

Aus dem Neuropathologischen Laboratorium des Kopenhagener Kommunehospitals
(Direktoren: Dr. SVEND PETRI und Dr. T. FOG)

Über die akute Nekrose der Körnerschicht des Kleinhirns*

Eine echte, akute, holotopistische Gewebnekrose?

Von

STEEN OLSEN

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. November 1958)

Aus einer früheren Arbeit (ST. OLSEN¹⁰) geht hervor, daß in 59% von Kleinhirnen bei Patienten mit renaler Insuffizienz eine Nekrose der Körnerschicht nachgewiesen werden kann (siehe Tab.1). Es ist anzunehmen, daß diese selektive Systemaffektion mit dem unter anderem von SCHRAPPE¹² beschriebenen Bild identisch ist. Frühere Beobachtungen werden übrigens an späterer Stelle erwähnt werden.

Tabelle 1. Vorkommen von Körnerzellennekrose in 3 Autopsieobjekten

Neuro/psych. — Patienten aus neurologischen und psychiatrischen Abteilungen. Mediz./chirurg. Zufällig ausgewählte Patienten aus medizinischen und chirurgischen Abteilungen. Diese beiden Untersuchungsobjekte enthalten keinen Fall von gesicherter Urämie, jedoch sind mehrere hierauf nicht untersucht worden.

Urämie-Patienten mit gesicherter Urämie verschiedener Genese

| | Total | + | ÷ | + |
|-----------------|-------|----|----|-----|
| Neuro/psych. | 98 | 6 | 92 | 6% |
| Mediz./chirurg. | 65 | 7 | 58 | 11% |
| Urämie | 59 | 35 | 24 | 59% |
| | 222 | | | |

Im folgenden werden die detaillierten morphologischen Charakteristica bei dieser eigentümlichen, bisher wenig beachteten neuropathologischen Veränderung behandelt werden.

Die Histologie der normalen Kleinhirnrinde

Die normale Histologie der Kleinhirnrinde sei kurz rekapituliert. Die Oberfläche des Kleinhirns bildet dichtgestellte, dünne, im wesentlichen transversal verlaufende Folien, aus deren Querschnitt zu ershen ist, daß sie aus einer verzweigten, zentralen Markzone bestehen, umgeben von einer sehr zellenreichen Schicht, der Körnerschicht (stratum granulare). Die äußere, relativ zellenarme Schicht wird Molekularschicht

* Vorgenommen mit Unterstützung des Allgemeinen Dänischen Wissenschaftsfonds.

(stratum moleculare) genannt. Zwischen der Molekularschicht und der Körnerschicht befinden sich die charakteristischen Purkinje-Zellen. Alle Schichten enthalten außer den für sie charakteristischen Nervenzellen gleichzeitig Gliazellen aller drei Haupttypen. Während Nervenzellen besonders häufig und dichtgestellt in der Körnerschicht vorkommen, findet man im Niveau mit den Purkinje-Zellen im unteren Teil der Molekularschicht eine Konzentration von Gliazellen. Diese, normalerweise nicht besonders hervortretenden Gliazellen, werden entweder als Bergmann-Zellen oder als Golgische epitheloide Zellen bezeichnet. Letztere Bezeichnung ist vermutlich historisch korrekt, aber die charakteristischen Ausläufer rechtwinklig zur Oberfläche werden Bergmann-Fasern genannt. Beim Menschen sieht man mit EINHARSONS Galloeyanin oder mit basischen Farbstoffen nur die Zellkerne der Körnerschicht und darüber hinaus nur eine ganz schwach gefärbte Grundmasse (das Neuropil). Diese repräsentiert die Perikarya und Ausläufer von den eigenen Zellen der Schicht sowie von außen hinzutretende Nervenfasern. Die Kerne der Körnerzellen sind ziemlich klein (etwa 5μ), rund, gleichartig, haben eine deutliche Kernmembran und reichlichen Inhalt an Kernchromatin, lokalisiert in mittelfeinen Stücken und mit einer Neigung zum Zusammenballen im Kernzentrum. Außer den Körnerzellen sind verstreut vorhanden Astrocyten sowie Nervenzellen des Golgityps II. Die Körnerzellen haben normalerweise eine Tendenz in Gruppen zusammenzuliegen mit dazwischenliegenden helleren Partien, von denen einige von den Synapsen zwischen den Körnerzellendendriten und Moosfasern vom Mark (glomeruli cerebelli) gebildet werden. Dies zu beachten ist mit Hinblick auf das sogenannte Konglutinationsphänomen (siehe später!) wichtig.

Die Histologie der selektiven Körnernekrose

Die akute Körnernekrose weist im fortgeschrittenen Stadium ein charakteristisches Bild auf (Abb. 2). Bei schwacher Vergrößerung ist die Schicht heller zu sehen als gewöhnlich bei den üblichen Kernfärbemethoden. Bei starken Vergrößerungen sieht man, daß sämtliche Körnerzellkerne „aufgelöst“ sind; ihre Kernmembranen lassen sich nicht mehr identifizieren, und das Chromatin ist ins Cytoplasma diffundiert. Die ganze Schicht scheint eine schaumige Masse zu bilden. Auffallend ist, daß die ganz dicht auf der Schicht liegenden Bergmann-Zellen (Gliazellen) ihre Kerne bewahrt haben. Sie bilden hier eine kontrastierende „Perlenkette“ superfiziell zur nekrotischen Schicht. Die Purkinje-Zellen sind ebenfalls gut erhalten, falls der Zustand durch auf sie einwirkende Erscheinungen (z. B. Anoxie) nicht kompliziert wird. In bezug auf die in der Körnerschicht lokalisierten Zellen anderer Art als die Körnerzellen (Nervenzellen des Golgityps II, Gliazellen) sind die Bedingungen verschieden. Bei ausgesprochen schweren akuten Nekrosen sind diese Zellkerne zerstört, und die ganze Schicht scheint daher einer totalen Vernichtung anheimgefallen zu sein. In leichteren Fällen und bei lokalisierten Formen an den Kanten der Nekrose sieht man die betreffenden Elemente erhalten.

