to begin in the second month. Then the previously big light nuclei differentiate in astro- and oligodendrocytes. A striking deficiency of oligodendroglia prior to myelination is typical. After

completion of the process the number of oligodendrocytes is superior to astrocytes.

In preparations stained by Cajal method glial cells with very scanty processes are found. Hallervorden believes that the cells become capable of process formation only after birth. Considerable glial fiber formation after birth takes place in the marginal and subependymal strata.

The studies on maturing glia should be carried on with respect to the time and mode of process formation. Newborn brain neuroglia is not capable of performing its function as regards metabolism and transport as in adult brain.

This study is of practical importance, as for example, accumulation of drugs in the immature brain may depend among other things on the function of neuroglia, Domek et al. (1960) found that radioactive barbiturates accumulate in young cats mainly in the regions of non-myelinated white matter. The use of drugs in sucklings may be analysed as to their influence upon maturation and normal development of nervous tissue.

Z. Krzysztoń

OBRAZ MORFOLOGICZNY WZGÓRZA NOWORODKA

Streszczenie

Praca jest częścią badań cytometrycznych i topograficznych wzgórza noworodka. Autorka stwierdza, że w pierwszych dniach życia wgórze, chociaż już całkowicie strukturalnie zorganizowane, różni się znacznie od wzgórza człowieka dorosłego stanem dojrzałości komórek i ukształtowaniem mieliny. Wszystkie typy komórek, opisane we wzgórzu dorosłego człowieka, występują także u noworodka, u którego jednak dominują neurocyty o kształcie owalnym lub okrągłym. Zasadnicza różnica w strukturze komórek polega na niestosunku pomiędzy wielkością jąder i małą ilością cytoplazmy. Przeprowadzone pomiary cytometryczne wykazały, że neurocyty wzgórza noworodka są dwa razy mniejsze niż u osobnika dorosłego. Neurocyty wstawkowe wzgórza noworodka są ukształtowane tak, jak odpowiednie neurocyty u osobników dorosłych. Od pierwszych dni życia noworodka są więc one przygotowane do wypełniania swoich czynności. Odrębną sprawą jest nieznaczna ilość tej grupy komórek w całej populacji neurocytów we wzgórzu noworodka w stosunku do ich ilości u osobnika dorosłego.

Glej we wzgórzu noworodka jest zróżnicowany i charakteryzuje się dużą ilością postaci młodych. Zróżnicowanego oligodendrogleju nie stwierdzono.

Pojedyncze, krótkie włókna zmielinizowane, cienkie w poszczególnych jądrach wzgórza mają wygląd paciorkowaty, wykazując poszerzenia i zwężenia. Włókna do- i odśrodkowe wzgórza noworodka nie są jeszcze przygotowane do podjęcia swoich czynności.

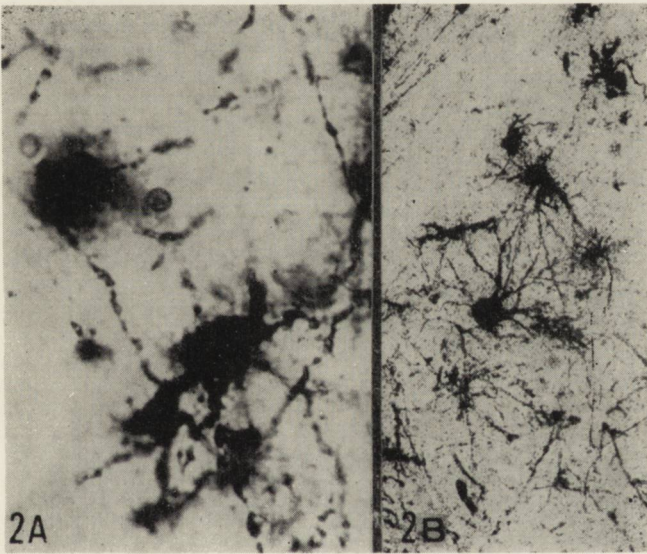
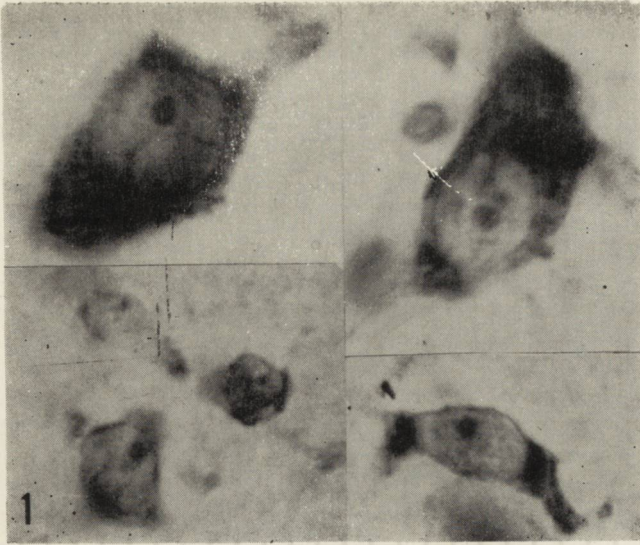


