

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. W. DOERR)

Über eine der Wernickeschen Pseudoencephalitis entsprechende Encephalopathie bei Kindern*

Von
GÜNTER ULE

Mit 7 Textabbildungen in 12 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 16. Februar 1959)

Während im Erwachsenenalter die „*Wernickesche Krankheit*“ als Komplikation von Intoxikationen, im Rahmen von Magen-Darmerkrankungen, bei malignen Geschwülsten und schließlich nach längerer Mangel- und Fehlernährung den Klinikern und Pathologen geläufig ist, scheint im Säuglings- und Kindesalter ein qualitativ gleichartiges Krankheitsbild weitgehend unbekannt zu sein. Lediglich im anglo-amerikanischen Schrifttum wird vereinzelt über Fälle dieser Art berichtet. Die klinische Symptomatik war dabei wenig charakteristisch. Die Kinder blieben in ihrer geistigen und körperlichen Entwicklung zurück, nachdem verschiedentlich Ernährungsstörungen vorausgegangen waren. Oft bekamen sie Hirnnervenlähmungen und ataktische Störungen. Nach einem subakuten, manchmal chronisch-rezidivierenden Verlauf starben sie an interkurrenten Infekten oder infolge Versagens der zentralen Atmungs- und Kreislaufregulation. Bei den bisher durchgeführten Sektionen fand man im Zentralnervensystem Veränderungen, die qualitativ dem Befunde der *Pseudoencephalitis Wernicke* entsprechen, hinsichtlich der Ausbreitung des Prozesses jedoch vom typischen Lokalisationsmuster der sog. *Polioencephalitis haemorrhagica superior* mehr oder minder abweichen.

Wir hatten Gelegenheit, zwei Fälle dieser Art zu untersuchen.

Kasuistik

Fall 1 (E.-Nr. 633/58). *Renate Chr.* wurde am 5. 3. 55 als 5. Kind gesunder Eltern geboren¹. In der Familie keine Stoffwechsel- oder Geisteskrankheiten bekannt. Die drei ältesten Geschwister, jetzt 7—11 Jahre alt, sind angeblich immer gesund gewesen. Der am 7. 11. 53 geborene Bruder *Richard-Carsten* ist im Alter von 1 Jahr ebenfalls unter cerebralen Erscheinungen verstorben, nach Mitteilung des behandelnden Arztes unter sehr ähnlichen wie seine Schwester *Renate*. Dem beigezogenen Krankenblatt entnehmen wir, daß *Richard-Carsten* am 18. 11. 54 mit leichter Obstipation erkrankte. Vom 20. 11. ab war er bettlägerig. Am Nachmittag des 21. 11. stellensich plötzlich eine schwere Asphyxie und Kreislaufschwäche ein. Das Kind wurde sofort in das Kreiskrankenhaus Südtondern in Niebüll (Aufn.-Nr. 2065/54) überwiesen, wo man folgende Befunde erhob: Somnolenz, cerebrales Aufschreien, Augenmuskelparesen, schlaffe Parese und Areflexie sämtlicher Extremitäten; maximale Dys- und Tachypnoe, Gesichtscyanose, kühle Extremitäten; Mund und Rachenring reizlos,

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

¹ Herrn Dr. med. K. AUGUSTIN, Leitender Arzt der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Südtondern in Niebüll (Schleswig), und Herrn Dr. med. KOB, Leitender Arzt der Kinderabteilung der Städtischen Krankenanstalten Flensburg, Klinik Ost, bin ich für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten zu Dank verpflichtet.

Thoraxorgane und Abdomen ohne sicher krankhaften Befund; Körpertemperatur 37,3°; BSG 18/24; Blutbild: Leuko 54200, Stab 22, Segm 50, Lympho 11, Mono 17. Im Liquor $12\frac{1}{3}$ Zellen, Pandy ++++. Wenige Stunden nach der Krankenhausaufnahme kam das Kind unter den Zeichen der zunehmenden Atem- und Kreislaufhlähmung ad exitum. Keine Sektion.

Renate Chr. wog bei der komplikationslos abgelaufenen, jedoch vorzeitigen Geburt (8-Monatskind) 2500 g. Sie bekam keine Brustnahrung, wurde mit Eledon ernährt. Nach Angaben der Eltern war sie seit der Geburt ständig etwas obstipiert und schon immer eine schlechte Esserin gewesen. Im Alter von 7 Monaten Keuchhusten und anschließend Lungenentzündung.

Am 9. 8. 56 wurde sie mit der Diagnose: „Dystrophie, Anämie, Rachitis, z. B. zentrale Störungen“ in die Klinik Ost der Städtischen Krankenanstalten Flensburg (Aufn.-Nr. 1933/56) eingewiesen.

Aufnahmebefund. 16 Monate altes Mädchen in reduziertem Allgemein- und Kräftezustand. Aufnahmegewicht 6600 g. Haut und sichtbare Schleimhäute genügend durchblutet; keine Cyanose, kein Ikterus, kein Exanthem; keine Ödeme, keine Drüsenschwellungen. Schädeldach weder klopf- noch druckschmerzhaft. Augen, Ohren und Nase äußerlich o. B. Zunge feucht, etwas weißlich belegt. Rachenring reizlos. Gebiß altersentsprechend. Thorax deutlich rachitisch konfiguriert. Über beiden Lungen diffuser Katarrh. Herz physikalisch unauffällig. Die Untersuchung des Abdomens ist infolge starker Abwehrspannung erschwert; pathologische Resistenzen sind nicht tastbar, Darmgeräusche kaum hörbar. Äußeres Genitale o. B. Extremitäten in allen Gelenken beweglich, Muskulatur unterentwickelt. Zentralnervensystem: Kein Meningismus; Pupillenreaktion seitengleich positiv; PSR und ASR kaum auslösbar. Das Kind kann noch nicht laufen. Es schreit sehr bei der Untersuchung. *Vorläufige Diagnose:* Allgemeine Dystrophie.

