

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 121 (1979)

Artikel: Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Hirnrindennekrose der Wiederkäuer

Autor: Bestetti, G. / Fankhauser, R.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-593351>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 14.05.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Aus dem Institut für vergleichende Neurologie der Universität Bern

Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Hirnrindennekrose der Wiederkäuer¹

von G. Bestetti und R. Fankhauser²

Einleitung

In einer Übersichtsarbeit zu degenerativen Prozessen des Zentralnervensystems bei Ruminanten (Fankhauser und Fatzer, 1978) haben wir kürzlich einige Bemerkungen zur Hirnrindennekrose (CCN) gemacht und einschlägige Literatur – wenn auch selektiv – diskutiert.

In zahlreichen Arbeiten, die sich für die Diagnose der CCN im wesentlichen auf die pathologisch-anatomischen Befunde abstützen, werden diese nur sehr schematisch erwähnt, etwa in dem Sinne, dass «das typische Bild der CCN» gefunden worden sei oder dass «die histologische Untersuchung die klinische Diagnose CCN bestätigt» habe.

In Anbetracht der noch immer ungeklärten Ätiologie und Pathogenese schien es vernünftig, von der Elektronenmikroskopie pathogenetische Hinweise zu erwarten, welche über die Argumente hinausgehen, die eine kritische Wertung der lichtmikroskopischen Befunde beizubringen vermag. Arbeiten dieser Art sind bisher nicht sehr zahlreich (Morgan, 1973; Ohshima et al., 1977; Askaa und Møller, 1978; Bestetti, 1978).

Material und Methoden

Aus einem grossen Material von CCN bei Rindern, Schafen und Ziegen sowie einzelnen Ruminanten aus Zoos, die zu diagnostischen Zwecken mit den üblichen Techniken lichtmikroskopisch untersucht wurden, konnten 4 Tiere (2 Kühe, 1 Ziege, 1 Lamm) unter optimalen Bedingungen sicher gestellt und zusätzlich elektronenmikroskopisch verarbeitet werden.

Die Tiere wurden durch eine intravenöse Barbituratinjektion betäubt, ausgeblutet und das Gehirn innert Minuten entnommen. Sehr dünne Frontalschnitte (Rasierklängen) wurden sofort in Paraformaldehyd 4% eingelegt. Aus diesen Scheiben wurden gezielt – d. h. nach den lichtmikroskopischen Befunden an Paraffin- und Semidünnschnitten – Gewebestücklein aus verschiedenen veränderten Zonen in OsO₄ für 2 Stunden nachfixiert und anschliessend in Epon 812 oder in Spurr (nach der Methode Spurr, 1968, modif.) eingebettet. Die Semidünnschnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt, die Dünnschnitte mit Uranylazetat und Bleizitrat kontrastiert.

Beobachtungen

Die als CCN klassierten Veränderungen wurden bei Tieren jeden Alters (von 2 Wochen bis 8 Jahren) gefunden, die unter sehr verschiedenen Haltungs- und Fütterungsbedingungen gestanden hatten. Nur ausnahmsweise wurden sichere makro-

¹ Unterstützt vom Schweiz. Nationalfonds unter Gesuch Nr. 3.943.78.

² Adresse: Postfach 2735, CH-3001 Bern.

skopische Veränderungen am Gehirn festgestellt. In diesen Fällen sah man – vorwiegend dorsal – mehr oder weniger symmetrische, bleiche oder leicht gelbliche Cortexbezirke. Auf Frontalschnitten erscheint das Cortexgewebe gelblich verfärbt, manchmal leicht glasig, ohne die normale Kompaktheit, teilweise wie abgelöst von umgebenden Zonen.

Unter Zusammenfassung der licht- und elektronenmikroskopischen Befunde kann man im Rahmen der CCN folgende drei morphologischen Äquivalente umschreiben:

1. *Die kompakte Nekrose.* Laminäre Nekrosen mit scharfer Begrenzung sind umgeben von Zonen eines Status spongiosus (Abb. 1). Alle Neurone sind geschrumpft und azidophil. Auch ultrastrukturell ist das Gewebe völlig nekrotisch, keine Strukturen sind erhalten (Abb. 2). In den azidophilen Neuronen sind Zell- und Kernmembran verschwunden, Organellen und Chromatin sind nicht mehr erkennbar (Abb. 3). Allein erhalten sind die Gefäßendothelien, mit vielen intraluminalen Digitationen (Abb. 4), und gelegentliche, infiltrierende histiozytäre Elemente.

2. *Ödem-Nekrose.* In Zonen von Status spongiosus erscheint lichtoptisch das Neuropil zwischen den Vakuolen granulär, und die Neuronen zeigen deutliche Degenerationserscheinungen (Abb. 5). Elektronenmikroskopisch bestätigt sich die Nekrose von Neuropil (Abb. 6) und Neuronen, und ausserdem zeigen sich degenerative Erscheinungen an den Gefäßendothelien.

3. *Ödem.* Der Status spongiosus ist nicht mit Nekrose verbunden; das zwischen den Vakuolen liegende Neuropil erscheint licht- und elektronenoptisch weitgehend normal, und die Neurone zeigen lediglich vereinzelt degenerative Veränderungen (Abb. 7). Ultrastrukturell erscheinen die Vakuolen von einer eigenen «Unit-membrane» umgeben und enthalten Organellen in Degeneration (Abb. 8). Die Astrozyten scheinen die am schwersten betroffenen Elemente zu sein. Sie sind enorm geschwollen, und die periphersten Anteile ihres Zytoplasmas haben die gleiche

Abb. 1 Kompakte, scharf begrenzte Nekrose in rechter Bildhälfte. Semidünnschnitt. Toluidinblau, 500 ×.

Abb. 2 Kompakte Nekrose, keine deutlich erkennbaren Strukturen erhalten, 20 000 ×.

Abb. 3 Ultrastrukturelles Äquivalentbild nekrotischer Neuronen. K: Kern; Z: Zytoplasma, 7000 ×.