Bevor die Form der Nekrose eingehender beschrieben wird, seien hier einige Bemerkungen über die Ausbreitung der Körnernekrose vorausgeschickt. In etwa der Hälfte der beobachteten Fälle ist die Nekrose

total und umfaßt sämtliche Gebiete in allen entnommenen Schnitten. In einigen Kleinhirnen sieht man die Veränderungen auf gewisse Gebiete ausgedehnt, während andere normal sind. Am häufigsten handelt es sich hier um eine Lokalisierung der Läsion, die von gewissen Formen von Purkinje-Zellenausfall bekannt ist; hier ist die Nekrose vor allen Dingen auf Teile der Rinde in der Nähe des Marks lokalisiert, d. h. gegen das Zentrum der sagittal gelegten Schnitte, in den Tälern der Windungen. Seltener kommt es vor, daß diese Gebiete normal sind und die

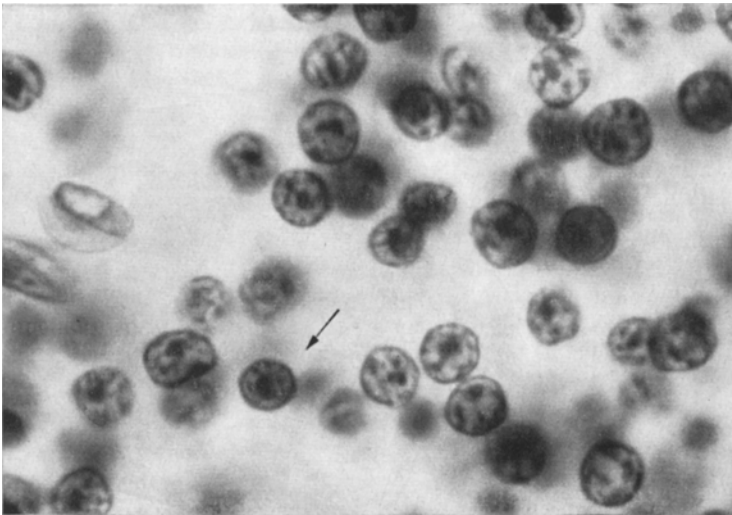


Abb. 1. Ausschnitt aus fast normaler Körnerzellenschicht mit einem einzelnen pyknotischen Kern

Nekrose an den Spitzen der Folien superfiziell lokalisiert ist. Die Übergangszone ist oft recht unscharf und bildet bei Näherung an den Focus der Nekrose Gebiete mit zunehmender Anzahl zerstörter Zellkerne. In meinem Untersuchungsmaterial umfaßte die Nekrose stets die gesamte Dicke der Körnerschicht an dieser Stelle. Ich habe — im Gegensatz zu BERTRAND u. GODET-GUILLAIN² — ein besonders häufiges Vorkommen in der Vermis nicht beobachten können, resp. überhaupt keine Verteilung, die auf eine besondere Verletzbarkeit gewisser phylogenetischer und funktionaler Unterabteilungen der Kleinhirnrinde hindeuten.

Dies ist durch Untersuchung von Stufenschnitten in sagittalen Ebenen durch mehrere Kleinhirne klargelegt. Bei der *Markscheiden-Färbung* nach der Weilschen Methode ist keine Einwirkung auf den Verlauf der myelinisierten Fasern durch das Feld zu beobachten. Mit *Silber imprägnierte* Schnitte (a. m. BODIAN) sind in den leichteren Fällen normal,

in den schwereren ist Rarefizierung der Nervenfasern, ein unregelmäßiger Verlauf, sowie ungleiche Kaliber zu beobachten. *Holtzerfärbung* und *Gliafärbemethoden* weisen keine Zeichen von reaktiver Gliose auf. Die einzige beobachtete reaktive Veränderung ist eine *Capillarproliferation* mit Endothelhyperplasie, eine Begleiterscheinung der schwereren Formen. (Es handelt sich charakteristischerweise um Patienten mit chronischer Urämie.) Scheinbar haben die Bergmann-Zellen in gewissen

