

Aus der Univ.-Nervenklinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. HANNS SCHWARZ)

## Klinischer und neuropathologischer Beitrag zur cerebralen Symptomatik beim Melkersson-Rosenthal- Syndrom\*

Von

H. SCHWARZ und K.-H. ELSAESSER

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Juni 1961)

Das 1928 von dem Schweden MELKERSSON mitgeteilte und 1931 von dem Deutschen ROSENTHAL ergänzte, nach diesen Autoren benannte Syndrom (MRS), das unabhängig davon 1945 von dem Schweizer MIESCHER als Cheilitis granulomatosa beschrieben wurde, hat im Laufe der letzten Jahre beachtliche symptomatologische Erweiterungen erfahren. Über das „klassische Bild“ der rezidivierenden Lippenschwellung mit peripherer Facialislähmung und nicht obligater Lingua plicata hinaus werden Beobachtungen mitgeteilt, die eindeutige spinale oder cerebrale Symptome aufweisen und zu interessanten Erwägungen Anlaß geben.

Nachdem SUCKOW bereits 1955 über eine Patientin auf einer wissenschaftlichen Tagung in Leipzig berichtet hatte, wird dieser Fall mit SCHIMPF 1957 unter der Überschrift „Cerebrale Störungen beim MR-Syndrom“ ausführlich publiziert. Bei einer 19jährigen treten erstmalig typische, zunächst flüchtige, dann episodisch, schließlich dauernde Schwellungen im Bereich des Unterkiefers, später der Lippen auf, die 3 Jahre danach von migräneartigen Kopfschmerzen mit kurzen Bewußtlosigkeiten begleitet waren und nach 6 Jahren — „allerdings im Anschluß an eine Novocain-Pantocain-Schleimhautinfiltration“ — zu einem tonisch-klonischen Krampf führten. Besonders auffallend war eine 9 Jahre nach Beginn des Leidens aufgetretene in ihrer Intensität schwankende Bewußtlosigkeit, die 16 Tage bestehen blieb, während der Liquor eine Eiweißvermehrung und eine Linkszacke der Mastixkurve aufwies. PEG und EEG waren normal. Histologische Untersuchungen von Gewebstücken, die aus einer therapeutisch vorgenommenen Keilexcision der Unterlippe stammten, erbrachten „den charakteristischen Befund mit para- und peri-vascular angeordneten tuberculoiden Granulationsknoten“. Die Autoren meinen, man könnte unter Berücksichtigung der festgestellten „Cheilitis granulomatosa“ von einer „generalisierten Granulomatose“ sprechen, ohne daß auf weitere ätiologische und pathogenetische Betrachtungen eingegangen wird.

HORNSTEIN schreibt bei seiner Darstellung von 27 hierher gehörenden Patienten, daß „bisher noch nichts Bestimmtes über eine unmittelbare Beteiligung des Zentral-

---

\* Dem Akademiemitglied Prof. N. W. KONOWALOW zum 60. Geburtstag gewidmet.

nervensystems (ZNS) am Krankheitsprozeß mitgeteilt worden ist“. Er zählt unter seinen Fällen drei mit zentralneurologischen Störungen und spricht von einem allgemeinen nicht nur lokalisatorisch zu betrachtenden Krankheitsgeschehen, von einer generalisationsfähigen Erkrankung, von einer „dysregulatorisch fixierten teilweise generalisierten Granulomatose“.

Der Würzburger Dermatologe SCHUERMANN betont, daß das Nervensystem am Krankheitsbild beteiligt sein kann und meint, daß in fast der Hälfte der Fälle Störungen von seiten der Hirnnerven bzw. des peripheren Nervensystems, mehrmals auch des Zentralnervensystems festzustellen seien. „Der Cheilitis granulomatosa zugehörige nervöse Komplikationen können heute nur von den Hautveränderungen her gedacht werden.“

Überhaupt hat sich das MRS als ein Arbeitsgebiet herausgestellt, das Neurologen und Dermatologen gleichermaßen beschäftigt. Aus der Univ.-Hautklinik der Charité berichtet SCHUPPENER über 21 eigene Fälle, die ihm neurologisch „unergiebig“ erscheinen. Allerdings sind gelegentlich über den Nervus facialis hinaus weitere Hirnnerven, unter Umständen auch das ZNS, beteiligt, jedoch bleibt die Cheilitis granulomatosa das Hauptsymptom. Bei 18 feingeweblichen Untersuchungen findet er zweimal sarkoide, achtmal tuberculoide, viermal lymphonodulär-plasmocytäre Granulome und viermal Rundzelleninfiltrate ohne eindeutige Granulomstruktur; bei allen bestanden beachtliche Gefäßveränderungen. SCHUPPENER hält es für möglich, daß es sich um ein „dysregulatorisch fixiertes infekta allergisches Geschehen“ handelt. In einer Publikation aus der Nerven- und Hautklinik der Charité werden 18 dieser Fälle von STUMPF u. SCHUPPENER nochmals überprüft, und zwar unter dem Gesichtspunkt der Psychogenie. Bei acht Patienten wurde ein Zusammenhang mit affektiven Erregungen ermittelt, woraus vorsichtige Folgerungen gezogen werden; jedenfalls bestand nicht generell „eine spezifische Versuchungs- oder Versagungssituation“. Eine zentralnervöse Miterkrankung wird ebensowenig angenommen wie eine Organneurose, vielleicht besteht eine erhöhte Ansprechbarkeit bei vegetativer Labilität oder „konstitutioneller Minusvariante“. Jedenfalls wird der psychischen Auslösung eine Bedeutung „als wichtiger Teilfaktor (Teilpsychogenie) in dem multifaktoriellen Geschehen der MRS zuerkannt“.

Dank der fortgesetzten Zusammenarbeit zwischen der Würzburger dermatologischen und neurologischen Klinik verfügen FRITZ BROSER u. ROSEMARIE BENDER über 41 histologisch gesicherte und dermatologisch wie neurologisch eingehend untersuchte Krankheitsfälle. Diese ausgezeichnete Arbeit trägt bezeichnenderweise die Überschrift „Über zentral-nervöse Symptome bei Cheilitis granul. Miescher- bzw. Melkersson-Rosenthal-Syndrom“ und will damit zum Ausdruck bringen, daß die Auffassungen über das MRS revidiert werden müssen. Die Zahl der Abortivformen ist groß, die histologischen Veränderungen sind nicht einheitlich, und klinisch werden außer dem Facialis auch andere Hirnnerven in Mitleidenschaft gezogen (z.B. Glossopharyngeus, Hypoglossus, Trigemini, sogar der N. opticus in Form einer retrobulbären Neuritis) und schließlich zentral-nervöse Symptome in Gestalt von spinalen Bildern und Pyramidenbahnstörungen konstatiert. „Zwar ist auch in unseren Fällen der letzte gültige Beweis nicht erbracht, daß die zentralnervösen Störungen durch den gleichen granulomatösen Entzündungsprozeß verursacht sind, der sich beim MRS in der Haut und in den Schleimhäuten vorfindet.“

In einer jüngst erschienenen Arbeit erweitert HORNSTEIN, ein guter Kenner des MRS, an Hand von drei Krankengeschichten den nosologischen Rahmen des Krankheitsbildes durch Manifestation an den Lidern (Blepharitis granulomatosa) durch eine persistierende Makroglossie (Glossitis gran.) mit Larynxbeteiligung und asthmatischen Zuständen als Ausdruck einer generalisationsfähigen rezidivierenden Granulomatose.

Die Krankengeschichte eines 1931 geborenen Patienten, den wir fast von Beginn seines Leidens an bis zum Exitus letalis beobachten, untersuchen und schließlich sezieren konnten, eröffnet uns die Möglichkeit, einen klinisch-neuropathologischen Beitrag zur Frage der „generalisierten Granulomatose“ zu liefern.

### *Krankengeschichte (gekürzt)*

Der 1931 geb. Dipl.-Ing. G. D. wird der Univ.-Nerven-Polikl. von seinem Heimatort am 12. 12. 1957 erstmalig überwiesen. Der li. Facialis war besonders im Stirnast paretisch, es bestand eine leichte Oculomotorius- und Abducensschwäche re., das Gaumensegel wurde re. nicht ausreichend gehoben, die Sprache war näselnd. Außerdem fiel Pat. durch eine erhebliche Schwellung der Oberlippe auf. Er wurde zur Klärung der Diagnose am 14. 12. 1957 stationär aufgenommen und war zunächst bis zum 29. 1. 1958 und dann vom 21. 11. 1958 mit kurzen Unterbrechungen bis zum 15. 2. 1960 (Exitus) in unserer klinischen Beobachtung.

Der Vater des Pat. (64) ist wegen eines Bronchialasthmas vorzeitig invalidisiert worden, die Mutter (56) leidet an „Gicht“. Die Eltern sind Cousin und Cousine ersten Grades. Eine Schwester des Pat. starb 12jährig nach einer Halsdrüsenoperation. Wie wir aus der Univ.-Kinderkl. erfahren, hat es sich um eine Miliartuberkulose und tuberkulöse Meningitis gehandelt. Eine andere Schwester ist gesund und verheiratet.

Pat. wurde normal geboren, entwickelte sich komplikationslos, bestand 1952 das Abitur, studierte an der Techn. Hochschule in Dresden und legte 1957 sein Examen ab. Am 15. 5. 1956 wurde ihm nach einer Kolik im Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt die Gallenblase entfernt, wonach er in einem Sanatorium eine diätetische Nachbehandlung vom 7. 7. — 7. 8. 1956 durchmachte. Noch in demselben Monat fielen ihm unter Schmerzen im re. Oberkiefer drei Zähne aus. Im August 1956 fühlte Pat. eine Gaumensegelbehinderung, die bald wieder verschwand. Er war nun monatelang beschwerdefrei, wurde in seiner Examensvorbereitung nicht gestört, bis er im April 1957 eine schmerzlose nicht entzündliche Schwellung an der li. Stirnpartie bemerkte und 4 Wochen später feststellen mußte, daß er die li. Stirnhaut nicht in Falten ziehen konnte. Er schenkte diesen Veränderungen kaum Beachtung, bis er im November 1957 durch „erbsgroße druckschmerzhafte Schwellungen an beiden Nasenflügeln“ und 3 Wochen später „durch das Gefühl gespannter Haut im Bereich der Oberlippe“ belastigt wurde. Kopfschmerzen, Fieber, Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens traten nicht auf. Er ging zu einem Nervenarzt, der ihn in unsere Poliklinik überwies (siehe oben).

