

Aus der Nervenklinik der Universität Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. JACOB)

Die Kernhomogenisierungen der akut geschwollenen Oligodendroglia und der praē-amöboiden Glia beim Hirnödem*

Von
H. JACOB

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Januar 1965)

I. Allgemeines

Im Umkreis der sog. regressiven Kernveränderungen der Neuroglia pflegt man ziemlich allgemein die mehr akuten Formen des Kernzerfalls und der Kernauflösung als *Karyorhexis* und *Karyolysis* den sich überwiegend bei chronischen Vorgängen einstellenden Kernschrumpfungen bzw. *Kernpyknosen* gegenüber zu stellen (SPIELMEYER 1922). Nicht selten kennzeichnen sich die Anfangsstadien solcher Kernschäden durch eine „*Hyperchromatose*“ des Kerngerüstes. Schon SPIELMEYER (1922) hatte die Fragwürdigkeit dieses Begriffs erkannt. Gemeint sei „nicht etwa eine Vermehrung des Kernchromatins“; man könne lediglich sagen, daß es sich „um eine mit der Degeneration entscheidend einhergehende bzw. sie kennzeichnende Rückbildung solcher Partikel handelt, die nach manchen Autoren chemisch mehr der Nucleolarsubstanz ähneln“. ALZHEIMER (1910) hatte gesehen, daß „mit dem Auftreten amöboider Glia... ein mehr oder weniger unfangreicher Untergang aller Gliaelemente Hand in Hand“ und den hierbei zu beobachtenden Kernveränderungen eine „*Homogenisierung des Kerns*“ vorausgehen könne, an die sich „klumpige Zusammenballungen des Kernchromatins“, gegebenenfalls auch Kernabblassungen anschließen. Nach ROSENTHAL (1913) resultieren die Kernverdunkelungen an amöboiden Gliazellen aus einem „dichten Aneinanderrücken des Chromatins“ mit gleichzeitiger „Vergrößerung chromatophiler Substanzen“, wobei „die Zwischenräume (zwischen den Chromatinpartikeln) enger werden“. Auch er bestätigt, daß die Verdichtung „chromatischer“ Substanzen soweit gehen könne, „daß der *Kern* vollkommen homogen erscheint“. PENFIELD u. CONE (1926) hatten mit der Silbercarbonattechnik nach RIO-HORTEGA an den von ihnen beschriebenen *akuten Schwellungen der Oligodendroglia* eine stärkere oder geringere

* Herrn Professor Dr. med. OSTERTAG zum 70. Geburtstag.

Intensität der Kernfärbung, „im allgemeinen eine fortschreitende Schrumpfung und Pyknose des Kerns“ gesehen. FERRAREO u. DAMON (1931) fügten hinzu, daß der „glasig-homogene“ Kern unter gleichzeitigem Verlust der Zellfortsätze“ mehr oder weniger das ganze Zellelement“ einnehmen könne. Was endlich *karyolytische Vorgänge* an der Neuroglia i. e. S. betrifft, fanden wir lediglich bei SPIELMEYER (1922) einen Hinweis, nach dem es zu einer „einfachen Auflösung des Kernes, einem Unsichtbar- und Unfärbarwerden“ oder zu einem fädigen Zerfließen des Kernes kommen kann; dies zumal innerhalb von Gewebsnekrosen.

Unsere eigenen Erfahrungen, welche aus Routineuntersuchungen am Marködem bei Hirntumoren, Hirnabscessen und Encephalitiden stammen, ließen unschwer erkennen, daß den *Kernhomogenisierungen* an der *akut geschwollenen Oligodendroglia* und *prae-amöboiden Glia* eine nach mancher Richtung bemerkenswerte Bedeutung zukommen dürfte. Daß sich die Kernhomogenisierungen besonders gut an der akut geschwollenen Oligodendroglia verfolgen lassen, wird aus ihrer besonderen Vulnerabilität gegenüber der Makro- und Mikroglia und aus ihrer Neigung zu regressiven Veränderungen (SCHOLZ 1957) begreiflich. Unsere Erfahrungen decken sich hierin mit denen von SCHEINKER (1947). Auch er fand unter Vergleich verschiedener zeitlicher Stadien von Marködem und Markschwelling bereits deutliche Oligodendrogliaveränderungen mit initialen Schwellungen von Plasma und Kern, während die Astroglia lediglich geringe degenerative Schäden zeigte. Das allerdings steht im Widerspruch zu elektronenmikroskopischen Befunden von HAGER (1964) an Frühphasen des Rindenödems; hier zeigten sich bereits intraplasmatische Flüssigkeitsaufnahmen der Astrocyten — zumal in ihren Fortsätzen —, während die Oligodendroglia noch wesentlich intakt erschien. Angesichts dieses Widerspruchs ist zu fragen, inwieweit nicht die Veränderungen an der Oligodendroglia rascher fortschreiten als die möglicherweise reversiblen elektronenmikroskopisch erkennbaren Vorgänge an den Astrocyten. Nach unseren lichtmikroskopischen Erfahrungen bildet die Oligodendroglia auf jeden Fall einen besonderen Indicator für glioszellige Frühschäden, zumal in bezug auf das Phänomen der Kernhomogenisierung beim Marködem des Gehirns.

II. Die Kernhomogenisierungen bei der akuten Schwellung der Oligodendroglia

PENFIELD u. CONE (1926) hatten mit HORTEGAS Silbercarbonattechnik akute Veränderungen an der Oligodendroglia beschrieben, die sie von den *prae-amöboiden* und *amöboiden* Gliazellschäden ROSENTHALS unter dem Begriff der „akuten Schwellung der Oligodendroglia“ sonderten. Unter Zunahme des Zellplasmas vermindert sich die Anfärbarkeit des Plasmas zugunsten der Darstellung argentophiler Granula, welche sich bis in die Fortsätze erstrecken. Indem der Zellkörper anschwillt, imprägnieren die Granula zunehmend die Oberflächen der Zellmembranen