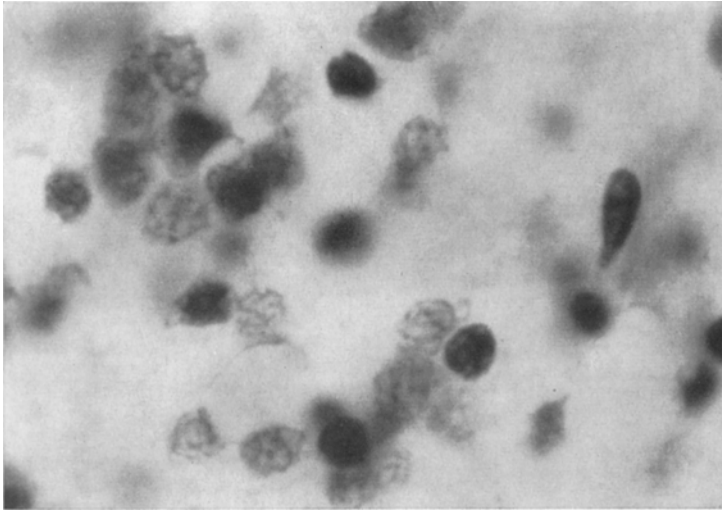


Abb. 2. Gebiet mit fortgeschrittener Nekrose. Einzelne erhaltene, jedoch pyknotische Kerne

Fällen an Zahl zugenommen, jedoch findet man dies auch ohne Granularnekrose und es tritt bei der Nekrose so inkonstant auf, daß diese isomorphe Gliose kaum als Zeichen einer Gliareaktion gegenüber der Läsion anzusehen ist.

Vermutliche Entwicklung der Körnernekrose

Natürlich läßt sich die Körnernekrose bei dem einzelnen Patienten nicht direkt verfolgen. Indessen kann auf der Grundlage von Erfahrungen mit großem Untersuchungsmaterial in Verbindung mit einem Studium der Übergangszonen in den nicht totalen Fällen, in bezug auf die Veränderung der Körnerzellkerne folgende angenommene Entwicklungsreihe aufgestellt werden.

In gewissen Fällen scheint das erste Stadium charakterisiert zu sein durch eine

1. *Konglutination* der Kerne (im Sinne von WILLIAMS¹⁸), siehe Abb. 3, die sich in großen, dichten Haufen ansammeln. Die Veränderungen treten als eine Zunahme der üblichen Tendenz zur Anordnung der Kerne in

Gebieten mit dazwischenliegenden helleren Partien auf, von denen einige aus glomeruli cerebelli gebildet werden. Eine solche Konglutination ist jedoch nicht die Regel, weder in den leichteren ausgesprochenen Nekrosefällen, noch in den Übergangszonen zwischen normaler und nekrotischer Körnerschicht. Hingegen ist hier stets eine charakteristische.

2. *Kernpyknose* (Abb. 5a, b, c u. d) zu sehen. Die Kerne werden kleiner; in den ersten Stadien ist das dunkle Karyozentrum noch zu

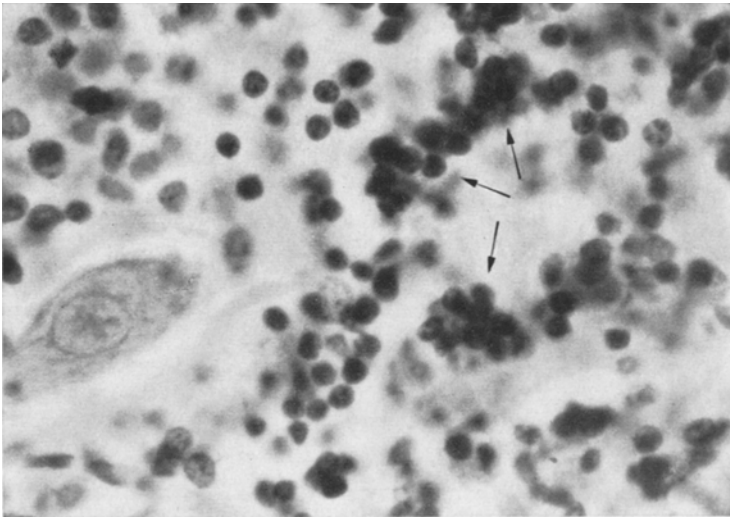


Abb. 3. Das Konglutinationsphänomen. Die Kerne legen sich in dichte Haufen zusammen

beobachten, danach aber nimmt der Kern eine homogene, dunkle Struktur an, mit glatter oder etwas unregelmäßiger Membran. Dieses pyknotische Stadium entspricht dem, was als charakteristische und konstante Folge der ionisierenden Strahlung auf das Kleinhirn (ALVORD u. BRACE¹, HAYMAKER et al.⁶, SCHÜMMELFEDER¹⁵, VOGEL et al.²⁰) beobachtet worden ist. Auf Tab. 2 ist das Mittelvolumen der Kerne in einem natürlich aussehenden Gebiet sowie in einem an eine Nekrose grenzenden Gebiet in demselben Kleinhirn angegeben. Die Messungen wurden mit Okularmikrometer (Okular 20mal) bei 30 Zellen jeden Typs vorgenommen. Der Rauminhalt wurde bei Körnerzellen und Bergmann-Zellen nach der Kugelformel berechnet, bei Purkinje-Zellen nach der Ellipsoidenformel, insofern als 2 Durchmesser rechtwinklig voneinander gemessen sind. Die Differenz in den Mittelwerten ist statistisch signifikant (beim T-Test). Aus dieser Tafel geht hervor, daß nicht nur die Körnerzellkerne an dieser Schrumpfung beteiligt sind, sondern auch die Kerne der Bergmann-Zellen und der Purkinje-Zellen. Diese einleitende Phase

Tabelle 2. *Kernvolumen berechnet auf der Grundlage des Mittelwertes von 30 Diameter-Messungen in jedem Gebiet*

(Bei Purkinje-Zellkernen: Zwei Ellipsendiameter in jedem Kern)

| | Kernvolumen (Mittelwert) Präparat N 15/58 | | | |
|-----------------|---|------------------|----------|----------------------|
| | Normalgebiet | Subtotal Nekrose | <i>t</i> | berechnetes <i>t</i> |
| Purkinje-Zellen | 1587 | 756 | 6,7 | 2,58 |
| Körnerzellen | 88 | 52 | 9,2 | 2,58 |
| Bergmann-Zellen | 179 | 107 | 3,9 | 2,58 |

scheint daher durchaus unspezifisch (non selektiv) zu sein, denn sie befällt morphologisch und funktionell weit verschiedene Elemente in der Kleinhirnrinde.

