

S. Gabriel¹ · A. Großmann² · J. Höppner¹ · R. Benecke¹ · A. Rolfs¹

¹Klinik für Neurologie und Poliklinik der Universität, Rostock

²Klinik für Radiologie der Universität, Rostock

Marchiafava-Bignami-Syndrom

Extrapontine Myelinolyse bei chronischem Alkoholmißbrauch

Zusammenfassung

Die Pathogenese des Marchiafava-Bignami-Syndroms, einer extrapontinen Myelinolyse, ist bis heute ungeklärt. Neben einem langjährigen Alkoholmißbrauch werden zusätzliche metabolische und vaskuläre Störungen vermutet. Die frühe Durchführung einer Kernspintomographie ist bei einer plötzlich aufgetretenen Enzephalopathie vor allem bei bekannter Alkoholanamnese wegweisend für die Diagnosestellung. Das Fehlen der transkallosalen Inhibition – ein Parameter für die transkallosale Verbindung der beiden motorischen Kortizes – ist bei diesen Patienten ein wichtiges Indiz für die axonale Degeneration der transkallosalen Fasen. Es werden die klinischen und neuroradiologischen Befunde von drei Patienten mit extrapontiner Myelinolyse vorgestellt sowie mögliche Ursachen der Erkrankung diskutiert. Bei zwei unserer Patienten lag ein manifester Äthanolmißbrauch vor mit dem klassischen Bild eines Marchiafava-Bignami-Syndroms, während in einem dritten Fall eine akute Methanolintoxikation zu einem vergleichbaren klinischen Befund führte. Trotz stellenweise schwerer klinischer Störung besserte sich in allen drei Fällen die Symptomatik unter hochdosierter Vitamin-B-Gabe.

Schlüsselwörter

Marchiafava-Bignami-Syndrom · Zentrale Demyelinisierung · Corpus callosum · Alkoholabusus · Transkallosale Inhibition

4–7% der Bevölkerung Deutschlands betreiben einen chronischen Alkoholmißbrauch. Je nach zusätzlichen Prädispositions- und individuellen genetischen Faktoren kann dieser zu verschiedenen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern führen. Diese sind Folge der primären Äthanoltoxizität (Polyneuropathie und Hirnatrophie), eines sekundären Vitaminmangels (Wernicke-Enzephalopathie), einer akuten bzw. chronischen Elektrolytstörung mit rapider Korrektur (zentrale pontine Myelinolyse) oder kommen auch ohne erkennbare typische Elektrolytveränderungen vor [23]. Erstbeschreibungen einer extrapontinen Myelinolyse bei italienischen Rotweintrinkern stammen von Carducci 1898 [6] sowie von Marchiafava u. Bignami 1903 [27]. Die erste Fallvorstellung in Deutschland publizierte Walter 1978 [36], wobei bis zur heutigen Zeit lediglich ein knappes Dutzend Veröffentlichungen über Patienten mit Marchiafava-Bignami-Syndrom von deutschsprachigen Autoren vorliegen (u.a. [2, 3, 10, 11, 17, 21, 33, 36]). Die Inzidenz der Erkrankung wird bei chronischem Alkoholmißbrauch in der Literatur stellenweise bis zu 6% [4] eingeschätzt.

Die Ätiologie der Demyelinisierungen beim Marchiafava-Bignami-Syndrom, die typischerweise das Corpus callosum und in manchen Fällen zusätzlich die weiße Substanz betreffen, ist bis

heute ungeklärt. Diskutiert werden das Zusammentreffen von Alkohol und Malnutrition, metabolische und vasogene Störungen sowie insbesondere der Methanolgehalt alkoholischer Getränke. Aufgrund der vielfältigen Symptomatik konnte in der Vor-CT/MRT-Ära die Diagnose häufig nur post mortem gestellt werden. Seit der Einführung der Kernspintomographie (MRT) mit Darstellung der typischen Läsionen werden jedoch zunehmend Fälle bereits intra vitam erkannt.

Anhand der Befunde von 3 Patienten, die in unserer Einrichtung stationär behandelt wurden, soll die extrapontine Myelinolyse als seltene Komplikation bei schwerem Alkoholmißbrauch vorgestellt werden. In 2 Fällen lag ein klassisches Marchiafava-Bignami-Syndrom vor und in einem Fall eine akute Methanolintoxikation.

Kasuistiken

Patient 1

Ein 49-jähriger Mann mit langjähriger Alkoholanamnese (in den letzten Jahren etwa 0,7 l Schnaps entsprechend ca. 320 g

Prof. Dr. A. Rolfs
Klinik für Neurologie und Poliklinik
der Universität Rostock, POB 100 888,
Gehlsheimer Straße 20, D-18147 Rostock

S. Gabriel · A. Großmann · J. Höppner ·
R. Benecke · A. Rolfs

Marchiafa-Bignami-syndrome. Extrapontine myelinolysis in chronic alcoholism

Summary

Until now, the pathogenesis of Marchiafava-Bignami disease, an extrapontine myelinolysis, is unknown. Accept an abuse of alcohol for many years additional metabolic and vascular disturbances are supposed. The early performance of magnetic resonance imaging in patients with a sudden encephalopathy and history of alcoholism is essential for an assessment of the diagnosis. The bilateral lack of transcallosal inhibition – a parameter for the integrity of the transcallosal connections between motor cortices – is the consequence of the axonal degeneration of transcallosal fibers. Clinical and neuro-radiological features of three patients with extrapontine myelinolysis are reported and possible etiologies of the complex disease are discussed. In two cases a severe alcohol abuse was present with the typical picture of the Marchiafava-Bignami disease. In a third patient an intoxication with methanol was present with a similar clinical picture. Although severe neurological disturbances were initially apparent in the patients, during the follow-up there was a significant amelioration of the clinical course under a high-dose vitamin B supplementation.