Tabelle

Methoden	Kernhomogenisierung	Interchromatinplasma
Kresylviolett	dunkel- bis blaßviolettblau	dunkelviolett
van Gieson	dunkel- bis hellbraun, teils rotbräunlich, teils hellgrau	dunkelbräunlich
Hämatoxylin-Eosin	grau-rosa	grau-rötlich
Klüver-Barrera	dunkel- bis hellviolett, teils graubläulich	dunkelviolett
Kanzler	dunkelblau	dunkelblau
Heidenhain-Wölke	schwarz oder grau-bläulich	grau-schwarz-bläulich
Azan	dunkelrot, teils leuchtend-rot (<i>Kernmembran deutlich</i>)	blau-rötlich-(violett)
Masson-Goldner	braun-rötlich oder schwärzlich-violett	braun-grau-rötlich
Mallory (verschiedene Modifikationen)	entweder graugrünbläulich oder dunkelblau-violett	entweder grünbläulich oder violett
Hämatoxylin-Säure-fuchsin-Tuchetgelb (WALLERT u. HOUET-TE) verschiedene Modifikationen	dunkelbräunlich-violett oder schwärzlich-violett bzw. schwarz	violett bzw. grauschwarz
Resorcin-Fuchsin	rosarot	rosa
Hämatoxyl.-Fuchsin-Lichtgrün	dunkel-violett-rot	violett-rot
Eisenhämatoxylin-Pikrofuchsin	grau-blaurötlich	bläulichgrau
PAS (OKSCHÉ)	dunkel- bis hellviolett	violett
Hämatoxylin (MAYER)	dunkelviolett	dunkelviolett
Gomori	tiefschwarz	grauschwarz
Bodian	tiefschwarz	grauschwarz
Glykogen (BEST)	negativ	negativ
Methylreaktion (FEULGEN)	bläulichgrau (normales Kernchromatin rot-violett)	bläulichgrau
Methylgrün-Pyronin Y-Methode (KURNICK)	grün (normales Kernchromatin grün)	grünlich
Methylgrün-Pyronin (BRACHET)	grauviolett (normales Kernchromatin purpur-rötlich)	grauviolett
Gallocyanin-Chromalaun	blaßgrau (normales Kernchromatin blauschwarz)	grau
Gram (verschiedene Modifikationen)	graurot bzw. grauviolett (<i>Kernmembran deutlich</i>) (normales Kernchromatin schwarz)	graurot bzw. grauviolett

und Plasmasepten, die das Zellplasma in Vacuolen teilen (protoplasmatic girders). Im Extrem kann die Zellmembran reißen und den Kern bloßlegen. Die Zellkerne imprägnieren sich mehr oder weniger intensiv und schrumpfen nach den Befunden am Silberpräparat bis zur Kernpyknose.

Anhand der von uns angewandten und aus der Tabelle ersichtlichen Färbemethoden am Paraffinmaterial ergibt sich demgegenüber ein in mancher Hinsicht abweichendes Bild, speziell am Kern der Oligodendroglia. Daß nicht nur der Zelleib, sondern auch der Kern in den Anfangsstadien anschwellen und über weitere Stadien hinweg vergrößert bleiben kann, hatte bereits SCHEINKER (1947) gesehen. Vergleicht man die Früh-schäden mit späteren Stadien, erkennt man allerdings, daß die Homogenisierung sowohl unter deutlicher Kernschwellung, wie auch unter allmählicher Kernverkleinerung vor sich gehen kann. Offensichtlich überwiegen jedoch die homogenisierenden Kernschwellungen beim Marködem. In beiden Fällen aber wird die eigentümliche Homogenisierung von einer zunehmenden Anfärbung der mit den üblichen Kernfärbcungen ungefärbt bleibenden Lücken des normalen Kerngerüstes eingeleitet. Es kommt also zu einer *initialen Anfärbung der Interchromatin-, „substanzen“* bzw. des *Interchromatinplasmas* (Abb. 3f, 4a und b). Allmählich zeichnet sich das Kernchromatin undeutlicher vom nunmehr dunkel tingierten Kernplasmahintergrund, dem „*Interchromatin*“, ab. Nicht immer ist sicher auszumachen, inwieweit die Chromatinsubstanzen in die Interchromatintingierung gewissermaßen eingehen oder inwieweit sie sich auflösen. Gelegentlich sieht man vereinzelte Kernchromatinreste innerhalb des bereits total homogenisierten Kerninhaltes noch stärker gefärbt. Mitunter erscheinen Chromatinreste gegenüber der Norm vergröbert und unschärfer begrenzt. Dabei können die homogenisiert-geschwollenen Kerne sowohl im geschwollenen und gut angefärbten Cytoplasmaleib, als innerhalb eines bereits vacuolig aufgegliederten oder schon zerfallenen Perikaryon liegen, eventuell nur noch von Cytoplasmaresten umgeben sein (Abb. 1a–d, 2b und d, 3a–f). Sie können aber auch hiervon völlig entblößt, nunmehr „frei“ im Gewebe liegen. Ohne Zweifel sind die homogenisierten Kernschwellungen gegenüber dem relativ rasch zerfallenden Perikaryon wesentlich beständiger; sie überdauern von ihren Anfangsstadien an den totalen Verlust des Zelleibes um ein Beträchtliches und erlauben auf diese Weise gewissermaßen eine *Dauermarkierung für Oligodendrogliaschäden im Gewebe*.

Zugleich begegnet uns hierin eine ähnliche *cytotoxische Vulnerabilitätsstaffelung* an der Gliazelle wie im Falle hypoxisch geschädigter Ganglienzellen (JACOB 1963). Auch hier Resistenz des wenn auch mitgeschädigten Kerns gegenüber dem anfälligeren und rascher untergehenden Perikaryon. Das ließ sich auch elektronen-mikroskopisch bestätigen: nach HAGER (1964) erscheinen der Kern und die Mitochondrien sauerstoffmangel-geschädigter Ganglienzellen gegenüber den übrigen Bestandteilen resistenter.

Selten grenzt sich der homogenisierte Kern noch durch eine deutliche erhaltene dunkler tingierte Kernmembran ab. Retraktionen des homogenisierten Karyoplasmas mit Abgrenzung von der Kernmembran durch einen hellen Ring, wie dies an der amöboiden Glia von ALZHEIMER (1910) und ROSENTHAL (1919) beobachtet wurde, haben wir nicht gesehen.

