

Cerebrale Form der Wegenerschen Granulomatose mit strangförmiger Entmarkung

R. FEOLA*, F. MATAKAS und M. R. RAFII

Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz (Direktor: Prof. Cervós-Navarro), Pathologisches Institut im Klinikum Westend (Direktor: Prof. V. Becker). Freie Universität Berlin

Eingegangen am 1. Juli 1971

Cerebral Manifestation of Wegener's Granulomatosis with Funicular Demyelination

Summary. A case of Wegener's granulomatosis with cerebral manifestation is reported. Apart from the inflammatory process of the upper respiratory tract, kidneys, and other organs, granulomas were found in the base of the brain, in the brain stem, and in the cranial nerves. In the ventral and ventrolateral tracts of the medulla and spinal cord a demyelination had developed. The demyelination is regarded as a process independent from the underlying angiitic granulomatous disease. The relation of the reported case to progressive multifocal leucencephalopathy and funicular demyelinations in carcinosis is discussed.

Zusammenfassung. Es wird von einem Fall von Wegenerscher Granulomatose mit cerebraler Beteiligung berichtet. Neben den typischen Befunden an den oberen Luftwegen, in den Nieren und übrigen Körperorganen fanden sich Granulome an der Hirnbasis, im Hirnstamm und in den Hirnnerven. Daneben war es zu einer weitgehenden Entmarkung der Vorderstränge und Vorderseitenstränge im Rückenmark und in der Medulla oblongata gekommen. Die Entmarkung wird als ein Prozeß neben der Grundkrankheit angesehen, der von dem angiitischen, granulomatösen Prozeß sowohl in seinem Wesen als auch morphologischen Erscheinungsbild verschieden ist. Die Beziehungen zur multifokalen Encephalopathie wie zu den funikulären Entmarkungen bei Carcinosen wird diskutiert.

Die von Wegener (1937, 1939, 1966) beschriebene Granulomatose ist charakterisiert durch a) nekrotisierend-granulomatöse Entzündungsprozesse der Atemwege, b) eine multifokale Glomerulitis und c) eine generalisiert auftretende herdförmige nekrotisierende Vasculitis (McDonald, Edwards, 1960). Klinger (1931), der diese Erkrankung als Sonderform der Periarteritis nodosa ansah, beschrieb erstmals einen Fall mit einer Beteiligung des Zentralnervensystems.

Im folgenden soll über einen Fall von Wegenerscher Granulomatose berichtet werden, der eine direkte Beteiligung des Gehirns zeigte und bei dem sich überdies eine strangförmige Entmarkung im Rückenmark und in der Medulla oblongata entwickelt hatte. Ein ähnlicher Fall findet sich in der bisherigen Literatur über die Wegenersche Granulomatose nicht.

Anamnese

Die Patientin wurde 1903 geboren. Seit 1962 Gelenkschmerzen. 1968 Magen-Darm-Blutungen und Lungenarterienembolie. Oktober 1969 Zunahme der Gelenkbeschwerden, Brechdurchfall, Skleritis links, die als Scleritis rheumatica gedeutet wurde.

* Stipendiat im Rahmen der Partnerschaftshilfe für Entwicklungsländer des Senators für Gesundheit und Umweltschutz Berlin.

1. 11. 69 stationäre Aufnahme mit nekrotisierender Skleritis und Exophthalmus links. Prominenz im Fundus des linken Auges. Haemorrhagisch-eitrige Rhinitis. Rezidivierende Fieberschübe. Blutdruck 180/90 mm Hg. — 30. 11. 69 Probeexcision aus der Nase. Histologische Diagnose: Wegenersche Granulomatose. Im weiteren Verlauf Aphonie, hypochrome Anämie, Kreatinin 2,6 mg-%, leichte Hypoalbuminämie in der Serum-Elektrophorese, 280 mg-% der Gamma-Fraktion in der Immun-Elektrophorese. Im Nasenrachenabstrich *Staphylococcus pyogenes* aureus und *Proteus*. C-reaktives Protein positiv, Waler-Rose-Reaktion 132, Latex-Fixationstest positiv. — Röntgen: Linksseitiger Pleuraerguß, Verdacht auf Bronchopneumonie. Zerstörung der Gelenkflächen sowie grobe Usurierung und Subluxation der Handwurzelknochen. — EKG: a-v-Block 1. Grades. — Behandlung ab Mitte Dezember 1969: Prednison 100 mg/die, Imurel 150 mg/die, Cephalothin 4 g/die, später Gentamycin 20 mg/die, Lasix und Reserpin. — Ende Dezember 69 konnte die Pat. wieder phonieren, der Lungenbefund besserte sich. — 5. 1. 70 Kreatinin im Serum 7 mg-%. Übelkeit, Erbrechen. — 6. 1. 70 Kreatinin 7 mg-%, Harnstoff 128 mg-%. Peritonealdialyse. Danach Lasix. Später wieder Anstieg des Kreatinins und des Harnstoffs. — 13. 1. 70 Tod durch Herz-Kreislauf-Versagen.