Die weiteren im Verlaufe der sechsmonatigen stationären Behandlung durchgeführten Untersuchungen hatten folgende Ergebnisse: BSG nach WESTERGREEN 3/7. — Hb 70%; Erythro 4000000; FI. 0,79; Leuko 8800; Stab 2%; Segm 50%; Lympho 44%; Mono 4%. — Blutzuckernüchternwert 170 mg-%, am folgenden Tage 160 mg-%. — Moro negativ. — Im Urin Spur Eiweiß, Zucker negativ, Aceton und Acetessigsäure negativ; Bilirubin, Urobilinogen und Urobilin ohne Besonderheiten; im Sediment 0–3 Leukozyten und amorphe Salze. Urinuntersuchung nach SULKOWITSCH: Milchige Trübung. — Blutcalciumspiegel 8,5 mg-%.

Rö.-Thoraxaufnahme: Gering vermehrte bronchitische Streifenzeichnung. — Rö.-Aufnahme der Handwurzelknochen: Normale Knochenkernbildung. — Rö.-Leeraufnahme des Schädels: Keine Drucksymptome, Türkensattel von normaler Größe; in den Hirnbereich projiziert einzelne stecknadelkopfgroße Kalkschattenfleckchen, von denen einer möglicherweise der Epiphyse entspricht.

Toxoplasmose-KBR nach WESTPHAL schwach positiv; Sabin-Feldmann-Serofarbstest am 9. 10. 56 negativ, am 16. 11. 56 1:16. Stuhl- und Urinuntersuchung am 8. 10. 56 auf Typhus-Paratyphus-Ruhr-Enteritis-Bakterien ohne Befund; Blutuntersuchung am 14. 11. 56: KBR auf Leptospiren (*L. icterogenes*, *L. canicula* und *L. grippityphosa*) negativ.

Die Behandlung gestaltete sich außerordentlich schwierig. Das Kind erbrach häufig und war oft sehr matt. Wiederholt traten leichte bis mittelschwere Fieberschübe auf. Intensive antibiotische Behandlung war dabei ebenso erfolglos wie eine Behandlung mit Multivitaminpräparaten. Auch eine Hormonbehandlung mit Cyren B, ACTH und Prednison änderte das Zustandsbild kaum. Die Gewichtswerte schwankten laufend zwischen 6600 und 7000 g. Immer wieder fielen ausgesprochen neuropathische Züge an dem Kinde auf. Es war sehr sensibel; schon ein Wechsel der Zimmerschwester machte sich in einer Änderung seines Befindens bemerkbar.

In den letzten Wochen wurde eine sedierende Behandlung mit Megaphen durchgeführt (2mal täglich ein Supp. à 0,025). Hierauf sprach das Kind erstmalig an. Es wurde ruhiger, sein Appetit besserte sich, und das Gewicht nahm zu, in den letzten Tagen vor der Entlassung um 900 g. Am 12. 2. 57 wurde das Mädchen in hausärztliche Weiterbehandlung entlassen. Die *Abschlußdiagnose* lautete: „Schwerste Dystrophie auf neuro-vegetativer Grundlage.“

Für die Folgezeit bis Dezember 1957 fehlen nähere Angaben über den Gesundheitszustand des Kindes; doch hatte es offenbar auch in dieser Zeit noch nicht laufen gelernt. Anfang Januar 1958 verschlechterte sich sein Befinden akut. Das Kind spielte nicht mehr, war

sehr teilnahmslos und bekam Schlafstörungen (?). In den letzten Tagen aß es kaum etwas und wurde am 7. 1. 58 in das Kreiskrankenhaus Südtondern in Niebüll (Aufn.-Nr. 2451/57) eingewiesen.

Bei der Aufnahme befand sich das Kind bereits in moribundem Zustande; es war tief bewußtlos, die Atmung sistierte. Kein Meningismus. Die runden Pupillen reagierten noch auf Lichteinfall. Die Bauchdecken- und Achillessehnenreflexe waren nicht auslösbar, die Patellarsehnenreflexe noch schwach auslösbar. Muskulatur an den Armen und Beinen atrophisch, hypotonisch; Füße in Spitzfußstellung. Die Zunge war belegt, der Rachen verschleimt. Thorax rachitisch deformiert, mit Trichterbildung und Rosenkranz. Herzaktion beschleunigt. Trotz intensiver Behandlung mit Analeptica und Kreislaufmitteln sowie Tracheotomie und Poliomatbeatmung verstarb das Kind am folgenden Tage.

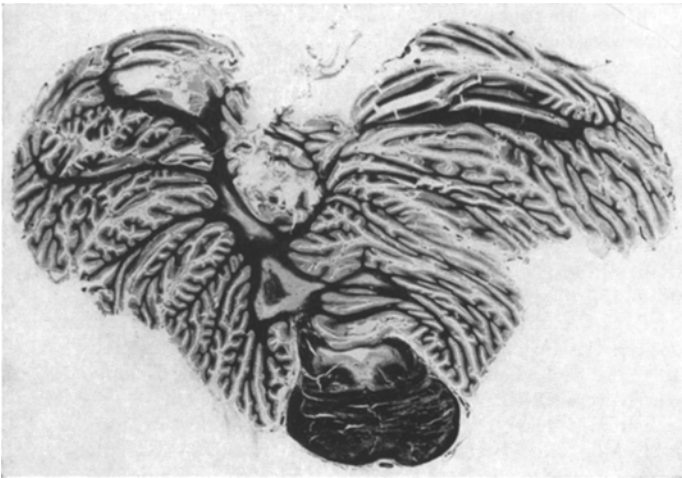


Abb. 1. Fall 1. Schnitt durch Brücke und Kleinhirn. Entmarkungsherde im Kleinhirnmak, in der Umgebung des Zahnkernes und am Boden des 4. Ventrikels. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WÖLCKE. Natürliche Größe

Hirnsektion. Das in Formalin fixierte Gehirn wurde uns zur histologischen Untersuchung zugeschiedt. Gewicht 1130 g. Im Großhirn auf Frontalschnitten makroskopisch kein krankhafter Befund zu erheben. Kleinhirnmak graubräunlich verfärbt. Beide Zahnkerne und ihre Markschalen porös-schwammig. In der Medulla oblongata Zeichnung der unteren Oliven und der Pyramidenbahnen stellenweise etwas unscharf.

Zur *mikroskopischen Untersuchung* wurden mehrere Frontalscheiben aus dem Großhirn und den Stammganglien sowie Stücke vom Mittelhirn und Kleinhirn und von der Brücke und der Medulla oblongata in Paraffin eingebettet und nach NISSL, HEIDENHAIN-WÖLCKE, HOLZER, TIBOR-PAP, BODIAN, VAN GIESON und mit HE gefärbt. Von verschiedenen Stellen wurden Gefrierschnitte angefertigt und mit Sudan III gefärbt.