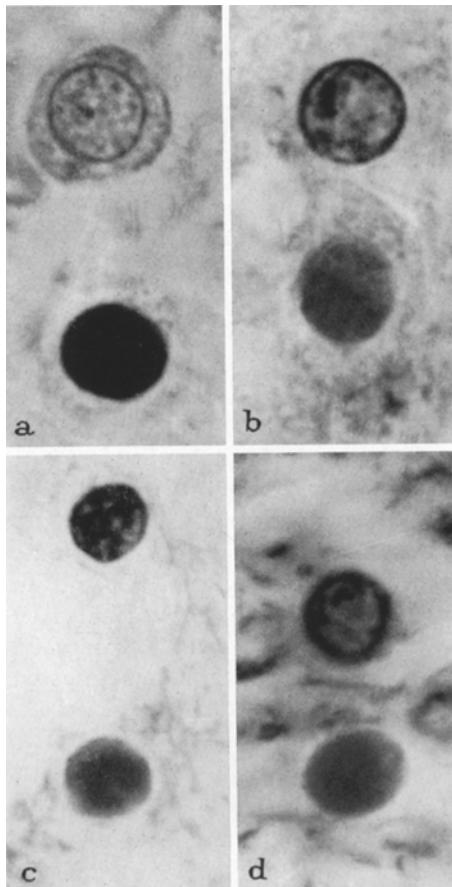


Abb. 1¹. a Oligodendrocyt mit Kernblähung und Cytoplasmaanschwellung (oben) neben dunkelblauem homogenisiertem Oligodendrogliazern von zerfallendem Cytoplasma umgeben (Kanzler-Gliamethode); b Geblähter Oligodendrogliazern (oben) neben braunem, homogenisiertem, leicht vacuolig aufgelockertem Oligodendrogliazern (van Gieson); c Oligodendrogliazern mit bräunlich angefärbter Interchromatonsubstanz (oben) und verformter homogenisierter dunkelbrauner Oligodendrogliazern (van Gieson); d Aufgetriebener Oligodendrogliazern mit aufgelöstem Cytoplasma (oben) neben homogenisiertem blaugrauem Oligodendrogliazern (unten) (Klüver-Barrera)

¹ Sämtliche Aufnahmen betreffen eine Vergrößerung von etwa 2100fach. Die nebeneinanderliegenden Oligodendrogliazellen entsprechen sämtlich den präparativen Verhältnissen; sie sind nicht etwa anhand von Ausschnitten zusammengesetzt.

Allmählich können die Kerne charakteristischen eingedellt-nieren-sanduhrförmigen oder ovalen Verformungen unterliegen (Abb. 3c und f). Gelegentlich kommt es während der noch zu erörternden Abblässung oder aber Übertrüffierung zu einer vacuoligen Auflockerung des homogenen Karyoplasmas.

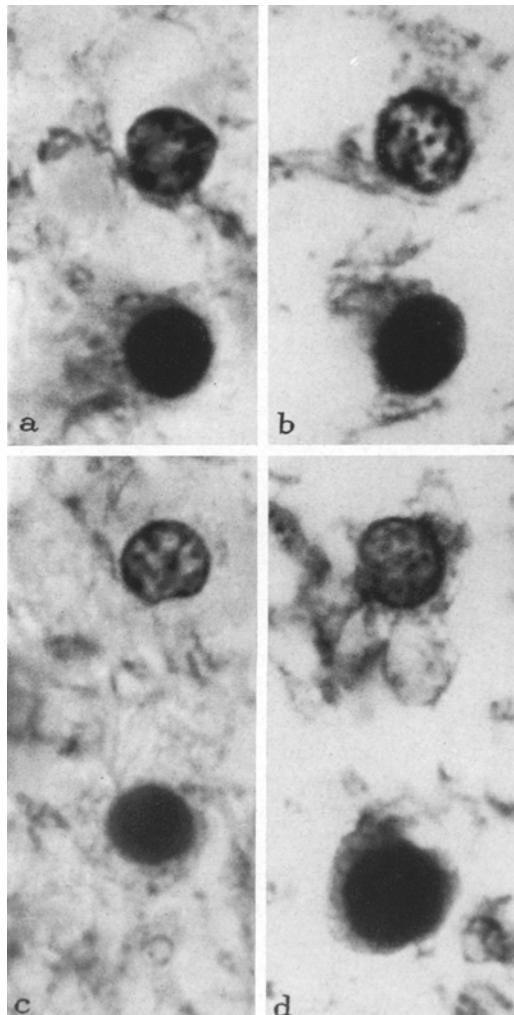


Abb. 2. a Oligodendrogliazern mit dunkelvioletter Anfärbung der Interchromatinsubstanz (oben) neben schwarzviolettem homogenisiertem Oligodendrogliazern (Hämatoxylin-Tuchechtgelb); b Hellviolett getönter Oligodendrogliazern (oben) mit dunkelvioletten verfärbtem homogenisiertem Kern, umgeben von Cytoplasmaresten (Jaune solide); c Oligodendrogliazern (Chromatin schwarz, Interchromatin hellblau) neben grau-blau-rötlichem homogenisiertem Oligodendrogliazern (Hämatoxylin-Pikrofuchsins); d Rot getönter Oligodendrogliazern neben schwarzem homogenisiertem Oligodendrogliazern [Mallory (rot)]

Daß der Kernhomogenisierung substantielle Veränderungen des Kerninhaltes zugrunde liegen, dürften allein schon die recht unterschiedlichen Tingierungen mit verschiedenen Farbstoffen nahe legen. Von der zunehmenden Farbaffinität der normalerweise ungefärbten Interchromatinsubstanz war schon die Rede: das gilt praktisch für alle angewandten Färbungen, wie aus der Tabelle ersichtlich (Abb. 1—4).

Insofern ergibt sich ein ähnliches Phänomen wie im Falle akuter Ganglienzell-schwellungen (NISSL), bei welcher sich — hier allerdings im Perikaryon — die *ungefärbten* Cytoplasmaanteile unter zunehmender Anschwellung im Gegensatz zur Normalzelle blaß anfärben. Übrigens fand COLMANT (1961) im Tierexperiment unter Sauerstoffmangel bei Ratten als Frühsymptom an der ischämischen Ganglienzelle ebenfalls mit Schwellung einhergehende „Kerntrübungen“, an die sich allerdings Kernpyknosen anschlossen.

