

## Über die progressive multifokale Leukoencephalopathie

### Beitrag zur Differentialdiagnose mit elektronenmikroskopischen und cytophotometrischen Untersuchungen

B. KREMPIEN, F.-W. KOLKMANN, H.G. SCHIEMER und P. MAYER

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg  
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie  
(Direktor: Prof. Dr. W. Doerr)  
Institut für Neuropathologie (Direktor: Prof. Dr. G. Ule)  
Institut für Vergleichende und Experimentelle Pathologie  
(Direktor: Prof. Dr. Kl. Goerttler)

Received August 9, 1971

### Progressive Multifocal Leucoencephalopathy

Contribution to the Differential Diagnosis Using Electron Microscopic and Cytophotometric Methods

*Summary.* Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) in a patient with lymphosarcoma and focal demyelination in a patient with sarcoidosis are reported and discussed.

The findings in the first patient agree with those in the pertinent literature; virions of the Papova-group were identified electronmicroscopically, mostly in the nuclei of the oligodendroglia. The results of karyophotometric studies give some evidence that the giant cells present in this case developed from a virus-induced impairment of mitosis in the astroglia.

The second case, whose classification remains obscure, differs from the first case by its greater inflammatory reaction with multiple plasma cells, by the lack of giant cells, by fewer changes of the oligodendrocytes, and by a less pronounced reaction of mobile macrophages.

Virions could not be identified here with the electron microscope. The histologic differential diagnosis of PML, the role of the Papova-virus and the significance of the virus demonstration are discussed in both cases.

*Zusammenfassung.* Es wird über einen Fall von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) bei Lymphosarkom berichtet und bei einer weiteren Beobachtung mit herdförmiger Entmarkung im Gefolge einer Sarcoidose die PML differentialdiagnostisch diskutiert.

Im ersten Fall mit elektronenmikroskopischem Nachweis von Virionen der Papova-Gruppe läßt das Ergebnis der karyophotometrischen Untersuchung vermuten, daß die Riesenzellen auf eine virusinduzierte Kernteilungsstörung der Astroglia zurückzuführen sind.

Der zweite Fall, dessen definitive Klassifizierung offenbleiben mußte, unterscheidet sich von der ersten Beobachtung durch eine starke entzündliche Begleitreaktion mit zahlreichen Plasmazellen, durch das Fehlen von Riesenzellen, geringere Veränderungen der Oligodendrocyten und geringere Ausprägung der mobilen Abräumreaktion. Elektronenmikroskopisch waren keine Virionen nachweisbar.

Die histologische Differentialdiagnose der PML, die Rolle der Papova-Viren und die Bedeutung des Virusnachweises werden an Hand der beiden Fälle diskutiert.

Die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) hat bisher im deutschsprachigen Schrifttum kaum Erwähnung gefunden, wenn man von den Berichten von Gallai u. Mitarb. (1963), Jellinger u. Seitelberger (1965) sowie der unter Anleitung von Stochdorph entstandenen Arbeit von Voigt (1966) absieht. Es handelt sich um eine Entmarkungskrankheit, deren Virusätiologie von man-

chen Autoren für gesichert gehalten wird. Wir konnten in den letzten Jahren zwei Fälle untersuchen, die in den Formenkreis dieser Erkrankung zu gehören scheinen; während aber bei der ersten Beobachtung, mit der erstmalig auch eine karyophotometrische Untersuchung zur PML vorgelegt wird, diese Diagnose über jeden Zweifel erhaben ist, bleibt die Einordnung unseres zweiten Falles wegen gewisser histopathologischer Differenzen gegenüber dem als typisch geltenden Bild der PML problematisch. Wenn wir ihn dennoch im Zusammenhang mit der ersten Beobachtung hier zur Diskussion stellen, so deshalb, weil er zu jenen derzeit noch nicht definitiv klassifizierbaren Fällen gehört, deren morphologischer Aspekt und klinische Umstände nicht übersehbare Gemeinsamkeiten mit der PML aufweisen und die daher geeignet erscheinen, die Herausarbeitung differentialdiagnostischer Kriterien für die PML zu fördern.

### Eigene Beobachtungen

#### *1. Fall*

47jähriger Kaufmann. 1941 Appendektomie, 1942 Kriegsverletzung mit linksseitiger Oberschenkelamputation. Mitte 1966 Schwellung von Hals- und Axillarlymphknoten, Verbreiterung der Lungenhili und des Mediastinums. Nach Lymphknotenbiopsie histologische Diagnose eines Lymphosarkomes<sup>1</sup>. Nach Telecaesiumbestrahlung gute Rückbildung. August 1967 Lymphknotenvergrößerung im Inginalbereich und Unterbauch. Erneut gutes Ansprechen auf radiologische Therapie. Intensive, langdauernde Therapie mit Cytostatica und Corticosteroiden. Herbst 1967 generalisierte, schwere exulcerierende Dermatose (toxisch bedingtes Erythema exsudativum multiforma). August 1968 Erkrankung an einem Erysipel. Seit Anfang Dezember 1968 zunehmende Lähmung des linken Armes, Auftreten von Augenmuskelparesen, final Bewußtlosigkeit. Unauffälliges Hirnscintigramm. Exitus letalis am 29. 12. 68 im Kreislaufversagen.

*Allgemeine Sektionsdiagnose (SN 1388/68 P. I. HD).* Zustand nach intensiver Telecaesiumbestrahlung und Chemotherapie eines generalisierten Lymphosarkomes: nur geringe, weitgehend fibrosierte Lymphknotenreste mit atypischer Riesenzellbildung an beiden Halsseiten und im vorderen Mediastinum. Fibrose der paraaortalen Lymphknoten. Geringgradige sarkomatöse Restinfiltration der Milz.

*Neuropathologische Befunde.* Hirngewicht 1530 g. *Makroskopisch* mäßiges Ödem mit Nivellierung des Windungsreliefs beider Hemisphären, geringe basale Zisterneineinengung. Weiche Häute über Konvexität und Basis zart, basaler Gefäßring regelrecht verlaufend.

Auf Frontalstufen durch das Großhirn imponieren im Bereich des frontalen Marklagers der rechten Hemisphäre zahllose, regellos verteilte, meist einzeln stehende, bis stecknadelkopfgroße, vornehmlich im Centrum semiovale und axialen Windungsmark situierte, grau-rötlichfarbene Herde. Diese Herde konfluieren im Parietalhirn und in Höhe der parieto-occipitalen Übergangsregion zu umfangreichen Entmarkungsbezirken (Abb. 1) mit erheblicher Konsistenzminderung und Gewebsdehiszenz, die an eine kalkmilchartige Erweichung erinnert. Ähnliche Herde finden sich auch in den Stammganglien der rechten Seite und im Balken.

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. Schallok, Direktor des Pathologischen Institutes Mannheim, danken wir für die freundl. Überlassung der histologischen Schnitte.



Abb. 1. Fall 1. Re. Hemisphäre in Höhe des Pulvinar thalami; multiple, konfluierende Entmarkungsherde, vornehmlich im Centrum semiovale und im axialen Windungsmark des Frontalhirnes. Klüver-Barrera-Färbung, Makrophoto

In der linken Hemisphäre sind die Veränderungen wesentlich geringer ausgeprägt. Eben noch mit dem bloßen Auge erkennbar zeigen sich hier kleinste Herdbildungen vornehmlich im Centrum semiovale des Frontal- und Parietalhirnes.

Mittelhirn, Kleinhirn, Brücke und Medulla oblongata wie Rückenmark sind makroskopisch intakt.

*Mikroskopisch.* Untersucht wurden zahlreiche Hemisphärenfrontalschnitte durch das Großhirn, außerdem Schnitte von Kleinhirn und Brücke, Mittelhirn, Medulla oblongata, Rückenmark und peripheren Nerven. Färbungen: nach Nissl, Klüver-Barrera, Holzer, Bodian, mit HE und Fett.

Kleinste, häufig mit dem bloßen Auge am gefärbten Präparat kaum erkennbare Herde zeichnen sich histologisch durch eine unregelmäßig schummrig Aufhellung und Auflockerung der Marksubstanz aus, teilweise kombiniert mit einer unterschiedlich ausgeprägten Proliferation von Mikrogliazellen. In manchen Initialherden steht die Mikroglia Proliferation gegenüber der Entmarkung ganz im Vordergrund, andere zeigen lediglich eine Markaufhellung oder schon frühzeitig gemästete Astroglia. Die Herde sind deutlich gefäßbezogen, meist perivasculär an-

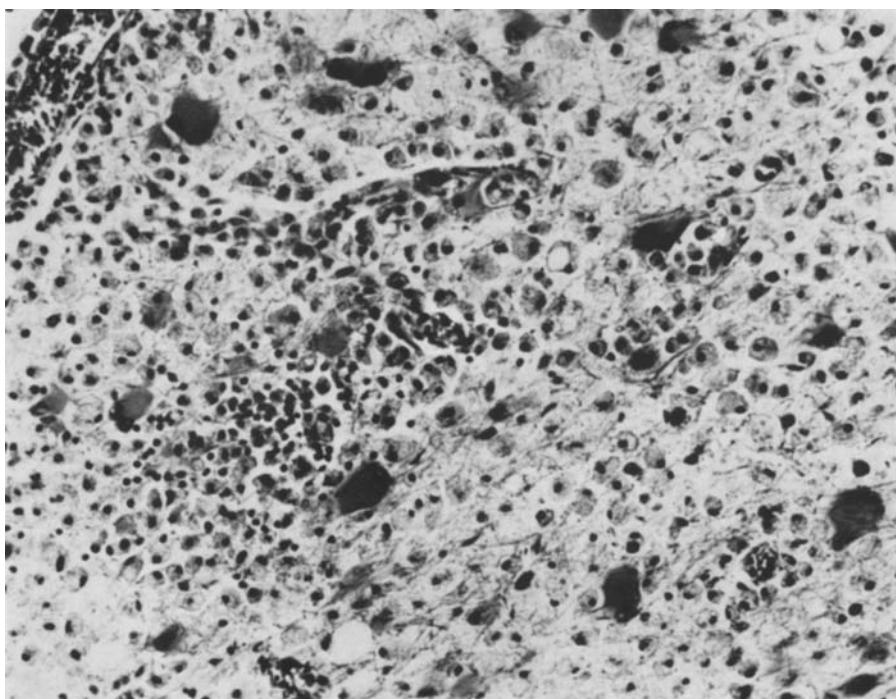


Abb. 2. Fall 1. Übersichtsaufnahme eines Entmarkungsherdes. Zahlreiche Körnchenzellen, Riesenzenzen, nahezu völliger Untergang der Markscheiden. Klüver-Barrera-Färbung, 1:120