Die klinische neurologische Untersuchung bestätigte die poliklinischen Feststellungen und fand weiterhin eine deutliche Seitendifferenz der Arm- und Beinreflexe (li. > re.) ohne patholog. Zehenzeichen. Die Pupillen reagierten prompt, der Fundus zeigte keine Veränderungen. Motilität, Tonus, Trophik, Sensibilität, Koordination waren in Ordnung. Der lumbale und occipitale Liquor war völlig normal, die spezifischen Reaktionen im Blut ebenfalls negativ, Kalkspiegel 10,8 mg-%, das Blutbild zeigte eine Neigung zur Leukopenie (3300) mit leichter Lymphocytose (38) und Eosinophilie (8), normalisierte sich aber bald (5300, 24, 2), Urin o. B. Das Pneumencephalogramm ergab keine verwertbare Füllung der Ventrikelräume und eine nur geringe Darstellung der Oberflächenluft. Sella etwas klein, scharf konturiert, Felsenbeinspezialaufnahme ohne patholog. Befund. Eine Spezialuntersuchung in der HNO-Klinik konnte neben der Parese des Gaumensegels von ihrem Fachgebiet aus keine Befunde erheben. Der mögliche Verdacht auf einen Oberkiefer-tumor konnte ausgeschlossen werden.

Es wurde von uns die Diagnose „Melkersson-Rosenthal-Syndrom“ gestellt, die befragte Hautklinik sprach von einer Cheilitis granulomatosa. Pat. wurde der Chirurg. Klinik (Prof. SERFLING) zur Oberlippenspaltung überwiesen. Am 30.1.1958 wurde eine „Bindegewebsfibrose“ abgetragen, am 7.2.1958 wurden zur Entlastung der Hautnähte zwei Drahtnähte durch die Oberlippe gelegt, gute Wundheilung. Es bestand nur noch eine kleine Lücke im medialen Teil der Oberlippe. Entlassung am 25.2.1958.

Das Patholog. Institut (Prof. HOLLE) konstatierte am Excisionsmaterial sub-epithelial mehrere epitheloidzellige Granulome, die charakteristisch für ein MRS bzw. ein Boecksches Sarkoid erklärt wurden. Außerdem fand sich eine diffuse leukocytaire Infiltration des gesamten Gewebes. Pat. fühlte sich relativ wohl, arbeitete noch mehrere Monate als Dipl.-Ing. bei der Reichsbahn, mußte aber wegen Verschlechterung seines Allgemeinbefindens am 21.11.1958 erneut in unsere Klinik aufgenommen werden.

Im Oktober 1958 bekam Pat. ein taubeneigroßes „Überbein“ auf dem re. Handrücken, das nach 3 Tagen zurückging. Ende Oktober 1958 stellte sich über der re. Augenbraue eine pflaumengroße Schwellung ein, die ebenfalls fast völlig spontan verschwand. Außerdem bemerkte er erstmalig ein „Zucken“ in der Zunge, das sich auf die Lippe, schließlich auch auf die li. Hand ausdehnte. Diese Zuckungen traten spontan auf, schienen ihm aber bei Erregungen verstärkt zu sein. Die Aussprache wurde undeutlich, sein Gedächtnis und seine Merkfähigkeit ließen erschreckend schnell nach, manchmal wußte er gar nicht, was er tun wollte und sollte (Absenzen?). Seine vielfältigen Interessen (Fachgebiet, Musik, Sprachen, interessante Unterhaltungen) erloschen fast völlig. Briefe an seine Verlobte vermochte er nicht mehr zu schreiben, ihm kam es vor, „als habe er ein Brett vor dem Kopf“.

In diesem Zustand kam er wiederum in stat. Behandlung. Auch in der Klinik gegenüber dem Vorjahr völlig verändert: Er widersetzte sich den Anordnungen, war sehr gereizt und distanzlos, vergaß alles rasch, ermüdete schnell, konnte den Inhalt eines gelesenen Artikels nicht erfassen, keine Zeile schreiben, versagte bereits bei zweistelligen Multiplikationen, war einfachen Fragen aus der Intelligenzprüfung kaum gewachsen, beschränkte sich auf konventionelle Floskeln, die er mit verständnislos-fragendem Blick vortrug, keine aphasischen Störungen.

Die fast blitzartigen Zuckungen (durchschnittlich 40 in der Minute) bevorzugten die re. Seite der mimischen Muskulatur, besonders ruckartig am re. Mundwinkel, einbezogen sind Kaumuskulatur und Mundboden. Diese Zuckungen scheinen zuweilen um Bruchteile von Sekunden vorauszueilen. An der li. Hand zuckt synchron besonders der Daumen (Abducens und Opponens). Eine gewisse Beschleunigung bei Explorationen oder üblichen Gesprächen ist erkennbar. Auch nachts treten zuweilen die Myoklonien auf, so daß Pat. manchmal erwacht, obwohl er medikamentös ruhiggestellt ist.

Neurologisch fällt nach wie vor der li. Stirnast des Facialis aus. Beiderseits Gaumensegelparese. Die Zunge kann nicht herausgestreckt werden (Zuckungen) Olfactorius, Opticus, Trigemimus, Acusticus sind in Ordnung. Pupillen reagieren stets prompt, Augenbewegungen frei, kein Nystagmus, niemals sichere Papillenveränderungen. Grobe Kraft im li. Arm erheblich herabgesetzt bei im allgemeinen normalem Tonus. Armreflexe li. > re., sonst kaum Reflexstörungen, hin und wieder angedeutete wechselnde Differenz der Beinreflexe. Bauchhaut- und Bauchmuskelreflexe sind vorhanden, patholog. Zehenreflexe niemals eindeutig nachweisbar. Sensibilität, Trophik, Koordination (li. Arm behindert) o. B., keine Druckempfindlichkeit der großen Nervenstämmen, überhaupt kaum subjektive Angaben über Schmerzen.

BSG stets im Rahmen des Normalen. Das weiße Blutbild zeigt bei mehrfachen Überprüfungen (siehe oben) immer wieder eine Neigung zur Leukopenie bis zu

3150 Leukocyten, ebenso eine Lymphocytose bis 39% sowie gelegentlich eine Eosinophilie bis zu 10%. Rotes Blutbild stets normal, Thrombocyten 176120, im Kalkspiegel leichte Schwankungen zwischen 8,10 und 13,17 mg-%, Blutdruckmaximum zwischen 100 und 135 mm Hg. Sechs Liquoruntersuchungen (lumbal und occipital) zeigten stets normale Bilder, der Liquordruck wurde allmählich immer höher, spezifische Reaktionen negativ. Niemals Temperaturen über 37,2° außer an den postencephalographischen Tagen.

Im Gegensatz zum Pneumencephalogramm 1957 gelingen jetzt (Januar 1959 und Januar 1960) gut verwertbare Bilder, kein Hinweis auf einen raumfordernden Prozeß. Mäßig erweitertes, verplumptes Ventrikelsystem, re. etwas weiter als li. Oberflächenluft im Fronto-temporal-Bereich mittel- bis grobfleckig und streifig vermehrt (fortschreitender hirnatrophischer Prozeß).

Von den EEG-Untersuchungen seien nur die Beurteilungen angeführt: 1. EEG am 17.10.1958 ergibt eine diffuse Hirnschädigung, die basisnahe in der Mittellinie liegen muß. Es besteht Verdacht auf ein Herdgeschehen, das auch zumindest Kleinhirnverbindungen alteriert.

14.1.1959. Mäßige Allgemeinveränderungen mit Hinweisen auf einen li. temporo-parietal gelegenen Herdprozeß (Krampffocus?).

12.2.1959. Wechselnde Störungen der bioelektrischen Abläufe. Konstant bleibt li. die Alpha-Reduktion über den hinteren Abschnitten, re. dagegen klingt ein 5-6-Hz-Focus fronto-präzentral auf mit Irritation der Gegenseite. Allgemeine Krampfnéigung. Nach dieser Ableitung ist an zwei Herdprozesse, li. occipito-parietal und re. präcentro-temporal, zu denken. Metastasen?

7.1.1960. Diffuse generalisierte Krampfbereitschaft mit schwersten Allgemeinveränderungen.

Eine erneute ophthalmologische Spezialuntersuchung konnte wiederum keinerlei krankhafte Befunde erheben. Von der HNO-Klinik wird eine Gaumensegelparese zwar bezweifelt, allerdings zugegeben, daß die Untersuchung durch die Myoklonien der Zunge sehr erschwert ist. Eine Allergietestung ergab, daß Pat. stark positiv auf Bakterienallergene reagierte. Nasenabstrich: Viele eosinophile Zellen (siehe Blutbild). Die li. Kieferhöhle diffus, die li. Stirnhöhle medial etwas verschleiert. Es wurde eine Focussanierung empfohlen und durchgeführt.

Nach konservativer Vorbehandlung am 27.6.1959 Kieferhöhlenradikalooperation, bds. polypös-hyperplastische Schleimhaut. Weiterhin bds. Tonsillektomie am 14.7.1959. Diese Eingriffe hatten keinen Einfluß auf das Gesamtbefinden.

Körpergewicht steigt von 63 auf 77 kg (13.10.1959) und sinkt dann in den letzten Monaten bis auf 65,6 kg ab. Im weiteren Verlauf progredienter psychischer Verfall. Am 28.12.1959 ein erster generalisierter Krampfanfall, dem 14 Tage später ein zweiter folgt. Nahrungsverweigerung, nächtliches Einnässen. Gelegentlich völlige Desorientierung, unverständliche Sprache, kann aber offenbar alles verstehen. Nach einer Pneumencephalographie (Druckentlastung) 2 Tage etwas aufgelockert.

Am 15.2.1960 plötzlicher Kreislaufzusammenbruch, starke Cyanose, rasender, flacher Puls. Analeptica, Stimulation, Cardiaca, Sauerstoff ohne Wirkung. Kaum 3 Std später exitus letalis (Lungenembolie).

Ein 26jähriger Dipl.-Ing. kommt 1957 erstmalig in nervenklinische Beobachtung. Eine Schwester starb als zwölfjähriges Kind an einer tuberkulösen Meningitis. Normale Entwicklung des Patienten als Schüler und Student. 1956 Cholezystektomie mit diätetischer Nachbehandlung. Nach schnell vorübergehender Gaumensegelbehinderung im April 1957 schmerzlose Schwellung an der linken Stirnpartie, 7 Monate später

druckschmerzhaftige Schwellungen an den Nasenflügeln und bald darauf im Bereich der Oberlippe. Schon bei der ersten neurologischen Untersuchung leichte Reflexdifferenzen bei normalem Liquor. Es wurde die Diagnose Melkersson-Rosenthal-Syndrom gestellt. Chirurgische Spaltung der Oberlippe, histopathologische Bestätigung der Diagnose. Patient nimmt für mehrere Monate seine Arbeit wieder auf, bis er im November 1958 erneut in die Klinik aufgenommen werden mußte. Er bemerkte Zuckungen in der Zunge, Lippe und Hand, die Sprache wurde undeutlich, Nachlassen von Gedächtnis und Merkfähigkeit, gereizt und distanzlos, schnell ermüdbar, versagte bei einfachen Gesprächen. Ruckartige Zuckungen (40 pro min) des rechten Gesichtes, der Kaumuskulatur, des Mundbodens und des linken Daumens beherrschen das Bild. Leichte Reflexdifferenz, keine pathologischen Zehenreflexe. Neigung zu Leukopenie, Liquor immer normal. Im PEG etwas verplumptes Ventrikelsystem mit vermehrter Oberflächenluft ohne Hinweis auf raumfordernden Prozeß (hirnatrophischer Prozeß). Zunehmende Verschlechterung der EEG-Befunde bis zu schwersten Allgemeinveränderungen (7. 1. 1960). Eine Kieferhöhlenoperation und Tonsillektomie hatten keinen Einfluß auf das Gesamtbefinden. Progredienter psychischer Verfall. Dezember 1959 erster generalisierter Krampfanfall, 14 Tage später ein zweiter. Am 15. 2. 1960 Kreislaufzusammenbruch, Exitus (Lungenembolie).

