

## Stenosierende Veränderungen der cerebralen Arterien bei Pseudoxanthoma elasticum

G. Galle<sup>1</sup>, K. Galle<sup>2</sup>, W. Huk<sup>3</sup> und A. Taghavy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitäts-Nervenklinik mit Poliklinik Erlangen, D-8520 Erlangen,  
Bundesrepublik Deutschland

<sup>2</sup> Hautklinik des Klinikums der Stadt Nürnberg, D-8500 Nürnberg,  
Bundesrepublik Deutschland

<sup>3</sup> Neurochirurgische Universitätsklinik Erlangen, D-8520 Erlangen,  
Bundesrepublik Deutschland

### Stenoses of the Cerebral Arteries in Pseudoxanthoma elasticum

**Summary.** The Grönblad-Strandberg-Syndrome (Pseudoxanthoma elasticum) is a systemic disease of the elastic tissue, typical symptoms being lesions of skin and ocular fundi. The frequently appearing vascular changes, particularly of occlusive nature, are important for the patient's prognosis. Several clinical observations have led different authors to assume cerebrovascular involvement. Our neuroradiological findings support this opinion: In this report on a 45-year-old patient with acute hemisindrome, we demonstrated, for the first time using computerized tomography, ischemic infarcts of both cerebral hemispheres. Cerebral angiography showed bilateral stenoses of the internal carotid arteries with further irregularities of the lumen of the intracranial arteries.

**Key words:** Pseudoxanthoma elasticum – Cerebral infarcts – Bilateral stenoses of the internal carotid arteries

**Zusammenfassung.** Beim Grönblad-Strandberg-Syndrom (Pseudoxanthoma elasticum) liegt eine systemische Erkrankung des elastischen Gewebes vor. Neben typischen Haut- und Augenhintergrundveränderungen stellen insbesondere stenosierende Gefäßveränderungen für die Prognose wichtige Symptome dar. Verschiedene Autoren nahmen aufgrund mehrerer klinischer Beobachtungen eine Beteiligung des cerebrovaskulären Systems an. Unsere neuroradiologischen Befunde unterstützen diese Annahme: Erstmals bei diesem Syndrom konnten wir bei einem 45jährigen Patienten mit akut auf-

*Sonderdruckanforderungen an:* Prof. Dr. A. Taghavy, Universitäts-Nervenklinik im Kopfklinikum, Schwabachanlage 6, D-8520 Erlangen, Bundesrepublik Deutschland

getretener Hemisymptomatik computertomographisch ischämische Infarkte im Bereich beider Großhirnhemisphären nachweisen. Die cerebrale Angiographie zeigte beidseitige Stenosen der Aa. carotides internae sowie weitere Wandunregelmäßigkeiten der intrakraniellen Arterien.

**Schlüsselwörter:** Pseudoxanthoma elasticum – Cerebrale Infarkte – Beidseitige Stenosen der Aa. carotides internae

## Einleitung

Beim Grönblad-Strandberg-Syndrom liegt eine erbliche, systematische Erkrankung des elastischen Gewebes vor. Die Häufigkeit wird mit 1:160 000 bis 1:1000 000 angegeben [2]. Pathognomonisch sind die symmetrisch im Bereich von Beugefalten der großen Gelenke, der seitlichen Hals- und Rumpfpartien meist flächig umschriebene auftretenden Hautveränderungen, wegen deren gelblich-bräunlicher Farbe die Erkrankung auch unter dem Namen Pseudoxanthoma elasticum bekannt ist. Charakteristischerweise treten bei dem Syndrom auch Augenhintergrundveränderungen in Form von „angioid streaks“ auf. Es handelt sich dabei um von der Papille ausgehende „blutgefäßähnliche“ Streifen. Histologisch stellen diese Einrisse der Bruchschen Membran dar.

