

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt
für Psychiatrie, Max Planck-Institut, München
(komm. Direktor: Prof. Dr. SCHOLZ)

Progressive symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen bei „maligner“ hypertonischer Hirnerkrankung

(Ein Beitrag zur formalen Genese des sogenannten Pseudokalks im ZNS)

Von
W. WECHSLER

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Februar/13. September 1961)

Die „idiopathische intracerebrale nichtarteriosklerotische Gefäßverkalkung“ (FAHR) ist, wie wir heute wissen, keine Krankheitseinheit sondern ein pathologisch-anatomisches Syndrom, das idiopathisch, häufig aber auch in Verbindung mit endokrinen Störungen und anderen Krankheiten vorkommt. Aus zahlreichen Arbeiten (WEIMANN; FAHR; VOLLAND; OSTERTAG; HALLERVORDEN; BEYME; KUCSKO u. SEITELBERGER; BOCHNIK; SANDRITTER; JELLINGER u. SUMMER) wissen wir, daß den eigentlichen Pseudokalk- und Kalkausfällungen die Ablagerung einer eiweißhaltigen Substanz vorausgeht. SPATZ ließ seinerzeit die Frage offen, ob die primären eiweißreichen Niederschläge aus dem Blut oder dem Gewebe stammen. In ihrem jüngst erschienenen Handbuchartikel legen nun ERBLOH u. BOCHNIK das Schwergewicht nicht mehr auf Permeabilitätsstörungen der Hirngefäße mit eiweißreichen Exsudationen (PETERS; SANDRITTER; KUCSKO u. SEITELBERGER), sondern auf „Verdichtungen des mesenchymalen Stromabettes und die damit verbundene Behinderung des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe“. Diese Ansicht hat mit anderen Hypothesen die Auffassung gemein, daß Stoffwechselprodukte und ortständige Zellelemente, die Gewebsflüssigkeit (WEIMANN) und das nervöse Grundgewebe (KLEIN) durch „Neurogelierung“ (BOCHNIK), „dystrophische Verkalkung“ (VOLLAND) oder „kolloidale Entmischung“ (BEYME) zum Ausgangsmaterial des Pseudokalks (PSK) werden sollen. Die gegenwärtig diskutierten Vorstellungen über die Herkunft der organischen Matrix des Pseudokalks münden also in der Frage „hämatogen“ oder „gewebsautochthon“. An Hand eines zur Klärung formalgenetischer Fragen instruktiven Falles (Vorkommen der symmetrischen Pseudokalk- und Kalkkonkremente in genetischer Be-

ziehung zu einer „malignen“ Hypertonie), der überdies in der Literatur kein Gegenstück hat, soll zu dem Problem der symmetrischen Konkrementbildung im Zentralnervensystem erneut Stellung genommen werden.

Eigene Beobachtung

Oswald R., Bahnarbeiter¹ (DFA Nr. 95/58). *Vorgeschichte.* Früher nie ernstlich erkrankt. Mit 17 Jahren passagere Lähmung des linken Beines. Am 27. 12. 1955, 27-jährig, Apoplexie gefolgt von einer Schiefstellung des Gesichtes und Sprachstörungen.