Key words

Marchiafava-Bignami-Syndrome · Central demyelination · Corpus callosum · Alcohol abuse · Transcallosal inhibition

Ergebnisse & Kasuistik

Äthanol täglich) wurde mit einer plötzlich einsetzenden und sich rasch bis zum Koma entwickelnden Bewußtseinsstörung in ein externes Krankenhaus stationär eingewiesen. Aus der Vorgeschichte war eine 2 Jahre zuvor diagnostizierte Tabak-Alkohol-Optikopathie erwähnenswert. Die Tiefe der Bewußtseinsstörung ondulierte in den folgenden 3 Wochen erheblich und war verbunden mit einer ausgeprägten motorischen Unruhe. Die Therapie bestand initial aus der Gabe von subkutanem Heparin, Glucose- und Mannitol-Infusio-

nen. Unter den Laborwerten waren eine leichte hyperchrome Anämie, erhöhte Transaminasen und Gamma-GT sowie eine Hypalbuminämie von 25,7 g/l auffällig. Die Liquordiagnostik ergab eine normale Zellzahl (2 Mpt/l) bei leicht erhöhtem Gesamteiweiß (476 mg/l) ohne Anhalt für eine intrathekale Immunglobulinsynthese. Die HIV-1/2-Serologie war negativ. Elektroenzephalographisch fanden sich eine mäßige Allgemeinveränderung mit einem konstanten Herdbefund frontotemporal beidseits, ohne epileptische Potentiale. Die Com-

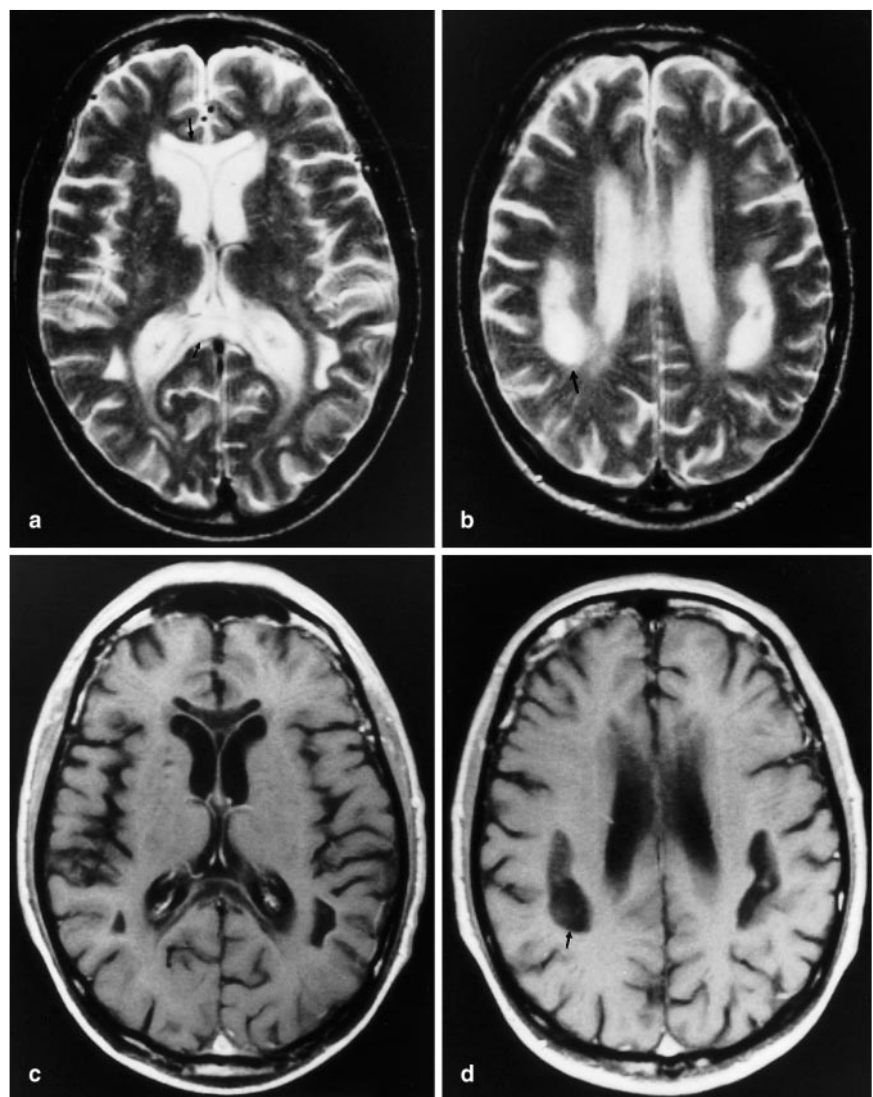


Abb. 1a–d ▲ Patient 1: MRT 5 Wochen nach Krankheitsbeginn. In den T2-gewichteten transversalen MRT-Bildern zeigen sich ausgeprägte Signalanhebungen beidseits symmetrisch im periventriculären Marklager und im vorderen und hinteren Balkenknie. In den T1-gewichteten Bildern stellen sich entsprechend Signalabsenkungen mit Defektcharakter dar ohne Nachweis einer Schrankenfunktionsstörung nach Kontrastmittelapplikation (a, b: T2-gewichtet; c, d: T1-gewichtet)

