

Autohistoradiographische Untersuchungen zur Frage der Bluthirnschrankenfunktion bei experimentell ausgelösten spongiösen Encephalopathien*/*

K. WEGENER**, F.-W. KOLKMANN*** und H. REIN***

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg

Eingegangen am 12. Juli 1968

Autohistoradiographic Studies of the Function of the Blood-Brain Barrier in Experimentally Induced Spongy Encephalopathies

Summary. The permeability of the blood-brain-barrier to radioactively labelled serum albumin (^{125}I -RISA) was studied in pigeons with experimental thiamine deficiency and in young Peking ducks with INH encephalopathy.

In neither the acute nor the chronic thiamine deficiency syndrome of the pigeon nor in INH encephalopathy of the duck does the radioactivity of the perivascular tissues increase. From the electron-microscopic studies the spongy encephalopathy in the experimental Wernicke syndrome of the pigeon depends on a primary hydropic swelling of the neuronal and glial processes of the neuropil independent of the blood vessels. Ganglion cells, glial cells, and capillary endothelial cells remain intact. Presumably the fluid in the swollen processes arises from cell metabolism. Hemorrhages may develop in the experimental Wernicke syndrome, primarily from the diapedesis of erythrocytes. Nonetheless, there is no radioactivity in the regions of hemorrhage. In the INH encephalopathy the myelin lamellae in the intermediate line swell up and split. The changes resemble those found in experimental tin edema of the rabbit and they represent a model for the changes seen in the myelin sheath in diffuse spongy myelin dystrophy of infants. The origin of the fluid in the myelin vacuoles remains unexplained.

Zusammenfassung. Das Verhalten der Bluthirnschranke beim experimentellen Thiaminmangel der Taube und bei der INH-Encephalopathie junger Peking-Enten wurde mit radioaktiv markiertem Serumalbumin (Jod-125 RISA) untersucht.

Weder beim akuten noch beim mehr chronischen Thiaminmangelsyndrom der Taube noch bei der INH-Encephalopathie der Ente war eine Erhöhung der Radioaktivität im Gewebe außerhalb der cerebralen Gefäßbahn nachzuweisen.

Die spongiöse Encephalopathie beim experimentellen Wernicke-Syndrom der Taube beruht nach elektronenoptischen Untersuchungen auf einer primären, gefäßunabhängigen, hydropischen Schwellung neuronaler und gliöser Fortsatzelemente des Neuropil. Ganglion- und Gliazellperikarien wie Gefäßendothelien bleiben weitgehend intakt. Die Flüssigkeit in den geschwollenen Fortsätzen stammt vermutlich aus dem Zellstoffwechsel. Blutungen gehören fakultativ zum experimentellen Wernicke-Syndrom. Es handelt sich um reine Erythrodiapedesisblutungen. Auch in Blutungsbezirken war keine Radioaktivität nachweisbar. Bei der INH-Encephalopathie handelt es sich um eine Ballonierung und Aufsplitterung der Myelinlamellen in der Zwischenlinie. Die Veränderungen gleichen denen beim experimentellen Zinn-Ödem des Kaninchens und stellen ein Modell dar für die Markscheidenalteration bei den diffusen infantilen spongiösen Markdystrophien der Humanpathologie. Die Herkunft der Flüssigkeit in den Markvacuolen ist bisher ungeklärt.

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

** Institut für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie (Prof. Dr. W. DOERR).

*** Institut für Neuropathologie (Prof. Dr. G. ULE).

* Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. SPATZ zum 80. Geburtstag gewidmet.

Die Rolle der Bluthirnschranke in der formalen Pathogenese der spongiösen Neurodystrophien ist immer wieder diskutiert worden. So ist nach PENTSCHEW und GARRO (1966) und nach SCHOLZ (1949) die Wernickesche Encephalopathie ein Paradigma einer vasculär initiierten, dyshorischen Encephalopathie mit plasmatischer Infiltration des Hirngrundgewebes. MEYER (1950) hält bestimmte spongiöse Encephalopathien des frühen Kindesalters (Morbus Canavan) für dyshorisch ausgelöste „Ödemkrankheiten“; nach WOLMAN (1958) spielen bei dieser Erkrankung Permeabilitätsstörungen als Teilursache eine Rolle, und PEIFFER und SOLCHER (1965) sehen die spongiösen Hirnveränderungen der Ahornsirupkrankheit als Folge eines chronisch-rezidivierenden Hirnödemes an. Für NEVIN u. Mitarb. (1960) beruhen die Hirnveränderungen bei den präsenilen, subakuten spongiösen Rindendystrophien ebenfalls auf einer vasculären Funktionsstörung.

ALEXANDER (1940) hat aufgrund seiner Vitamin-B₁-Mangelstudien an Tauben eine varicöse Gefäßdeformierung und Angiodegeneration als primäre Veränderung beim Thiaminmangel beschrieben. Er hält seine Befunde für identisch mit denen der menschlichen Wernickeschen Encephalopathie. Die Befunde von ALEXANDER wurden von ZIMMERMAN (1940) an Tauben, Ratten und Hunden bestätigt. KALM u. Mitarb. (1952) fanden bei Thiamin-frei ernährten Ratten neben frischen Hämorrhagien vor allem Ganglienzelldegenerationen in bestimmten Kerngebieten von Hirnstamm und Kleinhirn. ULE und KAMMERER (1960) hielten — in Anlehnung an SCHOLZ — eine Permeabilitätsstörung für die primäre Noxe beim Thiaminmangelsyndrom der Ratte. Sie machten jedoch darauf aufmerksam, daß die ersten Veränderungen offenbar unter dem Bild einer spongiösen Umwandlung im Neuropil auftraten.

STUDER, ZBINDEN und UEHLINGER (1962) weisen darauf hin, daß die Veränderungen beim experimentellen Vitamin B₁-Mangel nicht absolut spezifisch seien, sondern z.T. durch unspezifische Nährschäden mitverursacht würden, was die Zuordnung der pathologischen Befunde erschwere.

KREUTZBERG und CARLTON (1967) haben in der letzten Zeit über eine weitere Form einer experimentellen, spongiösen Encephalopathie berichtet, die sich bei jungen Peking-Enten durch Gabe von INH erzeugen läßt. Sie setzten ihre Befunde in Parallele zur Morphologie der präsenilen, subakuten, spongiösen Rindendystrophie und glauben, daß es sich bei den von ihnen beobachteten Veränderungen um einen Hydrops der Astroglia handele.