Grönblad [7] und Strandberg [19] nahmen bereits als Ursache des Syndroms eine generalisierte Erkrankung des elastischen Gewebes an und vermuteten einen Zusammenhang mit den bei ihren Patienten festgestellten Gefäßveränderungen. Für diesen Zusammenhang wurde mittlerweile der Beweis durch eine Anzahl von Publikationen erbracht. Neben Gefäßstenosen [1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20], Aneurysmen und angiomatösen Veränderungen [1, 6, 18, 20] wurden auch wiederholt Spontanblutungen infolge erhöhter Gefäßbrüchigkeit [5, 10, 17, 18] beschrieben. Da die angiologischen Komplikationen oftmals eine vitale Gefährdung des Patienten darstellen, gilt ihnen das ärztliche Interesse in besonderem Maße, zumal Fortschritte in der Gefäßchirurgie erhebliche prognostische Verbesserungen erwarten lassen.

Im folgenden wird ein Patient mit ausgeprägten stenosierenden Veränderungen im Bereich der Hirnarterien vorgestellt.

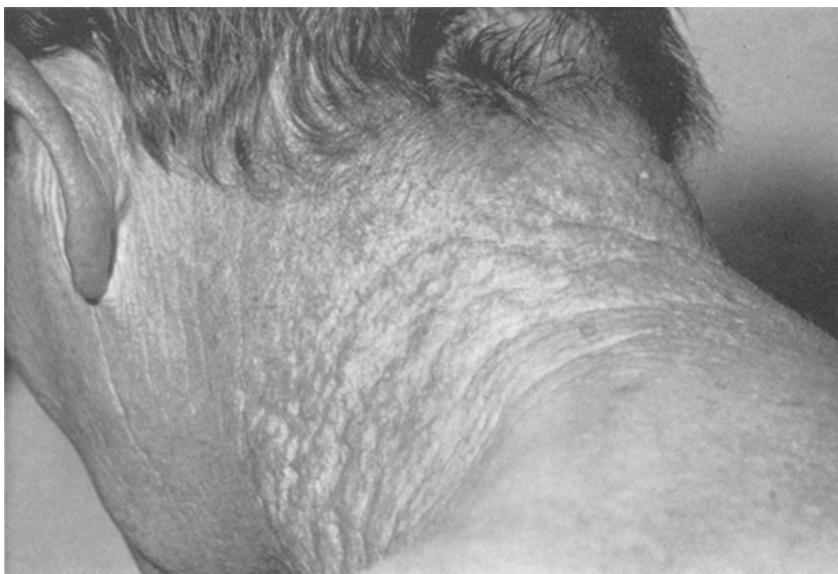
## Kasuistik

Der 45jährige Patient wurde zum Ausschluß eines cerebralen Gefäßprozesses stationär eingewiesen. Eine Woche vor Klinikaufnahme seien bei ihm eine zentrale Facialisparesis rechts sowie diskrete aphasische Störungen aufgetreten. Die Symptomatik habe sich im Verlaufe von Stunden unter durchblutungsfördernder Medikation wieder zurückgebildet.

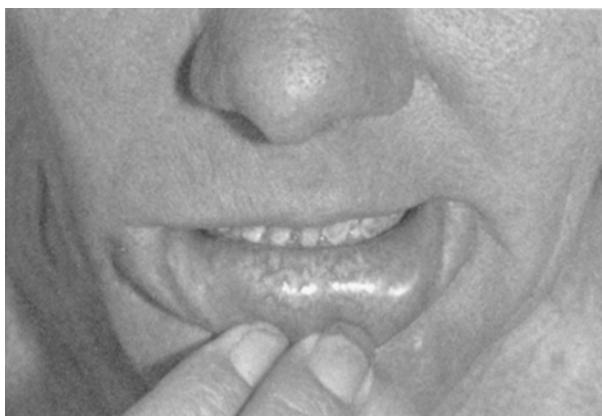
Die Familienanamnese ist unauffällig. Der Patient ist verheiratet, hat zwei gesunde Kinder. Er ist von Beruf Bergmann. Er ist Nichtraucher.