*Klinische Diagnose.* Melkersson-Rosenthal-Syndrom mit cerebraler Beteiligung.

#### *Sektionsbefund einschließlich Histopathologie*

Die Sektion wurde 4 Std post mortem vorgenommen.

**Brusthöhle.** *Lungen.* Es findet sich in der Höhe der Bifurkation in den Abgangsstellen der Lungenarterien ein frischer Embolus, der in situ zu sehen ist und bei der Eröffnung der Arterien herausfällt. Er ragt mit seinen Enden in beide Lungenarterien. Ein Teil des Embolus wird zur histologischen Untersuchung fixiert. Die Lungen sind saftreich und ödematös. Aus beiden Lungen werden Teile sowohl aus dem Unterlappen wie auch aus der Spitze in Formol fixiert. In beiden Lungenoberlappen finden sich alte Schwielen. Eine rote Infarzierung im re. Lungenunterlappen spricht dafür, daß hier kürzlich eine Embolie stattgefunden hat, die nur wenige Tage alt sein kann. — *Herz.* Der li. Ventrikel ist kontrahiert, muskelstark, etwa 14 mm dick. Der re. Ventrikel ist schlaff, deutlich dilatiert. Die Muskulatur ist nur 2–3 mm dick. Klappenapparat zart. Coronarabgänge unauffällig. Coronarien frei. In der Mitralis finden sich einige kleine Schwielen. Das Herz wird ganz fixiert. Der Herzbeutel ist in seinen basalen Partien mit dem Zwerchfell verwachsen. — *Halsorgane.* Tonsillenbetten atrophisch. Kehlkopf und Kehldeckel reizlos. Stimmbänder glatt. Zunge unauffällig. Die Zunge wird ganz fixiert. Schilddrüse von normaler Größe, makroskopisch unauffällig. Speiseröhre zusammengezogen, leer; Schleimhaut blaß.

**Bauchhöhle.** *Leber.* Dunkelrot. Glatte Oberfläche. Gewicht = 1300 g. Normale Läppchenzeichnung. — *Gallenblase.* Operativ entfernt, starke Verwachsungen in

der Operationsgegend. — *Milz.* Gewicht = 160 g. Kapsel ziemlich schlaff, Farbe dunkelrot. Stark hervortretende Trabekelzeichnung. Eine etwas heller gezeichnete Stelle, die sich auch an der Oberfläche markiert, ist auf einen älteren Infarkt verdächtig. Die Milz wird ganz fixiert. — *Nieren.* Äußerlich glatt. Nierenbecken-

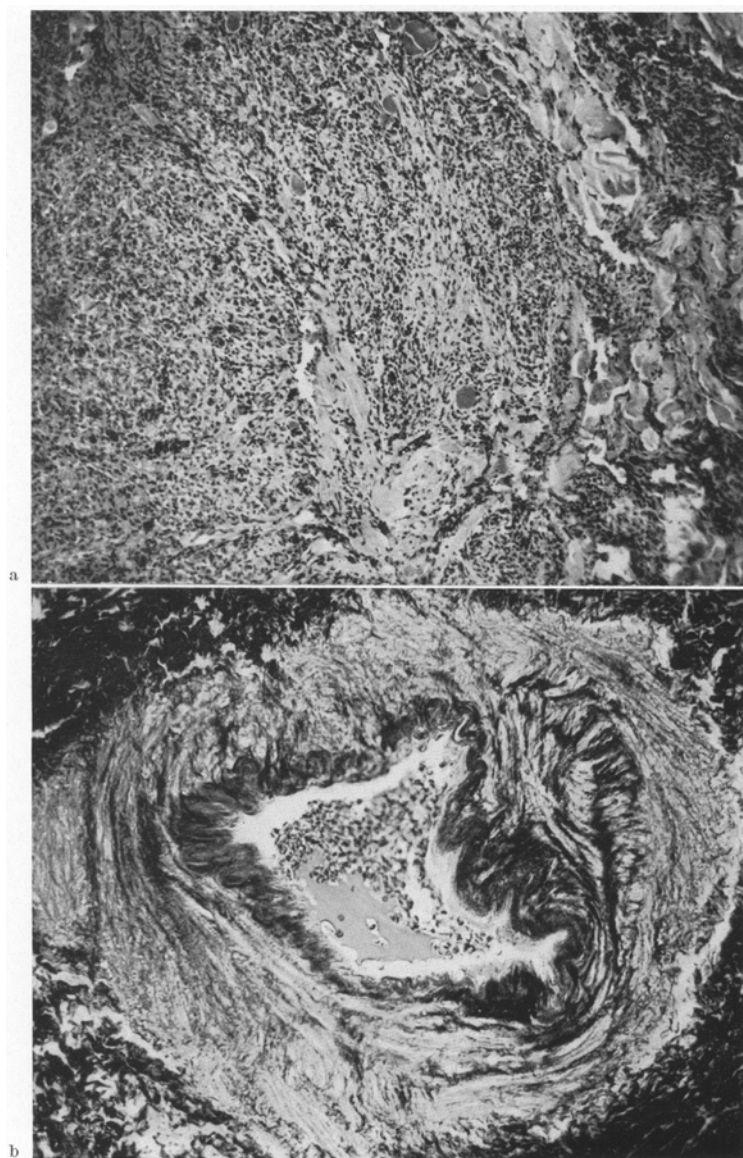


Abb. 1. Cheilitis granulomatosa (MIESCHER). a Epitheloidzelliges, kernreiches Granulomgewebe mit vereinzelten großen, vielkernigen Zellen (H.-E.). b Kleine Arterie mit Elastose und Fibrose der Gefäßwand (Elastica — v. GIESON)

schleimhaut zart. Ureterenabgänge und Ureteren durchgängig. Die Nierenkapseln lassen sich gut entfernen. *Nebennieren* äußerlich o. B., ziemlich dünne Markzone. — *Magenschleimhaut*. Zeigt postmortale Andauung, sonst am Magen keine krankhaften

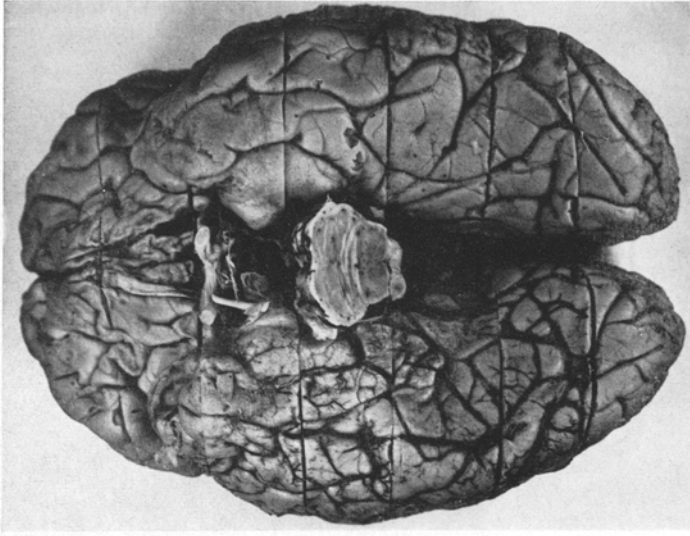


Abb. 2

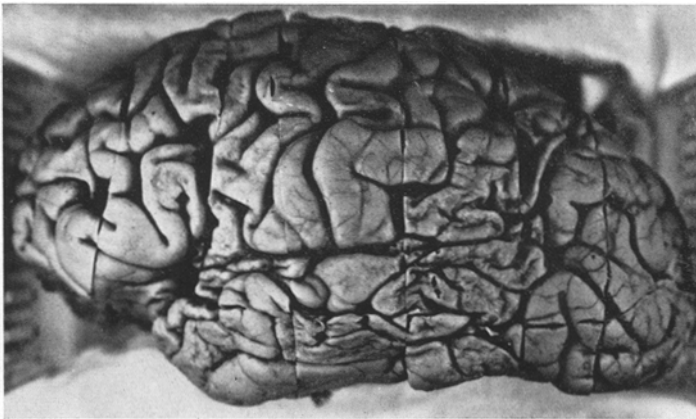


Abb. 3

Abb. 2 und 3. Aufsicht auf die Hirnbasis und auf die linke Hemisphäre, deren Piaüberzug entfernt wurde. Deutlich erkennbar sind die Rindengebiete mit granulärer Atrophie, die sich von der Konvexität des Stirnhirns (besonders ergriffen ist hier die 2. Windung) über das Parietalhirn zum hinteren Schläfenhirn (starke Veränderungen) und zum Occipitalhirn, von hier entlang der unteren Mantelkante zum Schläfenpol und zum medio-basalen Stirnhirn erstrecken

Veränderungen, kein Ulcus. — *Darmschleimhaut*. Sowohl im Duodenum wie im Dünndarm und Dickdarm zart ohne krankhafte Veränderungen. — *Pankreas*. Äußerlich o. B., auf dem Schnitt blaß. — *Blase*. Normal groß, mäßig gefüllt.

Schleimhaut glatt und blaß. — *Hoden*. Ziemlich klein. Auf dem Schnitt blaß; mit dem Messer läßt sich auf der Schnittfläche nur wenig abstreichen. — *Samenblasen* mit etwas trüber Flüssigkeit gefüllt. — *Prostata* klein, makroskopisch o. B.