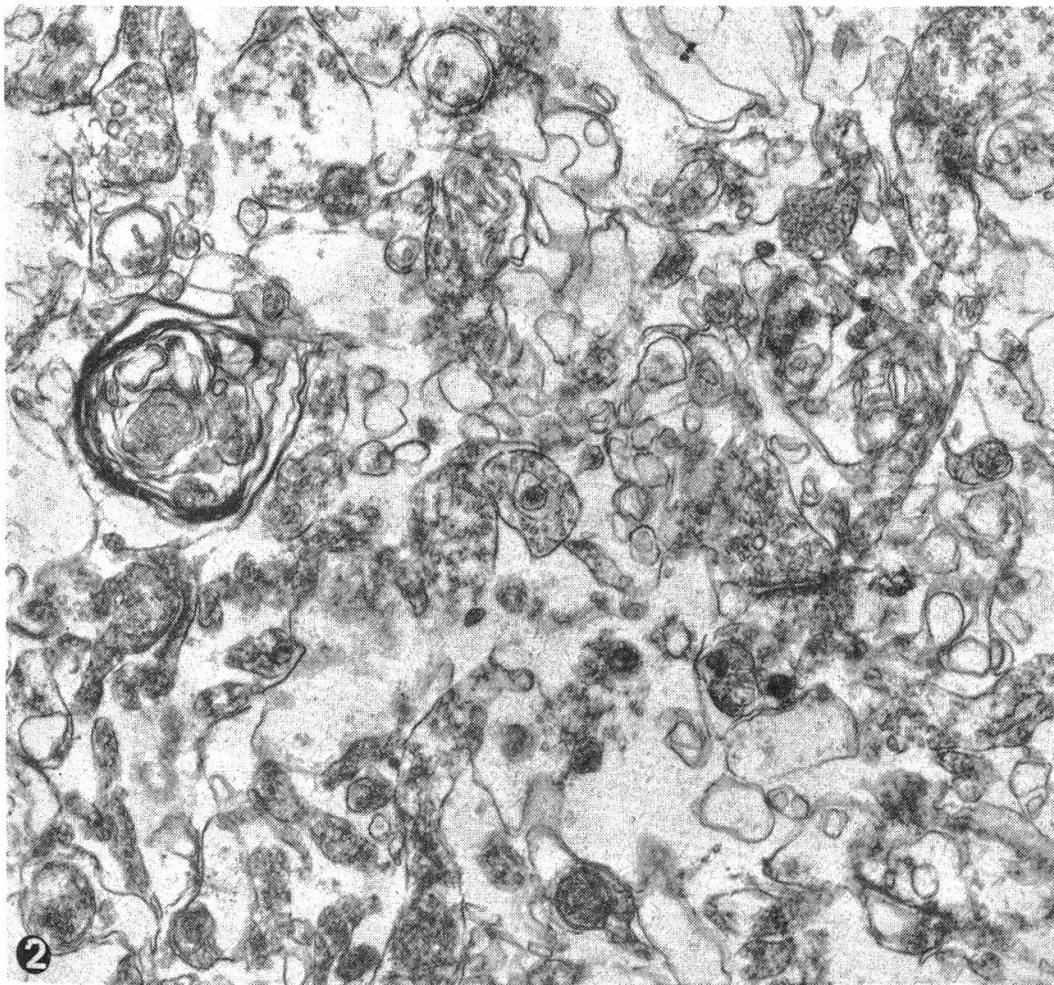
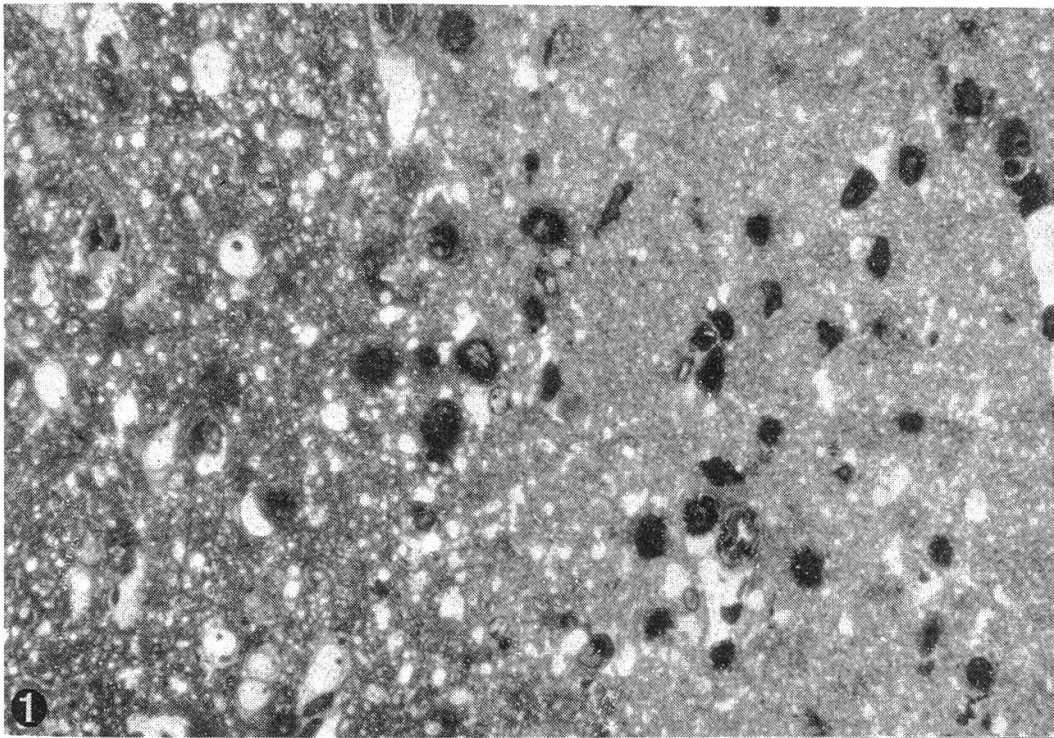
Abb. 4 Kapillare im nekrotischen Gewebe mit fast völlig verschlossenem Lumen, 10 000 ×.