Nach eigenen Angaben bestünden seine Hautveränderungen zumindest seit dem frühen Kindesalter.

Zehn Jahre vor der jetzigen Einweisung wurde der Patient bereits einmal in unserer Klinik wegen seit längerem bestehender diffuser Kopfschmerzen stationär behandelt. Er klagte damals über unbegründete Angstgefühle sowie insbesondere über eine zunehmende Konzentrationschwäche.



**Abb. 1.** Typische pseudoxanthomatöse Hautveränderungen am Hals: Gelbliche, netzartig angeordnete Papeln



**Abb. 2.** Elfenbeinfarbener vascularisierter Herd an der Unterlippenschleimhaut

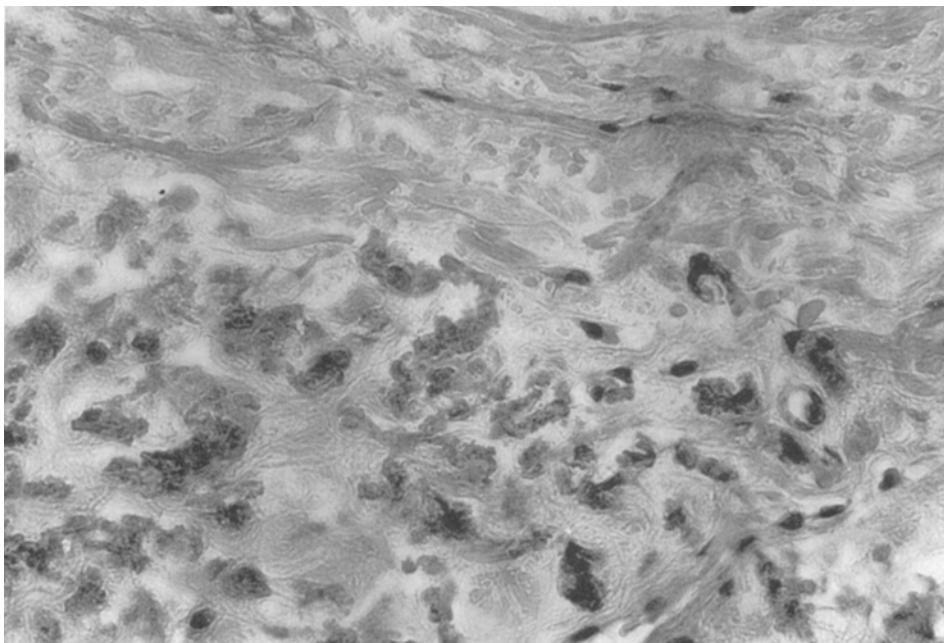
Bei der neurologischen Untersuchung fanden sich, abgesehen von deutlichen vegetativen Stigmata, keine objektiven pathologischen Auffälligkeiten.

Das EEG war regelrecht.

Bei der testpsychologischen Untersuchung ergab sich im HAWIE ein IQ im statistischen Bereich der „niederen Intelligenz“ (Handlungsteil 87, Verbalteil 80). Im Rohrschach-Test fiel eine labile Affekt- und Stimmungslage auf.

Bereits bei diesem ersten Klinikaufenthalt wurde bezüglich der Hautveränderungen die Diagnose Grönblad-Strandberg-Syndrom gestellt.

Bei der jetzt durchgeföhrten Aufnahmeuntersuchung fielen zunächst wieder die flächigen, pseudoxanthomatösen Hautveränderungen im Bereich des Halses, der Achselfalten, der Ellenbeugen, der Perumbilicalregion sowie der Kniebeugen auf. Es bestand außerdem eine



**Abb. 3.** Charakteristischer histologischer Hautbefund bei Pseudoxanthoma elasticum: Granulär degeneriertes elastisches Gewebe im mittleren Corium (untere Bildhälfte). Im oberen Bereich sind noch normale elastische Fasern enthalten (Elastica-Färbung, 500fach)

Beteiligung der Schleimhaut der Unterlippe in Form eines flächigen, elfenbeinfarbenen vaskularisierten Herdes (Abb. 1 und 2).