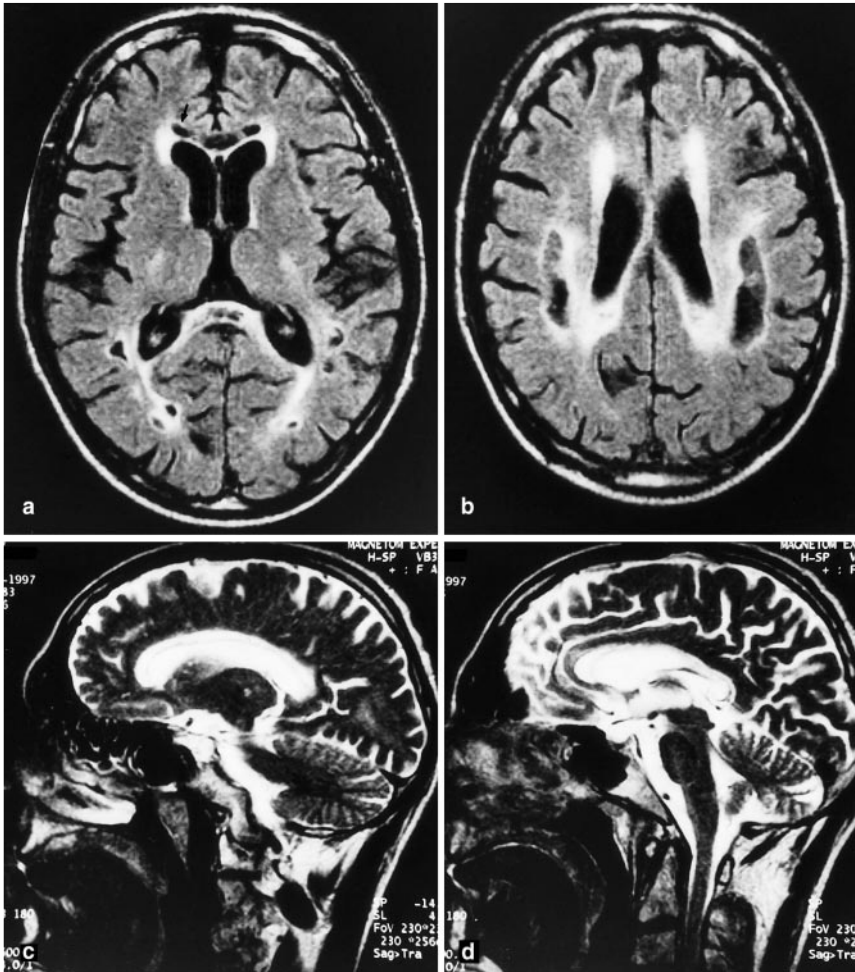


Abb. 2a–d ▲ Patient 1: MRT 5 Wochen nach Krankheitsbeginn. Nachweis der Läsionen in der IR-dark fluid-Aufnahme (a, b in transversalen Schichten). Die T2-gewichteten sagittalen Bilder (c, d) zeigen den Befall des gesamten Balkens

putertomographie (CT) zeigte ausgeprägte okzipital betonte symmetrische Hypodensitäten im Marklagerbereich sowie eine ödematöse Schwellung des Balkens.

Fünf Wochen nach Beginn der Symptomatik erfolgte die Verlegung des Patienten in unsere Einrichtung. In der neurologischen Untersuchung fand sich ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, eine rechts- und beinbetonten spastische Tetraparese, eine schwere Dysarthrie, Harn- und Stuhlinkontinenz sowie Schluckstörung. Das jetzt durchgeführte MRT (siehe Abb. 1, 2) ergab „mottenfraßähnliche“ Läsionen des gesamten Balkens sowie symmetrisch in den pontinen Strukturen im Tr. corticospinalis und belegte die Diagnose eines Marchiafava-Bignami-Syndroms. Die Single-

Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) des Zerebrums zeigte eine globale Minderperfusion beider Frontal- und Temporallappen mit Rechtsbetonung. In der Elektroneurographie bestätigte sich eine nur leichtgradige axonale und überwiegend demyelinisierende Polyneuropathie. Die motorisch evozierten Potentiale des M. interosseus dorsalis I wiesen auf eine starke Schädigung des Tractus corticospinalis hin. Bei den somatosensorisch evozierten Potentialen ergab sich eine Alteration der linken afferenten Leitungsbahnen, v.a. von den unteren Extremitäten. Zur Untersuchung der Integrität der transkallosalen Verbindungen zwischen den motorischen Kortizes wurde bei diesem Patienten die Bestimmung der transkallosalen Inhibition

(TI) der isometrischen EMG-Aktivität des ipsilateralen M. interosseus dorsalis I (FDI) mittels fokaler Magnetstimulation vorgenommen (zur Übersicht s. [12]). Hier ließ sich sowohl 5 Wochen als auch 13 Wochen nach Beginn der Symptomatik eine fehlende TI nachweisen (s. Abb. 3), was als Ausdruck der axonalen Degeneration der transkallosalen Fasern zu verstehen ist.

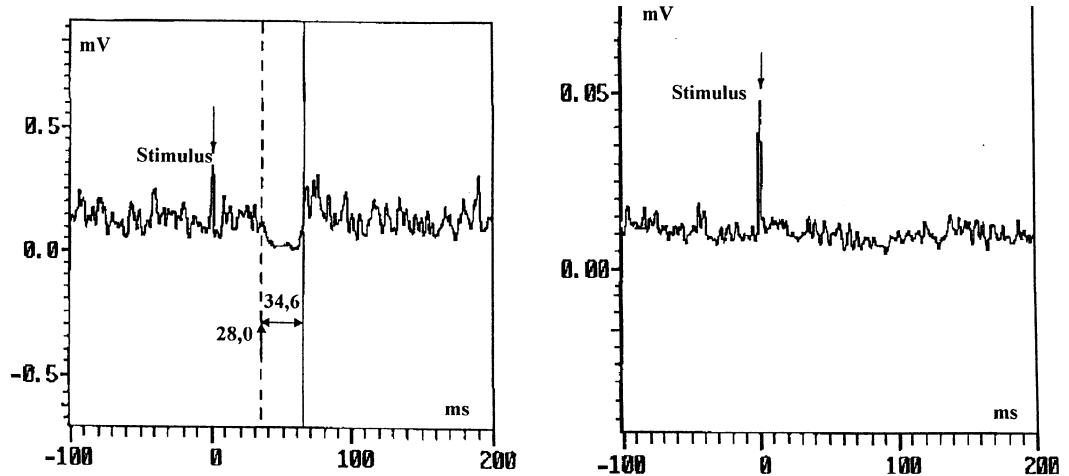
Unter einer in unserer Klinik unmittelbar bei Aufnahme begonnenen hochdosierten intravenösen Substitution von B-Vitaminen über 3 Wochen (je 100 mg Vitamin B1 und B6 i.v./d), die anschließend mit oralem Vitamin-B-Komplex fortgeführt wurde, stabilisierte sich die bereits in der erstaufnehmenden Einrichtung zu verzeichnende Besserung und der Patient wurde zunehmend kooperativer, konnte vollständig mobilisiert werden und erzielte deutliche Fortschritte bei den Verrichtungen des täglichen Lebens. Die EEG-Kontrolle 6 Wochen nach Krankheitsbeginn ergab nur noch eine leichte Allgemeinveränderung mit einem konstanten Herddefund frontotemporal beidseits.

Nach Abschluß einer neurologischen Rehabilitationsbehandlung persistierten vier Monate später eine schwere Dysarthrie bei deutlich gebesserter Sprachverständnis, eine Feinmotorikstörung sowie ein hirnganisches Psychosyndrom mit leichten örtlichen Orientierungsstörungen und psychomotorischer Verlangsamung. Zusätzlich fanden sich jetzt deutliche Hinweise auf eine ideomotorische Apraxie des Gesichtes sowie der Extremitäten (armbetont) und auf eine Agraphie. Eine MRT-Verlaufskontrolle sieben Monate nach Krankheitsbeginn ergab keine relevante Befundänderung der Läsionen. Die weitere häusliche Versorgung des Patienten übernahmen die Angehörigen mit Unterstützung der Sozialstation.

