

Cytoplasmatische Vacuolen in den Vorderhornganglienzellen des Menschen beim Tetanus

H.-A. MÜLLER und R. JESCHKE

Pathologisches Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. Altmann)

Eingegangen am 3. Februar 1971

Cytoplasmic Vacuoles of Human Horn Cells in Tetanus

Summary. In 14 of 22 cases of tetanus and in 2 of 50 cases without tetanus the horn cells of the spinal cord contained vacuoles of different sizes and number. In all these cases the diseases causing death were complicated by cardiac arrests or apnoeas, which were survived for different lengths of time, and by protracted circulatory collapse induced either. These centrally or peripherally vacuoles have been interpreted as autophagic vacuoles and are visible even with the light microscope. To explain the frequent and extreme vacuolization of motor nerve cells in tetanus we assume two factors act together to lead to chromatolysis: a functional stress resulting from convulsions, and a hypoxydosis of nerve cells caused by oligemia.

Zusammenfassung. In 14 von 22 Tetanusfällen sowie in 2 von 50 Vergleichsfällen, deren Krankheitsverlauf durch wechselnd lange überlebte Herz- und Atemstillstände sowie schwere zentrale oder peripher ausgelöste Kreislaufregulationsstörungen kompliziert war, zeigten die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks unterschiedlich große und unterschiedlich zahlreiche Vacuolen. Sie werden als bereits lichtmikroskopisch erkennbare *autophagische Vacuolen* angesprochen. Als Voraussetzung für die häufige und massive Vacuolisierung der Vorderhornzellen beim Tetanus wird das Zusammentreffen zweier gleichsinnig chromatolytisch wirkender Faktoren angesehen: Einer infolge der Krämpfe funktionellen Überlastung und einer oligämisch bedingten Hypoxydosis der Ganglienzellen.

Beim Wundstarrkrampf des Menschen steht eine schwere neurologische Symptomatik in krassem Gegensatz zu geringfügigen und überdies unspezifischen Veränderungen an den Nervenzellen des Rückenmarks. Bei diesen Alterationen handelt es sich um eine mehr oder minder deutliche Chromatolyse sowie um Zell-, Kern- und Nucleolusschwellungen. Daneben sind gelegentlich auch Vacuolen in den Ganglienzellen der Vorderhörner sowie verschiedener Hirnnervenkerne beschrieben worden (Elischer, 1876; Nerlich, 1892; Tauber, 1898; v. Halban, 1900; Sjövall, 1903; Baker, 1943; Haberland et al., 1952; vgl. Getzowa, 1918 u. a.). Obwohl sie auch nach tierexperimenteller Verabfolgung von Tetanustoxin aufgetreten sind (Beck, 1894; Barros, 1924; Lhermitte et al., 1938; Getzowa, 1918 Lit.), gelten sie gleichfalls grundsätzlich als für den Wundstarrkrampf nicht spezifisch (Lit. s. Scholz, 1957). Sie sind sogar als artefizielle oder Fäulniserscheinungen interpretiert worden (Beck, 1894; Aschoff u. Reinhold, 1922). Da nun eigene Beobachtungen gezeigt haben, daß beim Tetanus solche Vacuolen recht

häufig in den Vorderhornganglienzellen auftreten, sollte der Frage nachgegangen werden, ob diese Veränderungen im Cytoplasma der Motoneuronen nicht doch in einer pathogenetischen Beziehung zum Wundstarrkrampf stehen (Müller u. Jeschke, 1970).

Untersuchungsgut und Untersuchungsart

Als Untersuchungsgut diente Rückenmarksgewebe von 22 an Tetanus erkrankten Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 12 und 84 Jahren, die mit Ausnahme eines klinisch leichter verlaufenen Falles sämtlich tracheotomiert, relaxiert und künstlich beatmet worden waren. Als Vergleichsmaterial wurde Rückenmarksgewebe von 50 Verstorbenen beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 4 Monaten und 76 Jahren herangezogen. Bei der Auswahl dieser Fälle wurde einerseits darauf geachtet, das Spektrum der Grundkrankheiten möglichst weit zu fächern. Andererseits wurde Wert auf Fälle gelegt, deren Erkrankungen mit kurzfristig oder einige Tage überlebten Herzstillständen, mit nachhaltigen Kreislaufregulationsstörungen oder schweren spinalen Ischämien einhergegangen waren. — Dem in 10%igem Formalin fixierten Untersuchungsgut wurden Querscheiben aus dem Hals-, Brust-, Lenden- und Sacralmark entnommen, die in herkömmlicher Weise in Paraffin eingebettet wurden. Die Färbung der etwa 5 μ dicken Schnitte erfolgte nach verschiedenen Methoden: Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin (Heidenhain), Kresylviolett, Luxol Fastblue, Di-PAS, van Gieson, Goldner, Fibrinfärbung nach Weigert.

Vom Rückenmark eines Falles (66jähriger Mann), das bei sommerlichen Temperaturen erst 41 Std nach dem Tode fixiert werden konnte, wurden zum Studium autolytischer Veränderungen Teile desselben für weitere 24 Std in einem feuchten Glas bei Zimmertemperatur aufbewahrt und anschließend in der geschilderten Weise verarbeitet.