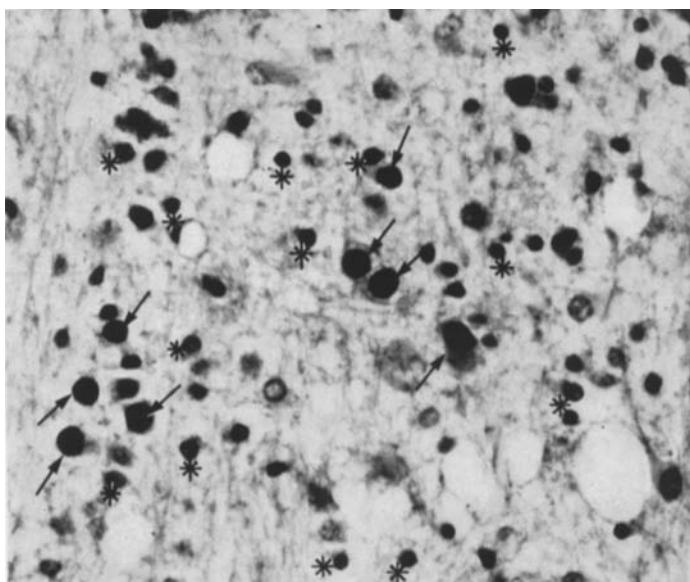


Abb. 3. Fall 1. Transformierte, voluminöse Kerne der Oligodendroglia an der Peripherie eines Entmarkungsherdes (Pfeile). Zum Vergleich „normale“ Oligodendrogliakerne (Sterne). HE, 1:388

geordnet. Sie konfluieren unter zunehmendem Zerfall der Myelinscheiden und Auftreten zahlreicher typischer Körnchen- bzw. Gitterzellen (Abb. 2), die im Markscheidenpräparat z.T. fast-blue positive Myelinabbauprodukte gespeichert haben, bei der Fettfärbung jedoch in großer Menge bereits Neutralfetttropfen aufweisen. Die Abräumzellen sind nicht selten in mehrzeiligen, dichten Muffen und Manschetten infiltratartig um Gefäße gruppiert. Perivasculäre Rundzelleninfiltrate finden sich dagegen ausgesprochen selten. Die Oligodendroglia in den Randzonen, besonders der größeren Herde, zeigt erhebliche Schwellungszustände. In den umfangreichen, makroskopisch an eine Encephalomalacie erinnernden, konfluierenden Bezirke der rechten Hemisphäre lassen sich keine Markscheiden mehr nachweisen, auch die Oligodendroglia scheint weitgehend zugrunde gegangen. Ein gliöser Randwall fehlt, jedoch treten schon in kleineren Herden zahlreiche gemästete Astrocyten auf, teilweise auch große Faserbildner. Bei der Färbung nach Holzer hält sich die Gliafaserbildung in mäßigen Grenzen. Die Achsenzylinder halten offenbar lange stand, erst bei fortgeschrittener Demyelinisierung zeigen die Bodianpräparate eine deutliche und höhergradige Lichtung des Axonbestandes, vereinzelt bis zur kompletten Entparenchymisierung.

Neben den bereits makroskopisch diagnostizierbaren Herden in den Stammganglien ist auch die graue Substanz der Rinde befallen. Der Prozeß greift meist von den U-Fasern auf die unteren Rindenschichten über. Mikroskopisch finden sich auch Herde in den hypothalamischen Kernen und den Corpora mamillaria. Die Ganglienzellen sind jeweils völlig intakt geblieben. Das Mesenchym reagiert unterschiedlich. Besonders die Stammganglienherde zeigen verschiedentlich eine stärkere Gefäßproliferation. Es können Bilder entstehen, die an eine Pseudomalacie, wie wir sie vom Wernicke-Syndrom her kennen, erinnern.

Wesentliche histopathologische Charakteristika des Prozesses sind eigenartige Veränderungen der Oligodendroglia und das Auftreten von Riesenzellen (Abb. 2 und 4). Schon in kleineren Entmarkungsherden und im Stadium der Mikroglia-proliferation treten vermutlich der Oligodendroglia zugehörige Zellen auf mit voluminösem, homogenem, basophilem oder eosinophilem, scheibchenförmigem Kern (Abb. 3), der gelegentlich eben erkennbare eosinophile Einschlüsse beherbergt und nur einen schmalen, ab und an zipfelig ausgezogenen eosinophilen Cytoplasma-saum besitzt. Unter den Riesenzellen, die vor allem in den größeren Entmarkungsbezirken vorkommen, lassen sich mehrkernige Formen (Abb. 4 b) von einkernigen Exemplaren mit riesenhaften, hyperchromatischen Kernen, die an blastomatöse Zellen erinnern (Abb. 4 a und c), unterscheiden. Die Kerne dieser Zellen zeigen einen bizarren Formenreichtum, häufig unregelmäßig verteilte, unterschiedlich dichte Chromatinbröckel und teilweise auch durch Chromatinbrücken verbundene Mehrfachbildungen (Abb. 4 a), die an Kernteilungsstörungen denken lassen sowie zahlreiche Kerneinschlüsse (Abb. 4 c). In sämtlichen Herden trifft man häufig auf Mitosen, meist der Astroglia, wobei gelegentlich pathologische, multipolare Teilungsfiguren auffallen.

Abb. 4 a—c. Fall 1. Verschiedene Formen blastomatös wirkender Riesenzellen. a Kernteilungsstörung, Mehrfachbildung des Kernes mit Chromatinbrücke. HE, 1:410. b Riesenzelle mit zahlreichen Kernen. HE, 1:410. c Riesenzelle mit zahlreichen Kernkörperchen. HE 1:410

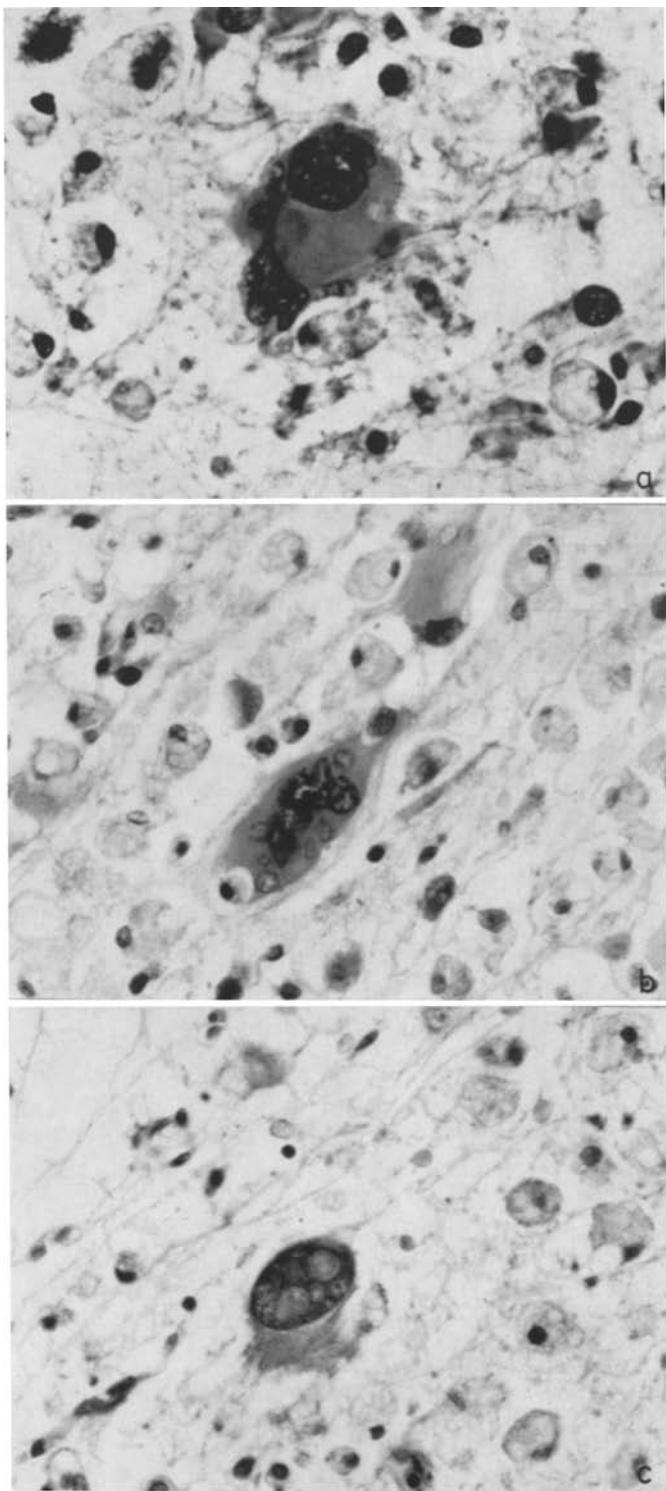


Abb. 4a-c

Mikroskopisch lassen sich auch in Brücke und Mittelhirn kleine Entmarkungs-herde nachweisen, die sich qualitativ nicht von den Großhirnbefunden unterscheiden.

