

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

## Wernickesche Encephalopathie bei experimentellem Thiaminmangel der Ratte\*

Von

GÜNTER ULE und VOLKER KAMMERER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 4. Februar 1960)

Die heute von zahlreichen Autoren als  $B_1$ -Avitaminose gedeutete Wernickesche Encephalopathie ist feingeweblich eine Pseudoencephalitis (SPATZ 1930). Ihre morphologische Diagnose fußt auf dem Nachweis des *pseudoencephalitischen Gewebs syndroms* (PENTSCHEW 1958). Seine verschiedenen Komponenten, die Proliferation fixer Gefäßwandzellen, die Wucherung gliöser Elemente und die fakultativen capillären Blutungen können recht unterschiedliche Gewebsbilder gestalten, von dem einer proliferativen Endarteriitis bis zur Pseudomalacie (NEUBUERGER 1936). Obwohl die Befunde von Fall zu Fall wechseln, im Einzelfalle oft von Stelle zu Stelle, ist das Gesamtbild doch so charakteristisch, daß seine differentialdiagnostische Einordnung im allgemeinen keine Schwierigkeiten bereitet. Übereinstimmend wird in der Literatur hervorgehoben, daß Ganglienzelldegenerationen bzw. -untergänge erst in fortgeschrittenen Stadien des Prozesses gefunden werden und die Persistenz der Nervenzellen bei ausgeprägter mesodermal-gliöser Proliferation für die Wernickesche Encephalopathie kennzeichnend ist.

Über die tierexperimentell durch Thiaminmangel erzielten Hirnveränderungen enthält das Schrifttum dagegen zum Teil ganz andere histopathologische Befundangaben. Sie lassen Zweifel daran aufkommen, ob die dort beschriebenen Hirnbefunde tatsächlich der Wernickeschen Pseudoencephalitis beim Menschen vergleichbar sind. Das gilt besonders für die Mitteilung von KALM, LUCKNER und MAGUN (1952).

Diese Autoren fanden bei ihren thiaminfrei ernährten Ratten Funktionsstörungen, welche lokalisatorisch auf Neuronensysteme im Rautenhirn und auf die zentralen Kleinhirnkerne hindeuteten. Hier konnten sie auch bei etwa der Hälfte der Versuchstiere Ganglienzelldegenerationen nachweisen, die sie als charakteristisch ansahen. Die erkrankten Nervenzellen zeigten ein homogenes, manchmal staubförmiges oder auch vacuoliges Protoplasma und verschieden stark hyperchrome und oft vergrößerte Kerne, meist mit kleinen Einkerbungen der Kernmembran und ohne erkennbares Kernkörperchen. Ein Teil dieser Tiere hatte außerdem frische Blutungen in der Medulla oblongata, der Brücke und in den Kleinhirnkernen. KALM, LUCKNER u. MAGUN setzten diese Befunde, insbesondere die Ganglienzellveränderungen, in Parallele zur Wernickeschen Encephalopathie beim Menschen, für die sie allerdings vorerst eine  $B_1$ -avitaminotische Entstehung für noch nicht erwiesen halten.

Wir haben Bedenken, die beschriebenen Ganglienzellveränderungen dem qualitativ ganz anderen Befund der Wernickeschen Encephalopathie der Humanpathologie gleichzustellen, zumal es eine in allen Einzelheiten mit ihr übereinstimmende Erkrankung bei Ratten im Verlaufe des experimentellen Thiaminmangels tatsächlich gibt. Die von KALM u. Mitarb. erwähnten symmetrischen

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Gliaherde im vestibulären Kerngebiet bei zwei Versuchstieren sind u. E. bereits in diesem Sinne zu deuten und nicht — wie diese Autoren annehmen — als Reaktion auf vorausgegangene Blutungen. Die von uns erhobenen Befunde an B<sub>1</sub>-avitaminotischen Ratten legen diese Auffassung nahe.