Bei der Betrachtung der Markscheidenpräparate (s. Abb. 1—3) erkennt man, daß der pathologische Prozeß viel ausgedehnter ist, als es zunächst an Hand des ungefärbten Materiales den Anschein hatte.

Der graubraunen Verfärbung der Zahnkernregion entspricht eine vollständige Entmarkung des Zahnkernvlieses (s. Abb. 2), die sich beiderseits nach dorsal auf das zentrale Kleinhirnmak fortsetzt (Abb. 1). Die Dentatumlamelle erscheint dabei streckenweise noch intakt. Auch in der Umgebung der Dachkerne ist die Marksubstanz zugrunde gegangen.

Die Abb. 3 zeigt die Lokalisation des Prozesses vom Mittelhirn abwärts bis in die caudalen Abschnitte der Medulla oblongata. Im Mittelhirn (a) erreichen

die Veränderungen nur ein geringes Ausmaß und beschränken sich unter Freilassung eines intakten schmalen subependymären Streifens auf die ventralen Abschnitte des zentralen Höhlengrau unterhalb des Aqueductus, wobei sie etwas auf das Kerngebiet des III. Hirnnerven übergreifen. Die Brücke (b) zeigt in der Haube eine Entmarkung des Stratum griseum centrale, des medialen Längsbündels beiderseits und der medialsten Anteile der medialen Schleife; der Brückenfuß ist frei von pathologischen Veränderungen. Die Medulla oblongata enthält auf einem Schnitt durch die Mitte der unteren Olive (c) symmetrische Herde in den Oliven, den Pyramidenbahnen, den medialen Schleifen und in den Monakowschen und Burdachschen Kernen, während im unteren Bulbusabschnitt (d) das Areal der Accessoriuskerne und der Pyramidenbahnen außer dem Kerngebiet der Hinterstränge betroffen ist.

Der Charakter des pathologischen Prozesses wird erst beim Studium der Zellpräparate deutlich (s. Abb. 4—6). In den entmarkten Herden sind die Capillaren gewuchert, die Gliazellen vermehrt und zum Teil in Gitterzellen umgewandelt, wobei jedoch nur ausnahmsweise die Gewebskontinuität verlorengegangen ist und sich dann kleinste Erweichungshöhlen

gebildet haben, wie z. B. im Vlies des Nucl. dentatus (s. Abb. 4c). Entzündliche Infiltrate an den Gefäßen fehlen. Der Befund erinnert zunächst sehr an eine unvollständige Erweichung, allerdings mit der Einschränkung, daß die Intensität der gliösmesodermalen Proliferationen das Ausmaß des Parenchymschadens bei weitem überschreitet. So haben sich in den entmarkten Gebieten die Achsenzylinder größtenteils gut dargestellt. Wo die Herde auf die Zahnkernlamelle übergreifen, ist auch die überwiegende Mehrzahl der Ganglienzellen zwischen der gewucherten Glia und den Capillaren erhalten (s. Abb. 4 u. 5). Zum Teil zeigen sie degenerative Veränderungen; das Cytoprotoplasma ist manchmal wabig aufgelockert, manchmal geschwollen und nur blaß angefärbt, der Zellkern dann oft gebläht und hypochromatisch, gelegentlich mit intensiv eosinophil angefärbtem, vergrößertem Kernkörperchen, das in Form und Größe sehr an „Einschlußkörperchen“ erinnert.

An der Gliaproliferation sind in erster Linie die Oligodendroglia und die Mikroglia beteiligt, doch sind auch die faserbildenden Astrocyten vermehrt; dem entspricht im Holzer-Präparat eine anisomorphe Fasergliose. Die Capillarsprossung wird besonders bei Silberimprägnation und im van Gieson-Präparat deutlich. Hin und wieder sind die Gefäße konvolutartig aufgeknäult. Ihre Wandung ist meist zart. Die Endothelkerne sind nur gelegentlich geschwollen und „aktiviert“, überwiegend schmal und flach und von mittlerem Chromatingehalt.

Auffallend ist das wechselnde quantitative Verhältnis zwischen der Gefäßwucherung und der Gliaproliferation in den einzelnen Partien der zellreichen



Abb. 2. Fall 1. Schnitt durch das Kleinhirnmark in Höhe der größten Ausdehnung der Zahnkerne. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WÖLCKE. Lupenvergrößerung

Herde, wie das die Abb. 4 für den Zahnkern demonstriert. Andere, offensichtlich ältere Herde, wie z. B. die in der Brückenhaube, sind wesentlich zellärmer. Sie fallen im HE-Präparat in erster Linie durch die spongiöse Auflockerung des Gewebes und durch die insgesamt nur gering vermehrten, dünnwandigen, strotzend blutgefüllten Gefäße auf.

In den erkrankten Bezirken und deren weiterer Umgebung besteht eine stärkere Hyperämie mit zahlreichen frischen Diapedesisblutungen und zum Teil

