

Aus dem Institut für Hirnforschung und allgemeine Biologie, Neustadt/Schwarzwald
(Direktor: Prof. Dr. med. O. VOGT)
und dem Pathologischen Universitätsinstitut, Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. H. BREDT)

Zur Frage quantitativ nachweisbarer pathologisch-anatomischer Befunde bei der Katatonie

Strukturcharakteristica

Von

WERNER M. TREFF und K.-J. HEMPEL

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. April 1959)

Die Zahl der Untersuchungen über anatomische Veränderungen bei der Schizophrenie ist bereits so groß, daß man sie kaum zu überblicken vermag. „Die Widersprüchlichkeit der in der Literatur beschriebenen Befunde dürfte darauf hinweisen, daß die Frage nach der Zuverlässigkeit, mit welcher feingewebliche Befunde bei Schizophrenen von solchen bei Nichtschizophrenen gegeneinander abgewogen werden können, noch unbeantwortet und problematisch ist⁵.“

Meist wurde bisher die Frage nach dem morphologischen Substrat der Schizophrenie (ausgenommen ^{3,6,41} u. a.) vom qualitativen Gesichtspunkt aus betrachtet. Hier sollen nun mittels mathematisch-morphologischer Methoden am medio-dorsalen Thalamuskern Veränderungen bei Katatonen im Vergleich zu klinisch Gesunden beschrieben werden.

Zur Charakterisierung der Strukturunterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten müssen bei der quantitativen Betrachtungsweise Maßzahlen gefunden werden. Solche Struktureinheiten lassen sich durch die numerische Zelldichte, ihre Streuung und Varianz, durch die Volumenzelldichte und die Gliazell-Nervenzell-Koeffizienten kenntlich machen.

Begriffsbestimmung

Numerische Zelldichte. Die Zelldichte ist der statistisch gesicherte Mittelwert⁴⁷ der Zellzahlen pro Gesichtsfeld einer zu beschreibenden Struktur.

Streuung. Sie dient zur Charakterisierung^{9, 47} der Größe der Ausbreitung der Einzelglieder einer statistischen Reihe um ihren Mittelwert. Morphologisch gesehen verhilft uns die Streuung zu einem Überblick der Verteilung der Zelldichten in den Gesichtsfeldern einer zu untersuchenden Struktur.

Varianz. Da die Streuung großemäßig auch in gewisser Abhängigkeit von ihrem Mittelwert steht⁴⁸, haben wir zur weiteren Gewebscharakterisierung den prozentualen Quotienten aus der Streuung und ihrer Zelldichte gebildet und bezeichnen diesen als Varianz der Zelldichte ($V\text{-}\% = \text{Streuung} \cdot 100/\text{Zelldichte}$).

Wird die Varianz jedoch aus den Durchschnittswerten (Zelldichte und Streuung) der beiden Vergleichsgruppen — das sind hier die klinisch Gesunden und die kataton Erkrankten — berechnet, so kann sie nicht mehr als reines Strukturcharakteristicum angesehen werden. Denn in der *durchschnittlichen* Streuung der jeweiligen Vergleichsgruppen ist neben der Streuung des Einzelfalles auch die individuelle Schwankungsbreite der Zelldichten aller in der Vergleichsgruppe vorkommenden Einzelfälle mitenthalten.

Volumenzelldichte (relatives Strukturvolumen). Zur Charakterisierung derselben¹⁷ dient der Grauzellkoeffizient von v. ECONOMO u. KOSKINAS⁷ (Definition siehe Seite 192).

Gliazell-Nervenzell-Koeffizienten. Diese Koeffizienten werden aus der Gliazelldichte, bzw. deren Volumenzelldichte und der Nervenzelldichte bzw. deren Volumenzelldichte, pro Gesichtsfeld gebildet. Sie sind auf Seite 195 näher erläutert.

Voraussetzung für die quantitative Beurteilung pathologisch veränderter Gehirne ist das Vorhandensein von Zahlenmaterial klinisch Gesunder.

Kurze Übersicht der untersuchten Fälle:

Klinisch Gesunde

- E 105: 6½ Jahre alter Junge. Gestorben an Diphtherie.
 A 58: 24 Jahre alter Mann. Tödlich verunglückt.
 A 61: 38 Jahre alter Mann. Gestorben an nephritischen Schrumpfnieren beiderseits. Exitus nach 2tägigem Koma.
 A 65: 40 Jahre alte Frau. Veronalvergiftung.
 A 56: 61 Jahre alter Mann. Verstorben während der operativen Behandlung eines Larynxcarcinoms.

*Katatone ohne Schocktherapie**

- Bu 3: 21 Jahre alte Stenotypistin. 4 Jahre krank. In Schüben verlaufende Katatonie. Tod an Bronchopneumonie.
 Bu 20: 26 Jahre alte Kontoristin. 8 Jahre krank. Tod an Pneumonie.
 Bu 1: 37 Jahre alte Stenotypistin. 8 Wochen krank. Tod in akuter Katatonie.
 Bu 21: 42 Jahre alte Frau. 6 Jahre krank. Tod an Bronchopneumonie.
 Bu 19: 44 Jahre alte Kontoristin. 15 Jahre krank. Tod an hypostatischer Pneumonie.

So wurden zunächst die Maßzahlen von 5 linken Hemisphären klinisch Gesunder^{20, 21} am medio-dorsalen Thalamuskern des Menschen ermittelt. Die verwendeten 20 µ starken Serienschnitte waren mit Kresylechtviolett — nach vorhergehender Formalinfixierung und Paraffineinbettung — gefärbt. Es wurden die Zellzahlen von durchschnittlich 75 Gesichtsfeldern pro Nucleus bei 210facher Vergrößerung festgestellt (d. h. in einem Volumen von 0,664 mm³).