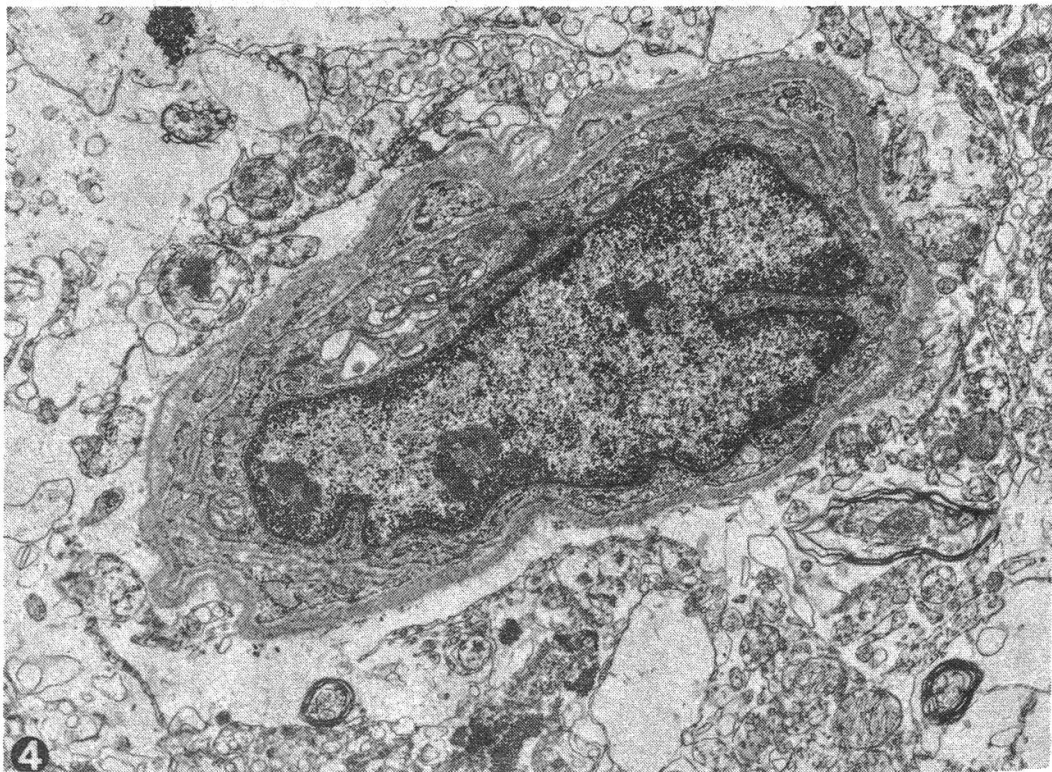
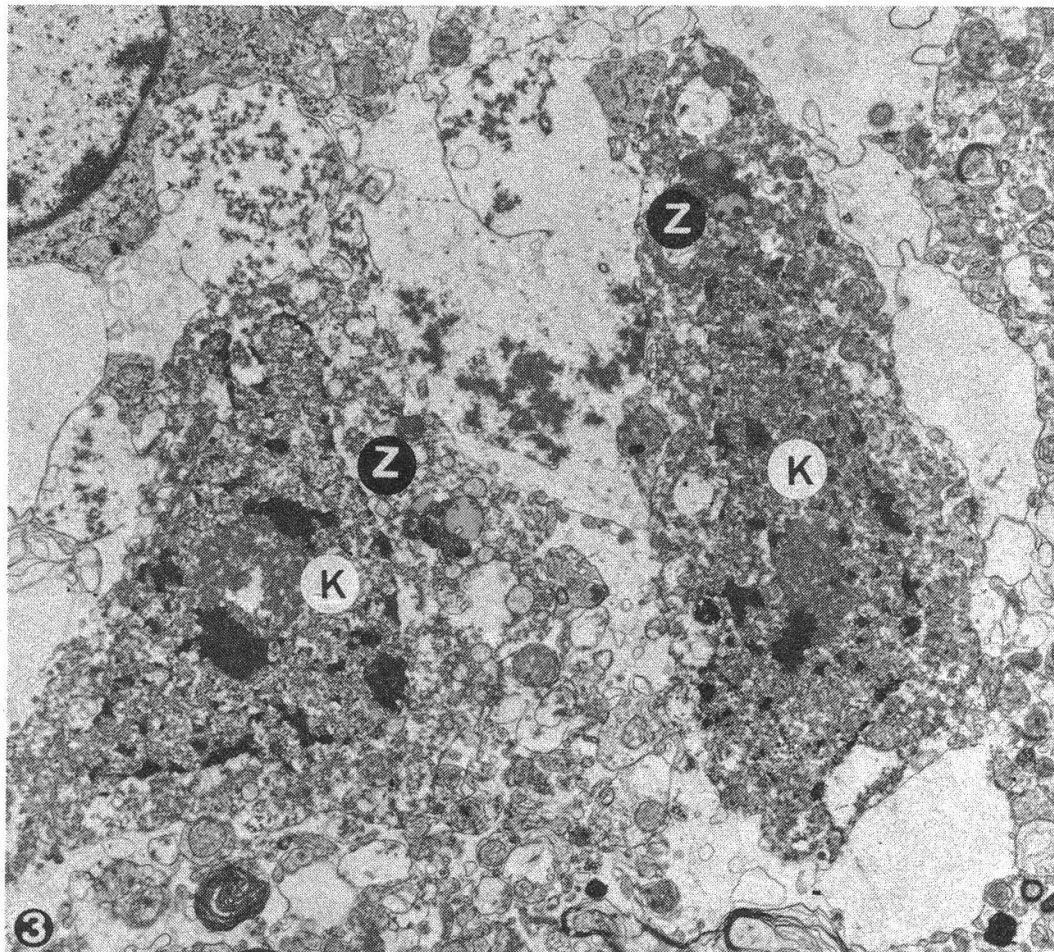
Abb. 5 Ödem-Nekrose; die Neuronen (↑) sind nekrotisch, das Neuropil granulär. Semidünnschnitt, Toluidinblau, 1000 ×.