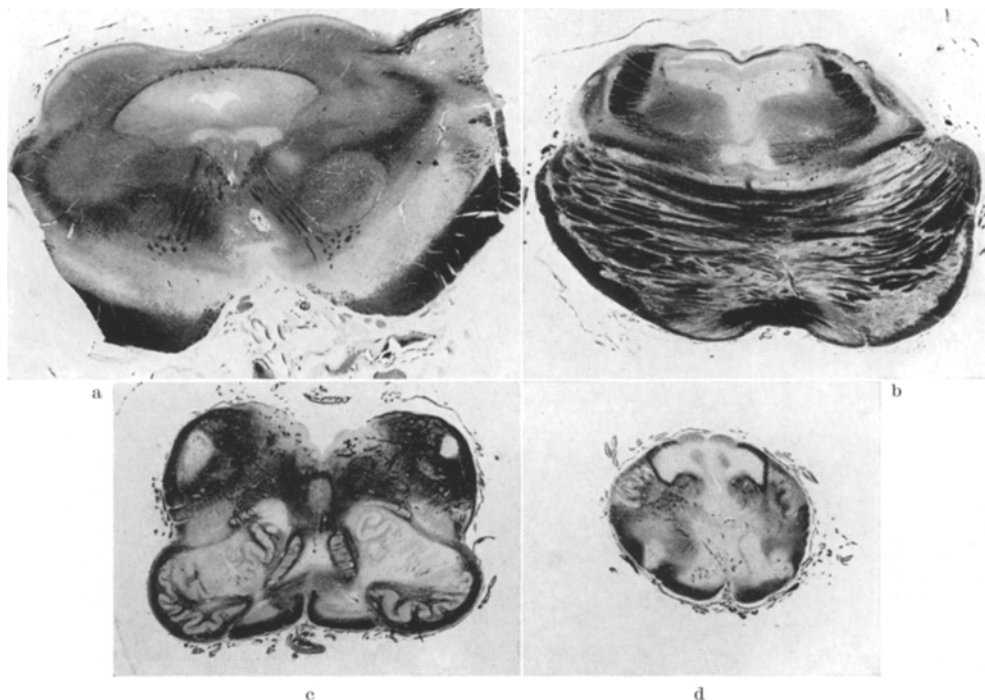


Abb. 3a—d. Fall 1. Ausbreitung des Prozesses im mittleren und unteren Hirnstamm (s. Text). a Mittelhirn, b Brücke, c Medulla oblongata in Höhe der unteren Oliven, d caudaler Abschnitt des verlängerten Markes. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WÖLCKE. Lupenvergrößerung

isolierten Plasmaaustritten in die Virchow-Robinschen Räume. Hämosiderinhaltige Körnchenzellen ließen sich nur an einer Stelle im Zahnkernvlies nachweisen.

Die beschriebenen Veränderungen finden sich außer in den Entmarkungen des mittleren und unteren Hirnstammes — in gleichfalls symmetrischer Anordnung — auch in den roten Kernen, den Corpora Luysi (s. Abb. 5) und in den Putamina (s. Abb. 6); die Putamina nehmen allerdings insofern eine Sonderstellung ein, als hier mehr Ganglienzellen ausgefallen sind als in den sonst betroffenen Gebieten und daher das Bild hier auch in stärkerem Maße dem der elektiven Parenchymnekrose ähnelt (vgl. Abb. 6 mit den Abb. 4 und 5). An beteiligten Strangsystemen ist noch der Fornix der einen Seite (Pars libera) zu erwähnen, dessen Randpartien an umschriebener Stelle ebenfalls eine gliösmesodermale Proliferation aufweisen.

Über diese Befunde hinaus fanden sich disseminierte Nervenzellausfälle in der Großhirnrinde und Ganglienzellveränderungen nach Art der chronischen Zellerkrankung, ver-

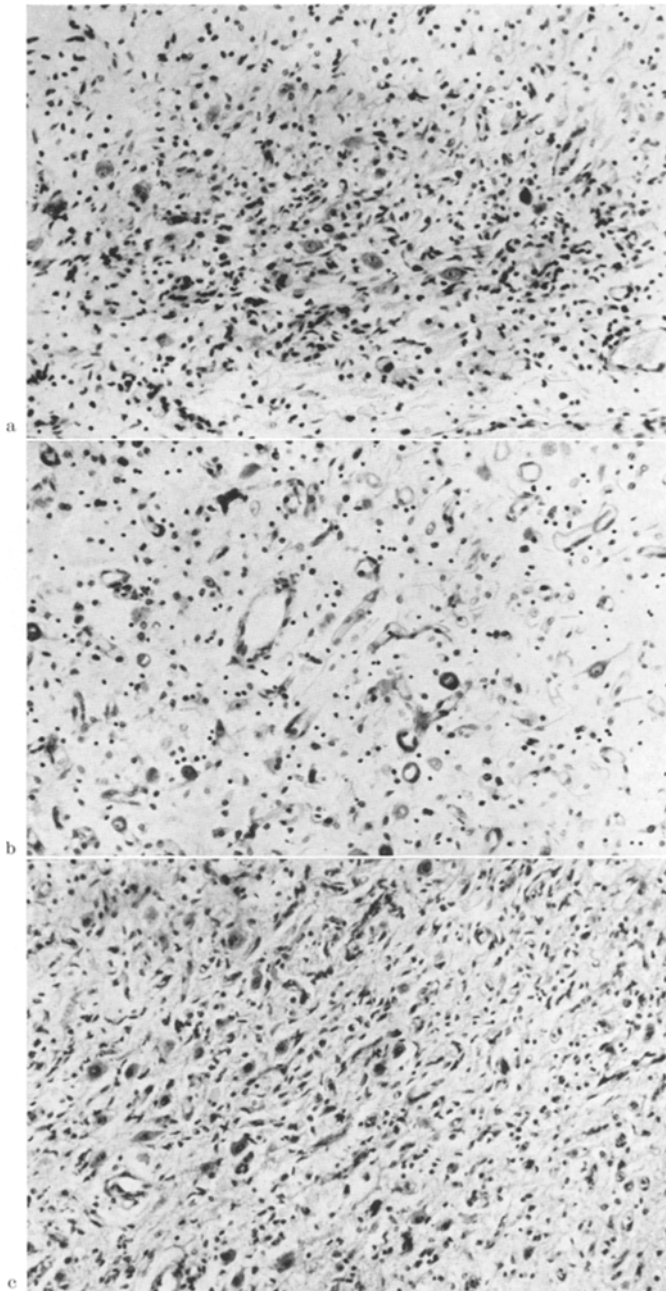


Abb. 4 a—c. Fall 1. Verschiedene Abschnitte aus dem Nucleus dentatus. Beachte die unterschiedliche Ausprägung der Glia- und Capillarwucherung. a und b Zellfärbung nach Nissl, c H.E.-Färbung. 130 ×

einzelnt auch in Form der schweren Ganglienzellerkrankung mit Vacuolisierung des Cytoplasmas und weit sichtbaren, geschwollenen Dendriten. Ein Status spongiosus lag in der Rinde nicht vor, andeutungsweise jedoch in den Tractus optici und im Chiasma. *Die Corpora mamillaria erwiesen sich als intakt.* In der Kleinhirnrinde fiel in den marknahen Lämpchen