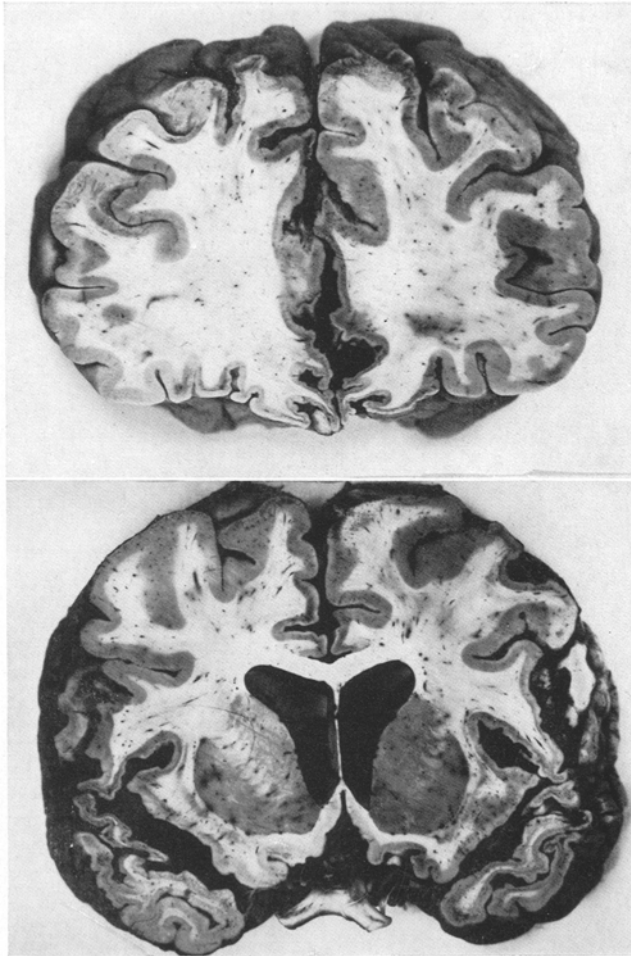


Abb. 4

Die Abb. 4 und 5 zeigen vier verschiedene Frontalschnitte, die, von vorn nach hinten, die Rarefizierung von Rindenabschnitten im Stirn- und Schläfenhirn, in der Insel- und Balkengegend und im Occipitalhirn zeigen. — Hydrocephalus internus

Herausnahme von Gehirn und Rückenmark. Letzteres ist äußerlich o. B., ziemlich weich.

**Schädelhöhle.** Die Dura ist mit der Kalotte fest verbacken, so daß das Gehirn mitsamt Dura und Kalotte entfernt werden muß. Das Gehirn wird dann vorsichtig von der in der Kalotte fest verwachsenen Dura abgelöst. Es zeigt eine erhebliche Stauung der oberflächlichen Venen in einer verdickten, trüben Pia und ist saftreich bzw. ödematös. Die Furchen sind besonders an der Basis verstrichen, während sie

über dem Stirn- und Scheitelhirn etwas klaffen. Auffällig ist die Verkleinerung bzw. Schrumpfung der basalen Anteile des Stirnhirns, weiterhin des Schläfenhirns und vor allem der Schläfenpole. Die Konsistenz der Schläfenpole ist weich und unterscheidet sich insofern von dem übrigen Hirngewebe, das eine festere Konsistenz aufweist. Windungsatrophy mit dem Verdacht auf granuläre Atrophie findet sich

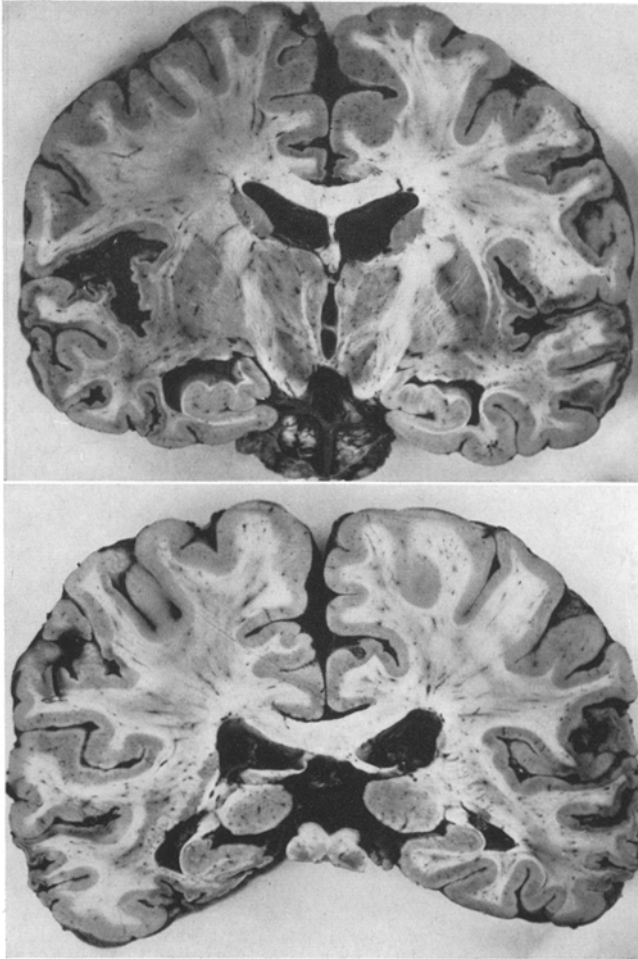


Abb.5. Textunterschrift siehe Abb.4

sowohl an der basalen Stirnhirnrinde und im Gebiet der Schläfenpole als auch in den hinteren Anteilen des Schläfenhirns und in den angrenzenden Teilen des Scheitel- und Occipitalhirns.

Nachdem am fixierten Gehirn die Pia von der li. Großhirnhälfte entfernt ist, sieht man in den genannten Gebieten eine deutliche Rarefizierung der Rinde im Sinne einer ausgedehnten granulären Atrophie. Allerdings geht der Befund einer

Granularatrophie der Großhirnrinde bezüglich seiner Ausdehnung und Ausbreitung über das hinaus, was nach den Angaben und Abbildungen im einschlägigen Schrifttum bei der cerebralen Endangiitis obliterans in der Regel beobachtet werden kann. — Das Gehirn wird in 2–3 cm dicke Frontalscheiben zerlegt; dabei zeigt sich im Stirnhirnbereich eine erhebliche Rindenatrophie, die vor allem die medio-basalen Anteile in der Gegend der Riechnerven betrifft. Auch die Medianfurche zeigt in dieser Gegend deutliche rindenatrophische Veränderungen in granulärer Ausprägung, die von unten nach oben abnimmt. Innerhalb der atrophischen Rindengebiete mit ihrer deutlich granulären Beschaffenheit sieht man laminäre Degenerationszonen, die die marknahen Rindenschichten und die Rindenmarkzone ergreifen. Auch frontoparietale Rindenabschnitte weisen eine deutliche granuläre Atrophie auf. Besonders hochgradig sind die rindenatrophischen Veränderungen im Bereich der Schläfenpole und der Inselrinde. Der Prozeß ist in beiden Hemisphären ziemlich symmetrisch vorhanden, erscheint aber li. noch etwas ausgeprägter als re. Die laminären Erweichungszonen sind auch in den atrophischen Gebieten der Schläfen- und Inselrinde sehr deutlich. Auch die balkennahen Rindenanteile in der Medianfurche zeigen gleichsinnige atrophische Veränderungen. Vom Schläfenlappen her erstreckt sich die Granularatrophie li. bis in die laterale Occipitalregion.

Das Ventrikelsystem ist symmetrisch plump hydrocephal erweitert. Insgesamt etwas betonte Gefäßinjektion der großen Marklager. Am Kleinhirn ist ebenfalls eine ziemlich starke Gefäßinjektion der Marklager auffällig. Das Vlies des Nucleus dentatus ist beiderseits deutlich dunkelbraun pigmentiert. Auf Rückenmarksnquerschnitten zeigt sich makroskopisch nichts Auffälliges.

Die charakteristischen Befunde bei der *mikroskopischen Untersuchung* der besonders stark befallenen Anteile der Schläfenpole können als Beispiel dienen für die Veränderungen auch der übrigen vom Prozeß ergriffenen Hirnregionen. Die histologischen Schnitte bestätigen und ergänzen den makroskopischen Befund. Man findet schwere Gewebsalterationen, wie sie für ausgeprägte, örtliche Kreislaufstörungen typisch sind. Auf den verschiedenen Abbildungen kommen die laminären Erweichungszonen an der Rinden-Markgrenze gut zur Darstellung. Man sieht hier ausgedehnte Lückenbildungen bis zu kleincystischen Defekten. Die Markscheidenbilder lassen in den vom Prozeß besonders stark ergriffenen Windungsanteilen ein völliges Zugrundegehen der Markscheiden erkennen. In anderen Gebieten ist eine mehr oder weniger deutliche Lichtung der Markscheiden erkennbar.

Entsprechend diesen gefäßbedingten Ernährungsstörungen und ödematösen Auflockerungen sind die Ganglienzellbestände in den veränderten Rindenanteilen stark vermindert, stellenweise völlig geschwunden. In großer Ausdehnung kann man Kalkinkrustationen von Ganglienzellen in den schwerveränderten Rindenarealen finden. Die Glia ist nur unvollkommen in Aktion getreten und ausgedehnte Gliafaserverwucherungen werden vermißt. Die Mikroglia der Marklager ist teilweise erheblich vermehrt. In den vom Ödem besonders betroffenen Hirngebieten mit Gewebslücken, die Lakunen und Cribluren ähnlich sind, findet man an den kleinen Arterien eine ausgeprägte hyaline Wandveränderung. In den ödematösen Gewebsarealen sieht man auch eine feinnetzige Lückenbildung, die man als Status spongiosus bezeichnen kann.

Holzer-Präparate zeigen eine nur geringe Fasergliawucherung, die nicht ausreicht, die entstandenen Gewebsdefekte zu füllen. Im Gebiet der corticalen Granularatrophie sieht man typische kleine Glianarben zwischen morphologisch noch intakten Rindenpartien. Allgemein kann man eine vermehrte Randgliose feststellen.

Auf Sudan-III-Schnitten erkennt man einen mehr oder weniger starken Fettabbau mit stellenweise starkem Auftreten von Fettkörnchenzellen.