Durch Probeexcision aus den Hautveränderungen im Bereich des Halses konnte die Diagnose histologisch gesichert werden. Die elastischen Fasern des mittleren und unteren Coriums wiesen hochgradige Degenerationszeichen in Form von Aufquellung, Zersplitterung und Zusammenballung auf (Abb. 3). In den nach Van Kossa gefärbten Präparaten zeigte sich eine erhebliche Anlagerung von Calcium an die degenerierten Fasern.

Die Pulse der Arteria dorsalis pedis waren beidseits nicht tastbar, bei der Ultraschall-Doppler-Sonographie konnte keine Blutströmung im Bereich dieser Arterien nachgewiesen werden. Ansonsten waren die peripheren Arterienpulse gut palpabel.

Typische „angiod streaks“ zeigten sich am Augenhintergrund (Abb. 4).

Neurologisch bestand noch eine diskrete zentrale Facialisparesis rechts. Die Fingerstrekker und Fingerspreizer der rechten Hand waren leichtgradig paretisch. Die Armeigenreflexe waren rechtsbetont. Das Zeichen nach Trömner war rechts positiv. Es bestand eine Dysdiadochokinese rechts. Beim Gehen wurde der rechte Arm wenig mitbewegt. Im Bereich der rechten Hand wurde eine leichte Sensibilitätsminderung angegeben. Ansonsten war der Neurostatus regelrecht.

Psychisch wirkte der Patient in seinen Denkabläufen etwas verlangsamt, sonst jedoch nicht grob auffällig.

Laborchemisch fiel ein erhöhter Gamma-GT-Wert (47 U/l) auf. Blutzucker, Serumharnsäure, Serumtriglyceride und Serumcholesterin waren alle normwertig. Die arteriellen Blutdruckwerte lagen bei 140/90.

Bei der testpsychologischen Untersuchung ergab sich im HAWIE ein Verbal-IQ von 84, ein Handlungs-IQ von 94. Besonders niedrige Werte in einzelnen Subtests wiesen auf eine psychomotorische Verlangsamung und Konzentrationsschwäche hin.

Deutlich pathologisch war das craniale Computer-Tomogramm, wobei sich kleinfleckige Dichteminderungen im vorderen Schenkel der Capsula interna links, im Centrum semiovale links



Abb. 4. „angioid streaks“ — Risse der Bruchschen Membran am linken Augenhintergrund (Bild: Universitäts-Augenklinik Erlangen)