Patient 2

Ein 39-jähriger Mann mit seit dem 18. Lebensjahr bestehendem Alkoholmißbrauch (früher Bier, seit einem Jahr bis zu 0,7 l 32%igen Schnaps entsprechend ca. 230 g Äthanol täglich), der bereits mehrfach in unserer Einrichtung wegen

Abb. 3 ▶ **Linke Hälfte:** Darstellung der transkallosalen Inhibition bei einem gesunden Probanden mit einer Latenz von 34,6 ms und einer Dauer der Inhibition von 28,0 ms. **Rechte Hälfte:** Darstellung des Fehlens der ipsilateralen tonischen EMG-Aktivität im M. interosseus dorsalis I bei Patient 1 als Ausdruck der axonalen Degeneration der transkallosalen Fasern



Alkoholdelirien und Entzugskrämpfen stationär behandelt wurde, war unter dem Verdacht auf einen erneuten zerebralen Krampfanfall stationär eingewiesen worden. Anamnestisch hatte der Patient – einen Tag vor Aufnahme beginnend – steif und bewegungsunfähig im Bett gelegen, nur unverständliche Laute von sich gegeben und auf Ansprache lediglich mit Blickwendungen reagiert. Bei der neurologischen Untersuchung des soporösen Patienten fielen sakkadierte Blickfolgebewegungen, später eine inkomplette Hemianopsie nach links, eine leichte armbetonte spastische Tetraparese ohne Pyramidenbahnzeichen, eine schwere Dysarthrie, ein hirngorganisches Psychosyndrom mit Orientierungsstörungen und Antriebsstörung sowie eine Harn- und Stuhlinkontinenz auf. Laborchemisch waren eine Hyponatriämie (125 mmol/l), eine leichte Hypokaliämie (3,46 mmol/l), eine Hypalbuminämie (37,8 g/l bei einem Gesamteiweiß von 63 g/l) sowie ein Folsäuremangel (1,7 ng/l) auffällig. Die Liquordiagnostik ergab ein erhöhtes Gesamteiweiß (882 mg/l) bei normaler Zellzahl und fehlenden oligoclonalen Banden. Elektroenzephalographisch zeigte sich ein Beta-Rhythmus mit leichtem Herdbefund parietookzipital ohne epileptische Phänomene. Das Kopf-MRT ergab neben deutlich erweiterten inneren und äußeren Liquorräumen in der T₂-Gewichtung eine flächenhafte Signalanhebung im Balken (Abb. 4), insbesondere im Splenium, sowie bilateral symme-

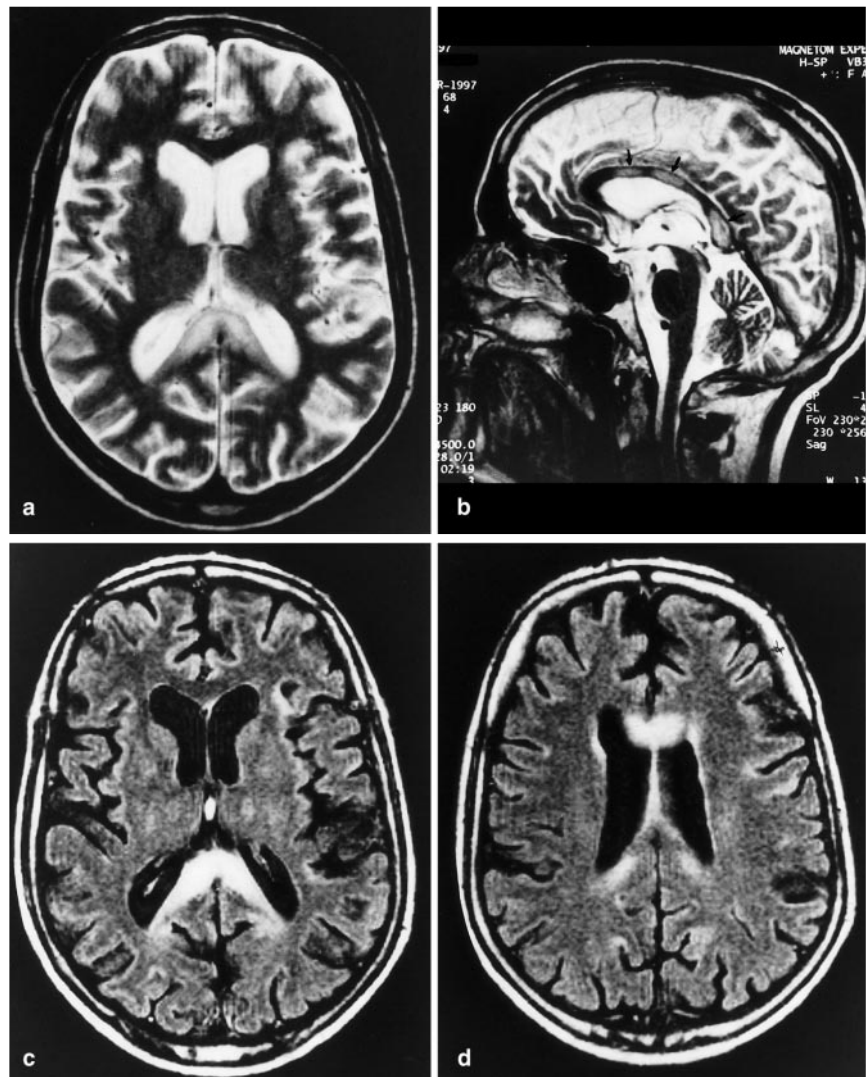


Abb. 4a–d ▲ **Patient 2:** MRT 2 Tage nach Krankheitsbeginn. In den T₂-gewichteten Bildern (a transversal, b sagittal) ist die fleckig-flächenhafte Signalanhebung des Balkens, insbesondere im Splenium zu erkennen (c, d IR dark fluid transversal)

trische kortikale Signalanhebungen mit parietaler Betonung; eine Kontrastmittelaufnahme fand sich nicht; das Marklager sowie der Hirnstammbereich stellten sich unauffällig dar.

Klinisch und MR-tomographisch sprachen die Befunde für ein Marchiafava-Bignami-Syndrom. Elektroneurographisch konnte eine schwere beinbetonte sensomotorische demyelinisierende und axonale Polyneuropathie bestätigt werden. Die motorisch evozierten Potentiale erbrachten den Befund einer leichten Schädigung des Tractus corticospinalis zum rechten M. tibialis anterior.