Daß sich der homogenisierte Gliakern mit unterschiedlicher Intensität anfärbt, erscheint weniger bemerkenswert als die Beobachtung, daß er keineswegs immer an Farbintensität zu verlieren, sondern mitunter erheblich zuzunehmen scheint. Schon mit *Kresylviolett* fallen gelegentlich dunkelviolette, mit *van Gieson* dunkelbraune (Abb. 1 b und c) und mit *Azan* gefärbt dunkel- bis leuchtendrote Tingierungen auf (Abb. 4 a und b). Mit polychromatischen Färbungen kann es darüber hinaus zu bemerkenswerten Farbumschlägen gegenüber der normalen Kerngerüst- und -wandfärbung kommen: so etwa im *Mallorypräparat* von der ockergelben Kernstruktur zu pathologischer Blau- bzw. Grünblautingierung des Karyoplasmas und in einer Modifikation dieser Methode von der Rottingierung in eine Grauschwarz-violett- bis Schwarztönung des homogenisierten Kerninhaltes (Abb. 2 d). Das aber läßt sich bis in die Initialstadien eindeutig verfolgen: die Interchromatinsubstanzen verfärben sich ebenfalls blau-grüngrau bzw. grauschwarz-violett; mitunter kontrastieren im homogen-blauen Kerninhalt noch ocker-gelbe Chromatinreste. Andererseits ergeben sich in polychromatischen Präparaten — entsprechend den beteiligten Farbkonstituenten — insofern bemerkenswerte Unterschiede in der Kerntingierung, als etwa *kombinierte Hämatoxylinfärbungen* sowohl verschiedene Stufen der Hämatoxylinschwärzung von Hellgrau bis Nachtschwarz erkennen lassen, als in vermutlich anderen Stadien der Kernveränderung violett-rote oder rot-bräunliche Tönungen, was aus der Affinität für andere Farbkomponenten entsprechend den unterschiedlichen panchromatischen Techniken begreiflich erscheint (Abb. 2 a und c). Eindrucksvoll sind *Kanzler-Präparate*, in welchen mitunter eine tiefblaue Tönung der Interchromatinsubstanzen und des homogenen Karyoplasmas gegenüber der mehr oder weniger ausgeprägten Farblosigkeit der normalen Gliakerne ausgezeichnet kontrastiert (Abb. 1 a). Während die *Methylgrün-Pyronin-Y-Methode* nach KURNICK und die *Gallocyanin-Chromalaunfärbung* allenfalls eine Abblasung der Kernhomogenate gegenüber der Chromatintönung im normalen Kern erkennen ließen, wurde mit der *Methylreaktion* nach FEULGEN und

der *Methylgrün-Pyronin-Y-Methode* nach BRACHET ein Farbumschlag in graubläuliche bzw. grauviolette Tönungen der homogenisierten Kerne unverkennbar. Hiernach ist offensichtlich, daß die Kernhomogenisierung mit Zerfall der DNS und RNS einhergeht. Unsere Befunde stimmen mit den auch photometrisch kontrollierten experimentellen Ergebnissen von C. LEUCHTENBERGER (1950), allerdings an homogenisierten Kernpyknosen in Sarkomtransplantaten und Leberzellen der Maus, gut überein. Hier folgte einer anfänglichen Depolymerisation der methylgrünpositiven DNA ein allmählich fortschreitender DNA-Verlust, welcher von L. auf eine hohe proteolytische Aktivität im Kern bei verzögter Nuclease-Aktivität zurückgeführt wird [siehe hierzu auch: LEPESCHKIN (1937)]. Die auffälligen Farbumschläge machen es schon bei schwächeren Vergrößerungen gut möglich, den Umfang homogenisierender Kernschädigungen abzuschätzen. Allerdings können gegebenenfalls hierin auch Kernhomogenisierungen sog. prae-amöboider Glia im allgemeinen mit eingehen.

Das läßt fragen, mit welcher Verlässlichkeit bei den von uns benutzten Färbetechniken Unterscheidungen zwischen Oligodendro- und Astroglia möglich werden. Lichtmikroskopisch erscheinen die Oligodendroglialkerne bekanntlich in der Regel kleiner und chromatindichter als die Astrogliakerne. Dies gilt auch als Kriterium für elektronenmikroskopische Befunde; auch hier wirken die Karyoplasmasubstanzen im Oligodendroglia kern dichter als in der Makroglia (HAGER 1964). Unter pathologischen Umständen allerdings werden solche Kriterien unzuverlässig. Sicherlich erlaubt — zumal im pathologischen Falle — eine Anzahl polychromatischer Färbungen durchaus eine verlässliche Differenzierung zwischen beiden Elementen, sofern deren Cytoplasma hinreichend deutlich dargestellt ist: so etwa mit *Mallory*-, *Masson*-, *Azan*- und PAS-technik, ja unter Umständen sogar an gut gelungenen *H.E.* und *van Gieson*-Präparaten (Abb. 1 b, 3 a, b, d—f, 4 a und b). Vergleicht man an solchen gut dargestellten Exemplaren die Kerngröße im ödematos veränderten Gewebe, ist unschwer zu erkennen, daß die Astrocytenkerne unter sich ebenso in Größe bzw. Kernumfang differieren können, wie die Oligodendroglia kerne. Hat man hierfür einen Blick gewonnen, verstärkt sich der Eindruck, daß die Kerne beider Gliazelltypen im ödematosen Gebiet einer Maschenerweiterung des Kernchromatingerüstes — möglicherweise nach Art einer hydropischen Kernschwellung — unterliegen können. Dies aber kann offensichtlich zu einer Angleichung der Kerngröße und Chromatin-dichte der hydropisch geschwollenen Oligodendroglia kerne an die normalen Astroglia kerne führen. Zudem ist bekanntlich auch nach Ansicht guter Kenner (HORTEGA 1928; PENFIELD 1932) mit der Möglichkeit einer Umwandlung der Oligodendroglia in Astrocyten unter bestimmten pathologischen Verhältnissen zu rechnen. Der entschiedene Vorteil der von uns benutzten Färbe methoden gegenüber den Silberimprägnations-