Die abschließende Phase der Zerstörung ist indessen nur bei den Körnerzellkernen (Abb. 5e, f u. g) zu beobachten. Hier ist jetzt eine

3. *Sprengung der Kernmembran* mit darauffolgender Diffusion des Chromatins in dem umgebenden Neuropil zu sehen. Diese Aufeinanderfolge muß als Beweis dafür aufgefaßt werden, daß die Veränderung irreversibel ist und daher die Bezeichnung Nekrose mit Recht verdient.

Histochemische Untersuchungen

Die beschriebenen Veränderungen stützen sich auf Untersuchungen von Präparaten, gefärbt in Galloeyanin (EINARSON), die Nucleinsäure mit großer Spezifität färben. Bei Untersuchung von Schnitten, gefärbt nach der Methode von FEULGEN, ist ersichtlich, daß die Substanz, die in der letzten Phase im Neuropil eine schaumige Struktur bildet, aus der ausdiffundierten DNA besteht. Dasselbe Resultat ergibt die Färbemethode mit *Methylgrün-Pyronin*. Bei Fluorochromierung (a. m. SCHÜMMELFEDER¹⁵) (mit Achridin-orange) ist bei einem gegebenen p_H — wenn man normale und nekrotische Gebiete vergleicht — keine Änderung der Farbqualität des Chromatins zu beobachten. Diese Untersuchungen scheinen darauf hinzuweisen, daß die morphologischen Veränderungen in der Struktur der Schicht von einer chemischen Änderung im Aufbau des Kernchromatins (Depolymerisation) nicht begleitet sind.

Quantitative Untersuchungen

Bei der Untersuchung einer großen Anzahl von Kleinhirnschnitten mit Nekrose der Körnerschicht fiel es auf, daß die Schicht ziemlich breit war. Um mir ein objektives Urteil darüber zu bilden, ob dies zutrifft, habe ich an einer Anzahl von Kleinhirnschnitten, die in bezug auf Fixierungszeit, Fixierungsmethode und Färbung in derselben Weise behandelt waren, eine planimetrische Messung der Körnerschichtfläche im Vergleich zur Molekularschichtfläche vorgenommen. Die Methode geht

davon aus, daß letztere unverändert ist, insofern als hier keine morphologischen Veränderungen der Zellen zu beobachten sind. (Die Technik entspricht der von ALVORD u. BRACE¹ nach Bestrahlung angewendeten.) Aus Mikrophotographien in unbedeutender Vergrößerung, mehrere Windungen darstellend, werden Körnerschichten und Molekularschichten ausgeschnitten und gewogen. In der Beziehung zwischen konvexen und konkaven Oberflächenabschnitten besteht ein kleiner

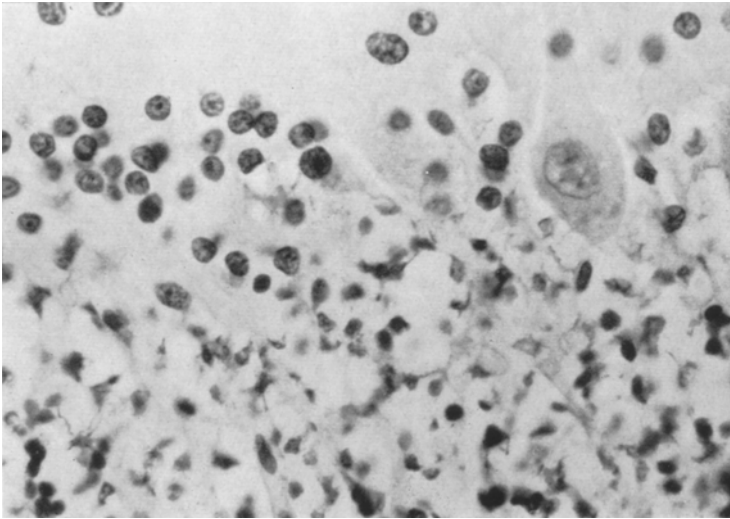


Abb. 4. Nekrotisches Gebiet der Körnerschicht. Man beachte die bewahrten Kerne in der Bergmann-Zellenschicht

systematischer Unterschied, so daß sich das gemessene Gebiet auf mehrere Windungen bezieht. Das Ergebnis ist der Mittelwert zweier Messungen an verschiedenen Stellen in einem Medianschnitt durch die Vermis. Die Ergebnisse gehen aus Tab.3, Hauptspalte 1 u. 2 hervor, aus denen zu ersehen ist, daß die akute Körnernekrose von einer erheblichen relativen Schwellung der Schicht begleitet ist.