Pathologisch-anatomische Diagnose

Rhinogener Typ der pneumogenen Granulomatose (sog. Wegenersche Granulomatose): hochgradige, eitrig-jauchige, granulomatös-ulcerös-nekrotisierende Entzündung des Naseninneren, der Siebbeinzellen, Keilbein- und Kieferhöhlen. Diffuse, von reichlich eitrig-jauchigen Belägen bedeckte Geschwüre der Nasen-, Pharynx- und Nebenhöhlenschleimhaut. Chronische, ulcerös-nekrotisierende Rhinitis mit weitgehender Zerstörung der Muscheln sowie des Nasenseptums. In den oberen Schichten frische Gewebsnekrose durchsetzt von Leukozyteninfiltraten und Bakterienkolonien. In den tieferen Schichten ein eigenartiges, teils vernarbtes und hyalinisiertes Granulationsgewebe mit Infiltraten, die Histiocyten, Epitheloidzellen, gelappt-kernige Leukozyten sowie Riesenzellen enthalten. — Granulierende Episkleritis mit mäßigem Exophthalmus links. Mikrogranulome in der Lunge: disseminierte, teils gefäßgebundene, teils peribronchiolär liegende unspezifische Mikrogranulome mit lymphoplasmacellulären, histiocytären, epitheloidzelligen und leukocytären Infiltraten. Nekrotisierende Alveolitis. In den anderen Abschnitten der Lunge chronisch pneumonische, polymorphzellige Infiltrationen. Umschriebene Siderinablagerungen in der Lunge. — Unspezifisches, umschrieben liegendes, teils gefäßgebundenes riesenzellhaltiges Granulationsgewebe in der Milz (Abb. 1). — Obturierende und stenosierende, teils auch nekrotisierende, unterschiedlich alte periarteriitis nodosa- und endangiitisartige Endzündung der Arteriolen, Capillaren und Venen in einigen inneren Organen (Herz, Speiseröhre, Niere, Milz, Mesenterium, Zwerchfell). Hier und da histiocytär-lymphocytäre Gefäßwandgranulome mit Intimaproliferation und Lumeneinengung der Gefäße. Rezidivierende chronische Herdnephritis: Grobe Granulierung der trübgrauen Nierenoberfläche mit mäßiger Verschmälerung der Rinde. In vielen Glomerula Proliferationen der Epithelien der Bowmanschen Kapsel im mehrschichtiger, selten auch halbmondförmiger Anordnung oder auch Kapseladhäsionen. Partielle oder völlige Hyalinisierung zahlreicher Glomerulaschlingen. Frische Veränderungen im Sinne einer fibrinoiden Schlingennekrose mit granulocytären und lymphoplasmacellulären Infiltraten, teilweise in die Umgebung ausstrahlend. Granulomatöse Periglomerulitis. Mäßige lympho-plasmazellhaltige interstitielle Begleitnephritis. — Mäßige urämische Duodenitis mit Blutunterlauf in der Schleimhaut. Urämisch bedingte fibrinöse Perikarditis. — Exzentrische Wandhypertrophie und Dilatation des linken Herzventrikels (Herzgewicht: 490 g). Mäßiges Lungenoedem. Atherosklerose der Aorta II. Grades. — Chronische schleimig-eitrige Bronchitis. Zylindrische Bronchiektasen in beiden Lungenunterlappen.

Gehirn (vom Rückenmark stand nur das obere Halsmark zur Verfügung). Gewicht: 1310 g. Unauffällige Hirnhäute. Blasses Gehirn. Geringe bis mäßige Verschmälerung der Großhirnwundungen. Schnürfurchen an beiden Unci gyri hippocampi. Stärkerer Druckconus an beiden Kleinhirntonsillen. Geringe konzentrische Einengung des gesamten Ventrikelsystems. Einzelne arteriosklerotische Plaques in den basalen Hirnarterien.