Befunde

I. Tetanusfälle

1. *Morphologie der Ganglienzellen.* In 14 von 22 Tetanusfällen enthielten die häufig geschwollenen und oft stark chromatolytischen Motoneurone des Rückenmarks wechselnd große, scharf begrenzte Vacuolen, die in etwa 3 unterschiedlichen Größenkategorien vorkamen. Einige Fälle zeigten sie in jeder oder jeder zweiten Ganglienzelle (Abb. 1), bei anderen hingegen konnten sie nur in vereinzelten Neuronen angetroffen werden (s. Tabelle). Die *kleinwabige* Form der Vacuolen fand sich bevorzugt in der Zellperipherie, wo sie zwischen den Resten der basophilen Schollen auftreten und sich durch Konfluenz vergrößern können. Eine weitere Prädispositionsstelle war der Pigmentfleck, wo die Pigmentgranula sehr häufig von wechselnd ausgedehnten Aufhellungshöfen umgeben waren (Abb. 2a, 3). Bei der *mittelwabigen* Variante hatten die Vacuolen etwa einen Durchmesser von 13 μ . Sie kamen einzeln oder in kleineren traubenartigen Komplexen vor, konnten aber auch den gesamten Zelleib diffus durchsetzen (Abb. 2b, c). Bei der *großwabigen* Form schließlich nahmen mitunter einzelne Vacuolen über 50 % der angeschnittenen Zellfläche ein (Abb. 2d). Die entsprechenden Ganglienzellen enthielten nur einzelne oder wenige derartige Vacuolen, zwischen denen dann — wie auch bei der mittelwabigen Variante — mitunter nur noch fadenartige dünne Reste des Cytoplasma auszumachen waren. — Der *Binnenraum* der Vacuolen erwies sich meistens als optisch leer. Andere Vacuolen enthielten mitunter gleichzeitig, meist aber voneinander getrennt wenig granuläres oder fädig bis nadeliges Material, das sich färberisch wie das Cytoplasma verhalten, dann auch fast farblos sein

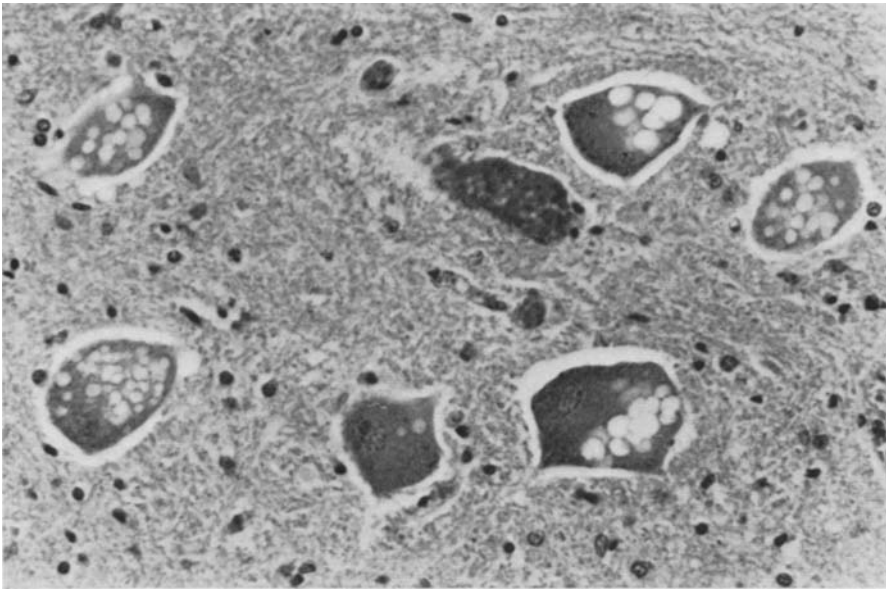


Abb. 1. Tetanus. Zahlreiche vacuolisierte Ganglienzellen im Vorderhorn eines Rückenmarks.
HE, 375fach