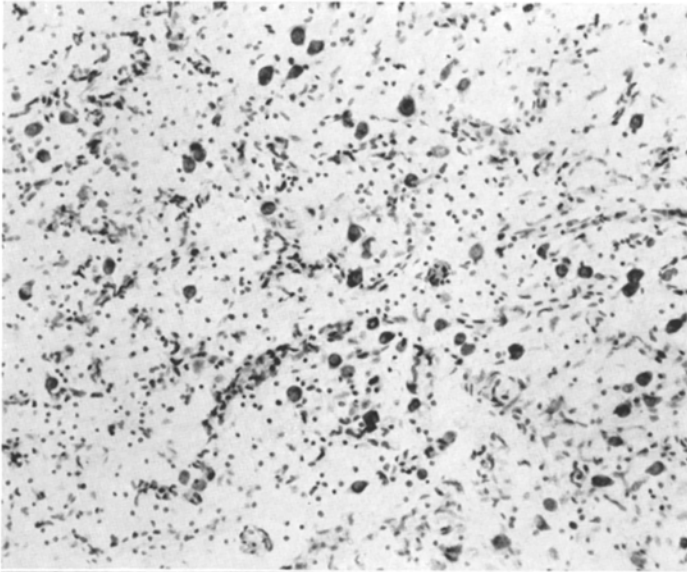


Abb. 5

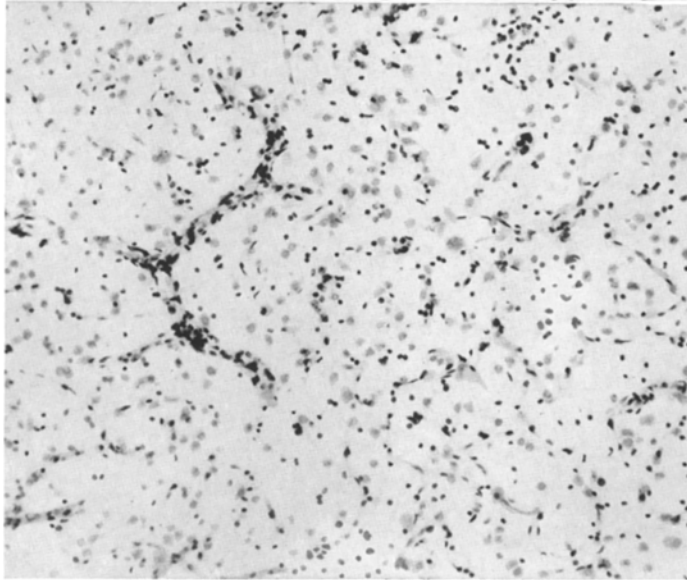


Abb. 6

Abb. 5. Fall 1. Capillarvermehrung und Gliawucherung im Corpus Luysi.
Zellfärbung nach Nissl 110 ×

Abb. 6. Fall 1. Putamen. Im Gegensatz zum Corpus Luysi sind hier auch Ganglienzellausfälle erkennbar. Zellfärbung nach Nissl. 110 ×

ein geringgradiges Ödem der Lamina dissecans mit basaler Vacuolisierung einzelner Purkinje-Zellen auf; auch war die Körnerschicht fleckförmig gelichtet. Insgesamt wirkt die Kleinhirnrinde aber in Anbetracht der schweren Veränderungen im Zahnkernsystem bemerkenswert gut erhalten. Auch die Kletterfasern haben sich gut dargestellt.

Die weichen Häute über Groß- und Kleinhirn bieten außer einer stärkeren Hyperämie keine Besonderheiten. Das Ventrikependym ist — soweit vorhanden — zart; es läßt keine Veränderungen im Sinne der Ependymitis granularis erkennen. Das Rückenmark lag zur histologischen Untersuchung nicht vor.

Fall 2 (Gö. 247/55, Leipzig¹). Der am 4. 2. 51 geborene, $4\frac{1}{2}$ Jahre alt gewordene Knabe soll verspätet sitzen und erst mit 2 Jahren laufen gelernt haben. Er ermüdete immer sehr rasch und soll viel geschlafen haben. Im Alter von $2\frac{3}{4}$ Jahren wurde bei ihm eine Gangverschlechterung beobachtet; etwa 1 Jahr später sei die Sprache immer langsamer geworden.

Neurologisch fand sich eine Hypotonie und Areflexie an den Extremitäten bei Spitzfußstellung beiderseits, rechts ausgeprägter als links. Gang ataktisch. Grober Fingertremor, rechts mehr als links. Eine Lumbalpunktion ergab $\frac{9}{3}$ Zellen bei 31,2 mg-% Gesamteiweiß und normaler Mastixkurve. Wa.R. und Nebenreaktionen waren in Blut und Liquor negativ. BSG 10/16 mm nach WESTERGREEN. Die *klinische Diagnose* lautete: Spino-cerebellare Ataxie.

Bereits *makroskopisch* fiel hier im Kleinhirn eine bräunliche Verfärbung der Zahnkernregion beiderseits auf. Zur histologischen Untersuchung standen uns Horizontalschnitte durch die Kleinhirnhemisphären in Höhe der Zahnkerne und Schnitte durch die Brücke in

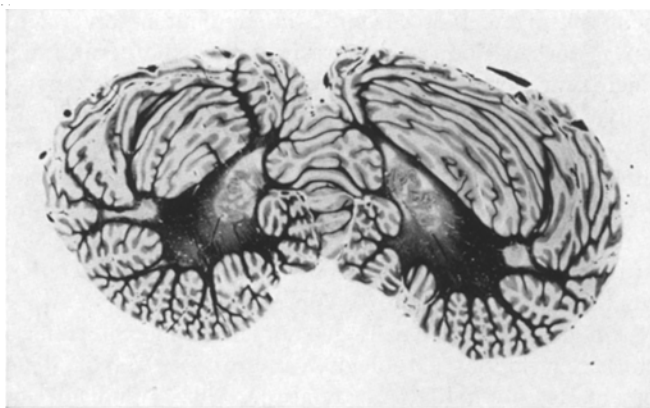


Abb. 7. Fall 2. Horizontalschnitt durch das Kleinhirn und die Zahnkerne. Entmarkung im Bereiche des Vlieses und des Hilus des Nucleus dentatus sowie im lateralen Abschnitt des Kleinhirnmarklagers am Übergang zum Lamellenmark. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WÖLCKE. Natürliche Größe

Höhe der Trigeminiwurzel zur Verfügung. Auf dem Schnitt durch das Kleinhirn (Abb. 7) erkennt man deutlich, daß das Vlies auf beiden Seiten entmarkt und das Zahnkernband streckenweise unscharf konturiert ist. In den lateralen Abschnitten des zentralen Kleinhirnmarkes liegen zwei weitere symmetrische erbsgroße Entmarkungsherde.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* sieht man in den Entmarkungen eine massive Wucherung der Mikroglia, stellenweise mit Ausbildung mobiler Fettkörnchenzellen, und der Astroglia, begleitet von einer Erweiterung der ortständigen, insgesamt vermehrt wirkenden Gefäße und einer Capillarsprossung. Die Ganglienzellen des Dentatum sind dabei auffallend gut erhalten. Die gliösmesodermalen Proliferationen haben das Zahnkernband durchsetzt und auch den Zahnkernhilus ausgefüllt. Im Holzer-Präparat entspricht der Gliazellvermehrung eine hochgradige anisomorphe Faserглиose. Auch außerhalb der Herde sind die Gliafasern im Kleinhirnmark vermehrt.