Kleinhirn, Rückenmark und peripheres Nervensystem sind auch mikroskopisch frei von Herdbildungen.

Auf keinem der histologischen Schnitte waren Metastasen des Lymphosarkomes nachweisbar.

*Ultrastrukturelle Befunde.* Formalinfixiertes Gewebe der rechten Parietalregion wurde 24 Std in Saccharosepuffer gewaschen, in Glutaraldehyd und OsO<sub>4</sub> nachfixiert, in Araldit eingebettet und mit einem EM 9A der Firma Zeiss untersucht.

Allgemein zeigt das Gewebe, wie nicht anders zu erwarten, autolytische Zerstörungen. In Kernen der Oligodendroglia, selten auch der Astroglia, lassen sich jedoch noch gut typische Viruskörperchen nachweisen (Abb. 5a—c). Sie bieten ein monotonen, in allen Schnittebenen nahezu identisches Bild. Es handelt sich um runde oder angedeutet polyedrische, meist hexa- oder octogonale Partikel, die bei höherer Auflösung kleinste, offenbar geometrisch angeordnete Untereinheiten erkennen lassen (Abb. 5b). Der Durchmesser der Partikel liegt zwischen 26 und 44 m $\mu$ . Die Virionen können diffus im Nucleoplasma verteilt sein oder eindrucksvolle, polyedrische, kristalloide Kolonien bilden (Abb. 5a). Daneben findet man auch filamentöse Manifestationen, welche das Kernplasma büschelweise durchsetzen (Abb. 5c). Selten ließen sich Virionen auch im Cytoplasma von Zellen nachweisen. Die „Riesenzellen“ waren stets frei von Viruselementen.

## 2. Fall

42jährige Hausfrau. Seit 7—8 Jahren pulmonaler M. Besnier-Boeck-Schaumann. Seit Juli 1969 reizbar, desorientiert, Aphasie, im Gesichtsfeld Quadranten-  
ausfall nach rechts unten. Anfang Oktober 1969 generalisierter Krampfanfall, im EEG Herd links temporal. Liquor, Angiographie und Pneumencephalographie unauffällig. Unter der Annahme einer cerebralen Sarcoidose einschlägige Therapie, daraufhin deutliche Besserung. Anfang November 1969 plötzlicher Tod im Kreislaufversagen.

*Allgemeine Sektionsdiagnose (SN 1226/69 P. I. HD).* Morbus Besnier-Boeck-Schaumann: zahllose, aus Epitheloidzellen und typischen Langhansschen Riesen-  
zellen aufgebaute Granulome der Lungen mit typischen Schaumann-Körperchen und „asteroid bodies“; erhebliche retikuläre Fibrose des Lungenparenchymes. Befall der parapankreatischen und paraaortalen, weniger der mediastinalen Lymphknoten mit fortgeschrittenen hyaliner Transformation der Granulome.

Abb. 5a—c. Fall 1. Virionen. a Kern einer Oligodendrogliazelle mit zahlreichen, polyedrischen kristalloiden Viruskolonien. EM-Aufnahme, Originalvergrößerung 1:11400. b Virionen in einem Oligodendrogliazellkern bei stärkerer Vergrößerung. Die hexa- oder oktagonale Konfiguration mit osmophilen Untereinheiten ist eben erkennbar. EM-Aufnahme, Originalvergrößerung 1:26800. c Büschelförmige Manifestation der Virionen. EM-Aufnahme, Originalvergrößerung 1:10800

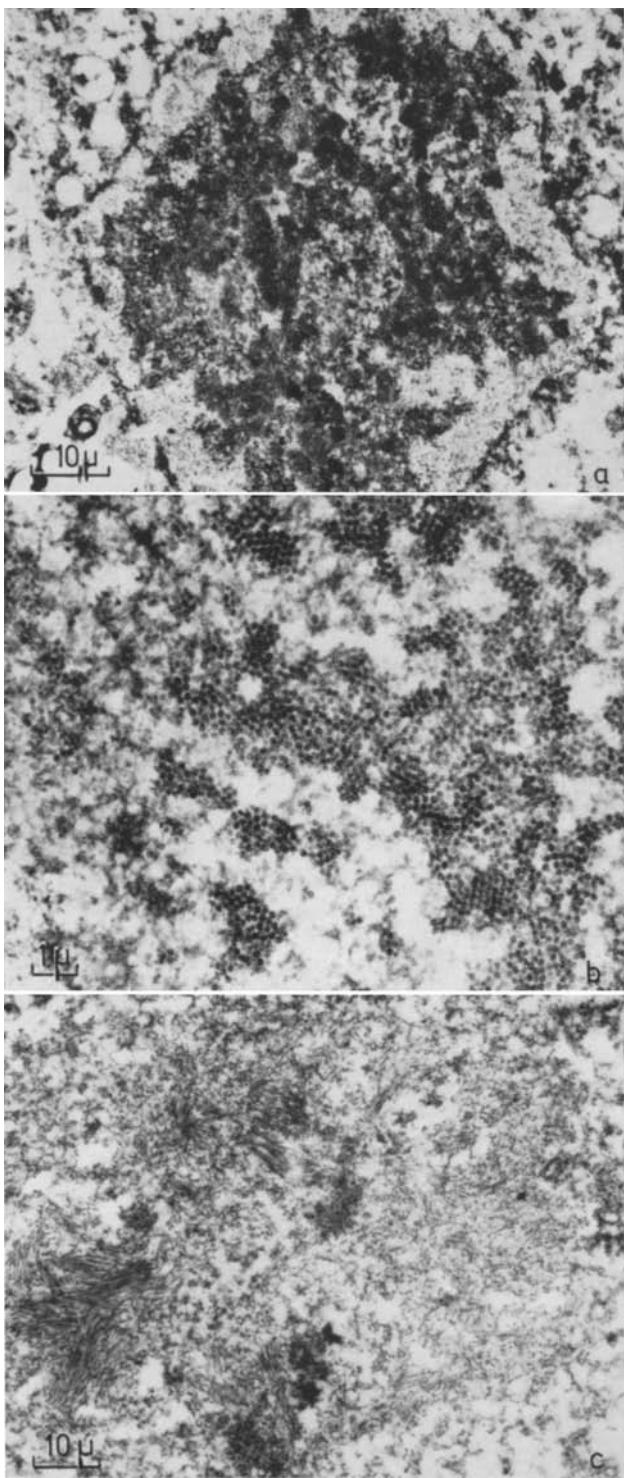


Abb. 5a—c

Zahlreiche hyalinisierte Granulome in den Periportalfeldern der Leber. Epitheloidzellige Hyperplasie der Reticulumzellen der Milz.

Fulminante Lungenarterienembolie bei ausgedehnter Thrombose der Schenkelvenen beiderseits: Verschluß der Pulmonalarterienhauptäste in beiden Lungen durch fingerstarke Blutgerinnsel; akutes Cor pulmonale, akute Blutstauung der parenchymatösen Organe.

Uterus myomatosus.

*Neuropathologische Befunde.* Hirngewicht bei der Obduktion 1150 g. *Makroskopisch* regelrechtes Windungsrelief der Großhirnhemisphären, zarte weiche Häute, basale Zisternen nicht eingeengt, basaler Hirngefäßring regelrecht verlaufend, ohne arteriosklerotische Veränderungen.

Auf Frontalstufen durch das Großhirn multiple, stecknadelkopf- bis kirschkengroße, unscharf begrenzte, graurötlich bis grau gefärbte Herdchen in den Marklagern des Frontalhirnes, die parietalwärts, im Temporalmark und occipitalwärts zu größeren, graurotfarbenen, konsistenzgeminderten weichen Bezirken konfluieren (Abb. 6). Die sog. Wetterwinkel sind frei. In den Stammganglien und auf den Schnittflächen von Kleinhirn, Mittelhirn, Brücke und Medulla oblongata makroskopisch keine Herde.

*Mikroskopisch.* Untersucht wurden eine Doppelhemisphäre durch das Großhirn in Höhe der Commissura posterior (größte Ausdehnung der Herde), Frontalschnitte durch Frontal- und Occipitallappen, Schnitte durch Kleinhirn, Brücke, Mittelhirn und Medulla oblongata. Färbungen: nach Klüver-Barrera, Holzer, Bodian, Perdrau mit HE und Fett.