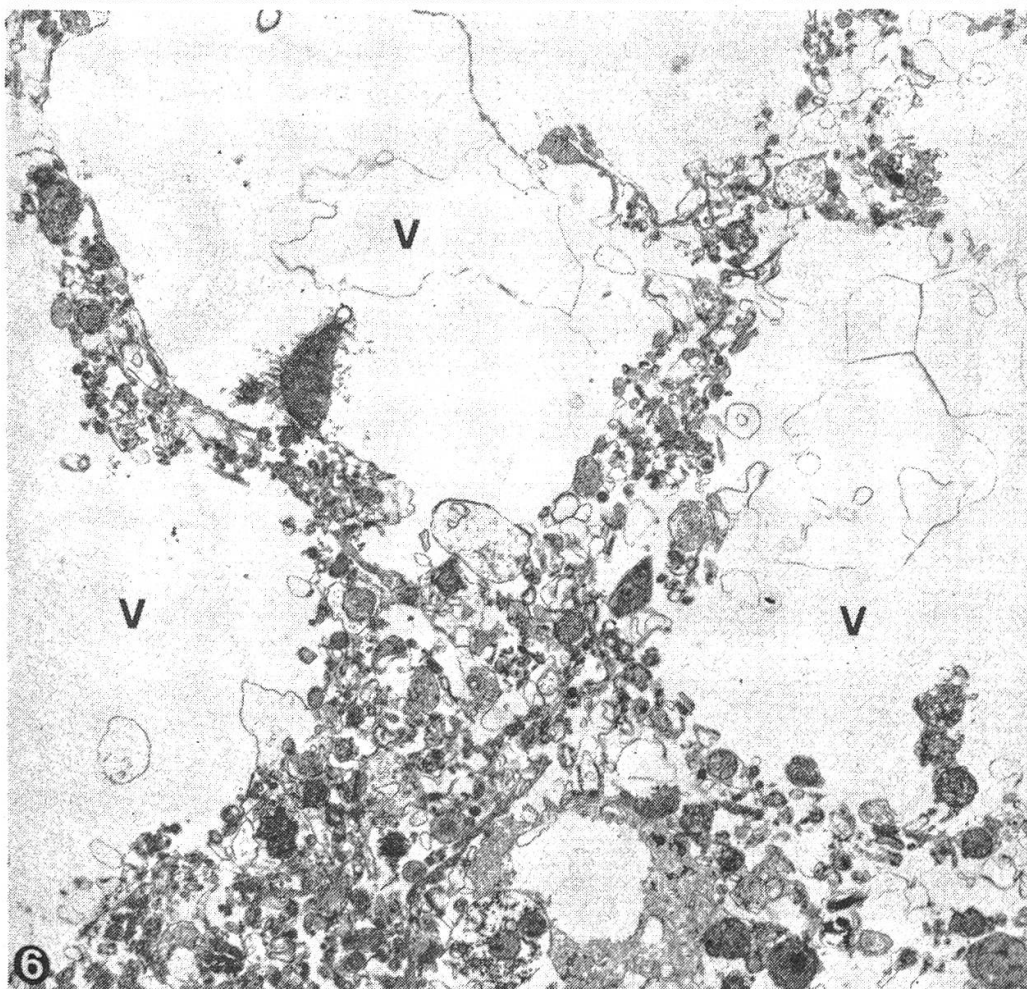
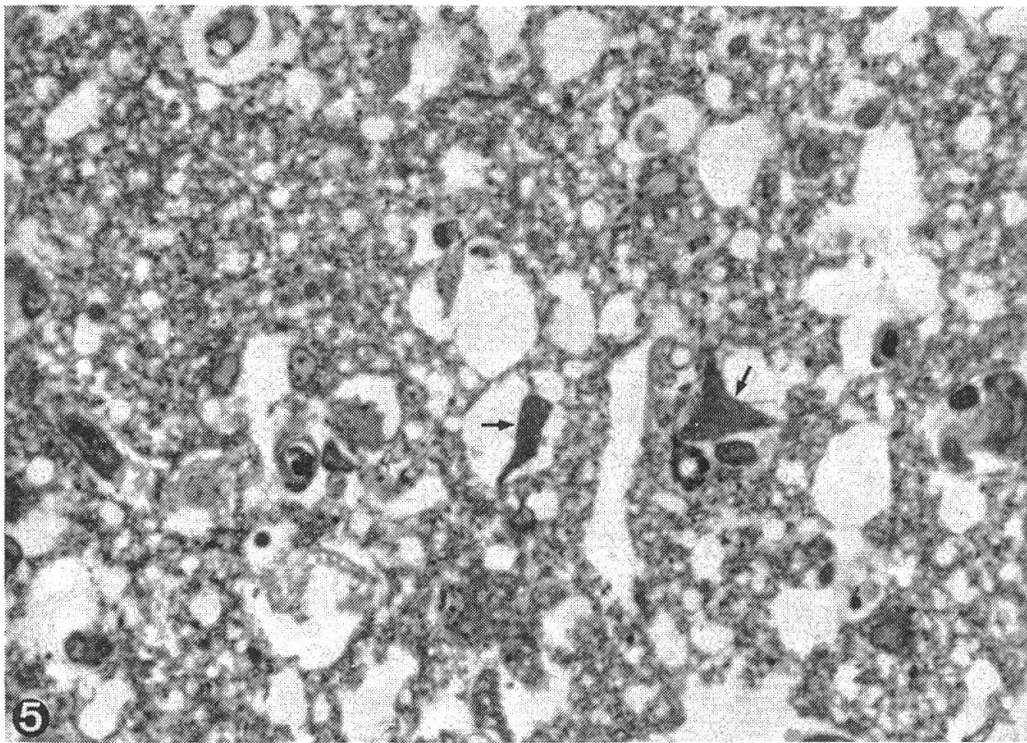
Abb. 6 Ödem-Nekrose; das Neuropil zwischen den Vakuolen (V) ist nekrotisch, 7000 ×.

