

Über ein chronisch progredientes cerebrospiniales Krankheitsbild mit plasmatischen Nekrosen, Entmarkungen und Verkalkungen bei einem 48jährigen, mikrocephalen Mann* Neuropathologische Befunde bei Periphlebitis retinalis

P. Pilz

Landesnervenklinik Salzburg (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. G. Harrer)

Eingegangen am 28. Februar 1974

A Chronic Progressive Cerebrospinal Disease with Plasmatic Necroses, Demyelination, and Intracerebral Calcification in a Microcephalic Man, Aged 48

Neuropathologic Findings in a Case of Perivasculitis retinalis

Summary. A microcephalic man employed as a milker for many years acquired a spinal disease at the age of 27. In the following years he developed perivasculitis retinalis accompanied by intermittent fever. Cerebrospinal symptoms progressed slowly, the patient finally became blind, and died at the age of 48. Neuropathological examination revealed extensive plasmatic necroses, scars, demyelination, and calcification in the abnormally small CNS. These findings suggest an inflammatory vascular process possibly followed neurobrucellosis. That these are combined with recessive sex-linked hereditary microcephalia is considered accidental. This is the first presentation of neuropathologic findings in a case of perivasculitis retinalis.

Key words: Ophthalmo-Encephalomyelitis — Perivasculitis retinalis — Neurobrucellosis — Intracerebral Calcification.

Zusammenfassung. Ein kleinwüchsiger, mikrocephaler Mann, von Beruf Melker, erkrankt mit 27 Jahren an spinaler Symptomatik. In den nächsten Jahren entwickelt sich unter intermittierenden Fieberschüben eine Periphlebitis retinalis. Unter langsamer Zunahme der cerebrospinalen Symptomatik erblindet der Patient und verstirbt mit 48 Jahren. Die Untersuchung des Gehirns ergibt plasmatische Nekrosen, Narben, Entmarkungen und Verkalkungen im gesamten, abnorm kleinen ZNS, die als Folgen eines entzündlichen Gefäßprozesses aufgefaßt werden. Ätiologisch wird eine ausgebrannte Neurobrucellose vermutet. Das Zusammentreffen mit hereditärer, recessiv-geschlechtsgebundener Mikrocephalie wird als zufällig erachtet. Es handelt sich um die ersten neuropathologischen Befunde bei Periphlebitis retinalis.

Schlüsselwörter: Ophthalmoencephalomyelitis — Perivasculitis retinalis — Neurobrucellose — Intracerebrale Verkalkungen.

* Der Fall wurde auszugsweise bei der Tagung Deutscher Neuropathologen und Neuroanatomen im September 1973 in Hamburg vorgestellt.

Einleitung

Die Differentialdiagnose intracerebraler Verkalkungen umfaßt einerseits die große Gruppe der dystrophischen Verkalkungen, andererseits die idiopathischen, symmetrischen Kalk- und Pseudokalkablagerungen (Fahr'sche Krankheit). Eine Kombination von fleckigen Entmarkungen, intracerebralen Verkalkungen und Mikrocephalie findet sich beim Cockayne-Syndrom, einer Sonderform der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit [11], doch sind die Verkalkungen dabei nicht dystrophischer Natur.

Im Rahmen entzündlicher Augenkrankheiten (Perivasculitis retinalis) wurden in seltenen Fällen neurologische Symptome beobachtet und dafür unter anderem der Name Ophthalmoneurocephalomyelitis verwendet [2]. Auf Grund klinischer Kriterien wurde dabei eine MS angenommen, es liegen jedoch bisher keine neuropathologischen Befunde bei diesem Syndrom vor. Aufgabe der vorliegenden Mitteilung ist es, Hirnveränderungen bei Perivasculitis retinalis aufzuzeigen, die Erkrankungen in beiden Organen zueinander in Beziehung zu setzen und schließlich die Ätiologie des Syndroms zu diskutieren.