Es erfolgte auch hier die hochdosierte intravenöse Substitution von Vitamin B₁ (100 mg i.v./d) und bei nachgewiesenem Mangel auch von Folsäure und Vitamin B₁₂ (1000 µg i.m. einmal pro Woche) über insgesamt 7 Wochen mit anschließender Umstellung auf eine orale Vitamin-B-Substitution. Die initial zu verzeichnende Hyponatriämie von 125 mmol/l wurde täglich durch die Gabe von 0,9%-NaCl-Lösung um ca. 2–3 mmol/l angehoben, sodaß nach etwa 7 Tagen eine ausgeglichene Natrium-Bilanz zu verzeichnen war (139 mmol/l).

Bei der 14 Tage nach Krankheitsbeginn durchgeführten psychologischen Testung des Patienten fanden sich noch deutliche Einschränkungen im Bereich der Aufmerksamkeitsspanne, im psychischen Tempo, bei visuell-räumlichen Anforderungen sowie beim Kopfrechnen.

Die MRT-Verlaufskontrolle 18 Tage nach Krankheitsbeginn ergab eine deutliche Befundbesserung, wobei sich nur noch im mittleren Anteil und im Splenium des Balkens flau Signalanhebungen mit rückläufiger Ausdehnung und Signalintensität darstellten.

In der neurologischen Rehabilitation gelang die komplette Mobilisation des Patienten; die Tetraparese und die Gesichtsfelddefekte waren vollständig und die Dysarthrie befriedigend rückläufig. Drei Monate nach Krankheitsbeginn persistierten die hirnrorganischen Defizite in Form von Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen.

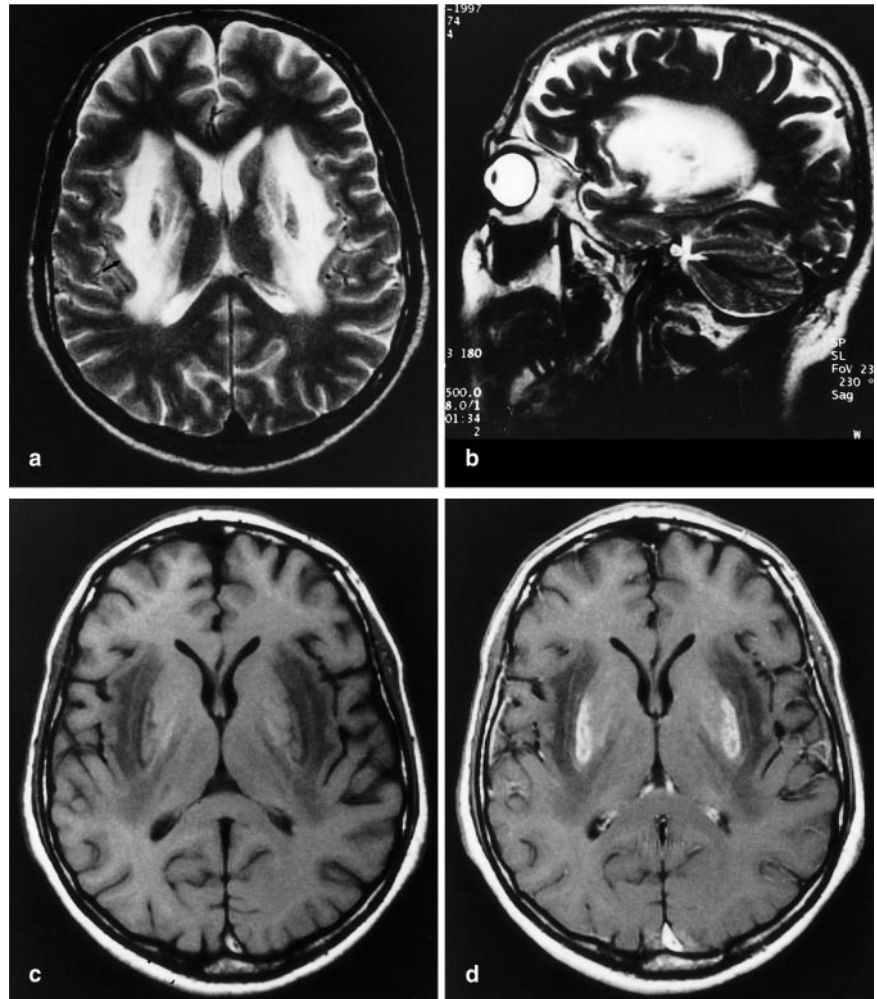


Abb. 5a–d ▲ Patient 3: MRT 3 Wochen nach Krankheitsbeginn. Im T2-gewichteten transversalen (a) und sagittalen (b) Bild Nachweis bilateral symmetrischer homogener Signalanhebungen temporoparietal im Marklager, Capsula externa, extrema und des dorsalen Schenkels der Capsula interna. Einblutung in den Linsenkern beidseits symmetrisch (T2 dunkel). Im T1-gewichteten transversalen nativen Bild (c) entsprechende Signalabsenkungen des Marklagers, Capsula externa, extrema und des dorsalen Schenkels der Capsula interna. Einblutung in den Linsenkern (T1 hell). Nach Kontrastmittelapplikation (d) deutliche Anreicherung beidseits im Linsenkern

Patient 3

Ein 43-jähriger russischer Seemann wurde mit heftigsten Bauchschmerzen in deutlich reduziertem Allgemeinzustand stationär eingewiesen. Die toxikologische Diagnostik ergab eine ausgeprägte Methanolintoxikation (Blut-Methanol-Konzentration 2,6 ‰). Die Umstände, die zur Vergiftung führten, blieben ungeklärt; auch eine valide Alkoholanamnese ließ sich nicht erheben. Noch am Aufnahmetag wurde der Patient atem- und kreislaufinsuffizient und mußte intubiert und über 3 Tage beatmet werden.