Es handelt sich um Tiere aus einer durch V. BECKER angeregten Versuchsserie von KAMMERER. Ähnlich wie bei der „*chastek paralysis*“ der Füchse, in deren Verlauf außer den bekannten Hirnveränderungen ausgedehnte Parenchymnekrosen u. a. in der Leber auftreten (EVANS, CARLSON u. GREEN 1942; V. BECKER 1957) hatten die Ratten wochenlang ein Futter erhalten, dem als thiaminasehaltiger Bestandteil zu 25 bis 30 % Karpfeneingeweide beigemengt waren. Nach frühestens 4 Wochen wurden die Tiere apathisch und in ihren Bewegungen verlangsamt; ihr Lauf wurde unsicher, der Muskeltonus schlaff. Die Lage- und Stellreflexe, geprüft am „Auffangreflex“ und am „Schwebezeichen“ (KALM u. Mitarb.) waren gestört. Unter fortschreitendem Gewichtsabfall traten bei den meisten Tieren klonische Krämpfe auf. Die Ratten verendeten zumeist spontan, zum Teil wurden sie nach einer Versuchsdauer bis zu 10 Wochen durch Ausbluten in Thiogenal-Narkose getötet. Die letzten 16 Tiere der Versuchsserie wurden auch neuropathologisch untersucht. Die Gesamtbefunde der Versuchsreihe werden durch KAMMERER an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt werden. Im Zentralnervensystem fanden sich als unspezifische Nebenbefunde bei 2 Versuchstieren disseminierte granulomatös-entzündliche Herde in Abhängigkeit vom Gefäßsystem mit homogener Arterienwandverquellung, lymphocytären Infiltraten und von Histiocytten durchsetzten Gliaknötchen. Bei 2 weiteren Tieren waren in der Kleinhirnrinde die Wände einzelner Capillaren sowie einige Purkinjezellen mit ihren Dendriten verkalkt.

Den charakteristischen Befund des pseudoencephalitischen Gewebesyndroms konnten wir in voller Ausprägung bei 4 Ratten erheben. In der Umgebung des 4. Ventrikels, und zwar vorwiegend in den vestibulären Kernen und in geringerem Ausmaße in den zentralen Kleinhirnkernen, war es bilateral zur Ausbildung herdförmiger Veränderungen mit einer Proliferation der Capillarendothelien und einer Wucherung der angrenzenden Gliazellen gekommen, zum Teil mit Umwandlung in Schlauch- und Gitterzellen (s. Abb. 1). Diese Herde lagen in der grauen Substanz, griffen aber — wie wir das beim Menschen besonders bei der infantilen Form der Wernickeschen Encephalopathie beobachten konnten — auch auf die benachbarten Markabschnitte über. Das Gewebe war in den Herden oft spongios aufgelockert, in einem Falle mit starker Proliferation der Glia bis zu einer Pseudomalacie. Drei dieser Tiere zeigten außerdem in der Brückenhaube, in den vestibulären Arealen und in den cerebellaren Kernen kleine frische Blutungen. Bei einer Ratte war in der Umgebung einer Capillare mit plasmatischer Wanddurchtränkung und Umwandlung der angrenzenden Glia in fixe Gitterzellen Hämosiderin als Residuum einer wenige Tage alten Blutung nachweisbar (s. Abb. 2). Frische Diapedesisblutungen ohne pseudoencephalitisches Gewebesyndrom zeigten 2 weitere Versuchstiere.

Die *Nervenzellen* waren in den Herden meist vollzählig, wiesen allerdings nicht selten Schrumpfungs- und Verflüssigungsphänomene auf. Die von KALM u. Mitarb. angegebene Ganglienzelldegeneration mit Vergrößerung und Hyperchromasie des Zellkernes sahen wir nur ganz vereinzelt und lediglich bei 2 Versuchstieren. Sie war hier auch nicht auf die Prädilektionsstellen des Rautenhirnes beschränkt und wurde zusammen mit der typischen Zellschrumpfung und mit Zellverflüssigung angetroffen.

