

Aus der Hirnforschungsabteilung (Leiter: Doz. Dr. med. habil. J. SAYK)
der „Hans-Berger-Klinik“ für Psychiatrie und Neurologie der Friedrich-
Schiller-Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. H. v. KEYSERLINGK) und dem
Institut für Hirnforschung und allgemeine Biologie Neustadt (Schwarzwald)
(Direktor: Prof. Dr. O. VOGT †)

Über die Kernhomogenisierung in Nervenzellen der menschlichen Hirnrinde bei verschiedenen Erkrankungen*

Von
JOHANNES SAYK

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. Oktober 1959)

Einleitung

Nervenzellveränderungen können sehr vielgestaltig sein und auch eine verschiedene Bedeutung haben. Im Gegensatz zu den variablen, nicht immer mit Sicherheit zu beurteilenden Cytoplasmaveränderungen, stellen die Erkrankungen am Zellkern einen zuverlässigeren Gradmesser dar (SCHOLZ¹⁵). Diese gewissermaßen vom Zentrum der Zelle abhängige Bedeutung läßt sich auch von der zentralen Stellung des Kernkörperchens und Kernes im Stoffwechsel der Zelle herleiten, wie z. B. auch die von C. u. O. VOGT¹⁸ erkannte Abhängigkeit der Beschaffenheit der Nissl-Substanz ein Beweis dafür sein kann. Daraus wäre zu schließen, daß intranukleäre Veränderungen schwerwiegender Beeinträchtigungen der Funktionstüchtigkeit der Zellen nach sich ziehen, als Störungen die sich im Cytoplasma kundtun.

Gegenstand dieser Mitteilung ist die Beschreibung und Abgrenzung einer wohl selten vorkommenden Zellveränderung, die in die Gruppe der von NISSL¹², SPIELMEYER¹⁷, KONOWALOW⁷, EICKE³ u.a. beschriebenen „Ganglienzellblähung“ gehört. Die hier offenbar vom Kern ausgehende Erkrankung wirkt sich auch auf den Cytoplasmaleib aus. Es gelang verschiedene Phasen der Verflüssigung des Kerninhaltes in verschiedenen Nervenzellen der Rinde zu ermitteln.

Die Befunde wurden sowohl in Paraffin- als auch in Gefrierschnittserien mit Hilfe der Nissl-Färbung erhoben, durch phasenoptische Untersuchungen, die Feulgenreaktion, Scharlach-Rot-Färbung, Herxheimer- und Sudanfärbung und die Beschaffenheit der Fibrillen durch die Bielschowsky-Färbung kontrolliert. Die Ergebnisse der inzwischen begonnenen histochemischen Analysen und experimentellen Vergleiche werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht.

* Herrn Prof. Dr. H. v. KEYSERLINGK zum 50. Geburtstag gewidmet.

Befunde

Im Gefrierschnittmaterial einer Arteriosclerosis cerebri (74jährige ♀ mit Hemiparkinson li., Zwangsgreifen, Wischen, Verwirrtheit) fielen in den Frontalwindungen und in der Präzentralwindung (Lamina III und IV, Regio gigantopyramidalis) vereinzelt kleine Nervenzellen (Abb. 1) und auch Pyramidenzellen auf,

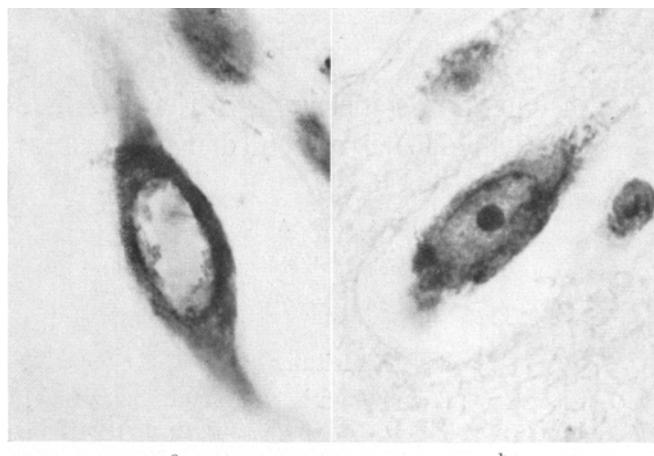


Abb. 1. a Kleine Nervenzelle aus der 4. Schicht der 2. Frontalwindung mit Kernhomogenisierung. Gefrierschnitt, Nissl-Färbung. b Normale Zelle gleicher Ordnung aus dem gleichen Präparat