In umfangreichen eigenen Untersuchungen haben wir in der letzten Zeit versucht, Aufschluß über die ultrastrukturellen Veränderungen bei experimentellen spongiösen Encephalopathien zu gewinnen. Im Rahmen dieser Studien wurden zusätzlich autohistoradiographische Versuche durchgeführt mit dem Ziel, mögliche Funktionsstörungen der Bluthirnschranke im Verlauf derartiger Encephalopathien zu erfassen. Über die ersten Ergebnisse beim B₁-Mangelsyndrom der Taube und bei der INH-Encephalopathie der Ente soll im folgenden berichtet werden.

Material und Methoden

Für die autohistoradiographischen Untersuchungen wurden 6 Tauben und 5 1¹/₂—8 Tage alte Peking-Enten¹ verwendet. Die Tiere wurden für die Dauer des Versuches in einer Volière in geschlossenem Raum gehalten.

¹ Die Tauben (gewöhnliche Reisetauben) stammten aus dem Max-Planck-Institut für med. Forschung in Heidelberg, die Enten aus eigener Zucht.

3 Tauben wurden ausschließlich mit Siam-Patna-Reis ernährt und bei Auftreten erster Mangelerscheinungen nach 3—6 Wochen getötet. Bei 2 Tauben hatten wir uns um die Imitation eines chronisch-rezidivierenden Mangelsyndromes bemüht. Diese Tiere erhielten im Wechsel Reis und Körnerfutter. Zusätzlich zum Reisfutter wurde, um Mangelschübe akut zu beschleunigen, an mehreren Tagen 1 mg des spezifischen Antimetaboliten Pyrithiamin per Schlundsonde gegeben. Das Pyrithiamin verursachte regelmäßig schwerste neurologische Ausfallserscheinungen, die mit intramuskulären Injektionen von 10 mg Thiamin (BVK Roche) behandelt wurden. Die längste Versuchsdauer betrug bei diesen Tieren 6 Monate.

Die Enten erhielten tägliche intraperitoneale Injektionen von 50 mg/kg Körpergewicht INH (Neoteben Bayer) über 8—31 Tage. Bei Auftreten von Krankheitserscheinungen wurden die Tiere getötet. Kontrolltiere erhielten normale Kost, Injektionen wurden bei ihnen nicht vorgenommen.

Alle Tiere wurden in Äther-Narkose durch Decapitation getötet. Die Versuchstauben und Kontrolltiere erhielten 45—70 min vor dem Tode eine einmalige Injektion von 50 μ Ci Jod-125-RISA (Jod-125-Serum-Albumin; The Radiochemical Centre, Amersham, England). Die Enten wurden zwischen 90 min und 5 Std nach der intravenösen Injektion von 50—100 μ Ci Jod-125-RISA getötet. Die Gehirne der Tiere wurden für 7—10 Tage in 2,5% igem Glutaraldehyd oder 5% igem neutralem Formalin fixiert, anschließend 2 Tage gewässert, in üblicher Weise zu Paraffinschnitten von 5 μ Dicke verarbeitet und mit Hämatoxylin-Eosin sowie nach NISSL, KLÜVER-BARRERA und MASSON-GOLDNER gefärbt. Ein Teil der Paraffinschnitte wurde mit Stripping-Film AR 10 (Kodak, Stuttgart-Wangen) und flüssiger Emulsion NTB 2 (Kodak, Stuttgart-Wangen) zu Autoradiogrammen verarbeitet. Die Expositionszeit betrug 6—28 Tage. Die Entwicklung erfolgte mit den für die Emulsion speziell angegebenen Entwicklern, fixiert wurde bei Zimmertemperatur 40 min lang. Alle Autoradiogramme wurden nach der Entwicklung mit Hämatoxylin-Eosin (nach BÖHMER) gefärbt.

Ergebnisse

I. Vitamin B₁-Mangelsyndrom

Erste klinische Ausfallserscheinungen stellten sich nach 3—6wöchiger Reisfütterung ein. Es handelte sich um uncharakteristische Symptome wie Appetitmangel, Apathie, Ataxie, Flugunsicherheit und Tremor. Nach 8—12wöchiger Reisfütterung traten typische, schwere tonisch-klonische Krämpfe und Opisthotonus auf. Krämpfe und Opisthotonus ließen sich durch optische wie akustische Reize auslösen. Sowohl die uncharakteristischen Mangelerscheinungen wie die Krampfzustände neigten zu spontanen Remissionen. Wir beobachteten über mehrere Tage schwere Krämpfe, die Stunden andauerten und immer wieder von mehrstündigen, völlig symptomlosen Intervallen unterbrochen waren. Unbehandelt führten diese Krampfzustände schließlich zum Tode der Tiere; sie ließen sich nur z.T. durch Gabe von Körnerfutter oder Thiamin bessern.

Die histopathologischen Veränderungen sind sowohl bei den akuten wie bei den mehr chronischen Versuchen charakterisiert durch eine herdförmige, fein- bis mittelporige spongiöse Umwandlung des Hirngewebes ohne wesentliche Beteiligung der Gliazellen oder des nervösen Parenchyms. Die Spongiosierung zeigt keine besondere Bindung an das Gefäßnetz. Bei 2 Tauben beobachteten wir ausgedehnte Blutungen, teils in einem spongiösen Herd, teils in intakten Hirnbezirken (Abb. 1). Die Hämorrhagien traten bei einem Tier auf, das nach 6wöchiger Versuchsdauer getötet worden war und lediglich unspezifische, jedoch progrediente und durch Vitamingabe unbeeinflussbare Mangelerscheinungen gezeigt hatte. Bei der anderen Taube war ein chronisches Mangelsyndrom erzeugt worden. Hier konnten wir klinisch die üblichen Krampfzustände beobachten.