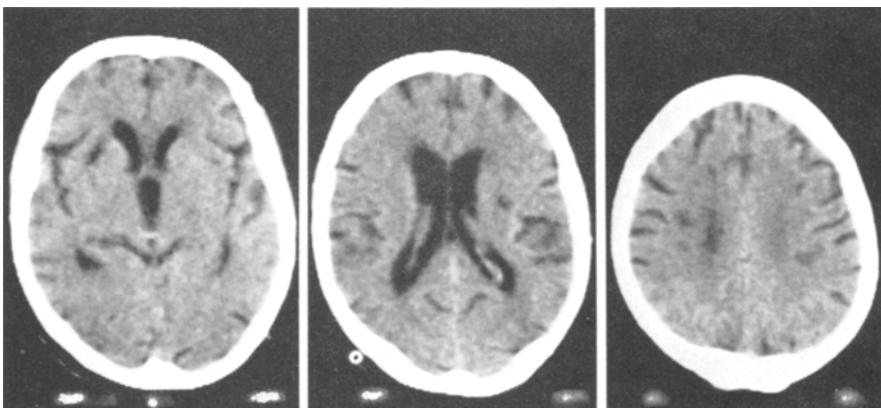
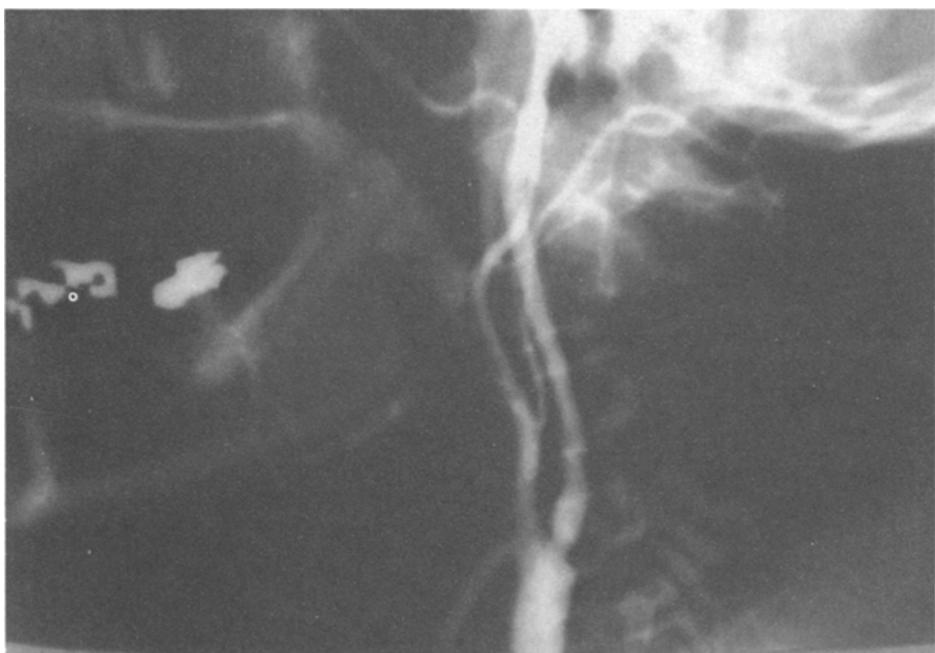


Abb. 5. CT: Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume, kleinfleckige Dichteminde rungen im vorderen Schenkel der linken Capsula interna, im rechten Stammgangliengebiet und im linken Centrum semiovale (von links nach rechts)

sowie im Stammgangliengebiet rechts darstellten. Die inneren und äußeren Liquorräume waren erweitert (Abb. 5). Der Befund sprach für einen cerebrovasculären Prozeß mit mehreren kleinen Hirninfarkten und einer allgemeinen Hirnatrophie.

Unauffällig war der Befund der Ultraschall-Doppler-Sonographie der Carotisstrombahn. Die Arteria supratorchlearis wurde beidseits orthograd durchströmt. Die direkte Untersuchung der extracranialen Carotisabschnitte ergab keine Seitendifferenzen und keine ausgeprägten Turbulenzbildungen.

Die cerebrale Angiographie zeigte eine deutliche Stenose der Arteria carotis interna links nach ihrem Abgang aus der Carotisgabel, außerdem mehrere Wandunregelmäßigkeiten im



**Abb. 6.** Stenose der linken A. carotis interna nach dem Abgang aus der Carotisgabel. Im weiteren extracranialen Verlauf noch mehrere geringfügige Wandunregelmäßigkeiten

weiteren etwas vermehrt geschlängelten extracranialen Verlauf (Abb. 6). Kaliberschwankungen und Wandunregelmäßigkeiten wiesen die linksseitigen Inselarterien, geringfügiger auch die Arteria pericallosa links auf.

Das Lumen der Arteria carotis interna rechts war hinter der Carotisgabel für eine Strecke von 5 cm deutlich eingeengt (Abb. 7). Gefäßkalibersprünge fanden sich im Bereich der Arteria pericallosa rechts und einzelner Äste der Arteria cerebri media rechts. Die Angiographie der linken Arteria vertebralis zeigte einen regelrechten extracranialen Verlauf dieses Gefäßes. Die Arteria basilaris stellte sich unauffällig dar. Wandunregelmäßigkeiten leichterer Art wies die Arteria cerebri posterior rechts kurz nach ihrem Abgang aus der Arteria basilaris auf.

