

GEHIRNVERÄNDERUNGEN BEI PERIARTERITIS NODOSA

Béla Horányi

(Eingegangen am 15. Jan. 1952)

Im Jahre 1852, also vor 100 Jahren führte *Rokitansky* [48] an der Wiener Akademie der Wissenschaften einen Fall vor, bei dem mit Ausnahme des Gehirns an sämtlichen Organen kleine Herde zu beobachten waren. Diese Krankheit wurde schon i. J. 1866 ausführlich von *Kussmaul* und *Maie*. [37] als »Periarteriitis nodosa« beschrieben. Neuerdings wird dieselbe hinsichtlich ihres pathologisch-histologischen Verlaufs Periarteriitis disseminata necrotisans genannt. (*Krahulik* et al. [36]). Bei der Zusammenstellung der Kenntnisse dieser Krankheit haben ungarische Autoren tatkräftig mitgewirkt (*Veszprémi* und *Jancsó* [58], *Baló* [4], *Baló* und *Nachtnebel* [5], *Johan* [31], *Benedikt* [6], *Horányi* und *Böszörményi* [24], *Haberland* [17], *Lehoczky* [39]). Der in den Folgenden bekanntgegebene Fall wird sowohl für das klinische Bild, wie auch für den pathologisch-histologischen Befund von Interesse sein.

Der 52 jährige Kranke wurde am 3. August. 1951 in die Hárshegyer Nervenheilstalt aufgenommen. Seine Krankheit begann im Jänner 1951 mit Fieber und Gliederschmerzen. Da Fieber und Schmerzen nach verschiedenen Behandlungsmethoden nicht nachliessen (Penicillin, Ultraseptyl, usw.), wurde er in einer Abteilung für innere Krankheiten untergebracht, wo eine sich auf alle vier Gliedmassen erstreckende Polyneuritis mit Paresen, Reflexlosigkeit und sensiblen Störungen vom distalen Typus festgestellt wurde; der Liquor war negativ, die Wa-R. des Blutes ebenfalls. Man nahm Fokalinfection an, Tonsillektomie wurde vorgenommen, und der Kranke erhielt Bluttransfusionen. Sein Zustand verschlechterte sich weiter und Ende März verlor er die Bewegungsfähigkeit. Im April wurde er zeitweilig fieberfrei und konnte seinen rechten Arm einigermaßen bewegen. Ende April kam er in eine neurologische Abteilung, wo ebenfalls Polyneuritis festgestellt wurde. In dieser Zeit entwickelte sich das Bild eines Depressionszustandes mit hochgradiger Beschränkung des Interessenkreises. Ausfall des Intellektes wurde nicht beobachtet. Im Mai fing er an zeitweise unruhig zu werden, eine Störung der zeitlichen und räumlichen Orientierung machte sich bemerkbar, angeblich hatte der Patient zeitweise auch Halluzinationen. In den letzten Wochen verschlechterte sich sein Zustand zusehends, das Fieber stieg an, die Unruhe hörte auf und er wurde fast gänzlich bewegungslos und sprachlos. Tagelang spricht er nicht, nimmt keine Nahrung zu sich, lässt Stuhl und Urin unter sich. Bei völliger Bewegungslosigkeit verfolgt er jedoch mit den Augen die Vorgänge in seiner Umgebung; zeitweise weint er, besonders, wenn in seiner Umgebung bedauernde Bemerkungen gemacht werden.

Aufnahme-Status. Der Kranke ist fast gänzlich akinetisch, spontan macht er überhaupt keine Bewegung, seine Gesichtszüge sind larvenartig starr. In allen Extremitäten besteht eine hochgradige Rigidität: an den oberen Extremitäten vom Flexionstypus, an den unteren vom Extensionstypus. Cornealrefl. beiderseits auslösbar. Pupillen gleich- u. mittelweit, gut auf Licht reagierend. Augenfund normal. Die Augenbewegungen sind wegen der Akinese des Kranken nicht untersuchbar, nach seltenen spontanen Bewegungen beurteilt, erscheinen sie frei. Bizeps, Trizeps- und Radialreflexe nur rechts auslösbar, Mayer links fehlend. Hoffmann

und Trömner rechts positiv. Bauchdecken- und Kremasterreflex beiderseitig auslösbar. Patellarrefl. nur links auslösbar, Achillesreflex fehlt beiderseits. Sensibilität nicht untersuchbar. An allen Extremitäten sind Muskulatur und Haut atrophisch. Blutdruck: 200/120 mm. Hg., Puls 98., Temperatur um 38°. BSG 12/mm. Stunde, Leukozyten 9600, keine Eosinophilie. Im Urin Eiweiss. Physiologische Herzgrenzen, reine Herztöne. Am dritten Tage seines Aufenthaltes im Institut Exit mit Herzschwäche-Symptomen.

Diagnose: Leukoencephalitis chronica sclerotisans.

Bei der Sektion wurden an der Oberfläche der Niere kleinere Einbuchtungen beobachtet, — an den Gefässen fand man jedoch keine Knötchen (am Herzbeutel ebenfalls nicht).

Die Hirnhäute waren normal. Weder die Gefässe der Pia und der Basis, noch die grösseren Äste der Art. cerebri media wiesen Nodi auf. In der Marksubstanz der Hemisphären und der Sehhügel, der Pallida sowie der Striata finden sich graurosa, unregelmässige Herde von Stecknadelkopfgrosse bis zur Grösse eines 20 Pfennigstückes. Aehnliche Herde befinden sich in geringerer Anzahl in der Brücke und in der Haube des Mittelhirns, sowie in der Marksubstanz des Kleinhirns, besonders in der den N. dentatus umgebenden Marksubstanz.

In den beiden Hemisphären sind unmittelbar unter der Rinde meist rundliche Blutungen von Linsengrösse und etwas kleinere zu sehen.