Zusätzlich wurde eine zweimalige Hämodialyse und eine Äthanoltherapie notwendig. Im Vordergrund der neurologischen Symptomatik standen nach erfolgreicher Extubation die deutliche Visusminderung auf etwa 5% beidseits, eine erhebliche vegetative Entzugssymptomatik sowie eine starke motorische Unruhe mit vorübergehender Aggressivität. Auffälligkeiten des Muskeltonus sowie höhergradige Paresen fanden sich nicht. Die drei Wochen nach Erkrankungsbeginn durchgeführte Magnetresonanztomographie (Abb. 5) ergab eine ausgedehnte extrapontine

Myelinolyse bilateral im temporoparietalen Marklager ohne Beteiligung des Balkens oder der Pons sowie eine bilaterale symmetrische Linsenkerneinblutung. In den Stammganglienstrukturen fand sich eine symmetrische Kontrastaufnahme.

Elektroneurographisch fand sich kein Anhalt für eine Polyneuropathie. Bei den motorisch evozierten Potentialen ergab sich eine diskrete Schädigung des Tractus corticospinalis zum rechten M. tibialis anterior. Die visuell evozierten Potentiale waren bei der hochgradigen Visusminderung kaum beurteilbar, links jedoch mit deutlichen Latenzverzögerungen. Eine Lumbalpunktion wurde bei dem Patienten nicht durchgeführt; die HIV-1/2-Serologie war im Elisa negativ. Der Patient wurde nach einer initialen oralen Substitution von Vitamin-B-Komplex in unserer Einrichtung hochdosiert intravenös mit Vitamin B₁ behandelt (100 mg i.v./d über 7 Tage).

Zum längerfristigen Verlauf, insbesondere zur Rückbildung der Visusminderung, lassen sich keine Angaben machen, da der Patient in sein russisches Heimatkrankenhaus verlegt wurde.

Diskussion

Das Marchiafava-Bignami-Syndrom ist durch eine extrapontine Myelinolyse mit typischen Läsionen im Corpus callosum, auch im Centrum semiovale und anderen Kommissurensystemen, die streng symmetrisch auftreten, gekennzeichnet; betroffen sein können außerdem das papillomakuläre Bündel des Sehnerven sowie der Kleinhirnstiel. In bis zu 15–20% der Fälle liegt eine Kombination mit einer Wernicke-Enzephalopathie vor [4, 8].

Trotz der charakteristischen Morphologie sind unterschiedliche Verläufe mit vielfältiger Symptomatik bekannt. Klinisch wird eine akute Verlaufsform mit zerebralen Krampfanfällen, Koma, schweren neurologischen Störungen und oft letalem Ausgang von subakuten und chronischen Verläufen unterschieden. Bei den letztgenannten finden sich häufig Tonussteigerungen der Muskulatur, Sprachstörungen im Sinne einer

Dysarthrie oder Aphasie, Demenzen und Diskonnektionssyndrome (s. hierzu Fallbeschreibungen [18–20, 24, 32]) (vgl. Tabelle 1). Auffällig ist, daß die interhemisphärischen Diskonnektionssyndrome offensichtlich eine schlechte funktionelle Kompensation aufweisen [17]. Clavier et al. [9] sowie Marjama et al. [28] vermuten im Gegensatz zu Izquierdo et al. [16] und Pore et al. [31], daß das Vorliegen von zusätzlichen Läsionen der weißen Substanz, die insbesondere bei den akuten Verlaufsformen zu beobachten sind, für eine kürzere Überlebenszeit verantwortlich sind. Neuropathologisch scheint eine reduzierte Zahl von Makrophagen im Randbereich der Läsionen ebenfalls ein ungünstiger Prognosefaktor zu sein [10].

Von einigen Autoren werden bei den Betroffenen Tage bis 2 Monate lang vorbestehende neurologische und/oder psychische Auffälligkeiten, wie eine Apraxie, Agitation und Verwirrtheit [5] oder Dysarthrie und Gleichgewichtsstörungen [7] beschrieben, ein Verlauf, der am ehesten auf unseren ersten Patienten paßt. Kalckreuth et al. [17] berichten über einen Patienten mit Marchiafava-Bignami-Syndrom, der bereits 5 Monate vor stationärer Aufnahme gehunfähig gewesen sei und erst 3 Wochen zuvor auch Sprachstörungen entwickelt hätte. Bei etwa 50% der Patienten können bereits Jahre vor Beginn der aktuellen Symptomatik intellektuelle Verschlechterungen durch eine chronische Alkoholintoxikation auch ohne Balkenläsionen beobachtet werden [4].

Das Besondere an unseren beiden ersten geschilderten Fällen ist, daß sich trotz des akuten Krankheitsbeginns die initial vorhandenen schweren neurologischen Störungen mit inkompletter Tetraparese, Vigilanz- und Sprachstörungen sowie hirnorganischem Psychosyndrom relativ gut zurückgebildet haben. Insbesondere bei dem zweiten Patienten, der magnetresonanztomographisch keine Marklagerläsionen aufwies, stand nach 3 Monaten die alkoholtoxische Polyneuropathie im Vordergrund der neurologischen Symptomatik, während sich die zerebralen Symptome fast komplett regredient erwiesen. Humbert et al. [12] bestätigten ebenfalls bei einem Patien-

Tabelle 1
Kernsymptome des Marchiafava-Bignami-Syndroms

- Kognitive und psychiatrische Störungen
- Zerebrale Krampfanfälle
- Hyperreflexie, Hypertonus der Muskulatur
- Positive Pyramidenzeichen
- Aphasie oder Dysarthrie
- Tremor, Ataxie
- Harninkontinenz
- Diskonnektionssyndrome

ten mit ausschließlichen Balkenherden trotz der akuten Nekrosen einen relativ günstigen Verlauf.

Die letztendliche klinische Entwicklung unseres dritten Patienten, bei dem es im Rahmen einer akuten Methanolintoxikation zu einer extrapontinen Myelinolyse ausschließlich mit symmetrischen Marklagerläsionen kam, ist uns nicht bekannt. Oftmals resultiert dauerhaft eine Erblindung oder eine hochgradige Visusminderung [1, 29].