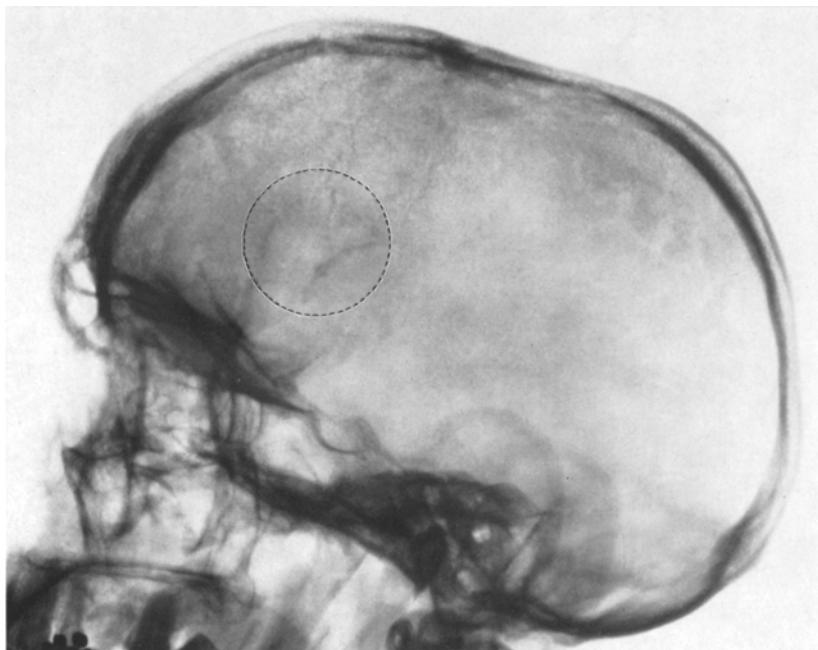


Abb. 1. Herdförmig-konfluierende Verkalkung im Bereich des Frontalhirns

Aufnahmefbefund (10. 1. 1956). Intern Plethora des Gesichtes, Systolicum über der Herzspitze, keine Herzvergrößerung, Bluthochdruck 185/60, Pulsfrequenz 75/min. Serologische Reaktionen auf Syphilis mehrfach negativ.

Neurologisch. Leichte spastische Hemiplegie li., motorische Aphasie, zentrale Parese des Mundfacialis und des N. mastocatorius re., Anisokorie. Im Liquor 9/3 Lymphocyten, 192/3 alte ausgelaugte Erythrocyten, eine sechsfache Eiweiß erhöhung (Quotient 0,7) mit linksgelagerter Mastixkurve. Im EEG Allgemeinveränderungen mit Betonung der re. Hemisphäre. Die beiderseits durchgeführte *Carotisangiographie* spricht für einen stenosierenden Gefäßprozeß und ein kleines

¹ Herrn Priv.-Doz. Ob.-Med.-Rat. Dr. BAUMER, Direktor der Städt. Nervenklinik Bamberg, sei für die Überlassung der Krankengeschichte und des Zentralnervensystems gedankt.

Aneurysma der A. pericallosa. Keine Anhaltspunkte für einen intracraniellen raumbeschränkenden Prozeß.

Verlauf. Der für das jugendliche Alter ungewöhnlich hohe Blutdruck mit Dauerverten von 185/75 und gelegentlichen Blutdruckkrisen bis zu 260/110 konnte genetisch nicht sicher geklärt werden. Differentialdiagnostisch wurde eine Nephrosklerose in Erwägung gezogen. Im Laufe von 2 Jahren kam es dann zu einem langsam fortschreitenden Stirnhirnsyndrom mit Verlust der Initiative, Trägheit, Euphorie und Demenz. Röntgenologisch konnte eine progrediente *Verkalkung im Bereich des Frontalhirns* nachgewiesen werden (Abb. 1), so daß die Möglichkeit eines Hirntumors

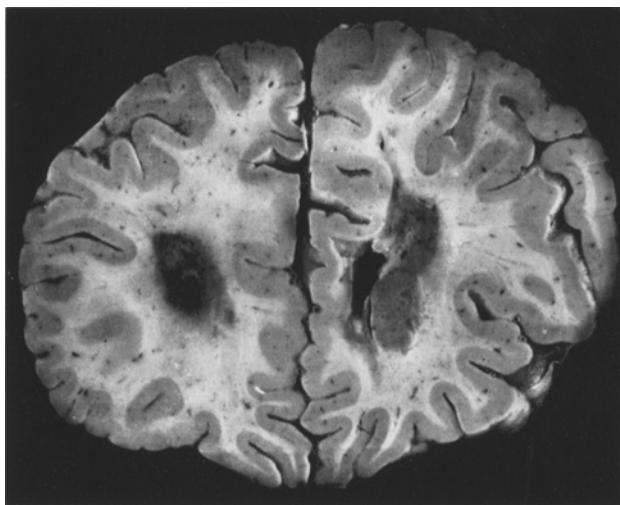


Abb. 2. Ausgedehnte symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Marklager des Frontalhirns, rechts mit paraventrikulärer Gewebeinschmelzung

in Betracht gezogen wurde. Am 7. 3. 1958 erneuter Hirnschlag mit spastischer Hemiparese li. und anschließender Pneumonie, einer Komplikation, der der 29jährige Pat. am 14. 3. 1958 durch Versagen von Herz und Kreislauf erlag.