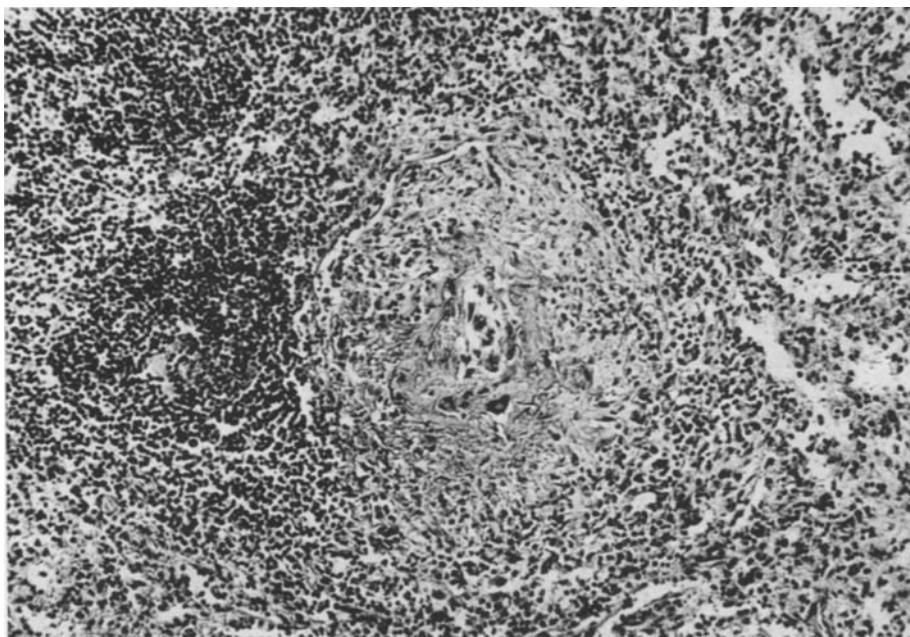


Abb. 1. Milz, fibrinoide Nekrose einer Follikelarterie mit granulomatöser Reaktion in den äußeren Wandschichten, in denen sich auch Riesenzellen finden. H. E. 40:1

Mikroskopischer Befund

Die A. cerebri media rechts, die A. basilaris sowie kleinere Gefäße an der dorsalen Seite der Medulla oblongata zeigen lockere adventitielle Infiltrate, die überwiegend aus Lymphozyten, z. T. auch Plasmazellen und wenigen gelapptkernigen Granulocyten bestehen. Intimafibrose sowie geringe Zerstörung der Elastica interna, gelegentlich auch Kalk- oder Lipoideinlagerungen. Um zahlreiche kleinere Gefäße im frontalen Marklager sowie im Nucleus caudatus hämosiderinhaltige Makrophagen.

Innerhalb des Gehirns finden sich kleinere perivasculäre Infiltrate der oben beschriebenen Art lediglich in den Hirnschenkeln. An der frontalen Hirnbasis, im Bereich des Gyrus paraterminalis, in der Brücke sowie im N. oculomotorius zahlreiche, relativ kleine, aus Lymphozyten und Plasmazellen bestehende Granulome, die sehr locker gebaut sind und zu keiner wesentlichen Zerstörung des Hirnparenchys geführt haben (Abb. 2). Sofern sich innerhalb dieser Granulome Gefäße finden, zeigen diese keine angiitischen Veränderungen. Im rechten Hirnschenkel größere, sehr dichte Granulome, die aus Mikrogliazellen und Histiocyten bestehen (Abb. 3). Sie sind meist um kleinere Gefäße gruppiert, breiten sich aber am Rande diffus in das umgebende Hirngewebe aus. Die betroffenen Gefäße zeigen hier z. T. Zeichen der Wandnekrose, sowie intramurale lymphocytäre Infiltrate (Abb. 3). Im Bereich der Granulome hochgradige spongiöse Auflockerung des Marklagers und, soweit die Granulome an Nervenzellen heranreichen, einzelne Neuronophagien.

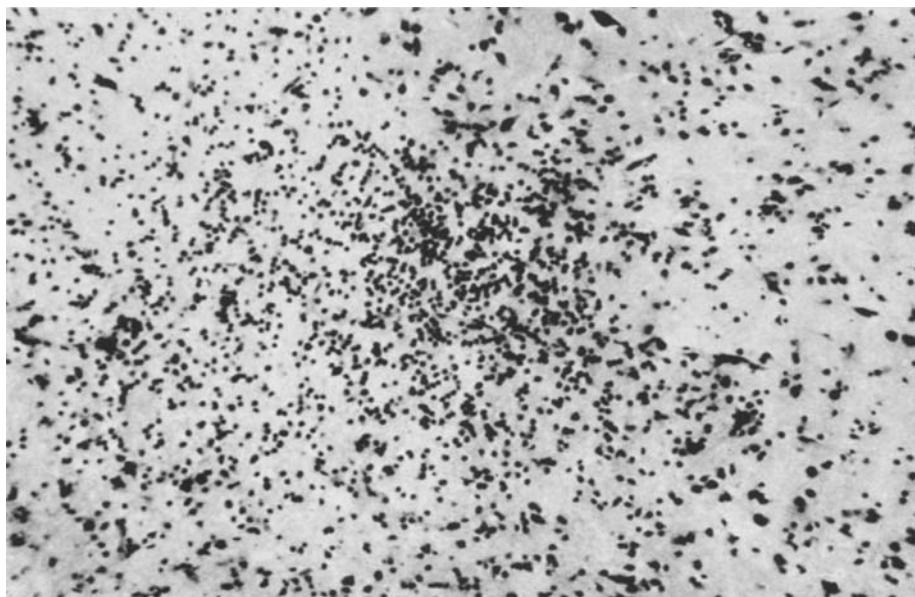


Abb. 2. Lockeres Granulom aus der Hirnbasis des Großhirns, überwiegend aus Lymphozyten und Plasmazellen bestehend. Nissl 40:1