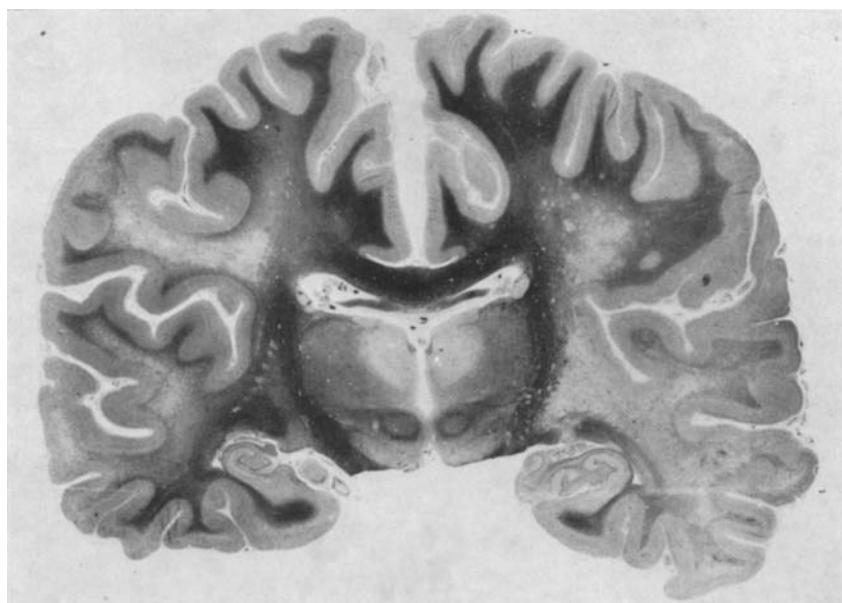


Abb. 6. Fall 2. Doppelhemisphäre in Höhe der Commissura posterior. Ausgedehnte, konfluierende Entmarkung, besonders im Frontal- und Temporallappen. Klüver-Barrera-Färbung. Makrophoto

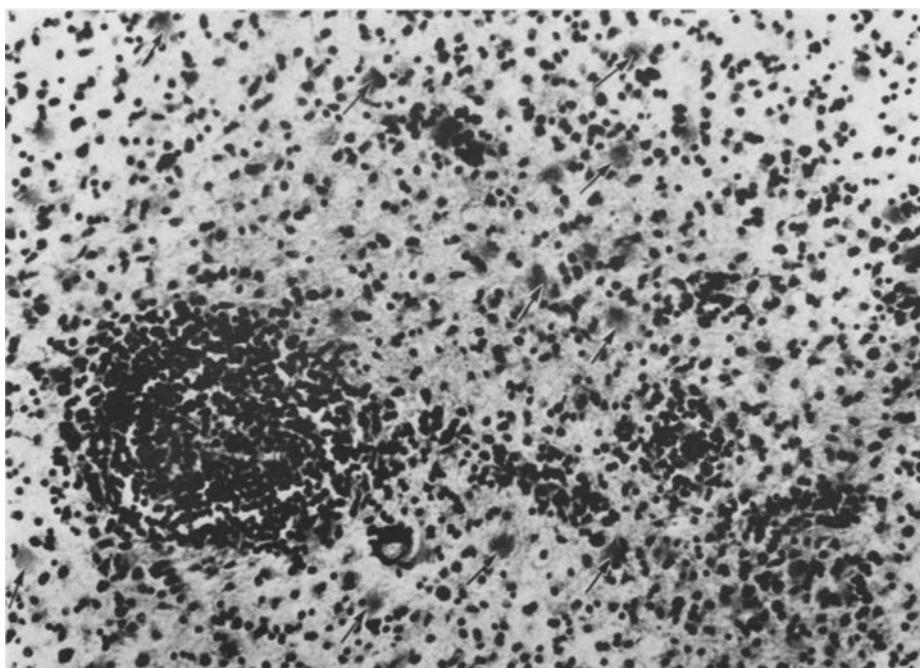


Abb. 7. Fall 2. Entmarkungsherd mit dichten perivasculären Infiltraten und diffuser Infiltration des Gewebes. Keine Markscheiden mehr sichtbar. Pfeile = gemästete Astroglia. Klüver-Barrera-Färbung, 1:150

Die — häufig jenseits der makroskopischen Sichtbarkeit gelegenen — Initialveränderungen bieten unterschiedliche Bilder. Neben gefäßnahen oder perivasculären Aufhellungs- und Lichtungszonen des Markgefüges mit spärlicher Proliferation von Mikro- und Oligodendroglia zeigen auch kleinste Herde bereits überaus dichte lympho-plasmacellulär-histiozytäre Infiltrate (Abb. 7) mit überraschend vielen Plasmazellen, oft auch mit Plasmazexsudation. Die Myelinscheiden lassen sich mit fast-blue nur noch schwach anfärben, sie quellen auf und zerfallen. Frühzeitig erscheinen gemästete Astrocyten, oft zwei- oder mehrkernig. Die Perikarien der Oligodendroglia schwellen an, ihre Kerne sintern zusammen und werden pyknotisch. Die Entmarkungsherde konfluieren zu ausgedehnten Bezirken, in denen die Myelinscheiden völlig fehlen. Dabei sind verhältnismäßig wenig Körnchen- oder Gitterzellen vorhanden, gemästete Astroglia beherrscht das Feld. Die Makrophagen haben z.T. fast-blue positive Markscheidenabbauprodukte gespeichert, z.T. Neutralfette. Daneben finden sich diffus verstreut Rundzellen im Gewebe, zumeist handelt es sich um Plasmazellen, die auch zweikernig in Erscheinung treten. Ein ausgesprochener gliöser Randwall fehlt. Bei der Holzer-Färbung liegen in den Randzonen größerer Herde vornehmlich faserbildende Astrocyten, während amöboide Glia und sog. Gliamaststren, z.T. zerfallend, unter dem Bild der Klasmatodendrose, in Herdmitte vorherrschen. Eine deutliche Wucherung von Faserbildern findet sich auch an der Peripherie und jenseits der Herde in Gebieten, die bei

der Markscheidenfärbung noch weitgehend intakt erscheinen. Zu einer stärkeren Gliafaserbildung ist es jedoch an keiner Stelle der untersuchten Herde gekommen.

In ausgedehnteren Entmarkungsbezirken sind die Achsenzylinder reduziert, herdwiese bis zur völligen Entparenchymisierung mit Desintegration der Gewebs- textur. Der Prozeß beschränkt sich nicht auf die weiße Substanz, sondern greift stellenweise von den subcorticalen U-Fasern auf untere Rindenschichten über, kenntlich vor allem durch eine herdförmige Mikroglia-proliferation.

Auch im Thalamus sind kleinste Herde nachweisbar. Das Marklager des Kleinhirnes weist ebenfalls zahlreiche, zumeist einzeln stehende Herdchen, mit und ohne perivasculäre Rundzelleninfiltrate auf. Die Brücke zeigt sehr diskrete fokale Entmarkungen, während Mittelhirn und Medulla oblongata intakt erscheinen. Die weichen Hämäte und das Ependym sind nicht alteriert.

Überaus selten lassen sich Kernteilungsfiguren nachweisen. Abgesehen von zwei- oder mehrkernigen gemästeten Astrocyten fehlen Riesenzellen der bei der 1. Beobachtung geschilderten Art völlig. Nach langem Suchen haben wir in Herden des Occipitalhirnes und des Kleinhirnes ganz vereinzelt auch (wahrscheinliche) Oligodendrogliazellen mit scheibenförmig transformierten, voluminösen, basophilen Kernen gefunden.

*Elektronenmikroskopische Untersuchung.* Gewebe aus verschiedenen Herden des Frontalhirnes wurde bereits bei der Obduktion entnommen und sofort in 3,5% igem, gepuffertem Glutaraldehyd fixiert. Nach Auswaschen in Puffer und üblicher Einbettung in Araldit wurden sämtliche Blöckchen einer eingehenden elektronenmikroskopischen Untersuchung unterzogen. Das Ergebnis war negativ, Virionen oder wenigstens verdächtige Strukturen konnten nicht nachgewiesen werden.

### Besprechung der Befunde

Die progressive multifokale Leukencephalopathie ist eine seltene Krankheit. Sie verdankt ihren Namen Åström u. Mitarb. (1958), die ertsmals eine nosologische Eigenständigkeit der Erkrankung postulierten und dieser durch die Namensgebung Rechnung trugen. Sehon früher, zuerst von Hallervorden (1930, 1940, 1962) waren klinisch und neuropathologisch ähnlich gelagerte Fälle beschrieben worden, sie wurden jedoch mangels passender Ordnungskriterien als „unklassifizierbar“ registriert. Seit 1930 kennt die Weltliteratur etwa 90 Fälle. Ausführliche Übersichten stammen von Voigt (1966) und von Zu Rhein (1969).

Die Ätiologie der PML war lange Zeit unklar. Richardson (1961) hat aufgrund der häufig wiederkehrenden Kerneinschlüsse auf die Möglichkeit einer Virusinfektion hingewiesen, ein Verdacht, der dann von Zu Rhein und Chou (1965) ertsmals ultrastrukturell konkretisiert wurde. Sie beginnen, wie sie es nannten, eine Häresie und untersuchten postmortal gewonnenes, formalinfixiertes Hirngewebe mit dem Elektronenmikroskop. Das überraschende Ergebnis waren „Virionen“ der Papova- Gruppe in Gliazellen der erkrankten Hirngebiete.

Die PML tritt meist als Zweitkrankheit im Rahmen andersartiger, konsumierender Allgemeinerkrankungen in Erscheinung, am häufigsten beim M. Hodgkin, der Sarcoidose und der chronischen lymphatischen Leukämie, ferner bei Retikulosen, Sarkomatosen, Carcinomatosen, chronischen eitrigen Infektionen, Miliar- tuberkulose usw. Bisher existieren u. W. nur fünf Mitteilungen über Fälle angeb-

lich primärer, isolierter PML (Hallervorden, 1930; Smith, 1959; Silverman und Rubinstein, 1965; Fermaglich u. Mitarb., 1970; Bolton u. B. Rozdilsky, 1971).

Die klinische Diagnose läßt sich kaum stellen. Die unspezifische neurologische Symptomatik, Veränderungen der Bewußtseinslage, wechselnde motorische und sensorisch-sensible Ausfälle, uncharakteristische Labor-, Liquor-, Röntgen- und elektrophysiologische Befunde werden meist als intrakranielle Aussaat der in der Regel neoplastischen Grundkrankheit oder Systemerkrankung gedeutet. Eine Aufklärung ergibt sich erst durch die anatomische Untersuchung. Zwischen dem ersten Auftreten klinischer Symptome und dem Tod des Patienten vergehen meist nur wenige Wochen bis Monate. Eine Ausnahme macht ein Fall von Hedley-White (1966) mit fünfjährigem Verlauf.