Wir glauben, daß bei den untersuchten Ratten allein das charakteristische pseudoencephalitische Gewebesyndrom zur Wernickeschen Pseudoencephalitis beim Menschen in Parallele gesetzt werden darf. Wenn unsere Vorstellungen

über die formale Pathogenese der Wernickeschen Encephalopathie richtig sind, steht am Anfang der strukturellen Veränderungen eine Blut-Hirnschrankenstörung mit Austritt plasmatischer Flüssigkeit in das perivasale Gewebe

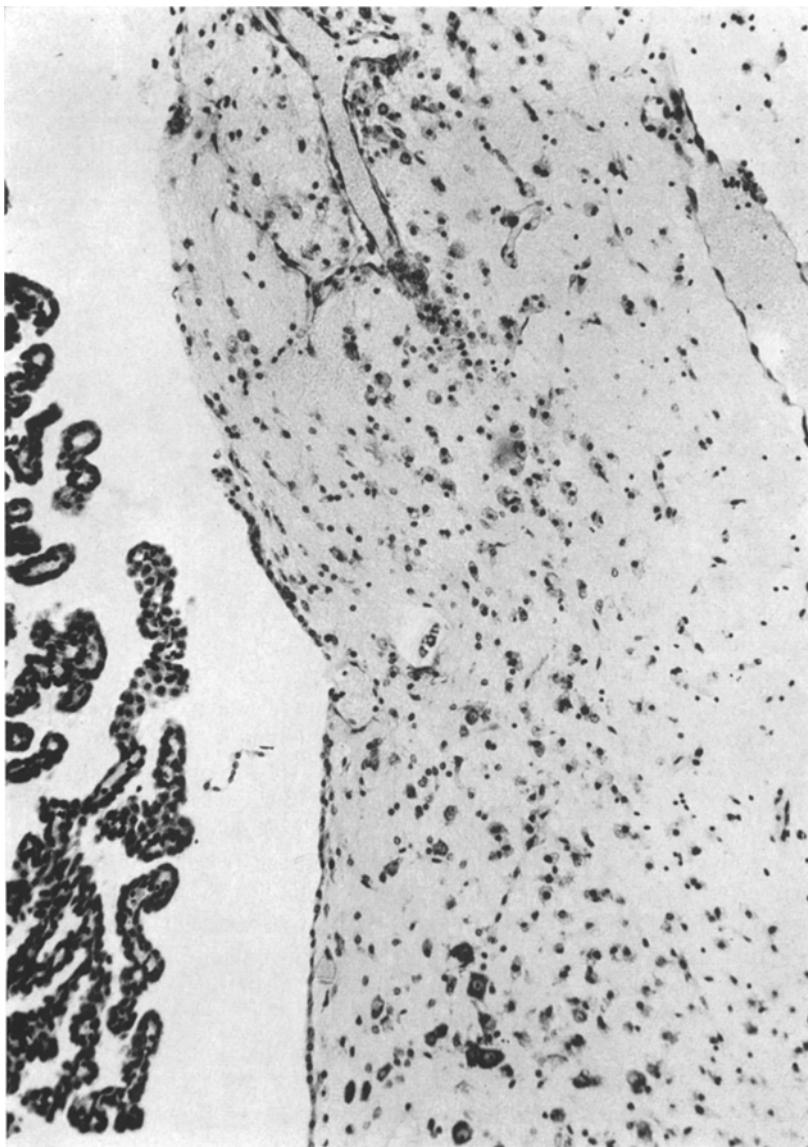


Abb. 1. Ratte 1068. Versuchsdauer 7 Wochen. Pseudoencephalitisches Gewebsyndrom im vestibulären Kerngebiet am Boden des 4. Ventrikels

