

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Heidelberg
(Vorstand: Prof. Dr. B. MUELLER)

Nichtarteriosklerotische Capillarverkalkung des Gehirns: Plötzlicher Tod

Mit histochemischen Untersuchungen über Pseudokalk

Von

H. KLEIN

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Juli 1956)

So sehr der Satz, es gäbe keine Krankheit, die nicht unerwartet zum Tode führen könnte, auch zutreffen mag, so wenig nützlich erweist er sich bei der praktischen Erfassung plötzlicher Todesfälle. Hier kann nur die durch fortgesetzte Beobachtungen erweiterte Erfahrung die Diagnose erleichtern. Dies ist wohl der Grund — nicht die Seltenheit einzelner Fälle überhaupt — weshalb über derartige Erfahrungen zu berichten immer noch notwendig ist. Über plötzliche Todesfälle bei symmetrischer Kapillarverkalkung des Gehirns scheinen bisher noch keine Beobachtungen vorzuliegen.

Eine 25 Jahre alte ledige Hausgehilfin wurde in ihrem Bett, mit dem Gesicht nach unten, auf dem Kopfkissen liegend, mit Schaum vor dem Munde, tot aufgefunden. Vorher soll sie selten, aber schon seit ihrer Kindheit an epilepsieartigen Krämpfen gelitten haben. Die letzte Arbeitgeberin konnte 2 Anfälle beobachten. Dabei sei sie nicht hingestürzt, lediglich steif geworden, die Krämpfe hätten an den Füßen angefangen, sich dann am ganzen Körper bemerkbar gemacht, das Bewußtsein wäre erhalten gewesen, jedoch habe sie nicht klar, nur lallend sprechen können. Die Dauer eines Krampfes wird mit etwa einer Minute angegeben. Es hätte genügt, sie an den Händen festzuhalten, um einen Sturz zu vermeiden. Nach den Umständen im Zimmer sowie nach ihrer persönlichen Einstellung, ihrer Umgebung bekannt, war ein Selbstmord nicht anzunehmen. Nähere Angaben lagen bei der Untersuchung anlässlich der Leichenschau nicht vor. Die (außerhalb des Instituts durchgeführte) Sektion ergab an der Körperhaut mit Ausnahme einer hufeisenförmigen Narbe am Hals, einer kleinen im rechten Unterbauch, einer weiteren an der Innenseite des linken Unterschenkels keine Auffälligkeiten. Körperlänge 160 cm, annähernd gleichmäßiger, etwas untersetzter Körperbau, bei stärkerem Fettpolster der Haut. Pupillen rund, eng, Zunge eingeklemmt, mehrfache kleine Narben der Schleimhaut beiderseits des Zungenrandes. Schaum im Kehlkopf, in der Luftröhre und in den Luftröhrenästen bei reichlichem Blut- und Schaumgehalt des Lungengewebes. Feste warzenförmige Auflagerungen des linken Herzsegels, Gallenblasensteine, Cyste in der linken Niere, Gelbkörper im linken Eierstock mit nicht mehr frischer Blutung. Scheide zweifach, Muttermund und Gebärmutterhals zweifach, Gebärmutter einfach ausgelegt. Das Gehirn zeigte weder an der harten noch an der weichen Hirnhaut besondere Verhältnisse. Die Gefäße waren nicht verdickt, auch

nicht geschlängelt, das Gehirn annähernd symmetrisch, Windungen etwas zierlicher erscheinend, nicht eingesunken, ohne Pigmente, Hirnhaut zart, Zisternen wie gewöhnlich, Brücke, Kleinhirn und verlängertes Mark nicht auffallend. Die *mikroskopische* Untersuchung der Hirnrinde, des Marklagers, der zentralen Hirnkerne einschließlich des SOMMERSchen Sektors, des Kleinhirns, vor allem des N. olivaris, auch die des N. olivaris accessorius dorsalis und medialis ergab weder Blutungen, Erweichungen noch Narben. Die großen Gefäße, meist bis zu den Arteriolen — mit wenigen noch zu erwähnenden Ausnahmen — waren nicht verändert. Die zentralen Hirnkerne zeigten dagegen im N. dentatus, Gl. pallidus, N. amygdalae und N. lateralis thalami ebenso wie alle Abschnitte des Olivenkernes eine fast vollständige, annähernd symmetrische Verkalkung der Capillaren. Die