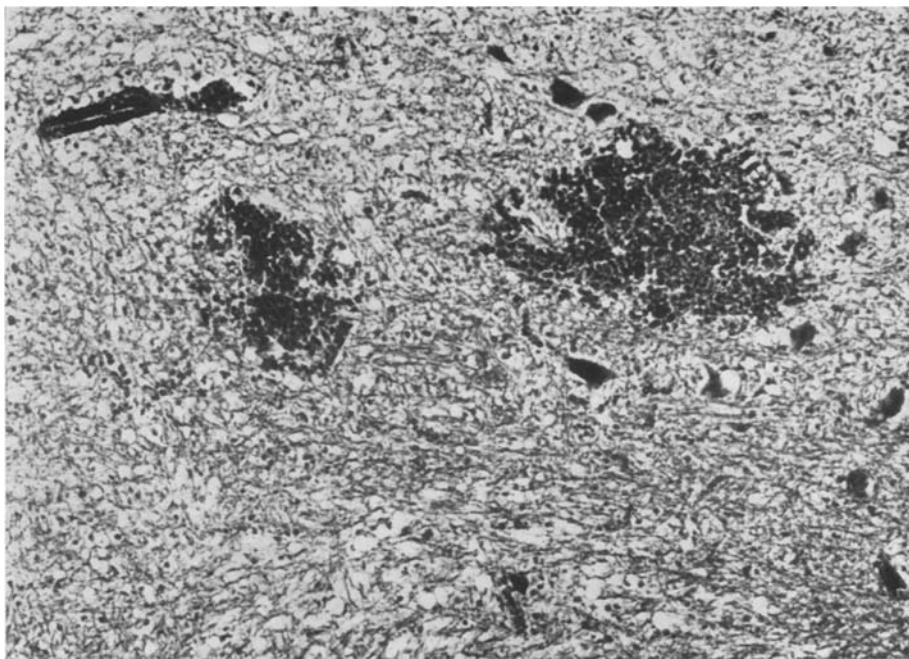


Abb. 1. Vitamin-B₁-Mangel, Taube. Spongiöse Auflockerung des Grundgewebes mit Blutung im Sehhügel; intakte Ganglienzellen; keine Gliareaktion. (Photogramm, 150fach, HE)

Neben Spongiotis und Blutungen fiel bei allen Tieren eine stärkere, unregelmäßig verteilte und nicht nur an spongiotischen Herden gebundene venöse Hyperämie und Ektasie auf. Eine Schwellung von Gefäßendothelien haben wir nur angedeutet beobachtet, Capillarproliferationen und Gliareaktionen fehlten völlig. Die Lokalisation der Herde entsprach den Angaben von ALEXANDER. Sie lagen bevorzugt median und paramedian im Sehhügel, in den hypothalamischen Kerngebieten, in der Medulla oblongata, in der Gegend des Nucleus vestibularis und des Vaguskernes. Nicht selten waren auch die Kleinhirndachkerne befallen. Daneben fanden sich umschriebene, spongiotische Auflockerungen auch in den Marklamellen des Kleinhirnwurmes. Bei keiner der von uns angewandten Färbemethoden waren Plasmaextravasate in den spongiotischen Herden nachzuweisen.

Die Autoradiogramme ließen unterschiedlich starke Schwärzungen (= Silberkornzahlen) über den Gefäßlumina erkennen. Die dichteste Schwärzung beobachteten wir über erythrocytenarmen Gefäßanschnitten, während hyperämisch-dilatierte, mit roten Blutkörperchen vollgestopfte Gefäßlumina häufig nur geringe Aktivität zeigten.

In den spongiotischen Herden war die Radioaktivität nicht höher als der Nulleffekt, während über Gefäßen innerhalb und am Rande dieser Herde eine deutliche Schwärzung bestand. Allerdings lagen die Silberkörner weder in den spongiotischen Herden noch in intakten Hirngebieten streng über den Gefäßlumina lokalisiert. Vielmehr beobachtete man auch in unmittelbarer Nähe der Gefäße Silberkornanhäufungen, die in der weiteren Umgebung weniger wurden. In einer Entfernung von ca. 15—20 μ vom Gefäßzentrum lagen die Silberkornzahlen pro Flächen-

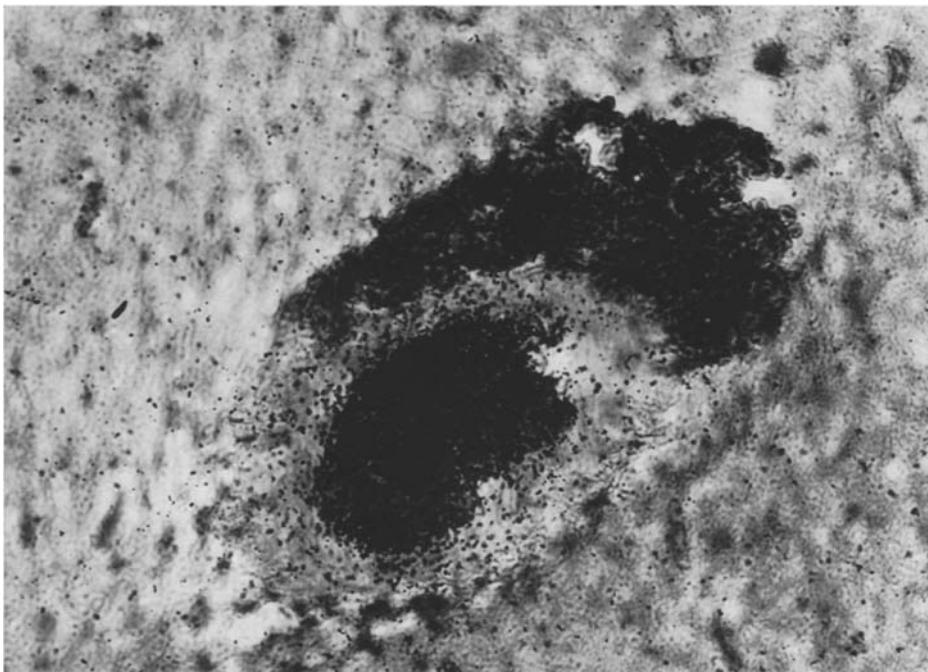


Abb. 2. Vitamin-B₁-Mangel, Taube. Kleine Blutung in den Stammganglien in unmittelbarer Nähe einer Arteriole ohne radioaktive Markierung. Über dem Gefäßlumen starke Schwärzung, die zur Peripherie hin deutlich abfällt, zahlreiche Erythrocyten im Lumen durch Silberkörner verdeckt; die Unschärfe des umliegenden Gewebes kommt durch die Scharfeinstellung auf die Ebene der Silberkörner zustande. (Autoradiogramm, NTB 2-Emulsion, Photogramm, 250fach, HE)

einheit in der Größenordnung des Nulleffektes. Eine Erhöhung der Radioaktivität fehlte selbst über Blutungsbezirken; ab und zu sahen wir kleinere Blutungen ohne Aktivitätsanreicherung bei typischer Schwärzung über der zugehörigen Gefäßlichtung (Abb. 2).