Die Volumenzelldichte und die relativen Zellvolumina wurden bisher⁴⁴ nur an einem Nucleus (Nucleus ventro-medialis — Md. vm) mit der von HAUG beschriebenen Treffermethode¹⁵ bestimmt**.

Mit diesen Untersuchungsmethoden erhielten wir ein Zahlenmaterial, das einmal die qualitativ durchgeführte Gliederung des medio-dorsalen

* Ausführliche Krankengeschichten, siehe bei HOFF, A.²⁷.

** Die Aufgliederung des medio-dorsalen Thalamuskernes (Supranucleus medialis-dorsalis thalami) nach NAMBA³⁵ ist folgende: Nucleus medialis (Md. m), Nucleus intermedialis (Md. im), Nucleus lateralis (Md. l), Nucleus dorso-medialis (Md. dm), Nucleus ventro-medialis (Md. vm), Nucleus dorso-lateralis (Md. dl) und Nucleus posterior (Md. p) (siehe auch schematische Zeichnung Abb. 1).

Thalamuskernes³⁵ auch quantitativ bestätigte²⁰ und zugleich das Vergleichsmaterial für weitere Untersuchungen darstellt. Aus der Neustädter Sammlung wurden hierfür 5 linke Hemisphären Katatoner ohne Schocktherapie herausgegriffen.

Die vorliegende Darstellung beschäftigt sich nicht mit den Methoden und mit dem durch sie erhaltenen Zahlenmaterial im einzelnen — wie es an anderer Stelle^{20,21,43,44} geschehen ist —, sondern sie soll zu der Frage quantitativ nachweisbarer pathologisch-anatomischer Strukturveränderungen in einem subcorticalen Griseum Katatoner Stellung nehmen.

Ergebnisse

Die numerische Zelldichte und ihre Varianz

Das auffälligste Merkmal bei der qualitativen Untersuchung ist die Zelldichte. Ihr Verhalten soll in der vorliegenden Darstellung besprochen werden.

Die qualitative morphologische Unterteilung des medio-dorsalen Thalamuskernes^{20,35} (Abb.1) kann auch vom quantitativen Standpunkt

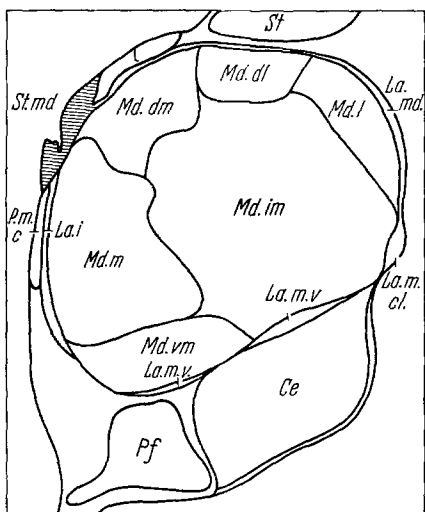


Abb.1. Schematische Zeichnung des medio-dorsalen Thalamuskernes nach NAMBA²⁰

aus als gerechtfertigt angesehen werden²⁰. Die qualitativ — beschreibende Analyse ist selbstverständlich die Voraussetzung für eine quantitative Auswertung morphologischen Materials.

Einen Beweis für die Berechtigung dieser Gliederung sehen wir in der Reproduzierbarkeit der Zelldichten pro Gesichtsfeld bei verschiedenen Individuen innerhalb einer individuellen Schwankungsbreite von durchschnittlich etwa $\pm 10\%$ (Abb.2). Außerdem liegen ihren Häufigkeitsverteilungen Gaußsche Normalverteilungen zugrunde.

Betrachtet man die in der Tab.1 angegebenen durchschnittlichen

Zelldichten für die einzelnen Nuclei, so muß man dabei berücksichtigen, daß im Einzelfall die Zelldichte zwischen 5% und 20% um den Mittelwert schwanken kann. Die individuelle Schwankungsbreite der einzelnen Nuclei ist unterschiedlich groß.

Diese bei klinisch Gesunden statistisch gesicherten numerischen Zelldichten fordern geradezu einen Vergleich mit denen der Katatonen heraus. In diesem Griseum sind schon von früheren

Untersuchern^{1,3,11-13,18,19,21,29,30,33,34,45,46} bei Schizophrenen qualitative histopathologische Betrachtungen angestellt worden.

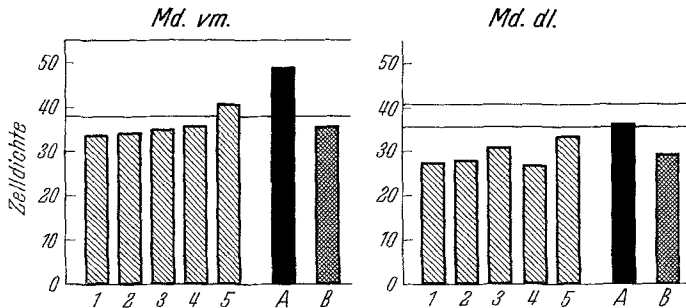


Abb. 2. Großer und kleiner individueller Schwankungsbereich der numerischen Zell-dichte bei klinisch Gesunden und den Zell-dichten der einzelnen Fälle bei den Katatonen. — 1 Bu 3; 2 Bu 20; 3 Bu 1; 4 Bu 21; 5 Bu 19; A Durchschnitt der klinisch Gesunden; B Durchschnitt der Katatonen. Obere Querlinie: Maximalwert der numerischen Zell-dichte bei klinisch Gesunden. Untere Querlinie: Minimalwert der numerischen Zell-dichte bei klinisch Gesunden