Fig. 1. Various sized and shaped neurocytes; nuclei of various shapes eccentrically arranged, with chromatin folds, unproportionally large in relation to protoplasm. Cytoplasm accumulated at nuclear poles with coarse-grained or homogenous tigroid. Dendrites not visible. Nissl meth. $\times 1000$.

Fig. 2. Cells with poorly branched dendrites. On the photograph A dendrites are visible in the form of a „pearl string”. Dendrodendritic and dendro-somal junctions on the photograph B. Golgi meth. A) $\times 60$; B) $\times 100$.



Fig. 3. Neurofibrils form a dense conglomerate within the cell, in the axial fibre and dendrites they are longitudinally arranged, short and interrupted. Non-uniform thickness and stainability of fibres. Bielschowsky meth. $\times 600$

Na podstawie powyższych badań, autorka wnioskuje, że w tym samym okresie życia wzgórze noworodka ma zakończoną budowę i jest znacznie lepiej zorganizowane niż kora, brak mu tylko końcowego rozmieszczenia najsubtelniejszych struktur.

REFERENCES

1. Benninghoff, A.: Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung. *Anat. Nachr.* 1950, 1, 50—52.
2. Dekaban, A.: Human thalamus an anatomical developmental and pathological study. II. Development of the human thalamic nuclei. *J. Comp. Neurol.* 1954, 100, 63—98.
3. Fleischhauer, K.: Postnatale Entwicklung der Neuroglia. *Acta Neuropath., Suppl.* IV, 1968, 20—32.
4. Poliakov, G. J.: Structural organisation of the human cerebral cortex from the results of a study of its development in ontogenesis. I.: „Cytoarchitectonics of the Human cerebral cortex”. Moscow, 1949.
5. Poliakov, G. J.: Some results of investigations of the development of the neuronal structure of the cortical and of the analysers in man. In.: „Structure and functions of the Human Analysers in ontogenesis”. Moscow, 1961, 1, 5—35.
6. Poliakov, G. F.: Development and complication of the cortical part of the coupling mechanism in the evolution of vertebrates. *J. f. Hirnschr.* 1964, 7, 253—273.
7. Poliakov, G. J.: Embryonal and postembryonal development of neurons of the human cerebral cortex. In.: „Evolution of the forebrain”. 1966, 249—258.
8. Roback, H. N., H. J. Scherer: Über die feinere Morphologie des frühkindlichen Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der Gliaentwicklung. *Virchows Arch. Path. Anat.* 1935, 294, 365—413.
9. Siegesmund, H.: Die Entwicklung des frühkindlichen Gehirns. *Hdb. der spez. path. Anat. u. Hist.* T. XIII/III, 1955, 263—282.
10. Spatz, H.: Über eine besondere Reaktionsweise des unreifen Zentralnervengewebes. *Z. ges. Neur. Psych.* 1920, 53, 363—394.

Author's address: Neurological Clinic of the Institute of Nervous System and Sensory Organs Disease, 50-420 Wrocław, Traugutta Str. 116.

STOWARZYSZENIE
NEUROPATOLOGÓW POLSKICH
ZARZĄD GŁÓWNY

Warszawa, ul. Dworkowa 3
Tel.: 45-56-76

POLISH ASSOCIATION
OF NEUROPATHOLOGISTS
EXECUTIVE COMMITTEE

3 Dworkowa Str., Warsaw
Poland

KOMUNIKAT

Zarząd Główny Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich uprzejmie komunikuje, że w dniach 20—22.III.1975 odbędzie się w Warszawie

III KONFERENCJA NEUROPATOLOGICZNA nt.
PATOLOGII MIELINY OŚRODKOWEGO I OBWODOWEGO
UKŁADU NERWOWEGO

Ponadto przewidziane są tematy wolne.