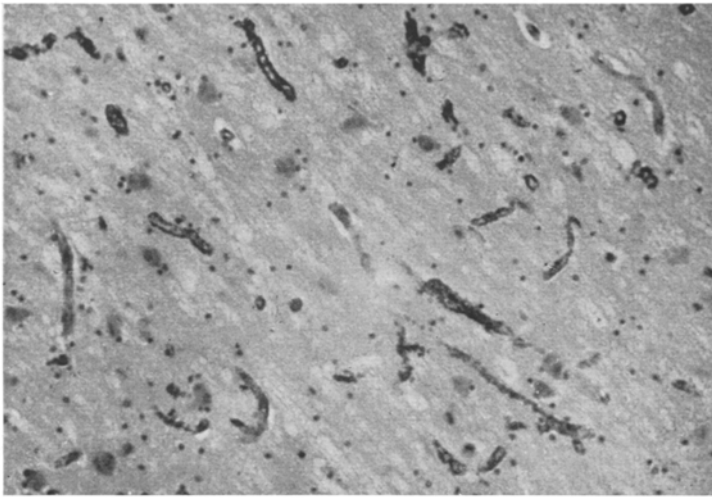


Abb. 1. N. lateralis thalami. Capillarverkalkung

nur in diesen Kerngebieten vorkommende Verkalkung war auffallend durch teilweise punktförmige, teilweise ringförmige geschichtete Körper, die entweder als freie, hämotoxilinpositive punktartige Gebilde an der M. basalis der Capillaren lagen oder, dann gröber, schon mehrschichtig, in Form und Größe von den C. amylacea abweichend, meist größer, etwas entfernter von der Capillare. Der größere Teil der Capillaren war aber wie imprägniert — dadurch von fast bizarrer Form — mit hämotoxilinpositiven Massen, deren Zusammensetzung, meist aus runden Einzelkörperchen, immer noch erkennbar war. Kalkablagerungen unmittelbar im Gewebe waren nicht vorhanden. Die Reaktionen auf Eisen fielen positiv aus, ebenso die auf saure Polysaccharide. Die Niederschläge waren in der Azanfärbung blau, Feulgen-negativ, PAS-rot auch nach Speichelbehandlung, gaben keine positiven Fettfärbungen, waren in Alkohol unlöslich, Paraldehyd-Fuchsin-Reaktion nach GOMORI positiv, negativ nach Hydrolyyse mit 0,1 n HCL in Alkohol. Die kalkartigen Substanzen verhielten sich, sofern sie noch nicht geschichtet waren, gleichmäßig. Geschichtete Körper waren im Zentrum PAS-positiv, die ringförmigen Schichten um das Zentrum negativ, aber eisenpositiv. Einzelne Gefäße, fast ausschließlich in den Randgebieten des N. olivaris, enthielten in der Media ringförmige, ebenfalls geschichtete kalkartige Massen mit gleichartigen histochemischen Reaktionen.

Bei diesen Hirnveränderungen — die wohl nur unter der Diagnose einer nichtarteriosklerotischen symmetrischen Capillarverkalkung extrapyramidalen Zentren zusammengefaßt werden können — war mit Symptomen eines besonderen Krankheitsbildes zu rechnen.