Tabelle 1. *Klinisch Gesunde*

Nuclei	Durchschnittliche numerische Zell-dichte	Individueller Schwankungsbereich zwischen	Varianz	numerische Gliazell-dichte
Md. m	46,33	+ 9 ⁰ / ₀ und — 8 ⁰ / ₀	± 13,3	134
Md. im	39,51	+ 9 ⁰ / ₀ und — 9 ⁰ / ₀	± 12,7	156
Md. l	36,87	+ 11 ⁰ / ₀ und — 9 ⁰ / ₀	± 15,3	172
Md. dm	42,89	+ 10 ⁰ / ₀ und — 5 ⁰ / ₀	± 11,0	131
Md. vm	45,45	+ 20 ⁰ / ₀ und — 15 ⁰ / ₀	± 16,6	152
Md. dl	36,22	+ 12 ⁰ / ₀ und — 3 ⁰ / ₀	± 16,6	168
Md. p	35,18	+ 4 ⁰ / ₀ und — 8 ⁰ / ₀	± 11,1	157

Tabelle 2. *Katatonie ohne Schocktherapie*

Nuclei	Durchschnittliche numerische Zell-dichte	Individueller Schwankungsbereich zwischen	Varianz	Durchschnittliche prozentuale Zell-abnahme	Numerische Gliazell-dichte
Md. m	30,25	+ 20 ⁰ / ₀ und — 15 ⁰ / ₀	± 16,8	— 35,0	147
Md. im	36,92	+ 5 ⁰ / ₀ und — 9 ⁰ / ₀	± 11,0	— 5,6	176
Md. l	29,40	+ 13 ⁰ / ₀ und — 6 ⁰ / ₀	± 13,8	— 20,3	215
Md. dm	36,03	+ 8 ⁰ / ₀ und — 5 ⁰ / ₀	± 12,2	— 15,9	144
Md. vm	36,38	+ 14 ⁰ / ₀ und — 6 ⁰ / ₀	± 12,5	— 20,0	160
Md. dl	29,66	+ 15 ⁰ / ₀ und — 15 ⁰ / ₀	± 13,3	— 18,1	172
Md. p	31,78	+ 4 ⁰ / ₀ und — 5 ⁰ / ₀	± 10,0	— 9,7	159

So haben wir die Zell-dichten der einzelnen Nuclei der kataton Erkrankten (Tab. 2) mit den klinisch Gesunden verglichen, um ein genaueres Bild und eine Klärung in der Streitfrage zu erhalten, ob und inwieweit Zellausfälle überhaupt am morphologischen Bild der Schizophrenie

beteiligt sind. Wir sind der Ansicht, daß nur eine quantitative Betrachtungsweise — wobei das Zahlenmaterial statistisch gesichert wird — hier eine Entscheidung bringen kann:

Die durchschnittlichen Zelldichten sämtlicher Nuclei der Katatonen zeigen gegenüber den klinisch Gesunden Zellverluste, die zwischen 5,6% und 35% liegen. Im Einzelfall können die Verluste zwischen 2% und 44% betragen⁴³.

Bei einem Vergleich der Tab. 1 u. 2 muß betont werden, daß die Prozentzahlen, die dort für die individuelle Schwankungsbreite angegeben werden, sich auf den Einzelfall beziehen, denn der individuelle Schwankungsbereich bedeutet ja die *Schwankung des Einzelfalles* um den Durchschnittswert derselben. Während die in der Tab. 2 (Spalte 4) angegebenen Prozentwerte die durchschnittliche Abnahme der Zelldichten gegenüber den Durchschnittswerten der Gesunden bedeuten. Sie dürfen also nicht mit dem individuellen Schwankungsbereich der in der Tab. 1 angegebenen Werte verglichen werden. Ein Zellverlust, der im Einzelfall kleiner als 10% ist, kann also gemäß der individuellen Schwankungsbreite noch nicht als eindeutig pathologisch angesehen werden.

Der genannte Zellausfall verändert die Strukturen der Nuclei, wie es qualitativ zu beobachten und quantitativ aus den unterschiedlichen Varianzen zu ersehen ist^{19,22}. Wird die Varianz gegenüber den klinisch Gesunden kleiner, so ist die Verteilung der Zellen in der Struktur eine gleichmäßigere geworden, die eindrucksmäßig durch eine größere Uniformität derselben zum Ausdruck kommt. In einem der 7 Nuclei dagegen ist die Varianz bei den Erkrankten durch den durchschnittlich 35%igen Zellausfall (Md. m) erheblich größer geworden. Der Nervenzellausfall hat hier zu stärkerer „pathologischer Lückenbildung“^{19,22} geführt. Allgemein zeichnen sich die Nuclei der Erkrankten durch diffuse Zellichtungen aus, die einmal durch einen diffusen Zellausfall und zum anderen durch eine Volumenabnahme der einzelnen Zellen zustande kommt.

In der Abb. 3 stellen wir die Veränderungen der Zelldichten und deren Varianzen für die einzelnen Nuclei beider Vergleichsgruppen gegenüber. Die schwarzen Rhomben entsprechen den Werten für die klinisch Gesunden, die hellen denen für die Katatonen. Durch die Einbeziehung der Konfidenzbereiche können die einzelnen Nuclei als Rhomben gezeichnet werden, wobei die Spitzen in der Ordinatenrichtung die Konfidenzbereiche der Varianzen und die in der Abszissenrichtung die Konfidenzbereiche der Nervenzelldichten bedeuten. Die jeweiligen Mittelwerte finden sich somit im Schnittpunkt der Diagonalen.