Da es sich gezeigt hat, daß die Nekrose mit besonders großer Häufigkeit im Untersuchungsmaterial der Kleinhirne von Urämiepatienten auftritt, lag es nahe, die relative Körnerfläche in derselben Weise zu untersuchen, besonders bei Patienten mit *chronischer* Urämie. Hierzu wurden Fälle *ohne* Nekrose ausgewählt, weil eine Nekrose bei einem chronischen Urämiker eine Erhöhung der Körnerschichtdicke, genauso wie bei Fällen mit akuter Urämie, mit sich führt, und besonders, weil man die naheliegende Theorie von einer durch chronisch urämische Endo-Intoxikation herbeigeführte Atrophie der Schicht untersuchen

wollte. Es zeigte sich (Tab. 3, Spalte 3), daß die relative Körnerschichtdicke dazu neigt, bei diesen Patienten kleiner zu sein als bei normalen, jedoch bei diesem kleinen Untersuchungsmaterial kaum signifikant.

Ferner enthält Tab. 3 einen Vergleich zwischen Körnerzellendichte und Kerndurchmesser bei normalen und bei Patienten mit chronischer Urämie. Die Zählung der Körnerzellkerne wurde in einem im Okular

Tabelle 3. *Gran./molekul.-Verhältnis zwischen Körnerschichtfläche und Molekularschichtfläche, planimetrisch gemessen*

g Anzahl Körnerzellkerne pro Kubikmillimeter (in Millionen). *2r* Mittelwert des Durchmessers der Körnerzellkerne

| Normale Kleinhirne | | | | Akute Körnerzellnekrose | | | | Chronische Urämie | | | |
|--------------------|--------------|------|------|-------------------------|--------------|---|---|-------------------|--------------|------|------|
| Präparat Nr. | gran./molek. | g | 2r | Präparat Nr. | gran./molek. | | | Präparat Nr. | gran./molek. | g | 2r |
| S. 1087/56 | 0,75 | 1,39 | 5,0 | N. 15/57 | 1,08 | — | — | N. 17/57 | 0,66 | 1,52 | 5,1 |
| S. 1103/56 | 0,89 | 1,10 | 5,0 | N. 12/57 | 0,98 | — | — | N. 21/58 | 0,78 | 1,65 | 3,9 |
| S. 52/57 | 0,82 | 1,32 | 5,4 | N. 18/57 | 1,06 | — | — | N. 22/57 | 0,67 | 1,05 | 4,5 |
| S. 17/57 | 0,82 | 1,31 | 4,9 | S. 12/56 | 1,08 | — | — | N. 125/58 | 0,92 | 1,48 | 5,0 |
| S. 19/57 | 0,79 | 1,49 | 5,1 | S. 1100 | 0,93 | — | — | N. 12/57 | 0,89 | 1,69 | 4,2 |
| Mittelwerte | 0,81 | 1,32 | 5,08 | | 1,03 | | | | 0,78 | 1,48 | 4,54 |

eingebauten Zählquadrat (Okularquadrat) vorgenommen. Die Schnittdicke wurde optisch gemessen. Durch Messen einer großen Anzahl Objekte wurde die Zuverlässigkeit der verschiedenen Messungen erhöht. In jedem Kleinhirnschnitt wurden in 4 Gebieten Zählungen vorgenommen.

Die Ergebnisse weisen erhebliche Streuung auf und geben keine sicheren Aufschlüsse. Es scheint eine Schrumpfung der Körnerzellkerne vorzuliegen, möglicherweise als Zeichen beginnender Degeneration (vgl. Seite 5). Bei einigen Patienten hat die Anzahl der Körnerzellen pro Kubikmillimeter abgenommen (Zellenausfall?), in anderen Fällen liegt eine Kondensierung der Zellen vor, auch ohne daß die Schicht als Ganzes geschrumpft zu sein braucht. Dies würde eine solche Erhöhung der Zellenanzahl erklären. Dieses etwas verwirrende Ergebnis läßt sich nur dadurch erklären, daß die *relative* Fläche (und damit das Volumen) der Körnerschicht im Verhältnis zur Molekularschicht gemessen wird. Es liegt jedoch Grund zur Annahme vor, daß auch die Molekularschicht bei Patienten mit chronischer Urämie einer Atrophie unterworfen ist.

Diskussion

Sind die beschriebenen Veränderungen als vitale Phänomene anzusehen, oder sind sie postmortal entstanden, eventuell als ein Fixationsartefakt?

Folgende Möglichkeiten können in Frage kommen:

1. Die Veränderungen sind postmortal, von autolytischem Charakter.

2. Sie sind durch Fixation bzw. durch die übrigen technischen Verfahren (Entwässerung, Einlagerung, Färben u.a.) verursachte Artefakte.

3. Sie sind von vitalem, jedoch terminalem, agonalem Charakter.

4. Sie sind vital und entstehen vor der Agonie, länger als wenige Stunden vor dem Tode.

An diese Möglichkeiten seien folgende Bemerkungen geknüpft:

Zu 1. Die Veränderungen haben keine Ähnlichkeit mit postmortalen an anderen Stellen des ZNS. An einem umfangreichen Untersuchungsmaterial (ST. OLSEN¹⁰) wurde die Fixierung ganz kurz nach Eintreten des Todes durch intrakranielle Injektion von Formalin oder Formalinalkohol mittels Spülen durch eine suboccipital eingeführte Kanüle vorgenommen. In diesem Untersuchungsmaterial (von Urämikern) kam Nekrose mit großer Häufigkeit vor. Es wurde der Versuch gemacht, die Nekrose dadurch hervorzubringen, daß man Kleinhirngewebe fortgesetzt in beginnende Fäulnis übergehen ließ — jedoch ohne Resultat.