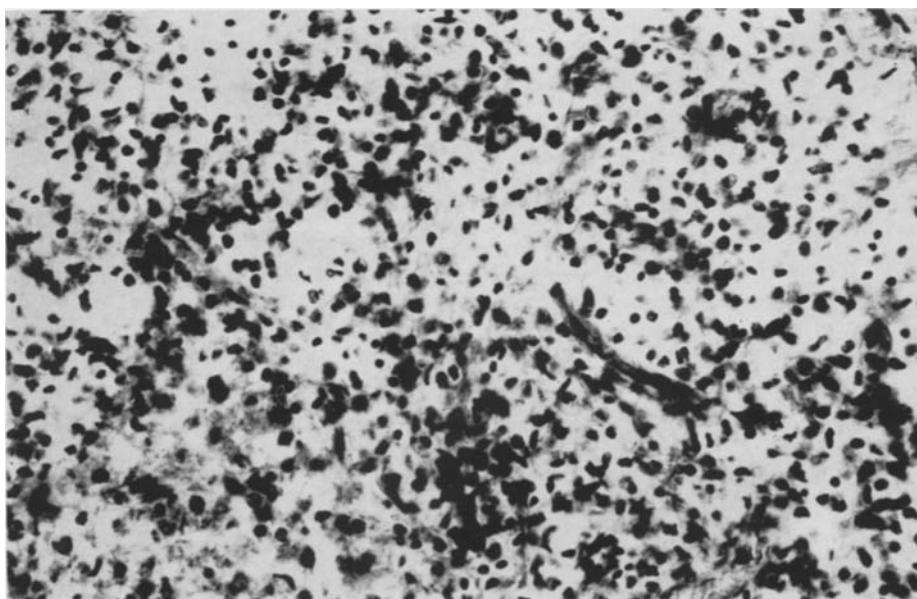


Abb. 3. Dichtes Granulom im rechten Hirnschenkel. Die innerhalb des Granuloms gelegenen Gefäße sind nekrotisch. Überwiegend mikrogliale Zellen. Nissl 120:1

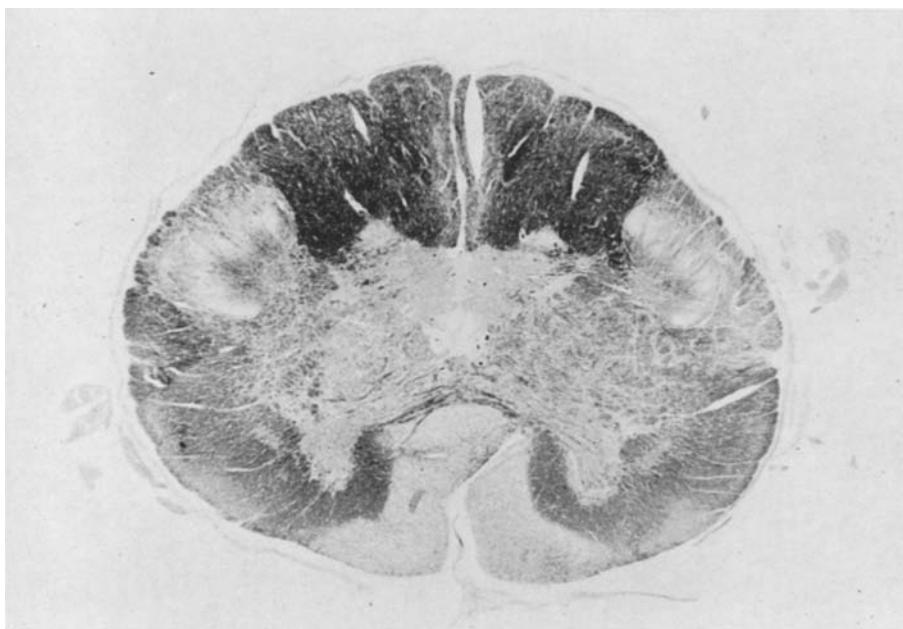


Abb. 4. Medulla oblongata im Bereich der Pyramidenbahnkreuzung. Vollständige Entmarkung der Pyramidenbahn und Markscheidenlichtung im Bereich der olivospinalen Bahnen. Markscheidenfärbung 8:1