Morphologisch handelt es sich um eine Entmarkungskrankheit, charakterisiert durch multiple, unsystematisch ausgebreitete, disseminierte, gefäßgebundene und konfluierende Herde in weißer und grauer Substanz des ZNS einschließlich des Rückenmarkes. Da auch die graue Substanz und das Rückenmark befallen werden, trägt die Krankheit ihren Namen nicht ganz zu Recht; Voigt (1966) spricht folgerichtig von einer progressiven multifokalen Encephalomyelopathie. Die Ganglienzellen selbst sind auffallend resistent, auch die Achsenzylinder verhalten sich anfangs unauffällig. Erst in fortgeschrittenen Stadien lichtet sich der Axonbestand und kann, wie unsere Beobachtungen zeigen, herdförmig völlig zugrunde gehen. Als pathognomonisch wird eine Gliakernttransformation angesehen, wahrscheinlich der Oligodendroglia, in voluminöse, homogene, häufig eosinophile Einschlüsse beherbergende basophile, eosinophile oder neutrophile Scheibchen unter weitgehendem Verlust des Cytoplasma.

Differentialdiagnostisch sind andere Entmarkungskrankheiten, speziell die verschiedenen Formen der multiplen Sklerose und die Schildersche diffuse Sklerose auszuschließen. Die konventionell histologische Differentialdiagnose stützt sich auf folgende Merkmale, die jedoch nicht alle als obligat gelten können:

1. Die ausgesprochen fokale, gefäßgebundene Manifestation der Demyelinisierung unter anfänglicher Verschonung der Achsenzylinder mit Auftreten zahlloser kleinstcr Herde und deutlicher Neigung zur Konfluenz.
2. Das Fehlen einer gliösen Randwallbildung.
3. Die Transformation der Oligodendrogliakerne.
4. Das Auftreten bizarre „blastomatös“ wirkender Riesenzellen.
5. Zahlreiche Mitosen.
6. Befall auch der grauen Substanz.

Sofern ein Elektronenmikroskop zur Verfügung steht, läßt sich die Diagnose schließlich durch den Nachweis der charakteristischen Viruspartikel absichern.

Gemessen an diesen Kriterien handelt es sich bei unserer 1. Beobachtung um den typischen Fall einer PML, der seine besondere Note dadurch erhält, daß die Grundkrankheit, das Lymphosarkom, weitgehend beherrscht erscheint und sich anatomisch kaum noch nachweisen läßt. Möglicherweise hat aber gerade die im Hinblick auf die Grundkrankheit so erfolgreiche massive radiologische Therapie, kombiniert mit Cytostatica und Corticosteroiden das Angehen der PML entscheidend gefördert. Man könnte an die Folgen einer therapeutisch induzierten oder potenzierten immunologischen Hyporeaktivität denken, wie sie von verschiedenen

Autoren in diesem Zusammenhang diskutiert wird (Cavanagh u. Mitarb., 1959; Richardson, 1961; Zu Rhein, 1969).

Einen besonders hervorragenden Teilbefund bieten in diesem Falle die bizarren, an eine Neoplasie erinnernden Riesenzellen. Sie gehören nicht obligat zum Bild der PML, sondern finden sich in etwa 80% der Fälle (Richardson, 1961; Martin u. Bunker, 1969). Ähnliche Zellen sind u. a. von der multiplen Sklerose her bekannt. Ihre Provenienz und Bedeutung bei der PML ist häufig Gegenstand der Diskussion gewesen. Hallervorden (1930) hält sie für gliogener Herkunft, Lloyd u. Ulrich (1959), Weinstein u. Mitarb. (1963) sprechen von „bizarrer gliöser Reaktion“ bzw. einfach von „giant cells“ während Sibley u. Weisberger (1961) sie für Abkömmlinge sowohl der Oligodendroglia wie der Astroglia halten. Gallai u. Mitarb. (1963) diskutieren eine mikrogliale Abstammung. Die Mehrzahl der Autoren ist sich jedoch über die astrocytäre Abkunft dieser Riesenzellen einig (Åström u. Mitarb., 1958; Cavanagh u. Mitarb., 1959; Fisher u. Mitarb., 1961; Dolman u. Cairns, 1961; Jellinger u. Seitelberger, 1965). Voigt (1966) hat eine komplette histogenetische Skala herausgearbeitet und hält aufgrund seiner Befunde „die astrocytäre Herkunft der Riesenzellen für gesichert“.

Wir sind der Frage nach Abkunft und Natur dieser Zellen mit Hilfe der Karyophotometrie nachgegangen, besonders auch unter dem Aspekt einer potentiellen malignen Transformation der Riesenzellen.

Aus einem größeren Entmarkungsherd und dessen Umgebung im Occipitalhirn unserer 1. Beobachtung wurden cytophotometrisch die Volumina, die Nucleinsäuremengen und der prozentuale Nucleinsäuregehalt von insgesamt 139 Zellen bestimmt (60 Zellen aus dem Herdbezirk, 40 Zellen aus der Umgebung der Astroglia und 39 Zellen der Oligodendroglia). Es wurden sehr sorgfältig auf gleichmäßige Dicke geprüfte (10  $\mu$ ) Großschnitte aus der Occipitalregion angefertigt, diese Schnitte wurden mit Galloxyaninchromalaun nach Einarson (1951) gefärbt. Die Karyophotometrie erfolgte mit Hilfe des Universalmikrospektrophotometers der Fa. Carl Zeiss, zusammen mit dessen Arealprogrammierer und Schwellwertbildner; die Auswertung der Einzelmeßdaten konnte mit dem cytophotometrischen Zellanalyseprogramm auf dem RPC-4000 Computer des Pathologischen Institutes Heidelberg durchgeführt werden (Schiener, 1969).

Die Ergebnisse (Mittelwerte und  $\pm \sigma$ ) sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Außerdem sind dort auch die Vergleichswerte von 4 anderen Fällen mit Hirntumor aufgezeichnet (s. dazu Mayer, 1969). Die Tabelle läßt erkennen, daß Oligodendroglia und Astroglia durch die Kernvolumina gut zu unterscheiden sind. Die Kernvolumenwerte von Oligodendroglia:Astroglia verhalten sich wie 1:3—4 (einschließlich der Vergleichswerte). Die Unterschiede bei den Nucleinsäurewerten sind dagegen nur 1:1,5.

Tabelle 1. Karyophotometrische Vergleichsuntersuchungen über den Nucleinsäuregehalt von Oligodendroglia und Astroglia und Zellen der multifokalen Leukenzephalopathie. Galloxyaninchromalaun; Universalmikrospektrophotometer mit Schnellmeßzusatz (Carl Zeiss) Volumen in  $\mu^3$ ; NS in AE ( $\sim 10^{-12} g$ ); % NS = % AE

Oligodendroglia	(Vergleichswerte) Mittel 4 Fälle Meyer (1969)	Astroglia	(Vergleichswerte) Mittel 4 Fälle Meyer (1969)	Zellen aus dem Entmarkungs- herd
Volumen	29,7 ( $\pm 11,2$ )	24,7	125,0 ( $\pm 26,96$ )	74,1
Nucleinsäure	6,33 ( $\pm 1,07$ )	5,35	9,89 ( $\pm 2,09$ )	8,5
% NS-Konzentration	23,08 ( $\pm 5,29$ )	22,45	7,96 ( $\pm 1,19$ )	11,9

Der photometrische Nachweis der RNS+DNS-Menge in den Zellkernen gelang mit der von Einarson 1951 angegebenen Technik. Diese Galloxyaninchromalaunfärbung tingiert sowohl die Ribonucleinsäure als auch die Desoxyribonucleinsäure stöchiometrisch, so daß aus der Extinktion  $\times$  Kernfläche  $\times$  Proportionalitätsfaktor die an die Nucleinsäure angelagerte, absorbierende Farbstoffmenge quantitativ und damit indirekt die Nucleinsäuremenge selbst bestimmt werden kann. Die Werte für Nucleinsäure und Prozentnucleinsäure sind trotzdem als Arbeitseinheit zu verstehen; sie sind aber durch Eichversuche den wirklichen Nucleinsäuremengen angenähert.

Die Konzentration an Nucleinsäure in der Oligodendrogliazelle ist im Mittel 3mal so hoch wie in der Astroglia. Die in der Tabelle aufgeführten Vergleichswerte lassen die allgemeine Reproduzierbarkeit derartiger cytophotometrischer Untersuchungen an Gliazellen verschiedener Gehirne und auch Gehirnareale erkennen.

Die bei der PML untersuchten Zellen streuen erheblich und weisen Kerne bis 500  $\mu$  neben auch sehr kleinen Kernen auf. Der mittlere Nucleinsäuregehalt läßt sich zwischen den Werten der Astro- und Oligodendroglia einordnen. Bei der Nucleinsäurekonzentration finden sich die Zellen der PML im Bereich der Astroglia gruppiert.