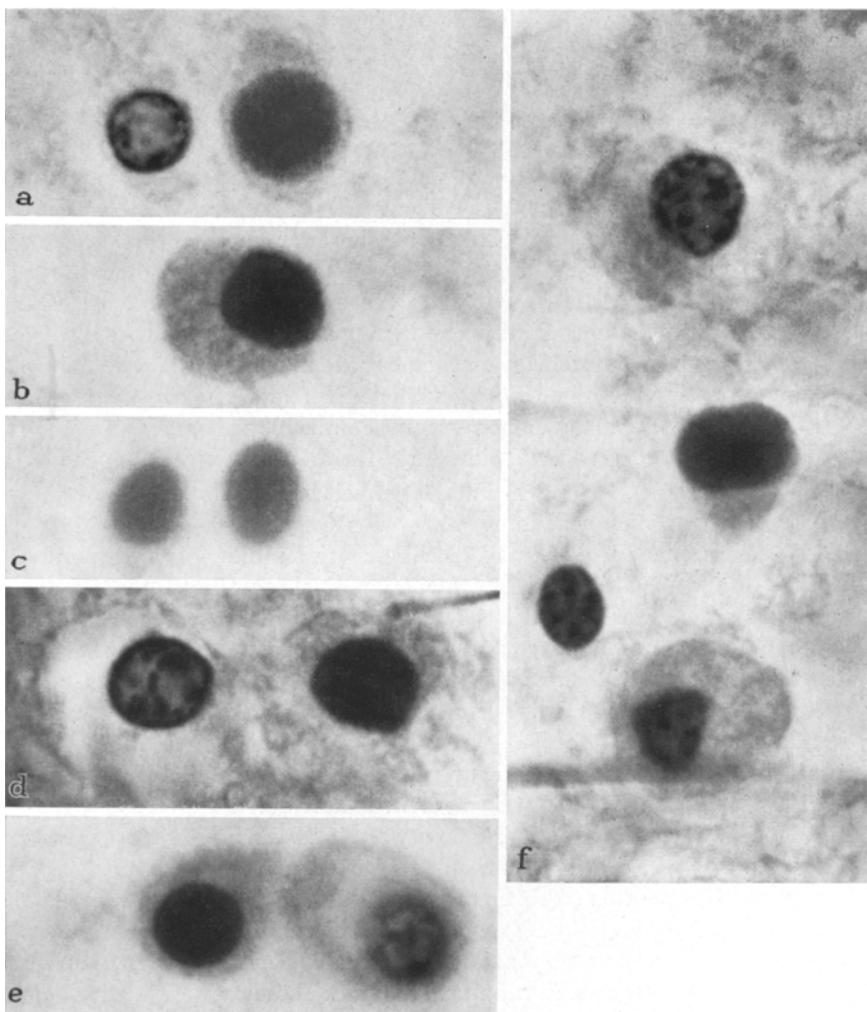


Abb. 3 a—f. Sämtlich *PAS-Färbungen*. a Oligodendroglakern mit hellem Cytoplasmasmaum neben homogen geschwollenem Oligodendroglakern mit vereinzelten Vacuolen und verdichtetem Cytoplasma; b Homogenisierende Kernschwellung innerhalb verdichtetem und diskret aufgelockertem Cytoplasma eines Oligodendrocyten; c Zwei abgeblaßte, oval verformte, homogenisierte Oligodendroglakerne, cytoplasmaentblößt; d Homogene Kernschwellung mit Kernchromatinresten und leicht aufgelockertem Cytoplasma neben geblähtem Oligodendroglakern mit zerfallendem Cytoplasma; e Zwei Oligodendrogliazellen mit normaler Kernfärbung (oben: etwas unscharf, da in anderer Ebene getroffen) und dichter Kernhomogenisierung (unten); beide Male gut dargestelltes Cytoplasma; f Verschiedene nebeneinander liegende Stadien der Kernblähung, Kernverkleinerung, Interchromatinanfärbung und Kernhomogenisierung mit verschiedenen erhaltenem Cytoplasma

methoden, welche jeweils nur einen Gliazelltyp zur Darstellung bringen, liegt auf der Hand. Nach unseren Erfahrungen sind wir uns ziemlich sicher, daß der Kernhomogenisierung mit initialer Anfärbung der

Interchromatinsubstanzen eine derart hydropische Kernschwellung mit Auflockerung des Kernchromatingerüstes vorangehen kann. Das aber gilt sowohl für die Astro- wie Oligodendroglia. Sicherlich stellt die hierauf folgende Homogenisierung im geschwollenen Kern etwas ganz Andersartiges dar als das, was mit dem Begriff der Kernhyperchromatose und Kernpyknose im engeren Sinne verstanden wird. Sowohl jene „Endstadien“