(PENTSCHEW). Es mag naheliegen, die Ganglienzellveränderungen im Rautenhirn und in den Kleinhirnkernen in Anbetracht der schweren klinischen und pathophysiologischen Ausfälle und ihrer anzunehmenden Hirnlokalisierung als Äquivalent der klinischen Störungen zu werten; doch muß betont werden, daß diese Zellveränderungen nicht auf die klinisch als funktionsgestört er-

scheinenden Systeme beschränkt sind. KALM, LUCKNER u. MAGUN fanden sie gleichfalls in den Stammganglien und in der Hirnrinde. Andererseits können beim Menschen trotz eindeutiger neurologisch-psychopathologischer Ausfälle die in Frage kommenden Nervenzellgruppen mikroskopisch auch bei erheblicher gliös-mesodermaler Proliferation noch unauffällig sein. Die zu den klinischen Erscheinungen führende Alteration der Neuronensysteme ist zunächst

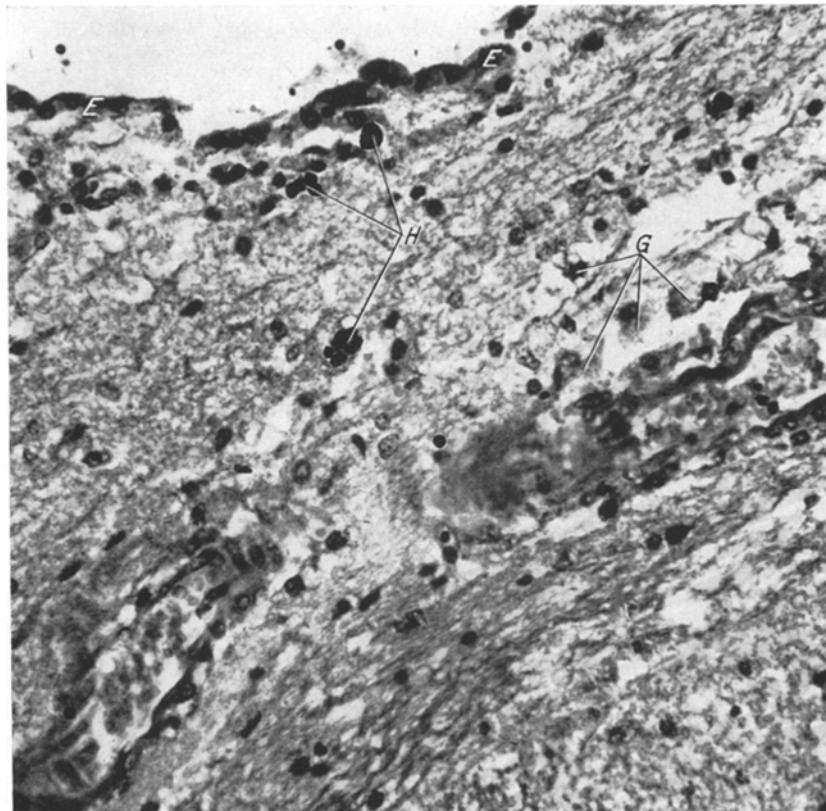


Abb. 2. Ratte 1058. Versuchsdauer 6 Wochen. Plasmatische Wanddurchtränkung einer Capillare mit aktivierten Endothelien. Bei *G* Umwandlung der angrenzenden Glia in fixe Gitterzellen. Bei *H* Hämosiderin. *E* Ependym der Rautengrube

nur eine funktionelle, die sich am Neuron lichtoptisch im Anfangsstadium nicht zu äußern braucht. Dafür sprechen u. a. die Rückbildungsfähigkeit der klinischen Symptome bei Mensch und Tier im Initialstadium der Erkrankung sowie die negativen Befunde beim Delirium tremens, bei welchem die Funktionsstörungen den gleichen Hirnregionen zugeschrieben werden wie bei dem hirnstammbedingten Korsakow-Syndrom auf dem Boden einer Wernickeschen Encephalopathie. Strukturelle Parenchymveränderungen treten im weiteren Verlaufe offensichtlich zuerst an den Stellen auf, die man früher als „extracellulär“ und „Nisslsches Grau“ bezeichnete und von denen man seit Einführung der Elektronenmikroskopie weiß, daß sie von einem dichten Geflecht feinster protoplasmatischer Nerven- und Gliazellfortsätze gebildet werden (HORSTMANN 1957; HAGER 1959). Hier kommt