Klinische Diagnose. Cerebralsklerotischer Gefäßprozeß mit wechselseitigen Hemiparesen und Sprachlähmung.

Befund der Körpersektion. Für das Alter ungewöhnlich stark ausgeprägte Arteriosklerose des gesamten arteriellen Gefäßsystems, außerdem Linkshypertrophie des Herzens mit Coronarsklerose ohne Veränderungen des Klappenapparates, frische Pneumonie beider Lungenunterlappen und arteriosklerotische Schrumpfnieren beiderseits. Innere Organe, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Pankreas und Nebennieren o. B.

Todesursache: Hypostatische Pneumonie und Herzversagen.

Nervensystem. Makroskopischer Befund. Formolfixiertes 1060 g schweres Gehirn. Starke atheromatöse Gefäßveränderungen im Bereich der großen basalen Arterienstämme und der distalen Zweige. Erbsgroßes Aneurysma der A. pericallosa. Alte cystisch umgewandelte große Infarkterweichung im Irrigationsgebiet der A. temporalis caudalis mit Zerstörung der Gyri temporales sup. et med., des Gyrus angularis und der Gyri parietales inf. Außerdem Erweichung im Versorgungsgebiet der A. pericallosa mit Einschmelzung des Balkens und der benachbarten Windungen

beider Gyri cinguli. Auch im Versorgungsgebiet der Heubnerschen Arterien (A. recurrens) sind beiderseits Erweichungen zu erkennen: li. eine ältere und re. eine frische. Im ganzen Gehirn fallen zudem alte und frische Kugelblutungen auf.

Eigenartige und makroskopisch nicht eindeutig zu beurteilende Veränderungen finden sich in symmetrischer Ausprägung im Marklager beider Frontallappen (Abb. 2). Hier sind die zentralen Partien der weißen Substanz grauröthlich verfärbt, wobei kleine, meist stecknadelkopfgroße, gelblich oder blutig tingierte Bezirke auffallen; über die stoppelbartähnliche Schnittfläche ragen zahlreiche harte, kleine und größere Borken hervor. Nur auf der re. Seite gehen diese Veränderungen mit einer partiellen

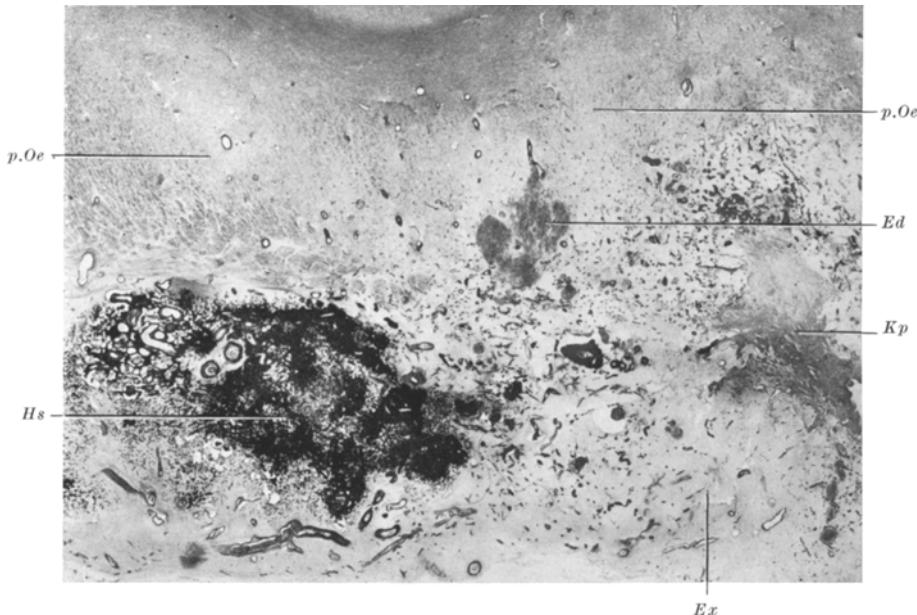


Abb. 3. Teilübersicht der Veränderungen im frontalen Marklager. Massive Pseudokalk- und Kalkablagerungen, die unter Konfuenz der Gefäß- und Gewebskonkremente an einer Stelle zur „Hirnsteinbildung“ (Hs) geführt haben; daneben ausgedehnte plasmatische Exsudationen (Ex), kernarme Kollagenplaques (Kp), frische Erythrodiapedesen (Ed) sowie ein „perifokales“ Ödem mit Lichtung des Markscheidenbestandes (p.Oe). (van Gieson, Celloidin)