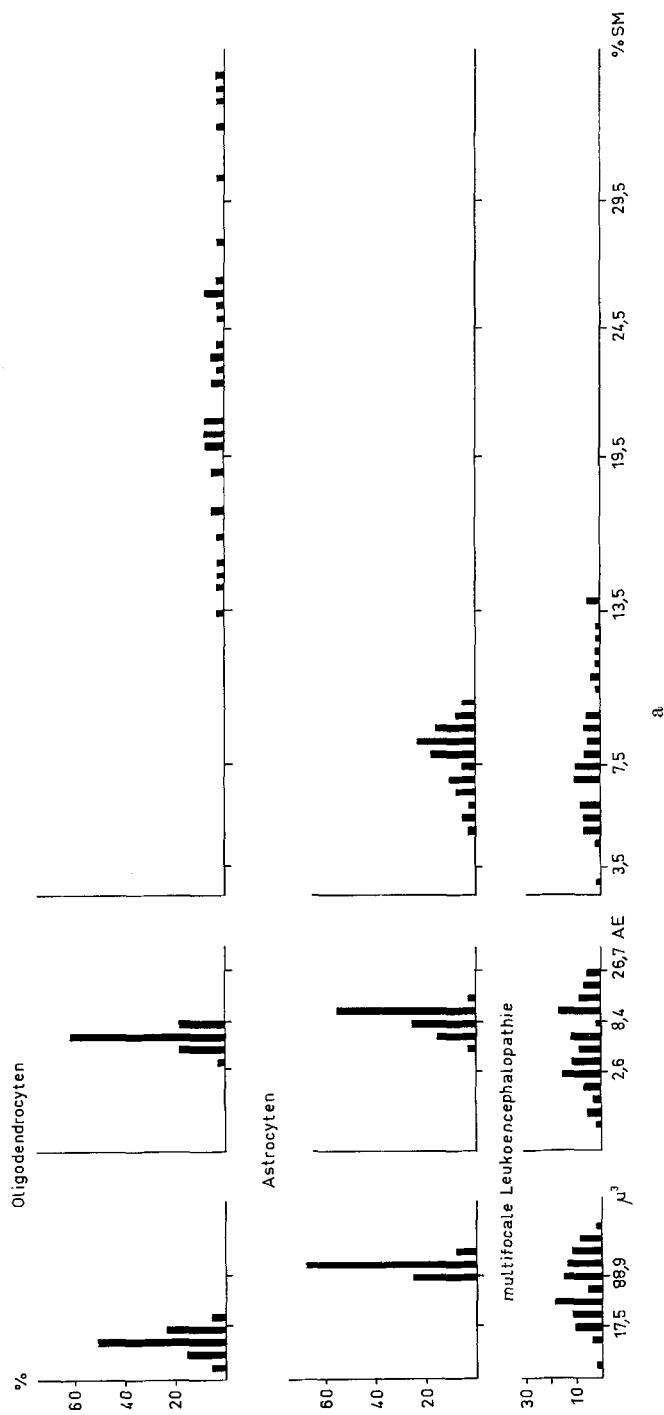
Die erhebliche Streuung der Werte für Volumen- und Nucleinsäure und auch Prozent-NS läßt sich ebenfalls aus dem Sigma erschließen. Noch deutlicher wird das in den beigefügten Prozent-Verteilungsdiagrammen (Abb. 8a und b). Eine derartige Streuung wird sonst in der Regel nur bei Malignomen beobachtet. Die beigefügten Histogramme zeigen zudem, daß die untersuchten Zellen aus der PML sich am besten auf die Astroglia beziehen lassen. Diese Gruppierung kann bei Hirntumoren von Areal zu Areal schwanken, zur Astroglia oder zur Oligodendroglia verteilt sein.

Mayer (1969) fand bei seinen cytometrischen Hirntumoruntersuchungen, daß innerhalb der Verteilung für Nucleinsäurekonzentration bei dem Spongioblastom SN 992/65 in der Untersuchungsgruppe 1 und 3 sowie bei dem Glioblastoma multiforme SN 234/66 in der Gruppe 1 Aufteilungen vorkommen, die zur Oligodendroglia-Gruppierung tendieren. Die bei unseren Untersuchungen in den Verteilungsdiagrammen besonders erkennbare Einordnung ist also durchaus nicht die Regel. Auch findet man die mittleren Nucleinsäuremengenwerte bei unseren bisher untersuchten Hirntumoren meist über den Werten der Astrogliakerne liegend.

Sowohl die Volumina als auch die Nucleinsäurewerte lassen in den Verteilungsdiagrammen Klassenmaxima erkennen, die sich wie 1:2:4 verhalten (Vol.: 20:40:90  $\mu$ ; Nucleinsäure: 2,7:6,3:11,3 AE). Diese Klassenbildungen möchten wir als einen Hinweis dafür betrachten, daß es sich letztlich bei dieser Leukoencephalopathie nicht um Zellen eines echten Tumors handelt, sondern um Zellen mit einer durch Virusinfektion bedingten Kernteilungsstörung. Derartiges Verhalten beobachtet man bei Viruszellbefall auch in anderen Organen, z.B. bei den Riesenzellen der Masernpneumonie, Pertussispneumonie usw.

Unsere karyophotometrischen Ergebnisse stützen also die Annahme einer nahen Verwandtschaft zwischen Astroglia und Riesenzellen und weisen auf den Einfluß von Viren hin. Inwieweit die Anwesenheit derartiger Zellen im ZNS auch bei anderen Entmarkungsleiden (multiple Sklerose, diffuse Sklerose Schilder usw.) auf die Beteiligung eines Virus schließen lassen, sei dahingestellt.

Die Analyse des Entmarkungsprozesses ergibt kein ganz einheitliches Resultat. Zweifellos finden sich einige Initialläsionen in Form kleinster Mikroglia-proliferate, evtl. kombiniert mit Veränderungen der Oligodendroglia, die Myelinalterationen (noch) vermissen lassen. Diese Befunde sprechen für die Ansicht der Autoren, die in der Demyelinisierung einen sekundären Prozeß erblicken, welcher der primär zelligen Reaktion erst folgt (Åström u. Mitarb., 1958; Cavanagh u. Mitarb., 1959; Richardson, 1961; Gallai u. Mitarb., 1963; Voigt, 1966). Jellinger u. Seitelberger (1965) stellen eine Schädigung der Oligodendroglia als primäres Prozeßmerkmal in den Mittelpunkt. Sie halten auch die mikrogliale Reaktion für ein sekundäres Phänomen und etikettieren die PML als fokale glio-vasale Markdystrophie im Sinne der von Seitelberger (1964) aufgestellten Systematik degenerativer Gewebe-



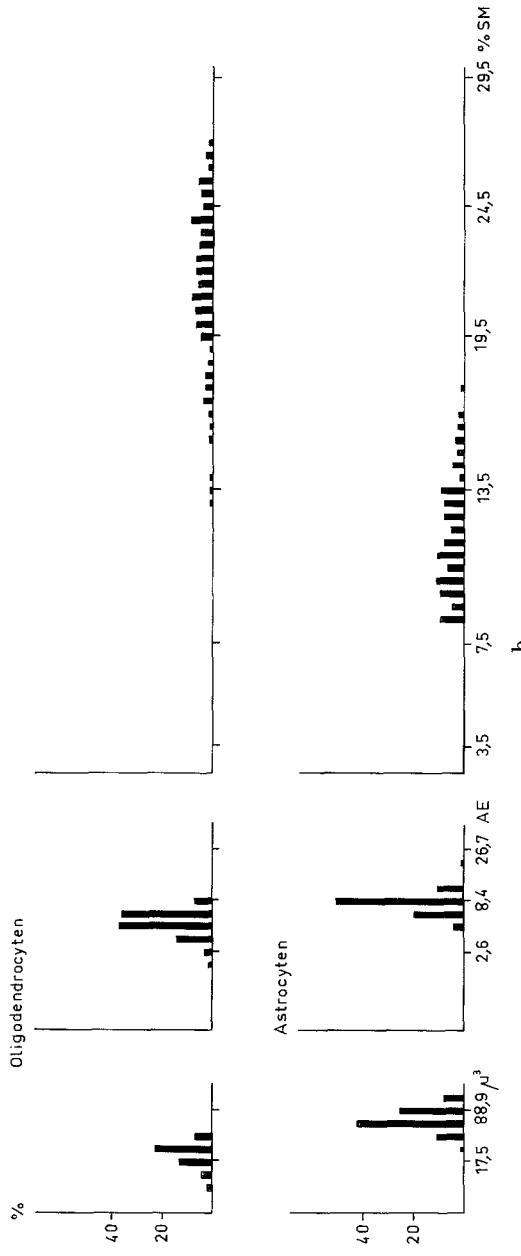


Abb. 8. a Prozent-Histogramme der karyometrisch, innerhalb eines Herdes der PML ermittelten Werte für Volumen, Gesamt-nucleinsäure (NS) und Prozent-NS. Klassenbildung geometrisch. Volumen in  $\mu^3$ , NS in Arbeitseinheiten (AE) und Prozent-NS in AE/100 ml, in Abszissenrichtung aufgetragen. Die NS-Verteilungsdiagramme der Zellen aus dem Areal der PML lassen besonders deutlich 3 Maxima erkennen, die sich wie 1:2:4 verhalten. Die Streuung der Prozent-NS-Verteilung zu höheren Werten kann als Karyopyknose verstanden werden. Die Prozent-NS- und die Volumen-Verteilungen lassen eine Zuordnung der PML-Zellen zur Astroglia erkennen. Weitere s. Text. b Prozent-Verteilungsdiagramme von Astro- und Oligodendrogliazellen 4 anderer Vergleichsfälle, Darstellung wie bei Abb. 8a. Je 208 Zellen der Makro- und Mikroglia sind zusammengezogen (s. auch Mayer, 1969). Die Abb. b soll zudem die allgemeine Reproduzierbarkeit der photometrischen Untersuchung an Gehirnzellen anschaulich machen. Weiteres s. Text

syndrome des ZNS. Andererseits zeigt unser Fall zahlreiche Herde, die offensichtlich bereits initial Markläsionen aufweisen. Sie lassen Veränderungen der Oligodendroglia oder Mikroglia nicht selten vermissen und gehen mit einer deutlichen Astrogliaprogression einher. Darüber hinaus imponieren umschriebene Markaufhellungen ohne auffällige zellige Reaktion, so daß man auch eine primäre Myelinschädigung unterstellen könnte. Die ultrastrukturellen Befunde sprechen allerdings für die Annahme einer sekundären Entmarkung, basierend auf einer primären Affektion der Oligodendroglia. Elektronenmikroskopisch besiedeln die Virionen vorwiegend, wenn auch nicht ausschließlich, Kerne der Oligodendrocyten. Bei der engen funktionellen Verflechtung zwischen diesen Zellen und dem Myelin wäre eine Markdestruktion auf dem Boden einer virusbedingten Funktionsstörung durchaus einleuchtend. Die Schädigung geht allerdings, wie unser Fall zeigt, verschiedentlich über eine reine Myelinzerstörung hinaus, sie kann schließlich auch die Achsenzylinder erfassen und partielle Gewebsnekrosen induzieren.