Fallbericht

Norbert Z. wurde 1924 in der Nähe von Kronstadt in Rumänien geboren. Beide Eltern — Siebenbürgersachsen — waren nicht miteinander verwandt. Er war von Geburt an sehr klein und schwächlich im Gegensatz zu seinem einzigen, 4 Jahre älteren Bruder. Zwei Schwestern des Großvaters mütterlicherseits hatten ein bzw. zwei geistig und körperlich retardierte Kinder, die mit 8, 17 bzw. 45 Jahren starben. Alle waren männlichen Geschlechts, mikrocephal, von einem wird extreme Überstreckbarkeit der Gelenke berichtet. Sämtliche Abnormitäten waren nach Bericht einer alten Tante wesentlich stärker ausgeprägt als bei Norbert Z. Beide Eltern starben sehr früh an Lungen-Tbc, Norbert Z. kam in ein Waisenhaus, erlernte das Taschnergewerbe, rückte mit 18 Jahren zur deutschen Wehrmacht ein und betreute dort die Pferde. Er erlebte das Kriegsende in Berlin, schlug sich dann zu seinem Bruder nach Österreich durch und arbeitete in der Folgezeit als Melker. Mit 27 Jahren entwickelte sich langsam eine spastische Parese des re. Beines mit Parästhesien. Es wurde eine Myelitis angenommen; ein Liquorbefund liegt nicht vor; in der Krankengeschichte ist die Mikrocephalie erwähnt. In den nächsten Jahren soll Norbert Z. eine Kuhhornverletzung des re. Auges erlitten haben — es entwickelte sich eine progrediente Sehstörung. Als er seinen Bruder aus unmittelbarer Nähe nicht mehr erkennt, bringt ihn dieser 1957 in eine Augenklinik, wo eine beiderseitige Glaskörpertrübung und Periphlebitis retinalis festgestellt wird¹. Bald darauf stellt sich eine entzündliche Allgemeinerkrankung mit undulierendem Fieber, Leukocytose und stark erhöhter Blutsenkung ein. Es folgt eine mehrmonatige Behandlung in einer Tuberkulose-Heilstätte; das Thorax-Röntgen war immer o.B. In den nächsten 10 Jahren nimmt die Gangstörung zu, der Pat. wird bettläufig, inkontinent und erblindet schließlich ganz. Kurz vor seinem Tod mit 48 Jahren ergibt eine neurologische Untersuchung ein euphorisch gefärbtes, organisches Psychosyndrom, Tetraspastik und leichte Zungenatrophie. Im Schädel-Röntgen viele kleine intra-

1 Für die Überlassung der Krankengeschichte danke ich Herrn Prim. Dr. A. Zwiauer, Vorstand der Augenabteilung der Landeskrankenanstalten Salzburg.

kranielle Verkalkungen. Wa.R. negativ, serologische Untersuchungen auf Toxoplasmose und Bang wurden nicht durchgeführt.