Gewebeinschmelzung einher, die bis zu den subcorticalen U-Fasern der Frontalrinde reicht (Abb. 2). In der Umgebung dieser symmetrischen Markveränderung, welche vom Aspekt her an das „bunte Bild“ eines Glioblastoms erinnert, findet sich ein „perifokales“ bis in die Markzungen reichendes Ödem.

Histologischer Befund. Die großen und kleinen extracerebralen Hirnarterien zeigen in unterschiedlicher Stärke hyalinsklerotische Intimaverdickungen, Aufsplitterungen oder Verbreiterungen der Elastica interna sowie Fibrosen und Hyperplasien der Media. An pialen Venen sieht man häufig fibrotische Wandverdickungen von lamellenartigem Charakter. Auch die intracerebralen Arterien zeigen schwerste Wandveränderungen. Im Großhirn, Stammhirn und Kleinhirn finden sich Gefäßwandfibrosen, Hyalinosen, Arteriolonekrosen und „miliare“, öfters thrombosierte Aneurysmen. Folge dieser schweren Gefäßwandveränderungen sind die makroskopisch erwähnten, mehrzeitigen Erweichungen und zahlreiche, erst histologisch

nachweisbare elektive Parenchymnekrosen, auch im Bereich der Medulla oblongata und des Kleinhirns.

Dem symmetrischen Markprozeß des Frontalhirns liegt histologisch eine Vielzahl von Gewebs- und Gefäßveränderungen zugrunde (Abb. 3). Vorherrschend sind Ablagerungen, die auf Grund gemeinsamer färberischer Eigenschaften und der charakteristischen Anordnung und Lokalisation als *Pseudokalk- und Kalkkonkremente* anzusprechen sind: mit Hämatoxylin tingieren sie schwarzblau, mit Säurefuchsin