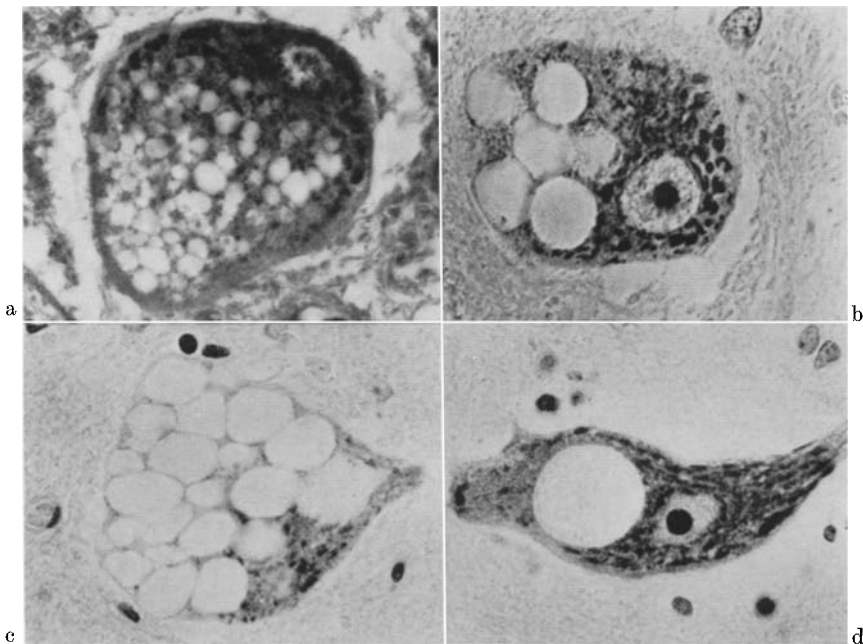


Abb. 2a—d. Tetanus. Unterschiedliche Formen der Vacuolisierung motorischer Vorderhornzellen. a kleinwabige Form; b und c mittelwabige Variante in traubenförmiger (b) und diffuser Ausbildung (c) bei gleichzeitig weitgehend intakten Nissl-Schollen; d große Cytoplasmavacuole bei regelhaft formiertem Ergastoplasma. a HE, b—d Kresylviolett. 580fach

Tabelle. *Tetanusfälle mit vacuolisierten Vorderhornganglienzellen*

| Sektions- Nr. | Alter, Ge- schlecht | Dauer des Tetanus (Tage) | Komplikationen | Todes- ursache | Vacuolen | | | Lokali- sation vascuoli- sierter Moto- neurone |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|--|-----------------------------|------------------|---------------------------|---|
| | | | | | Häufung/ Rücken- mark | Größe/ Zelle | Vertei- lung/ Zelle | |
| 649/66 | 78, ♂ | 11 | Ausgedehnte Parietal- thrombosen in den Bek- kenarterien, zunehmende Durchblutungsstörungen der unteren Extremi- täten, beginnende Gangrän des rechten Fußes | Broncho- pneumonie, Kreislauf- versagen | +++ ! | mi; gr, di kl | C, Th; L ! | |
| 524/69 | 77, ♂ | 10 | Mehrfacher, 3—4 Std während Blutdruck- abfall auf systolische Werte von 70—90 mm Hg | Kreislauf- versagen | +++ ! | mi | di | C, Th; L ! |
| 350/66 | 42, ♂ | 11 | 7 Tage ante finem Herz- und Atemstillstand für 8—10 min | Hypoxischer Hirnschaden, Broncho- pneumonie | +++ | mi; gr, kl | so, tr, di | C, Th; L ! |
| 262/68 | 71, ♂ | 6 | Zeitweiliger Blutdruck- abfall auf 60 mm Hg systolisch. Absolute Arrhythmie, Zentrali- sation des Kreislaufs | Broncho- pneumonie, Kreislauf- versagen | +++ | kl; mi, gr | so, tr, di | C, Th, L |
| 545/68 | 55, ♀ | 19 | 4 Tage ante finem Herz- stillstand für 4—5 min. 48—24 Std ante finem temporärer Links- schenkelblock | Große Lungen- embolie | ++ | gr | so, tr, di | C, Th, L |
| 631/67 | 46, ♂ | 31 | 5 Tage ante finem Kreis- laufstillstand. 4 Tage ante finem Spontan-Pneu- mothorax. Abscedierende Bronchopneumonien fast lobärer Ausdehnung in allen Lungenlappen | Rezidi- vierende Lungen- embolien | ++ | mi-gr | so-tr (di) | L |
| 246/62 | 62, ♀ | 11 | Dysbakterie des Darmes, mit Bakteriämie und begleitender frischer Mitralendokarditis. Arterielle Embolien in Hirn, Leber, Niere, Mesenterium | Lungen- embolie, Kreislauf- versagen | ++ | gr, mi, kl | so-tr | C, Th, L |

Zeichenerklärung:

gr = groß, mi = mittel, kl = klein, so = solitär, tr = traubenförmig, di = diffus, C = Cervicalmark, Th = Thorakalmark, L = Lumbalmark. + gering, ++ mäßig, +++ stark. ! = Hervorhebung des vorangesetzten Symbols.

Tabelle (Fortsetzung)