II. INH-Versuche

Klinische Zeichen setzten bei den jungen Enten bei gleichem Körpergewicht und gleicher Dosierung des INH zu völlig verschiedenen Zeiten ein. Frühestens 4 Tage nach der ersten Injektion traten Gleichgewichtsstörungen, ein mäßiger Tremor und auch tonisch-klonische Krämpfe sowie häufig ein stärkerer Opisthotonus auf.

Histopathologisch handelte es sich um eine mittel- bis grobporige Vacuolisierung vorwiegend des Markgewebes (Abb. 3). Die Vacuolen wurden teilweise von feinen, fast-blue-positiven Septen durchzogen. Die innerhalb der Herde gelegenen Blutgefäße waren unauffällig, die Heldschen Gliakammern und Virchow-Robinschen Räume nicht wesentlich erweitert. Ganglienzellen und Gliaapparat waren intakt. Die Vacuolen waren optisch leer. Weder bei der HE-Färbung noch bei der Färbung nach MASSON-GOLDNER ließ sich ein Inhalt der Vacuolen darstellen. Die Veränderungen begannen zunächst herdförmig und zeigten eine

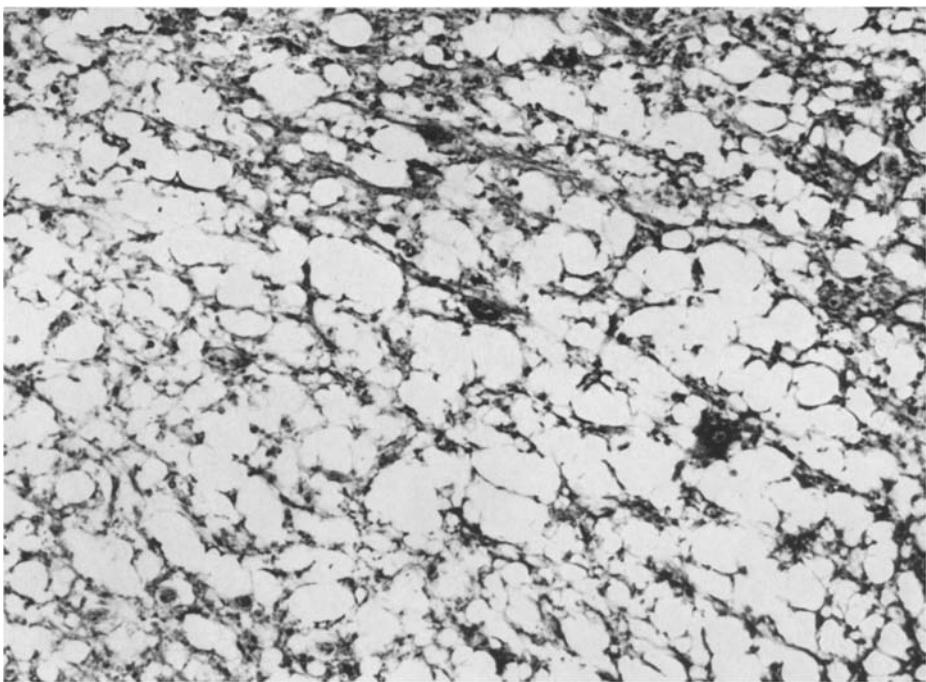


Abb. 3. INH-Encephalopathie, Ente. Grobblasige Vacuolisation des Markes in der Umgebung der Kleinhirndachkerne. Vacuolen von fast-blue-positiven Septen durchzogen. (Photogramm, 200fach, KLÜVER-BARRERA)

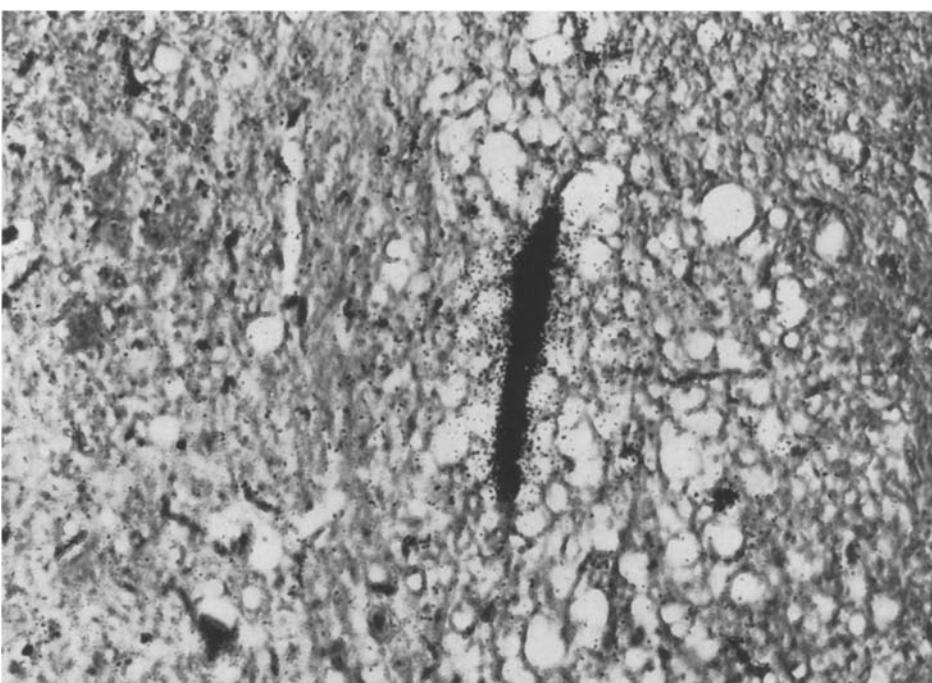


Abb. 4. INH-Encephalopathie, Ente. Markierung über dem Gefäßblumen und in seiner nächsten Umgebung; keine über den Nulleffekt hinausgehende Markierung in spongösen Herden. (Autoradiogramm, NTB 2-Emulsion, Photogramm, 200fach, HE)