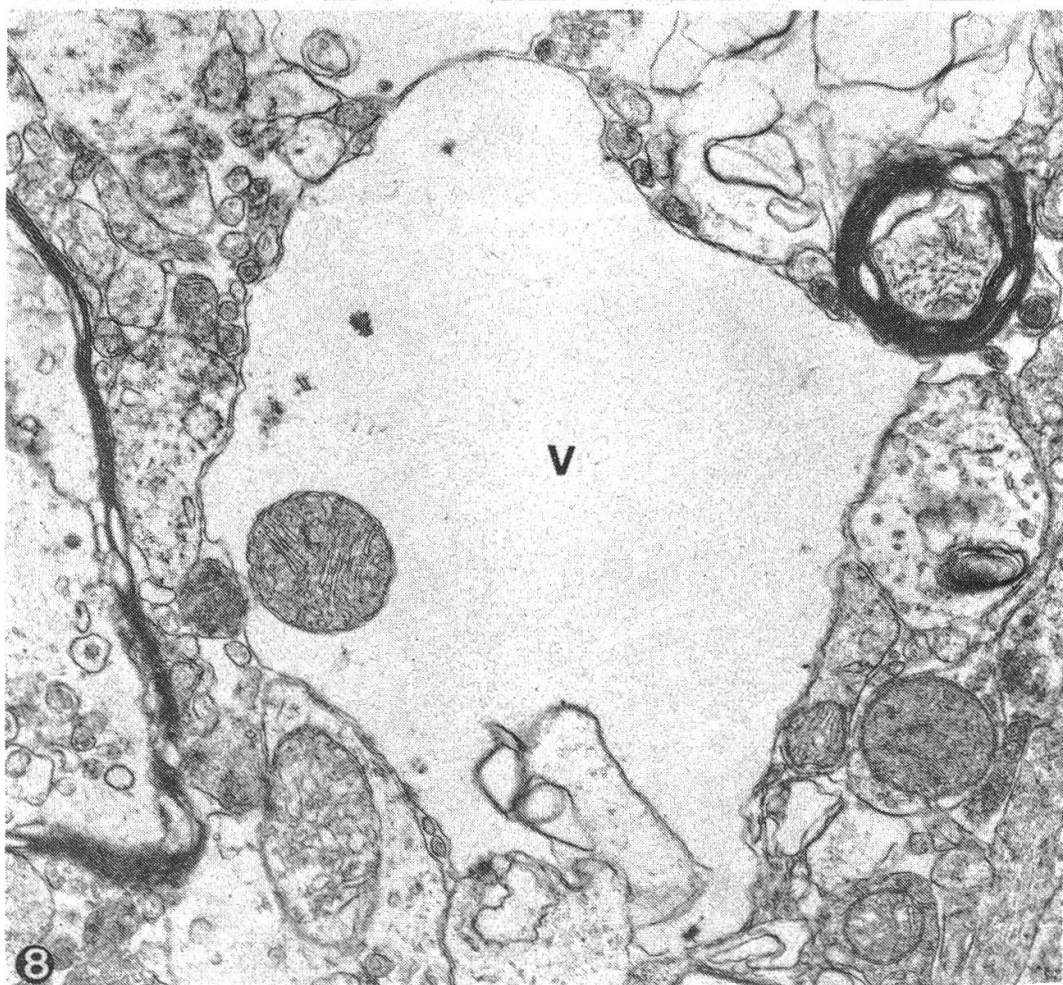
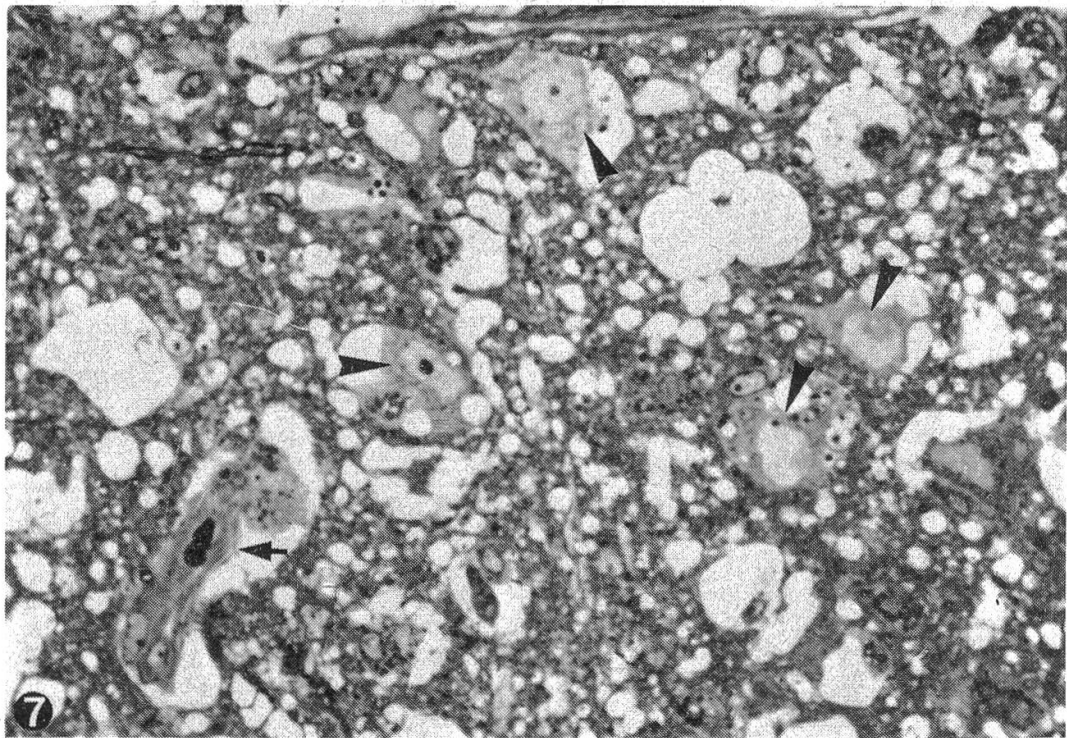
Abb. 7 Ödem; das zwischen den Vakuolen gelegene Neuropil und die Neuronen (▲) sehen weitgehend normal aus. Um die Gefässe (↑) liegen optisch leere Räume. Semidünnschnitt, Toluidinblau, 1000 ×.

Abb. 8 Eine Vakuole (V), d.h. ein ödematöser Astrozytenfortsatz, umgeben von eigener «Unit-membrane» und ein Mitochondrion enthaltend, 22 000 ×.









Struktur wie die Vakuolen (Abb. 9, 10). Tatsächlich sind diese «Vakuolen» nichts anderes als Querschnitte geschwollener Astrozytenfortsätze. Niemals werden Plasmarrhagien oder Ausweitungen der interzellulären Räume beobachtet.

Die drei beschriebenen Typen von Veränderungen können nebeneinander am gleichen Gehirn beobachtet werden. Alle drei Typen morphologischer Äquivalente finden sich in den äusseren und mittleren Cortexlagen, dagegen nie in den tieferen Schichten.

In einzelnen Fällen ist das Ödem der äusseren und mittleren Cortexschichten verbunden mit Ödem des subcorticalen Markes und der tiefsten Cortexschichten (Rindenmarkgrenze). Es handelt sich dabei um sehr grosse und weit auseinanderliegende Vakuolen. Ultrastrukturell enthalten diese Vakuolen Myelinfragmente, und ihre äussere Begrenzung wird durch Myelinlamellen gebildet.

Schliesslich war in einigen weiteren Fällen das Cortexödem verbunden mit Ödem der weissen Substanz (*Bestetti*, 1978).

Diskussion

Vor allem ist festzuhalten, dass die Befunde an Paraffin-, an Semidünn- und an Dünnschnitten miteinander übereinstimmen, was dafür spricht, dass die Lichtmikroskopie an Paraffinschnitten nicht ein durch grobe Artefakte völlig verzerrtes Bild ergibt. Das Fehlen von Plasmarrhagien oder von Ausweitungen der extrazellulären Räume und die streng intrazelluläre Lokalisation des Ödems erlauben, die vorliegenden ödematösen Zustände des Cortex sowohl wie des Markes dem cytotoxischen Ödem nach *Klatzo* (1967) zuzuordnen. Dieses entsteht unter sehr verschiedenen Ausgangsbedingungen (*Klatzo*, 1967; *Davson*, 1967; *Rapoport*, 1976).