Unter dem Konfidenzbereich wird das Intervall verstanden, in welches von 100 arithmetischen Mitteln 99 fallen müssen, wenn die gleiche Anzahl von Gesichtsfeldern ausgewertet und eine 99%ige statistische Sicherheit verlangt wird. Alle Mittelwertszahlen innerhalb dieses Bereiches sind statistisch als nur zufällig unterschiedlich zu betrachten. Signifikante Unterschiede zwischen Mittelwerten liegen also erst dann vor, wenn ihre jeweiligen Konfidenzbereiche nicht mehr ineinander reichen.

Aus dieser Abbildung 3 wird nun ersichtlich, daß durch den Zellausfall die Rhomben der Katatonen sich im Bilde nach links verschieben, d. h. also, die Zelldichten haben abgenommen. Durch den unterschiedlich starken Zellausfall der einzelnen Nuclei tritt nunmehr bei ihnen eine andere Reihenfolge bezüglich der Nervenzelldichte auf. Außerdem findet durch die Verkleinerung der Varianz im Erkrankungsfalle bei 5 von 7 Nuclei eine mehr oder weniger starke Verschiebung nach unten statt: Die Verteilung der Zellen

im Gewebe ist demnach gleichmäßiger geworden; sie ist teilweise nicht signifikant.

Zwei Nuclei (Md. m und Md. dm) zeigen eine Verschiebung nach oben, die durch die größere Varianz im Erkrankungsfalle bedingt ist. Die Veränderung im Md. dm muß wohl statistisch als zufällig angesehen werden; die im Md. m dagegen ist eindeutig. Die Struktur desselben fiel auch bei qualitativer Betrachtungsweise durch ihre „pathologische Lückenbildung“^{19,22} besonders auf.

Aus einem Vergleich eigener qualitativer und quantitativer Untersuchungen müssen wir folgern^{19,43}, daß Nervenzellausfälle unter 30% bei den untersuchten Strukturen rein eindrucksmäßig nicht eindeutig festgestellt werden können. Wohl geben die pathologischen Zellveränderungen uns einen Hinweis auf einen vorliegenden Zellausfall. Doch dieser kann, wenn er unterhalb der genannten Größenordnung liegt, nicht mit Sicherheit erkannt werden. Sind die Zellausfälle nicht wesentlich größer als 10%, so kann hierfür keine statistische Eindeutigkeit nachgewiesen werden. Außerdem liegt ja der individuelle Schwankungsbereich der Zelldichten in dieser Größenordnung.

Die Volumenzelldichte

Das Strukturbild eines Gewebes wird nicht allein von der Anzahl seiner Zellen (numerische Zelldichte), ihrer Anordnung und Verteilung (Varianz) bestimmt, sondern auch von dem Verhältnis der Zellgrößen gegenüber dem zwischenzelligen Raum (Volumenzelldichte) geprägt. Der subjektive Eindruck von einem Gewebe, welches numerisch zwar eine geringere Zelldichte haben kann, aber volumenmäßig größere Zellen besitzt, kann dichter wirken als ein solches, in dem die numerische Zelldichte größer ist, die Zellen aber dafür volumenmäßig kleiner sind. Quantitativ aber muß aufgrund der *numerischen* Zelldichte letzteres als

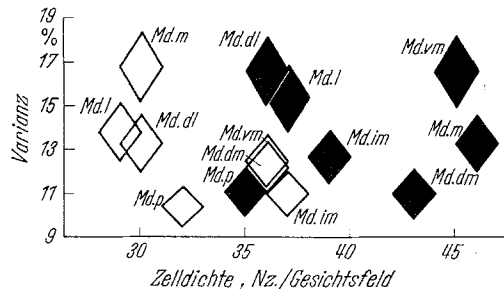


Abb. 3. Varianz und Zelldichte bei klinisch Gesunden und Katatonen. Siehe auch nebenstehenden Text

zellreicher angesprochen werden. Um diese mögliche Diskrepanz zwischen der eindrucksmäßigen Beurteilung und der quantitativen Erhebung klären zu können, ist man bemüht, Volumenbestimmungen der Zellgrößen durchzuführen^{1a,2,4,7,16,23-26,28,32,42}. v. ECONOMO u. KOSKINAS⁷ führten zu diesem Zweck schon vor 30 Jahren als theoretische Größe den *Grauzellkoeffizienten* ein. Dieser wird durch den Quotienten

$$\frac{\text{Volumen eines Griseum}}{\text{in ihm enthaltenes Nervenzellvolumen}}$$

ausgedrückt. Dieser Quotient kann als „Volumenzelldichte“¹⁷ bezeichnet werden. Er dient uns als weiteres zahlenmäßig faßbares Strukturcharakteristikum. Er wurde von uns mit der Treffermethode¹⁵ am Nucleus ventro-medialis des medio-dorsalen Thalamuskernes beim Menschen bestimmt, weil in diesem Nucleus bei den klinisch Gesunden große individuelle Schwankungsbreiten bezüglich der numerischen Zelldichte gefunden worden waren, die bei qualitativer Betrachtungsweise unauffällig blieben.

Wir müssen aber hierbei ausdrücklich betonen, daß wir mit der Treffermethode nicht die absolute Volumenzelldichte einer Struktur bestimmen können, sondern mit den daraus gewonnenen Maßzahlen nur das *relative* Strukturvolumen aus methodischen Gründen erfassen^{15,44}.

Wenn wir also hier von der Volumenzelldichte sprechen, ist darunter immer nur das relative Strukturvolumen zu verstehen. Für den Grauzellkoeffizienten steht also nur ein *relatives Maß* zur Verfügung.