Unter durchblutungsfördernder Therapie bildete sich die neurologische Symptomatik im Bereich der rechten Hand vollständig zurück. Die linksseitige Carotisstenose wurde schließlich operativ durch eine Thrombendarterektomie behoben (Chirurgische Universitätsklinik Erlangen). Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

## Diskussion

Carlborg [3, 4] führte als erster in größerem Rahmen angiologische Untersuchungen bei mehreren Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum durch, wobei er nachweisen konnte, daß bei den Patienten Blutzirkulationsstörungen außerordentlich häufig sind. Durch Pulswellenmessung und oscillometrische Verfahren stellte er fest, daß die Störungen mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine verminderte Elastizität der arteriellen Gefäße zurückzuführen sind, wobei er eine Degeneration des elastischen Gewebes der Arterien annahm.



**Abb. 7.** Stenose der A. carotis interna rechts von 5 cm Länge nach dem Abgang aus der Carotisgabel

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Nicolescu und Bork [15], welche in ihrer Untersuchung bei fünf Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum eine normale Pulswellengeschwindigkeit im Rumpf gemessen hatten und hierin ein wichtiges klinisches differentialdiagnostisches Kriterium zur Arteriosklerose und zur arteriellen Hypertonie sahen.

Messis und Budzilovich [12] fanden bei einer histopathologischen Studie eines verstorbenen Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum einen fast kompletten Verschluß des Aortenbogens mit massiven Ablagerungen calcifizierten, atheromatösen Materials. Die größeren peripheren Arterien wiesen erhebliche Veränderungen in Form größerer Zonen mit Auflösung der normalen Gefäßarchitektur bei nachfolgender Einlagerung fibrösen Gewebes und Ossifikation auf. Die Leptomeningengefäße zeigten eine leichte Intimafibrose mit focalen Ablagerungen eines PAS-positiven Materials. Die intracerebralen Arterien, Arteriolen und Capillaren waren in unterschiedlichem Ausmaß mineralisiert.

Angiographisch wurden bei mehreren Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum stenosierende Gefäßveränderungen im Bereich der Extremitätenarterien und der intestinalen Arterien nachgewiesen, welche sich klinisch als Claudicationsbeschwerden oder intestinale Krisen äußerten [1, 14, 20]. Obwohl bereits Carlborg und Mitarb. [4] bei 24 ihrer 29 untersuchten Patienten psychische Auffälligkeiten feststellten und diese Tatsache auf stenosierende cerebrale Gefäßveränderungen zurückführten, wurden bisher kaum objektive neuroradiologische Befunde erbracht. Vielmehr stützte sich die Annahme stenosierender cerebraler Gefäßveränderungen bei Pseudoxanthoma elasticum hauptsächlich auf klinische und anamnestische Beobachtungen von ausgeprägten cerebralen Infarkten. Heaton und Mitarb. [8] kritisierten diesen Umstand. Sie waren der Ansicht, daß derartige Berichte meist subjektive Angaben enthalten würden und dabei außerdem häufig ältere Patienten vorgestellt worden seien. Sie führten bei 27 Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum testpsychologische Untersuchungen durch, wobei sie keine signifikant auffälligen Ergebnisse fanden, weshalb sie die Auffassung vertraten, neuro-psychiatrische Störungen infolge von cerebralen Gefäßveränderungen würden beim Grönblad-Strandberg-Syndrom nicht häufiger vorkommen als bei der Normalbevölkerung.