Zu 2. Körnernekrose kommt bei Fixierungsmethoden verschiedener Art vor (Formalin, Formalinalkohol, Carnoys Flüssigkeit, Alkohol, frühe Fixierung — späte Fixierung) und scheint frequenzmäßig nur von der Art des Untersuchungsmaterials abhängig zu sein (Ätiologie), nicht aber von der angewendeten Fixierungsmethode. Man sieht die Nekrose ebenso deutlich in Gefrierschnitten wie in solchen, die in Paraffin eingebettet sind.

Hiernach sind diese beiden Möglichkeiten zu verwerfen. Schwieriger ist zu entscheiden, welche der Möglichkeiten 3 oder 4 glaubwürdig ist. Dem Verfasser erscheint es indessen recht unwahrscheinlich, daß sich das geschilderte Phänomen im Laufe weniger Stunden entwickeln kann. Vermutlich entsteht die Nekrose in den letzten Lebenstagen des Patienten, also in der terminalen Phase der Krankheit, nicht in der agonalen. Zu erwähnen sei, daß die Nekrose

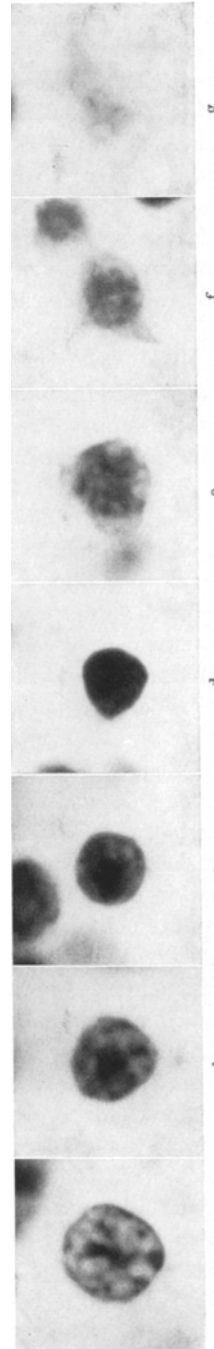


Abb. 5. Angenommene zeitgemäße Entwicklung der Nekrose. a—d Kernpyknose, e—g Karyolyse. Sämtliche Bilder sind von demselben Patienten

in gewissen seltenen Fällen (bei Patienten mit länger wäherender Urämie) von deutlicher mesenchymaler Reaktion (Capillarproliferation) begleitet und ein Zeichen dafür ist, daß sie mehrere Tage alt ist.

Diejenige Möglichkeit ist in Erwägung zu ziehen, daß die akute Körnernekrose — falls der Patient nicht stirbt — das Anfangsstadium derjenigen Atropie der Körnerschicht darstellt, die bei verschiedenen Zuständen (siehe beispielsweise SCHERER¹¹, ULE¹⁶) zu beobachten ist, wobei die Körnerschicht ganz dünn ist, eventuell gänzlich fehlt und von einer schmalen Kante von Gliazellen ersetzt ist.

Akute Kleinhirnrindeveränderungen mit Lokalisierung zur Körnerschicht sind bei experimenteller *Quecksilbervergiftung* (NOETZEL⁹), *Thiophenvergiftung* (CHRISTOMANUS u. SCHOLZ⁴, UPNERS¹⁸) sowie bei *ionisierender Bestrahlung* (ALVORD u. BRACE¹, HAYMAKER⁶, SCHÜMMELFEDER¹⁵, VOGEL²⁰) beschrieben. In bezug auf verschiedene morphologische Einzelheiten unterscheiden sich diese Zustände von dem hier beschriebenen.

Dagegen scheinen sie mit den von SCHRAPPE¹² bei verschiedenen Krankheitsfällen, mit den von LEIGH u. MEYER⁸, sowie mir den von BERTRAND u. GODET-GUILLAIN² bei *Carcinomleiden* gemachten Beobachtungen übereinzustimmen. Diese Verbindung zu bösartigen Geschwülsten wurde in meinem Untersuchungsmaterial (ST. OLSEN¹⁰) nicht gefunden, statt dessen wurde der Nachweis darüber erbracht, daß Körnernekrose mit großer Frequenz bei *Urämie* auftritt; gleichzeitig stützt es die Angaben von LEIGH u. MEYER⁸ sowie die von BERTRAND u. TIFFENAU³ über einen Zusammenhang mit Leiden des Kohlenhydratstoffwechsels (*Hypoglykämie*, *Coma diabeticum*). WINKELMAN¹⁹ beobachtete den Zustand bei 2 Patienten mit Diabetes und Morphinumvergiftung. In bezug auf das Aussehen des Kleinhirns bei *amaurotischer Idiotie* (siehe GERHARDT⁵) habe ich keine Erfahrung. NEUBUERGER⁷ fand den Zustand bei 28 von 42 untersuchten Alkoholikern. C. VOGT u. O. VOGT²¹ erwähnen (und illustrieren) eine Körnerschichtveränderung, die mit der hier geschilderten identisch zu sein scheint. Diese Autoren betrachten sie als eine senile Involution, erwähnen jedoch, daß ihr prägnantestes Beispiel (El 6) als pathologisch aufgefaßt werden müsse. SCHMIDT¹³ fand Körnerzellennekrose in 13 von 100 beliebig gewählten Obduktionen. Er betont, daß nicht die Ursache, sondern die Art des Todes hervorzuheben sei, da es sich in sämtlichen Fällen um einen Tod im Koma handelte (diabetisch, urämisch, hepatisch, acidotisch). Ich stimme ihm hierin bei.