Tabelle 3

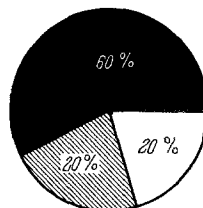
Fälle	Grauzell- koeffizient	Gliazell- koeffizient	Numerischer Gliazell- Nervenzell- koeffizient	Gliazell- Nervenzell- Volumen- koeffizient
E 105	30	94	3,2	0,32
A 58	35	76	2,9	0,46
A 61	30	100	4,0	0,30
A 65	32	82	3,7	0,39
A 56	29	91	2,9	0,31
Durchschnitt				
klinisch Gesunde	31	89	3,3	0,35
Bu 3	54	75	4,2	0,72
Bu 20	59	76	4,8	0,78
Bu 1	50	69	4,9	0,74
Bu 21	52	66	4,5	0,78
Bu 19	50	70	3,7	0,72
Durchschnitt				
Katatone	53	71	4,4	0,76

Die Volumenzelldichten des Md. vm, die durch die Grauzellkoeffizienten in der Tab.3 vertreten sind, zeigen bei den kataton Erkrankten eine deutliche Abnahme gegenüber den klinisch Gesunden.

Aus der Definition des Grauzellkoeffizienten geht hervor, daß ein höherer Zahlenwert desselben einer kleineren Volumenzelldichte entspricht.

Aufgrund unserer Berechnungen⁴⁴ beträgt die Abnahme des relativen Strukturvolumens bei den Katatonen gegenüber dem Durchschnitt der klinisch Gesunden 40%; die Abnahme der numerischen Zelldichte dagegen nur 20%. Aus diesem größeren Volumenverlust, der nicht der

Abb. 4. Abnahme der Volumenzelldichte bei den Katatonen unter Berücksichtigung der anteilmäßigen Beteiligung des Nervenzellverlustes und des Volumenverlustes der einzelnen noch vorhandenen Zellen im Md. vm. Gesamtkreis; Volumenzelldichte bei klinisch Gesunden. Schwarzer Sektor: Volumenzelldichte bei Katatonen. Weißer Sektor: Verlust der Volumenzelldichte durch den numerischen Zellausfall. Gepunkteter Sektor: Volumenabnahme bei den noch vorhandenen Nervenzellen



Abnahme der numerischen Zelldichte entspricht, muß noch eine zusätzliche Volumenabnahme der *einzelnen Zellen* gefolgert werden. Sie muß im Durchschnitt also 20% betragen.

Weiterhin geht aus den Zahlenwerten der Grauzellkoeffizienten hervor, daß die Volumenzelldichte im Gegensatz zu der numerischen Zelldichte in den beiden Vergleichsgruppen eine wesentlich kleinere individuelle Schwankungsbreite zeigt.

Bei der Betrachtung der numerischen Zelldichte fällt bei den klinisch Gesunden der Fall A 58 und bei den kataton Erkrankten der Fall Bu 19 durch eine große Nervenzelldichte im Nucleus ventro-medialis auf. Bezüglich ihrer Volumenzelldichte muß nun aber gefolgert werden, daß sie sich gut in die jeweiligen Vergleichsgruppen einordnen.

Die Folgerung aus dieser Tatsache ist, daß die größere numerische Zelldichte hier mit einer Kleinheit des Volumens der einzelnen Zellen verbunden sein muß.

Die Gliazelldichte

Um das Strukturbild der Nuclei zu vervollständigen, unterzogen wir auch die Glia einer quantitativen Untersuchung²¹. Wir stellten bei den beiden Vergleichsgruppen die numerische Gliazelldichte und für den ventro-medialen Nucleus auch ihre Volumenzelldichte fest. Eine Unterscheidung in Makro- und Mikroglia erfolgte nicht.

Bei den klinisch Gesunden ist die Gliazelldichte der einzelnen Nuclei untereinander nicht immer signifikant unterscheidbar. Es macht sich jedoch die Tendenz bemerkbar, daß die Nuclei, die die größeren Nervenzellen enthalten, auch eine größere Anzahl von Gliazellen pro Gesichtsfeld aufweisen.

Der individuelle Schwankungsbereich der Gliazelldichten und auch ihrer Varianzen liegen unter denen, die für die Nervenzellen festzustellen sind. Die Verteilung der Gliazellen ist somit innerhalb der geweblichen Struktur eine gleichmäßigere, wie es auch rein eindrucksmäßig schon auffällig ist.

Bei den kataton Erkrankten ist das Verhalten bezüglich der Gliazell-dichte in den einzelnen Fällen außerordentlich unterschiedlich. Irgendwelche Zusammenhänge zwischen Krankheitsintensität, Krankheitsdauer oder Alter der Patienten und der Stärke der Veränderungen der numerischen Gliazelldichten lassen sich nicht feststellen. Damit befinden wir uns in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern^{5,11-13,31,37,39} u. a., die wiederholt feststellten, daß bei der mikroskopischen Betrachtung der Strukturen schizophrener Fälle keine ausgesprochene Gliaproliferation zu beobachten ist. Wenn auch *nicht* von einer *Gliaproliferation* gesprochen werden kann, so zeigen doch unsere quantitativen Ergebnisse, daß im Durchschnitt bei den Erkrankten eine geringe Gliavermehrung gegenüber den klinisch Gesunden stattgefunden hat.

Wenn wir der Glia eine trophische Funktion^{10,31} zuklittern und vielleicht bei klinisch Gesunden zwischen der Anzahl und dem Volumen der Ganglienzellen und der Zahl der Gliazellen in einer gegebenen Struktur ein konstantes Zahlenverhältnis besteht, so ist dieses bei den Katatonen auf jeden Fall gestört. Wenn wir auch nicht immer eine Gliavermehrung gegenüber den klinisch Gesunden für jeden einzelnen Fall feststellen können, so müssen wir doch von einer *relativen* Gliazellvermehrung (passive) sprechen, denn die Nervenzellverminderung war in jedem Erkrankungsfalle eindeutig; eine Gliaverminderung konnte niemals ermittelt werden.