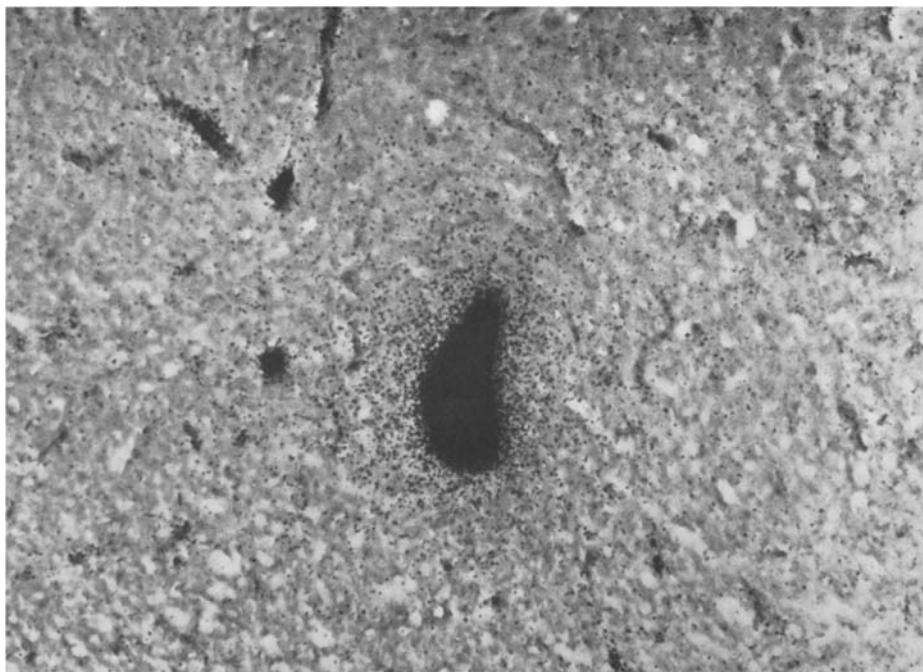


Abb. 5. INH-Encephalopathie, Ente, Kontrolltier. Starke Markierung über dem erythrocytenfreien Gefäßquerschnitt, die in der weiteren Umgebung abnimmt. Gleiches Verteilungsmuster der Aktivität wie in Abb. 4. (Autoradiogramm, NTB 2-Emulsion, Photogramm, 200fach, HE)

deutliche Generalisationstendenz bei längerer Versuchsdauer. Die Lokalisation entsprach den Angaben von KREUTZBERG und CARLTON mit Bevorzugung der Kleinhirndachkerne. Kleinhirnstiele, Marklamellen und Purkinjezellschicht waren weniger befallen. Regelmäßig waren Herde auch in den Lobi optici und in den Stammganglien vorhanden.

Über den spongiösen Herden lag eine den Nulleffekt übersteigende Aktivität (Silberkornzahl) nicht vor. Vielmehr fand sich, sowohl in den Herden wie auch im intakten Hirngewebe eine kräftige Markierung nur über den Gefäßlumina (Abb. 4). Die Aktivität war wie bei den Tauben nicht streng auf das Gefäßlumen beschränkt, sondern auch in nächster Umgebung der Gefäße vorhanden.

Die autoradiographischen Befunde der mit INH behandelten Tiere unterschieden sich *nicht* von denen bei Kontrollen, die ebenfalls eine kräftige Silberkornschwärzung über Gefäßlumina zeigten, wobei auch hier die Zahl der Silberkörner in einem engen Bereich um die Gefäßwand noch erhöht war (Abb. 5).

Diskussion

Unter orthischen Bedingungen verbleibt intravenös injiziertes, radioaktiv markiertes Serumalbumin (RISA) in der cerebralen Gefäßbahn und permeiert nicht in das Hirngewebe. BARLOW u. Mitarb. (1958) haben RISA daher zur Darstellung der relativen Vascularisation des Hirngewebes verwendet. Beim

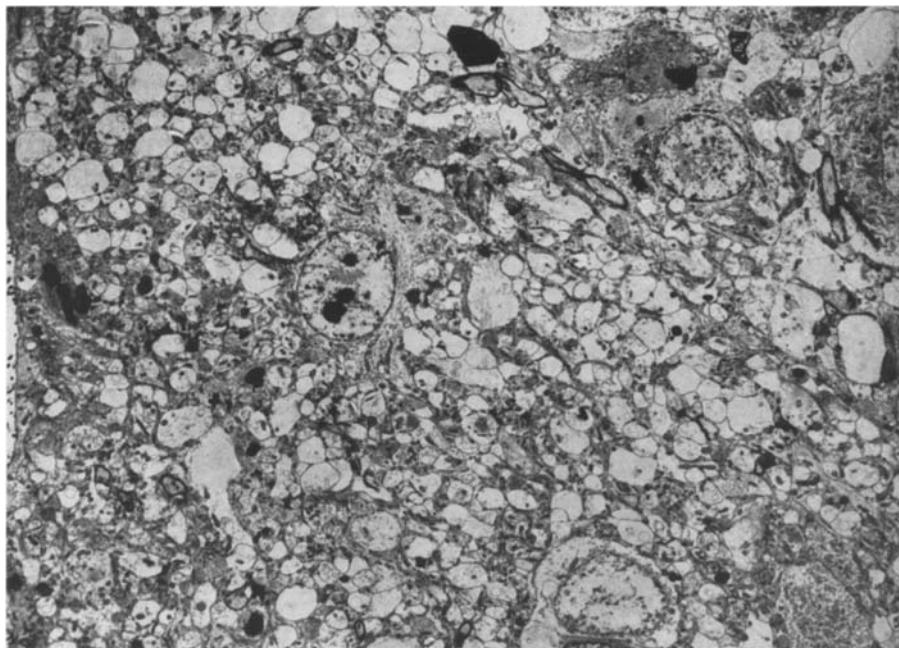


Abb. 6. B₁-Avitaminose, Taube. Elektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme, Status spongiosus des Neuropil; zahlreiche der geschwollenen Zellfortsätze sind postsynaptische Dendritenabschnitte. (EM-Vergr. 1:900, Nachvergr. 2,6fach)