Um so interessanter erscheint uns der Krankheitsverlauf unseres 45jährigen Patienten. 1970 wird er erstmals wegen psychovegetativer Symptome stationär behandelt. Zehn Jahre später kommt es dann zu einer manifesten cerebrovaskulären Insuffizienz mit eher diskreter und flüchtiger Hemisymptomatik. Nur durch eine exakte neurologische Untersuchung lassen sich jetzt pathologische Symptome als Hinweis auf eine cerebrale Schädigung feststellen. Der auffällige computertomographische Befund erhärtet die Indikation zur cerebralen Angiographie, bei der erhebliche stenosierende Gefäßveränderungen nachgewiesen werden. Es lagen keine anderen prädisponierenden Faktoren für eine stenosierende Gefäßerkrankung vor: Serumfette, Harnsäure- und Blutzuckerwerte waren normal. Es bestand weder eine arterielle Hypertonie noch eine erbliche Belastung. Nicht zuletzt diese Tatsachen lassen einen Zusammenhang mit der Grunderkrankung Pseudoxanthoma elasticum annehmen.

Zum selben Schluß kam Goto [6], welcher bei einem 24jährigen Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum, der an epileptischen Anfällen, fortschreitenden hirn-

organischen Störungen und schließlich an linkshirnigen focalen neurologischen Störungen litt, angiographisch ausgeprägte generalisierte arteriosklerotische Veränderungen und einen Verschluß der linksseitigen Arteria carotis feststellte. Ähnlich wie bei unserem Patienten waren über viele Jahre „neurasthenische“ Symptome vorausgegangen.

Messimy und Mitarb. [11] konnten bei einem Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum angiographisch Stenosen der Arteria vertebralis nachweisen.

Daß kaum weitere angiographische Untersuchungen der cerebralen Gefäße bei dieser Erkrankung bislang veröffentlicht wurden, mag dadurch erklärbar sein, daß die Indikation zur cerebralen Angiographie mit Recht wegen des im Vergleich zur peripheren Angiographie relativ hohen Risikos zurückhaltend gestellt wird. Weitere Aufschlüsse läßt die breitere Anwendung der cerebralen Computertomographie erwarten. Sie erleichtert wie bei unserem dargestellten Fall die Indikationsstellung zur cerebralen Angiographie und ermöglicht schon alleine wichtige Aussagen bezüglich der cerebralen Perfusionsverhältnisse. Derartige Untersuchungen wurden jedoch bislang in größerem Umfang noch nicht durchgeführt. Iqbal und Mitarb. [9] fanden bei einem Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum computertomographisch eine Erweiterung der äußeren und inneren Liquorräume infolge eines hirnatrophen Prozesses. Weitere cerebrale computertomographische Untersuchungen bei dieser Erkrankung sind uns nicht bekannt.

Hingewiesen sei außerdem auf die Ultraschall-Doppler-Sonographie als wichtiges Instrument in der sogenannten Vorfelddiagnostik der extracranialen Carotisstenosen, wenngleich wir bei unserem Patienten keinen pathologischen Befund erheben konnten. Hämodynamisch signifikante Strömungsbehinderungen im präophtalmischen Carotisabschnitt werden mit dieser Methode mit einer Treffsicherheit bis zu 95% erfaßt [13].

Die Notwendigkeit weiterer angiologischer Anstrengungen bei der Grunderkkrankung Pseudoxanthoma elasticum wird schon durch die zunehmenden Möglichkeiten gefäßchirurgischer Operationen im Bereich der Hirnarterien unterstrichen. Voraussetzung ist jedoch, durch eine sorgfältige Diagnostik Frühstadien der cerebrovaskulären Insuffizienz zu erfassen. Liegen schon ausgeprägte Hirninfarkte vor, kommen nur noch ausnahmsweise operative Maßnahmen in Betracht. Bei unserem Patienten zeigten sich computertomographisch nur relativ kleine vasculäre Substanzdefekte. Die Indikation zur Operation ergab sich durch die gute Rückbildung der neurologischen Symptomatik und dadurch, daß angiographisch beidseitige Carotisstenosen festgestellt wurden [16].

Da die operative Behandlung von Carotisstenosen auch eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum erwarten läßt, muß das Grönblad-Strandberg-Syndrom als ein wichtiges Problem auch außerhalb des dermatologischen Fachgebietes angesehen werden, zumal die Diagnosestellung aufgrund der typischen Hautveränderungen einfach ist und undiagnostizierte Fälle kaum zu erwarten sind.