Die Volumenzelldichte der Gliazellen ist im ventro-medialen Nucleus untersucht worden. Die Zunahme der numerischen Zelldichte betrug im Durchschnitt 5%. Die durchschnittliche Zunahme der Volumenzelldichte der Gliazellen beträgt jedoch 24%. Als Ausdruck für die Volumenzelldichte gilt entsprechend dem Grauzellkoeffizienten der Nervenzellen der Gliazellkoeffizient, wie er für die einzelnen Fälle in der Tab. 3 ersichtlich ist.

Wenn die Gliazellkoeffizienten der Erkrankten kleiner sind, als die bei den klinisch Gesunden, so bedeutet dies eine Zunahme des relativen Strukturvolumens der Gliazellen. Der individuelle Schwankungsbereich bei den klinisch Gesunden erscheint größer als bei den Katatonen.

Diese Diskrepanz der Zahlenverhältnisse zwischen der geringeren Vermehrung der numerischen Gliazelldichte und der weitaus stärkeren der Volumenzelldichte läßt sich nur so erklären, daß außer der leichten numerischen Gliaverdichtung noch eine zusätzliche Volumenzunahme der einzelnen Gliazellen zu folgern ist. Sie beträgt im Durchschnitt 19%.

Hierbei von einer Gliaproliferation zu sprechen, halten wir für nicht angebracht, denn die hier erwähnten quantitativ erfaßten Veränderungen entziehen sich der qualitativen Beobachtungsmöglichkeit im Lichtmikroskop: Bei der mikroskopischen Betrachtung kann man ja nicht direkt das Zellvolumen der Gliazellen zu Gesicht bekommen, sondern

man sieht in erster Linie die Fläche der abgebildeten Gliazellen und beurteilt damit ihren Durchmesser. Die Unterschiede der Durchmesser sind bei etwa 20%iger Volumenveränderung der Gliazellen größenordnungsmäßig aber so klein, daß sie auch bei sorgfältigster Beobachtung nicht festgestellt werden können. Derartige Befunde sind nur mit Hilfe quantitativer Methode möglich.

Die Gliazell-Nervenzell-Koeffizienten

Die Unterschiede der Gliazell- und Nervenzelldichten, die wir zwischen klinisch Gesunden und Katatonen quantitativ nachweisen können, sollen durch die Gliazell-Nervenzell-Koeffizienten in einer Zahl ausgedrückt werden. Wir erwarten bei einer Änderung der Zelldichten eine eindeutige Verschiebung dieser Quotienten im Erkrankungsfalle. Wir haben bisher festgestellt, daß diese bei den Nervenzellen und Gliazellen gegensätzlich sind. Die unterschiedlichen Zahlenverhältnisse werden zwischen den beiden Vergleichsgruppen — auch wenn sie geringfügig sind — durch die Quotientenbildung eindeutiger.

Wir unterscheiden zwei Koeffizienten: Einmal den numerischen Gliazell-Nervenzell-Koeffizienten, wobei dieser aus den numerischen Zelldichten gebildet wird, und zum anderen den relativen Gliazell-Nervenzell-Volumenkoeffizienten, der aus den relativen Strukturvolumina ermittelt wird.

Wenn der numerische Koeffizient größer als 1,0 ist, so liegt das daran, daß in den untersuchten Strukturen die numerische Gliazelldichte immer größer als die Nervenzelldichte gewesen ist. Der relative Volumenkoeffizient muß kleiner als 1,0 sein, da in den untersuchten Strukturen das Nervenzellvolumen das der Gliazellen übersteigt. Der relative Gliazell-Nervenzell-Volumenkoeffizient ist bisher von uns nur am Nucleus ventro-medialis bestimmt worden.

Wie aus der Tab. 4 hervorgeht, sind die Werte der gleichen Nuclei bei den Katatonen gegenüber denen der klinisch Gesunden deutlich erhöht. Die Veränderungen sind nicht gleichmäßig stark ausgeprägt, was einmal durch den unterschiedlich starken Nervenzellausfall und zum anderen durch die unterschiedliche Gliavermehrung bedingt ist. Den wesentlichsten Anteil an der Veränderung dieser Quotienten überhaupt hat die Verminderung der Nervenzelldichte. Da sie im Nenner des Quotienten steht, verursacht die kleinere Zelldichte bei den kataton Erkrankten im

Tabelle 4. *Numerischer Gliazell-Nervenzell-Koeffizient*

Nuclei	Klinisch Gesunde	Katatonie
Md. m	2,9	4,9
Md. im	4,0	4,8
Md. l	4,7	7,3
Md. dm	3,1	4,0
Md. vm	3,3	4,4
Md. dl	4,7	5,8
Md. p	4,5	5,0

wesentlichsten das Größerwerden der Gliazell-Nervenzell-Koeffizienten.

Für den Nucleus ventro-medialis ist sowohl der numerische Gliazell-Nervenzell-Koeffizient, wie auch der relative Gliazell-Nervenzell-Volumenkoeffizient in der Tab. 3 für sämtliche untersuchten Einzelfälle

aufgeführt. Der individuelle Schwankungsbereich ist innerhalb derselben Vergleichsgruppen für beide Koeffizienten nahezu gleich groß. Auffällig ist besonders bei den relativen Gliazell-Nervenzell-Volumenkoeffizienten, daß die individuelle Schwankungsbreite bei den Katatonen kleiner geworden ist. Von anderer Seite¹⁶ wurden bei quantitativen Untersuchungen an der Area striata ähnliche Veränderungen im relativen Strukturvolumen zwischen Nervenzellen und Gliazellen bei Schizophrenien festgestellt, die aber nicht von dieser Eindeutigkeit waren.