In den weichen Häuten besonders des Gehirns, aber auch der Medulla und des Rückenmarks sieht man immer wieder *Wandveränderungen an kleinen Arterien*, die

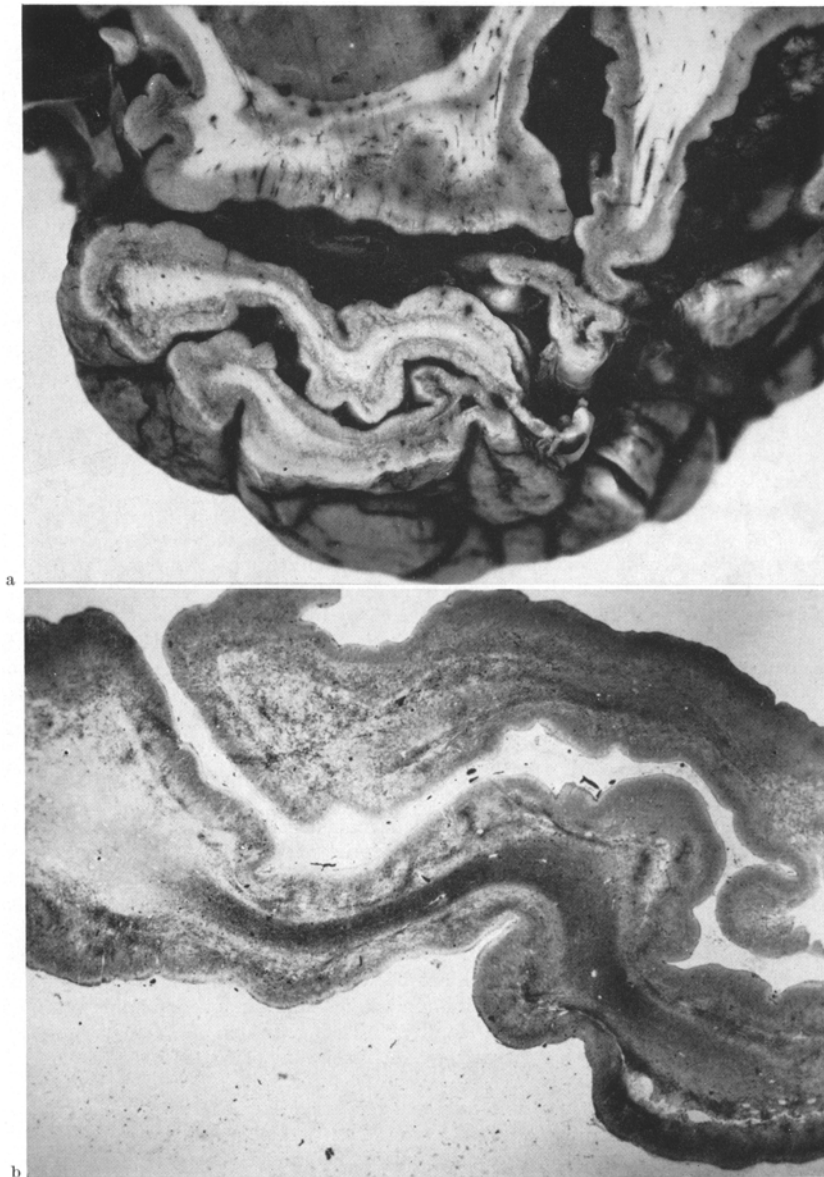


Abb. 6. a Schläfenpol links. Vom Pol ist ein Stück von etwa 10 mm Dicke gekappt worden. Granularatrophie der Rinde, laminäre und kleincystische Erweichung. b Markscheidenpräparat des gekappten Schläfenpols. Stellenweise vollständiger Untergang der Markscheiden. Unten rechts laminäre Erweichung der Rindenmarkgrenze

in einer Aufsplitterung, darüber hinaus aber auch Vermehrung und Verdickung der Faserschicht der *Elastica interna* bestehen. Zu dieser ausgesprochenen „Elastose“ (VOLHARD) kommt aber auch eine Proliferation von Endothelzellen mit mehr oder

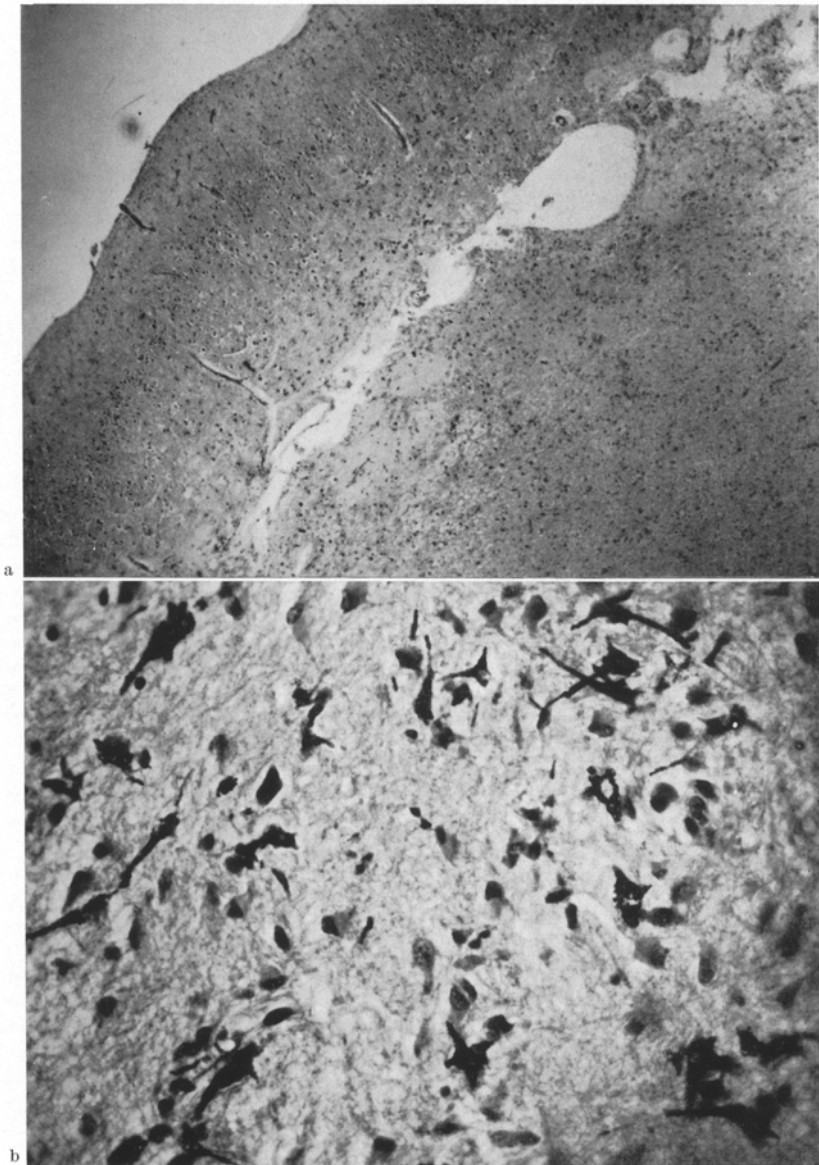


Abb. 7. a Schläfenpol. Nekrotischer Gewebszerfall (Erweichung) an der Rindenmarkgrenze (H.-E.)  
b Zahlreiche verkalkte Ganglienzellen, normale Exemplare sind in diesen Rindenabschnitten nicht mehr vorhanden. Große glöse Zellelemente. Ödematöse Auflockerung des Gewebes (H.-E.)

weniger ausgeprägten Intimabeeten. Die Vermehrung der elastischen Fasern und die Intimaproliferation führen zu einer Lumeneinengung, die stellenweise erheblich ist. Die Gefäßerkrankung hat besonders kleine Arterienäste befallen, deren Gesamt-

durchmesser 0,3 mm und geringer ist. Diese Elastica- bzw. Intima-verdickung kleiner Arterien findet man häufig in den untersuchten Anteilen der weichen Hirnhaut. (Zur Untersuchung wurde die von der linken Hemisphäre abgezogene Pia für die verschiedenen Hirnregionen gesondert gebündelt und in Paraffin eingeblockt. Die Blöcke wurden dann aufgeschnitten und mit H.-E., der v. Giesonschen Bindegewebsfärbung und der Elasticamethode gefärbt). Zur Abbildung gelangen Gefäße aus der Pia der Medulla und der Hypophysengegend.

War bei der Untersuchung des Gehirns dieses Krankheitsfalles mit einem Melkersson-Rosenthal-Syndrom der Befund eines Gefäßprozesses des Gehirns eigentlich unerwartet, so zeigte sich darüber hinaus überraschenderweise, daß gleichsinnige Arterienveränderungen auch in den Organen des Brust- und Bauchraums vorhanden waren. Diese Proliferationen der inneren Anteile der Gefäßwände wurden auch in den Gefäßen der Zunge, der Schilddrüse, der Lunge, des Herzmuskels, des Magen-Darmkanals, der Milz, der Leber, des Pankreas, des Hodens und der Nieren gefunden. In den Nieren ist der Befund einer Elastose besonders ausgeprägt, ohne daß die Glomerula und das Nierenparenchym Veränderungen zeigen. Insbesondere finden sich keine Erscheinungen einer entzündlichen oder degenerativen Nephropathie. An den Lebergefäßen fallen beetartige Wucherungen der inneren Gefäßwand auf, die sich durch helle

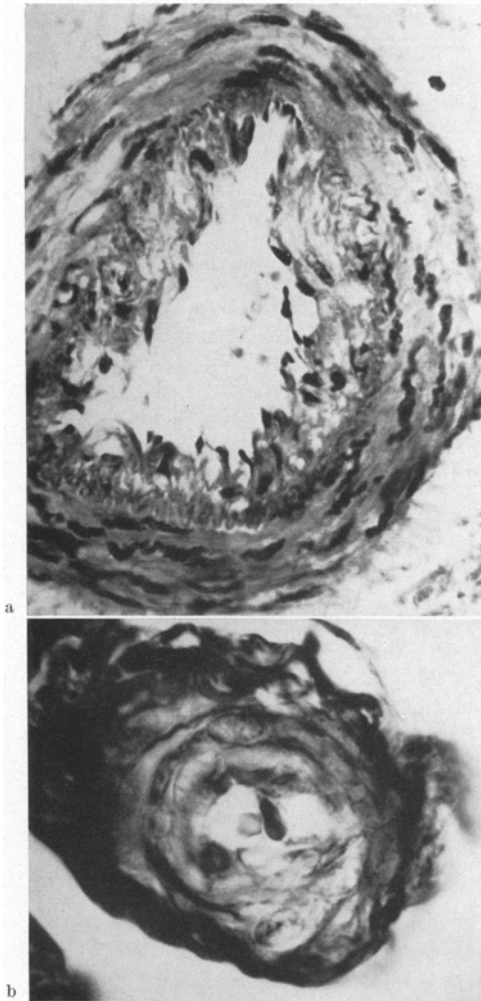


Abb. 8. a Kleine piale Arterie aus der Gegend der Medulla oblongata. Lockere Intimawucherung. Die korkenzieherartig gewundenen Kerne der Muscularis deuten auf eine Gefäßkontraktion (H.-E.). b Piale Arteriole aus der Hypophysengegend mit Endothelwucherung, die aus großen blasigen Zellen besteht (Elastica — v. GIESON)

blasige Zellen mit großen runden Kernen auszeichnen. Die in dieser Weise gebildeten Zellkonglomerate bekommen so ein lockeres schaumartiges Aussehen. Die Veränderungen an kleinen Herzarterien zeigen eine ähnliche Beschaffenheit in

Form einer Wucherung bzw. einer Durchsetzung der Wand mit solchen großblasigen Zellelementen. Diese Zellqualität kommt schließlich auch in kleinen pialen Gefäßen zum Ausdruck, wie es die abgebildete Arteriole aus der Pia der Hypo-