Histologischer Befund. Im rechten M. Quadriceps, sowie im M. Biceps weist ein bedeutender Teil der Muskelfasern pathologische Erscheinungen auf: Umbildung zu homogener Masse, — die Kerne kaum färbbar. Andere Muskelfasern sind verdünnt, behielten jedoch die Querstreifung, die Sarkolemmkerne hatten sich unter der Membran vermehrt, — stellenweise füllten sie das Sarkolemm fast röhrenartig. — Die für Periarteriitis nodosa (P. n.) charakteristischen Gefässveränderungen sind in den verschiedenen Stadien des Krankheitsprozesses in bedeutender Zahl anzufinden. In einigen Gefässen hatte sich in verschieden grossen Teilen des Querschnittes die Media aufgelockert, die muskuläre Struktur schwand, und eine grobschollige acidophile Substanz (fibrinoides Exsudat) nahm ihren Platz ein. In diesen Gefässen hat sich die retikuläre Struktur der Adventitia aufgelockert und die Maschen des Netzes werden von entzündlichem Infiltrat gefüllt; hauptsächlich wird das Exsudat von Lymphozyten und jungen Fibroblasten, aber auch von neutrophilen und (seltener) eosinophilen Leukozyten gebildet. Diese Gefässe zeigen das erste Stadium des Prozesses. In der Folge lagert sich im Subendothel acidophiles Material von lockerer Struktur mit Vermehrung der fibroblastischen Elemente ein, wodurch das Gefässlumen sich stark verengt (s. Abb. 1.). Nach unseren Befunden war die Vermehrung des subendothelialen Bindegewebes nicht eine Folge der Medianekrose oder nicht *nur* deren Folge, da sich auch Gefässe fanden, bei denen im Subendothel eine starke Bindegewebsvermehrung bei völlig intakter Media und Lamina elastica zu beobachten war. Die Endothelzellen schwellen an und schilfern häufig ab. — In der Media lagert sich ein Infiltrat aus Lymphozyten, Monozyten und Fibroblasten ein (s. Abb. 2), ausnahmsweise begegnet man auch Plasmazellen. Später verschwinden die haematogenen Elemente, die Fibroblasten vermehren sich und an Stelle der Nekrose erscheint ein locker gewebtes Bindegewebe. Die Infiltration der Adventitia bildet sich ebenfalls zum Bindegewebe um. Im neu gebildeten adventitiellen und medialen Bindegewebe erscheinen Kapillaren, wahrscheinlich wachsen hier die Kapillaren der Umgebung hinein. In der Gefäss-

wand wurden keine Bakterien gefunden. — Schaumzellen (s. später) waren in den Muskeln nicht nachweisbar.

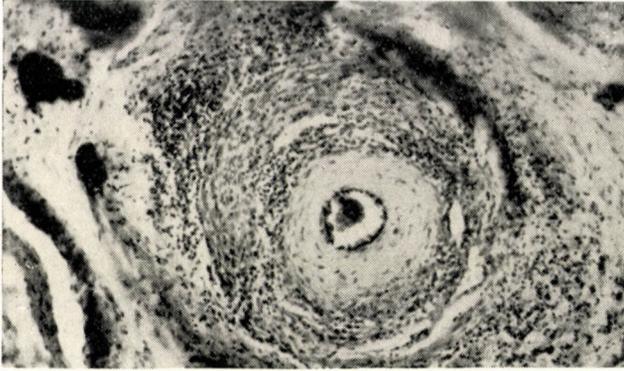


Abb. 1

Typische Gefäßwandveränderung in vorgeschrittenem Stadium. — M. Quadriceps. — Das Gefäßlumen wird durch das vermehrte subintimale Bindegewebe eingeengt; in der Media, der Adventitia, sowie periadventitiell entzündliche Infiltration; adventitielle Bindegewebswucherung. — Hämatoxylin-Eosinfärbung

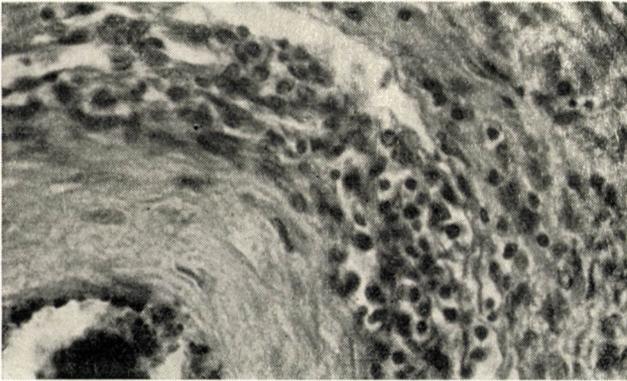


Abb. 2

Querschnitt der Gefäßwand bei starker Vergrößerung. — M. Quadriceps. — In der Subintima hat sich ein lockeres zellarmes Bindegewebe vermehrt, die Stelle der Media nimmt ein aus Lymphozyten und grossen Monozyten bestehendes Infiltrat ein. Häm.-Eosinfärbung

Nervensystem. In den peripherischen Nerven (Nervus ulnaris l. d., N. ischiadicus l. d.) wurden zahlreiche Gefäßwandveränderungen in verschiedenen Stadien gefunden. Die Zahl der Nervenfasern hat in starkem Masse abgenommen, das interfazikuläre Bindegewebe hat sich vermehrt. An Stelle einiger Fasern fanden sich fast bündelweis gelagerte Massen Schwannscher Zellen. Ein Teil der zurückgebliebenen Fasern wies verschiedene Stadien des Fettabbaus auf.

Im Zentralnervensystem sind fünf Arten verschiedener Veränderungen zu beobachten. 1. Typische Gefässveränderungen in verschiedenen Stadien. 2. Kleine verstreute Blutungen. 3. Diffuse Nerven- und Gliazellenveränderungen. 4. Durch Gefässverschluss hervorgerufene zirkumskripte Erweichungen in verschiedenen Stadien des Abbaus und der Organisation. 5. Von Gefässveränderungen unabhängige Entmarkungsgebiete grösserer Ausdehnung mit intensiver Gliareaktion.

1. In allen Teilen des Zentralnervensystems, hauptsächlich im Striatum, im Pallidum, in der Marksubstanz der Brücke und des Kleinhirns sind typische Gefässveränderungen zu sehen. Die adventitiellen Infiltrationen beschränkten sich des öfteren nicht nur auf die Adventitia, sondern erstreckten sich diffus bis in das umgebende Nervengewebe. Die perivaskulären Gliazellen, in erster

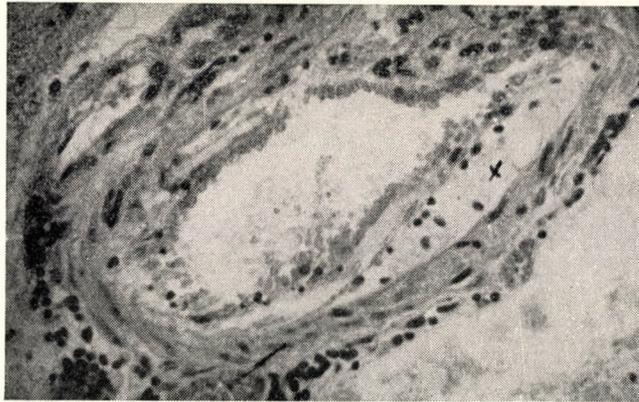


Abb. 3

In der Subintima, zwischen der Membrana elastica interna und dem Endothel haben sich Schaumzellen angehäuft. Häm.-Eosinfärbung