Die ätiologische Rolle von Viren der Papova-Gruppe — Kaninchen-Papillom, Mäuse-Polyom, Affen-SV-40, Human-wart-virus (Melnick, 1962) — wird bei der PML für nahezu gesichert gehalten (Zu Rhein, 1969). Es handelt sich bekanntlich um eine potentiell onkogene Virusgruppe, die bei Versuchstieren Tumoren der verschiedensten Art, u. a. auch Gliome, hervorzurufen geeignet ist. Viren dieser Gruppe galten bislang nicht als menschenpathogen, abgesehen vom harmlosen Human-wart-virus.

Nach strukturellen Analysen von Howatson u. Mitarb. (1965) und von Schwerdt u. Mitarb. (1966) stehen die Virionen bei der PML wahrscheinlich den SV40-Viren nahe. In Gewebekulturen menschlicher, fetaler Spongioblasten und Astrocyten führt die Infektion mit SV40-Viren initial zur Cytolyse der Spongioblasten unter Produktion von Viruspartikeln. Später, in einer 2. Phase, kommt es zu einer Astrocytentransformation mit atypischen Kernteilungsfiguren, Bildung von Riesenzellen und mehrkernigen Exemplaren. Virus läßt sich in diesen Astrocyten und Riesenzellen nicht mehr nachweisen (Shein, 1967).

Ausgehend von diesen Beobachtungen hat man für die PML die Meinung vertreten, das Virus vermehre sich in der Oligodendroglia unter Entfaltung cytoider Wirkungen und führe außerdem zu einer Astrogliatransformation mit Bildung der bizarren, neoplastisch anmutenden Riesenzellen (Howatson u. Mitarb., 1965; Zu Rhein, 1969).

Bisher basiert der Virusnachweis bei dieser Krankheit allerdings lediglich auf ultrastrukturellen Beobachtungen (Katz, 1971). Versuche, aus Hirngewebe bei PML Virusmaterial zu isolieren oder durch dessen Überimpfung auf kleine Nager Tumoren bzw. Viruserkrankungen zu induzieren, sind u. W. fehlgeschlagen. Cytopathische Effekte von PML-Material auf Zellkulturen wurden ebenfalls nicht beobachtet.

Fermaglich u. Mitarb. (1970) weisen denn auch mit Recht darauf hin, daß bei der PML weder die Kochschen Prinzipien einer gesicherten mikrobiellen Krankheitsverursachung noch die Kriterien zur Annahme einer viralen Ätiologie erfüllt seien.

Während unsere 1. Beobachtung sich morphologisch eindeutig als PML zu erkennen gibt, läßt sich unser 2. Fall diagnostisch nur schwer einordnen. Grundkrankheit und Klinik wie makroanatomischer Aspekt und einige Details des neuro-

histologischen Befundes sprechen für eine PML. Hier sind zu nennen das betont fokal disseminierte, gefäßbezogene Verteilungsmuster der unzähligen Entmarkungsherdchen, deren deutliche Tendenz zu konfluieren und das — allerdings diskrete — Übergreifen auf die graue Substanz. Formal scheint es sich auch in diesem Falle um eine (sekundäre) anfänglich elektive Markdegeneration zu handeln, die sich in späteren Stadien herdförmig bis zum Untergang der Achsenzylinder und zu Nekrosen steigern kann. Die zellige Reaktion dokumentiert sich, wie im 1. Fall, als Mikro- oder Astrogliaproliferation, hier jedoch meist mit perivaskulären Rundzelleninfiltraten vergesellschaftet, teilweise auch mit Plasmaexsudation. Plasmazellen sind in auffälliger Weise beteiligt, sie finden sich diffus verstreut auch außerhalb der gliösen Grenzmembranen und innerhalb der Herde.

Neben der intensiven entzündlichen Begleitreaktion existieren weitere augenfällige Differenzen zum 1. Fall. So fehlen im 2. Fall monströse Riesenzellen gänzlich, Mitosen sind nur ausnahmsweise anzutreffen. Bemerkenswert ist auch das vergleichsweise spärliche Auftreten mobiler Makrophagen und die Präponderanz amöboider Glia in den Entmarkungsbezirken. Die Oligodendroglia zeigt in der Herdperipherie und außerhalb erhebliche Schwellungszustände, geht jedoch, im Gegensatz zu Fall 1 in größeren Herden nicht vollständig zugrunde, sondern unterliegt regressiven Veränderungen mit deutlicher Kernpyknose. Transformierte Kerne der Oligodendroglia lassen sich nur ganz vereinzelt nachweisen.

Nun zeichnet sich das histologische Substrat der PML durch eine gewisse Variabilität aus. Für die Mehrzahl der Fälle treffen die bei der Besprechung von Fall 1 bereits aufgezählten differentialdiagnostischen Kriterien zu. Fakultativ treten in weniger als 50% der Beobachtungen zusätzliche entzündliche Gefäßreaktionen auf (Zu Rhein, 1969), Riesenzellen können fehlen. Auch die Kerntransformation der Oligodendroglia kann sich, falls nur diskret ausgeprägt, dem Nachweis nahezu völlig entziehen. So scheinen Jellinger und Seitelberger (1965) sie bei ihrer Beobachtung vergeblich gesucht zu haben. In Fall 3 von Woodhouse u. Mitarb. (1967) wird sie nicht erwähnt, bei der Beobachtung von Martin und Bunker (1969) waren sie nicht häufig. Kerneinschlüsse in den Gliazellen scheinen einen fakultativen Befund darzustellen, sie werden nicht von allen Autoren erwähnt, in unserem 2. Fall fehlen sie völlig.

Unsere 2. Beobachtung läßt sich nach dem histopathologischen Befund eindeutig abgrenzen gegen die bekannten Formen der multiplen Sklerose und die Schildersche diffuse Sklerose. Das neuropathologische Bild unterscheidet sich auch von den Veränderungen bei anderen entzündlichen Entmarkungskrankheiten, etwa der post- und parainfektiösen wie der postvaccinalen Encephalitis oder der subakut sklerosierenden Leukencephalitis von Bogaert. Das Bild entspricht auch nicht den Myelinschäden auf vaskular-ischämischer Basis, wie es etwa von Feigin und Popoff (1963), Jellinger und Neumayer (1964), Mani u. Mitarb. (1964) u.a. beschrieben wurde. Eine metabolische Encephalopathie (Pentschew, 1958) oder eine Grinkersche Myelinopathie liegen nicht vor. Es handelt sich nicht um eine cerebrale Manifestation der Sarcoidose.

Bei Abwägen aller dieser Gesichtspunkte wird man die Frage, ob auch unsere 2. Beobachtung in den Formenkreis der PML gehört, beim derzeitigen Stand unseres Wissens nicht eindeutig verneinen können, sondern offen lassen müssen. Daß

sich sonst diese Beobachtung keinem der bekannten Entmarkungsprozesse zuordnen läßt, wurde schon hervorgehoben. Daß die elektronenmikroskopische Suche nach Virionen in diesem Fall negativ blieb, schließt die Möglichkeit einer PML nicht mit letzter Sicherheit aus. Nach Zu Rhein (1969) ist dieser Nachweis sonst in allen bisher diesbezügliche untersuchten 27 Fällen glücklich, zählt man unseren eigenen 1. Fall und eine kürzliche Beobachtung von Bolton u. Mitarb. (1971) hinzu, liegen insgesamt 29 Fälle vor.

Dolman u. Mitarb. (1967) haben darauf hingewiesen, daß sich Virionen nur an der Peripherie frischer Herde von PML finden lassen. Wir haben in beiden Fällen frische und ältere Herde untersucht, allerdings nur in einem Fall Erfolg gehabt.

Nun ist bekannt, daß die ultrastrukturelle Existenz von Viruspartikeln allein weder erlaubt, auf die wirkliche Anwesenheit eines Virus zu schließen, noch gestattet, einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Virus und Erkrankung herzustellen. Umgekehrt schließt der fehlende elektronenmikroskopische Befund die Anwesenheit eines Virus keineswegs aus (Johnson, 1970). Es sei erinnert an das Phänomen der Eklipse, während der ein Virus mit üblicher Methodik kaum oder gar nicht nachzuweisen ist. Von Polyoma- und SV40-Viren wissen wir, daß sie bei neugeborenen Hamstern Nierensarkome und Hirngeschwülste induzieren, in deren Zellen keine Viruspartikel sichtbar werden (Howatson u. Mitarb., 1960; Ham u. Mitarb., 1960, 1962; Duffle u. Mitarb., 1964).