banalen Hirnödem, wie man es etwa als perifokales Ödem durch Kälteeinwirkung (KLATZO u. Mitarb., 1965; BAKAY, 1965) oder durch Rindenkompression (CUTLER u. Mitarb., 1964) experimentell erzeugen kann, bei experimentellen entzündlichen Ödemen (KATZMAN u. Mitarb., 1964) und bei hyperkapnischer Hypoxidose (BAKAY, 1965, 1967) (arterielle O₂-Sättigung unter 20—25%, arterieller pH unter 6,75) — lässt sich mit RISA die Störung der Schrankenfunktion und der Weg des Exsudates in das Hirngewebe autohistoradiographisch darstellen. Nach der bisherigen pathogenetischen Definition des Wernicke-Syndromes als dyshorische Encephalopathie wäre bei unseren Untersuchungen eine Penetration des Serumalbumines in das Hirngewebe sogar noch vor dem Auftreten spongiöser Veränderungen zu erwarten gewesen. Das negative Ergebnis unserer Versuche überrascht jedoch nicht, denn bereits die ultrastrukturellen Studien ließen an der bisher gültigen Vorstellung über die Pathogenese des Wernicke-Syndromes zweifeln. Elektronenoptisch (ULE u. Mitarb., 1967; ULE und KOLKMANN, 1968; dort weitere Lit.) treten die Veränderungen beim experimentellen Thiaminmangel der Taube wie der Ratte primär im Neuropil auf. Es handelt sich um eine hydrostatische Schwellung gliöser und *dendritischer* Zellfortsätze (Abb. 6), die ultrastrukturell und schließlich auch lichtmikroskopisch als Status spongiosus imponiert. Die pericapillären Astrogliaendfüße, die beim banalen Hirnödem immer zuerst anschwellen und lichtoptisch als entfaltete Heldsche Gliakammern erscheinen, sind beim Thiaminmangelsyndrom nicht bevorzugt betroffen. Auch mit der Tat-

sache, daß sich intravenös injiziertes Ferritin elektronenmikroskopisch in spongiös verändertem Neuropil nicht nachweisen läßt (ULE und KOLKMANN, 1968), stimmen die autohistoradiographischen Befunde mit fehlender Markierung über den spongiösen Herden und Beschränkung der Aktivität auf die Gefäße gut überein.

An dieser Interpretation kann auch die Tatsache nichts ändern, daß sich im Umkreis von ca. 10—15 μ um die Gefäße eine Schwärzung durch Silberkörner findet, die eindeutig über dem Nulleffekt liegt. Die Erscheinung hängt mit Besonderheiten des radioaktiven Zerfalls von Jod-125 zusammen². Jod-125 zerfällt über K- bzw. L-Einfang in ein angeregtes Niveau von ^{125}Te bei 35,4 keV. Bei diesem Zerfall werden die charakteristischen Röntgenstrahlen des ^{125}Tb und Auger-Elektronen imitiert. Die Ausbeute an charakteristischer Röntgenstrahlung verhält sich zur Ausbeute an Auger-Elektronen etwa wie 85:15. Der Übergang aus dem angeregten Zustand des ^{125}Te in den Grundzustand ist ein ML-Übergang. Bei 100 Zerfällen aus diesem angeregten Niveau treten etwa 7 Gamma-Quanten, 80 K-Elektronen und 13 L-Elektronen auf. Die K- bzw. L-Konversion wird wiederum von der charakteristischen Röntgenstrahlung des ^{125}Te begleitet (ELDRIDGE and CROWTHER, 1964; LANDOLT-BÖRNSTEIN, 1961).

Für die Ionisation im Gewebe sind die folgenden Zerfallsprodukte wesentlich.

1. K-Elektronen mit einer Energie von 3,5 keV, einer Reichweite im Gewebe von etwa 1 μ und einer Häufigkeit von 80 %.

2. L-Elektronen mit einer Energie von 31 keV, einer Reichweite von etwa 16 μ und einer Häufigkeit von 13 %. Wegen der geringen Häufigkeit kann man die M-Elektronen vernachlässigen.

3. Charakteristische K-Strahlung mit Energien von 27,4 und 31,0 keV, deren Absorption im interessierenden Bereich vernachlässigbar ist. Ferner L-Strahlung von etwa 4,0 keV, deren Absorption innerhalb eines Gewebsbereiches von 10 μ etwa 6 % beträgt.

4. Auger-Elektronen, deren Energie kleiner ist als die Energie der Konversions-Elektronen unter 1 und 2; ihre Reichweite ist damit kleiner als 16 μ .

Damit steht fest, daß allein schon aufgrund des radioaktiven Zerfallen eine Schwärzung in der Umgebung der Gefäße auftreten muß. Die Interpretation, daß es sich bei dieser Aktivität um permeiertes, markiertes Protein handele (KLATZO u. Mitarb.), ist deshalb zu weitgehend. Unsere Befunde an unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 5), die mit denen an behandelten identisch sind, sprechen dafür, daß die Schwärzung in der Umgebung der Gefäße lediglich auf die Besonderheiten des Zerfallen von Jod-125 zurückzuführen ist und keine Schrankenstörung anzeigt.

Unsere negativen Befunde werden durch Untersuchungen von QUADBECK (1958) bestätigt, der das Verhalten von intraperitoneal injiziertem ^{24}Na und ^{32}P im Verlaufe des Thiaminmangelsyndromes der Taube untersucht hat. Lediglich in Finalstadien der Erkrankung beobachtete er eine gesteigerte Permeation dieser Isotope in das Hirngewebe. Nun sind Natrium und Phosphor wesentlich empfindlichere Indikatoren als RISA, die auch leichtere Schrankenstörungen

² Für Diskussion und Daten über den Zerfall von Jod-125 sind wir den Herren Dr. H. OSTERTAG und Diplomphysiker O. KRAUSS vom Institut für Nuklearmedizin des Deutschen Krebsforschungszentrum (Direktor: Prof. Dr. E. K. SCHEER) dankbar.