Die Kleinhirnrinde zeigt das Bild eines Status bullosus der Körner (SCHRAPPE) mit erheblicher Rarefizierung der Körnerschicht bei gut erhaltenen Golgi-Zellen, wie er als Terminalerscheinung bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet wird. Die Purkinje-Zellen sind streckenweise ausgefallen, bieten sonst im Silberbild häufig Axon- und Dendritenaufreibungen. Die Tangentialfaserung ist nur

¹ Ich verdanke die klinischen Daten und Präparate dieses Falles Herrn Dr. ARENDT, Hirnforschungsinstitut Leipzig.

im unteren Drittel der Molekularschicht noch einigermaßen dargestellt, die Parallelfaserung fehlt. Die Ganglienzellen in der ersten Rindenschicht weisen im Zellpräparat keine Besonderheiten auf.

Der Schnitt durch die Brücke läßt im Bereich des Nucleus reticularis tegmenti dorsalis beiderseits eine Erweiterung und leichte Vermehrung der Gefäße und eine geringgradige Gliawucherung bei erhaltenen Ganglienzellen erkennen. Auch in den entmarkten Bindearmen ist bei gleichzeitiger Lückenbildung im Sinne eines Status spongiosus ein stärkeres Hervortreten hyperämischer Gefäße festzustellen.

Besprechung der Befunde

Der pathologisch-anatomische Hirnbefund bei diesen beiden Kindern, die unter teils schubförmigen, teils chronisch-progredienten cerebralen Krankheitserscheinungen gestorben sind, ist qualitativ durch eine herdförmige, nicht entzündliche Wucherung der Capillaren und der Glia bei bemerkenswert gut erhaltenem Parenchym gekennzeichnet (s. Abb. 4—6). Er entspricht damit dem *pseudoencephalitischen Gewebssyndrom* im Sinne von PENTSCHEW, das von der sog. „Polioencephalitis haemorrhagica superior WERNICKE“ her bekannt ist. Von dieser unterscheiden sich die hier berichteten Fälle eigentlich nur durch die abweichende Lokalisation der Herde. Während bei der Wernickeschen Pseudoencephalitis die gliös-mesodermalen Proliferationen das Gebiet der vegetativen Regulationszentren um den 3. und 4. Ventrikel und um den Aquädukt zu bevorzugen pflegen und sich in der Regel auf die graue Substanz beschränken, liegt das Schwergewicht des pathologischen Prozesses hier in der grauen (und weißen) Substanz des unteren Hirnstammes (s. Abb. 3) und im Gebiet der zentralen Kleinhirnerne (s. Abb. 1, 2, 4 u. 7). In dem ausführlicher untersuchten ersten Falle erwiesen sich auch die extrapyramidalen motorischen Kerngebiete in wechselndem Ausmaße als betroffen (s. Abb. 5 u. 6), während die vegetativen Zentren des Zwischenhirnes verschont geblieben sind. Insbesondere sind die im Rahmen der Wernickeschen Encephalopathie sonst als konstante Prädispositionsorte geltenden Corpora mamillaria, deren Läsion dem klinischen Bild in Form der „Korsakow-Pschose“ das charakteristische Gepräge gibt (GAMPER, ULE, MALAMUD und SKILLICORN), hier frei von pathologischen Veränderungen. Fälle dieser Art, mit einer vom bisher bekannten Verteilungsmuster der Wernickeschen Encephalopathie abweichenden, unseren Fällen ähnelnden Topik, sind bei Kindern als „so-called breast milk intoxication“ (TANAKA), als „infantile subacute necrotizing encephalopathy with predilection for the brain stem“ (RICHTER) und als „disease in infants resembling chronic WERNICKE's encephalopathy“ (FEIGIN und WOLF) beschrieben worden. Hinsichtlich der ganz im Vordergrund stehenden Zahnkernbeteiligung stimmen unsere beiden Beobachtungen am besten mit dem Falle 3 von FEIGIN und WOLF überein.

Es erhebt sich die Frage, ob die bei diesen Kindern gefundenen Hirnveränderungen dem morphologischen Krankheitsbild der Wernickeschen Encephalopathie als infantile Form zugeordnet werden können. Während RICHTER für die bisher beschriebenen Fälle die Zugehörigkeit zur Wernickeschen Pseudoencephalitis unter Hinweis auf die noch ungeklärte Ätiologie und die abweichende Lokalisation der Herde ablehnt, lassen LEIGH und auch FEIGIN und WOLF diese Möglichkeit offen.

Die Wernickesche Encephalopathie ist eine nicht so seltene Begleiterscheinung ganz verschiedener Erkrankungen. Wir kannten sie bisher nur im Erwachsenenalter, z. B. beim chronischen Alkoholismus (WERNICKE, GAMPER, ALEXANDER, MALAMUD und SKILLICORN), bei gastro-intestinalen Erkrankungen und malignen Geschwülsten (NEUBUERGER), bei Infektionskrankheiten (PENTSCHEW) und bei Fehl- und Mangelernährung (DE WARDENER und LENNOX, MALAMUD und SKILLICORN). Sie ist der morphologische Ausdruck einer bestimmten Reaktionsform des Zentralnervensystems im Rahmen verschiedener Grundkrankheiten mit allerdings wohl gemeinsamen oder im Effekt gleichwertigen pathogenetischen Zwischengliedern. Bei den meisten dieser Erkrankungen dürfte eine B₁-Avitaminose eine maßgebliche, vielfach ausschlaggebende Rolle für die Entwicklung der Hirnveränderungen spielen. Dafür spricht die Erfahrung, daß sich die auf eine Wernickesche Encephalopathie hinweisenden klinischen Symptome im Initialstadium nach intensiver Zufuhr von Thiamin noch zurückbilden können (BÜSSOW, DEWARDENER und LENNOX, MALAMUD und SKILLICORN). Allerdings wird von verschiedenen Autoren über den Thiaminmangel hinaus ein weiterer Wirkstoffmangel angenommen. PENTSCHEW vermutet in Anbetracht der bekannten Leberschädigung bei chronischem Alkoholismus den Ausfall eines in der Leber gebildeten, von ihm „Antihypoxydin“ genannten Wirkstoffes.