Die *Diagnose* der extrapontinen Myelinolyse kann heute computer-, vor allem aber MR-tomographisch gestellt werden. Die Darstellung kleinerer Läsionen des Corpus callosum gelingt mit der Kernspintomographie deutlich besser, die gegenüber der Computertomographie auch aufgrund der sagittalen Schnittmöglichkeit hier Vorteile bietet [7, 14, 20]. Caparros-Lefebvre et al. [5] führen jedoch aus, daß ein Kontrastmitelenhancement schon ab dem 1. Tag in der Computertomographie, aber erst später in der Kernspintomographie beobachtet werden kann. In der akuten Phase des Marchiafava-Bignami-Syndroms zeigt sich die ödematöse Vergrößerung des Balkens iso- bis hypointens in der T₁-Gewichtung und hyperintens in der T₂-Gewichtung. Die chronische Phase ist durch eine diffuse Atrophie und fokale Nekrosen des Balkens, die sich in der T₁-Gewichtung hypointens und in der T₂-Gewichtung meist hyperintens darstellen, gekennzeichnet. Auch hypointense Läsionen sind in der T₂-Gewichtung möglich, vermutlich durch den Verlust von mobilen Protonen in

den demyelinisierten Fasern, durch Hämosiderinablagerung oder durch Ansammlung lipidbeladener Makrophagen [7]. Insbesondere im subakuten Stadium können vorübergehend kleine Blutungen auftreten [19, 34]. Zusätzlich finden sich häufig beidseits symmetrische Marklagerläsionen, die auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen beobachtet werden, wie z.B. bei der metachromatischen Leukodystrophie, der progressiven subkortikalen Enzephalopathie Binswanger, der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, der AIDS-Enzephalopathie und der Heroin-Intoxikation. Die Assoziation von Läsionen im Marklagerbereich mit zentralen Demyelinisierungen des Corpus callosum gilt als wichtiges diagnostisches Kriterium für das Marchiafava-Bignami-Syndrom [11].

Das Fehlen der *transkallosalen Inhibition* auch über einen längeren Zeitraum ist ein wichtiger Beleg für die schwere funktionelle Läsion der transkallosalen Fasern und könnte zusätzlich zur klinischen Untersuchung als einfaches Diagnostikum, aber auch als Verlaufsparemeter genutzt werden.

Die *Ätiologie und Pathogenese* des Marchiafava-Bignami-Syndroms ist bis heute nicht geklärt. Brion stellte 1976 vereinfacht fest, daß sich die Krankheit bei chronischen Alkoholikern entwickelt, die mindestens 2 l Rotwein über mindestens 20–30 Jahre getrunken haben [4]. In der Literatur finden sich andererseits auch zwei Fallberichte eines Marchiafava-Bignami-Syndroms bei Nichtalkoholikern, die aber eine extreme Malnutrition aufwiesen [22, 25]. Neben dem chronischen Alkoholabusus und einer Mangelernährung [4, 11] werden zusätzlich vasogene Störungen [10] als pathogenetische Faktoren vermutet. Diesbezüglich postulieren Seitelberger und Berner [33] eine primäre Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit nachfolgendem Ödem und Demyelinisierung, wohingegen Brion [4] und Heepe et al. [11] diese als sekundäres Phänomen auffassen. Tierexperimente haben ergeben, daß außerdem Störungen im Zyanidstoffwechsel mit Auswirkung auf den Vitamin-B₁₂-Haushalt bei meist schon primär vorhandener Mangelversorgung

mit B-Vitaminen eine Rolle spielen könnten. Tierexperimentell ließen sich im Rahmen einer Zyanidintoxikation Hirnläsionen, insbesondere der weißen Substanz, wie bei einer extrapontinen Myelinolyse erzeugen [26, 35]. Ikeda et al. [14] ziehen ätiologisch auch Störungen im Mitochondrienstoffwechsel in Betracht, da bei einem Patienten mit multifokalen Balkenläsionen erhöhte Pyruvat- und Laktatspiegel auffällig waren.

In ihrer Publikation von 1955 diskutieren Seitelberger u. Berner [33] den chronischen Genuß unterschwelliger Methanoldosen als entscheidende Noxe. Zu den Spirituosen mit hohem Methanolgehalt zählen insbesondere Rotwein und Branntweine, deren verstärkter Konsum in der Anamnese der betroffenen Patienten mehrheitlich zu eruieren ist. Für diese Hypothese spricht auch, daß bei Patienten mit Marchiafava-Bignami-Syndrom häufig eine Optikopathie durch Degeneration des papillomakulären Bündels beobachtet werden kann, wie in unserem ersten Fall. Pathogenetisch handelt es sich um eine Schädigung von Retinaneurone durch eine Permeabilitätsstörung. Von einigen Autoren wird sie auf eine chronische Vergiftung mit Methylalkohol zurückgeführt [33]. Das Vollbild einer akuten Methanolintoxikation besteht in einer hochgradigen Visusminderung bis hin zur Erblindung, Verwirrheitszuständen, Anfällen und Koma. Charakteristisch sind bildmorphologisch bilaterale Nekrosen im Putamen und der subkortikalen weißen Substanz, wobei auch kortikale und zerebelläre Störungen und Hirnstammläsionen vorkommen können [1].

Ironside et al. [15] nahmen schon 1961 an, daß bei Patienten mit einem Marchiafava-Bignami-Syndrom eine individuell erhöhte Suszeptibilität für eine zentrale Demyelinisierung im Corpus callosum vorliegen muß. Auch Marjama et al. [28] vermuten metabolische oder enzymatische Störungen, die zu der Entwicklung einer extrapontinen Myelinolyse bei einem Teil der alkoholabhängigen Patienten führen.

Aufgrund der ätiologischen und pathogenetischen Unklarheiten fehlen eindeutige therapeutische Richtlinien. Neben der Alkoholkarenz ist die Substitu-

tion von B-Vitaminen und Folsäure sinnvoll. Über die Bedeutung der bei unseren Patienten durchgeführten hochdosierten Vitamin-B-Gabe für den insgesamt überwiegend gutartigen Verlauf kann nur spekuliert werden.

Schlußfolgerungen

Die Pathogenese des Marchiafava-Bignami-Syndroms ist bis heute ungeklärt. Neben einem langjährigen Alkoholmißbrauch werden zusätzliche metabolische und biochemische Störungen vermutet. Auch der Methanolgehalt der konsumierten Spirituosen scheint prädisponierend für die Entwicklung einer extrapontinen Myelinolyse zu sein. Die frühe Durchführung vor allem der Kernspintomographie ist bei einer plötzlich aufgetretenen Enzephalopathie, bekannter Alkoholanamnese, beim Fehlen fokalneurologischer Störungen sowie bei Hinweisen auf ein Diskonnektionssyndrom wegweisend für die Diagnosestellung.