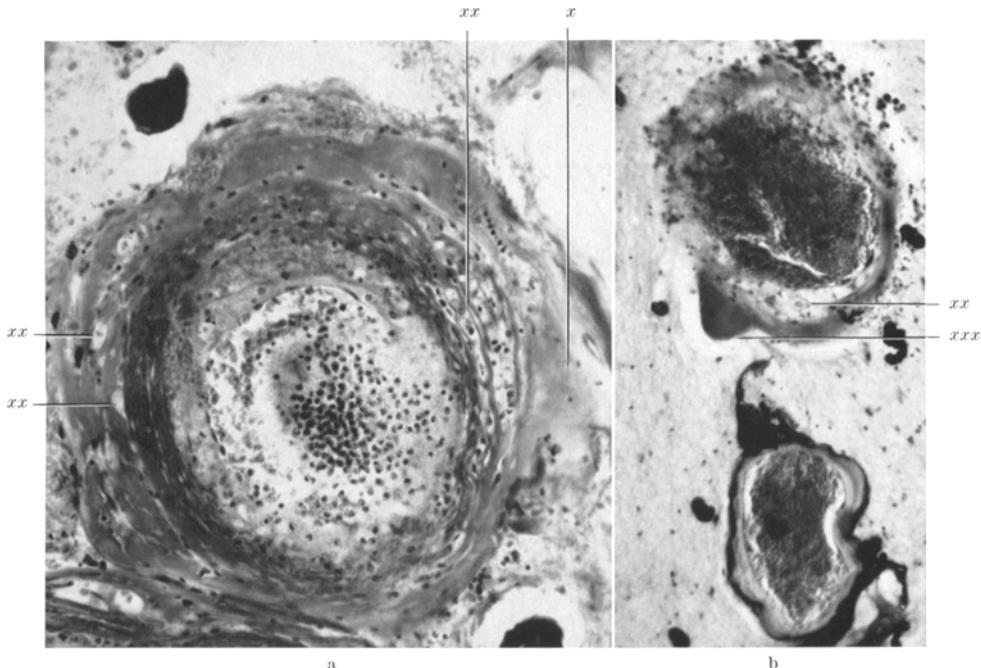


Abb. 4. Gefäßveränderungen im Bereich der progressiven symmetrischen Pseudokalk- und Kalkablagerungen des Frontalhirns. a Arteriolonekrose durch „plasmatische Infiltrationsnekrose“ der Media muscularis und Elastica interna mit Austritt von homogengelbbraunen Massen in den adventitiellen Raum (x); außerdem erhebliche Endotheldefekte mit erythrocytenhaltiger Plasmasinsudation in die gequollene Intima; innerhalb der Gefäßwand zahlreiche Schaumzellen (xx). b Oben: sektorartige Auflösung einer nekrotischen Arterienwand mit beginnender Ektasie und Erythrodiapedesen (beachte bei xxx die großtropfige Abscheidung dunkelbrauner Massen im Bereich der Adventitia). Unten: Adventitielle Verkalkung einer hyalinotisch veränderten kleinen Arterie. (van Gieson, Celloidin)

dunkelrot, mit basischen Anilinfarbstoffen (Kresyl, Toluidin) hell- bis dunkelblau; dabei besitzen sie einen wechselnden Gehalt an Fe- und Ca-Verbindungen, wie aus dem unterschiedlichen Ausfall der Eisen-, Kossa- und Purpurinfärbung zu ersehen ist. Die nur selten mit Sudan III schwach anfärbbaren und kongonegativen Konkremente zeigen im polarisierten Licht weder Doppelbrechung noch Dichroismus. Die Pseudo- und Kalkablagerungen treten als kokken-, tropfen- oder korallenstockartige Capillarinkrustationen, als schwere Verkalkungen der Wände größerer Arterien und Venen und als frei im Gewebe liegende Konkremente auf. Von der Ausfällung kleiner Granulae im Bereich der Adventitia und der Media-Adventitia

Grenze sind alle Übergänge bis zur Ausbildung totaler Gefäßverkalkungen zu beobachten. Die Media adventitiell verkalkter Arterien erscheint häufig hyalinotisch verändert (Abb. 4b und 5c); die verquollene Intima führt häufig eiweißhaltige und sudanophile Stoffe. Durch Verschmelzung der Gewebs- und Gefäßkonkremente mit