Zgłoszenia należy nadsyłać na adres: Sekretariat Komitetu Organizacyjnego III Konferencji Neuropatologicznej, 02-007 Warszawa, Klinika Neurologiczna AM, Oczki 6, dr hab. Hanna Jędrzejowska, w następujących terminach:

- zgłoszenia uczestnictwa i tytułów referatów — do 15 września, streszczenia — do 30 listopada 1974,
- zamówienia hoteli i opłaty za uczestnictwo w wys. 100 zł — do 30 listopada 1974

Szczegółowe informacje zostaną przesłane osobom, które zgłoszą chęć uczestnictwa w Konferencji.

Komitet Organizacyjny

Sekretarz
Dr hab. H. Jędrzejowska

Przewodniczący
Doc. dr med. J. Dymecki

COMMUNICATION

The Executive Committee of the Polish Association of Neuropathologists has pleasure to announce that in the days 20—22.03.1975 will be held in Warsaw

The IIIrd NEUROPATHOLOGICAL CONFERENCE on
THE PATHOLOGY OF MYELIN OF THE CENTRAL
AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

In addition, free communications are expected to be delivered.

The applications should be sent to: Dr. Hanna Jędrzejowska, Managing Secretary of the Organizing Committee of IIIrd Neuropathological Conference, 02-007 Warszawa, Oczki Str. 6, Neurological Clinic.

The following deadlines should be taken into consideration:

- for applications and titles of communications — 15 September, for abstracts — 30 November 1974
- hotel reservations and registration — 30 November 1974

Persons who will express their readiness to participate in this Conference will be informed about the program in more detail.

Organizing Committee

Secretary

Head

Die Gesellschaft für Neuropathologie der DDR veranstaltet vom 10.—12. Oktober 1974 im Bezirkskrankenhaus Mühlhausen i. Thür. ihre 4. Jahrestagung mit internationaler Beteiligung über

ATROPHISCHE VERÄNDERUNGEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS

Freie Vorträge sind in beschränktem Umfang möglich. Wissenschaftliche und organisatorische Leitung:

Dr. A. Tennstedt
Pathologisches Institut am Bezirkskrankenhaus
DDR — 57 Mühlhausen — Pfafferode

Kongresssprachen:

Deutsch, Russisch, Englisch (keine Simultanübersetzungen)

Der Vorstand der Gesellschaft
für Neuropathologie
Prof. Dr. Arendt
1. Vorsitzender

CONTENTS

NEUROLOGY

E. Herman, A. Prusiński, Z. Zawadzki: On the correlation between the disorders of consciousness and the neurological state	97
E. Działek, W. Split: Different EEG patterns in patients with quantitative disturbances of consciousness	101
W. D. Heiss, K. Jellinger: Cerebral blood flow and brain stem lesions in comatose patients	111
M. Wender, Z. Adamczewska: Cerebral lipids in cases of postcomatous encephalopathy	119
E. Działek, F. Kurp: Significance of EEG in the diagnosis of brain tumours and vascular disorders in senility with mathematical analysis of the records	129
R. Knüpling, H. Schneider, G. Stoltenburg: Bewusstseinstörungen als ein Frühsymptom rhombenzephaler Tumoren	137
C. Fryze, J. Kulczycki: Klinischer Verlauf und Therapie in einem Fall der bioptisch bestätigten Subakuten sklerosierenden Panencephalitis	143
Z. Zawadzki: Peculiar disturbances of handwriting in maladie des tics	147
J. Kotowicz: Clinical and electromyographic study on latent tetany	153

CHILD NEUROLOGY

B. Wójcik: Das Verhalten der Haltungsreflexe und Stellreaktionen und ihr Einfluss auf die Entwicklung der motorischen Funktionen bei Kindern mit angeborener Beschädigung des Zentralnervensystems	159
V. Hrazdirova, C. L. Hrazdira: Die klinische Bedeutung der elektroklimographischen und polymyographischen Registrierung vom Achillessehnen-Reflex bei Kindern mit motorischer Störung	165
T. Tylicka: Diagnostic significance of the Babiński's and Rossolimo's signs in children up to 4 years of age with the spastic form of cerebral palsy	175
A. Mołczanow: The formation of manipulative activities on the example of writing in children with congenital right- and leftsided hemiplegia	181
K. Jellinger, H. Zimprich, D. Müller: Relapsing form of subacute necrotizing encephalomyelopathy	187