Auf die Bedeutung des Thiamins für die Entstehung derartiger Hirnveränderungen weisen auch die tierexperimentellen und veterinärmedizinischen Erfahrungen hin. So gelingt es durch thiaminfreie Kost, bei Tauben (ALEXANDER) und bei Ratten (KALM, LUCKNER und MAGUN) ein der Pseudoencephalitis Wernicke vergleichbares Krankheitsbild hervorzurufen. Die bei Füchsen nach Verfütterung bestimmter, thiaminasehaltiger Fischarten auftretende *chastek paralysis* entspricht bis in Einzelheiten der menschlichen Pseudoencephalitis und läßt sich durch zusätzliche Aneurgaben verhüten (GREEN, EVANS, CARLSON und GREEN). Unter dem Blickwinkel der Pentschewschen Antihypoxydin-Hypothese ist dabei bemerkenswert, daß so ernährte Füchse auch eine hochgradige Leberschädigung aufweisen (V. BECKER). Wieweit die als B₁-Avitaminose aufgefaßte „Schachtelhalmvergiftung der Pferde“ (FORENBACHER) hier einzuordnen ist, vermögen wir nicht zu entscheiden, da die sehr kurzen histopathologischen Befundangaben keinen morphologischen Vergleich erlauben.

Für die bei den Kindern beobachteten Hirnveränderungen läßt sich die Bedeutung des Thiamin bzw. des Thiaminmangels nicht überblicken. TANAKA soll eine Beeinflußbarkeit der klinischen Symptome durch zusätzliche Vitamingaben gesehen haben (RICHTER). RICHTER, der einer Gleichsetzung seiner Beobachtungen mit der Wernickeschen Encephalopathie ablehnend gegenübersteht, und auch FEIGIN und WOLF heben hervor, daß in einzelnen Fällen ihres Beobachtungsgutes der Ernährungszustand der Kinder gut und die Vitaminzufuhr ausreichend gewesen war und daß die im späteren Verlauf aufgetretenen Ernährungsschwierigkeiten wahrscheinlich zum Teil bereits Folge der im unteren Hirnstamm lokalisierten Herdbildungen mit Alteration der caudalen Hirnnervengruppe gewesen sein könnten. In unserem ersten Fall bestanden die Ernährungsschwierigkeiten von Anfang an, und die wiederholt festgestellten rachitischen Skeletveränderungen zeigen an, daß die Dystrophie in diesem Falle zumindest mit einem erheblichen Vitamin D-Mangel einhergegangen ist. Daß die Behandlung mit Multivitaminpräparaten keinen Erfolg gehabt hat, könnte damit zu erklären sein, daß diese Therapie zu spät einsetzte und eine Rückbildung der manifest gewordenen Parenchymschäden nicht mehr zu erwarten ist. Dem familiären

Auftreten dieser Erkrankung bei Geschwistern — in den Fällen 2 und 3 von FEIGIN und WOLF anatomisch gesichert und nach den anamnestischen Angaben im Fall 3 von RICHTER und in unserem ersten Falle zu vermuten — könnte allerdings eine erbliche Stoffwechselanomalie zugrunde gelegen haben; es kann sich dabei aber genauso nur um die Auswirkung der gleichen Milieusituation gehandelt haben.

Wenn die Frage der avitaminotischen Genese dieser Hirnveränderungen bei Kindern letztlich auch offenbleiben muß, so neigen wir doch zu der Auffassung, daß diese Befunde als *infantile Form der Wernickeschen Encephalopathie* anzusprechen sind. Für die morphologische Diagnose einer Wernickeschen Encephalopathie, die wir lediglich als Ausdruck einer bestimmten geweblichen Reaktionsweise des Gehirnes gewertet wissen wollen, wird zwar außer der Qualität der geweblichen Veränderungen — wie bereits erwähnt — auch eine bestimmte Verteilung der Herdbildungen gefordert (SPATZ, PENTSCHEW); diese Forderung ist aber von den Verhältnissen bei Erwachsenen abgeleitet und dürfte bei der besonderen Reaktionsweise des kindlichen Gehirnes auf dieser Altersstufe keine absolute Gültigkeit besitzen, zumal schon bei Erwachsenen gewisse Schwankungen sowohl im Verteilungsmuster als auch in der Intensität der Veränderungen in den betroffenen Hirngebieten vorkommen (PENTSCHEW). Im übrigen sei an die Besonderheiten entzündlicher Prozesse und resorptiver Vorgänge im kindlichen Gehirn (SPATZ) und an die altersbedingten Unterschiede im Auftreten konsekutiver Degenerationen (H. BECKER) erinnert; sie rechtfertigen u. E. im Hinblick auf die erhobenen Befunde den Rückschluß, daß auch bei der topischen Auswahl der Veränderungen, die der Wernickeschen Encephalopathie zugrunde liegen, altersbedingte Eigentümlichkeiten, etwa in Form der unterschiedlichen Funktionsreife der verschiedenen Zentren, wirksam werden und den hirnanatomischen Befund bestimmen können.