Linie die Makrogliazellen, vermehren sich bedeutend und weisen hypertrophische Erscheinungen auf. An den Piagefässen finden sich hier und da gleichfalls Veränderungen. Die adventitiellen Infiltrationen sind hier beträchtlicher als in der Nervensubstanz, sie lokalisieren sich nicht auf die Adventitia, sondern dehnen sich diffus aus. In der Grosshirnrinde begegnen wir nur ganz vereinzelt Gefässveränderungen. — Im Rückenmark, sowie in der Pia und in der Nervensubstanz, sahen wir nur hie und da pathologisch veränderte Gefässe, grösstenteils nur in Form von perivaskulären Infiltraten. In den Venen trafen wir nur ganz selten Wandveränderungen in Form einer Proliferation der Subintima und von adventitiellen Infiltraten an; Medianekrose wurde in keinem Fall beobachtet.

In der Marksubstanz der Hemisphären, sowie in den subkortikalen Ganglien waren stets in der Umgebung von Erweichungsherden eigenartige Gefässwandveränderungen zu beobachten. Zwischen der Membrana elastica interna und dem Endothel sind in den äusseren Teilen der Subintima grosse helle Zellen

von schaumiger Protoplasmastruktur zu finden (s. Abb. 3, 4 und 5), deren Kern klein und dunkelhomogen färbbar ist und im allgemeinen in der Nähe der Zellmembran liegt. In der Media, sowie im Endothel engeren Sinnes, fanden sich keine derartigen Zellen. Schaumige Zellen waren auch in Gefäßen aufzufinden, bei denen die Media und die Membrana elastica unbeschädigt waren und

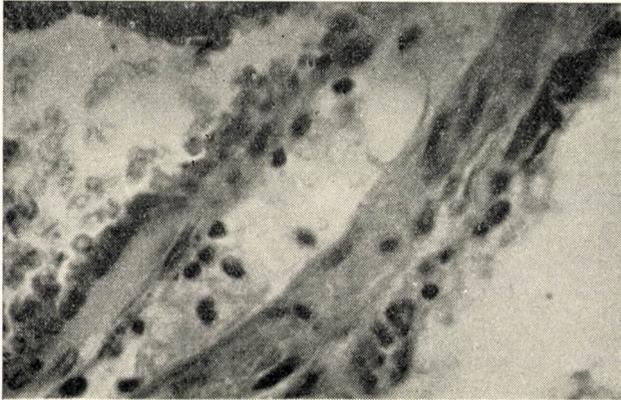


Abb. 4

Die auf Abb. 3 mit »x« bezeichneten Schauhzellen bei stärkerer Vergrößerung. Häm.-Eosinfärbung

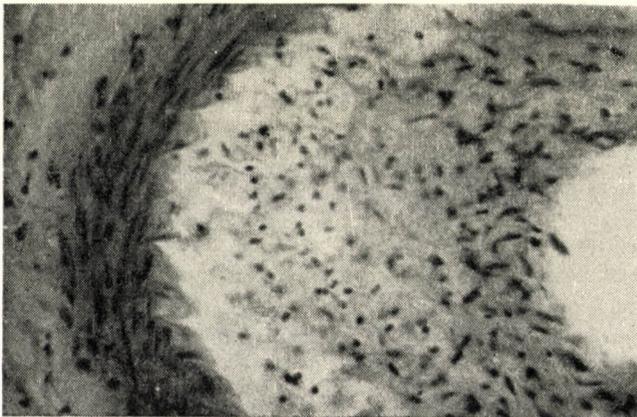


Abb. 5

In der Schauhzellen enthaltenden Gefäßwand ist die Media intakt. Häm.-Eosinfärbung

wo ebenfalls in der Subintima keine Veränderungen degenerativer Art anzutreffen waren. Es ist daher nicht wahrscheinlich, dass von einer Ansammlung lokaler nekrobiotischer Produkte in den Fibroblasten die Rede sein kann. In Scharlachrot-Präparaten sind die schaumigen Zellen mit hellroten Körnchen gefüllt.

2. An der Grenze der Grosshirnrinde und der Marksubstanz sind zahlreiche kleine rundliche Blutungen von 2—3 mm verstreut. Durchmesser vorhanden. In der Mitte der Blutung liegt ein pathologisch verändertes Gefäss, dass von einem Ringe von Erythrozyten umgeben ist. An den Gefässen ist weder ein Aneurysma noch ein Wandriss bemerkbar.

3. Die Nervenzellen, selbst die lipophoben Purkinjezellen, haben in allen Teilen des Nervensystems ein beträchtliches Quantum scharlachaffiner Körnchen aufgespeichert. Hierbei wiesen besonders die Zellen der Grosshirnrinde Pyknose, Schwundformen und hier und da schwere Zellenveränderungen auf. Der Glia-Apparat zeigt im allgemeinen sog. Reizerscheinungen: die perizelluläre Satellitose ist umfangreich, die Makrogliazellen sind hypertrophisch, und die Fortsätze der Mikrogliazellen zeichneten sich stark in Nissl-Bildern ab.

4. In der Marksubstanz der Hemisphären, beiderseits im Striatum und Pallidum, in der Haube der Brücke und des Mittelhirns sowie in der Marksubstanz des Kleinhirns finden sich die oben bereits erwähnten Herde mit Zellen, die mit scharlachpositiven Körnchen vollgepfropft sind. Um die Gefässe herum sind nur selten und nur wenige Körnchenzellen zu sehen. Im Gebiete selbst und in der Umgebung der Erweichungsherde können mesenchymale Reparationsprozesse überhaupt nicht wahrgenommen werden. In der Umgebung der Erweichungsherde sind sog. gemästete Makrogliazellen in grosser Zahl vorhanden.