NEUROPATHOLOGY

K. Jellinger: CNS Lesions in prolonged disorders of responsiveness	195
A. Jędrzejewska-Iwanowska: Changes in reticular formation in five cases of cerebello-pontine angle tumour proceeding with dementia as the main clinical symptom	207
G. Ebhardt, J. Cervós-Navarro, J. R. Iglesias: Veränderungen der Substantia nigra bei über 90-Jährigen	215
L. Baltavari, P. Beliznay: Ataxia teleangiectatica	223
K. Guzowski, Z. Krzysztoń: Giant aneurysm in the area of the basal artery	229
F. Garzuly, L. Szabó, K. Tóth, K. Jellinger: Ein Fall von Lowe's Syndrome — Neuropathologisches Studium	235
W. M. Treff: Zur Pathogenese des Balkenmangels	241
F. Seitelberger: Central pontine myelinolysis	247
Z. Krzysztoń, A. Gruszka, A. Kędzia: Akinetic mutism in Wilson disease	253
M. Śmiałek, M. J. Mossakowski: Morphological changes and quantitative topography of copper in the brain of patients with hepatic coma due to acute liver impairment	259

M. Dąbska, Z. Ferens, Z. Taytsch-Kapulkin: The infection by Coxsackie B3 virus in mouse during pregnancy	269
A. Jirasek, M. Starek: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der experimentellen Zeckenencephalitis	271
A. Guseo: Immunoglobulin-containing cells in the cerebrospinal fluid	281
E. Tarnowska-Dziduszko, K. Majtenyi: Über die morphologischen Veränderungen des Kleinhirns bei der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit	285
J. Cervós-Navarro, F. Matakas, G. Stoltenburg: Electronenmikroskopische Untersuchungen in urämischen Neuropathie	291
B. Bednar: A case of localized changes of the muscle simulating central core disease	299
S. Kasperek, M. Spiochowa: Veränderungen im Zentralnervensystem bei einem Fall von Lupus Erythematodes disseminatus	303
W. Nyka: Damage of nervous system following perinatal hypoxia	309
Z. Krzysztoń: Morphological picture of the thalamus in newborn	317

SPIS TREŚCI

NEUROLOGIA

E. Herman, A. Prusiński, Z. Zawadzki: O korelacji pomiędzy zaburzeniami przytomności a stanem neurologicznym	97
E. Działek, W. Split: Różnorodność obrazu EEG u chorych z ilościowymi zaburzeniami świadomości	101
W. D. Heiss, K. Jellinger: Krażenie mózgowe (CBF) i uszkodzenie pnia mózgu	111
✓ M. Wender, Z. Adamczewska: Lipidy mózgu w przypadkach pośpiączkowej encefalopatii	119
E. Działek, F. Kurp: Znaczenie EEG w rozpoznaniu różnicowym guzów mózgu i spraw naczyniowych w wieku podeszłym z uwzględnieniem analizy matematycznej zapisów	129
R. Knüpling, H. Schneider, G. Stoltenburg: Zaburzenia świadomości jako wczesny objaw guzów tyłomózgowia	137
C. Fryze, J. Kulczycki: Przebieg kliniczny i leczenie potwierdzonego biopsyjnie przypadku podostrego stwardniającego zapalenia mózgu	143
Z. Zawadzki: O szczególnych zaburzeniach pisma w chorobie tików	147
J. Kotowicz: Badania kliniczne i elektromiograficzne w tężyccze utajonej	153

NEUROLOGIA DZIECIĘCA

B. Wójcik: Zachowanie się odruchów postawnych i nastawczych i ich wpływ na rozwój funkcji ruchowych dzieci z wrodzonym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego	159
V. Hrazdírová, C. L. Hrazdira: Kliniczne znaczenie zapisu elektrokimograficznego i polimiograficznego odruchu ścięgna Achillesa u dzieci z zaburzeniami ruchowymi	165
T. Tylicka: Znaczenie diagnostyczne objawów Babińskiego i Rossolimo u dzieci do lat 4	175
A. Mołczanow: Kształtowanie czynności manipulacyjnych na przykładzie pisania u dzieci z wrodzonymi niedowładami prawo- i lewostronnymi	181
K. Jellinger, H. Zimprich, D. Müller: Nawracająca postać podostrej zmarzwiającej encefalomielopatii	187

