

Diffuse Leukoangiomatosen bei erblichem Schwachsinn

A. Hori und H. Jacob

Universitäts-Nervenlinik Marburg/Lahn

Eingegangen am 24. Juli 1972

Diffuse Leucoangiomatosis in Connatal Imbecility

Summary. The neuropathology of a congenitally feeble-minded woman of 76 years of age, whose parents and brother were also feeble-minded, was studied. Clinically she had an abnormal configuration of the skull and the face and unusually pronounced nasal polyposis. There were no neurological signs. Diffuse leucoangiomatosis with secondary patchy and diffuse demyelination as a type of vascular dysgenesis was found. This was apparent in collagenofibrotic thick-walled vessels, glomerular formations and teleangiectasias. The latter two were found predominantly in the cerebellar white matter, while the former was diffusely scattered in the white matter in both cerebrum and cerebellum.

Key words: Leucoangiomatosis — Angiomatosis — Multiple Angioma — Teleangiectasia — Hereditary Feeble-Minded.

Zusammenfassung. Es wird über eine bisher nicht bekannte Form zentral-nervöser Gefäßdysgenesien bei einer angeborenen Schwachsinnigen berichtet, die sich als *diffuse Leukoangiomatose mit sekundären fleckförmigen und diffusen Demyelinisationen* darstellt. Bildungsanomalien am hyperostotischen Schädel und ungewöhnlich ausgeprägte Nasenpolypen waren auffällig. Eltern und ein Geschwister der Patientin waren ebenfalls schwachsinnig.

Schlüsselwörter: Leukoangiomatose — Angiomatose — Multiple Angiome — Teleangiectasia — Erblicher Schwachsinn.

Seitdem Divry u. van Bogaert (1946) erstmals über eine eigentümliche mit diffusen nicht verkalkenden corticomeningealen Angiomasen einhergehende Form sudanophiler Leucodystrophie berichtet hatten, ist eine ganze Anzahl einschlägiger Beobachtungen vom infantilen und adulten Typ mit oder ohne Hauterscheinungen (*Cutis marmorata*) bekannt geworden (Baro, 1964; Hooft, Deloore, van Bogaert u. Guazzi, 1965; Guazzi u. Martin, 1967; Bruens, Guazzi u. Martin, 1968; Julien, Vital, Henry, Barrat u. Coquet, 1971). Von besonderem Interesse erscheint, daß lediglich die Gefäße der weichen Häute, der Rinde und subcorticalen Zonen angiomatös verändert sind, nicht aber in Markbereichen, wo sich zusätzlich ein leukodystrophischer Prozeß abspielt.

Die folgende eigene, aus einer Familie mit erblichem Schwachsinn stammende Beobachtung von diffuser Angiomatose mit Entmarkungs-

vorgängen in Groß- und Kleinhirn unterscheidet sich vom Divry-van Bogaert-Syndrom wesentlich dadurch, daß es sich ausschließlich um eine diffuse *Leukoangiomatose* unter Verschonung der grauen Substanzen und Meningen handelt, die mit teils fleckförmigen, teils diffusen gliösfaserig substituierten, gelegentlich spongiösen Demyelinisationen einhergeht.

Lo. K., geboren 22. 6. 1894, gestorben 26. 6. 1970.

Vater minderbegabt und Trinker, Mutter schwachsinnig, ein Bruder minderbegabt.