## Literatur

1. Bardsley JL, Kochler PR (1969) Pseudoxanthoma elasticum: Angiographic manifestations in abdominal vessels. *Radiology* 93:559–562
2. Bork K (1979) Pseudoxanthoma elasticum. In: Korting GW (Hrsg) Dermatologie in Praxis und Klinik, Bd III. Gustav Thieme, Stuttgart, S 35.1–35.7
3. Carlborg U (1944) Studies of circulatory disturbances, pulse wave velocity and pressure pulses in larger arteries in cases of pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks. A contribution to the knowledge of the function of elastic tissue and the smooth muscles in larger arteries. *Acta Med Scand, Suppl* 151:1–209
4. Carlborg U, Ejrup B, Grönblad E, Lund F (1959) Vascular studies in pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks. *Acta Med Scand, Suppl* 350:1–38
5. Connor PJ, Juergens JL, Perry HO, Hollenhorst RW, Edwards JE (1961) Pseudoxanthoma elasticum and angioid streaks, a review of 106 cases. *Am J Med* 30:537–543
6. Goto K (1975) Involvement of central nervous system in pseudoxanthoma elasticum. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 29:263–277
7. Grönblad, E (1929) Angioid streaks — Pseudoxanthoma elasticum. *Acta ophthalm* 7: 329–333
8. Heaton RK, Vogt AT, Neldner KH, Reeve EB (1978) Neuropsychological findings with pseudoxanthoma elasticum. *Acta Med Scand* 203:215–221
9. Iqbal A, Alter M, Lee SH (1978) Pseudoxanthoma elasticum: A review of neurological complications. *Annals of Neurology* 4:18–20
10. Langness U, Kreysel HW, Thiel HJ, Paetzold OH, Lerche W (1974) Klinische und genetische Aspekte beim Darier-Grönblad-Strandberg-Syndrom. *Med Klin* 69:1229–1234
11. Messimy R, Metzger J, Schaison G, Pfister A, Laccour-Reye H (1975) Elastopathie cutanée et anomalies vasculaires associées avec troubles neurologiques. *Rev Neurol* 131:419–431
12. Messis PM, Budzilovich GN (1970) Pseudoxanthoma elasticum — Report of an autopsied case with cerebral involvement. *Neurology* 20: 703–709
13. Müller HR (1976) Doppler-Sonographie der Karotis-Strombahn. *Internist* 17:570–579
14. Neumann E, Mühlberg H (1976) Durchblutungsstörungen der oberen Extremitäten als Leitsymptom bei Pseudoxanthoma elasticum. *Z Inn Med* 31:948–952
15. Nicolescu R, Bork K (1974) Quantitative, periphere Durchblutungsmessungen und weitere neue angiologische Gesichtspunkte bei Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Derm Forsch* 249: 301–311
16. Raithel D (1979) Indikation zur Operation — indikatorische Probleme. In: Raithel D (Hrsg) Zerebrale Insuffizienz durch extrakranielle Gefäßverschlüsse. perimed-Verlag, Erlangen, S 151–175
17. Rosenbusch G, Fennis JFM, Strijk SP, Van Haelst VJG (1977) Gastrointestinale Blutungen und Gefäßwandverkalkungen bei Pseudoxanthoma elasticum. *Fortschr Röntgenstr* 127: 555–559
18. Schuermann H, Woeber KH (1960) Pseudoxanthoma elasticum — Darier-Grönblad-Strandbergsche Krankheit, Elastorrhesis generalisata. *Dtsch Med Wochenschr* 85:413–417
19. Strandberg J (1929) Pseudoxanthoma elasticum. *Zentralbl Haut- GeschlKr* 31:689
20. Wollenweber J, Kiefer H, Meinhof W, Wulle KG (1972) Gefäßveränderungen bei Grönblad-Strandberg-Syndrom (Pseudoxanthoma elasticum). *Z Kreislaufforsch* 61:473–483

Eingegangen am 20. Januar 1981