5. In der Marksubstanz der Hemisphären sind in allen Lappen, besonders aber in der frontalen und parietalen Region, grössere Herde zu beobachten, in denen sich die Markscheiden nur schwach färben und zum Teil verschiedene Degenerationszeichen aufweisen. Die scharlachpositiven Abbauprodukte färben sich teilweise in dem gewohnten roten Farbton, teils sind sie hellorange. In diesem Gebiet sieht man in dem Intercellulärraum an den Hämatoxylineosinpräparaten zahlreiche kleinere und grössere Hohlräume. In Anbetracht der Tatsache, dass sich unsere Anschauungen über den sog. Interzellulärraum dank den Untersuchungen von *Studnička* [53], *Doljansky* [11], *Roulet* [49] und anderen geändert haben, und wir die Interzellulärsubstanz grösstenteils für ein, den Zellen zugehörendes Exoplasma halten, ist es wahrscheinlich, dass die beschriebenen Mikrozysten als lokale Flüssigkeitsansammlungen im Exoplasma aufzufassen sind. Die Makrogliazellen zeigen in den beschriebenen myeloklastischen Stellen eine starke Hyperplasie und Hypertrophie. Stellenweise sind mächtig hypertrophische Makrogliazellenmassen fast in »Reinkultur« sichtbar. In Toluidinblaupräparaten ist ein Teil der Abbauprodukte metachromatisch hell gelblich-rot gefärbt. Es finden sich auch Gefässe, deren Adventitia mit derartigen, metachromatische Körnchen enthaltende Abbauzellen gefüllt sind (s. Abb. 6). In den Seitensträngen des Rückenmarks, seltener in den Hintersträngen, findet man ein typisches mikrozystisches Ödem, (»filigranartiges Ödem«-*Borst*), mit ausgesprochener Makrogliareaktion. An den Markscheiden

war nur fleckenweise eine Verminderung der Hämatoxylinaffinität zu beobachten. Die Makroglia proliferation ist zum Teil vielleicht eine primäre Erscheinung. Ein Teil der grossen motorischen Vorderhornzellen weist das Bild der sog. »primären Reizung« auf: der Zelleib ist aufgebläht, der Kern seitwärts gedrückt, die Tigroidsubstanz zerfallen, im Protoplasma Vakuolen-Bildung. In einzelnen Zellen sind röhrenförmige Hohlräume zu sehen, die mit Eosin, van Gieson und Toluidinblau gefärbt leer erschienen. Alle diese Zellveränderungen sind offenbar Folgen einer sich in den peripheren Nerven abspielenden Achsenzylinderdegeneration. — In dem Plexus chorioidei befindet sich viel Bindegewebe, teilweise

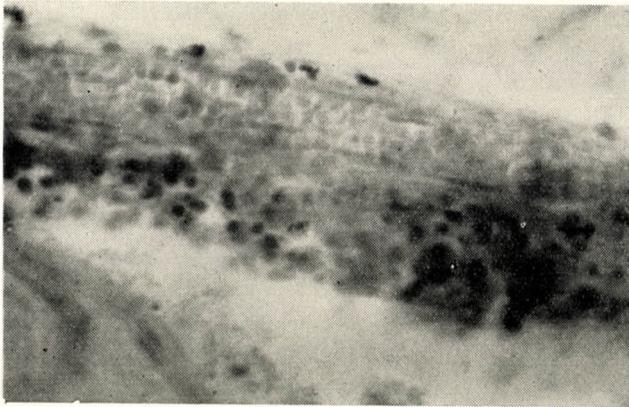


Abb. 6

Metachromatisch (mit Toluidinblau gelblich-rot) gefärbte Abbauprodukte in der Gefässadventitia. Toluidinblaufärbung

hyalinartig degeneriert. Das Epithel weist keine Veränderungen von Bedeutung auf. In dem Plexus begegnen wir keinen Gefässveränderungen. Man trifft zahlreiche senile Zysten (*Zalka*).

Besprechung

Die Pathogenese der beobachteten Veränderungen. 1. *Gefässveränderungen.* Die für Pariarteriitis charakteristischen Gefässveränderungen wurden bei den verschiedensten Infektionskrankheiten beschrieben, so im Anschluss an Grippe, Typhus abdominalis, Pneumonie, Scharlach, Polyarthrit, Brucellose (*Zlatoverov* und *Janceva* [62]) usw. Besonders häufig sind in der Anamnese von P. n. die sog. rheumatischen Fieber. Es wurden viele Bakterienarten in der pathologisch veränderten Gefässwand gefunden, so *Staphylococcus* (*Oberndorfer* [45], *Bomhard* [8]), *Streptococcus*, *Bact. Coli*, usw. Nach Ansicht verschiedener Autoren ist daher die P. n. keine selbstständige Krankheit (*Spiro* [53], *Hart* [20], *Kühne* [38]), sondern eine postinfektiöse Mesarteriitis. Nach anderen Autoren,

(z. B. *Jores* [32]), ist sie ein durch spezifische Krankheitserreger hervorgerufenes Krankheitsbild. Für die spezifische Aetiologie werden von den Autoren die erfolgreichen Inokulationsversuche von *Hann* [21], des weiteren von *Harris* und *Friedrich* [19] angeführt. Ersterem gelang es mittels in Kochsalz zerriebenen Gefässknoten bei Meerschweinchen, letzteren bei Kaninchen die Krankheit hervorzurufen. Es wurde aber auch eine Entstehung von P. n. infolge der Einwirkung verschiedener Chemikalien beobachtet. So verabreichten *Gibson* und *Quinlan* [15] bei Hyperthyreose einer Patientin von 46 Jahren Thioureat, 31 gr in 35 Tagen. Hierbei trat Fieber, Hepatitis und Polyneuritis auf. Nach zwei Wochen erlag die Patientin. Es waren typische P. n.-Gefässveränderungen in allen Organen feststellbar. Dasselbe wurde auch nach Verabreichung von Sulfamiden beobachtet.

Es ist fraglich, ob ein durch derart verschiedene ätiologische Faktoren zustande gebrachtes Krankheitsbild auf Grund eines einheitlichen Pathomechanismus gedeutet werden kann. Die Antwort hierauf geben die Experimente von *Rich* und *Gregory* [47], *McKown* [43], weiterhin von *Hopp* und *Wissler* [23]: vermittels Sensibilisierung von Kaninchen mit Pferdeserum gelang es typische P. n.-Veränderungen hervorzurufen. An Hand dieser Versuche kann die P. n. als eine allergisch-hyperergische Veränderung aufgefasst werden. Die Erfahrung, dass P. n. bei verschiedenen Tieren beobachtet wurde, lässt sich mit dieser pathogenetischen Erklärung in Einklang bringen. So z. B. beschrieben *Lüpke*, *Jäger* beim Hirsch, *Baló* [4] beim Hund, *Joest* [30] *Henschen* [22], *Nieberle* [44] et al. beim Schwein, *Guldner* [16], *Nieberle* [44], *Sályi* [51] beim Rind die P. n. Nach *Sályi's* Ansicht hat die P. n. eine grössere Bedeutung, wie dies die Tierärzte im allgemeinen annehmen.