Patientin wurde 8jährig eingeschult, versagte sehr rasch, konnte ihren Namen nur unvollständig schreiben, kaum und nur buchstabierend lesen und nur bis 49 zählen. Seit dem 12. Lebensjahr bis zum Tode war sie in verschiedenen Heilanstalten untergebracht und mit einfachen Hausarbeiten beschäftigt, die sie gewissenhaft ausführte. Sie wurde übereinstimmend als langsam-phlegmatisch, zum Trübsinn neigend, still in sich gekehrt geschildert. Später wurde in Abständen wiederholt auf eine Neigung zu Verstimmungs- und Erregungszuständen über mehrere Tage hingewiesen. Der Schwachsinn wurde als mittleren Grades beurteilt. Eine Liquoruntersuchung (1943) ergab unauffällige Werte. Es bestand eine abnorme Schädelkonfiguration bei „relativ großem Kopf“ mit stark seitlich vorspringenden Scheitelbeinen und ebenfalls vorgewölbtem Stirnbein, sowie eine li. tiefer liegende Augenhöhle (Abb. 1). Zudem hatte sich eine ausgeprägte Polypenwucherung mit Nasengangverengung entwickelt. Der neurologische Befund war — abgesehen von einer li. engeren Lidspalte — unauffällig. Am oberen Gaumen bestand eine ausgeprägte Rinnenbildung.

Etwa ab 1965 kam es zu einem deutlichen Leistungsnachlaß, der sich 1968 noch verstärkte. Zunehmend gebeugte Haltung und Bewegungsverlangsamung fielen auf. Am 26. 6. 1970 nach einem akuten Infekt Exitus letalis.

Aus dem *Sektionsbefund* erscheint bemerkenswert: Hyperostose der Schädelskalotte, haselnußgroßes subseröses Uterusmyom, Mucocoele der Appendix, kaffeebohnen großer Schleimhautpolyp im Corpus uteri. Angedeutete li. konvexe Skoliose der osteoporotischen Wirbelsäule. Arteriosklerose der Aorta, Hals- und Beckengefäße, exzentrische Herzhypertrophie.

Neuropathologischer Befund. Hirngewicht: 1390 g. Makroskopisch keine Auffälligkeiten. Anhand von frontalen Hemisphärenübersichtsschnitten durch verschiedene Ebenen des Groß- und Kleinhirns ergibt sich als auffallendster Befund bereits bei Lupenbetrachtung ein abnormer Gefäßreichtum innerhalb der weißen Substanzen des Groß- und Kleinhirns. Wie sich auf Abb. 2 zeigt, ist hiervon vorwiegend das tiefe Mark betroffen, während die subcorticalen Markzonen verschont erscheinen. Die Ausbreitung ist zwar diffus, wenngleich hier und da besonders dichte Gefäßentwicklungen zustande gekommen sind. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man recht unterschiedliche Formen vasaler Dysgenesien: am auffälligsten, da besonders dicht gelagert, erscheinen eng beieinanderliegende Gefäßknäuelbildungen mit teilweise cavernösen Strukturen (Abb. 5 und 6). Zum anderen trifft man immer wieder auf typische Teleangiektasiebildungen, lumenweite Gefäße mit Capillarstruktur der Wände. Überwiegend jedoch finden sich eigentümlich wandverdickte, klein- und mittelkalibrige Gefäßbildungen, deren Wandstrukturen undifferenziert, kollagenfibrotisch, teils homogen strukturlös wirken. Teilweise sind die Lumina derart wandveränderter Gefäße fast verschlossen. Vielfach ist es nicht möglich, selbst an größeren Gefäßen zu entscheiden, ob es sich um solche venösen oder arteriellen Charakters handelt. Van Gieson-Elastica-Präparate lassen vielfach



Abb.1. Abnorme Schädelkonfiguration mit seitlich vorspringende Scheitelbeinen und links tiefer liegender Augenhöhle