| Sektions- Nr. | Alter, Ge- schlecht | Dauer des Tetanus (Tage) | Komplikationen | Todes- ursache | Vacuolen | | | Lokali- sation vascuoli- sierter Moto- neurone |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------|---|---|-----------------------------|-----------------|---------------------------|---|
| | | | | | Häufung/ Rücken- mark | Größe/ Zelle | Vertei- lung/ Zelle | |
| 180/66 | 65, ♀ | 9 | Zeitweise Blutdruck- abfall auf 40 mm Hg systolisch. Rest-N-An- stieg auf 159 mg-% | Protra- hierter Kreislauf- kollaps | + | gr (kl) | so (tr-di) | C, Th, L |
| 357/62 | 62, ♂ | 8 | Von Beginn der Erkrankung an bulbäre Symptome | Zentrale Atem- und Kreislauf- lähmung | + | kl | tr | Medulla oblongata |
| 385/62 | 51, ♀ | 12 | Final mehrmaliger plötzlicher Blut- druckabfall | Absce- dierende Broncho- pneumonien, Kreislauf- versagen | + | kl-mi | so | C, Th, L |
| 380/69 | 82, ♂ | 12 | Pneumonie. Am 6. Tag ante finem Teerstühle. 3maliger Herzstillstand in den letzten 40 min ante finem | Lungen- embolie | + | gr | so | C |
| 481/62 | 12, ♂ | 20 | 10 Tage ante finem Herz- stillstand unbekannter Dauer. 2 Std ante exitum Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation | Absce- dierende Broncho- pneumonie | + | mi-kl | so | C, Th, L |
| 664/70 | 70, ♂ | 8 | Blutdruckkrisen, Herz- rhythmusstörungen | Protra- hiertes Kreislauf- versagen | + | kl | so-tr | C, Th, L |
| 766/70 | 70, ♂ | 5 | Mehrfacher Blutdruckabfall | Protra- hiertes Kreislauf- versagen | + | mi | so-tr | L |

konnte und keine Fibrinreaktion gab (Abb. 2d, 3). Schließlich konnten in den Vacuolen stark abgeblaßte und gleichzeitig leicht geschwollene Pigmentgranula liegen.

Partiell vacuolisierte Ganglienzellen besaßen in der Regel an die Zellperipherie verlagerte Kerne, die geschwollene Nucleolen sowie basophile Membranauflagerungen, also sog. Kernkappen aufwiesen, während die restliche Zelle fast frei von basophilem Material war. Recht selten nur kamen Motoneurone vor, die in ihrem Cytoplasma neben einzelnen großen Vacuolen regelhaft formierte Nissischollen

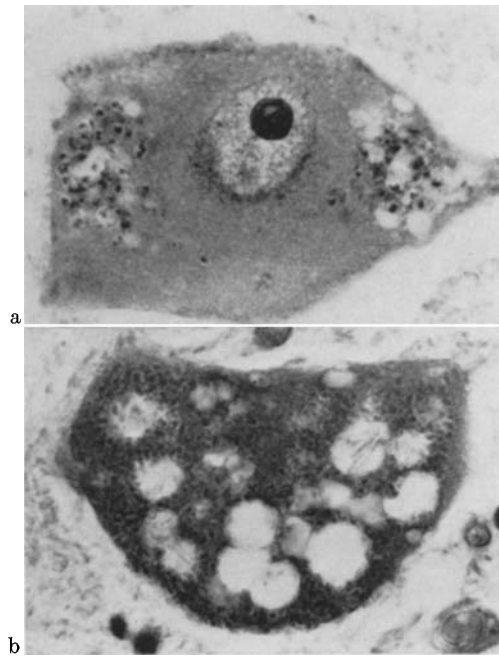


Abb. 3a u. b. Tetanus. Wechselnd große, z. T. erst entstehende Vacuolen mit Pigmentgranula (a) bzw. fädig-nadeligem Material als Inhalt (b). a HE, b Pearse. 770fach

enthielten (Abb. 2b, d). In diffus vacuolisierten Nervenzellen boten die Zellkerne oftmals Zeichen des Untergangs in Form einer Kernwandhyperchromatose oder einer Karyolyse. Dementsprechend wurden in den Vorderhörnern mitunter auch Zellausfälle sowie Gliaknötchen registriert.

2. *Klinisch-morphologische Korrelationen.* Das Rückenmarksgewebe mit vacuolisierten Vorderhornganglienzellen entstammte 14 Patienten beiderlei Geschlechts, die 12—82 Jahre alt geworden und 9—31 Tage — durchschnittlich 12,5 Tage — an Tetanus erkrankt waren. Ihr *Krankheitsverlauf* war in 5 Fällen kompliziert durch einen 2—10 min währenden und für 40 min bis zu 10 Tagen überlebten Herzstillstand. In 8 Fällen hatte zusätzlich zum Tetanus ein protrahierter Kreislaufkollaps bestanden, und bei einem weiteren Fall waren vor dem Tode einige Stunden anhaltende zentrale Atem- und Kreislaufregulationsstörungen aufgetreten (s. Tabelle).

In 7 jener 8 Tetanusfälle, in denen vacuolisierte Ganglienzellen fehlten, waren im Krankheitsverlauf weder akute und schwere noch protrahiert verlaufende mildere Zustände einer Hypoxie aufgetreten. Sie wurden auch im Rückenmark einer 57 Jahre alten Frau vermißt, bei der sich nach völligem klinischen Abklingen des Tetanus ein protrahiert verlaufender, mit finalem Rest-N-Anstieg einhergehender Kreislaufkollaps im Gefolge einer Pilzsepsis eingestellt hatte.