*Obduktion*². Die Sektion erbrachte Lebermetastasen eines kleinzelligen Carcins, wobei die Primärgeschwulst nicht gefunden wurde. Der re. Hoden nicht auffindbar, li. atrophischer Leistenhoden. Das Gehirn 840 g schwer, klein, aber wohl proportioniert; nur mäßige Windungsatrophie des Großhirns und geringfügige Erweiterung des Ventrikelsystems. Starke Verschmälerung des Balkens. Im Marklager der Großhirnhemisphären, im Balken, Zwischenhirn, Hypothalamus, Brückenfuß, Medulla oblongata und Rückenmark bis zu linsengroße Kalkstippchen. In des re. Kleinhirnhemisphäre eine derbe eingezogene Narbe. Das Rückenmark auffallend schmächtig. *Histologisch*: Wechselnde Fibrose der Meningen von Gehirn und Rückenmark mit spärlichen, chronisch-entzündlichen Infiltraten (Abb. 3 B). Generelle Randzonengliose der äußeren und inneren Oberfläche von Gehirn und Rückenmark. In der Großhirnrinde spärliche, kleine Verödungsherde, nur ganz vereinzelt mit Verkalkung von Nervenzellen und Dendriten (Abb. 1 A). Im Marklager der Großhirnhemisphären unzählige, kleine Entmarkungsherde mit und ohne Fettkörnchenzellen, völligem Schwund der Oligodendroglia, gut erhaltenen Achsenzylindern und starker isomorpher Fasergliose (Abb. 2 A). Neben den bereits makroskopisch erkennbaren Verkalkungen auch viele kleine Verkalkungsherde, bestehend aus 5–30 μ großen, doppelbrechenden, kossapositiven, ovalen und runden Gebilden, begrenzt von einer Fasergliamembran (Abb. 1 B und 2 A). Im Zentrum größerer Entmarkungsherde Axonaufreibungen (PAS- und Eisen-positiv), die neben den Fettkörnchenzellen zur Verkalkung neigen. In der Umgebung vielfach hyalinisierte, z.T. verschlossene Gefäßkonvolute und Einlagerung von Kalkkügelchen auch in unveränderte Gefäße. In Capillaren des gesamten Marklagers auffallend große, stark gefältelte, chromatinreiche Endothelien, viele Lochkerne. Weitere Entmarkungsherde in der inneren Kapsel, im Balken und unter dem Ependym der Seitenventrikel. Die Markbündel von Putamen und Pallidum diffus gelichtet mit spangenförmiger Kalkeinlagerung in Gefäße dieser beiden Kerngebiete. Saumförmige, perivenöse Entmarkungen in Groß- und Kleinhirnmarklagern (Abb. 2 B). Ependymitis granularis an der Balkenunterseite und im Bereich der Hinterhörner. Am Boden des Vorderhorns eine ausgedehnte plasmatische Nekrose, die Teile des Caudatum-Kopfes und des Nucleus accumbens septi einnimmt (Abb. 1 C). In den plasmatischen Massen, die PAS-negativ sind, Fettkörnchenzellen und schattenhafte Gefäße erkennbar. In der Umgebung hyalinisierte, und z.T. verschlossene Gefäße, Verkalkungsherde, Astroglia-proliferation und Ansammlung von Siderophagen. Der Tractus opticus völlig entmarkt; die Hypophyse wurde nicht untersucht. In der Haube von Mittelhirn und Brücke zahlreiche kleine Entmarkungsherde unter Einbeziehung der zentralen Haubenbahn. Diese Herde fallen z.T. durch starke Eosinophilie auf, sind Kanzler-positiv, im Bodian-Präparat sind die Axone nur mehr schlecht erkennbar. Im re. Brückenfuß und in den medialen Kerngebieten der Medulla oblongata (Zungenatrophie), z.T. ausgedehnte Verkalkungsherde. Einseitig betonte Hypertrophie der unteren Oliven mit einer großen Nekrose auf einer Seite, die z.T. verkalkt ist (Abb. 1 D). In der Umgebung starke Wandverdickung einzelner Gefäße und knäuelförmig proliferierte Capillaren, vereinzelt perivaskuläre Rundzelleinlagerungen. Einseitig betonte Degeneration der Pyramidenbahnen. Im Kleinhirn eine ganz alte Läppchennekrose mit z.T. remyelinisierter Glia, daneben zahlreiche Narbenherde in der Körnerschicht. Entmarkungsherde im Marklager und Läppchenmark mit Übergreifen auf die Körnerschicht (Abb. 3 A), Lichtung der Purkinje-Zellschicht mit Axontorpedos; die

2 Für die Überlassung der Befunde der Körperobduktion danke ich Herrn Prof. Dr. Thurner, Vorstand des Patholog.-Anatom. Institutes der Landeskrankanstalten Salzburg.