2. *Blutungen*. Aneurysmen waren bei unserem Fall nicht festzustellen. *Hart* [20] führte dies in einem von ihm beobachteten Fall auf niedrigen Blutdruck zurück. Bei unserem Fall war jedoch im Verlauf einer längeren Periode eine Tension von cca 200 mm. Hg. vorhanden. Wir halten daher *Kühnes* [38] Auffassung für wahrscheinlicher, nach der eine hochgradige Wucherung der Subintima die Aneurysmenbildung verhindern kann. — Bei unserem Fall war die Wucherung der Subintima meist sehr beträchtlich. Es ist möglich, dass in der Pathogenese der Blutungen des Nervensystems, die bei P. n. beobachtet werden, Nierenläsionen, die bei dieser Krankheit fast regelmässig anzufinden sind, eine Rolle spielen.

Die Tatsache, dass ringförmige Blutungen sowohl ohne Gefässwandrupturen, wie auch ohne Aneurysmenbildung beobachtet werden konnten, lässt darauf schliessen, dass sich die Permeabilität des Endothels für Erythrozyten erhöhte. Hierauf wies schon *Arkin* [3] hin. Wir finden jedoch nicht nur eine derartige funktionelle Alteration des Endothels, sondern auch eine konkrete morphologische Läsion desselben vor: die Endothelzellen sind an vielen Stellen geschwollen, ihr Chromatingehalt ist vermindert, und eine Abschlüpfung des Endo-

thels war häufig. — Es wurden übrigens bei der P. n. nicht nur derartige kleine, sondern auch sehr ausgedehnte, sogar tödliche Hirnblutungen beschrieben (*Baló* [4], *Jewesbury* [29]). Bei Hirnblutungen, die im Verlauf von Polyneuritis auftreten, muss man daher immer einer P. n. gewärtig sein.

3. Die in allen Teilen des Nervensystems vorhandenen diffusen Nerven- und Gliazellenveränderungen (Lipoidose, Pyknose, usw.) sind aller Wahrscheinlichkeit nach auf Erkrankung der Leber, der Niere, sowie des Herzens zurückzuführen, nachdem die genannten Organe bei unserem Falle pathologische Veränderungen (parenchymatöse Degeneration usw.) aufwiesen und ähnliche Veränderungen auch bei verschiedenen Erkrankungen der genannten Organe zu beobachten sind, z. B. bei Erkrankungen der Leber: *Lehoczky* (39), der Niere: *Horányi* [25], usw. *Baló* [4] lenkte die Aufmerksamkeit darauf, dass bei der Pathogenese der Nervenveränderungen bei P. n. derartigen Erkrankungen auch eine Rolle beigemessen werden muss.

4. Die in der Marksubstanz der Hemisphären, in den subkortikalen Ganglien, in der Brücke und in dem Kleinhirn gefundenen zircumskripten Erweichungen waren Folgen von Gefässocclusionen. Auffallend war das fast gänzliche Fehlen der mesenchymalen Reparationsprozesse.

5. *Demyelinisationsherde*. Nach Ansicht vieler Autoren ist jede im Nervensystem anzutreffende Veränderung eine sekundäre Folge der Gefässlumenverengung (*Marinesco* und *Draganesco* [42], *Brenner* [9], *Richardson* [46], *Haberland* [17], *Arkin* [3] et al.). Andere Autoren fanden auch an Stellen Entmarkungs-herde, an denen entweder keine Gefässveränderungen zu beobachten waren, oder bei denen die Verbreitung und Intensität der Gefässveränderungen nicht im Verhältnis zu der Verteilung und Grösse der Demyelinisationsgebiete stand. (*Baló* [4], *Lüpke* [40], *Lehoczky* [39]). Bei unserem Fall waren auch ausgedehnte Demyelinisationsgebiete mit intensiver Gliareaktion und eigenartigen Lipoidabbauprodukten in Gebieten auffindbar, in denen die Gefässe höchstens leichte adventitielle Infiltrationen aufwiesen. Es besteht auch noch die Möglichkeit, dass diese kleinen Infiltrate einen sog. symptomatischen, sekundär-entzündlichen Charakter besitzen. Die von den Gefässveränderungen unabhängigen Veränderungen waren jedoch in dem von *Malamud* mitgeteilten Falle am ausgesprochensten. Bei einem 5-jährigen Kind traten Bronchitis, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen auf. Eine Woche nach Beginn der Krankheit, beim Eintreten einer Besserung, traten plötzlich epileptische Anfälle auf, und es bildete sich ein der Enthirnungsstarre ähnelndes Krankheitsbild: Extensionshypertonie in allen vier Extremitäten. Man dachte an eine Geschwulst des Hirnstammes; diese Geschwulstart ist nämlich bei Kindern des öfteren mit febrilen Episoden verbunden. Nach zweieinhalb Monaten Exitus. Ein Grossteil der Marksubstanz der Hemisphären, des Striatum, des Pallidum und des Thalamus wies beiderseits Kolliquationsnekrose auf; der Hirnstamm war kaudal vom Nucleus ruber verschont geblieben. In den inneren Organen

konnten typische Gefässveränderungen der P. n. festgestellt werden, im Gehirn waren jedoch nur einige Gefässe erkrankt.