Bei den Fällen mit vacuolisierten Motoneuronen hatte im Gegensatz zu den restlichen Tetanusfällen nach klinischen Angaben ein schwerer Wundstarrkrampf

vorgelegen. Als Gradmesser für die *Schwere des Tetanus* diene hierbei die Anlauf- oder Invasionszeit, also das Zeitintervall zwischen dem Auftreten erster klinischer Symptome und jenem generalisierter Krampfanfälle, das bei einem 77 Jahre alt gewordenen Mann mit stark vacuolisierten Ganglienzellen auf nur 12 Std präzisiert werden konnte.

Eine Beziehung zwischen der *Inkubationszeit* und der Entwicklung vacuolisierter Ganglienzellen wurde nicht deutlich. In den Fällen mit derart veränderten Motoneuronen betrug sie 1—17 Tage, in den restlichen Fällen 3—34 Tage. Des weiteren fand sich keine Beziehung zwischen der *Krankheitsdauer* und der Vacuolisierung der Ganglienzellen. Die Erkrankung dauerte in beiden Gruppen 6—31 bzw. 7—36 Tage und im Mittel 12,5 bzw. 15,8 Tage.

Die Ganglienzellvacuolisierungen in den Vorderhörnern des Rückenmarks waren grundsätzlich doppelseitig ausgebildet. Eine Korrelation zwischen der Lage der *Eintrittspforte* der Infektion und der Höhe der derart veränderten Rückenmarksegmente wurde nicht deutlich.

Die Intensität der Vacuolisierungen nahm oftmals gemeinsam mit dem Grad der Chromatolyse und gegebenenfalls auch mit der Zahl nekrobiotischer Ganglienzellen zwar nicht regelmäßig, aber dennoch auffallend häufig in Richtung auf das Sacralmark zu. Besonders deutlich wurde dies bei älteren Patienten mit ausgeprägter allgemeiner Arteriosklerose.

II. Vergleichsfälle

In 2 von 50 Fällen ohne Tetanuserkrankung in der Vorgeschichte fanden sich in den motorischen Vorderhornzellen Vacuolen, die in ihrer Form und in ihrer Dichte jenen beim Wundstarrkrampf glichen. Beide Male hatten thrombotische Gefäßverschlüsse zu Erweichungen im Rückenmark geführt, in deren Randpartien die geschilderten Zellveränderungen auftraten.

Der 1. Fall betraf eine 38 Jahre alt gewordene Frau mit schlitzförmig offenem Foramen ovale und rezidivierenden Lungenembolien, die 47 Tage vor dem Tode während einer Narkose einen ca. 2minütigen Herzstillstand durchgemacht hatte, 14 Tage später akute Durchblutungsstörungen in beiden Beinen erlitt und danach allmählich das Bild einer inkompletten Querschnittslähmung in Höhe von TH 10 bis L 1 bot. Infolge eines schon älteren reitenden arteriellen Embolus auf der Iliacalgabel, der sich durch apositionelle Thrombosen in die Bauchaorta und die Schenkelarterien fortgesetzt hatte, war es zu einer ischämischen Erweichung des Sacralmarkes gekommen. In dem von der Blutzufuhr völlig abgeschnittenen Rückenmarksegment herrschten Ganglienzellnekrosen vor, an denen mitunter noch ein vacuolär verändertes Cytoplasma erkennbar war. Die sich anschließenden Rückenmarksabschnitte enthielten zahlreiche dicht vacuolisierte Neurone, die in größerer Entfernung von dem ischämisch geschädigten Rückenmark Ganglienzellen mit intaktem Cytoplasma wichen.

Bei dem 2. Fall handelte es sich um eine 61 Jahre alt gewordene Frau, die wegen Verdachts auf einen spinalen Tumor bzw. auf einen lumbalen Epiduralabsceß operiert wurde, dabei einen 8minütigen Herzstillstand erlitt und 11 Tage später im zentralen Atem- und Kreislaufversagen starb. Im Lumbalmark bestand

eine Myelomalacie, die Teile eines Vorderhorns verschonte. Die hier gelegenen motorischen Vorderhornganglienzellen besaßen ein chromatolytisches, partiell vacuolisiertes Cytoplasma sowie basophile Kernmembranauflagerungen. Offen bleiben mußte, ob das in den zugehörigen kleinen Spinalarterien histologisch nachgewiesene thrombotische Material autochthon entstanden oder embolisch verschleppt war, da bei der Verstorbenen gleichzeitig ein schlitzförmig offenes Foramen ovale sowie zwei kirschgroße anämische Milzinfarkte vorhanden waren.

Bei 9 weiteren Vergleichsfällen wurden in unterschiedlichen Rückenmarksegmenten maximal pro Fall 1—3 chromatolytische Motoneurone mit einzelnen unscharf begrenzten Aufhellungen oder kleinen Vacuolen von etwa Erythrocytengröße im Cytoplasma gezählt. Drei weitere Fälle wiesen sehr kleine, unterschiedlich konturierte Vacuolen in Ganglienzellen der Clarkeschen Säule auf.

III. Autolytische Veränderungen am menschlichen Rückenmark

Das erst 41 und 65 Std post mortem fixierte Rückenmarksgewebe zeigte starke autolytische Veränderungen an Nervenzellen und Neuropil. Nervenzellen, insbesondere motorische Vorderhornzellen, mit vacuolisiertem Cytoplasma kamen nicht vor.