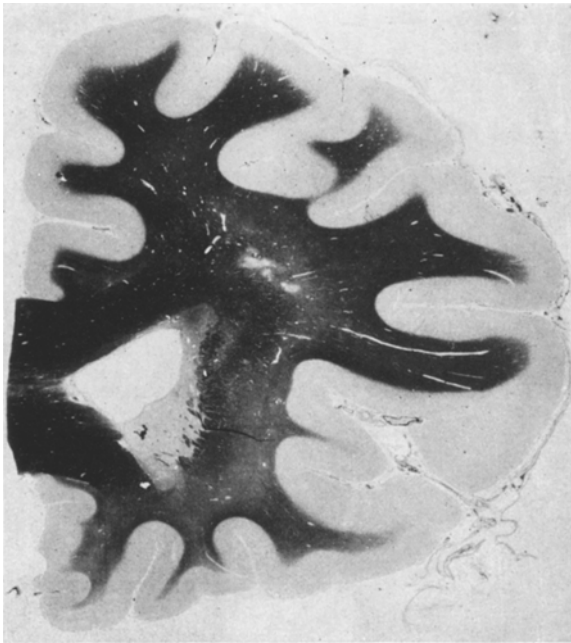


Abb.2. Demyelinisationsherde im Frontalmark (Färbung nach Heidenhain-Woelke)

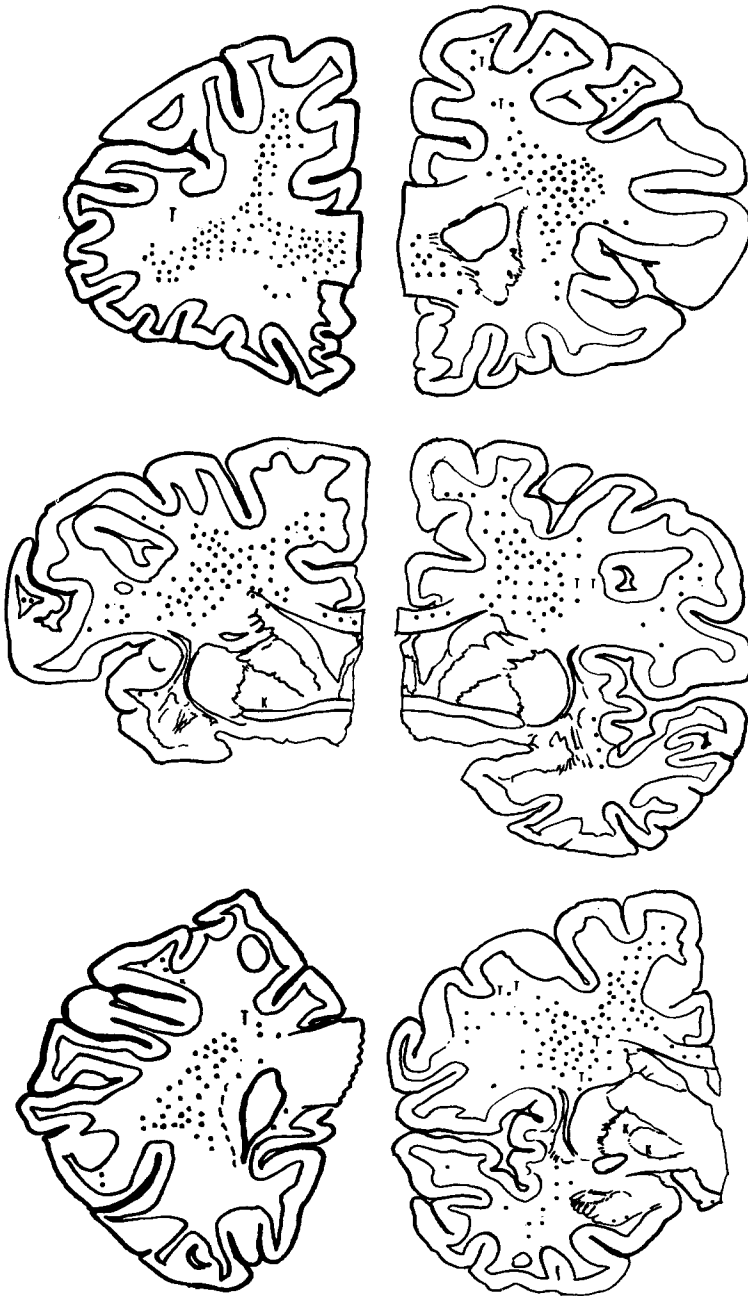


Abb. 3. Schematische Darstellung der Verbreitung der Gefäßdysgenesien im Großhirn. *T* Teleangiektasie; *K* Gefäßwandverkalkungen; Punkte: Diffuse Dysgenesien