Auf Grund des oben angeführten ist es nicht zweifelhaft, dass bei der P. n. im Zentralnervensystem, in erster Linie in der Marksubstanz der Hemisphären, Demyelinisationsherde verschiedener Grössen anwesend sein können, die pathogenetisch nicht mit den Gefässveränderungen zusammenhängen. *Baló* [4] hat darauf hingewiesen, dass diese Herde an Encephalitis periaxialis diffusa erinnern. Auf Grund unserer eigenen Erfahrungen können wir dies bestätigen und dahin ergänzen, dass in unserem Fall derartige Abbauprodukte von eigenartiger tinktorieller Affinität zu beobachten waren, die sonst nur bei Encephalitis periaxialis diffusa vorkommen. Diese Produkte färbten sich mit Lipoidfarbstoffen nicht rot, sondern blass-gelblichrot, bei Färbung mit Toluidinblau wiesen sie Metachromasie, nämlich einen hellorangenen Farbton auf. Derartige sog. Prälipide haben *Nissl*, *Alzheimer* [1], *Baroncini*, *Kaltenbach* [34], *Scholz* [54], *Jakob* [26], *Einarson* und *Neel* [12], *van Bogaert* und *Dewulf* [7], u. a. bei Encephalitis periaxialis diffusa beschrieben. Diese Prälipide wurden bisher nur bei Encephalitis periaxialis diffusa gesehen und dahin gedeutet, dass infolge von Veränderungen des Glia-Apparates der Abbau der Prälipide (Lipoproteine) auf einer gewissen Stufe eine Unterbrechung erfährt. Unsere Beobachtungen bewirkten eine Erweiterung der Kenntnissphäre dieser Lipoproteine. Wir können die Ansicht über ein primäres Angegriffensein der Glia bekräftigen, da wir auch in Gebieten Veränderungen an den Gliazellen, — in erster Linie an den Makrogliazellen, — festzustellen vermochten, bei denen ein Lipoidabbau noch nicht stattgefunden hatte. — Bezüglich der Pathogenese der erwähnten, von den Gefässveränderungen unabhängigen Entmarkungsherden hat *Baló* [4] angenommen, dass lipolytische Fermente aus dem Pankreas frei werden, die durch den Blutstrom in das Nervensystem gelangend eine Degeneration der peripheren Nervenfasern und die Entstehung von Demyelinisationsherden veranlassen. *Brenner* [9] und *Lehoczky* [39] konnten jedoch diese Auffassung nicht bestätigen. Andere Autoren (*Winkelmann* und *Moore* [59], *Malamud* [41], *Lehoczky* [39]) nahmen allergisch-hyperergische Veränderungen an. Da die allergisch-hyperergische Natur der für die P. n. charakteristischen Gefässveränderungen auf Grund der oben angeführten experimentellen Untersuchungen als bewiesen betrachtet werden kann, erscheint diese Annahme wahrscheinlich. Hinsichtlich des Wesens und der Herkunft der Allergene können diejenigen experimentellen Untersuchungen vielleicht einen Hinweis bieten, durch die es bei Affen gelang Demyelinisationsgebiete mit homologem Ätheralkohol-Hirnextrakt hervorzurufen (*Ferraro*, *Roizin* und *Cazullo* [13]). Mit homologem Ätheralkohol-Hirnextrakt konnte nur mittels mehrfach wiederholter Injektion eine Allergenwirkung erzielt werden, wenn jedoch ein Eiweiss zugefügt wurde (z. B. TBC-Bakterienprotein), so sensibilisierte eine einzige Injektion die Tiere (sog. Haptene, oder Halbantigene). Wenn wir nun

einen Schritt weiter gehen und annehmen, dass nicht nur homologe, sondern auch Autolipoide zur Sensibilisierung fähig sind, kann man sich vorstellen, dass die aus den durch Gefäßverschluss entstandenen Nekrosen freigewordenen Lipoidstoffe als Autoallergene wirken, und so die bei P. n. beobachteten Demyelinisationsherde als autoallergisch-hyperergische Reaktionen zu betrachten wären.

Bei unserem Fall waren in den Gefäßwänden in der Nähe der Erweichungs-herde in der Subintima eigentümliche, schaumige Zellen sichtbar, die an Pseudo-xanthomzellen oder an die lipoiden Zellen der Nebenniere erinnern. Solche Zellen hat bei P. n. *Wohwill* [60] zuerst i. J. 1923. beschrieben. Des weiteren wurden dieselben von *Kimmelstiel* [35] 1927, *Richardson* [46] 1928, *Runge* und *Metzer* [50] 1930, *Hampel* [18] 1933 und *Brenner* [9] 1937 beobachtet. Nach einstimmiger Ansicht sind diese Zellen bei P. n. nur im Zentralnervensystem vorhanden, in den Organen jedoch nicht. Bisher sind diese Zellen noch bei keinen anderen Affektionen des Nervensystems beobachtet worden, auch nicht bei anderen mit Emollition und Markabbau verbundenen Erkrankungen. Ähnlichen Zellen begegneten einige Autoren in den Gefäßen anderer Organe u. zw. nicht bei P. n. So beschrieb *Anitschkoff* [2] 1913 in den Gefäßen von durch Cholesterinfütterung erkrankten Kaninchen ähnliche Zellen als Cholesterinphagozyten. In diesem Falle gelangte das Cholesterin des Blutes in die Subintima, wo es durch Fibroblastzellen phagozytiert wurde. *Velhagen* fand [57] 1914 in der Art. centralis retinae ähnliche lipoidhaltige Zellen unter der Membrana elastica bei hämorrhagischem Glaukom. *Schürmann* und *McMahon* [55] 1933 fanden derartige Zellen bei maligner Nephrosklerose in den Gefäßen der Niere. Demgemäß sind diese Zellen unter sehr verschiedenen Umständen zu beobachten, im allgemeinen sind sie jedoch selten.

Das Vorkommen dieser Zellen im Zentralnervensystem bei P. n. ist nicht leicht zu deuten. Die Frage ist hinsichtlich des Problems der Entfernung der lipoiden Abbauprodukte vom Orte der Nekrose nicht unbedeutend. Wir müssen hier folgende Möglichkeiten in Betracht ziehen: 1. Die Lipide gelangen aus dem Blut durch das in gesteigertem Masse durchlässige Endothel (Dysorie, *Schürmann* [55]) in die Subintima. In diesem Falle wären jedoch die Zellen nicht nur in den Gefäßen des Nervensystems vorhanden. 2. Ist es möglich, dass die den absterbenden Gefäßwandelementen entstammenden Abbauprodukte sich in den Fibroblastzellen der Subintima anhäufen. Wir fanden jedoch diese Zellen auch in der Wand jener Gefäße, deren Media und Lamina elastica interna unversehrt war. 3. Am wahrscheinlichsten ist, dass es sich um Lipide handelt die von Erweichungen und Entmarkungen stammen, und die durch Diffusion in die Subintima geraten. Die Lipide erreichen die Subintima nicht in Abräumzellen geschlossen, sondern mittels des Säftekreislaufs, nachdem in der Media keine Schaumzellen beobachtet wurden. In der gewucherten Subintima geraten diese Lipide in Stocken und üben einen proliferativen Reiz auf die Fibroblasten

der Subintima aus, die infolgedessen wuchern und die Lipide phagozytieren. Zugunsten dieser Auffassung spricht die Tatsache, dass laut Literaturdaten und eigener Erfahrungen diese Zellen stets in der Umgebung von Erweichungen oder Entmarkungsherden anzutreffen sind. Dieser Befund beweist, dass bei Abbauvorgängen des Nervensystems tatsächlich eine Lipoidströmung in Richtung der Gefässe vor sich geht. Warum sind nun keine derartigen Schaumzellen bei anderen mit Lipoidabbau einhergehenden Prozessen des Zentralnervensystems zu finden? Möglicherweise müssen zwei Faktoren bei der Entstehung der Schaumzellen zusammenwirken: a) das Entstehen von Lipoiden in grosser Menge, b) eine Vermehrung der Subintima und damit eine Verminderung der Durchlässigkeit in Richtung des Lumens.