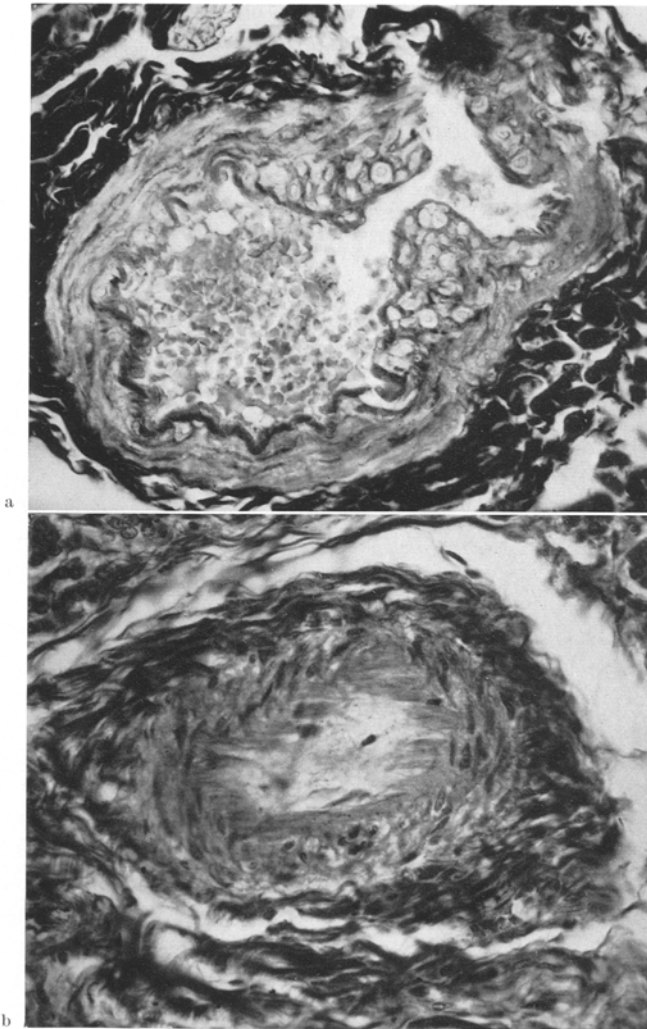


Abb. 9. a Kleine Leberarterie mit Wucherungen aus großblasigen Zellen, die den Proliferationen ein schaumartiges Aussehen verleihen (Elastica — v. GIESON). b Kleines Pankreasgefäß. Obliteration durch ein zartfaseriges, kernarmes Bindegewebe (v. GIESON — Bindegewebsfärbung)

physengegend zeigt. Im Pankreas trifft man wiederholt kleine obliterierte Arterien an, das Gefäßlumen ist von einem lockeren, kernarmen Bindegewebe ausgefüllt.

Vom Pathologischen Institut der Universität Greifswald (Oberarzt Dr. WERNER) wurde uns freundlicherweise das am 30.1.1958 in der Chirurgischen Univ.-Klinik

excidierte Gewebstück aus der geschwollenen Oberlippe (Paraffinblock) zur Verfügung gestellt. Dieses Gewebematerial läßt unter dem Mikroskop ein typisches Granulom erkennen, das jüngere und ältere Gewebsanteile aufweist. Während die offenbar jüngeren Anteile von epitheloidzelliger Beschaffenheit sind, hier und da auch ein rundzellig-sarkomatöses Aussehen haben, finden sich andere, ältere Partien, die einen mehr spindenzellig-fibromartigen Charakter zeigen. Insgesamt handelt es sich um kleinere und größere Granulomknoten, die in ihren jüngeren Anteilen auch einige große vielkernige Zellen aufweisen. In den älteren Anteilen dieses Granuloms kann man massenhaft Leukocyten finden, deren Zelleib sich mit Eosin stark rot angefärbt hat. An einer Arterie dieses Gewebstückes bemerkt man ähnliche Veränderungen, wie sie bereits beschrieben worden sind, nämlich eine Verdickung und Vervielfachung der elastischen Fasern, kombiniert mit einer Fibrose (Abb. 1a und b).

Faßt man die pathologisch-anatomischen Befunde zusammen, so wird man als auffälligste Besonderheit die granuläre Rindenatrophie am Gehirn herausstellen können. Die Lokalisation und Ausbreitung dieser Granularatrophie ist relativ typisch für die cerebrale Manifestation einer Endangiitis obliterans (v. WINIWARTER-BUERGER), allerdings fällt auf, daß der Befund sehr ausgedehnt ist. Granulomatöse Vorgänge im Sinne der an der Oberlippe vorhandenen Cheilitis granulomatosa (MIESCHER) konnten am Gehirn nirgends gefunden werden, weder an den weichen Häuten noch am vasalen Mesenchym. Unter dem Mikroskop lassen die erkrankten Rindengebiete die bekannten Zeichen örtlicher Kreislaufstörungen erkennen mit Erweichungszonen, die im vorliegenden Material häufig laminär nahe der Rinden-Markgrenze angeordnet sind. Bei starker ödematöser Durchtränkung der Rinde und einer Hyalinose der kleinen Gefäße ist es zu einem stellenweise starken Ausfall von Ganglienzellen gekommen. Die Rinde ist in diesen Gebieten stark verschmälert. Häufig trifft man eine Kalkinkrustation der Ganglienzellen an. Große gliöse Zellelemente sind hier zahlreich vorhanden. Holzer-Präparate zeigen, daß es zu nennenswerten Fasergliosen nicht gekommen ist. Fettkörnchenzellen sind in den entsprechenden Präparaten (Sudan III) oft massenhaft anzutreffen. In den besonders stark vom Prozeß ergriffenen Gebieten, so in den Schläfenpolen, sind die Markscheiden weitgehend geschwunden. Zeichen einer echten Entzündung sind im nervösen Parenchym nirgends zu finden.

Die Wandveränderungen der kleinen pialen Arterien, besonders vom Gehirn, aber auch vom Rückenmark, bestehen vorwiegend in einer Aufsplitterung, Vermehrung und Verdickung der elastischen Fasern im Bereich der *Elastica interna*. Arteriolen weisen hier und da Endothelverdickungen auf, die große, wie gebläht wirkende helle Zellen mit blasigen Kernen erkennen lassen. Die Wände aller dieser erkrankten Gefäße — offenbar durchweg arterielle Äste — sind mehr oder weniger stark verdickt, die Lumina oft erheblich eingeengt (Abb. 8a und b).

Gleichartige Wandveränderungen fanden sich auch an kleinen arteriellen Gefäßen von Organen des Halses sowie des Brust- und des

Bauchraumes. Besonders ausgeprägt ist die Aufsplitterung, Vermehrung und Verdickung der Fasern der *Elastica interna* an kleinen Nierenarterien, deren Gesamtdurchmesser 0,3 mm und geringer ist. Dabei zeigen Nierenparenchym und Glomerula keine sichtbaren Alterationen, wie ja auch klinisch eine Nierenaaffektion nicht in Erscheinung getreten war. Das gleiche gilt sinngemäß auch für die übrigen Organe, an denen die erwähnten Gefäßbefunde zu erheben waren.

An kleinen Lebergefäßen können Wucherungen aus großblasigen hellen Zellen gesehen werden, die den Proliferationen ein schaumartiges Aussehen verleihen. Die Zellhaufen liegen unter der *Elastica interna* und buchten diese lumenwärts vor, wobei es innerhalb dieser Zellbeete zu einer Aufteilung und Aufsplitterung der elastischen Faserschicht kommt. Große, helle, blasige Zellen können auch in den tieferen Wandschichten, also in der *Media* gesehen werden. Kleine Arterien des Herzmuskels weisen eine ganz ähnliche Durchsetzung der Wand mit solchen blasigen Zellelementen auf. Im Pankreas findet man vereinzelt kleine Arterien, die durch ein zartfaseriges, kernarmes Bindegewebe obliteriert sind (Abb. 9a und b).

Hinzuweisen ist darauf, daß in dem excidierten Stück aus der Oberlippe neben einer typischen vorwiegend epitheloidzelligen Cheilitis granulomatosa (MIESCHER) auch arterielle Äste gesehen werden können, die Wandveränderungen im beschriebenen Sinne zeigen (Abb. 1b).

In diesem Zusammenhange sind die histologischen Befunde beachtenswert, die SCHUPPENER zusammen mit K. WINKLER an einem Excisionsmaterial erheben konnte, das von 18 Kranken mit einer Cheilitis granulomatosa (MIESCHER) — als Teilgeschehen eines MRS — stammte. In vielen Schnittpräparaten, die von den excidierten Stücken aus den geschwollenen Lippen angefertigt worden waren, fanden sich „beachtliche Gefäßprozesse“. Neben Gefäßerweiterungen waren in acht Fällen Wucherungen der Endgefäße anzutreffen, weiterhin Wandverdickungen und Durchsetzung der Arteriolenwände mit Entzündungszellen. In sieben Fällen zeigten sich „intravasale Rundzelleninfiltrate“, in zwei Fällen „intravasale granulomatöse Proliferationen, die anscheinend bis zur Obliteration der Gefäße führen können“. Diese Befunde geben zu der Vermutung Anlaß, „daß den regionären Ödemen außer entzündlichen auch mechanische Ursachen zugrunde liegen können“. Die Abb. 9 in der zitierten Veröffentlichung SCHUPPENERS zeigt eine Arteriole mit einer endothelialen Wucherung, die einen großen Teil des Gefäßlumens verlegt, die Legende zu dieser Abbildung lautet: „Intravasales Rundzelleninfiltrat.“ Die darauffolgende Abb. 10 zeigt eine kleine Arterie mit verdickter Wand, umgeben von Granulomgewebe. Man kann analog zu unseren Befunden (siehe unsere Abb. 1b, weiter auch Abb. 8a und 8b sowie schließlich Abb. 9a) eine Verdickung und Aufsplitterung der *Elastica interna* erkennen, dazu kommt eine Ausfüllung des Lumens mit einem Zellkonglomerat, das Rundzellen aufweist. Die Legende dieser Abb. 10 in SCHUPPENERS Mitteilung lautet: „Peri- und intravasales Granulom.“

### Diskussion

Wenn bei den im Schrifttum beschriebenen Fällen von MRS mit zentralnervösen Symptomen immer wieder die Vermutung geäußert

wird, daß den neurologischen Ausfällen ein gleichartiger Prozeß zugrunde liegt, wie ihn die Lippen- bzw. Hautaffektion erkennen läßt, daß man also eine „generalisierte Granulomatose“ annehmen könne, so läßt sich eine solche Ansicht im Hinblick auf die hier mitgeteilten Befunde in dieser Form nicht bestätigen.