Literatur

1. Anderson A, Rubinstein D, Filley CM, Stears JC (1997) **MR enhancing brain lesions in methanol intoxication.** J Comput Assist Tomogr 21:834–836
2. Baron R, Heuser K, Marioth G (1989) **Marchiafava-Bignami disease with recovery diagnosed by CT and MRI: demyelination affects several CNS structures.** J Neurol 236:364–366
3. Berek K, Wagner M, Chemelli AP, Aichner F, Benke T (1994) **Hemispheric disconnection in Marchiafava disease: clinical, neuropsychological and MRI findings.** J Neurol Sci 123:2–5
4. Brion S (1976) **Marchiafava-Bignami syndrome.** In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 28. North-Holland, Amsterdam New York Oxford, pp 317–329
5. Caparros-Lefebvre D, Pruvo JP, Josien E, Pertuzon B, Clarisse J, Petit H (1994) **Marchiafava-Bignami disease: use of contrast media in CT and MRI.** Neuroradiol 36:509–511
6. Carducci A (1898) **Contributo allo studio delle encefaliti non suppurate.** Riv Psicol Psichiat Neuropat 8:125–135
7. Chang KH, Cha SH, Han MH, Park SH, Nah DL, Hong JH (1992) **Marchiafava-Bignami disease: serial changes in corpus callosum on MRI.** Neuroradiol 34:480–482
8. Charness ME (1993) **Brain lesions in alcoholics.** Alcohol Clin Exp Res 17:2–11

9. Clavier E, Thiebot J, Delangre T, Hannequin D, Samson M, Benozio M (1986) **Marchiafava-Bignami disease. A case studied by CT and MR imaging.** *Neuroradiol* 28:376
10. Dilmac M, Klein H (1981) **Marchiafava-Bignami disease.** *Acta Neuropathol [Suppl]* 7:359–361
11. Heepe P, Nemeth L, Brune F, Grant JW, Kleihues P (1988) **Marchiafava-Bignami disease. A correlative computed tomography and morphological study.** *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237:74–79
12. Höppner J, Kunesch E, Buchmann J, Hess A, Grossmann A, Benecke R (1998) **Demyelination and axonal degeneration in corpus callosum assessed by analysis of transcallosally mediated inhibition in multiple sclerosis.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (in press)
13. Humbert T, De Guilhermier P, Maktouf C, Grasset G, Lopez FM, Chabrand P (1992) **Marchiafava-Bignami disease. A case studied by structural and functional brain imaging.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:69–71
14. Ikeda A, Antoku Y, Abe T, Nishimura H, Iwashita H (1989) **Marchiafava-Bignami disease: consecutive observation at acute stage by magnetic resonance imaging and computerized tomography.** *Jpn J Med* 28:740–743
15. Ironside R, Bosanquet FD, McMenemy WH (1961) **Central demyelination of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami disease).** *Brain* 84:212–230
16. Izquierdo G, Quesada MA, Chacon J, Martel J (1992) **Neuroradiologic abnormalities in Marchiafava-Bignami disease of benign evolution.** *Eur J Radiol* 15:71–74
17. Kalkkreuth W, Zimmermann P, Preilowski B, Wallesch CW (1994) **Incomplete split-brain syndrome in a patient with chronic Marchiafava-Bignami disease.** *Behav Brain Res* 64:219–228
18. Kamaki M, Kawamura M, Moriya H, Hirayama K (1993) **Crossed homonymous hemianopia“ and „crossed left hemispatial neglect“ in a case of Marchiafava-Bignami disease.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:1027–1032
19. Kamaki M, Kawamura M, Moriya H, Hirayama K (1996) **Callosal bleeding in a case of Marchiafava-Bignami disease.** *J Neurol Sci* 136:86–89
20. Kawamura M, Shiota JS, Yagishita T, Hirayama K (1985) **Marchiafava-Bignami disease: computed tomographic scan and magnetic resonance imaging.** *Ann Neurol* 18:103–104
21. Koeppen AH, Barron KD (1978) **Marchiafava-Bignami disease.** *Neurology* 28:90–294
22. Kosaka K, Aoki M (1984) **A nonalcoholic Japanese patient with Wernickes encephalopathy and Marchiafava-Bignami disease.** *Clin Neuropathol* 33:231–236
23. Kursawe HK, Hilger R, Rhein S, Joachimsmeier B (1997) **Zentrale pontine Myelinolyse ohne nachweisbare Hyponatriämie.** *Akt Neurol* 24:119–121
24. Lechevalier B, Andersson JC, Morin P (1977) **Hemispheric disconnection syndrome with a „crossed avoiding“ reaction in a case of Marchiafava-Bignami disease.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:483–497
25. Leong AS (1979) **Marchiafava-Bignami disease in a non alcoholic Indian male.** *Pathology* 11:241–299
26. Lumsden CE (1950) **Cyanide leucencephalopathy in rats and observation on the vascular and ferment hypothesis of demyelinating diseases.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 13:1–15
27. Marchiafava E, Bignami A (1903) **Sopra un alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti.** *Riv Pat Nerv Ment* 8:544–549
28. Marjama J, Yoshino MT, Reese C (1994) **Marchiafava-Bignami disease. Premortem diagnosis of an acute case utilizing magnetic resonance imaging.** *J Neuroimag* 4:106–109
29. Moral A R, Ayanoglu H O, Erhan E (1997) **Putaminal necrosis after methanol intoxication.** *Intensive Care Med* 23:234–235
30. Orthner H (1953) **Die Methylalkoholvergiftung.** In: Rössle R (Hrsg) *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin.* Band 323. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, S 442–464
31. Pore G, Gulhane S, Joshi AK, Barve JS (1995) **Marchiafava-Bignami disease.** *JAPI* 43:718–719
32. Rosa A, Demiaty M, Cartz L, Mizon JP (1991) **Marchiafava-Bignami disease, syndrome of interhemispheric disconnection and right handed agraphia in a left-hander.** *Arch Neurol* 48:986–988
33. Seitelberger F, Berner P (1955) **Über die Marchiafavasche Krankheit.** In: Rössle R (Hrsg) *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin.* Band 326. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, S 257–277
34. Shiota J, Nakano I, Kawamura M, Hirayama K (1996) **An autopsy case of Marchiafava-Bignami disease with peculiar chronological CT changes in the corpus callosum: neuroradiopathological correlations.** *J Neurol Sci* 136:90–93
35. Smith ADM, Duckett S, Waters AH (1963) **Neuropathological changes in chronic cyanid intoxication.** *Nature* 200:179–181
36. Walter GF (1978) **Marchiafava-Bignami disease.** *Arch Psychiatr Nervenkr* 226:75–78