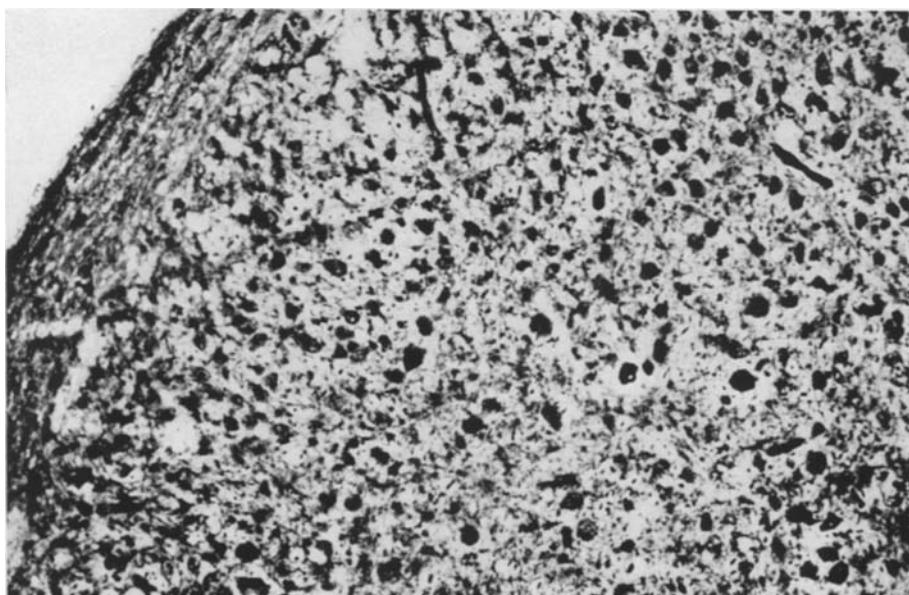


Abb. 5. Medulla oblongata. Entmarkungsbereich mit zahlreichen Fettkörnchenzellen. Silberimprägnation nach Hortega-Polak. 120:1

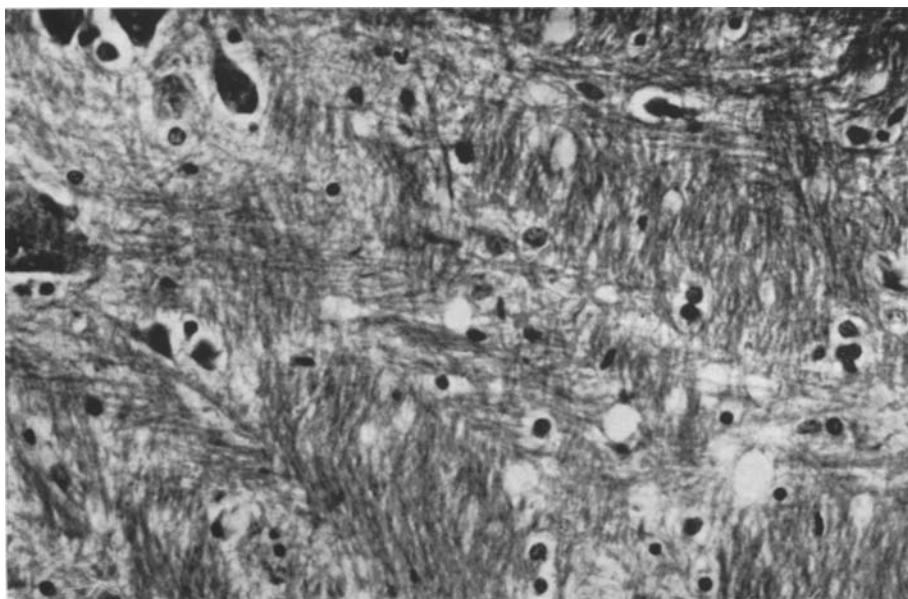


Abb. 6. Brückenfuß mit geringer spongiöser Auflockerung des Marklagers. H. E. 300:1

Das gesamte Marklager des Großhirns, weniger des Kleinhirns, wie des Hirnstamms, zeigt besonders subcortical eine feine spongiöse Auflockerung (Abb. 4), innerhalb derer sich doppelbrechende Substanzen, die PAS-positiv reagieren, nachweisen lassen. In der Mitte des Balkens unter dessen Oberfläche ein kleiner Entmarkungsbezirk. Weitergehende Entmarkung in den Hirnschenkeln im Bereich der Granulome. Vollständige Entmarkung der Pyramidenbahnen, in der Medulla oblongata und im unteren Teil der Brücke (Abb. 5). Markscheidenlichtung in den Tracti olivospinales beiderseits. In den Entmarkungsbezirken finden sich zahlreiche locker angeordnete Fettkörnchenzellen (Abb. 6). Axone sind lediglich in den peripheren Anteilen der Pyramidenbahnen in geringerer Anzahl erhalten. Auch nach sorgfältiger Musterung lassen sich keine Einschlußkörper nachweisen. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Entmarkungsbezirke ergibt keinen Hinweis für virale Strukturen.