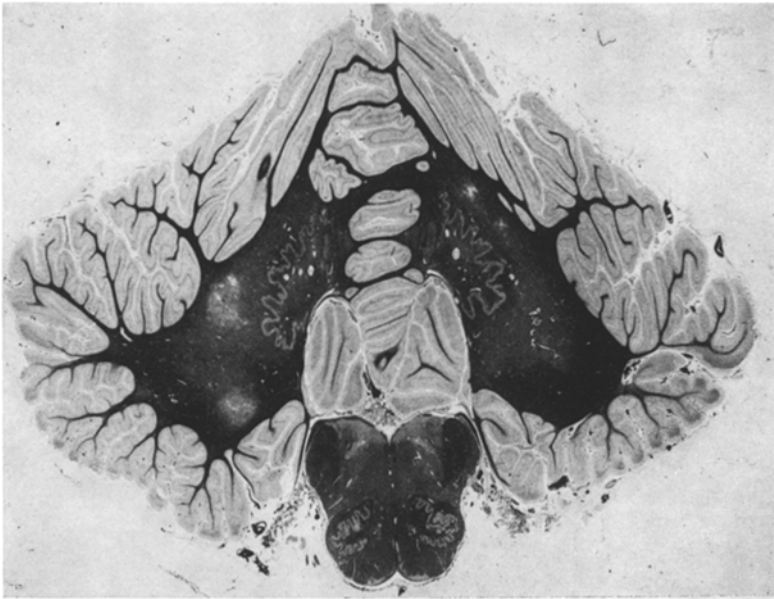


Abb.4a. Demyelinisationsherde im Kleinhirnmak (Färbung nach Heidenhain-Woelke)

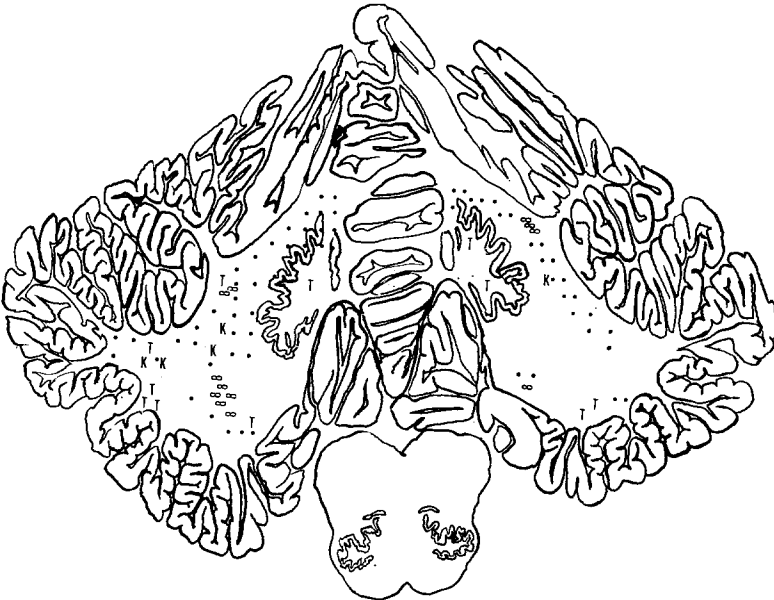


Abb.4b. Schematische Darstellung der Verbreitung der Gefäßdysgenesien.
 ∞ Knäuelbildung; im übrigen wie Abb.3