Besprechung

14 von 22 Tetanusfällen waren gekennzeichnet durch Ganglienzellen, die durch wechselnd zahlreiche und unterschiedlich große Vacuolen ihr besonderes morphologisches Gepräge erhielten. In allen diesen Fällen bestand eine auffallende positive Korrelation zu schweren akuten oder leichteren und dann protrahiert verlaufenden Hypoxämien bzw. Oligämien. Diesen Zuständen lagen im einzelnen wechselnd lange überlebte Herz- und Atemstillstände sowie schwere zentrale oder peripher ausgelöste Kreislaufregulationsstörungen zugrunde. Ähnliche ätiologische Voraussetzungen bestanden auch bei 2 von 50 Vergleichsfällen, in denen kein Tetanus vorgelegen hatte, die aber dennoch in ihren motorischen Vorderhornganglienzellen Vacuolen aufwiesen, wie sie hier beim Wundstarrkrampf beschrieben worden sind. Die derart veränderten Nervenzellen fanden sich in den Randpartien von ischämischen Erweichungen, die infolge einer embolisch verschlossenen Bauchorta bzw. thrombosierter Spinalarterien zustande gekommen waren.

Auch bei der experimentellen temporären Ischämie des Rückenmarks sind vacuoläre Cytoplasmaveränderungen an den Vorderhornzellen beobachtet worden (Krogh, 1945, 1950; Blasius u. Zimmermann, 1957). Zwar zeigt dies, daß eine schwere spinale Ischämie allein und ein durch nachhaltige Kreislaufstörungen komplizierter Tetanus übereinstimmende Veränderungen an den Motoneuronen hervorrufen können. Dennoch reichen eine zirkulatorisch bedingte Hypoxydase und ein hinzutretender Nährstoffmangel allein nicht aus, die so häufige und massive Vacuolisierung der Vorderhornzellen beim Tetanus zu erklären. Es bedarf offenbar der zusätzlichen Wirkung des *Tetanustoxins*: Denn dieses unterdrückt die Wirksamkeit der inhibitorischen Renshaw-Synapsen (z. B. Brooks et al., 1955; Keidel, 1966; s. Yates u. Yates, 1966), was funktionell zu einer Reizüberflutung und damit morphologisch — ebenso wie ein Sauerstoff- oder Nährstoffmangel — zu einer starken Chromatolyse führt. Im Zusammentreffen einer derart extremen funktionellen Belastung und einer schweren Ischämie ist demnach offenbar die Voraussetzung für die Entstehung der geschilderten Cytoplasmaveränderungen zu suchen. Dies erklärt zugleich auch die Beobachtung, daß die vacuolisierten

Ganglienzellen bevorzugt im hämodynamisch schlechter gestellten Lumbosacralmark auftraten.

Die wesentlich größere Häufigkeit der Vacuolen im eigenen Untersuchungsgut im Vergleich zu früheren Publikationen (Getzowa, 1918; Aschoff u. Reinhold, 1922) erklärt sich daraus, daß heutzutage die Krankheitsdauer des Tetanus und damit auch die Zeit einer abnormen motorischen Aktivität der Vorderhornzellen verlängert ist. So blieben die 21 von Getzowa (1918) publizierten und mit entsprechenden Angaben versehenen Tetanusfälle im Durchschnitt 3,6 Tage, die 11 von Aschoff u. Reinhold veröffentlichten Fälle 3 Tage am Leben, während die mittlere Krankheitsdauer der eigenen 22 Tetanusfälle 13,7 Tage und jener der 14 Fälle mit vacuolisierten Ganglienzellen 12,5 Tage betrug. Hinzu kommt, daß Dank der derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten Herzstillstände und schwere Kreislaufregulationsstörungen öfter und länger überlebt werden, so daß der Wundstarrkrampf heutzutage nicht nur länger dauert, sondern auch häufiger durch Ischämien kompliziert wird.

Das *Auftreten* cytoplasmatischer Vacuolen im Verlauf einer starken experimentell ausgelösten Tigrolyse ist ein seit langem bekanntes Phänomen (van Durme, 1901; Guerrini, 1902; Kleist, 1903), das auch in neuerer Zeit immer wieder bestätigt wurde. Da solche und ähnliche Strukturveränderungen — z. B. vacuoläre Mitochondrien-Transformationen, schaumige Umwandlung des Randschollenzirbels und *cytolytische* Erscheinungen — in toxisch geschädigten Ganglienzellen auftreten können, ist diese Form der Zellveränderung auch als „toxische Chromatolyse“ bezeichnet worden (Andres, 1961). Histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen bei starken Chromatolysen der verschiedensten Ursachen sprechen nun dafür, daß die *Morphogenese* dieser Vacuolen in Zusammenhang steht mit autophagischen Prozessen sowie einer hinzutretenden gesteigerten lysosomalen Aktivität. So ist gezeigt worden, daß in chromatolytischen Neuronen autophagische Vacuolen auftreten (z. B. Holtzman et al., 1967; Lit. s. König, 1969) und die Zahl der Lysosomen zunimmt (Barron u. Tuncbay, 1964; Srebro, 1966 u. a., Lit. s. Holtzman, 1969). Auch die eigenen Beobachtungen lassen an derartige Vorgänge in den Motoneuronen denken. Die Pigmentgranula nämlich waren sehr häufig von kleinen Aufhellungen umgeben, die durch Autophagie, aber ebenso durch die Ausweitung der dichten bodies, einer Variante der Lysosomen, zustande gekommen sein können. Ganz analoge Befunde sind auch in chromatolytischen Ganglienzellen bei experimentell ausgelöster axonaler Reaktion erhoben worden (z. B. Andres, 1961; Barron u. Tuncbay, 1964).