Die Nachforschungen führten zur Entdeckung einer Krankengeschichte (Psychiatrische Klinik Universität Freiburg i. Br.) Diese wurde durch Nachfragen bei der Familie ergänzt. Die ersten Anfälle seien vom 1. bis 3. Lebensjahr aufgetreten. Bis zum 14. Lebensjahr hätten die Anfälle ausgesetzt, bei der ersten Periode sei einer, bis zum 24. Lebensjahr keiner, dann häufigere Anfälle aufgetreten. Ein in

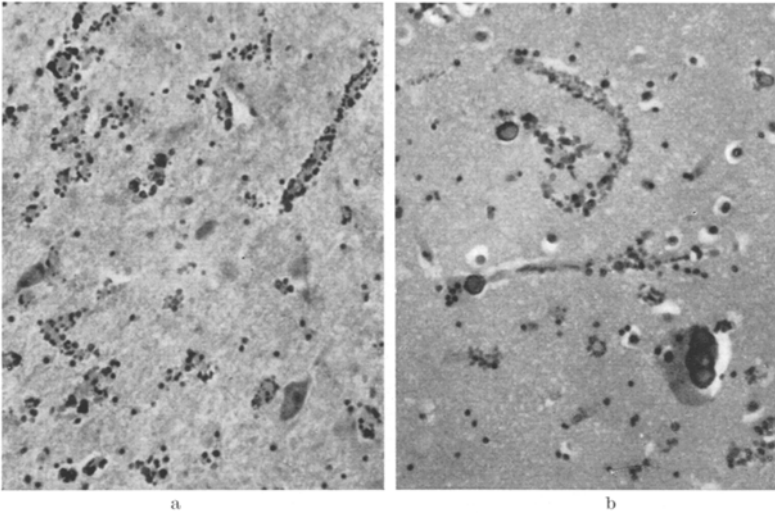


Abb. 2 a u. b. N. olivaris. a Bezirk mit punktförmigen Niederschlägen um die M. basalis; b Bezirk mit ringförmigen und größeren Pseudokalkkugeln

der Klinik von einer Schwester beobachteter Anfall wird als epilepsieartiger bezeichnet: Schrei, Zuckungen am Körper, Schaum auf den Lippen, stärkere Linksdrehung, kurzfristige Bewußtlosigkeit, Zungenbiss. Die Eltern, einschließlich der Geschwister und deren Kinder, seien gesund. Da auch eine Schwerhörigkeit, die schließlich zu Sprachstörungen führte, bestand, seien die Schulleistungen, nach Ansicht des Schularztes mehr infolge der Schwerhörigkeit, sowie die gesamte Entwicklung zurückgeblieben. Später bestand nur geringfügiges Urteilsvermögen bei guter Stimmungslage, aber erhöhter Reizbarkeit und eine auffallende Langsamkeit aller Bewegungen. Einzelheiten über eine 1941/42 in Straßburg durchgeführte Schilddrüsenoperation waren nicht mehr festzustellen. Eine Adenoma sebaceum-artige Hautveränderung des Gesichts konnte dermatologisch nicht sicher geklärt werden, differentialdiagnostisch wurde an eine tuberöse Sklerose gedacht, für die sich ophtalmologisch keine Anhaltspunkte ergaben. Die Röntgenaufnahme des etwas kurzen und hohen Schädels zeigte eine flache Hyperostosis interna ohne weitere Strukturstörungen mit Ausnahme der nicht sich darstellenden Epiphyse (obwohl nach dem Zustand, 2 Jahre später, Kalkschatten zu erwarten gewesen wären). Das Encephalogramm wird bei geringer Seitendifferenz als noch normal angesehen. Das zusammenfassende, rückblickend gesehen aufschlußreiche,

Urteil über die Hirnstromkurve lautete: Mäßig ausgeprägter unregelmäßiger α -Rhythmus, eingestreute β -Wellen, relativ häufig große meist frontal betonte Zwischenwellen, paroxysmale frontal betonte Gruppen steiler Zwischen- und δ -Wellen sowie 2,5—4/sec Krampfwellen zeitweise links betont. Die Diagnose schwankte zwischen einer Residualepilepsie — die am wahrscheinlichsten gehalten wurde — oder epileptischen Anfällen bei tuberöser Sklerose.