Morphologisch lassen sich bei der CCN drei wesentliche Komponenten unterscheiden:

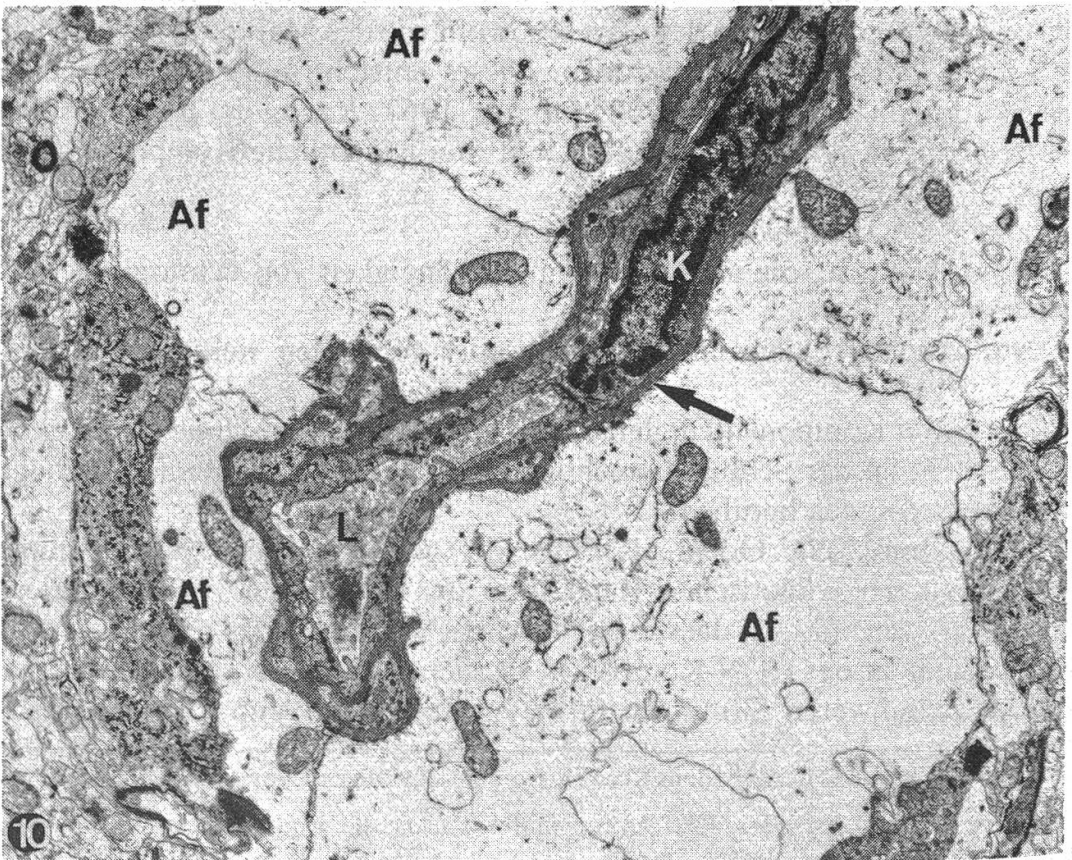
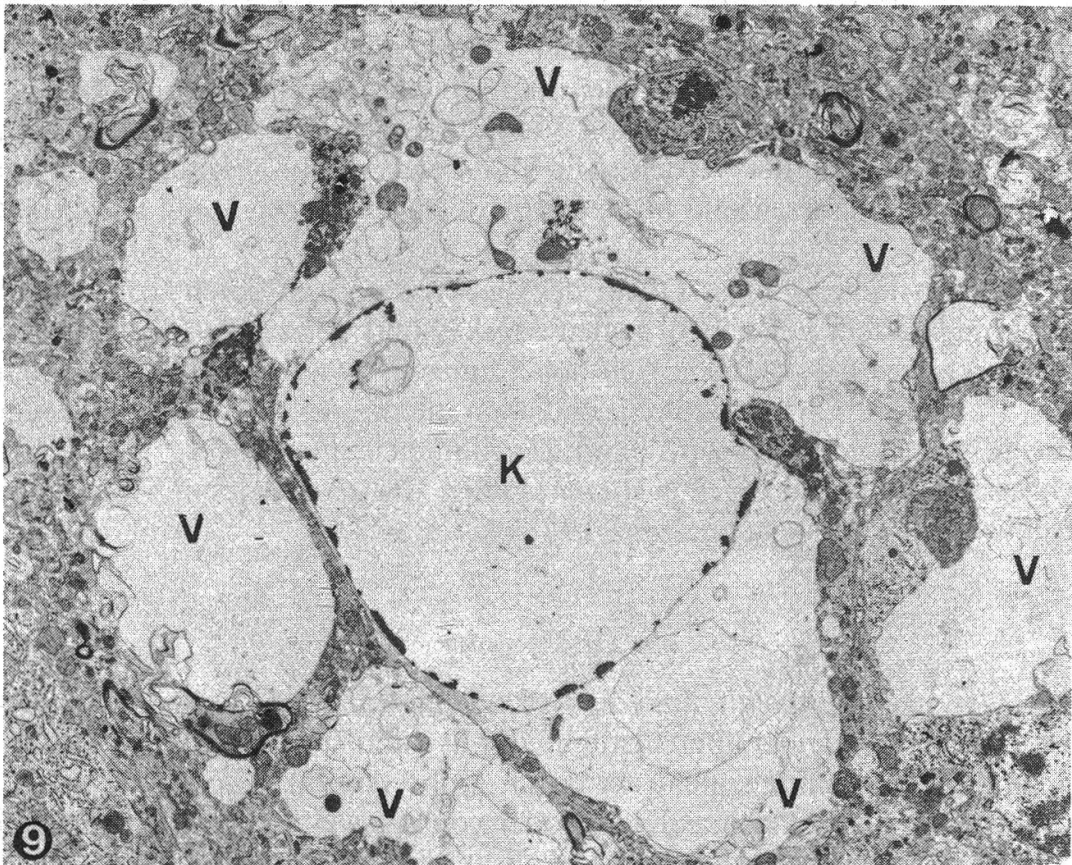
1. homogene, kompakte Gewebsnekrose;
2. Ödem-Nekrose, die als Nekrose in Abhängigkeit von cytotoxischem Ödem interpretierbar ist;
3. cytotoxisches Ödem mit geringen oder fehlenden nekrotischen Erscheinungen.

Da diese drei Komponenten gleichzeitig bei ein und demselben Fall angetroffen werden können, ist der Schluss berechtigt, dass sie auf gemeinsamen pathogenetischen Voraussetzungen beruhen.