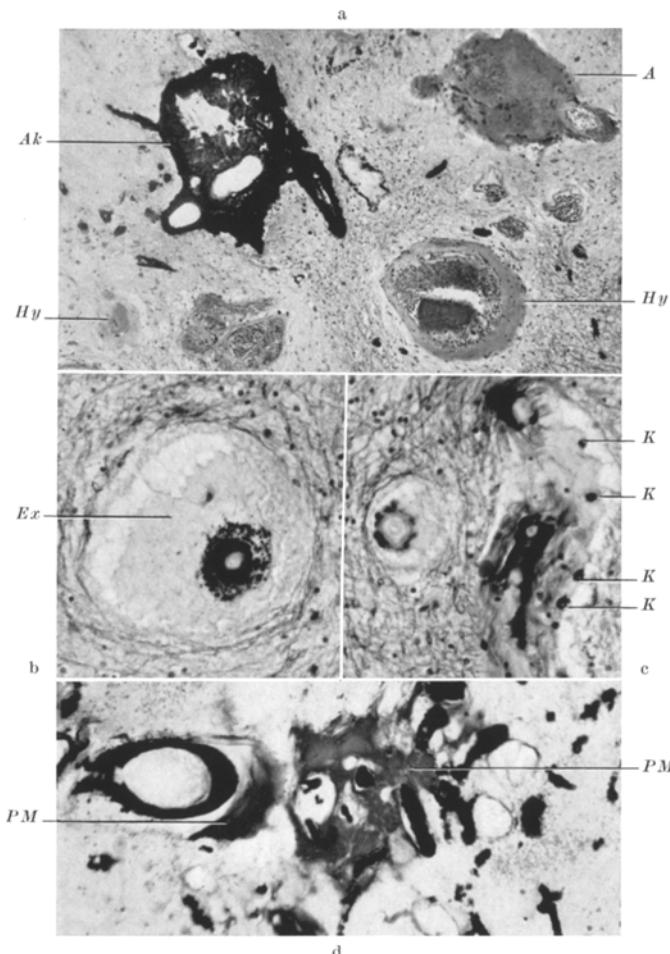


Abb. 5. Beziehungen zwischen der Gefäßerkrankung und den Pseudokalk- und Kalkkonkrementen im frontalen Marklager. a Hyalinosen (*Hy*), unverkalktes (*A*) und verkalktes (*Ak*) „miliares“ Arterienaneurysma, daneben vereinzelte Konkremente um Capillaren und kleine Gefäße, b Stenosierende Gefäßverkalkung mit „expansiver“ eiweißreicher Exsudation (*Ex*) welche das umgebende Hirngewebe verdrängt, c Beginnende kleintropfige Konkrementbildung (*K*) im Bereich perivaskulärer Exsudate um hyalinotisch veränderte, quer- und längsgetroffene Arterien, d „Plasmatische Infiltrationsnekrose“ um verkalkte Gefäße mit im Bild dunkelhomogen erscheinenden Massen (*PM*) (van Gieson, Celloidin)

Schwund des dazwischen liegenden Hirngewebes ist es an einer Stelle sogar zur Bildung eines „Hirnsteines“ gekommen (Abb. 3). Demnach sind die Veränderungen des frontalen Marklagers im Sinne von ERBSLÖH u. BOCHNIK den „schweren

progressiven Formen der symmetrischen Pseudokalk- und Kalkablagerungen des Gehirns“ zuzurechnen.

Von Interesse ist nun, daß im Bereich der Kalkablagerungen auch anders geartete Gefäß- und Gewebsveränderungen auftreten. In großer Zahl finden sich Gefäßwandfibrosen, Hyalinosen und Arteriolonekrosen (Abb. 4 und 5). Die *Hyalinosen* sind durch Intimainsudationen eiweißhaltiger, sudanophiler und metachromatischer Stoffe, später durch kernarme strukturmöglich und mit van Gieson gelbbraun gefärbte Gefäßrohre gekennzeichnet (Abb. 5a). Bei den *Arteriolonekrosen* ist an Stelle der zugrundegegangenen Media und Elastica interna eine dunkelbraune (van Gieson), homogene, öfters kongophile und offenbar relativ widerstandsfähige Substanz getreten, wobei Plasmamassen tropfen- oder seenartig in den perivasculären Raum vordringen können (Abb. 4). Endotheldefekte, plasmatische Gefäßwanddurchtränkungen und intramural gelegene Schaumzellen finden sich regelmäßig (Abb. 4). Bindegewebige Organisationsvorgänge treten nur im Zusammenhang mit sekundären Thrombosen auf. Der nekrotisierende Gefäßwandprozeß führt mitunter zu Ektasie und Bildung „miliarer“ Aneurysmen (Abb. 5a); letztere sind häufig thrombosiert und können in toto verkalken (Abb. 5a). Mit diesen schweren Gefäßwandveränderungen hängen die im Bereich der Pseudokalk- und Kalkablagerungen festzustellenden Erythrodiapedesen und die ausgedehnten eiweißarmen und eiweißreichen Gewebsdurchtränkungen zusammen (Abb. 3). Dabei fallen typische, von SCHOLZ „plasmatische Infiltrationsnekrosen“ genannte Veränderungen (Abb. 5d), kernarme Bindegewebsplaques verschiedener Größe (Abb. 3) und einseitig eine Gewebeinschmelzung auf (Abb. 2). *Manche hyalinotisch und nekrotisch veränderte Gefäße lassen nun Anzeichen für die beginnende Abscheidung von Pseudokalkkonkrementen erkennen:* staubförmige und feingranuläre Konkremente treten dann im Adventitiabereich oder am Rande von perivasculären Exsudatmassen auf (Abb. 5a bis c). Auch verkallte Gefäße können zu ausgedehnten, das umgebende Gewebe umdrängenden, eiweißreichen Exsudationen führen (Abb. 5b). Hervorzuheben ist ferner, daß innerhalb des „Hirnsteins“ um unverkallte (!) kleine Gefäße perivasculäre Gewebsauflockerungen auftreten, während in der Nachbarschaft strukturarme Erweiterungen der perivasculären Räume auffallen. Nicht nur im frontalen Marklager, sondern auch in frontalen Windungstiefen und in beiden Pallida treten Pseudokalk- und Kalkkonkremente auf, hier allerdings ohne Schädigung des nervösen Gewebes. Die Ammonshornformation, die Kleinhirnrinde, der Nucleus dentatus, die striären und thalamischen Kerngebiete sind dagegen frei von vergleichbaren Konkrementen.