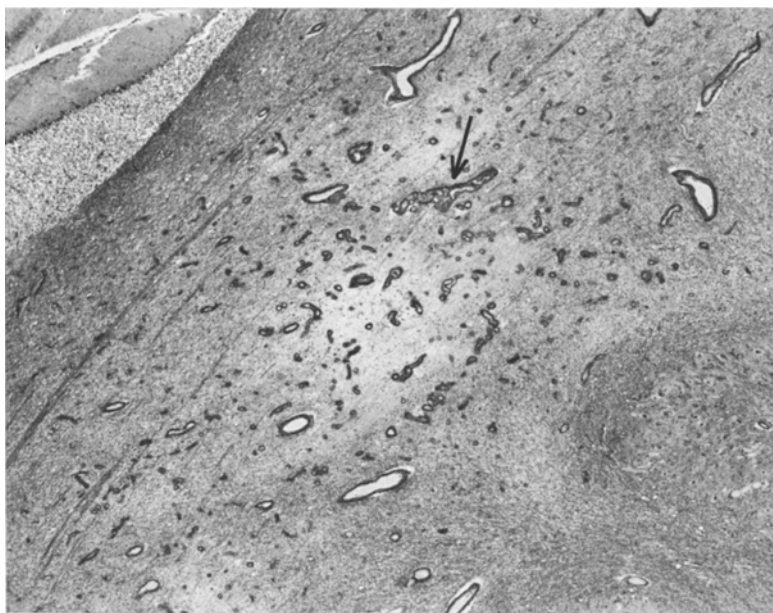


Abb.5. Gefäßdysgenesien mit Knäuelbildungen (↓) im Bereich eines Demyelinisationsherdes im Kleinhirnmantel (van Gieson-Präparat)

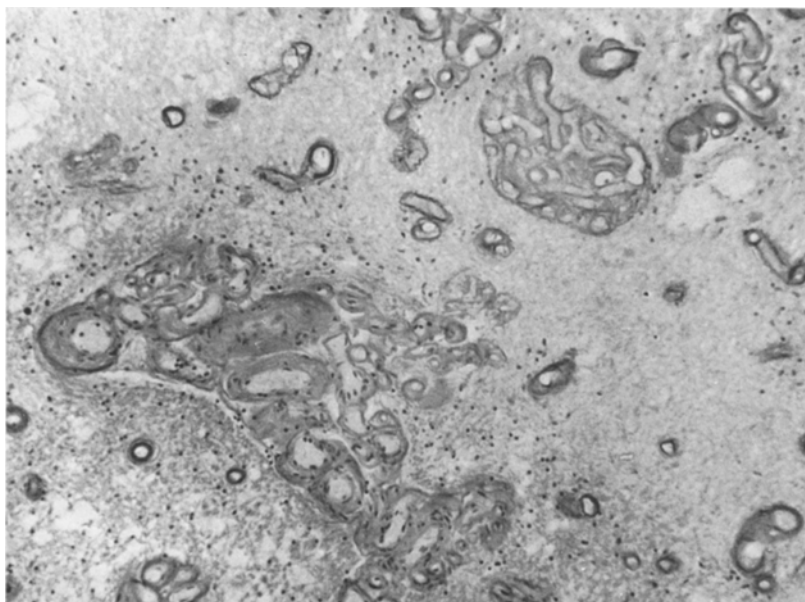


Abb.6. Vergrößertes Bild der Knäuelbildungen aus dem Kleinhirn (van Gieson-Präparat)