Die Beurteilung eines plötzlichen Todes infolge symmetrischer Capillarverkalkung des Gehirns erfordert zunächst einige differentialdiagnostische Bemerkungen. Eisenhaltiger Kalk um Gefäße des Markes, des Groß- und Kleinhirnes sowie Kalkablagerungen unabhängig von den Capillaren sind seit längerer Zeit bei Myxödem bekannt. DECOURS,

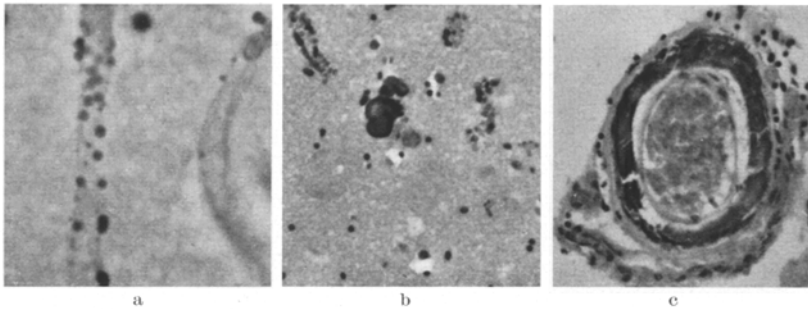


Abb. 3 a—c. N. olivaris accessorius. a Capillare mit nur PAS-positiven Niederschlägen an der M. basalis; b Im Zentrum PAS-positive Pseudokalkkugel mit eisen- und kalkhaltigen Ringen; c Gefäß im Gebiet des N. olivaris mit histochemisch gleichartig zusammengesetztem Ring in der Media.

GROUNER und LAPRESLE (1950) haben hierauf, allerdings nicht im Zusammenhang mit plötzlichen Todesfällen — auch die Symptome waren andersartig als im vorliegenden Falle — hingewiesen. Eine gewisse Ähnlichkeit mit den Beobachtungen von HALLERVORDEN (1950) läßt sich nicht übersehen, doch bestehen wesentliche Unterschiede, da bei seinen Fällen die Mikrocephalie und eine Meningoencephalitis im Vordergrund stand. Bei Hypoparathyreoidismus (SUGA 1953) sind an klinischen Symptomen sowohl Epilepsie, geistiges Zurückbleiben, psychische Störungen, Papillenödem, Kleinhirnstörungen und cerebrale Verkalkungen beobachtet worden. Diese Beobachtungen konnten auch nach jahrelang zurückliegender Thyreoidektomie gemacht werden. Eine derartige Beziehung kommt aber hier nicht in Betracht. Die Anfälle bestanden schon vor der Thyreoidektomie. Wieweit die alte Unterscheidung, metastatische oder dystrophische Verkalkung, noch berechtigt ist, sei dahingestellt, tatsächlich können Verkalkungen häufiger bei Unterfunktion der Nebenschilddrüse, auch nach Strumektomie, festgestellt werden. Auch hier scheint der Wegfall der Schutzkolloide eine Voraussetzung zu sein. Die nichtarteriosklerotische Gefäßverkalkung