denen der Kerninhalt fehlte. Erst bei näherer Betrachtung konnte festgestellt werden, daß die Kernwand verdichtet, mit feulgenpositiven Körnern angereichert und das Kerninnere bis auf geringe Reste aufgelöst war. Der Nucleolus fehlte.

Zunächst wurde angenommen, daß es Artefakte, beim Gefrierschneiden entstanden, sein könnten. Da aber bei eingehender Durchsicht eines größeren Materials verschiedene Phasen dieser Kernveränderung auch im Paraffinmaterial gefunden wurden, wurde zunächst an einen funktionellen Zustand, eine Störung im Stoffwechsel der Zelle gedacht.

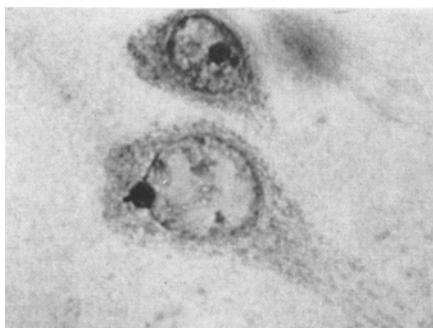


Abb. 2

Beginnende Kernhomogenisierung mit Tigrolyse in der 1. Frontalwindung, Lamina III. bei katatoner Schizophrenie. Paraffinschnitt, Nissl-Färbung

stanz mehr oder weniger reduziert. Die ausgeprägte Kernhomogenisierung bot ein eindrucksvolles Bild. In den Paraffinschnittserien einer katatonen Schizophrenie (42jährigen ♀, Bu 21 aus der Sammlung des Hirnforschungsinstitutes Neustadt/Schwarzw., Abb. 3) schien der Kern geblätzt mit randständiger Anordnung

Der Beginn einer Zellkernhomogenisierung ließ sich aus einer Verlagerung des Nucleolus zur Kernwand, partiellen Auflösung der chromatischen Kernsubstanz und einer gewissen Schwellung des gesamten Kernes ersehen (Abb. 2). Gleichzeitig schien die Nissl-Sub-

des Nucleolus, Auflösung des Kerninhaltes bis auf einen geringen Chromatinrest an der Kernwand. In dem Fall beschränkten sich die vereinzelten Kernauflösungen auf den Gyrus cinguli und die Stirnwindungen.

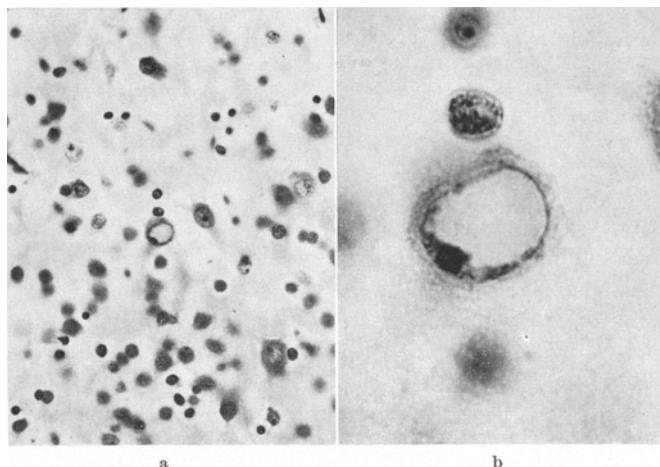


Abb. 3. a Zellkernhomogenisierung im Gyrus cinguli bei katatoner Schizophrenie. Paraffin-Schnitt, Nissl-Färbung; b Kernhomogenisierung bei starker Vergrößerung (Ölimmersion)