Es zeigt sich hierin vielleicht die Tendenz eines in einer bestimmten Richtung verlaufenden Krankheitsgeschehens, das zur auffälligen Vergrößerung dieser Koeffizienten bei den Katatonen führt. Es kann dabei aber nicht gesagt werden, daß sich irgendwelche Beziehungen zwischen der Stärke des Nervenzellausfalles und der nicht generell auftretenden, recht unterschiedlichen Verdichtung der Gliazellen einerseits und der Krankheitsdauer, Krankheitsintensität und dem Alter der Patienten andererseits herstellen lassen.

Natürlich sind die dargestellten Befunde in diesem Griseum sicher nicht absolut spezifisch, noch die alleinigen Veränderungen im Gehirn bei der Schizophrenie.

Zusammenfassung

Zur Beurteilung histopathologischer Veränderungen im medio-dorsalen Thalamuskern des Menschen bei Schizophrenie werden quantitative Angaben über die numerische Nervenzelldichte und ihre Varianz, die Volumenzelldichte der Ganglienzellen, die numerische Gliazelldichte und ihre Varianz, die Volumenzelldichte der Glia und über die Gliazell-Nervenzell-Koeffizienten mit statistisch gesicherten Maßzahlen gemacht.

Die *numerische Nervenzelldichte* in den einzelnen Nuclei hat bei den kataton Erkrankten gegenüber den klinisch gesunden Vergleichsfällen eindeutig abgenommen. Der diffuse Zellverlust ist bei den verschiedenen Nuclei unterschiedlich stark.

Die gleiche Aussage kann bezüglich der *relativen Volumenzelldichte der Nervenzellen* für den Nucleus ventro-medialis dieses Griseum getroffen werden. Die Abnahme der relativen Volumenzelldichte ist doppelt so groß als die der numerischen.

Die Zunahme der durchschnittlichen *numerischen Gliazelldichte* ist für dieses Griseum im Erkrankungsfalle in den einzelnen Nuclei außerordentlich unterschiedlich und ihr Auftreten bei den verschiedenen Fällen unregelmäßig.

Die Zunahme der *relativen Volumenzelldichte der Gliazellen* im Nucleus ventro-medialis beträgt das 4fache der numerischen Gliazellverdichtung.

Zur Verdeutlichung der Unterschiede der Veränderungen bezüglich der numerischen Zelldichten (Nerven- und Gliazellen) und ihren Volumenverhältnissen werden die betreffenden *Gliazell-Nervenzell-Koeffizienten*

gebildet. Dieselben erfahren im Erkrankungsfall eine wesentliche Erhöhung, wobei diejenigen, die sich auf die Volumenzellichte beziehen noch ausgeprägter als die numerischen vergrößert sind.

Beziehungen zwischen den Größen der Maßzahlen einerseits und der Krankheitsintensität, der Krankheitsdauer und dem Alter der Patienten andererseits konnten nicht hergestellt werden.

Literatur

- ¹ BÄUMER, H.: Veränderungen des Thalamus bei Schizophrenie. *J. Hirnforsch.* **1**, 156 (1954). — ^{1a} BALTHASAR, K.: Über das anatomische Substrat der generalisierten Tic-Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **195**, 531 (1957). — ² BONIN, G. v.: The isocortex of tarsius. *J. comp. Neurol.* **95**, 387 (1951). — ³ BOUMAN, K. H.: Die pathologische Anatomie des Zentralnervensystems bei Schizophrenie. *Psychiat. neurol. Bl. (Amst.)* **32**, 517 (1928). — ⁴ CHALKLEY, H. W.: Method for the quantitative morphologic analysis of tissue. *J. nat. Cancer Inst.* **4**, 47 (1943). — ⁵ DAVID, G. B.: Die pathologische Anatomie der Schizophrenie, siehe D. RICHTER: Schizophrenie. Stuttgart: Thieme 1957. — ⁶ DUNLAP, C. B.: Dementia praecox. *Amer. J. Psychiat.* **3**, 403 (1924). — ⁷ ECONOMO, G. v., u. G. N. KOSKINAS: Die Zytoarchitektonik der Hirnrinde des Menschen. Berlin und Wien: Springer 1925. — ⁸ FERRERO, C.: Le champ frontal granulaire magnocellulaire de l'écorce cérébrale. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* **59**, 41 (1947). — ⁹ FISHER, R. A.: Statistical methods for research workers. London 1948, 10. Aufl. — ¹⁰ FRIEDE, R.: Gliaindex und Hirnstoffwechsel. *Wien. Z. Nervenheilk.* **7**, 143 (1953). — ¹¹ FÜNFELD, E.: Über anatomische Untersuchungen bei Dementia praecox mit besonderer Berücksichtigung des Thalamus opticus. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **95**, 411 (1925). — ¹² FÜNFELD, E.: Über die pathologische Anatomie der Schizophrenie und ihre Bedeutung. *Msehr. Psychiat. Neurol.* **63**, 1 (1925). — ¹³ FÜNFELD, E.: Bemerkungen zur Histopathologie der Schizophrenie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **158**, 232 (1937). — ¹⁴ FÜNFELD, E. W.: Der Nucleus anterior thalami bei der Schizophrenie. *J. Hirnforsch.* **1**, 146 (1954). — ¹⁵ HAUG, H.: Die Treffermethode, ein Verfahren zur quantitativen Analyse im histologischen Schnitt. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* **118**, 302 (1955). — ¹⁶ HAUG, H.: Quantitative Untersuchungen an der Sehrinde. Stuttgart: Thieme 1958. — ¹⁷ HAUG, H.: Die Zelldichte und ihre Bedeutung für die Hirnrinde und ihre Areale. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **178**, 648 (1959). — ¹⁸ HECHST, B.: Zur Histopathologie der Schizophrenie mit besonderer Berücksichtigung der Ausbreitung des Prozesses. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **134**, 163 (1931). — ¹⁹ HEMPEL, K.-J.: Histopathologische Untersuchungen am Supranucleus medialis-dorsalis thalami bei Schizophrenie. *J. Hirnforsch.* **4**, 205 (1958). — ²⁰ HEMPEL, K.-J., u. W. M. TREFF: Quantitativ-morphologische Untersuchungen am Supranucleus medialis-dorsalis thalami. *J. Hirnforsch.* **4**, 149 (1958). — ²¹ HEMPEL, K.-J., u. W. M. TREFF: Die Gliazelldichte bei klinisch Gesunden und Schizophrenen. *J. Hirnforsch.* **4**, 371 (1959). — ²² HEMPEL, K.-J., u. W. M. TREFF: Über „normale Lücken“ und „pathologische Lückenbildungen“ in einem subcorticalen Griseum. *Ziegl. Beitr. path. Anat. (im Druck)* (1959). — ²³ HERTWIG, G.: Der volumetrische Nachweis von Verdopplungs- und Zwischenklassen an den Zellkernen des Zentralnervensystems des Menschen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **51**, 87 (1942). — ²⁴ HINTZSCHE, E.: Statistische Probleme aus der Kerngrößenforschung. *Experientia (Basel)* **1**, 103 (1945). — ²⁵ HINTZSCHE, E.: Über Normalkurven der Kerngrößenverteilung. *Mitt. Naturforsch. Ges., Bern, N. F.* **4**, 19 (1946). — ²⁶ HINTZSCHE, E.: Biologische Statistik durch materialgerechte Klasseneinteilung. *Schweiz. Z. Volksw. u. Statistik* **82**, 29 (1946). — ²⁷ HOFF, A.:

Orientierende Untersuchungen zur Frage patho-anatomischer Veränderungen im Pallidum und Striatum bei der Schizophrenie. *J. Hirnforsch.* **1**, 96 (1954). — ²⁸ JAKOB, W.: Die Bedeutung von Maß und Zahl im Leben der Zelle. *Naturwiss. Rundsch.* **2**, 354 (1949). — ²⁹ JOSEPHY, H.: Beiträge zur Histopathologie der Dementia praecox. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **86**, 391 (1923). — ³⁰ JOSEPHY, H.: Die Dementia praecox, aus BUMKE: Die Anatomie der Psychosen, Hdb. d. Geisteskrankh. IX (VII), 763. Berlin: Springer 1930. — ³¹ KRYSPIN-EXNER, W.: Über die Architektonik der Glia im ZNS der Menschen und der Säugetiere. I. int. Neuropath. Kongr., Rom 1952. — ³² MAYER, O.: Mikrometrische Untersuchungen über Zelldichtigkeit der Großhirnrinde bei den Affen. *J. Psych. Neurol.* **19**, 232 (1912). — ³³ MISKOLCZY, D.: Die örtliche Verteilung der Gehirnveränderung bei der Schizophrenie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **158**, 203 (1937). — ³⁴ MISKOLCZY, D.: Über das anatomische Korrelat der Schizophrenie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **147**, 509 (1933). — ³⁵ NAMBA, M.: Über die feineren Strukturen des medio-dorsalen Supranucleus und der Lamella medialis des Thalamus beim Menschen. *J. Hirnforsch.* **4**, 1 (1958). — ³⁶ NAITO, I.: Das Hirnrindenbild der Schizophrenie, *Arb. neurol. Inst. Univ. Wien* **26**, (1924). — ³⁷ PETERS, G.: Zur Frage der Pathologischen Anatomie der Schizophrenie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **160**, 361 (1937). — ³⁸ PETERS, G.: Gibt es eine pathologische Anatomie der Schizophrenie? *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **158**, 324 (1937). — ³⁹ PETERS, G.: Dementia praecox. Hdb. d. spez. path. Anat. u. Histol. Henke-Lubarsch-Rössle, **13. Bd.**, 4. Teil, 1–44. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956. — ⁴⁰ RICHTER, D.: Schizophrenie. Stuttgart: Georg Thieme 1957. — ⁴¹ ROLAND, L. P., and F. A. METTLER: Cell concentration and laminar thickness in frontal cortex of psychotic patients; studies on cortex removed at operation. *J. comp. Neurol.* **90**, 255 (1949). — ⁴² SHARIFF, G. A.: Cell counts in the primate cerebral cortex. *J. comp. Neurol.* **98**, 382 (1953). — ⁴³ TREFF, W. M., u. K.-J. HEMPEL: Die Zelldichte bei Schizophrenen und klinisch Gesunden. *J. Hirnforsch.* **4**, 314 (1958). — ⁴⁴ TREFF, W. M., u. K.-J. HEMPEL: Quantitative Untersuchungen über relative Zell- und Zellkernvolumina bei klinisch Gesunden und Schizophrenen. *J. Hirnforsch.* **4**, 411 (1959). — ⁴⁵ VOGT, C., u. O. VOGT: Über anatomische Substrate. *Ärztl. Forsch.* **2**, 101 (1948). — ⁴⁶ VOGT, C., u. O. VOGT: Biologische Grundanschauungen ... *Ärztl. Forsch.* **3**, 121 (1949). — ⁴⁷ WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Jena: VEB Gustav Fischer 1956.

Dr. med. W. M. TREFF, Neustadt/Schwarzwald, Institut für Hirnforschung und allgemeine Biologie, Rudenbergerstraße 1–5

Dr. med. K.-J. HEMPEL, Leipzig C 1, Pathologisches Universitätsinstitut, Liebigstraße 26; z. Zt. a. G. in Neustadt/Schw. Institut für Hirnforschung und allgemeine Biologie