Epikrise. Dem in apoplektischen Schüben verlaufenden, schweren neurologischen Krankheitsbild mit fortschreitendem Stirnhirnsyndrom liegt — um es vorwegzunehmen — eine hypertone arteriosklerotische Hirnerkrankung und ein atypisch lokalisiertes Fahrssches Syndrom zugrunde. Mit den durch die cerebralen Gefäßwandveränderungen bedingten Zirkulationsstörungen stehen die mehrzeitigen Erweichungen und elektiven Parenchymnekrosen in Zusammenhang; sie sind das morphologische Substrat der „wechselseitigen Hemiparesen und Sprachlärmung“. Dagegen ist das langsam fortschreitende Stirnhirnsyndrom weder auf Erweichungen noch auf einen differentialdiagnostisch in Erwägung gezogenen Hirntumor rückführbar, sondern auf einen bilateral-symmetrisch ausgeprägten Markprozeß, dessen wesentlichstes Merkmal die massiven Pseudokalk- und Kalkablagerungen sind.

Besprechung der pathologisch-anatomischen Befunde

Im Hinblick auf die formale Entstehung der PSK- und Kalkablagerungen des ZNS ist im vorliegenden Fall auf die Beziehungen zwischen der Gefäßerkrankung und der Konkrementbildung einzugehen. — Die für das jugendliche Alter ungewöhnlich schwere Atherosklerose zeigt im Bereich der cerebralen Gefäße Veränderungen im Sinne der Arteriosklerose (extracerebral), der Hyalinose und Arteriolonekrose (intracerebral). Hyalinosen sind Beispiele für Gefäßwandveränderungen, bei denen Serum- und Plasmainsudationen pathogenetisch ein wichtiges Zwischenglied darstellen (SCHOLZ u. NIETO). Dies gilt noch mehr für die Arteriolonekrose: unter dem Bild einer plasmatischen Infiltrationsnekrose (SCHOLZ) — von STÄMMER „fibrinoide Medianekrose“ genannt — geht die Gefäßwand langsam zugrunde (Abb. 3). Nach SCHÜRMANN u. McMahan, BÜCHNER, STOCHDORPH u. MEESEN sind diese Gefäßveränderungen für die foudroyant verlaufende Hypertonie charakteristisch. Bei dem klinisch gesicherten extremen Bluthochdruck, dem jugendlichen Alter des Patienten und dem Fehlen von anderen, die Arteriosklerose begünstigenden Faktoren ist daher die Annahme einer „malignen“ Hochdruckarteriosklerose gut begründet.

Im Gegensatz zur einfachen Arteriosklerose treten bei der chronischen Hypertonie relativ früh schwere, bis weit in die distalen Arterienstämme verfolgbare Gefäßveränderungen auf (HUECK; BÄUERLE; BÜCHNER u.a.). Kommt es aber innerhalb kurzer Zeit zu hohen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten, so entwickelt sich an der Wand der Arteriolen nicht das Bild der Sklerose oder Hyalinose, sondern das der Nekrose (BÜCHNER). Auf die Besonderheiten der Hochdruckarteriosklerose im Bereich des Gehirns haben vor allem NEUBÜRGER, HILLER, NORDMANN, ANDERS u. EIKE, SCHIMKAT u. KATHKE, STOCHDORPH u. MEESEN aufmerksam gemacht.