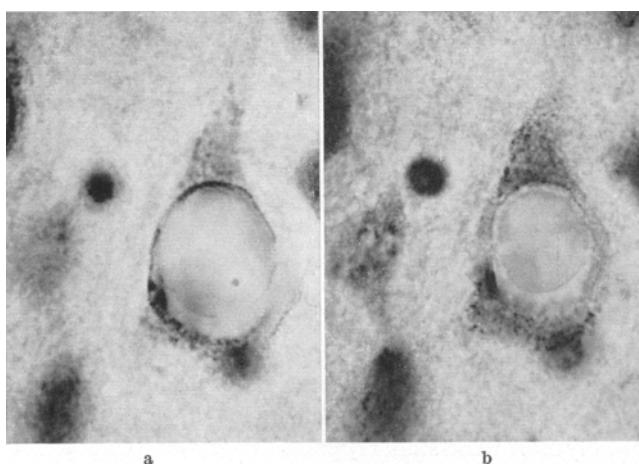


Abb. 4. Zellkernhomogenisierung in der 3. Schicht der 1. Frontalwindung bei katatoner Schizophrenie. Paraffinschnitt, Nissl-Färbung, a bei starker Vergrößerung (Ölimmersion); b bei starker Vergrößerung in einer tieferen Ebene (Ölimmersion)

Das Ende der Kernhomogenisierung mit dem Übergang zur Schwundzelle war bei Übersichtsuntersuchungen schwer zu erkennen. Erst bei starker Vergrößerung kam wieder bei einer katatonen Schizophrenie (19jährigen ♀, Bu 19 aus der Sammlung des Hirnforschungsinstitutes Neustadt/Schwarzw., siehe auch Hopf⁵, zum Ausdruck, daß die Schwundzelle (Abb. 4a u. b) aus einer homogenisierenden Kernerkrankung hervorgegangen war. Auch der Nucleolus schien bis auf einen

angedeuteten Rest homogenisiert. In einer optischen Ebene (Abb. 4a) war sogar ein Flüssigkeitsspiegel zu erkennen. Wie eingangs erwähnt, ließ sich der verflüssigte Kerninhalt mit Hilfe von Herxheimer, Scharlachrot und anderen Fett-, Glykogenfärbungen und Eiweißkörperreaktionen nicht näher differenzieren. Da zunächst auch im UV-Spektrum keine nähere Einengung gelang, wurde der Kerninhalt als wäßrig-verflüssigt angesehen.

Auf Grund der bisherigen Untersuchungen wurde die homogenisierende Kernveränderung bei Arteriosklerose, Pickscher Hirnatrophie, Hypertensionsencephalopathie und perniziös verlaufender, katatoner Schizophrenie, durchweg aber nur vereinzelt und zwar in der Frontal-, Parietal-, Temporalrinde, sehr selten auch in den Stammganglien gefunden.

Besprechung der Befunde

Die als Zellkernhomogenisierung anzusehenden Veränderungen wurden bei verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems gefunden, auch die Topik war verschieden. So kann man zunächst weder im Hinblick auf eine nosologische noch auf eine topistische Bedeutung nähere Schlüsse ziehen. In Anbetracht der kleinen Zahl der untersuchten Fälle kann es auch ein Zufall sein, daß die Veränderungen vorwiegend in den Frontalwindungen zu finden waren.

Aus der Vergrößerung der erkrankten Zellen ist zu schließen, daß die Zellkernhomogenisierung aus einer akuten oder subakuten unspezifischen Schwellung entstehen kann. Ob allein Stoffwechselschwierigkeiten, vielleicht zur Kompensierung einer Stoffnot, derartige Verflüssigungen des Kerninhaltes auslösen können, war aus den bisherigen experimentellen Untersuchungen nicht zu ermitteln. Während bei der Pyknose infolge des Wasserverlustes eine Verdichtung der Chromatinsubstanzen eintritt (LEPESCHKIN⁸, ZOLLINGER²⁰, LEUCHTENBERGER⁹), die mitunter reversibel sein kann, scheint die Zellkernhomogenisierung eine entgegengesetzte Funktion zu sein, die mit einer intranukleären Hydratation zu vergleichen ist. Hierfür spricht auch die fehlende Darstellbarkeit des flüssigen Kerninhaltes durch die Glykogen- und Fettfärbungen. Eigentümlich scheint die zumindest im Beginn der Homogenisierung auftretende Hyperchromatose und Vergrößerung der Kernkörperchen, wie etwa bei der axonalen Reaktion (ORTHMANN). Aller Wahrscheinlichkeit nach liegt hier eine fermentative Auflösung der Kerneiweißstrukturen durch heterolytisch wirksame Tryptasen zugrunde (GROLL⁴). Durch die Tryptasen werden die Kernsäuremoleküle gespalten.