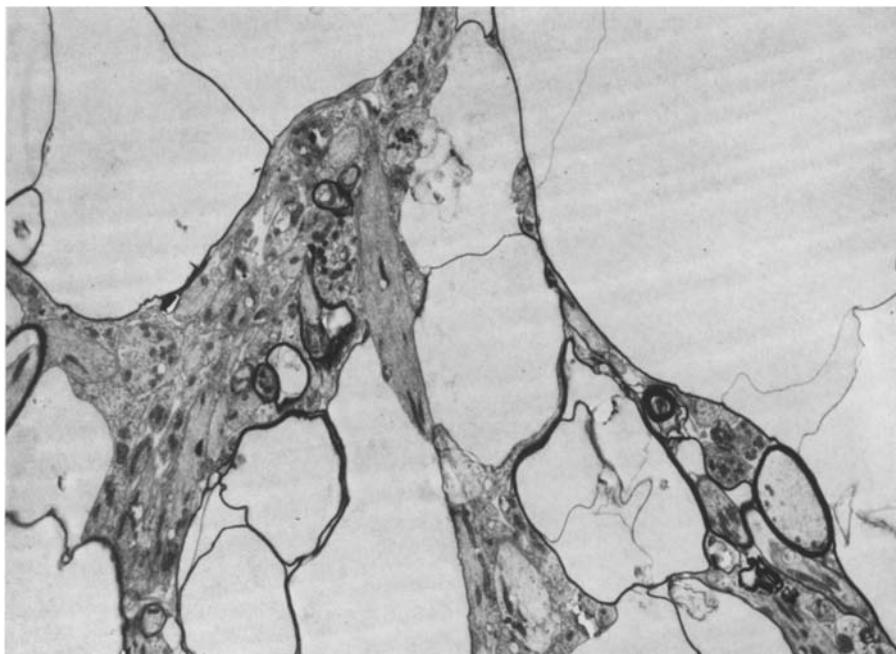


Abb. 7. INH-Encephalopathie, Ente. Ballonierung und Aufsplitterung der Myelinscheiden.
(EM-Vergr. 1:1800, Nachvergr. 2,2fach)

zu erfassen vermögen. Immerhin sprechen auch diese Befunde dafür, daß die Spongiosose beim experimentellen Thiaminmangel nicht durch eine primäre Schrankenstörung induziert wird, sondern Ausdruck einer „autochthonen“ Schwellung von Zellfortsätzen im Neuropil ist. Die dabei angereicherte Flüssigkeit ist nicht Folge einer erhöhten Wasserzufuhr aus dem Gefäßsystem, sondern stammt vermutlich großenteils aus dem Zellstoffwechsel und kann als Folge entweder einer Thiaminmangel-bedingten Oxydationshemmung oder einer Störung des Wasser- und Elektrolyttransportes aufgefaßt werden. Wollte man diese Form des Status spongiosus in das von SEITELBERGER entwickelte Schema übertragen, müßte man von einer Dystrophie gliös-neuronaler Transportstrukturen sprechen.

Überraschend ist die fehlende Radioaktivität über Blutungsbezirken, bei denen es sich um Erythrome handelt. Will man nicht eine Rückresorption von möglicherweise zusammen mit den Erythrocyten ausgetretenen Plasmabestandteilen unterstellen, läßt sich dieser Befund nur durch die Annahme einer reinen und primären Erythrodiapedese aus Gefäßen im peristatischen Zustand erklären, da in der unmittelbaren Umgebung eines Gefäßes mit reichlich Aktivität ein Blutungsbezirk ohne jegliche Schwärzung liegt. Die Abb. 2 spricht für eine derartige Interpretation. Abgesehen von gelegentlichen Endothelschwellungen sind die Gefäße in Blutungsbezirken licht- und elektronenoptisch intakt. Die Blutungen finden sich bei akuten wie bei chronischen Mangelzuständen meist im Terminalstadium der Erkrankung. Sie sind aber auch bei sehr schweren, mit heftigen Krämpfen einhergehenden Krankheitsbildern nicht obligat. Da sie auch in intakten

Hirnbezirken vorkommen, könnte man einwenden, daß hier ein durch die Decapitation bedingtes, vom Thiaminmangel unabhängiges Phänomen vorliege. Man könnte diese Hämorragien mit den Duret-Bernerschen Blutungen der Humanpathologie vergleichen, da sie auch bevorzugt in der Nähe des 4. Ventrikels liegen. Da man jedoch die Erythrocytenextravasate gleichermaßen bei nicht-decapitierten, durch Perfusionsfixation getöteten Tieren findet, halten wir sie für einen zum Wernicke-Syndrom gehörigen, allerdings nur fakultativen Befund.

Bei der INH-Encephalopathie junger Peking-Enten handelt es sich um einen qualitativ vom Wernicke-Syndrom völlig verschiedenen Prozeß. Die ultrastrukturellen Untersuchungen (REIN u. Mitarb., 1968) haben gezeigt, daß entgegen der Annahme von KREUTZBERG keine Schwellung astroglöser Fortsätze vorliegt. Vielmehr beruht die Spongiotisis auf einem Hydrops der Markscheiden, die in der Zwischenlinie aufsplittern (Abb. 7). Gleiche Befunde sind kürzlich erst von LAMPERT u. Mitarb. (1968) mitgeteilt worden. Das morphologische Bild dieser Encephalopathie gleicht also dem des experimentellen Zinn-Ödemes (KOLKMANN und ULE, 1967) und stellt weniger ein Modell für die subakuten, präsenilen spongiösen Rindendystrophien des Menschen als vielmehr für die diffusen, infantilen spongiösen Markdystrophien dar (KOLKMANN und VÖLZKE, 1966; ADACHI, 1966; ULE, 1967 und 1968). Schon der lichtmikroskopische Befund fast-blue-positiver Septen in Vacuolen läßt an einen solchen Prozeß denken. Wie beim experimentellen Zinn-Ödem (BAKAY, 1967; KATZMANN u. Mitarb., 1963) besteht auch bei der INH-Encephalopathie der Ente keine Schrankenstörung für RISA. Die Herkunft der Flüssigkeit beim Zinn-Ödem ist nicht ganz geklärt. Formalpathogenetisch gesehen wird hier, wie bei der INH-Encephalopathie, ein ontogenetisch extracellularer Raum zwischen den, das Myelin bildenden Fortsätzen der Oligodendroglia wieder eröffnet. Die Untersuchungen von KATZMANN u. Mitarb. (1963) und von BAKAY (1965b) sprechen dafür, daß es sich bei der Flüssigkeitsansammlung des Zinn-Ödemes um ein Plasmaultrafiltrat handelt, das im wesentlichen Na^+ enthält und durch ein Versagen der sog. Na^+ -Pumpe entsteht. Vielleicht spielen ähnliche Mechanismen auch bei der INH-Encephalopathie eine Rolle.