Da in den größeren Vacuolen neben z. T. verquollenen und abgeblaßten Pigmentkörnchen auch Material vorkam, das sich färberisch wie das Cytoplasma verhielt, kann man annehmen, daß diese Hohlräume durch die Einschmelzung von Cytoplasmabestandteilen mit Hilfe von Lysosomen entstanden sind und damit bereits lichtmikroskopisch erkennbare autophagische Vacuolen darstellen. Abnorm dilatierte Zisternen des endoplasmatischen Reticulum, extrem erweiterte Anteile des Golgi-Komplexes oder transformierte Mitochondrien können jedenfalls die beschriebenen großen und oft zahlreichen Vacuolen in den Nervenzellen nicht erklären (vgl. Masurovsky et al., 1967).

Wenn sich diese Interpretation als richtig erweist, ist die *cytopathologische Bedeutung* einer solchen Vacuolenbildung auch in den Ganglienzellen als Degrada-

tion verbrauchter Cytoplasmabestandteile anzusprechen (Altmann, 1955; Swift u. Hruban, 1964). Daß derartige Vacuolisierungen nicht in einen Zelltod zu münden brauchen (Barron u. Sklar, 1961), wird aus verschiedenen Hinweisen deutlich. So sind an den Kernen derart veränderter Ganglienzellen immer wieder basophile Membranauflagerungen, sog. Kernkappen zu erkennen, die die Erholung der Zelle einzuleiten pflegen. Nervenzellen, die in ihrem Cytoplasma neben einzelnen voluminösen Vacuolen regelhaft formierte Nissl-Schollen aufweisen, haben eine solche Belastung offenbar überwunden und befinden sich in einer bereits fortgeschrittenen Phase der endgültigen Restitution. Diese Deutung wird unterstützt durch die Beobachtung, daß in der Nachbarschaft derartiger Zellen öfters Gliaknötchen vorlagen, die den Standort früher untergegangener Neurone markieren.

Berücksichtigt man die angegebenen *klinisch-pathologischen Korrelationen* und bedenkt man, daß Vacuolen in Ganglienzellen bei den verschiedensten Krankheiten sowie nach mannigfachen experimentellen Eingriffen wie etwa einer Strychnin-Vergiftung (Jeschke, 1969; Lit. s. Scholz, 1957; Hild, 1959; Reiser, 1959; Einarson u. Telford, 1960) beobachtet worden sind, so folgert daraus, daß die beschriebenen morphologischen Befunde beim Tetanus zwar keineswegs für diese Krankheit pathognomonisch, aber dennoch für ihre schwere, durch Kreislaufstörungen komplizierte Form sehr charakteristisch sind.

Literatur

- Altmann, H.-W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 419—612. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Andres, S.: Untersuchungen über morphologische Veränderungen während der retrograden Degeneration. Z. Zellforsch. **55**, 49—79 (1961).
- Aschoff, L., Reinhold, G.: Die Veränderungen der motorischen Ganglienzellen beim Wundstarrkrampf. Veröff. Kriegs.-Konstit.path. **3**, H. 11/12, 51—56 (1922).
- Baker, A. B.: Medullary involvement in tetanus. Amer. J. Path. **19**, 709—717 (1943).
- Barron, K. D., Sklar, S.: Response of lysosomes of bulbospinal motoneurons to axon section. Neurology (Minneapolis) **11**, 866—875 (1961).
- Tuncbay, T. O.: Phosphatase histochemistry of feline cervical spinal cord after brachial plexectomy. Hydrolysis of β -glycerophosphate, thiamine pyrophosphate and nucleoside diphosphates. J. Neuropath. **23**, 368—386 (1964).
- Barros, E.: Über die sog. spezifische Wirkung der Krampfgifte, insbesondere des Tetanusgiftes auf die motorischen Ganglienzellen des Rückenmarkes. Z. ges. Neurol. Psychiat. **93**, 720—749 (1924).
- Beck, C.: Über die Veränderungen der Nervenzellen bei experimentellem Tetanus, nebst einigen Bemerkungen über die normale Struktur der Nervenzellen. Ungar. Arch. Med. **2**, 345—362 (1894).
- Blasius, W., Zimmermann, H.: Vergleichende Untersuchungen über die funktionellen, strukturellen und histochemischen Veränderungen an den Vorderhornganglienzellen des Kaninchenrückenmarkes bei zeitlich abgestufter Ischämie. Pflügers Arch. ges. Physiol. **264**, 618—650 (1957).
- Brooks, V. B., Curtis, D. R., Eccles, J. C.: Mode of action of tetanus toxin. Nature (Lond.) **175**, 120—121 (1955).
- Durme, P. van: Étude des différents états fonctionnels de la cellule nerveuse corticale au moyen de la méthode de Nissl. Névraze **2**, 115—172 (1901).