Diskussion

Alle Kriterien der von Wegener (1935) für die pneumogene Granulomatose als definierend betrachteten Trias waren in unserem Fall vorhanden: Die nekrotisierend-granulomatöse Entzündung im oberen Respirationstrakt, die generalisierte, herdförmige nekrotisierende Vasculitis und die herdförmige Glomerulitis. Gegenüber den im Schrifttum geschilderten Fällen wies unser Fall, abgesehen von den cerebralen Veränderungen, jedoch folgende Besonderheiten auf: Das Fehlen großer, im Zentrum nekrotischer Granulome (Godman, Churg, 1954; Wegener, 1937; McDonald, Edwards, 1960) und die nekrotisierende Alveolitis mit älteren, teilweise auch frischeren Lungenhaemorrhagien. Die angiitischen Prozesse glichen in ihrer Form den Veränderungen bei der Panarteriitis nodosa, was jedoch nicht

ungewöhnlich ist (Randerath, 1954; Hieronymi, 1959; Wegener, 1966). Die entzündlichen Gefäßprozesse zeigten die Merkmale eines schubweisen Verlaufs.

Stratton, Price, Skelton (1953), Rogers, Roberto (1956), Straatsma (1957), Read, Treip (1957), McDonald, Edwards (1960), Drachmann (1963) und Wünscher, Möbius (1967) haben eine intrakranielle Manifestation der Wegenerschen Granulomatose im Bereich der Meningen beschrieben. In der Hypophyse sind Granulome von Lindsay, Lucia (1944), Lindholm, Nilsson (1958), in den Schädelknochen von Wegener (1966), in den Hirnnerven von Cogan (1955) beobachtet worden. Brown, Woolner (1960), Lindholm, Nilsson (1958), Fahey, Churg, Godman (1954) berichten von einer auf die Meningen beschränkten Vasculitis. Nur Lindsay, Lucia (1944), Tuhy, Maurice, Niles (1958) sowie Lindholm und Nilsson (1958) beschreiben diskontinuierliche Granulome im Gehirn, die den von uns gesehenen gleichen. Sie fanden sich an der Hirnbasis, hatten einen geringen Umfang und standen meist in enger Beziehung zu kleineren Gefäßen, die aber nicht die Zeichen einer Vasculitis aufwiesen.

Die intracerebralen Veränderungen unseres Falles wichen in mehreren Punkten von den Erscheinungen in den übrigen Körperorganen ab. Zunächst fanden sich zwar entzündliche Infiltrationen an einer Stelle der basalen Hirnarterien, jedoch traten intracerebral die angiitischen Prozesse in den Hintergrund. Die Zusammensetzung der Granulome aus Lymphocyten, Plasmazellen, Histiocyten und typischer Mikroglia glich den beschriebenen Fällen der Literatur. Riesenzellen fanden wir ebenso wenig wie die zitierten Autoren in ihren Fällen.

Die Entmarkungen der Pyramidenbahnen und Seitenstränge im Bereich der Medulla oblongata und des oberen Cervicalmarks waren in unserem Fall nahezu vollständig. Bemerkenswert ist die distale Lokalisation. Im Halsmark, und in der Medulla oblongata waren überwiegend absteigende Bahnen betroffen ohne daß sich Entmarkungen in der Brücke, im Mittelhirn oder im Großhirn gefunden hätten. Diese Tatsache sowie die Persistenz zahlreicher Axone deuten auf einen relativ akuten Verlauf des Entmarkungsprozesses hin. Auf die Akuität verweist ebenfalls der klinische Verlauf der Erkrankung. Die in der Anamnese 8 Jahre zurückgehenden Gelenkbeschwerden können zwar nur mit Vorbehalt auf die zum Tode führende Grundkrankheit bezogen werden, denn die Zeit wäre als Initialstadium der Erkrankung ungewöhnlich lang. Die 1 Jahr vor dem Tod auftretenden Magen-Darm-Symptome sind dagegen auf die Grundkrankheit zu beziehen. Mit der Skleritis stellen sie ein oft beschriebenes Symptom des Generalisierungsstadiums der Wegenerschen Granulomatose dar (Wegener, 1966). Mit der Aufnahme in stationäre Behandlung 2 Monate vor dem Tod war die Krankheit bei der Patientin in ihr Endstadium eingetreten, das — wie in einer großen Zahl der Fälle — von der renalen Symptomatologie beherrscht wurde. Eine cerebrale Symptomatik hatte sich bis zu diesem Zeitpunkt nicht ausgebildet. Der Beginn der cerebralen Entmarkung muß also innerhalb der letzten 2 Monate gelegen haben, hat sich aber wahrscheinlich nicht durch neurologische Ausfallserscheinungen bemerkbar gemacht, weil die Patientin bettlägerig war.