Literatur

- ADACHI, M., J. B. WALLACE, L. SCHENK, and B. W. VOLK: Fine structure of spongy degeneration of the central nervous system (van Boegart and Bertrand type). *J. Neuropath. exp. Neurol.* **25**, 598—616 (1966).
- ALEXANDER, L.: Wernicke's Disease. Identity of lesions produced experimentally by B_1 avitaminosis in pigeons with hemorrhagic polioencephalitis occurring in chronic alcoholism in man. *Amer. J. Path.* **16**, 61—69 (1940).
- BAKAY, L.: The movement of electrolytes and albumin in different types of cerebral edema. *Progr. Brain Research* **15**, 155—183 (1965a).
- Morphological and chemical studies in cerebral edema. Triethyltin induced edema. *J. Neurol. Sci.* **2**, 52—67 (1965b).
- Radio-isotopic studies in brain edema. In: *Brain edema*, Proc. of the Symposium September 11—13, 1965, Vienna, p. 517—529 (ed. I. KLATZO and F. SEITELBERGER). Wien and New York: Springer 1967.
- BARLOW, C. F., J. C. SCHOOLAR, and L. J. ROTH: An autoradiographic demonstration of the relative vascularity of the central nervous system of the cat with iodine 131-labeled serum albumine. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **17**, 191—198 (1958).

- CARLTON, W. W., and G. KREUTZBERG: Isonicotinic acid hydrazide-induced spongy degeneration of the white matter in the brain of Peking ducks. *Amer. J. Path.* **48**, 91—105 (1966).
- CUTLER, R. W. P., G. V. WALTERS, and C. F. BARLOW: J^{125} -labeled proteins in experimental brain edema. *Arch. Neurol. (Chic.)* **11**, 225—238 (1964).
- ELDERIDGE, J. S., and P. CROWTHER: Absolute determination of J^{125} in clinical applications. *Nucleonics* **22**, 56—59 (1964).
- KALM, H., H. LUCKNER u. R. MAGUN: Klinik und Pathologie der neurologischen Störungen bei tierexperimenteller B_1 -Avitaminose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **167**, 334—354 (1952).
- KATZMAN, R., N. GONATAS, and S. LEVINES: Electrolytes and fluids in experimental focal leucoencephalopathy. *Arch. Neurol. (Chic.)* **9**, 58—65 (1964).
- KLATZO, I., H. WIESNIEWSKI, and D. E. SMITH: Observations on penetration of serum proteins into the central nervous system. *Progr. Brain Research* **15**, 73—88 (1965).
- KOLKMANN, F.-W., and G. ULE: Tin poisoning edema. In: *Brain edema*, Proc. of the Symposium September 11—13, 1965, Vienna, p. 531—535 (ed. I. KLATZO and F. SEITELBERGER). Wien and New York: Springer 1967.
- , u. E. VÖLZKE: Über die spongiösen Dystrophien des Nervensystems im frühen Kindesalter. I. Die diffuse Form — Typ Canavan. *Z. Kinderheilk.* **97**, 222—239 (1966).
- KREUTZBERG, G. W., and W. W. CARLTON: Pathogenetic mechanism of experimentally-induced spongy degeneration. *Acta neuropath. (Berl.)* **9**, 175—184 (1967).
- LAMPERT, P. W., and S. S. SCHOCHEZ: Electron microscopic observations on experimental spongy degeneration of the cerebellar white matter. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **27**, 210—220 (1968).
- LANDOLT-BÖRNSTEIN, N. S.: Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaft und Technik. Bd. I. Energieniveaus der Kerne. Hrsg. v. A. M. HELLWEGE und K. H. HELLWEGE. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- MEYER, J. E.: Über eine Ödemkrankheit des Zentralnervensystems im frühen Kindesalter. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 35—51 (1950).
- NEVIN, S., W. H. McMENEMY, S. BEHRMAN, and D. P. JONES: Subacute spongiforme encephalopathy. — A subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (Spongiforme cerebral atrophy). *Brain* **83**, 519—564 (1960).
- PEIFFER, J., u. H. SOLCHER: Zur Morphologie der Ahornsirupkrankheit. V. Int. Congr. Neuropath. Zürich 1965, S. 164—167. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1966.
- PENTSCHEW, A., and F. GARRO: Lead encephalo-myelopathy of the suckling rat and its implications on the porphyrinopathic nervous diseases. *Acta neuropath. (Berl.)* **6**, 266—278 (1966).
- QUADBECK, G.: Der Stoffaustausch zwischen Blut und zentralnervösem Gewebe. *Habil.-Schr. Med. Fakultät Heidelberg* 1958.
- REIN, H., F.-W. KOLKMANN, R. SIL u. G. ULE: Zur Feinstruktur der INH-Encephalopathie der Ente. *Klin. Wschr.* **46**, 1060—1061 (1968).
- SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **181**, 621—665 (1949).
- SEITELBERGER, F.: The problem of status spongiosus. In: *Brain edema*, Proc. of the Symposium September 11—13, 1965, Vienna (ed. I. KLATZO and F. SEITELBERGER), p. 152—169. Wien and New York: Springer 1967.
- STUDER, A., G. ZBINDEN u. E. UEHLINGER: Die Pathologie der Avitaminosen und Hypervitaminosen. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie* (Hrsg. F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULET). Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.
- ULE, G.: Zur Ultrastruktur der Astroglia und des Status spongiosus. *Acta neuropath. (Berl.)*, Suppl. **4**, 98—104 (1968).
- Die Feinstruktur der spongiösen Dystrophien der grauen Substanz. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **52**, Tgg Würzburg 1968 (im Druck).
- , u. V. KAMMERER: Wernicke'sche Encephalopathie bei experimentellem Thiaminmangel der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 190—194 (1960).

- ULE, G., u. F. W. KOLKMANN: Experimentelle Untersuchungen zur Wernickeschen Encephalopathie. *Acta neuropath. (Berl.)* (im Druck).
- — u. P. BRAMBRING: Experimentelle elektronenmikroskopische Untersuchungen zur formalen Pathogenese der Wernickeschen Encephalopathie. *Klin. Wschr.* **45**, 886—887 (1967).
- WOLMAN, M.: The spongy type of diffuse sclerosis. *Brain* **81**, 243—247 (1958).
- ZIMMERMAN, H. M.: The nervous system in B_1 -avitaminosis. *Amer. J. Path.* **16**, 668 (1940).

Priv.-Doz. Dr. KURT WEGENER
Dr. F.-W. KOLKMANN
H. REIN
Pathologisches Institut der Universität Heidelberg
6900 Heidelberg 1, Postfach 1368, Berliner Str. 5