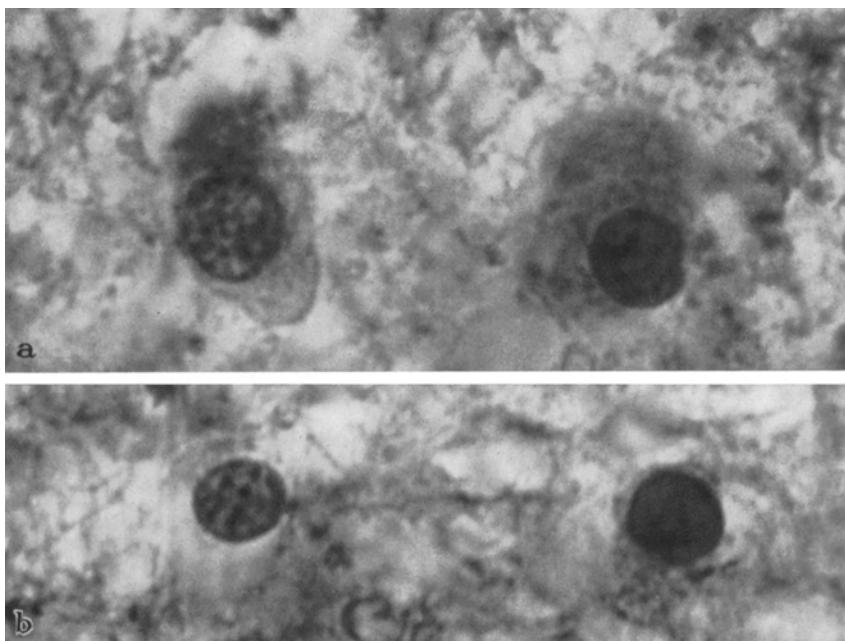


Abb. 1 a und b. Azanfärbung. a Zwei mit ihrem Cytoplasma gut, wenn auch verschieden dicht dargestellte Oligodendrocyten mit vielleicht etwas geschwollener Kernstruktur (links) und plasmaverdichtetem Kern, in welchem sich die noch erhaltenen Chromatinsubstanzen dunkler von den bereits angefärbten Interchromatinsubstanzen abheben (rechts); b Links Normalkern, rechts homogenisierter dunkelroter Oligodendroglia-kern

mit Abblässung, Konturveränderung und „Verdämmerung“ (Abb. 3c und f), als jene mit stärkerer Tingierung — etwa Hämatoxylinschwärzung, die insofern möglicherweise der Argentophilie nach PENFIELD u. CONE (1926) entspricht — sind allein schon aufgrund ihrer Anschwellung von der hyperchromatischen Kernpyknose beispielsweise bei chronischen Prozessen eindeutig unterscheidbar. Die Vorgänge sind aber auch weder mit dem Begriff der Karyorhexis noch Karyolysis im eigentlichen Sinne, d. h. des Zerfalls in Kernbrocken bzw. des Kernzerfließens, getroffen. Selbst Verläufe, die im Initialstadium der Tingierung der Interchromatin-substanzen mit einer Abnahme des Kernvolumens einhergehen, unterscheiden sich im Homogenisierungsstadium durchaus vom karyorhek-

tischen Zerfall, zumal von den bekannten eckig-knorrigen, hyperchromatischen Kernpyknosen oder „Stechapfelformen“ der Glia bei vorwiegend chronischen Prozessen. Der Eindruck, den solche unspezifisch gefärbten Präparate vermitteln, legt nahe, daß mit der homogenisierenden Verdichtung der Nucleoplasmabestandteile nicht nur eine Hydrophilie — vielleicht auch Quellung — einhergeht, sondern auch bestimmte cytochemisch noch nachzuweisende Störungen im Kernstoffwechsel, die sich von den bereits strukturell und im zeitlichen Ablauf ganz andersartigen Schäden im Perikaryon unterscheiden. Wenn auch unser eigenes Material wegen der besonderen Sektions- und Fixierungsart keine differenzierten photometrischen Untersuchungen ermöglichte, erscheint uns eine entsprechende Prüfung an frischem Operationsmaterial oder tierexperimentell erfolgversprechend. Dies um so mehr, als jüngste elektronenmikroskopische Befunde bekanntlich zu wesentlich anderen Vorstellungen über die Gewebs- und Zellvorgänge beim Hirnödem führten, als dies bisher aufgrund lichtmikroskopischer Beobachtungen möglich war. In diesem Bezug erscheint für unsere Frage entscheidend, daß das Hirnödem nicht nur und nicht so sehr ein Schranken- und Gewebsproblem, sondern auch ein Zellproblem darstellt. Letzteres ist nicht zuletzt auch eine Frage des zugleich veränderten Zellstoffwechsels. *Hier scheint uns die homogenisierende Kernschwellung der Neuroglia — sowohl initial, wie im Stadium der Ödemnekrose — einen besseren Indicator abzugeben und geeigneter zu sein, die metabolischen Abläufe zu verfolgen, als das rasch anschwellende und offensichtlich rascher ödematos-vacuolig zerfallende Cytoplasma. Die Umbauvorgänge am Kern verlaufen sicherlich wesentlich protrahierter und auch nach völligem Verlust des Cytoplasmas im nunmehr freiliegenden Kern noch eine Zeitlang weiter. Hierüber ist uns an vergleichbaren elektronenmikroskopischen Befunden nichts bekannt geworden.*

Wir wissen lediglich aus experimentellen Strahlenschäden der Kleinhirnkörner schicht (VOGELL 1959; HAGER, HIRSCHMANN u. BREIT 1961; ULE u. ROSSNER 1960; ULE 1962), daß sich das Nucleoplasma der Körnerzellen ebenfalls hochgradig verdichtet, wobei die Kernräume nahezu homogen und von kompakten Klumpen ausgefüllt erscheinen, was HAGER (1964) ebenfalls mit Ödemschäden in Zusammenhang bringt. Lichtmikroskopisch zeigt sich im Falle der sog. Körnerzellnekrose in allgemeinem Sinne, daß in gewissen Stadien der elektronenmikroskopisch beobachteten Körnerzell„pyknotie“ erhebliche Körnerzellschwellungen vorangehen können, worauf mein Mitarbeiter SCHRAPPE (1955) aufmerksam machte. Übrigens hat COLMANT (1961) als Frühsymptom an ischämischen Ganglienzellen ebenfalls eine mit Schwellung einhergehende „Kerntrübung“ gesehen, an die sich allerdings kernpyknotische Verformungen anschlossen. So wäre durchaus zu fragen, inwieweit wir es bei derartigen Kernhomogenisierungen der Ganglienzell- und Gliakerne mit einer vielleicht recht allgemeinen Reaktionsmöglichkeit zu tun haben (mündliche Mitteilung von Herrn COLMANT).

Im Gewebsüberblick ist mitunter unschwer zu verfolgen, daß die homogenisierten Kerne unter allmählicher Verformung und Abblässung

zunehmend unkenntlicher werden. Die ziemlich alte Frage, inwieweit einer solchen „Veränderung“ intravitale, finale oder postmortale Vorgänge zugrunde liegen oder einander überlagern, ist auch heute noch schwer zu beantworten. Sicher gibt es Befunde, die zumal dann für cadaverös-autolytische Prozesse sprechen, wenn es sich um ein generalisiertes, alle Zellelemente gleichzeitig betreffendes Geschehen handelt. Gerade das ist aber in unserem Untersuchungsgut nicht der Fall. Unsere Abbildungen zeigen das immer wieder typische dichte Nebeneinander von gesunden und kranken Kernen, also keineswegs einen diffus-ubiquitären Befall. So ist zu schließen, daß sich postmortale Vorgänge allenfalls „sekundär“ an bereits intravital geschädigten Elementen — welche zudem aufgrund der Cytoplasmazunahme primär progressive Veränderungen bieten — einstellen können, nicht aber an der normalen Glia.