Wir befassen uns nicht näher mit den Veränderungen der peripherischen Nervenfasern, da wir in dieser Hinsicht nur die schon früher erhobenen Befunde anderer Autoren, sowie unsere eigenen bestätigen können, nach denen die Entartung der Nervenfasern nur teilweise auf Gefässwandveränderungen zurückzuführen ist. Neuerdings nimmt *Lehoczky* [39] neben den bisher anerkannten pathogenetischen Momenten eine unmittelbare mechanische Wirkung der Nodi an.

Zum Schluss wollen wir uns noch kurz mit der Klinik des Falles beschäftigen. Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, der Fieberkurve, der Polymyositis-Polyneuritis und der renalen Insuffizienz war das Krankheitsbild das gewohnte. Jedoch am Ende der Krankheit gestaltete es sich davon abweichend bezüglich der fast totalen Akinesie, die einer Enthirnungsstarre ähnelte. In der Literatur sind nur einige Fälle mit einem derartigen klinischen Bild bekannt (*Krahulik*, *Rosenthal* und *Laughlin* [35], *Malamud* [41]). Bei unserem Fall wurde der Rigor wahrscheinlich durch Herde verursacht, die im beiderseitigen Pallidum, sowie im Mittelhirn und in der Brückenhaube sassen.

Die Krankheit wird im allgemeinen durch das Quintett 1. der Fieberbewegungen (mit Leukozytose, vergrösserter Milz), 2. der Polymyositis-Polyneuritis (Muskelschmerzen!), 3. der Niereninsuffizienz (Haematurie, Albuminurie), 4. der abdominalen Beschwerden, (Bauchschmerzen, Darmblutung, Ikterus), und schliesslich 5. der kardialen Störungen gekennzeichnet. In allen Fällen fieberhafter Polyneuritis unklaren Ursprungs ist P. n. in Betracht zu ziehen. Die Krankheit kommt häufig im Kindesalter vor. Der jüngste bisher bekannt-gegebene Fall war ein 3 Monate alter Säugling von *Thinnes* [56], der älteste im Alter von 78 Jahren. Die Krankheitsdauer schwankt innerhalb breiter Grenzen: der kürzeste Verlauf betrug 6 Tage (*Fishberg* [14]). Es sind jedoch auch zweifellos geheilte Fälle bekannt, die histologisch kontrolliert wurden, jene von: *Arkin* [3], *Spiro* [52]. Im Verlauf der Krankheit sind Remissionen häufig.

Bei der Behandlung ist auf Grund des oben ausgeführten der allergisch-hyperergische Charakter der Krankheit in Betracht zu ziehen. Neuerdings wurden mit Cortison und ACTH Erfolge erzielt.

Zusammenfassung

1. Der Autor schildert bei Periarteriitis nodosa ein an die Enthirnungsstarre erinnerndes akinetisches Krankheitsbild.
2. Im Zentralnervensystem waren fünferlei Veränderungen zu beobachten :
 - a) typische Gefäßwandveränderungen in verschiedenen Stadien,
 - b) kleine Blutungen ohne Aneurysmenbildung,
 - c) diffuse Nerven- und Gliazellenveränderungen,
 - d) auf Gefäßverschluss zurückzuführende circumscripte Erweichungen,
 - e) von Gefäßveränderungen unabhängige Demyelinisationsgebiete.
3. In den Entmarkungsherden und in deren Umgebung waren Prälipotide zu finden, welche dieselbe färberischen Eigenschaften aufwiesen, wie bei diffuser Sklerose (bei Scharlach-Färbung hell-orange, bei Toluidinblaufärbung hellgelblichrot).
4. In der Umgebung der Erweichungen und der Entmarkungsherde waren in der Subintima der Gefäßwände an Pseudoxanthomzellen erinnernde Schaumzellen zu finden. Diese Schaumzellen sind wahrscheinlich durch die Speicherung von Lipoidstoffen entstanden, die von den Erweichungen aus gefäßlumenwärts strömen.
5. Die von den Gefäßveränderungen unabhängigen Demyelinisationsgebiete sind wahrscheinlich als eine allergisch-hyperergische, eventuell autoallergische Erscheinung aufzufassen.
6. Das klinische Bild der Periarteriitis nodosa wird durch das Quintett von remittierenden Fieberbewegungen, Polymyositis-Polyneuritis, Niereninsuffizienz, abdominalen Beschwerden und kardialen Störungen charakterisiert.