- Einarson, L., Telford, I. R.: Effect of vitamin-E deficiency on the central nervous system in various laboratory animals. *Biol. Skr. Dan. Vid. Selsk.* **11**, 1 (1960).
- Elischer, J.: Über die Veränderungen in Gehirn und Rückenmark bei Tetanus. *Virchows Arch. path. Anat.* **66**, 61—76 (1876).
- Getzowa, S.: Über das Rückenmark beim menschlichen Tetanus mit und ohne Magnesium-sulfatbehandlung. *Frankfurt. Z. Path.* **21**, 366—471 (1918).
- Guerrini, G.: Action de la fatigue sur la fine structure de la cellule nerveuse de la moelle épinière. *Arch. ital. Biol.* **37**, 247—251 (1902).
- Haberland, K., Balajthy, B., Lelösy, L.: Pathohistologic examination of the nervous system in tetanus. *Acta morph. (Budapest)* **2**, 109—119 (1952).
- Halban, H. von: Über Veränderungen des ZNS beim Tetanus des Menschen. *Arb. neurol. Inst. Univ. Wien* **7**, 262—285 (1900).
- Hild, W.: Das Neuron. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. IV, S. 1—184. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- Holtzman, E.: Lysosomes in the physiology and pathology of neurons. In: *Lysosomes in biology and pathology*, vol. 1, p. 192—216. Amsterdam-London: North-Holland Publishing Company 1969.
- Novikoff, A. B., Villaverde, H.: Lysosomes and GERL in normal and chromatolytic neurons of the rat ganglion nodosum. *J. Cell Biol.* **33**, 419—435 (1967).
- Jeschke, R.: Die Vacuolen in den motorischen Vorderhornganglienzellen beim Tetanus (Lichtmikroskopische Studie). Inaug.-Diss. Würzburg 1969.
- Keidel, W. D.: *Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Thieme 1967.
- Kleist, K.: Die Veränderungen der Spinalganglienzellen nach der Durchschneidung des peripherischen Nerven und der hinteren Wurzel. *Virchows Arch. path. Anat.* **173**, 466—485 (1903).
- König, H.: Lysosomes in the nervous system. In: *Lysosomes in biology and pathology II*, p. 110—162. Amsterdam-London: North-Holland Publishing Company 1969.
- Krogh, E.: Effect of acute anoxia on the large motor cells in spinal cord. *Acta Jutlandica, Aarschr. Aarhus Univ.* **17** (1945).
- The effect of acute hypoxia on the motor cells of spinal cord. *Acta physiol. scand.* **20**, 263—292 (1950).
- Lhermitte, J., Lemetayer, U., Ajuriaguerra, D. de: Les lésions du système nerveux dans l'intoxication expérimentale par le poison tétanique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **128**, 296—298 (1938).
- Masurovsky, E. B., Bunge, M. B., Bunge, R. P.: Cytological studies of organotypic cultures of rat dorsal root ganglia following X-irradiation in vitro. *J. Cell Biol.* **32**, 467—496 (1967).
- Müller, H.-A., Jeschke, R.: Cytologische Befunde an den Vorderhornganglienzellen beim Tetanus. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **54**, 650 (1970).
- Nerlich, P.: Ein Beitrag zur Lehre vom Kopftetanus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **23**, 672—703 (1892).
- Reiser, K. A.: Die Nervenzelle. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. IV, S. 185—514. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- Scholz, W.: Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und strukturelle physiologische Daten. In: *Handbuch der speziellen Pathologie*, Bd. 13/I, S. 42—265. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- Sjövall, E.: Die Nervenzellveränderungen beim Tetanus und ihre Bedeutung. *Jb. Psychiat.* **23**, 299—349 (1903).
- Srebro, Z.: Electron microscopic observations on vacuolated neurons in starved *Rana esculenta*. *J. comp. Neurol.* **126**, 65—74 (1966).
- Swift, H., Hruban, Z.: Focal degradation as a biological process. *Fed. Proc.* **23**, 1026—1037 (1964).

Tauber, S.: Ein Beitrag zur Kenntnis des Tetanus des Menschen. Wien. klin. Wschr. **11**, 747—753 (1898).

Yates, J. C., Yates, R. D.: An electron microscopic study of the effects of tetanus toxin on motoneurons of the rat spinal cord. J. Ultrastruct. Res. **16**, 282—384 (1966).

Dozent Dr. H.-A. Müller
Pathologisches Institut der Universität
BRD-8700 Würzburg
Luitpoldkrankenhaus
Deutschland