Die Akuität der Erkrankung und das Verteilungsmuster der Entmarkungsherde schließen es weitgehend aus, daß sie als eine unabhängig von der Granulomatose bestehenden Systemerkrankung angesehen werden kann. Daß andererseits die im Hirnstamm lokalisierten Granulome durch direkte Zerstörung von Hirngewebe

zu einer nachfolgenden, nach distal fortschreitenden Degeneration der Bahnen geführt haben, konnte durch Überprüfung ihrer Lokalisation und Ausdehnung ausgeschlossen werden. Die kleinen Granulome, auch wenn sie in der Brücke zum Teil in den Nervenfasciceln der Pyramidenbahnen lokalisiert waren, reichten nicht aus, um die Entmarkungen in ihrer Gesamtheit zu erklären.

Näher liegt es darum, den Entmarkungsprozeß mit den Demyelinisierungsformen in Zusammenhang zu bringen, die bei Neoplasien, Retikulosen und Granulomatosen beobachtet werden. Diese Entmarkungen treten im Endstadium der Grundkrankheit — oft nachdem diese schon zur Kachexie geführt hat — auf und verlaufen rasch progredient. Das ZNS und seine umhüllenden Organe sind in der Regel nicht direkt von der Grundkrankheit befallen. Die Entmarkungen können zwei Formen annehmen. Bei Carcinomen sind sie überwiegend im Kleinhirn gelegen, befallen aber auch die auf- oder absteigenden Bahnen des Rückenmarks (Furtado, 1957; Garde, Tommasi, Aimard, 1958; Verhaart, 1968). Die in Begleitung neoplastischer Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems auftretenden Entmarkungen sind multifokal und meist im Großhirn lokalisiert. Sie werden unter dem Namen „progressive multifokale Leukencephalopathie“ zusammengefaßt (Aström, Mancall, Richardson, 1958; Verhaart, 1968; Bolton, Rozdilsky, 1971). Auch eine spongiöse Degeneration des Marklagers wie bei unserem Fall wurde beschrieben (Verhaart, 1968). In den Entmarkungsherden der multifokalen Encephalopathie wurden neuerdings virusähnliche Partikel beobachtet (Zu Rhein, Chou, 1965; Vanderhaeghen, Perier, 1965; Ellison, 1969; Cervos-Navarro, Genth, Gullotta, 1969), die jedoch in unserem Fall nicht nachweisbar waren. — Im Terminalstadium chronisch-entzündlicher Erkrankungen, z. B. der Tuberkulose, kommen Entmarkungen, die dann das Verteilungsmuster der multifokalen Encephalopathie haben, sehr selten vor (Richardson, 1961).

Unser Fall hat mit den bei Carcinomen beobachteten Entmarkungsprozessen das Verteilungsmuster gemeinsam. Eine Parallelie zur multifokalen Encephalopathie besteht allenfalls dann, wenn man die Wegenersche Granulomatose mit den granulomatösen Erkrankungen des reticulo-endothelialen Systems in Zusammenhang bringt (Zeek, 1953; Cassan, Coles, Harrison, 1970). Aber obwohl dem die Auffassung entgegensteht, daß es sich bei der Wegenerschen Granulomatose um eine allergisch-hyperergische Reaktion handelt (Wegener, 1937, 1966; Maas, Hammann, Noetzel, Gimpel, Schubothe, 1971), wird man sie in unserem Fall dennoch als auslösenden Prozeß für die Entmarkung betrachten müssen. Offensichtlich kommen Entmarkungen des ZNS bei einem breiten Krankheitsspektrum, das von den rein neoplastischen bis zu den Hypersensitivitätsreaktionen reicht, vor. — Der kausale Zusammenhang zwischen den genannten Grundkrankheiten und Entmarkungsprozessen ist allerdings noch völlig unklar. Diskutiert werden eine Reihe von Ursachen: eine veränderte Immunitätslage, insbesondere bei den Retikulopathien (Lloyd, Urich, 1959), Viren, metabolische Veränderungen und schließlich eine Prädisposition des ZNS zur Systemerkrankung, die durch die deletäre Grundkrankheit manifest wird (Verhaart, 1968).

Literatur

- Aström, K.-E., Mancall, E. L., Richardson, E. P.: Progressive multifocal leuencephalopathy. *Brain* 81, 93—111 (1958).