Elasticabildung vermissen. Das Gesamt der geschilderten dysgenetischen Gefäßbildungen betrifft vorwiegend Gefäße kleineren bis mittleren Kalibers, die in — wie bereits erwähnt — unterschiedlich dichter Aneinanderlagerung angetroffen werden können (Abb.3—6). Vergleicht man die besonders gut im van Gieson-Präparat erkennbaren diffusen Leukoangiomatosen mit der Situation im Markscheidenpräparat, wird deutlich, daß die teils diffusen, teils aber ausgesprochen fleck- und herdförmigen Demyelinisationen von der Gefäßdichte und der jeweiligen dysgenetischen Struktur der Gefäßgebiete relativ unabhängig sind. Allerdings scheint es in den Gebieten der kavernösen Gefäßknäuelbildungen, etwa im Kleinhirnmund und in Gebieten mit auffälligen Lumenverengungen zu ausgeprägteren Entmarkungen gekommen zu sein. Hier finden sich gelegentlich ausgeprägte Status spongiosus-Bildungen im Markgewebe. Frische Abbauprodukte in Richtung von Lipidbildung sind nicht nachweisbar. Gelegentlich trifft man auf Pigmentkörnchen innerhalb von Gliazellen. Die Gliafaserpräparate lassen lediglich an einigen Stellen diskrete Gliafaserbildungen erkennen. Zu Gliazellproliferationen ist es hingegen nicht gekommen. Die Bodian-Präparate lassen erkennen, daß die Axone lediglich innerhalb der spongiosen Gebiete rarefiziert, sonst aber relativ verschont sind. Gelegentlich finden sich in der Adventitia einzelner Gefäße schmale Pseudokalkstreifen; dies jedoch nur in der Umgebung des Zahnkerns. Von den hier geschilderten Gefäßdysgenesien heben sich Wandveränderungen meist kleiner subependymaler Venen — etwa rings um die lateralen Ventrikelschlagstellen, im Bereich des Calamus scriptorius und im Brückenbereich — ab, die nach Art von Hyalinofibrosen in diesem Lebensalter und innerhalb dieser Gebiete nicht selten angetroffen werden können. Zudem findet sich ein leichtes Fahr-Syndrom im Pallidum und an der A. basilaris eine thrombotisch bedingte Lumeneinengung. Während Großhirncortex, Stammganglien und Hirnstamm bis Medulla oblongata und oberes Cervicalmark unauffällig erscheinen, ist innerhalb der Kleinhirnrinde — neben diffusen Körnerzellnekrosen — ein ubiquitärer Ausfall einzelner Purkinje-Zellen unverkennbar.

Diskussion

Die diffus entwickelten leukoangiomatösen Fehlbildungen unseres Falles betreffen vorwiegend Gefäße kleineren bis mittleren Kalibers, zumal Capillaren, Arteriolen und Venolen. Zuzufolge der vielfach atypischen Wandstrukturen ist es mitunter schwer möglich, arterielle bzw. venöse Gefäße mit Sicherheit zu differenzieren. Neben typischen Teleangiektasien, wandundifferenzierten Gefäßknäuel- und kavernomartigen Bildungen sowie Gefäßen mit eigentümlichen Wandhyperplasien finden sich Umwandlungen der Gefäßwände in kollagenes Bindegewebe und strukturell-homogene Gefäßwandverdickungen mit Lumeneinengung, wie sie bekanntlich bei verschiedenen Angiomatoseformen beobachtet werden können: so etwa bei Cavernomen und Teleangiektasien (Chatelain, 1968), beim Sturge-Weber-Syndrom (Bergstrand, 1936, Manuelidis, 1950) oder beim Divry-van Bogaert-Syndrom (1946). Hierbei können die Bindegewebsfibrillen ihre Struktur völlig verlieren; elastische Fasern lassen sich mitunter nicht mehr darstellen. Manuelidis (1950) hatte solche angiomatöse Gefäßwandverdickungen beim Sturge-Weber-Syndrom auf plasmatische Wanddurchtränkungen nach Art einer „dysgenetischen