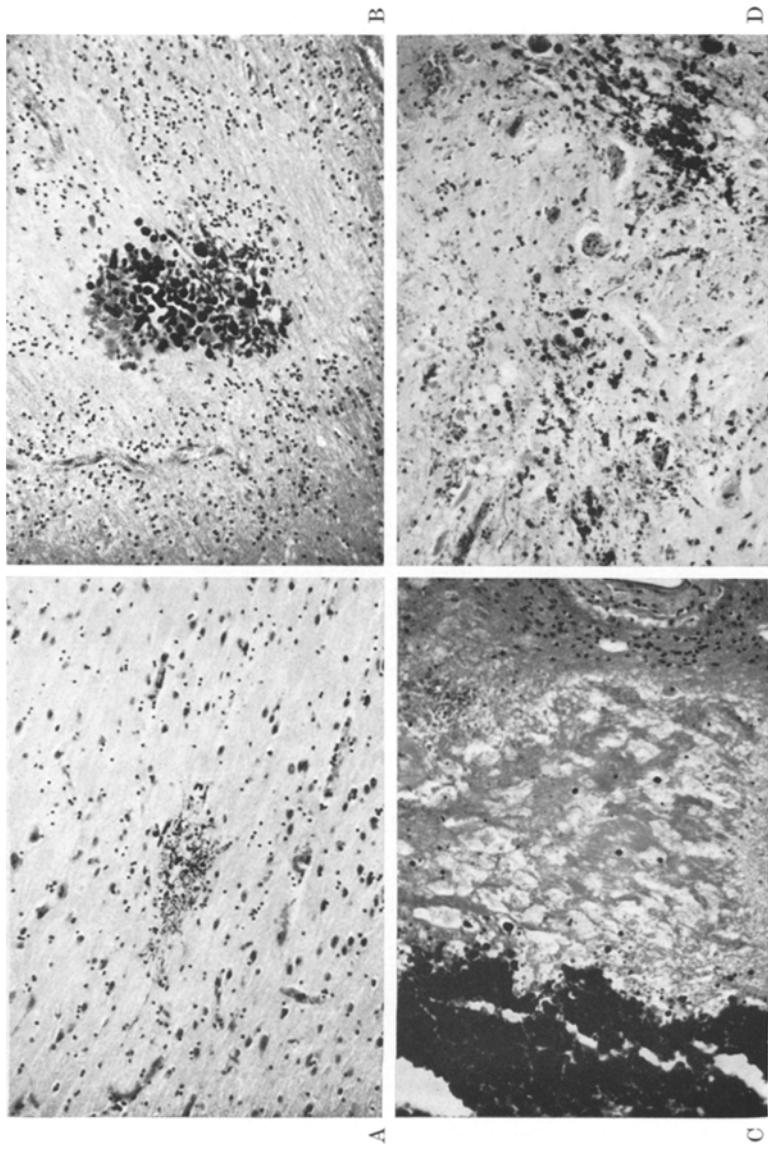


Abb. 1A—D. Verkalkungen. A Verkalkungsherd in einer Fokalnekrose der Temporalrinde (Hämatoxilin-Eosin).
 B Entmarkungsherd aus dem Großhirnmarklager, im Zentrum verkalkte Axonaufreibungen und Fettkörnchenzellen (Hämatoxilin-Eosin). C Links alter Verkalkungsherd, anschließend eine plasmatische Nekrose (Hämatoxilin-Fuchsin). D Plasmatische Nekrose mit Verkalkungen aus der Hinterstranghinterwand, unteren Olive (Kresyl-violett)

Zahnkerne o.B. Im unteren Halsmark Nekrose mit starken Axonaufreibungen, die fast den ganzen Hinterstrang einnimmt. Cranial davon Degeneration der Hinterstrangbahnen, jedoch nicht bis zu den Kerngebieten reichend. Eine weitere alte Narbe im re. Thorakalmark, die nach ihrer Lage Substrat der ersten neurologischen Symptomatik gewesen sein dürfte. Weitere kleine Verödungsherde in der gesamten