LITERATUR

1. *Alzheimer* : (1910.) Hist. Arbeit. Nissl's, Bd. III.
2. *Anitschkov* : (1913.) Beitr. path. Anat. 56. 379.
3. *Arkin, A.* : (1930.) Amer. J. Path. 6. 401.
4. *Baló, J.* : (1926.) Virchows Arch. 259. 773. Virch. Arch. 1929. 272. 478. — Virchows Arch. 1929. 273. 320. — Z. Neur. 1931. 134. 71. — J. Belge de Neur. 1940. 40. 160. — Die Erkrankungen der weissen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks. Acta Med. Szeged. 1940.
5. *Baló, J. u. Nachtnebel, Ö.* : (1929.) Virch. Arch. 272. 478.
6. *Benedikt, J.* : (1907.) Zeit. kl. Med. 64. 405.
7. *van Bogaert, L. a. Dewulf, A.* : (1939.) Arch. Neur. Psych. 42. 1083.
8. *Bomhard* : (1902.) Vir. Arch. 192. 305.
9. *Brenner, F.* : (1937.) Frank. Z. Path. 51. 479.
10. *Doljansky, L.* : (1934.) Vir. Arch. 292.
11. *Doljansky, L. u. Roulet, F.* : (1933.) Virch. Arch. 291.
12. *Einaron, L. u. Neel, A.* : (1938.) Beiträge zur Kenntnis sklerosierender Entmarkungsprozesse im Gehirn. Kopenhaga.
13. *Ferraro, A., Roizin, L. u. Cazullo* : (1950.) J. Neuropath. 9. 18.
14. *Fishberg, A. M.* : (1923.) Virch. Arch. 240. 483.
15. *Gibson, P. C. u. Quinlan, J. F.* : (1945.) Lancet. 108.
16. *Guldner* : (1915.) Virch. Arch. 219. 366.
17. *Haberland, K.* : (1950.) Orvosi Hetilap, 1316. (Ung.)
18. *Hampel, A.* : (1933.) Z. Neur. 146. 355.
19. *Harris a. Friedrichs* : (1922.) J. exp. Med. 36. 219.
20. *Hart, K.* : (1908.) Berl. kl. Wochensh. 28. 1405.
21. *Hann* : (1912.) Virch. Arch. 227. 90.
22. *Henschen* : zit. nach Sályi.
23. *Hopps u. Wissler* : zit. nach Lehoczky.
24. *Horányi, B. u. Bösözrményi, Z.* : (1937.) Orvosi Hetilap, 22. (Ung.)
25. *Horányi, B.* : (1932.) Z. Neur. 139. 544.
26. *Jakob, A.* : (1927.) Anat. u. Hist. des Grosshirns. Wien.
27. *Jäger, A.* : (1909.) Verhand. deutsch. Path. Ges. 209.
28. *Jervis, G. et al.* : (1941.) Arch. Neur. Psych. 45. 733.
29. *Jewesbury, E. C.* : (1947.) Brain 70. 283.
30. *Joest, E. u. Harzer, I.* : (1921.) Beitr. path. Anat. 69. 85.
31. *Johan, B.* : (1915.) Orvosi Hetilap, 422. (Ung.)
32. *Jores, L.* : (1924.) Handbuch der spez. path. Anat. II. 652.
32. *Kabat u. Wolf* : (1950.) J. Neuropath. 9. 35.

34. *Kaltenbach, H.* : (1922.) *Z. Neur.* 75. 138.
35. *Kimmelstiel, P.* : (1927.) *Virch. Arch.* 265. 16.
36. *Krahulik, L., Rosenthal, M. u. Laughlin, E.* : (1935.) *Amer. J. Med. Sc.* 190. 708.
37. *Kussmaul, A. u. Maier, R.* : (1866.) *Deutsch. Arch. kl. Med.* 1. 484.
38. *Kühne, B.* : (1910.) *Frank. Z. Path.* 5. 105.
39. *Lehoczky, T.* : (1951.) *Acta Morphol.* I. 183.
40. *Lüpke, F.* : (1907.) *Verhand. Deut. Path. Ges.* 149.
41. *Malamud, W.* : (1945.) *J. Neuropath.* 4. 88.
42. *Marinesco u. Draganesco* : zit. nach Baló.
43. *McKown* : zit. nach Lehoczky.
44. *Nieberle* : (1925.) *Virch. Arch.* 256. 131. u. 1928. 269. 587.
45. *Oberndorfer* : (1907.) *Münch. med. Wochensch.* 2618.
46. *Richardson, A.* : (1928.) *Z. Neur.* 115. 626.
47. *Rich, A. R. u. Gregory, J. E.* : (1943.) *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 71. 65.
48. *Rokitansky, K.* : (1852.) Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. *Denkschriften der Wiener Akad.*
49. *Roulet, F.* : (1937.) *Erg. Path.* 32.
50. *Runge u. Metzger* : (1930.) *J. Psych. u. Neur.* 40. 298.
51. *Sályi, Gy.* : (1950.) *Acta Veterinaria.* I. 149.
52. *Spiro, P.* : (1920.) *Virch. Arch.* 227. 1.
53. *Studnička* : (1911.) *Anat. Anz.* 40. 33.
54. *Scholz, W.* : (1932.) *Z. Neur.* 141. 510.
55. *Schürmann, P. u. McMahon* : (1933.) *Virch. Arch.* 291. 1.
56. *Thinnes, P.* : (1924.) *Frank. Z. Path.* 30. 204.
57. *Velhagen, N.* : (1914.) *Beitr. path. Anat.* 57. 38.
58. *Veszprémi u. Jancsó* : (1903.) *Beitr. path. Anat.* 34. 1. u. 1912. 52. 40.
59. *Winkelman, N. u. Moore, M.* : (1950.) *J. Neuropath.* 9. 61.
60. *Wohlwill, F.* : (1923.) *Virch. Arch.* 246. 377.
61. *Zalka, Ö.* : (1928.) *Virch. Arch.* 267. 168.
62. *Zlatoworow, A. I. u. Jartzewa, C. V.* : (1949.) *Невропат. ис IX.* 2. 13.

ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА ПРИ УЗЛОВАТОМ ПЕРИАРТЕРИТЕ

Б. Хорани

Резюме

1. Автор описывает акинетическую картину при узловатом периадтеринте, напоминающей децеребрационную ригидность.
2. В центральной нервной системе можно было наблюдать пять видов изменений:
 - а) Типичные изменения стенок кров носных сосудов в различных стадиях.
 - б) Маленькие кровотечения без образования аневризма.
 - в) Изменения диффузных нервных и глиозных клеток.
 - г) Описанные размягчения, которые следует отнести к закупорке кровеносных сосудов.
 - д) Независимые от изменения кровеносных сосудов демиелинизирующие территории.
3. При диффузном склерозе можно было найти в демиелинизирующих очагах и в их окрестности прелипиды, показывающие обычные отношения окраски (при окраске шарлах-ротом бледнооранжевый, а при окраске с тоуидиновой синькой бледножелтый красный цвет).
4. Вблизи размягченных и демиелинизирующих очагов можно было найти в стенках кровеносных сосудов, непосредственно под интимой пенные клетки, напоминающие псевдоксантомные клетки, которые по всей вероятности возникли в связи со скоплением липоидных продуктов разложения, текущих от размягчений по направлению к просветам сосудов.
5. Демиелинизирующие территории, независимые от изменения кровеносных сосудов, по всей вероятности можно рассматривать как аллергическо-гипераргические, возможно и как аутоаллергические явления.
6. Линическая картина узлового периадтеринта характеризуется квинтетом ремиттирующих лихорадочных движений, полимоизит-полиневритом, почечной недостаточностью, брюшными жалобами и кардиальными расстройством.