Ob in allen Phasen eines Verflüssigungsprozesses eine Gerinnung ausbleibt, wie es MÜLLER¹¹ postuliert, ist schwer zu entscheiden. Nach den Zellformen in Abb. 4 u. 3 könnte die Frage bejaht werden. Da aber gleichzeitig geschrumpfte, homogenisierte Kerne gefunden wurden, sind wohl jeder homogenisierten Zelle beide Möglichkeiten gegeben, entweder im homogenisierten Zustand zugrunde zu gehen oder bei noch in gewissem Grade vorhandener Reaktionsfähigkeit zu schrumpfen. Ob bei dieser

Reaktionsfähigkeit der Nucleolus eine besondere Rolle spielt, war bisher nicht zu entscheiden. Eine vor der Einwirkung einer Schädlichkeit bereits geschwächte Zelle wird der Schädlichkeit weniger Widerstand leisten können als eine vollkommen intakte. Somit wäre anzunehmen, daß die bereits primär geschwächte Zelle durch eine Schwellung oder eine anders geartete akute Stoffwechselstörung schon im Beginn irreversibel geschädigt werden kann, so daß eine Reaktionsfähigkeit z.B. im Sinne einer Schrumpfung ausbleibt. Vielleicht spielt auch das Alter und die Lebensgeschichte der Zelle (BEHEIM-SCHWARZBACH^{1,2}) dabei eine Rolle.

OMOKOROW¹³ fand bei seinen Temperaturversuchen akute Verflüssigungserscheinungen neben reversiblen Zellschwellungen. Schließlich kann sich eine Schrumpfung an eine Kernschwellung anschließen (MARINESCO¹⁰). Aller Wahrscheinlichkeit nach ist eine geringgradige Homogenisierung z.B. in Abb. 1 u. 2 als reversible Stoffwechselstörung anzusehen. Die Tigrolyse im Cytoplasma der homogenisierten Zelle ist offenbar eine Sekundärerscheinung, die durch das Erlahmen des Kernstoffwechsels aufkommt.

Über den zeitlichen Ablauf einer Kernhomogenisierung kann an Hand dieser Untersuchungsergebnisse nichts Näheres geäußert werden. Es ist möglich, daß eine Kernhomogenisierung sehr rasch aufkommen kann, wie z.B. auch SCHOLZ u. JÖTTEN¹⁴ bei Elektrokrampfversuchen an Katzen registrieren konnten, daß bereits 1 Std nach dem Setzen des Krampfes akute Zellschwellungen auftraten. HÖPKER^{5a} beschrieb Zellschwellungen und perinukleäre Ödeme bei Glucosemangel. Inwieweit die sicherlich intravital beginnende Kernschädigung durch eine agonale Fermentwirkung beschleunigt wird, so daß die Homogenisierung zur Ausprägung gelangt, konnte aus den bisherigen experimentellen Untersuchungen nicht geschlossen werden. Die Seltenheit dieser Kernveränderung spricht für eine besonders geartete Störung, der zunächst jedoch noch keinerlei pathognostische Bedeutung beigemessen werden kann.