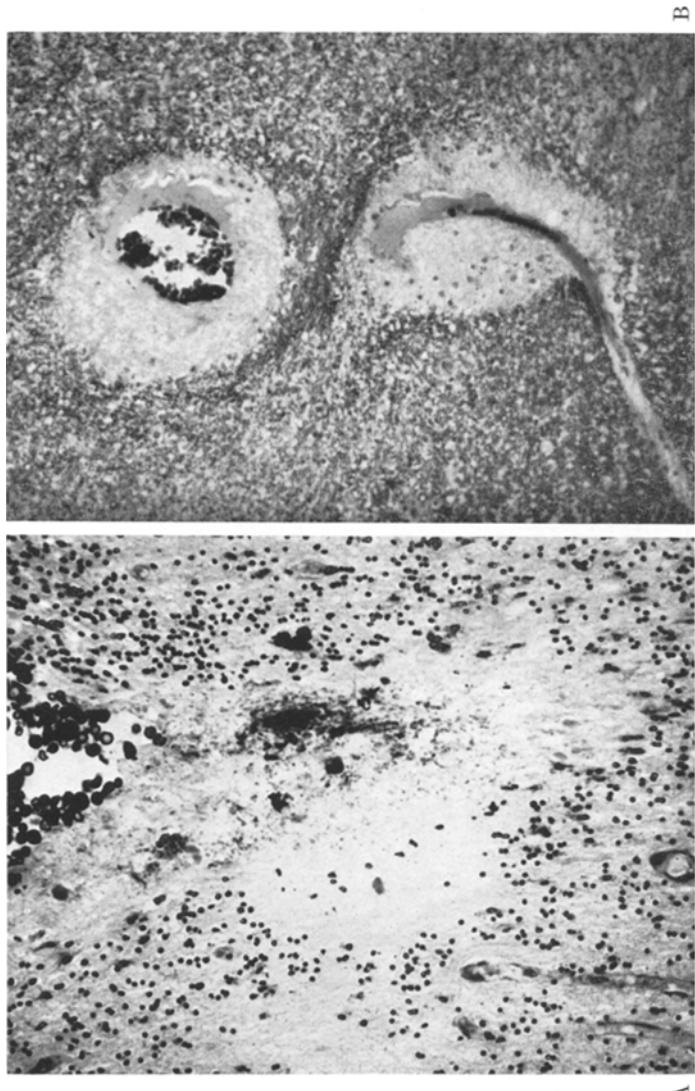


Abb. 2. A Herd aus dem Großhirnmarklager: oben alte Verkalkungen, in der Mitte partielle Nekrose mit Schwund der Oligodendroglia und beginnender Verkalkung von Axonaufreibungen im Zentrum (Kresyl-violett). B Perivenöse Entmarkungsherde im Großhirnmarklager (Klüver-Barrera)

grauen und weißen Substanz, einseitig betonte Degeneration der Pyramidenbahnen. Fleckige Entmarkungen, z.T. perivasculär angeordnet in Vorder- und Hinterwurzeln mit betontem Ausfall dicker Markscheiden (Abb. 3C und 3D).

Diskussion

Im gesamten abnorm kleinen ZNS finden sich plasmatische Nekrosen, Narben, Verkalkungen und Entmarkungsherde, letztere auch in den