Da das cytotoxische Ödem als Folge der gestörten Gefässpermeabilität und Veränderungen der osmotischen Regulation der Astrozyten zu interpretieren ist (*Klatzo*, 1976), scheint uns, dass in ebensolchen Störungen das gemeinsame pathogenetische Element des CCN-Komplexes zu suchen ist: wenn die Grundursache in kurzer Zeit zu schweren Störungen führt, resultiert die kompakte Nekrose. Wirkt

Abb. 9 Astrozyt mit degenerierendem Kern (K) und geschwollenen Fortsätzen (V), 7000 ×.

Abb. 10 Geschwollene perivaskuläre Astrozytenfüsse (Af); K: Endothelkern, L: Gefässlumen, ↑: äussere Basallamina des Gefässes, 7000 ×.



sie aber in geringerem Masse, aber möglicherweise langzeitiger oder in fluktuierender Weise, würden nur Ödem oder eventuell Ödem-Nekrosen resultieren.

Im übrigen lassen uns die grundsätzliche Unspezifität der beschriebenen pathologischen Veränderungen, die Variabilität der Äquivalentbilder (siehe auch *Fankhauser* und *Fatzer*, 1978), das Vorkommen der CCN unter verschiedenen Haltungs- und Fütterungsbedingungen und in sehr unterschiedlichem Alter, endlich die kontroversen Ergebnisse bei ihrer experimentellen Erzeugung vermuten, dass die CCN Endresultat von metabolischen Situationen multifaktorieller Art und nicht das Ergebnis eines schlichten Thiaminmangelzustandes ist, wie dies in der Literatur immer wieder herausgestellt wird.

In diesem Zusammenhang scheinen uns die Arbeiten von *Myers* und seiner Arbeitsgruppe (1978) besonderer Beachtung wert. Diese Autoren haben in ausgedehnten experimentellen Untersuchungen an Primaten festgestellt, dass unter den Bedingungen cerebraler Hypoxie das Überschreiten eines definierten Blutzuckerspiegels zum Anstieg der Laktate im Hirngewebe führt, was Störungen der Membranfunktionen, Niederbruch der Bluthirnschranke, Flüssigkeitsverlagerung in das intrazelluläre Kompartiment und damit Hirnödem mit ausgedehnten Gewebeschädigungen zur Folge hat.

Zur Überprüfung denkbarer Analogien müssten entsprechende Untersuchungen an Ruminanten durchgeführt werden, wobei zum vornhinein die forcierte Hypoxie des Primatenexperimentes – als den natürlichen Gegebenheiten widersprechend – in Wegfall käme. Eher wäre zu erwarten, dass im Hirngewebe – im corticalen bei der CCN und in der weissen Substanz beim Marködem – derartige metabolische Grenzsituationen entstehen können, dass schon geringe Schwankungen der Mikrozirkulation lokal zur Überschreitung des kritischen Punktes führen. An derartige Verknüpfungen mit der Kreislagsituation hat, basierend auf einer kritischen Bewertung der pathologisch-anatomischen Befunde, bereits von *Sandersleben* (1966) gedacht. Tatsächlich gleicht die Lokalisation und Begrenzung der Läsionen im Cortex weitgehend dem Bild, wie es von den kreislaufbedingten Rindennekrosen beim Menschen bekannt ist. Besonderheiten des Wiederkäuermetabolismus, wie der Weg über den Pentosezyklus (*Espinasse*, 1976), dürften von Bedeutung sein. Die Rolle der kohlehydratreichen, rohfasernarmen Fütterung für die Häufung von CCN oder CCN-artigen Krankheitsbildern ist seit langem bekannt und wurde kürzlich durch «grossangelegte» (wenn auch unbeabsichtigte!) Experimente auf Kuba drastisch demonstriert (*Mella et al.*, 1976).

Es ist zu betonen, dass die Überlastung des Glukosestoffwechsels sowohl wie hypoxische Situationen das Endresultat einer Vielzahl ätiologischer Faktoren sein können.

Unsere Befunde scheinen eine kritische Einstellung zu einseitigen ätiologischen Hypothesen nahelegen und eher in die Richtung nicht-einheitlicher Grundursachen zu deuten. Die zentralen pathogenetischen Abläufe dürften auf dem Niveau der Astrozytenfunktion und der Mikrozirkulation zu suchen sein.

Der Umstand, dass sich die Cortexnekrosen nicht über die äusseren und mittleren Schichten hinaus in die Tiefe erstrecken, deutet an, dass hier wesentliche mor-

phologisch-physiologische Unterschiede bestehen. Auffällig ist auch, dass in den äusseren und mittleren Rindenschichten das Ödem in den Astrozyten, in den tiefsten Rindenschichten und im Mark dagegen in den Myelinlamellen lokalisiert ist.

Das Fehlen detaillierter anatomischer und biochemischer Untersuchungen des Cortex bei Ruminanten verbietet zurzeit jegliche Interpretation dieser Feststellungen.

Verdankung

Frau M. Balta und Herrn G. Di Lullo (Institut für Tierpathologie, Bern) und Frl. L. Ryser (Institut für vergleichende Neurologie) danken wir für ihre ausgezeichnete technische Arbeit bestens.

Zusammenfassung

Aus einem grossen Material von Spontanfällen der Hirnrindennekrose bei Rindern, Schafen, Ziegen und Wildruminanten konnten 4 Tiere (2 Kühe, 1 Ziege, 1 Schaf) unter optimalen Bedingungen ultrastrukturell untersucht werden. Die Veränderungen sind von Ort zu Ort nicht uniform und zeigen die drei Grundtypen der kompakten Nekrose, der Ödem-Nekrose oder des Ödems allein. In den allein von Nekrose betroffenen äusseren und mittleren Cortexschichten ist das Ödem in den Astrozyten, in den tiefen Cortexschichten und an der Rindenmarkgrenze in den Myelinscheiden lokalisiert.

Klinische, pathologisch-anatomische und ultrastrukturelle Beobachtungen führen zu pathogenetischen Überlegungen, aufgrund deren eine einheitliche Ätiologie etwa im Sinne des postulierten Thiaminmangels wenig überzeugend erscheint.

Résumé

Parmi un matériel important de cas spontanés de nécrose cortico-cérébrale chez des bovins, des moutons, des chèvres et des ruminants sauvages, 4 animaux (2 vaches, 1 chèvre, 1 agneau) purent être soumis à un examen ultrastructural dans des conditions optimales. Les altérations ne sont pas uniformes d'un endroit à l'autre et on en observe trois types fondamentaux: la nécrose compacte, la nécrose œdémateuse et l'œdème seul. Dans les couches corticales externes et moyennes, qui seules sont atteintes de nécrose, l'œdème se trouve dans les astrocytes; dans les couches corticales profondes et au niveau de la limite cortico-médullaire, il est localisé dans les gaines de myéline.