Dysorie“ zurückgeführt. Sicherlich wird man die chronisch wirkende fleckförmigen oder diffusen Entmarkungen mit blander gliösfaseriger Substitution unseres Falles ohne weiteres auf vasale Funktionsstörungen zurückführen können. Vermutlich handelt es sich um chronische Sauerstoffmangelsituationen innerhalb der betroffenen weißen Substanzen. Hinweise auf chronisch rezidivierende Ödemzustände finden sich weder klinisch noch neuropathologisch (etwa in Form erweiterter und progressiv mesenchymatisierter Virchow-Robinscher Räume (Jacob, 1947)). Die vasodysgenetischen Erscheinungen lassen den hier vorliegenden anlagebedingten Prozeß eindeutig von demjenigen der progressiven subcorticalen atherosklerotischen Encephalopathie (Binswanger) unterscheiden. Es bleibt allerdings offen, inwieweit sich nicht dem Binswanger-Syndrom vergleichbare Gefäßveränderungen sekundär zusätzlich entwickelt haben könnten oder solche zufolge dysgenetischer Dysorien (Manuelidis). Auch Divry u. van Bogaert (1946) hatten sich mit der Abgrenzung der von ihnen bei meningealer Angiomatose beschriebenen Leukodystrophien gegenüber dem Morbus Binswanger befaßt. Auf jeden Fall unterscheiden sich die diffusen Leukoangiomatosen unseres Falles von den nicht allzu seltenen multifokal-disseminierten Teleangiektasien, die sich vorwiegend bekanntlich im Frontalmark, Hirnstamm und Rückenmark zu etablieren pflegen. In einer erst kürzlich von Goulon, Escourolle, Crosbuis, Lougovoy-Visconti u. Lefebvre (1971) beschriebenen Beobachtung fanden sich „diffuse Teleangiektasien“ im Mark der Frontal- und Opercularegionen, im Rindenmarkbereich des Kleinhirns und im unteren Thorakalmark unter Aussparung von Stammganglien und Hirnstamm. Auch hier war es zu konsekutiven umschriebenen Nekrosebildungen im Fettkörnchenzellstadium auf Grund von hyalinen Gefäßwandverdickungen gekommen. Gegenüber dieser jüngsten Beobachtung erscheinen die diffusen Leukoangiomatosen unseres Falles selektiv auf Groß- und Kleinhirnmark beschränkt, in Form und Struktur wesentlich heterogener, über das Bild einförmiger Teleangiektasien hinausgehend und in ihrer Ausbreitung diffus-generalisiert, nicht aber multifokal-disseminiert. Es bleibt hinzuzufügen, daß sich die relativ selten zu beobachtenden Adventitia-Calcifizierungen in der Nachbarschaft des Dentatum und freier Pseudokalk im Pallidum unseres Falles allein schon in topistischer Hinsicht von den ausgeprägten Calcifizierungen beim Sturge-Weber-Syndrom unterscheiden. Bekanntlich sind Pallidum und Dentatum für Pseudokalkbildungen besonders anfällig. Das Ausmaß der Calcifizierungen ist in unserem Falle sehr gering. Allein schon deshalb, aber auch wegen der diffusen Leukoangiomatosen verbietet sich ein Vergleich mit dem Cockayne-Syndrom, das sich allein schon klinisch zufolge des typischen Zwergwuchses, der Mikrocephalie, Retinitis pigmentosa, Taubheit, Opticusatrophie und der Hauterscheinungen deutlich

unterscheidet. Bemerkenswert sind die mehrfach operierten offenbar sehr ausgeprägten Nasenpolypen unserer Patientin; doch finden sich keine Hinweise auf Teleangiectasien in der Nasenschleimhaut, die etwa an ein Rendu-Osler-Syndrom denken lassen könnten. Eigentümlich wirkt die leider röntgenologisch nicht überprüfte Schädelverbildung mit ausladenden Scheitel- und Stirnbeinen, seitenunterschiedlichem Augenhöhlenstand und Kalottenhyperostosen (Abb. 1). Außer der angeborenen Schwachsinnigkeit und gelegentlichen Verstimmungs- und Erregungszuständen fanden sich keine klinisch-psychiatrischen und auch keine neurologischen Auffälligkeiten. Erst innerhalb der letzten 5 Lebensjahre kam es bei der 76-jährig Verstorbenen zu deutlichem Leistungsnachlaß, Haltungsverfall und Bewegungsverlangsamung. Abgesehen hiervon haben sich die offenbar chronisch progressiven Demyelinisationen klinisch nicht bemerkbar gemacht.