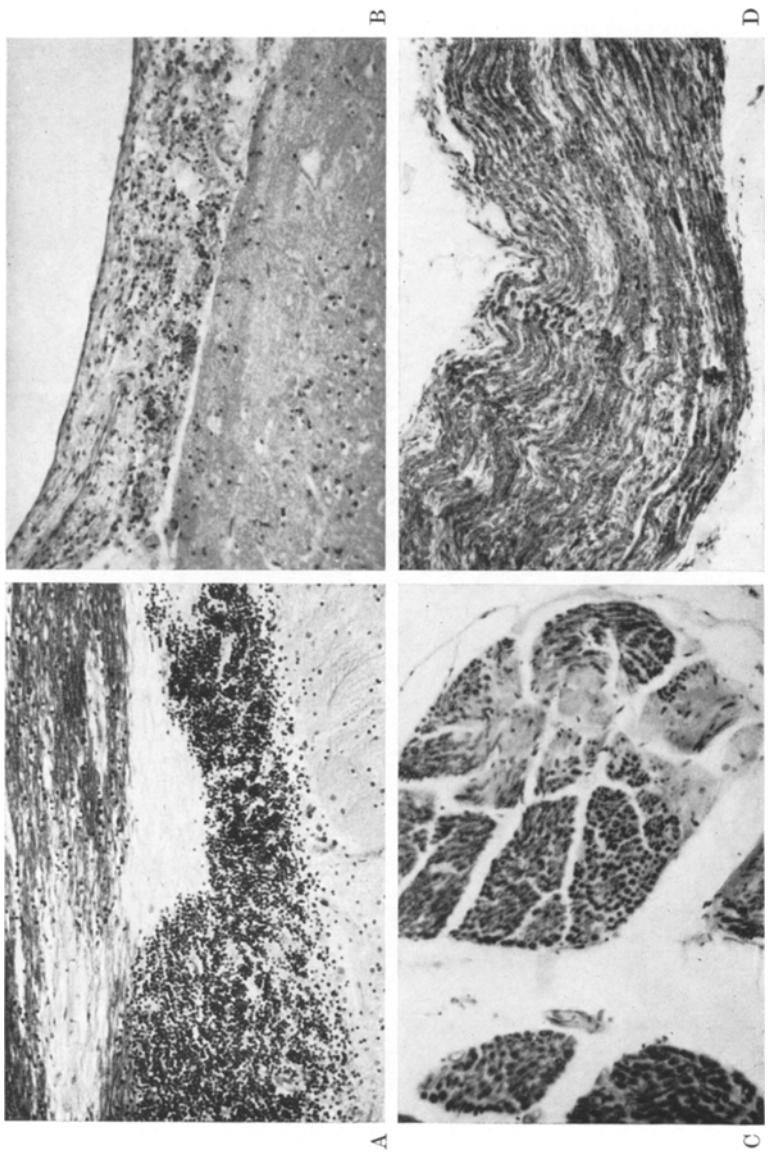


Abb. 3. A Entmarkungsherd im Kleinhirn — die partielle Nekrose greift auf die Körnerschicht über (Klüver-Barrera). B Chronisch entzündliches Infiltrat in den Meningen der Temporalrinde (Hämatoxylin-Eosin). C und D Alte Entmarkungsherde in spinalen Wurzeln (Klüver-Barrera)

Nervenwurzeln. Die Entstehung der Hirnsteine aus mit Kalksalzen imprägnierten Axonaufreibungen, Nervenzellen samt Dendriten und Fettkörnchenzellen ist an Übergangsstadien gut zu erkennen. Eine vasculäre Genese ist bei den Entmarkungsherdern auf Grund ihrer Anordnung wahrscheinlich, bei den Nekrosen, Narben und perivasculären Entmar-

kungen evident. Somit können alle angeführten morphologischen Veränderungen als Folgen eines gefäßgebundenen Grundprozesses unterschiedlichen Alters und verschiedener Intensität aufgefaßt werden, dessen primär entzündliche Natur auf Grund der Ependymitis granularis und der perivenösen Entmarkungen einerseits, sowie der entzündlichen Augenerkrankungen andererseits wahrscheinlich ist. Die Periphlebitis retinalis ist ein seltes Leiden. Es tritt meist bei jungen Erwachsenen auf und geht mit rezidivierenden Glaskörperblutungen einher. Bei der primären Form auch Eales Disease genannt, soll es sich um einen infektionsallergischen Prozeß, vor allem im Rahmen einer Tuberkulose handeln [8, 9], das Leiden kann aber auch Organmanifestation einer bakteriellen Allgemeininfektion darstellen [3]. Die Kombination von Perivasculitis retinalis und neurologischen Symptomen ist sehr selten [12]. Silfverskiöld [12] berichtete 1947 über drei junge Männer mit Periphlebitis retinalis, subakuter Paraplegie der unteren Extremitäten und Liquorpleocytose. Neuropathologische Befunde liegen bis jetzt bei diesem Syndrom nicht vor. Wegen der entwicklungsgeschichtlichen Gemeinsamkeiten wurden von ophthalmologischer Seite wiederholt analoge Gefäßveränderungen in Auge und ZNS postuliert [1, 8, 9]. Die vorliegende Beobachtung bestätigt diese Annahme; die perivenösen Entmarkungsäume sind Folgen perivasculärer entzündlicher Infiltrate, während die partiellen und vollständigen Nekrosen wahrscheinlich von einer obliterierenden Endovasculitis herrühren. Sichere Aussagen über die Ätiologie des vorliegenden Krankheitsprozesses sind nicht möglich. Aus der Panopsis klinischer und morphologischer Befunde erscheint jedoch die Annahme, daß es sich um eine ausgebrannte Neurobrucellose handelt, nicht unbegründet. Dafür sprechen vor allem der Beruf als Melker, Anamnese und Verlauf mit undulierendem Fieber bei lange erhaltenem, guten Allgemeinzustand [5, 6, 10]. Ähnliche intracerebrale Verkalkungsherde wurden nach sicherer Bang-Encephalitis beschrieben [4], wogegen bei erworbener Toxoplasmose keine Verkalkungen auftreten sollen [13]. Weiters spricht für diese Annahme die weitgehend topische Übereinstimmung der Narben einerseits, mit floriden Veränderungen andererseits, in dem neuropathologisch genau untersuchten Fall einer Bang-Encephalitis von Kessler u. Müller (1938 [5]). Löffler u. Moroni [7] weisen besonders auf die Endovasculitis brucellosa obliterans hin. Derartige Veränderungen wurden auf Grund einer Analyse der morphologischen Befunde in vorliegendem Fall postuliert und dürften mit der verzögerten Organisation in Nekrosen und Entmarkungen zusammenhängen. Das Auftreten der Paresen und Periphlebitis retinalis vor Registrierung des undulierenden Fiebers spricht nur bedingt gegen eine Brucellose als gemeinsame Ursache. Bei der bekannten Indolenz des Patienten und der Eigenart der Brucellosen, das Allgemeinbefinden kaum zu beeinträchtigen, könnten vorhergegangene Infektionszeichen leicht unbemerkt geblieben sein, um so mehr als das