Betrachtet man zunächst die cerebralen Veränderungen unseres Krankheitsfalles, so erinnert die sehr ausgeprägt vorhandene granuläre Atrophie der Großhirnrinde ihrer Lokalisation bzw. Anordnung nach an eine cerebrale Endangiitis obliterans (v. WINIWARTER-BUERGER). Es wurde aber schon darauf hingewiesen, daß die Granularatrophie in unserem Fall ausgedehnte Rindengebiete ergriffen hat, die über das Maß dessen hinausgehen, was in der Regel bei der cerebralen Endangiitis obliterans gefunden wird. Nach der „klassischen“ Darstellung dieses Krankheitsbildes, wie sie SPATZ mit LINDENBERG gegeben hat, können zwei Manifestationstypen unterschieden werden. Beim Typ I kommt es zu diskontinuierlichen kleineren und größeren Erweichungsherden fast ausschließlich in der Rinde, der Typ II wird durch die granuläre Atrophie der Großhirnrinde repräsentiert. Die Granularatrophie als solche ist, wie betont werden muß, nicht spezifisch für eine bestimmte Gefäß-erkrankung, sondern lediglich der Ausdruck dafür, daß Hirngefäße eines bestimmten Kalibers geschädigt sind [Granularatrophie der Großhirnrinde bei CO-Vergiftung (PENTSCHEW), bei Krampfkrankheiten (SCHOLZ), bei Arteriosklerose]. Charakteristisch für eine cerebrale Endangiitis obliterans ist aber die Lokalisation der Rindenveränderungen, die sich nämlich über die seitlichen Hemisphärenpartien erstrecken — es wird gern von einer „sichelförmigen“ Anordnung gesprochen — und auch an der Hirnbasis ausgebreitet sind. Die von der granulären Atrophie in dieser Weise markierten Rindenpartien entsprechen den Grenzzonen der Irrigationsgebiete der großen Hirnarterien. Die bei unserem Fall erhobenen Hirnbefunde zeigen im Rindengebiet sowohl diskontinuierliche, teils laminäre, teils kleincystische Erweichungen als auch eine Granularatrophie, also eine Kombination der beiden Spatz-Lindenberg-schen Manifestationstypen. Die Ausdehnung der Rindenveränderungen geht in unserem Falle über die Regionen der arteriellen Grenzgebiete hinaus, so ist z. B. das große Areal granulärer Atrophie der linken hinteren Temporalgegend nicht durch ein solches Grenzgebiet (also etwa der Media-Posterior-Grenze) zu erklären. Wichtig scheint uns in diesem Zusammenhang auch eine Mitteilung von J.-E. MEYER, daß der „sichelförmige“ Verteilungstyp der corticalen Schäden nicht für die Endangiitis obliterans pathognomonisch ist, sondern daß man ihm unter anderem auch bei arteriosklerotischen, bei natalen und frühkindlichen Hirnschäden, überhaupt als Ausdruck einer Beeinträchtigung der *Gesamtzirkulation* des Gehirns begegnet.

Der Krankheitsverlauf unseres Falles eines MRS mit fortschreitenden, schließlich sehr massiven neurologischen und psychischen Ausfallserscheinungen kann bezüglich seiner zentralnervösen Symptomatik durch den Befund eines cerebralen endangiitischen Prozesses mit seinen verhängnisvollen Folgen für das Gehirn nachträglich durchaus erklärt werden. Man wird hier fragen müssen: Wäre die Diagnose schon zu Lebzeiten des Patienten möglich gewesen, wenn die Cheilitis granulomatosa (MIESCHER) nicht bestanden hätte, die die differentialdiagnostischen Erwägungen zweifellos in eine ganz bestimmte Richtung gelenkt hat? Zumindest hätte man doch auf Grund des progredienten, anfangs noch etwas intermittierenden klinischen Verlaufs im Verein mit den neuropsychiatrischen, insbesondere auch pneumencephalographischen Befunden an einen fortschreitenden atrophisierenden Hirnprozeß gedacht und eine cerebrale Angiopathie in den Kreis der Erörterungen einbezogen. Das Alter des Patienten — die ersten Krankheitserscheinungen von seiten des MRS traten offenbar mit 25 Jahren auf, und er starb mit 29 Jahren — hätte eine ausgeprägte Hirnarteriosklerose nicht sehr wahrscheinlich gemacht und demnach auch an Gefäßprozesse anderer Art denken lassen müssen. Die Durchführung einer cerebralen Angiographie hätte — wenn man entschlossen gewesen wäre, dem Kranken einen solchen diagnostischen Eingriff zuzumuten — zur Klärung des Krankheitsgeschehens am Gehirn richtungweisend beitragen können.

Von einem anderen Blickwinkel her wird man sich angesichts der von uns erhobenen Hirnbefunde die Frage vorzulegen haben, ob die in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen von MRS mit zentralnervösen Symptomen Kriterien erkennen lassen, die die Annahme gestatten, daß ein cerebraler endangiitischer Prozeß mit im Spiele war. Man wird auf Grund des Krankheitsverlaufes und des klinischen Bildes für die Mehrzahl dieser Fälle eine derartige Annahme nicht stützen können; bei einer geringeren Zahl mag die Berechtigung bestehen, eine solche Möglichkeit vorsichtig zu erwägen, sei es vielleicht auch nur im Sinne eines gefäßbedingten Vorganges ohne Festlegung einer bestimmten angiologischen Diagnose.

Die Ätiologie oder, wie man in diesem Zusammenhang sagen könnte, die Ätiopathogenese der Granulombildung beim MRS ist unbekannt bzw. ungeklärt; eine Vermutung geht dahin, daß es sich um ein „dysregulatorisch fixiertes infekta allergisches Geschehen“ handeln könnte (SCHUPPENER). Bei den im Zusammenhang mit dem MRS auftretenden passageren Facialisparesen peripheren Typs ist die pathogenetische Deutung weniger schwierig. Man kann annehmen, daß es zu einem entzündlichen Ödem im Nerven kommt, das diesen besonders im Canalis FALLOPPII, aber wohl auch weiter distal durch ein „Zu-eng-Werden“ der bindegewebigen Nervenhülle unter vermehrten Druck setzt, ihn

gleichsam zusammenquetscht und dadurch im Verein mit der ödematösen Quellung der Markscheiden und der Achsenzylinder in seiner Leitfähigkeit mehr oder weniger stark beeinträchtigt. Es dürfte sich also um einen Entstehungsmechanismus handeln, wie er auch bei der rheumatischen bzw. idiopathischen Facialislähmung angenommen wird. In einzelnen Fällen wurden beim MRS endoostale Granulome beobachtet, die auch im Canalis FALLOPPII gefunden (KETTEL) und als Ursache der Facialislähmung angeschuldigt wurden, die dann allerdings komplett sein, d. h. alle drei Äste umfassen müßte. Beim MRS sind aber häufig nur einzelne Äste des Facialis von der Parese betroffen. Es kann dabei auch zu irreparablen, bleibenden Gesichtslähmungen kommen. Die beim MRS beobachteten meist flüchtigen Paresen anderer Hirnnerven sind wahrscheinlich auf einen gleichartigen Schädigungsmodus zurückzuführen wie die Facialislähmung.

Wenn bei ein und demselben Patienten zwei Krankheiten zusammenreffen und sich überschneiden, so wird man, wenn beide Krankheitsprozesse nicht gerade zu den häufigen gehören, danach fragen, ob sie ursächlich etwas miteinander zu tun haben. In unserem Fall lautet die Frage: Hat das MRS und insbesondere die Cheilitis granulomatosa etwas mit dem cerebralen Gefäßprozeß zu tun, der der Art und Lokalisation der von ihm verursachten Rindenveränderungen nach als ein endangiitischer anzusprechen ist? Zunächst ist festzustellen, daß die Ursache endangiitischer Krankheitszustände im großen und ganzen eigentlich ebenso unbekannt ist wie die der Granulombildung beim MRS. Eine Gemeinsamkeit ließe sich allerdings insofern finden, als auch bei vielen endangiitischen Vorgängen eine allergische Genese ernsthaft erörtert wird. Endangiitische Prozesse können auch im Gefolge eines chronisch-entzündlichen Geschehens beobachtet werden.

Besonders eindrucksvoll ist ein Krankheitsverlauf, den H. GÜTHERT mitgeteilt hat. Es handelte sich um einen Patienten, bei dem sich mit 20 Jahren im Anschluß an eine lang-eiternde Granatzünderverletzung der Hand und zahlreiche Infekte Durchblutungsstörungen an den Gliedmaßen entwickelten, die im Laufe der Zeit ständig zunahmen und ausgedehnte verstümmelnde Operationen an sämtlichen Gliedern notwendig machten. Außer der Endarteriitis obliterans bestand klinisch eine Endocarditis. Der Patient kam nach 30jähriger Krankheitsdauer ad exitum. Pathologisch-anatomisch fand GÜTHERT eine Endarteriitis obliterans — auch des Gehirns mit sehr ausgedehnter Granularatrophie der Großhirnrinde — mit Übergängen zur Periarteriitis nodosa. An den großen Gefäßen lag eine Atherosklerose vor. „Die gesamte Erkrankung des Gefäßsystems wird einschließlich der Atherosklerose im Sinne einer Panarteriitis als entzündlich gedeutet. Wegen der sicher bestehenden rheumatischen Endo- und Myocarditis haben wir keine Bedenken, die allergisch-hyperergische Entzündung der Gefäßwandung mit ihrem großen Formenreichtum gleichfalls dem Rheumatismus zuzuordnen.“

Wenden wir uns den Gefäßbefunden zu, die wir bei unserem Krankheitsfall eines MRS mit zentral-nervöser Beteiligung erheben konnten-

so gehört die Verdickung, Aufsplitterung und Vermehrung der Fasern der *Elastica interna* im Bereich kleiner Arterien — neben der Hyalinose kleiner corticaler Arterien und den aus blasigen Zellen bestehenden Lumeneinengungen kleiner Arterien im Bereich der Brust- und Bauchorgane — zweifellos zu den markantesten Auffälligkeiten. Hier ergeben sich nun, wenn man den verschiedenen, im Schrifttum geäußerten Ansichten folgt, einige Schwierigkeiten bezüglich der Zuordnung dieser histologischen Befunde zu einem bestimmten angiologischen Krankheitsbild. Schon BUEGER hatte darauf hingewiesen, daß bei der Thrombangiitis obliterans — wie das Leiden häufig genannt wird, weil eine Reihe von Autoren glaubt, daß eine Thrombose der erkrankten Gefäße für die Entstehung der pathologisch-anatomischen Veränderungen wesentlich ist — eine Aufsplitterung der *Elastica interna* stets vermißt werde.