Ganz allgemein brauchen durch DNS-Viren induzierte Tumorzellen kein infektiöses Virus mehr zu beherbergen. Die Virus-DNS kann fest in das genetische System der Wirtszelle integriert werden und, derart maskiert, dennoch Funktion und Morphogenese der Wirtszelle beeinflussen und verändern (Poetsche u. Klammerth, 1965). Theoretisch denkbar wäre, daß eine solche maskierte Infektion oder ein der Eklipse vergleichbarer Zustand bei unserem 2. Fall vorgelegen haben, sofern man für das Syndrom der PML generell eine Virusätiologie voraussetzen darf.

Anderseits ist nicht von der Hand zu weisen, daß es sich bei der PML um ein Gewebe-syndrom handelt, das nicht ausschließlich durch Infektion mit Papova-Viren hervorgerufen wird. Es besteht theoretisch durchaus die Möglichkeit, daß die Virionen bei der PML lediglich einen belanglosen Nebenbefund darstellen, ohne eigentliche ätiopathogenetische Bedeutung. Wir halten jedoch, angesichts der experimentellen Erfahrung mit Papova-Viren und auch unserer cytophotometrischen Befunde im 1. Fall, diese Möglichkeit für weniger wahrscheinlich. Schließlich könnte es sich bei der PML um eine primär eigenständige, nicht virusbedingte Gehirnerkrankung handeln, bei der, unter bestimmten Voraussetzungen, u.a. bei Schwächung der Immunabwehr, sonst nicht pathogene Viren angehen und zusätzliche cyto- und histopathische Effekte am Hirngewebe zeitigen.

Solange die Bedeutung der Papova-Virionen bei der PML nicht endgültig geklärt ist, muß u. E. das morphologische Substrat dieser Krankheit als übergeordnetes, ätiopathogenetisch unspezifisches Gewebe-syndrom angesehen werden. Die Diagnose darf nicht allein auf den ultrastrukturellen Virusbefund bauen, sondern muß die Gesamtheit der anamnestisch-klinischen wie der makro-anatomischen und histopathologischen Daten berücksichtigen. Man wird immer dann eine PML diskutieren müssen, wenn bei einer der bereits erwähnten Grundkrankheiten ein herdförmiger cerebraler Entmarkungsprozess auftritt, der sich den bekannten eigenständigen Entmarkungskrankheiten nicht zuordnen läßt bzw. für den andere ätiopathogenetische Faktoren metabolisch-toxischer, entzündlicher oder vasozirkulatorischer Natur ausgeschlossen werden können.

### Literatur

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

- Bolton, C. F., Rozdilsky, B.: Primary progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* **21**, 72—77 (1971).
- Cavanagh, J. B., Greenbaum, D., Marshall, A. H. E., Rubinstein, L. J.: Cerebral demyelination associated with disorders of the reticuloendothelial system. *Lancet* **1959 II**, 525—529.
- Dolman, C. L., Cairus, A. R.: Leukoencephalopathy associated with Hodgkin's disease. *Neurology* (Minneapolis) **11**, 349—353 (1961).
- Furesz, J., Mackay, B.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: Two cases with electron microscopic and viral studies. *Canad. med. Ass. J.* **97**, 8—12 (1967).
- Duffel, D., Hinz, R., Nelson, E.: Neoplasms in hamsters induced by simian virus 40. *Amer. J. Path.* **45**, 59—73 (1964).
- Einarson, L.: On the theory of Galloeyanin-Chromalaun staining and its application for quantitative estimation of basophilia. A selective staining of exquisite progressivity. *Acta path. microbiol. scand.* **28**, 82—102 (1951).
- Feigin, L., Popoff, N.: Neuropathological changes late in cerebral edema: The relationship to trauma, hypertensive disease and Binswanger's encephalopathy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **20**, 500—511 (1963).
- Fermaglich, J., Hardman, J. M., Early, K. M.: Spontaneous progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* (Minneapolis) **20**, 479—484 (1970).
- Fisher, C. M., Williams, W. H., Wing, E. S., Jr.: Combined encephalopathy and neuropathy with carcinoma. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **20**, 535—547 (1961).
- Gallai, M. A., Eckhardt, A., Ambrozy, G.: Über einen Fall von sich zu Hodgkinscher Krankheit hinzugesellender progressiver multifokaler Leukoencephalopathie. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **145**, 356—368 (1963).
- Hallervorden, J.: Eigenartige und nicht rubrizierbare Prozesse. In: *Handbuch der Geisteskrankheiten*, Bd. XI/7, p. 1063—1107. Berlin: Springer 1930.
- Die zentralen Entmarkungskrankheiten. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **150**, 201—239 (1940).
- Zur Histopathologie unklarer Prozesse. S.-B. 10. Tagg, Ver. *Dtsch. Neuropath. Neuroanat. Würzburg* 1962. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **177**, 193—194 (1964).
- Ham, A. W., McCulloch, E. A., Axelrad, A. A., Siminovitch, L., Howatson, A. F.: The histopathological sequence in a viral carcinogenesis in the hamster kidney. *J. nat. Cancer Inst.* **24**, 1113—1129 (1960).
- Hedley-Whyte, E. T., Smith, B. P., Ryler, H. R., Peterson, W. P.: Multifocal leukoencephalopathy with remission and five year survival. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **25**, 107—116 (1966).
- Howatson, A. F., Almeida, J. D.: An electron microscope study of polyoma virus in hamster kidney. *J. biophys., biochem. Cytol.* **7**, 753—760 (1960).
- Nagai, M., Zu Rhein, G. M.: Polyoma like virions in a human demyelinating brain disease. *Canad. med. Ass. J.* **93**, 379—386 (1965).
- Jellinger, K., Neumayer, E.: Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie Binswanger. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 523—554 (1964).
- Seitelberger, F.: Beitrag zur „progressiven multifokalen Leukoencephalopathie“. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **187**, 749—764 (1965).
- Johnson, R. T.: Virus-host relationships in acute and chronic encephalopathies. VI. *Internat. Congr. Neuropath. Paris*, 761—778 (1970).
- Katz, M.: Persönliche Mitteilung 1971.
- Lloyd, O. C., Ulrich, H.: Acute disseminated demyelination of the brain associated with lymphosarcoma. *Lancet* **1959 II**, 529—530.
- Mani, K. S., McMenamy, W. H., Cumings, J. M.: Ischaemic leucoencephalopathy. A case presenting with presenile dementia. *Confin. neurol. (Basel)* **24**, 404—416 (1964).
- Martin, J. B., Bunker, B. A.: Subacute multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Neurol.* **21**, 590—602 (1969).
- Mayer, P.: Untersuchungen zur Einteilung von Hirntumoren mit cytometrischen Methoden (Nukleinsäurebestimmungen an vier Hirngeschwülsten). *Inaug.-Diss. Heidelberg*, 1969.
- Melnick, J. L.: Papova virus group. *Science* **135**, 1128—1130 (1962).
- Pentschew, A.: Intoxikationen. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/2/B, S. 1907—2502. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.

- Poetschke, G., Klamerth, O.: Virus und Virusinfektionen. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. XI/2, S. 315—505. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- Richardson, E. P., Jr.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. New Engl. J. Med. **265**, 815—823 (1961).
- Schiemer, H. G.: Über Schnellphotometrie mit dem Zeiss'schen Universalmikrospektrophotometer (UMSP-I). Z. wiss. Mikr. **69**, 244—256 (1969).
- Seitelberger, F.: Zur allgemeinen Histopathologie degenerativer Prozesse des Nervensystems. Festschrift f. K. Schaffer, Budapest 1964.
- Shein, H. M.: Transformation of astrocytes and destruction of spongioblasts induced by a simian tumor virus (SV 40) in cultures of human fetal neuroglia. J. Neuropath exp. Neurol. **26**, 60—76 (1967).
- Sibley, W. A., Weisberger, A. S.: Demyelinating disease of the brain in chronic lymphatic leukaemia. Occurrence of a case in a husband of a patient with multiple sclerosis. Arch. Neurol. (Chic.) **5**, 300—307 (1961).
- Silverman, L., Rubinstein, L. J.: Electron microscopic observations on a case of progressive multifocal leucoencephalopathy. Acta neuropath. (Berl.) **5**, 215—224 (1965).
- Smith, J. L.: Progressive multifocal leucoencephalopathy. Arch. Ophthal. **62**, 828—832 (1959).
- Voigt, K.: Über sog. progressive multifokale Leukoencephalopathie bei Morbus Boeck. Inaug.-Diss. München 1966.
- Weinstein, V. F., Woolf, A. L., Meynell, J. M.: Progressive multifocal leucoencephalopathy and primary hypersplenium. J. clin. Path. **16**, 405—418 (1963).
- Woodhouse, M. A., Dayan, A. D., Burston, J., Caldwell, J., Adams, J. H., Melcher, D., Urich, J.: Progressive multifocal leucoencephalopathy: Electron microscope study of four cases. Brain **90**, 863—870 (1967).
- Zu Rhein, G. M.: Association of Papova-virions with a human demyelinating disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). Progr. med. Virol. **11**, 185—247 (1969).
- Chou, S. M.: Particles resembling papovaviruses in human cerebral demyelinating disease. Science **148**, 1470—1477 (1965).

Dr. med. B. Krempien  
Institut f. Allgemeine Pathologie  
und Pathologische Anatomie  
der Universität Heidelberg  
  
Priv.-Doz. Dr. med. F.-W. Kolkmann  
Dr. med. P. Mayer  
Institut für Neuropathologie  
der Universität Heidelberg  
D-6900 Heidelberg  
Berliner Str. 5  
Deutschland

Prof. Dr. med. H. G. Schiemer  
Pathologisches Institut  
der Freien Universität Berlin  
Klinikum Westend  
D-1000 Berlin 19  
Spandauer Damm 130  
Deutschland