- Bolton, C. F., Rozdilsky, B.: Primary progressive multifocal leucencephalopathy. A case report. *Neurology (Minneapolis)* **21**, 72—77 (1971).
- Brown, H. A., Woolner, L. B.: Findings referable to the upper part of the respiratory tract in Wegener's granulomatosis. *Ann. Otol. (St. Louis)* **69**, 810—829 (1960).
- Cassan, S. M., Coles, D. T., Harrison, E. G.: The concept of limited form of Wegener's granulomatosis. *Amer. J. Med.* **49**, 366—379 (1970).
- Cervos-Navarro, J., Genth, J., Gullotta, F.: Leucoencefalopatia multifocale progressiva (Istopathologia ed ultrastruttura). *Acta neurologica (Nap.)* **24**, 572—577 (1969).
- Cogan, D. G.: Corneoscleral lesions in periarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis. *Trans. Amer. ophthalm. Soc.* **53**, 321—344 (1955).
- Drachmann, D. A.: Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch. Neurol. (Chicago)* **8**, 145—155 (1963).
- Ellison, G. W.: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (Investigation of the immunologic status of a patient with lymphosarcoma and PML). *J. Neuropath. exp. Neurol.* **28**, 501—505 (1969).
- Fahey, J. L., Leonard, E., Churg, J., Godman, G.: Wegener's granulomatosis. *Amer. J. Med.* **17**, 168—179 (1954).
- Furtado, D.: Síndromes neurológicos das neoplasias malignas. *J. Méd. (Porto)* **23**, 3. u. 30. 3. 1957.
- Garde, A., Tommasi, M., Aimard, G.: Les complications neurologiques des néoplasmes viscéraux. Paris: Masson 1958.
- Godman, G. C., Churg, J.: Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch. Path.* **58**, 533—553 (1954).
- Hieronymi, G.: Allergische Gewebsreaktionen in den Gefäßwänden. In: *Angiologie*, Ed. M. Ratschow. Thieme: Stuttgart 1959.
- Klinger, H.: Grenzformen der Periarteritis nodosa. *Frankfurt Z. Path.* **42**, 455—480 (1931).
- Lindholm, H., Nilsson, S.: Wegener's granulomatosis: A survey and a report on 6 cases. *Acta chem. scand.* **4**, 102—111 (1958).
- Lindsay, S. P. M., Lucia, S. P.: Chronic granuloma associated with periarteritis nodosa. *Amer. J. Path.* **20**, 1057—1071 (1944).
- Lloyd, O. C., Urich, H.: Acute disseminated demyelination of the brain associated with lymphosarcoma. *Lancet* **1959 II**, 529—530.
- Maas, D., Hamann, W., Noetzel, H., Gimpel, G., Schubothe, H.: Wegenersche Granulomatose. Klinische, immunologische und autoptische histologische Befunde. *Schweiz. med. Wschr.* **101**, 141—148 (1971).
- McDonald, J. B., Edwards, R. W.: Wegener's granulomatosis; a triad. *Amer. med. Ass. J.* **173**, 1205—1209 (1960).
- Randerath, E.: Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteritis. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **60**, 359—381 (1954).
- Read, A. E., Treip, C. S.: Wegener's granulomatosis; granuloma of the nose with systemic polyarteritis nodosa. *Postgrad. med. J.* **33**, 199—204 (1957).
- Richardson, E. P.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Engl. J. Med.* **265**, 815—823 (1961).
- Rogers, J. V., Jr., Roberto, A. E.: Circumscribed pulmonary lesions in periarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis. *Amer. J. Roentgenol.* **76**, 88—93 (1956).
- Straatsma, B. R.: Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Amer. J. Ophthalm.* **44**, 789—799 (1957).
- Stratton, H. J. M., Price, T. M. L., Skelton, M. O.: Granuloma of the nose and periarteritis nodosa. *Brit. med. J.* **1953 I**, 127—130.
- Tuhy, J. E., Maurice, G. L., Niles, N. R.: Wegener's granulomatosis. *Amer. J. med.* **25**, 638—646 (1958).
- Vanderhaaghen, J. J., Perier, O.: Leucoencéphalite multifocale progressive: mise en évidence de particules virales par la microscopie électronique. *Acta neurol. belg.* **65**, 816—837 (1965).
- Verhaart, W. J. C.: Encephalopathy in reticuloses (progressive multifocal leukoencephalopathy). In: *Pathology of the nervous system*, Ed. J. Minckler, vol. I, p. 1061—1064. McGraw-Hill: New York, Toronto, Sydney, London 1968.

- Wegener, F.: Über generalisierte, septische Gefäßerkrankungen. Verh. dtsch. Ges. Path. **29**, 202—209 (1937).
- Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arterien-Systems und der Nieren. Beitr. path. Anat. **102**, 36—68 (1939).
- Die pneumogene allgemeine Granulomatose (PG) — Sog. Wegenersche Granulomatose. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Ed. M. Staemmler, Bd. I, S. 226—299. Walter de Gruyter: Berlin 1966.
- Wünscher, W., Möbius, G.: Wegenersche Granulomatose mit Beteiligung des Nervensystems. Dtsch. Z. Nervenheilk. **191**, 158—174 (1967).
- Zeek, P. M.: Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. New Engl. J. Med. **248**, 764—772 (1953).
- Zu Rhein, G. M., Chou, S. M.: Particles resembling papova virus in human cerebral demyelinat- ing disease. Science **148**, 1477—1479 (1965).

Dr. F. Matakas
Klinikum Steglitz der FU Berlin
Institut für Neuropathologie
D-1000 Berlin 45
Hindenburgdamm 30
Deutschland