Während so gewisse — noch nicht ganz exakte — Anhaltspunkte bezüglich der Ätiologie des Zustandes vorhanden sind, verbleibt die Pathogenese weiterhin im Ungewissen.

Die Kernzerstörung ist bei diesem Zustand dominierend. Die ersten Stadien mit Pyknose und Schwellung der Schicht (Ödem?) entsprechen

dem Bild bei Bestrahlungsschäden. Der Kernzerfall ist bei der Nervenzellennekrose, z. B. in den Endstadien der ischämischen Zellveränderung, keine unbekannte Erscheinung. Hierbei sei zu beachten, daß man es hier mit einem Zellentyp (Karyochrom) zu tun hat, bei dem die üblichen frühen Degenerationszeichen nicht zu beobachten sind, insofern als sich diese hauptsächlich im Pericaryon abspielen. Anoxie und Hypoxie scheinen keine vorherrschende Rolle zu spielen (ST. OLSEN¹⁰). Bei Anoxie ist die Nekrose zwar zu sehen, entsteht aber oft ganz ohne diese. Vermutlich handelt es sich um eine direkte toxische Einwirkung von abnormen Stoffwechselprodukten, möglicherweise auf die Membrane der Zellkerne.

Die akute Nekrose der Körnerschicht des Kleinhirns tritt pathologisch-anatomisch als eine typisch selektive Läsion in der Art auf, daß keine anderen Gewebselemente von degenerativen Veränderungen befallen sind. In bezug auf die Ausbreitung kann zu bekannten Vascularisationsgebieten keine Beziehung nachgewiesen werden, dagegen halten sich die Veränderungen innerhalb eines bestimmten neuroanatomischen Systems, sind oft vollständig und befallen das ganze System. Nach VOGT²¹ Definition liegt daher eine „topistische“ (holotopistische) Gewebse Nekrose derselben Art wie beispielsweise der Pallidumnekrose vor, so wie sie bei Kohlenoxydvergiftung zu beobachten ist. Eine echte holotopistische Läsion scheint selten zu sein (SCHOLZ¹⁴). Ferner scheinen die meisten beschriebenen Zustände dieser Art chronischer, atrophischer Art zu sein. Es liegt nahe, hier die Körnerzellenatrophie in der Kleinhirnrinde zu erwähnen, wie sie bei verschiedenen Zuständen beschrieben wurde (SCHERRER¹¹, SCHOLZ¹⁴). Die in diesem Artikel behandelte, bei Urämie zu findende selektive Gewebse Nekrose hat indessen ganz deutlich akuten Charakter.

Die Pathogenese der Systemnekrosen liegt noch im unklaren. Die Anschauungen haben sich um zwei Schulen gruppiert, nämlich die von SPIELMEYER und die von VOGT u. VOGT. Der ersten zufolge sollten für das Entstehen vasculare Verhältnisse (schlechte Capillarversorgung des Gebietes) in Verbindung mit toxischer oder hypoxischer Einwirkung auf das ZNS als Ganzes von entscheidender Bedeutung sein. VOGT u. VOGT legen mehr Gewicht auf eine spezifische Empfindlichkeit der betreffenden Zellen zu der vorliegenden Noxe (Pathoklise).

Von den in dieser Arbeit dargelegten Erfahrungen soll nicht mit Sicherheit behauptet werden, daß sie sich der einen oder der anderen dieser entgegengesetzten Auffassungen anschließen. Die hohe Selektivität in der Ausbreitung der Veränderungen und besonders auch die mangelnde Beziehung zur Verteilung des vascularen Systems des Kleinhirns sprechen für die Pathoklisetheorie, während die Tatsache, daß sämtliche Zellentypen innerhalb des betroffenen Gebietes zerstört sind, SPIELMEYERS Auffassung stützt. Zur Lösung dieses Problems sind Einzeluntersuchungen

morphologischer (Capillarisation) und histochemischer Art erforderlich. Mit Hinblick auf die Ätiologie der Körnernekrose weisen die Ergebnisse auf zwei krankhafte Zustände (endogen toxische oder metabolische) deutlich hin, nämlich auf renale Insuffizienz und auf Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Aus den vorliegenden Daten (ST. OLSEN¹⁰) konnte ein genauerer gemeinsamer Faktor nicht ermittelt werden. Man könnte im voraus zu der Annahme versucht sein, daß die für diabetisches Koma und die für renale Insuffizienz gemeinsame Acidose der verantwortliche Faktor sei. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein. Beide erwähnten Krankheitszustände sind von zahlreichen bekannten und unbekannten Störungen der Homeostase des Organismus begleitet, und es sollte möglich sein, den gemeinsamen Faktor zu finden.