Zusammenfassung

Es wird über eine besondere Nervenzellkernveränderung berichtet, die bei Hirnatrophie, Arteriosklerose, Hypertensionsencephalopathie und katatoner Schizophrenie in der Hirnrinde beobachtet wurde. Sie besteht in einer Verflüssigung des Kerninhaltes (Kernhomogenisierung) der optisch leer erscheinenden, geblähten Nervenzellkerne. An den teilweise verdickten Kernmembranen sind Chromatinreste zu erkennen. Der randständige Nucleolus ist geschrumpft oder aufgelöst. Der Kernhomogenisierung entsprechend findet sich eine Tigrolyse.

Literatur

¹ BEHEIM-SCHWARZBACH, D.: Lebensgeschichte der melaninhaltigen Nervenzellen des Nucleus coeruleus unter normalen und pathogenen Bedingungen. *J. Hirnforsch.* **1**, 61 (1954). — ² BEHEIM-SCHWARZBACH, D.: Weitere Beobachtungen

an Nervenzellkernen. *J. Hirnforsch.* **3**, 105 (1957). — ³ EICKE, W. J.: Wilsonsche Krankheit — Pseudosklerose. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd. XIII/1 s. 851. Berlin: Springer 1957. — ⁴ GROLL, H.: Kernschwund und Protoplasmagerinnung bei der Koagulationsnekrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **316**, 384 (1949). — ⁵ HOPF, A.: Orientierende Untersuchungen zur Frage patho-anatomischer Veränderungen im Pallidum und Striatum bei Schizophrenie. *J. Hirnforsch.* **1**, 96 (1954). — ^{5a} HÖPKER, W.: Die Wirkung des Glukosemangels auf das Gehirn. Leipzig: Thieme 1954. — ⁶ KLEIN, H.: Zur pathologischen Anatomie der Alarmreaktion nach Kerngiften. *Virchows Arch. path. Anat.* **320**, 93 (1951). — ⁷ KONOWALOW, N. W.: Über eigenartige Veränderungen der Nervenzellen bei hepatolentikulärer Degeneration und anderen hepatocerebralen Erkrankungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **171**, 229 (1941). — ⁸ LEPESCHKIN, W.: Zellnekrobiose und Plasmatod. *Protoplasma*. (Berl.) **12** (1937). — ⁹ LEUCHTENBERGER, C.: Cytochemische Studien über die pyknische Kerndegeneration. *Chromosoma* (Heidelberg) **3**, 449 (1950). — ¹⁰ MARINESCO, C.: Untersuchungen über die „senilen Plaques“. *Mscr. Psychiat. Neurol.* **31**, 579 (1912). — ¹¹ MÜLLER, E.: Der Zelltod. Im Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. II, Teil I. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1955. — ¹² NISSL, F.: Der gegenwärtige Stand der Nervenzell-anatomie und -pathologie. *Zbl. Nervenheilk.* **17** (1894). — ¹³ OMOKOROW, L.: Über den Einfluß hoher Temperaturen auf das Zentralnervensystem des Kaninchens. *Histol. Arb. Großhirnrinde* **6** (1913). — ¹⁴ SCHALTENBRAND, G.: Die Nerven-krankheiten. Stuttgart: Thieme 1951. — ¹⁵ SCHOLZ, W.: Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und strukturphysiologische Daten. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/1, S. 42. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — ¹⁶ SCHOLZ, W., u. J. JÖTTEN: Durchblutungsstörungen im Katzenhirn nach kurzen Elektrokrampfserien. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **186**, 264 (1951). — ¹⁷ SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Bd. 1. Berlin: Springer 1922. — ¹⁸ VOGT, C., u. O. VOGT: Lebensgeschichte, Funktion und Tätigkeitsregulierung des Nucleolus. *Ärzt. Forsch.* **1**, 7 (1947). — ¹⁹ ZISCHKA, W.: Zur Korrelation von morphologischen Bildern und biochemischen Befunden im Gewebsstoffwechsel. *Beitr. path. Anat.* **112**, 321 (1952). — ²⁰ ZOLLINGER, H. U.: Phasenmikroskopische Beobachtungen über Zelltod. *Schweiz. Z. Path.* **11**, 276 (1948).

Doz. Dr. J. SAYK, Jena, Hirnforschungslaboratorium d. Neurolog. Abt. der „Hans-Berger-Klinik“ für Psychiatrie der Universität