Nachtrag bei der Korrektur: Bei Eingang der Korrekturfahnen lagen uns die ersten Hirnschnitte einer von KAMMERER durchgeführten Serie experimenteller Thiaminmangelschäden bei Ratten vor (Inaug.-Dissertation Kiel). Die Tiere hatten mehrere Wochen lang ein Futter erhalten, dem Karpfeneingeweide als thiaminasehaltiger Bestandteil beigemischt war. Von den ersten 8 Versuchstieren zeigen 4 außer den von KALM, LÜCKNER und MAGUN angegebenen Ganglienzellveränderungen *umschriebene Capillar- und Gliawucherungen im Sinne des pseudoencephalitischen Gewebssyndroms* zum Teil mit frischen Diapedesisblutungen. Die mesodermalgliösen Herde waren in wechselnder Intensität bilateral im Rautenhirn und zum Teil auch in den zentralen Kleinhirnkernen angeordnet, ähnlich wie in den beiden oben beschriebenen humanpathologischen Fällen. *Wir haben den Eindruck, daß bei dieser Hirnreaktion phylogenetisch bedingte Besonderheiten der Topik sich in der Individualentwicklung wiederholen und so bei der infantilen Form der Wernickeschen Encephalopathie das Verteilungsmuster der geweblichen Veränderungen mit bestimmen.* — Eine ausführliche Mitteilung der experimentellen Befunde an anderer Stelle ist vorgesehen.

Zusammenfassung

Bericht über Krankheitsverlauf und Hirnbefunde bei 2 Kindern, die nach einer teils schubförmigen, teils chronisch-progredienten Erkrankung mit zentralnervösen Symptomen im Alter von $2\frac{3}{4}$ bzw. $4\frac{1}{2}$ Jahren gestorben sind. Die histologische Untersuchung des Gehirns ergab eine herdförmige, nicht entzündliche, symmetrisch angeordnete Wucherung der Capillaren und der Glia vorwiegend im Bereich des unteren Hirnstammes, die in keinem Verhältnis zu den relativ geringfügigen Parenchymschäden steht (pseudoencephalitischen Gewebssyndrom; PENTSCHEW). Unter Hinweis auf die besondere Reaktionsweise des

kindlichen Gehirnes werden diese Fälle als infantile Form der Wernickeschen Encephalopathie aufgefaßt. Ob ein Vitamin B₁-Mangel ursächlich für diese Veränderungen in Betracht zu ziehen ist, läßt sich anhand der anamnestischen und klinischen Angaben nicht beantworten.

Summary

Case report: 2 children developed a relapsing and chronic progressing disease, dominated by symptoms of the central nervous system, and finally died $2\frac{3}{4}$ and $4\frac{1}{2}$ years of age respectively. The histological examination of the brain revealed circumscribed, symmetrically distributed non-inflammatory proliferations of the capillaries and the glia, mainly in the region of the lower brain stem, which were severe compared to the only slight lesions of the parenchyma (pseudo-encephalitic syndrom PENTSCHÉW). It is suggested that according to the special mode of brain-tissue-reaction in childhood these cases represent an infantile type of WERNICKE's encephalopathy, though the histories and clinical findings do not prove that these diseases were caused by Vitamin B₁-deficiency.

Literatur

ALEXANDER, L.: WERNICKE's disease. Identity of lesions produced experimentally by B₁-avitaminosis in pigeons with hemorrhagic polioencephalitis occurring in chronic alcoholism in man. *J. Path. Bact.* **16**, 61—70 (1940). — BECKER, H.: Retrograde und trans-neurale Degeneration der Neurone. *Abh. Akad. Wiss. u. Lit. Main, math.-nat. Kl.* **1952**, Nr. 10. — BECKER, V.: Über Antimetabolite in der pathologischen Histologie. Akademische Antrittsvorlesung, Kiel 8. 2. 1957. — BÜSSOW, H.: Polyneuritis und delirante Psychose bei Achylia gastrica. *Nervenarzt* **11**, 198 (1938). — EVANS, C. A., W. E. CARLSON and R. G. GREEN: The pathology of chasteek paralysis in foxes. A counterpart of WERNICKE's hemorrhagic polioencephalitis of man. *J. Path. Bact.* **18**, 79—91 (1942). — FEIGIN, J., and A. WOLF: A disease in infants resembling chronic WERNICKE's encephalopathy. *J. Pediat.* **45**, 243—263 (1954). — GAMPER, E.: Zur Frage der Polioencephalitis haemorrhagica der chronischen Alkoholiker. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **102**, 122 (1928). — GREEN, R. G.: Diskussionsbemerkung. Scientific Proceedings of the Fortieth Annual Meeting of the American Association of Pathologists and Bacteriologists. Held in Pittsburgh, Pennsylvania, March 1940. *J. Path. Bact.* **16**, 668—669 (1940). — KALM, H., L. LUCKNER u. R. MAGUN: Klinik und Pathologie der neurologischen Störungen bei experimenteller B₁-Avitaminose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **167**, 334 (1952). — LEIGH, D.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **14**, 216—221 (1951). — MALAMUD, N., and S. A. SKILLICORN: Relationship between the WERNICKE and the KORSAKOFF syndrome. *Arch. Neurol.* **76**, 585—596 (1956). — NEUBUERGER, K.: Über die nicht alkoholische Wernickesche Krankheit, insbesondere über ihr Vorkommen bei Krebsleiden. *Virchows Arch. path. Anat.* **298**, 68 (1936). — PENTSCHÉW, A.: Intoxikationen. In HENKE-LUBARSCH, *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/2b. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958. — RICHTER, R. B.: Infantile subacute necrotizing encephalopathy with predilection for the brain stem. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 281—307 (1957). — SCHRAPPÉ, H.: Frühschäden des Kleinhirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **193**, 229—242 (1955). — SPATZ, H.: Encephalitis. In BUMKE's *Handbuch der Geisteskrankheiten*, Bd. XI. Berlin: Springer 1930. — TANAKA, T.: So-called breast milk intoxication. *Amer. J. Dis. Child.* **47**, 1286 (1934). Zit. nach RICHTER. — ULE, G.: Korsakow-Psychose nach doppelseitiger Ammonshornzerstörung mit transneuronaler Degeneration der Corpora mamillaria. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **165**, 446—456 (1951). — Pathologisch-anatomische Befunde bei Korsakow-Psychosen und ihre Bedeutung für die Lokalisationslehre in der Psychiatrie. *Ärztl. Wschr.* **13**, 6—13 (1958). — WARDENER, H. E. DE, and B. LENNOX: Cerebral beri-beri (WERNICKE's encephalopathy): Review of 52 cases in a Singapore prisoner of war hospital. *Lancet* **1947 I**, 11. Zit. nach FEIGIN u. WOLF. — WERNICKE, C.: *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studierende*, Bd. 2. Berlin: Theodor Fischer 1881.