ist schon früher, nicht nur von FAHR (1931), von VOLLAND (1940), HALLERVORDEN (1940), CHAVANY, v. BOGAERT und HOUDART (1949), zuletzt von G. PETERS (1951) — von ihm auch auf Grund eigener Beobachtungen — beschrieben worden. Während VOLLAND (1948) mehr der Vorstellung zuneigt, der Ausgangspunkt, die kolloidale pericapillare Substanz, habe zu gliösen Elementen eine Beziehung, macht PETERS (1951) darauf aufmerksam, daß bei verschiedenartigen Prozessen eiweißreiche Substanzen aus den Gefäßen in den perivascularären Raum übergehen können. Dies sei nicht nur bei kolloider Degeneration, progressiver Paralyse, Spätveränderungen nach Röntgenschädigung des Gehirnes und Paraproteinosen der Fall. Die Kalkablagerung sei sekundär — kolloidale Substanzen als Kalkfänger — primär wären im perivascularären Raum freie kolloidale Substanzen. Der hier geführte Nachweis PAS-positiver Substanzen jenseits der M. basalis der Capillaren könnte ein Anzeichen einer lokalen Schutzkolloid-Ausfällung sein. Die Voraussetzungen zur Entstehung derartiger PAS-positiver Körper im Gebiet der M. basalis sind unbekannt. Es wäre an besondere Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels dieser Bezirke, wahrscheinlich fermentchemischer Natur, zu denken. Hier könnten Untersuchungen über eine dissoziierte Eiweißpermeabilität der Capillaren, die unter besonderen Bedingungen in einzelnen Organen, im Gehirn sogar in gewissen Arealen verschieden sein können, weiterführen (RÖCKEL, METZGER und SPIELER 1954). Mit den perivascularären Verkalkungen, wie sie nach zahlreichen Anfällen bei Epilepsie vorkommen können, haben die hier beschriebenen Verkalkungen wohl kaum etwas zu tun (BERTRAND und HARRYMAN 1953). Es handelt sich auch nicht um eine primäre Gefäßerkrankung. Der Unterschied zu derartigen Fällen ist, obwohl gewisse Ähnlichkeiten bestehen, doch deutlich. So hat VRAN-JENSEN (1954) eine symmetrische nichtarteriosklerotische Verkalkung des Gehirns bei einer 65 Jahre alten Frau und einen Nekroseherd im C. striatum beschrieben. Gleichzeitig wären aber kalkhaltige Thromben in den Gefäßen nachweisbar. Nach Untersuchungen über den submikroskopischen Bau der M. basalis der Hirncapillaren (NISSLING und ROLLHÄUSER 1954) kann die Grundstörung, die in einzelnen Hirngebieten der Verkalkung der Capillaren vorausgeht, mit dem Bau der Grundmembran zusammenhängen. Die Reaktion mit Perjodsäure-Fuchsin und Paraldehyd-Fuchsin war bezeichnend für Mucopolysaccharide. Diese waren, bevor Kalk und Eisen sichtbar war, in Form feinsten Tröpfchen um die M. basalis nachweisbar. Bei diesen kann es sich noch nicht um organische Trägersubstanzen handeln, wie sie zur Bindung anorganischer Substanzen gebildet werden (GEDIGK 1956). Hier sind wohl, zusammen mit dem Bau der M. basalis, zugleich die besonderen Verhältnisse der Grundsubstanz des pericapillaren Raumes zu berücksichtigen. Die kleinen Körper um die M. basalis

sind auf Grund ihrer histochemischen Reaktion als hochpolymerisierte Mucopolysaccharide anzusehen. Diese können nur im pericapillaren Raum aus dem dort der Schrankenfunktion dienenden niedrigpolymerisierten entstanden sein. Demnach wäre ihr Nachweis als hochpolymerisierte Mucopolysaccharide das erste sichtbare Anzeichen der gestörten Schrankenfunktion. Wieweit es möglich sein kann, daß aus der Grundsubstanz, indem hochpolymerisierte Mucopolysaccharide gebildet werden, organische Trägersubstanzen bereitgestellt werden zur Bindung anorganischer Substanzen, müßte in weiteren Untersuchungen geprüft werden.