Zusammenfassung

Die Histopathologie und die Entwicklungsphasen der akuten Körnerzellnekrose in der Kleinhirnrinde wurden beschrieben. Den Veränderungen geht eventuell eine Kernkonglutination voraus, stets aber eine Kernpyknose. Die Schlußphase ist Kernsprengung mit Ausdiffusion von DNA. Die Veränderung ist von einer Volumenvergrößerung der Körnerschicht begleitet. Es handelt sich um eine vermutlich wenige Tage vor dem Tode entstehende vitale Veränderung. Die Körnerzellnekrose scheint ätiologisch besonders an Niereninsuffizienz geknüpft zu sein, sowie an Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel (coma diabeticum, Insulinvergiftung).

Die Arbeit ist in enger Zusammenarbeit mit der Medizinischen Abt. III sowie dem Zentrallaboratorium (Spezialabteilung für Nierenkrankheiten) des Kommunehospitals entstanden. Den Leitern dieser Abteilungen, Herrn Prof. Dr. IVERSEN und Herrn Chefarzt Dr. CL. BRUN spreche ich hierdurch meinen besten Dank aus.

Literatur

- ¹ ALVORD, E. C., and K. C. BRACE: X-ray Induced Pyknosis of Cerebellar Granule Cells in Guinea Pigs and its Suppression by Barbiturate Anesthesia. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 3 (1957). — ² BERTRAND, I., et J. GODET-GUILLAIN: Dégénérescences cérébelleuses latentes chez les cancéreux. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **136**, 664 (1942). — ³ BERTRAND, I., et R. TIEFFENAU: Les Dégénérescences systematisées centrales dans le coma diabetique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **136**, 500 (1942). — ⁴ CHRISTOMANOS, A., u. W. SCHOLZ: Klinische Beobachtungen und pathologisch-anatomische Befunde am Zentralnervensystem mit Thiophen vergifteten Hunde. *Z. Neur.* **144**, 1 (1933). — ⁵ GERHARD, L.: Gestaltung und Verteilung von Kleinhirnveränderungen bei amaurotischer Idiotie. *J. Hirnforsch.* **2**, 156 (1956). — ⁶ HAYMAKER, W., W. J. H. NAUTA, J. C. SLOPER, G. LAQUEUR, J. E. PICKERING and F. S. VOGEL: The Effects of Barium¹⁴⁰—Lanthanum¹⁴⁰ (Gamma) Radiation on the Central Nervous System and Pituitary Gland of Macaque Monkeys. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **17**, 12 (1958). — ⁷ LEIGH, A. D., and A. MEYER: Degeneration of the Granular Layer of the Cerebellum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **12**, 287 (1949). — ⁸ NEUBUERGER, K. T.: The Changing Neuropathologic Picture of Chronic Alcoholism. *Arch. Path. (Chicago)* **63**, 1 (1957). — ⁹ NOETZEL, H.: Schädigung und Verkalkung der Körnerschicht des Kleinhirns bei chronischer experimenteller

Sublimatvergiftung. Beitr. path. Anat. **115**, 226 (1955). — ¹⁰ OLSEN, St.: Acute Selective Necrosis of the Granular Layer of the Cerebellar Cortex. J. Neuropath. exp. Neurol. (im Druck). — ¹¹ SCHERER, H.-J.: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Kleinhirns. I. Z. ges. Neurol. Psychiat. **136**, 559 (1951). — ¹² SCHRAPPE, O.: Frühschäden des Kleinhirns. Arch. Psychiat. Nervenkr. **193**, 229 (1955). — ¹³ SCHMIDT, H.: Die Bedeutung der Körnerschichtnekrose für die histologische Diagnose der Hirnschwellung. Zbl. allg. Path. path. Anat. **97**, 194 (1957). — ¹⁴ SCHOLZ, W.: An nervöse Systeme gebundene (topistische) Kreislaufschäden. In: Handbuch d. spez. Anat. u. Hist. von LUBARSCH, HENKE u. RÖSSLE. Bd. 13 I B, S. 1326. Berlin: Springer 1957. — ¹⁵ SCHÜMMELFEDER, N.: Fluoreszenzmikroskopische und cytochemische Untersuchungen über Frühschäden am Kleinhirn der Maus nach Röntgenbestrahlung. Acta Med. Belg. Extrait du IIIème Congr. Neuropath. S. 295 (1957). — ¹⁶ ULE, G.: Kleinhirnrindenatrofie vom Körnertyp. Dtsch. Z. Nervenheilk. **168**, 195 (1952). — ¹⁷ UPNERS, T.: Experimentelle Untersuchungen über die lokale Einwirkung des Thiophen im Zentralnervensystem. Z. Neur. **166**, 623 (1939). — ¹⁸ WILLIAMS, E. Y.: Structural Changes in the Granular Layer of the Cerebellum. Arch. Path. (Chicago) **17**, 206 (1934). — ¹⁹ WINKELMANN, N. W.: Selective Degeneration and Necrosis of the Granular Layer of the Cerebellum. J. Neuropath. exp. Neurol. **2**, 413 (1943). — ²⁰ VOGEL, F. S., C. G. HOAK, J. C. SLOPER and W. HAYMAKER: The Induction of Acute Morphological Changes in the Central Nervous System and Pituitary Body of Macaque Monkeys by Cobalt⁶⁰ (Gamma) Radiation. J. Neuropath. exp. Neurol. **17**, 1 (1958). — ²¹ VOGT, C., u. O. VOGT: Morphologische Gestaltungen unter normalen und pathologischen Bedingungen. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **50**, 3—6 (1942).

Dr. STEEN OLSEN, Kopenhagen (Dänemark), Kommunehospitalet Patologisk Institut