Literatur

1. Baro, F.: Angiomatose méningée non calcifiante, état granulaire de l'écorce, sclérose diffuse axiale et cutis marmorata congenita. Nouvelle observation clinique sporadique du syndrome décrit par Divry et van Bogaert, 1946. *Acta neurol. belg.* **64**, 1042—1063 (1964).
2. Bergstrand, H., Olivecrona, H., Tönnis, W.: Gefäßmißbildungen und Gefäßgeschwülste des Gehirns. Leipzig: G. Thieme 1936.
3. Bogaert, L. van: Aspects neurologique de quelque syndromes télangiectasiques. *J. Méd. Lyon*, Nr. 1063 (1964).
4. Bogaert, L. van: Familial type of orthochromatic leucodystrophies with diffuse leptomeningeal angiomatosis. In: *Hdb. of clinical neurology*, No. 10, pp. 120—127. P. J. Winken et G. W. Bruyn, edit. Amsterdam: North Holland Publ. Co. 1970.
5. Brues, J. H., Guazzi, G. G., Martin, J. J.: Infantile form of meningeal angiomatosis with sudanophilic leucodystrophy associated with complex abiotrophies. Study of a second family. *J. neurol. Sci.* **7**, 417—425 (1968).
6. Chatelain, R.: Les cavernomes et les télangiectasies du système nerveux central. Étude anatomoclinique. Thèse, Lyon 1968. Éditions du Val du Rhone (zit. nach M. Goulon *et al.*).
7. Dereux, J. F., Djindjian, R.: Angiomatose familiale disséminée (Hémangioblastome). *Rev. neurol.* **125**, 300—302 (1971).
8. Divry, P., Bogaert, L. van: Une maladie familiale caractérisée par une angiomatose diffuse cortico-méningée non calcifiante et une démyélinisation progressive de la substance blanche. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **9**, 41—45 (1946).
9. Djindjian, R., Hurth, M., Houdart, R.: Hémangiomes du cervelet, de la moelle, du tronc cérébral et maladie de von Hippel-Lindau. *Soc. Franc. Neur. Réunion Franco-espagnole*, Paris 21. et 22. mai 1971.
10. Geyelin, H. R., Penfield, W.: Cerebral calcification epilepsy. *Enderarteriitis calcificans cerebri*. *Arch. Neurol. (Chic.)* **21**, 1020—1043 (1929).
11. Goulon, M., Escourolle, R., Grosbuis, S., Lougovoy-Visconti, J., Lefebvre, Y.: Paraplégie, puis troubles psychique et dysarthrie, en rapport avec des télangiectasies diffuses du système nerveux central. *Rev. neurol.* **125**, 425—434 (1971).

12. Guazzi, G. G., Martin, J. J.: La forme infantile de la leucodystrophie soudanophile avec angiomatose méningée non calcifiante. *Acta neurol. belg.* **67**, 463—474 (1967).
13. Hooft, C., Deloore, G., Bogaert, L. van, Guazzi, G. G.: Sudanophilic leucodystrophy with meningeal angiomatosis in two brothers: Infantile form of diffuse sclerosis with meningeal angiomatosis. *J. neurol. Sci.* **2**, 30—51 (1965).
14. Jacob, H.: Zur histopathologischen Diagnose des akuten und chronisch rezidivierenden Hirnödems. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **179**, 158—162 (1947).
15. Julien, J., Vital, Cl., Henry, P., Barrat, M., M^{me} Coquet, M.: Angiomatose cortico-méningée de Divry et van Bogaert. *Rev. neurol.* **125**, 39—52 (1971).
16. Manuelidis, E. E.: Über Hämangiome des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **184**, 601—645 (1950).
17. Potter, E. L.: Diffuse angiomatosis of the cerebral meninges of the newborn infant. *Arch. Path.* **46**, 87—96 (1948).

Dr. A. Hori
Prof. Dr. H. Jacob
Universitäts-Nervenklinik
D-355 Marburg/Lahn, Ortenbergstraße 8
Bundesrepublik Deutschland