es unter dem Einfluß der plasmatischen Gewebsdurchtränkung zum Untergang zahlreicher kleinster, überwiegend wohl von afferenten Neuronensystemen stammender Zellfortsätze und zur Schlauch- und Gitterzellbildung an der Glia. Ähnlich wie auch sonst beim Ödemschaden (SCHOLZ 1949) können dabei die Nervenzellen, ihre Kerne und das Perikaryon, lichtmikroskopisch noch intakt erscheinen.

In diesem Punkte stimmen die Befunde der tierexperimentellen  $B_1$ -Avitaminose und der meist alkoholischen Pseudoencephalitis überein. Artsspezifische Unterschiede sind allenfalls hinsichtlich der Lokalisation des Prozesses in Rechnung zu stellen. Wie bereits KALM, LUCKNER u. MAGUN in Anlehnung an eine Zusammenstellung von RINEHART u. Mitarb. zum Ausdruck brachten, kommt es offenbar in aufsteigender phylogenetischer Reihe zu einer Ausbreitung der geweblichen Veränderungen von caudalen Hirnstammabschnitten in rostrale, darüber hinaus bis in Abschnitte des Telencephalon. Dieser phylogenetische Wandel der Lokalisation scheint sich, wie unsere Erfahrungen bei der infantilen Form der Wernickeschen Encephalopathie beim Menschen vermuten lassen, auch in der Individualentwicklung des Menschen zu wiederholen. Doch sind diese nicht einmal immer prägnant in Erscheinung tretenden topographischen Unterschiede u. E. die einzigen. Man sollte daher sinngemäß auch das pseudoencephalitische Gewebsyndrom beim tierexperimentellen Thiaminmangel als eine Wernickesche Encephalopathie bezeichnen.

### Zusammenfassung

Es wird zur Anwendung des Begriffes *Wernickesche Encephalopathie* im Zusammenhang mit tierexperimenteller  $B_1$ -Avitaminose Stellung genommen und für seine Inanspruchnahme der Nachweis des pseudoencephalitischen Gewebsyndroms gefordert. Dieser Nachweis wurde bei Ratten erbracht, die Karpfen eingeweide als thiaminasehaltigen Bestandteil mit ihrem Futter erhalten hatten.

### Summary

The justification of the authors concept of Wernicke's encephalopathia is substantiated by the demonstration of the pseudo-encephalitic tissue syndrom in animals maintained on a vitamin B-free diet. This result was achieved with rats who received the viscera of carp as their dietary component of thiaminase.

### Literatur

Ausführliches Schrifttumverzeichnis bei G. ULE: Über eine der Wernickeschen Pseudo-encephalitis entsprechende Encephalopathie bei Kindern. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 204 (1959).

Dort nicht berücksichtigte Arbeiten:

HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur der sog. Grundsubstanz in der Groß- und Kleinhirnrinde des Säugetieres. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **198**, 574 (1959). — HORSTMANN, E.: Die Struktur der molekularen Schichten im Gehirn der Wirbeltiere. *Naturwiss.* **44**, 448 (1957). — KALM, H., H. LUCKNER u. R. MAGUN: Klinik und Pathologie der neurologischen Störungen bei tierexperimenteller  $B_1$ -Avitaminose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **167**, 334 (1952). — SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **181**, 621 (1949).

Dozent Dr. GÜNTER ULE  
Pathologisches Institut der Universität Kiel  
Hospitalstr. 42