undulierende Fieber zufällig bei einer internen Durchuntersuchung wegen der Periphlebitis retinalis festgestellt wurde. In den meisten beschriebenen Fällen von Perivasculitis retinalis kombiniert mit neurologischen Symptomen wurde eine Infektionskrankheit angenommen; während eineluetische Infektion durchwegs ausgeschlossen werden konnte, ist nie nach einer Brucellose gefahndet worden, was hiermit angeregt werden soll.

Das Zusammentreffen der angeführten Veränderungen mit recessiv geschlechtsgebundener Mikrocephalie wird für zufällig erachtet.

Es ist denkbar, daß die starke Verkalkungstendenz der Nekrosen durch eine endokrine Störung, eventuell im Rahmen der hereditären Fehlbildung, bedingt ist.

Literatur

1. Ballantyne, A. J., Michaelson, I. C.: A case of perivasculitis retinae associated with symptoms of cerebral disease. *Brit. J. Ophthal.* **21**, 22–35 (1937)
2. ter Braak, J. G., von Herwaarden, A.: Ophthalmico-Encephalo-Myelitis. [Encephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose) mit ungewöhnlichen Augenerscheinungen]. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **91**, 316–343 (1933)
3. Duke-Elder, Sir St., Dobree, J. H.: *System of ophthalmology*, Vol. 10, Disease of the retina, Chapter III, pp. 218–237. London: Henry Kimpton 1967
4. Falck, I.: Intracerebrale Verkalkungen nach Brucellosen-Meningoencephalitis. *Fortschr. Röntgenstr.* **81**, 91–92 (1954)
5. Kessler, M., Müller, W.: Meningoencephalitis bei Morbus Bang. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **109**, 347–362 (1938/1939)
6. Löffler, W., Moeschlin, S., Willa, A.: Klinik und Pathologie der Febris undulans Bang unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Komplikationen (an Hand von 150 eigenen Fällen). *Ergebn. inn. Med.* **63**, 714–789 (1943)
7. Löffler, W., Moroni, D. L.: Die Brucellosen. In: *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. I/2, S. 100–202. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952
8. Löwenstein, A.: Über ein neues Krankheitsbild: Lähmung jugendlicher Individuen als Folge von Blutungen aus tuberkulösen Hirngefäßen. *Med. Klin.* **1**, 873–874 (1931)
9. Löwenstein, A.: Zur Klinik der Augentuberkulose. VIII. Zur Frage des Ursprungs rezidivierender Glaskörper und Netzhautblutungen jugendlicher Individuen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **95**, 458–462 (1935)
10. Pedro-Pons, A., Foz, M., Codina, A., Rey, C.: Neurobrucellose. Eine Studie über 41 Fälle. *Münch. med. Wschr.* **115**, 531–536 (1973)
11. Seitelberger, F.: Pelizaeus-Merzbacher disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 10. P. J. Vinken and G. W. Bruyn, Eds. Amsterdam: North-Holland Publ. Comp. 1970
12. Silfverskiöld, B. P.: Retinal periphlebitis associated with paraplegia. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **57**, 351–357 (1947)
13. Thalhammer, O.: Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier. Wien-Bonn: W. Maudrich 1957

Dr. Peter Pilz
 Landesnervenklinik Salzburg
 Neurologische Abteilung
 Ignaz Harrer-Straße 79
 A-5020 Salzburg
 Österreich