Bekanntlich sind vor allem CAMERER (1943), ORTMANN (1952), KOENIG u. KOENIG (1952) und LINDENBERG (1952/1956) möglichen kadaverös-autolytischen Prozessen an Ganglien- und Gliazellen nachgegangen. Doch fehlt es an entsprechenden Vergleichen gerade bezüglich der Oligodendro- und Astrogliakerne. Die Bedeutung dieser Frage dürfte speziell in bezug auf charakteristische Zellschäden beim „Organ-tod im lebenden Organismus“ unter Reanimation (siehe hierzu JACOB 1963) nicht unterschätzt werden. Es ist hier nicht der Ort, das allgemeine Problem Autolyse in seinen schwierigen Abgrenzungen zu besprechen (siehe hierzu: MÜLLER 1955; LETTERER 1948/50) sowie jüngste Untersuchungen von BRAUN-FALCO u. WINTER (1964) über die Autolyse der Haut.

Für eine gewisse Variabilität der cytotoxischen *Vulnerabilitätsstaffelung* dürfte sprechen, daß färberisch gleich reagierende homogenisierte Kerne sowohl in Oligodendrocyten mit vorwiegend progressiv entwickeltem, als auch bereits vacuolig zerfallendem Cytoplasma, wie auch cytoplasmaentblößt „frei“ im Gewebe angetroffen werden. *Es gibt anscheinend keine absolut regelhaften Beziehungen zwischen Karyo- und Cytoplasmashädigungen.* Gleiches gilt für die Hypertingierungen der Interchromatinsubstanzen und hydropischen Kernblähungen im Verhältnis zur Cytoplasmaveränderung. Anscheinend können die initiale Hypertingierung der Interchromatinsubstanzen, die hydropische Kernschwellung und die Kernhomogenisierung cytotoxisch teils vorangehen, teils gleichgeschaltet sein, teils den cytoplasmatischen Veränderungen nachfolgen; das Letztere allerdings am häufigsten. Entsprechende Unterschiede in der *cytotoxischen Vulnerabilitätsstaffelung* sind auch an Ganglienzellen im hypoxisch geschädigten Gewebe zu sehen. Auch hier gibt es zumindest innerhalb gewisser Verlaufsstadien sowohl elektive Nekrobiosen des Kerns bei noch gut erhaltenem Cytoplasma, als solche des Perikaryons mit unverändertem Kern (JACOB 1963).

Eine letzte Frage betrifft die Zuordnung der Kernhomogenisierungen zum Gesamtgewebsvorgang beim Marködem. Gelegentlich ist zu sehen, daß Kernhomogenisierungen gerade am Rande ödemgeschädigter

Gewebszentren im sonst unauffälligen Gewebe gehäuft auftreten. Doch ist eine regelhafte Beziehung zu Intensitätsstufen ödemnekrotischer Gewebsintegration nicht faßbar. Immerhin sprechen unsere Befunde dafür, daß die besonders reagible Oligodendroglia dort als Frühschaden vorausseilen kann, wo an Markscheide und Axon noch nichts auszumachen ist. Das dürfte durchaus unsere bisherigen Kenntnisse über die Manifestationsstaffelung der zentralnervösen Einzelstrukturen unter Sauerstoffmangel bestätigen (JACOB, MUMME, SOLCHER 1962) und erweisen, daß speziell die Oligodendroglia einen besonders empfindlichen Indicator für frühe Ödemschäden des Hirnmarkes darstellt. Zu fragen ist natürlich, ob es sich hierbei um einen ödemspezifischen Indicator handelt, was allerdings unwahrscheinlich ist. Offen bleibt, in welcher Form die verdämmernden Kernhomogenate bzw. -coacervate im Überlebensfalle in eventuelle gewebliche Residualschäden eingehen. Reaktive Vorgänge an der benachbarten Glia (etwa Gliophagien) haben wir nicht gesehen¹.

Man könnte daran denken, daß die keineswegs unerheblichen Mengen protrahiert und blande untergehender Oligodendroglia mit ihren homogenen Kernverdichtungen über einige Zeit hinweg anhaltende Gewebsreize darstellen, auf welche die erst in zweiter Linie ödemanfällige Astroglia nach Abklingen des Ödems möglicherweise mit Faserbildung um und in die entsprechenden Geweblücken hinein reagiert, dies auch dann, wenn der Markschaden noch nicht erheblich war. Dann wäre eine besondere Form diffuser gliofaseriger Defektdeckung zu erwarten, die ihre spezielle Struktur nicht zuletzt auch gewebsmechanischen Momenten und „Wachstumsreizen“ verdankt, wie dies BRAND (1941) und SCHOLZ (1957) am Beispiel der Gliafaserdeckschicht und diffuser Markgliosen wahrscheinlich machen. Das Verteilungsmuster der Oligodendroglia innerhalb der Markssubstanz, mit der sie ja vermutlich in myelogenetischen Beziehungen steht, würde dann gewissermaßen als Leitschiene dienen. Von hier aus würde sich ein Zugang zu solchen ödembedingten — wenn auch toxisch-infektiös möglichen — Residualschäden ergeben, welche VAN BOGAERT unter dem Begriff der *dissociation glio-myélinique* faßte, und die bekanntlich durch eine diffuse faserige Markgliose bei erhaltenener Markscheidenstruktur gekennzeichnet sind.