NEUROATOLOGIA

K. Jellinger: Uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w różnych postaciach przedłużonych zaburzeń przytomności	195
A. Jędrzejewska-Iwanowska: Zmiany neuropatologiczne w tworze siatkowatym w pięciu przypadkach guza kąta mostowo-mózdkowego przebiegających z objawami otępienia	207
G. Ebhardt, J. Cervós-Navarro, I. R. Iglesias: Zmiany w istocie czarnej u ludzi powyżej 90 roku życia	215
L. Baltavari, P. Beliznay: Ataxia teleangiectatica	223
K. Guzowski, Z. Krzysztóń: Olbrzymi tętniak obszaru tętnicy podstawnej	229
F. Garzuly, L. Szabó, K. Tóth, K. Jellinger: Wyniki badań neuropatologicznych w przypadku zespołu Lowe'a	235
W. M. Treff: Patogeneza braku spoidła wielkiego	241
F. Seitelberger: Centralna demielinizacja mostu (CPML)	247
Z. Krzysztóń, A. Gruszka, A. Kędzia: Mutyzm akinezyjny w chorobie Wilsona	253

M. Śmiałek, M. J. Mossakowski: Obraz patomorfologiczny a topografia ilościowa miedzi w mózgach chorych ze śpiączką wątrobową w ostrych uszkodzeniach wątroby	259
M. Dąbska, Z. Ferens, Z. Taytsch-Kapulkin: Śródciażowe zakażenie myszy wirusem Coxsackie B3	269
A. Jirasek, M. Stárek: Obraz mikroskopowo-elektronowy doświadczalnego kleszczowego zapalenia mózgu	277
A. Guseo: O komórkach płynu mózgowo-rdzeniowego zawierających immunoglobulinę	281
E. Tarnowska-Dziduszko, K. Májtenyi: Obraz morfologiczny mózdzku w chorobie Jakoba-Creutzfeldta	285
J. Cervós-Navarro, F. Matakas, G. Stoltenburg: Wyniki badań mikroskopowo-elektronowych w neuropatii pochodzenia mocznicowego	291
B. Bednái: Przypadek miejscowych zmian w mięśniach symulujących central core disease	299
S. Kasperek, M. Spiochowa: Obraz neuropatologiczny przypadku rozlanego tocznia rumieniowatego	303
W. Nyka: Uszkodzenia układu nerwowego noworodków na skutek niedotlenienia	309
Z. Krzysztoń: Obraz morfologiczny wzgórza noworodka	317

WARUNKI PRENUMERATY

Cena prenumeraty krajowej:	
rocznie	— zł 100.—
półrocznie	— zł 50.—

Institucje państwowe i społeczne, zakłady pracy, szkoły itp. mogą zamawiać prenumeratę wyłącznie w miejscowych Oddziałach i Delegaturach Przedsiębiorstw Upowszechnienia Prasy i Książki „Ruch”, w terminie do 25 listopada na rok następny.

Prenumeratory indywidualni w terminie do 10 dnia miesiąca poprzedzającego okres prenumeraty mogą opłacać prenumeratę w urzędach pocztowych i u listonoszy, lub dokonywać wpłat na konto PKO Nr 1-6-100020 — R.S.W. „Prasa—Książka—Ruch” CKPiW, ul. Towarowa 28, 00-958 Warszawa.

Prenumeratę ze zleceniem wysyłki za granicę, która jest o 40% droższa od prenumeraty krajowej, przyjmuje R.S.W. „Prasa—Książka—Ruch” BKWZ, Warszawa, ul. Wronia 23, konto PKO Nr 1-6-100024.

Sprzedaż egzemplarzy numerów zdezaktualizowanych, na uprzednie pisemne zamówienia, prowadzi R.S.W. „Prasa—Książka—Ruch” CKPiW, Warszawa, ul. Towarowa 28.

*

Quarterly „Neuropatologia Polska” appearing since 1963, as an official Journal of Polish Association of Neuropathologists publishes papers in the field of: Clinical and Experimental Neuropathology, Neurooncology, Neurochemistry and Neuroanatomy.

Yearly subscription US \$ 12.— (prices in other currencies are the effective exchange rates in relation to the currency quoted above). Subscriptions from abroad should be paid to Ars Polona-Ruch account No 1595-006-71000 through the Bank Handlowy S.A. Warsaw, Poland.

Indeks 36910

Zakł. Graf. „Tamka”. Z. 2. Zam. 30. Pap. ilustr. kl. III, 80 g. B1.
Nakład 407 + 23 egz. Ark. druk. 14,5 + 2,375. W-122.