Zusammenfassung

Bei einer diagnostisch nicht geklärten Erkrankung mit epilepsieartigen Anfällen — die anlässlich der Untersuchung des plötzlich und unter begründetem Vergiftungsverdacht eingetretenen Todes noch nicht bekannt war — wurde eine nichtarteriosklerotische symmetrische Capillarverkalkung vorwiegend extrapyramidaler Zentren des Groß- und Kleinhirnes mit nur geringer Beteiligung des Marklagers festgestellt. Die noch nicht verkalkten Capillaren zeigen an der Grenze zwischen M. basalis und pericapillarem Raum dichte, punktförmige Säume aus sauren Mucopolysacchariden. Die bisher als Pseudokalk bezeichneten eisenhaltigen Substanzen bestehen im Zentrum ebenfalls aus hochpolymerisierten Mucopolysacchariden. Auf ihre Bedeutung als erstes sichtbares Zeichen einer gestörten Schrankenfunktion wird hingewiesen. Im gerichtsmedizinischen Schrifttum ist über einen plötzlichen Todesfall bei nichtarteriosklerotischer Capillarverkalkung des Gehirns noch nicht berichtet worden.

Literatur

- BARTELHEIMER, H., u. H. KÜCHMEISTER: Die Kapillaren. Stuttgart 1955. — BERTRAND, I., u. D. G. F. HARRIMAN: Étude anatomique de quatre cas d'état de mal épileptique. *Revue neur.* 88, 249—264 (1953). — CHAVANY, J. A., A. v. BOGAERT u. R. HOUDART: Aspecte extra-pyramidaux de la "calcification vasculaire intra-cérébrale non artérioscéléreuse idiopathique" de Fahr. *Msehr. Psychiatr.* 117, 77—97 (1949). — DECOURS, J., J. GROUNER et J. LA PRESLE: Les lésions cérébrales du myxoedème. A propos de deux observations de myxoedème tardif chez l'adulte. *Ann. Méd.* 51, 352—378 (1950). — FAHR, TH.: Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. *Zbl. Path.* 50, 129—133 (1931). — GEDIGK, P.: Zur Histochemie der Fremdkörperreaktionen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 39. Tagg Zürich, S. 206—211 (mit Diskussion), Stuttgart 1956. — GÖBEL, A.: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 389—413, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955. — HALLERVORDEN, J.: Über diffuse symmetrische Kalkablagerungen bei einem Krankheitsbild mit Mikrocephalie und Meningoencephalitis. *Z. Neur.* 184, 579—600 (1950). — LAUBENTHAL, F., u. J. HALLERVORDEN: Über ein Geschwisterpaar mit einer eigenartigen frühkindlichen Hirnerkrankung nebst Mikrocephalie und über seine Sippe. *Arch. f. Psychiatr.* 111, 711—741 (1940). — NIESSING, K., u. H. ROLLHÄUSER: Über den submikroskopischen Bau des Grundhäutchens der

Hirnkapillaren. Z. Zellforsch. **39**, 431—446 (1954). — PETERS, G.: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. Stuttgart 1951. — RAUTENBERG, W., u. H. LOTZ: Über Kalkablagerungen bei tuberkulöser Hirnhautentzündung. Verh. Dtsch. Ges. Path. 39. Tagg Zürich, S. 299—302. Stuttgart 1956. — RÖCKEL, H., M. METZGER, u. H. W. SPIELER: Zur Frage der dissoziierten Eiweißpermeabilität der Kapillaren. Klin. Wschr. **1954**, 253—259. — SUGA, O.: Central neurological complications of hypoparathyroidism. Arch. of Neur. **70**, 86—107 (1953). — VOLLAND, W.: Über intracerebrale Gefäßverkalkungen: Die idiopathische Form mit vorwiegend extrapyramidalem Krankheitsbild nebst Bewerbungen zur STURGE-WEBERSchen Krankheit. Arch. f. Psychiatr. **11**, 5—47 (1940). — Über Mineralstoffwechselstörungen des Gehirns: Die intrazerebralen Verkalkungen. Med. Mschr. **1948**, 351—355. — VRAN-JENSEN, G.: On symmetrical vascular arteriosclerotic calcification in the brain. Acta psychiatr. (Københ.) **28**, 445—453 (1954).

Prof. Dr. H. KLEIN,
Institut für gerichtliche Medizin, Heidelberg, Voßstraße 2