J.-E. MEYER wendet sich gegen die von W. W. MEYER geäußerte Auffassung, daß Unterschiede in der formalen Genese der Arteriosklerose und der Endangiitis obliterans nur gradueller Natur seien oder auf dem Gebiete des zeitlichen Ablaufs lägen. J.-E. MEYER betont demgegenüber, daß es sich seines Erachtens bei diesen beiden Gefäßleiden um zwei ihrem *Wesen* nach verschiedene Erkrankungen handle, deren Abgrenzung grundsätzlich durchführbar sei. Auch er möchte die *Elastica interna* bei der Endangiitis obliterans unversehrt wissen, sie könne lediglich verdickt oder um ein rekanalisiertes Gefäßlumen noch einmal gebildet sein. „Das zarte kernarme, oft kernlos erscheinende Füllgewebe stellt nach allgemeiner Auffassung den Endzustand der Buergerschen Gefäßerkrankung dar. Dabei bleiben die *Elastica interna* und auch die *Media* intakt — ein Befund, den die Diagnose der Thrombangiitis obliterans zur Voraussetzung haben muß.“ Unlängst haben ASANG u. MITTELMEIER erneut die pathogenetischen Zusammenhänge zwischen Endangiitis obliterans und Arteriosklerose diskutiert. Die Thrombangiitis sei eine fakultative Komplikation, die jederzeit das morphologische Bild komplizieren könne. Dieses würde bedeuten, daß die cerebrale Endangiitis oder Thrombangiitis möglicherweise eine fakultative Komplikation einer initialen Arteriosklerose sei. Das gleichzeitige Vorkommen beider Gefäßerkrankungen sei bekanntlich niemals bestritten worden. Auch QUANDT neigt auf Grund eines von ihm eingehend histologisch untersuchten Falles zu der Annahme, daß beide Angiopathien keine grundsätzliche Trennung zulassen.

Das für die Winiwarter-Buergersche Erkrankung typische kernarme Füllgewebe kleiner obliterierter pialer Arterien, die makroskopisch bekanntlich meist ein weißliches, wurmartiges Aussehen haben, konnten wir in unseren Schnittpräparaten nicht entdecken. Wir fanden es lediglich in einigen kleinen Arterien des Pankreas.

Wir werden unter Berücksichtigung aller dieser Umstände bei der Zuordnung der von uns erhobenen Gefäßbefunde zu einem bestimmten Gefäßleiden vorsichtig sein müssen. Wir können zwar feststellen, daß die Anordnung und Ausbreitung der granulären Atropie der Großhirnrinde dem Lokalisationsmodus einer Endangiitis obliterans v. WINI-WARTER-BUERGER noch am nächsten kommt, daß aber das histopathologische Bild und das gleichartige Befallensein bestimmter Gefäßabschnitte auch anderer Organe bei der Festlegung einer angiologischen Diagnose zur Vorsicht mahnt. Man wird daher etwas allgemeiner nur von einem endangiitischen bzw. endarteriitischen Prozeß sprechen. Im Hinblick auf die Gefäßveränderungen, die mit einer hochgradigen Aufsplitterung, Verdickung und Vermehrung der Faserschicht der *Elastica interna* einhergehen und unter Einbeziehung auch der Befunde an der Media (Leber-, Herzgefäße) wäre es darüber hinaus angebracht, lediglich die Bezeichnung „angiitischer bzw. arteriitischer Prozeß“ gelten zu lassen. Solange unser Fall allein dasteht, wird eine Entscheidung darüber, ob den gefundenen Gefäßveränderungen eine Sonderstellung zukommt, oder ob man sie mehr einem endangiitischen oder aber einem arteriosklerotischen Prozeß zuordnen soll, nicht möglich sein.

Die von SCHUPPENER und von uns festgestellten Arterienveränderungen im Gebiet der Cheilitis granulomatosa, deren Charakter denjenigen im Zentralnervensystem und in den Brust- und Bauchorganen unseres Falles weitgehend gleicht, lassen den Schluß zu, daß diesem Gefäßprozeß nicht nur eine lokale, auf die Cheilitis granulomatosa beschränkte Bedeutung zukommt. Da unsere Beobachtung eines MRS mit einer so ausgedehnten Gefäßbeteiligung am Gehirn und an anderen Organen, wie schon betont, zunächst ein Einzelfall ist, wird man bei verallgemeinernden Schlußfolgerungen große Vorsicht walten lassen müssen. Es scheint aber doch so, daß für die bei den Fällen von MRS mit zentralnervöser Symptomatik immer wieder vermutete „Generalisation“ des granulomatösen Prozesses nicht eine genau gleichartige Granulombildung in Frage kommen muß, sondern daß diese Generalisation durch eine Gefäßerkrankung zustande kommen kann, die sich also nicht nur im Granulomgewebe der Lippen selbst ausbildet.

Die Granulombildung ist eine spezifische Antwort auf einen bestimmten Reiz, der unter anderem sicher auch infekt-allergischer Natur sein kann. Das gleiche gilt offenbar auch für endangiitische Reaktionen, wie die erwähnte Beobachtung von GÜTHERT so eindrucksvoll zeigt. Wir glauben daher mit der notwendigen Kritik sagen zu können, daß die Cheilitis granulomatosa (MIESCHER) mit ihren lokalen Gefäßveränderungen und die (end)arteriitische Reaktion der Gefäße des Zentralnervensystems und anderer Organe unseres Falles vom ätiologischen Standpunkt aus einheitlich betrachtet werden können. Ob man das

gesamte Krankheitsgeschehen als Ausdruck einer Infekt-Allergie auffassen will, ob man es in die Nähe der mannigfachen Erscheinungsformen des Rheumatismus rücken will, diese Fragen wird man heute ebensowenig befriedigend zu beantworten vermögen wie die, ob man, entsprechend dem Vorgehen von SCHUPPENER, bei den Gefäßendothelwucherungen innerhalb der Cheilitis von einem „intravasalen Granulom“ sprechen kann und ob demzufolge der granulomatöse Prozeß, der zur Cheilitis granulomatosa (MIESCHER) führt, mit der von uns beschriebenen „generalisierten“ Gefäßreaktion gleichgesetzt werden darf, ob man schließlich in diesem Sinne dann doch von einer „generalisierten Granulomatose“ beim MRS zu sprechen berechtigt ist.

### Zusammenfassung

Es wird über einen Krankheitsfall von Melkersson-Rosenthal-Syndrom mit cerebraler Symptomatik berichtet. Bei dem Kranken, der mit 29 Jahren an einer Lungenembolie starb, waren die neurologischen und psychopathologischen Ausfallserscheinungen während des etwa 4 Jahre dauernden, wechselvollen Krankheitsverlaufes immer mehr in den Vordergrund getreten. Die Sektion deckte am Gehirn eine ausgedehnte granuläre Atrophie der Großhirnrinde auf, als deren Ursache Wandveränderungen kleiner arterieller Gefäßäste festgestellt werden konnten. Gleichartige Gefäßveränderungen wurden auch an Organen des Halses, des Brust- und des Bauchraumes gefunden. Die Zuordnung dieser Gefäßveränderungen zu den bekannten Angioorganopathien, insbesondere zur Endangiitis obliterans (v. WINIWARTER-BUERGER), bereitet Schwierigkeiten wegen der starken Beteiligung der *Elastica interna* (Verdickung und Aufsplitterung der elastischen Faserschicht). Die Möglichkeit eines Zusammenhanges der Gefäßbefunde mit der Cheilitis granulomatosa (MIESCHER) im Sinne einer „Generalisierung“ des Krankheitsgeschehens wird unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur erörtert.

### Literatur

- ASANG, E., u. H. MITTELMEIER: zit. bei J. QUANDT (siehe dort).  
BROSER, F., u. R. BENDER: Über zentral-nervöse Symptome bei Cheilitis granulomat. MIESCHER bzw. MRS. *Nervenarzt* **29**, 21—27 (1958).  
EICKE, W.-J.: Die Endangiitis obliterans der Hirngefäße. In: *Hdbch. d. spez. pathol. Anat. u. Histol.*, Bd. 13, 1. Teil, Bandteil B, S. 1536. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.  
GÜTHERT, H.: Zur Kenntnis der Endarteriitis obliterans. *Virchows Arch. path. Anat.* **315**, 375 (1948).  
HORNSTEIN, O.: Klin.-histol. Untersuchg. über Cheilitis granulomat. (MIESCHER) bzw. MRS. *Hautarzt* **6**, 433—447 (1955).  
HORNSTEIN, O.: Das MRS als Allgemeinerkrankh. *Medizinische* **1959**, 110—112.  
HORNSTEIN, O.: Ungewöhnliche Erscheinungsformen des sogenannten MRS. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 430 (1960).

- LINDENBERG, R., u. H. SPATZ: Über die Thromboendarteriitis obliterans der Hirngefäße (cerebrale Form der v. Winiwarter-Buergerschen Krankheit). *Virchows Arch. path. Anat.* **305**, 531 (1939).
- MEYER, J.-E.: Studien zur cerebralen Thrombangiitis obliterans. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **180**, 647 (1948).
- MEYER, J.-E.: Zur Lokalisation arteriosklerotischer Erweichungsherde in arteriellen Grenzgebieten des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **196**, 421 (1958).
- MEYER, W. W.: Zum Gewebsbild der Thrombangiitis obliterans, insbesondere über die entzündliche Entstehung und weitere Umwandlung der Fibrinablagerungen in der Intima. (Zur morphologischen Differentialdiagnose zwischen Thrombangiitis obliterans und Arteriosklerose). *Virchows Arch. path. Anat.* **314**, 681 (1947).
- QUANDT, J.: Die cerebrale Form der Endangiitis obliterans. In: *Die cerebralen Durchblutungsstörungen des Erwachsenenalters*. Hrsg. J. QUANDT, Berlin 1959, S. 491.
- SCHEID, W.: Cerebrale Kreislaufstörungen bei Thrombangiitis obliterans (v. WINIWARTER-BUERGER). In: *Hdbch. Inn. Med.*, 4. Aufl., Band V/3, S. 69. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- SCHIMPF, A., u. J. SUCKOW: Cerebrale Störungen beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **196**, 27—39 (1957).
- SCHUERMANN, H.: Makrocheilie, Makroglossie, Makrulie. *Med. Klin.* **51**, 289—293 (1956).
- SCHUPPENER, H.-J.: Zum Melkersson-Rosenthal-Syndrom. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **11**, 1598—1610 (1956).
- STUMPF, W., u. H.-J. SCHUPPENER: Das Melkersson-Rosenthal-Syndrom. Untersuchung zur Psychogenese. *Klin. Wschr.* **35**, 882—886 (1957).
- SUCKOW, J.: Zur Klinik des Melkersson-Rosenthal-Syndroms. *Psychiatrie* **7**, 189 (1955).

Prof. Dr. H. SCHWARZ und Prof. Dr. K.-H. ELSAESSER,  
Greifswald, Universitäts-Nervenklinik