Zusammenfassung

Für die Vorgänge beim Hirnödem der Marksustanz erscheint die akute Schwellung der Oligodendroglia als besonderer Indicator für Initialschäden bemerkenswert. Die hierbei zu verfolgenden Schwel-

¹ Die Entwicklung von Corpora amylacea aus homogenisierten Oligodendrogliaukernen (FERRARO u. DAMON 1941) wird allein schon wegen ihrer ganz andersartigen histochemischen und gewebstopischen Kennzeichen gemeinhin für unwahrscheinlich gehalten; auch wir fanden hierfür keinerlei Anhaltspunkte.

lungszustände können nicht nur das Cytoplasma, sondern auch den Kern betreffen. Dieser aber reagiert in einer besonderen Form: der homogenisierenden Kernschwellung. Mit den überkommenen Begriffen der Karyorhexis, Karyolysis, Kernhyperchromatose oder Kernpyknose wird dieses Phänomen nicht getroffen. Der Kernhomogenisierung geht eine Anfärbung der im normalen Kern ungefärbten Maschen des Chromatingerüstes, jener Anteile des Karyoplasmas voraus, welche als „Interchromatinsubstanz“ bezeichnet werden. Unterschiedliche Färbetechniken zeigen, daß die Kernhomogenisierung jeweils mit Tinktionsminde rung, Farbintensivierung und bei polychromatischen Färbungen mit bemerkenswerten Farbumschlägen gegenüber der Tingierung normaler Zellen einhergehen kann. Mit histochemischen Nachweismethoden für Kernchromatin ergaben sich Farbumschläge, welche auf Umbau und Zerstörung der DNS und RNS im homogenisierten Kern hinweisen. Für die Residualschäden nach passagerem Marködem (möglicherweise auch nach Markintoxikationen) gewinnt die akute Schwellung der Oligodendroglia mit frühzeitigem Cytoplasmazerfall und protrahierter homogenisierender Kernschwellung Bedeutung. Es wird vermutet, daß spätere diffuse faserige Markgliosen bei erhaltener Markstruktur (dissociation glio-myélinique) aus solchen Früh schäden der Oligodendroglia unter allmählicher Gliafaser substitution hervorgehen können.

Literatur

- ALZHEIMER, A.: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihre Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. Histol. u. histopathol. Arbeiten über die Großhirnrinde (F. NISSL u. A. ALZHEIMER) III. Bd., 3. H., S. 401 (1910).
- : Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Histol. u. histopathol. Arbeiten über die Großhirnrinde. (F. NISSL u. A. ALZHEIMER) I. Bd. (1904).
- BRAND, E.: Zur Morphogenese pathologischer Gliafaserstrukturen mit besonderer Berücksichtigung der gewebsdynamischen Momente. Z. ges. Neurol. Psychiat. **173**, 178 (1941).
- BRAUN-FALCO, O., u. W. WINTER: Untersuchungen über die Autolyse der Haut. Arch. klin. exp. Derm. **220**, 344 (1964).
- CAMERER, J.: Untersuchungen über die postmortalen Veränderungen am ZNS. Z. ges. Neurol. Psychiat. **176**, 590 (1943).
- COLMANT, H. J.: Cytopathologische und histologische Untersuchungen zur selektiven Parenchymnekrose. (Monographie, erscheint 1965.)
- FERRARO, A., and L. A. DAMON: The histogenesis of amyloid bodies in the CNS. Arch. Path. **12**, 229 (1931).
- HAGER, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems. Veröff. aus der morphol. Pathologie, H. 67. Stuttgart: G. Fischer 1964.
- HORTEGA, P. DEL RIO: Tercerea aportacion al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglia. Histor. natur. **14**, 5 (1928).
- JACOB, H.: CNS tissue and cellular pathology in hypoxaemic states. In: Selective Vulnerabilities of the Brain in Hypoxaemia. Oxford: Blackwell, Scientific Publ. 1963.

704 H. JACOB: Kernhomogenisierungen der akut geschwollenen Oligodendroglia

- JACOB, H., C. MUMME u. H. SOLCHER: Entmarkung bei cerebralen Ödemschäden. Arch. Psychiat. Nervenkr. **203**, 311 (1962).
- KOENIG, R. S., and H. KOENIG: An experimental study of postmortem alterations in neurons of the CNS. J. Neuropath. exp. Neurol. **11**, 69 (1952).
- LEPESCHKIN, W. W.: Zell-Nekrobiose und Protoplasma-Tod. Berlin: Gebr. Bornträger 1937.
- LETTERER, H.: Allgemeiner und geweblicher Tod. In LETTERER, H.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart: G. Thieme 1959.
- LEUCHTENBERGER, C.: A cytochemical study of pyknotic nuclear degeneration. Chromosoma **3**, 449 (1950).
- LINDENBERG, R., u. W. NOELL: Über die Abhängigkeit der postmortalen Gestalt der Astrocyten von praemortalen bioelektrisch kontrollierten Sauerstoffmangel. Dtsch. Z. Nervenheilk. **168**, 499 (1952).
- MÜLLER, E.: Der Zelltod. In: Hdb. Allg. Pathol. II, 1. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1955.
- PENFIELD, W., and W. CONE: Acute swelling of oligodendroglia. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **16**, 2 (1926).
- PENFIELD, W. G.: Neuroglia. Cytology and cellular pathology of the N.S. New York: Ed. W. Penfield 1932.
- ROSENTHAL, S.: Experimentelle Studien über amöboide Umwandlung der Neuroglia. Histol. u. histopathol. Arbeiten über die Großhirnrinde (F. NISSL u. A. ALZHEIMER). VI. Bd., S. 89 (1913).
- SCHEINKER, M.: Cerebral swelling. Histopathology, Classification and Clinical Significance of Brain Edema. J. Neurosurg. **4**, 255 (1947).
- SCHOLZ, W.: Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histologische und strukturphysiologische Daten. In: Hdb. d. spez. path. Anat. u. Histol. (LUBARSCH, HENKE, RÖSSELE), Bd. 13, Nervensystem, Bd. A., S. 170. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- SCHRAPPÉ, O.: Frühschäden des Kleinhirns. Arch. Psychiat. Nervenkr. **193**, 229 (1955).
- ULE, G., u. J. A. ROSSNER: Elektromikroskopische Studien zur akuten Körnerzellnekrose im Kleinhirn. Verh. dtsch. Ges. Path. **44**, 210 (1960).

Prof. Dr. H. JACOB,
355 Marburg/Lahn, Universitäts-Nervenklinik, Ortenbergstr. 8