Des observations cliniques, anatomo-pathologiques et ultrastructurelles conduisent à des considérations pathogénétiques à la suite desquelles une étiologie unitaire, telle qu'elle a par exemple été postulée dans le sens d'une carence en thiamine, apparaît peu convaincante.

Riassunto

Tra un grande numero di casi spontanei di necrosi cerebro-corticale in bovini, pecore, capre, ruminanti selvatici, in quattro animali è stato possibile compiere indagini ultrastrutturali in condizioni ottimali. Le lesioni non sono uniformi nelle varie aree corticali e possono essere suddivise in tre tipi fondamentali: necrosi compatta, edema-necrosi, edema. Negli strati medi ed esterni, i soli ad essere eventualmente colpiti da necrosi, l'edema è localizzato negli astrociti; negli strati corticali profondi e nella sostanza bianca adiacente alla corteccia, l'edema è invece localizzato nelle guaine mieliniche.

I reperti clinici, anatomo-patologici e ultrastrutturali portano a considerazioni in base alle quali una eziologia unitaria nel senso di una carenza di tiamina appare poco convincente.

Summary

Out of a large material of CCN in different ruminat species (cattle, sheep, goats, zoo-animals) examined histo-pathologically, four animals (2 cows, 1 sheep, 1 goat) could be examined electron-microscopically under optimal conditions. The lesions vary from place to place and show three main types: compact necrosis, edema-necrosis, and edema alone. In the superficial and medial layers of the

cortex – which are the only ones showing necrosis – the edema is localised in astrocytes. In the deep cortical layers and at the cortico-medullary junction however, it is located within the myelin sheaths.

Clinical, histopathological and ultrastructural observations lead to some considerations concerning the pathogenesis of CCN. A uniform etiology, as proposed in the thiamine deficiency hypothesis, does not appear to be very likely.

Literatur

Askaa J. und Møller T.: Ultrastrukturelle undersøgelser over eksperimentelt induceret cerebrocortical nekrose hos kalve. Nord. Vet. Med. 30, 126–131 (1978). – *Bestetti G.*: Hirnödeme und Hirnrindennekrose beim Rind. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung. Schweiz. Arch. Tierheilk. 120, 433–445 (1978). – *Davson H.*: Cerebral oedema, in: Physiology of the cerebrospinal fluid, 304–315 (J. and A. Churchill, London 1967). – *Espinasse J.*: La nécrose du cortex cérébral des ruminants. Rec. Méd. Vét. 152, 443–450 (1976). – *Fankhauser R. und Fatzer R.*: Beiträge zur Neuropathologie der Wiederkäuer. IV. Degenerative Prozesse. Schweiz. Arch. Tierheilk. 120, 105–129 (1978). – *Klatzo I.*: Neuropathological aspects of brain edema. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 26, 1–14 (1967). – *Mella C.M., Perez-Oliva O. and Loew F.M.*: Induction of bovine polioencephalomalacia with a feeding system based on molasses and urea. Can. J. comp. Med. 40, 104–110 (1976). – *Morgan K. T.*: An ultrastructural study of ovine polio-encephalo-malacia. J. Pathol. 110, 123–130 (1973). – *Myers R.E.*: Lactic acid accumulation as cause of brain edema and cerebral necrosis resulting from oxygen deprivation, in: Advances in Perinatal Neurology (R. Korobkin and C. Guilleminault, New York 1978). – *Ohshima K., Sato T., Yamanome Y., Miura S. and Numakunai S.*: An occurrence of cerebrocortical necrosis in rearing calves – Histopathological and ultrastructural studies. Jap. J. vet. Sci. 39, 415–423 (1977). – *Rapoport S.I.*: Permeability and osmotic properties of the blood brain barrier, in: The blood brain barrier in physiology and medicine, 87–128 (Raven Press, New York 1976). – *v. Sandersleben J.*: Hirnrindennekrosen beim Kalb. Eine vergleichend morphologische und pathogenetische Betrachtung. Schweiz. Arch. Tierheilk. 108, 285–303 (1966). – *Spurr A.R.*: A low-viscosity epoxy resin embedding medium for electron microscopy. J. Ultrastructure Res. 26, 31–43 (1969).

BUCHBESPRECHUNGEN

Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere. 3 Bände. Von *Peter Popesko*. Band 1: Kopf und Hals. Band 2: Brust- und Bauchhöhle. Band 3: Becken und Gliedmassen. Jeder Band im Format 26x34 cm mit ca. 200, meist farbigen Abbildungen. Ganzleinen. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1979 (Lizenzausgabe). Preis je Band DM 78.–, sFr. 73.60. Serienpreis DM 210.60.

Die Neuauflage des Atlas in der deutschen Übersetzung von Gerhard Geiger und Karl Dietrich Wyrauch enthält überwiegend die Abbildungen der bisherigen, zwischen 1961 und 1968 erschienenen Auflage. Wenige neue Abbildungen wurden hinzugefügt. Die Legenden zu den Abbildungen wurden ganz umgearbeitet und an die seit einigen Jahren eingeführte, international gültige Nomenklatur, die *Nomina anatomica veterinaria* (Wien 1973), angepasst.

Der Atlas berücksichtigt gleichwertig die Tierarten Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Pferd und Hund sowie in kleinerem Rahmen auch die Katze und das Kaninchen. Die Abbildungen sind im allgemeinen übersichtlich, zum Teil aber ziemlich schematisiert. Sie ermöglichen rasch eine Orientierung über ein bestimmtes Gebiet. Wer Details sucht, wird feststellen, dass manches etwas zu stark vereinfacht ist und nicht immer den wirklichen Verhältnissen entspricht. Beim Durchsehen des 2. Bandes fragt man sich, ob die zahlreichen Bilder von Querschnitten dem Betrachter eine klare Vorstellung über Form und Lage der Organe vermitteln können.

Zur Ergänzung der bestehenden Lehrbücher der systematischen Anatomie der Haustiere sind Abbildungen zur topographischen Anatomie der Haustiere eine dringende Notwendigkeit. Der vorliegende Atlas wird daher trotz der angeführten Mängel für viele Studenten und Tierärzte eine echte Hilfe sein, um sich in bestimmten Körperregionen verschiedener Tierarten zurechtzufinden.

H. Geyer, Zürich