Die Folgen einer „malignen“ Hochdruckarteriosklerose sind für das Gehirn recht unterschiedlich. In vorliegendem Fall finden sich zirkulatorisch verursachte Gewebs- und Parenchymnekrosen sowie dyshorische Gewebs schäden. Letztere beruhen auf Schrankenstörungen der intracerebralen Gefäße. Entsprechend dem Grad und wohl auch der Dauer der Permeabilitätserhöhung kam es zum perivaskulären Ödem, zur plasmatischen Infiltrationsnekrose im Sinne von SCHOLZ und zum Austritt von korpuskulären Bestandteilen. Den PSK- und Kalkablagerungen ging also eine Gefäßerkrankung voraus, die zu zirkulatorischen und dyshorischen Störungen Anlaß gab. Bezüglich der formalen Genese des Pseudokalks sind die mit Hirnsteinbildung einhergehenden Konkrementbildungen im frontalen Marklager besonders aufschlußreich. Das Nebeneinander von alten und frischen Veränderungen weist auf einen zurückliegenden, aber immer noch progredienten Prozeß hin. So kommt es, daß neben alten Konkrementen auch die initialen Stadien ihrer Bildung zu beobachten sind. In örtlicher Beziehung zu dyshorischen Phänomenen an und um

hyalinotisch und arteriolonekrotisch veränderte Gefäße konnte die beginnende Abscheidung von kleinen PSK- und Kalkkonkrementen nachgewiesen werden (Abb. 4). Während im Bereich fortgeschrittener Ablagerungen nur noch vereinzelte perivasculäre Ödeme als Ausdruck leichterer Schrankenstörungen um verkalkte (!) Gefäße vorkommen, treten in einem Bezirk, wo frische Ablagerungen zu erkennen sind, serofibrinöse Exsudate sowie Erweiterungen der perivasculären Räume ohne morphologisch faßbare Flüssigkeit auf. Daß auch noch verkalkte Gefäße mit hochgradigen Schrankenstörungen einhergehen (Abb. 4b), ist unter Umständen für die Progredienz derartiger Konkrementbildungen wichtig.

Es hat den Anschein, als ob nur in besonders günstig gelagerten Fällen die Initialstadien der PSK- und Kalkablagerungen erfaßbar sind. Damit mag zusammenhängen, daß nicht in allen Fällen eines Fahr'schen Syndroms Schrankenstörungen der Hirngefäße nachzuweisen sind. Immerhin konnte ich an dem in der Deutschen Forschungsanstalt zur Verfügung stehenden Material, welches symmetrische Konkrementbildungen bei idiopathischer Erkrankung, bei AT-10-Behandlung nach strumipriven Tetanie (Fall ERBSLÖH u. BONGRATZ) und bei chronischer Bleivergiftung umfaßt, feststellen, daß um *unverkalkte Gefäße* spongiöse Gewebsauflockerungen, tropfige Eiweißniederschläge und herdförmige Markscheidenlichtungen zu beobachten sind (Abb. 6). Diese auf Schrankenstörungen hinweisenden Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit den bei Fahr'scher Erkrankung erhobenen Feststellungen anderer Autoren (PETERS; SANDRITTER; KUCSKO u. SEITELBERGER). Die vielfach nachgewiesenen örtlichen Beziehungen zwischen Dyshorie und Konkrementbildung lassen deshalb nicht nur zufällige, sondern auch genetische Zusammenhänge vermuten. *Es ist anzunehmen, daß die mit Permeabilitätsstörungen vergesellschaftete Gefäßerkrankung zur Permeation einer eiweißhaltigen Flüssigkeit geführt hat, wodurch innerhalb der Gefäßwand und im benachbarten Hirngewebe die Konkrementbildung durch Koazervation mit Fe- und Ca-Salzen herbeigeführt wurde.* Daß für die Entstehung der Permeabilitätserhöhung Störungen der Durchblutung mit in Rechnung zu stellen sind, unterstreicht eine interessante Beobachtung von NORMAN u. ULRICH. — Weitere Aufschlüsse geben histochemische Untersuchungen von JELLINGER u. SUMMER. Sie haben die organische Matrix des Pseudokalks — von WEIMANN, SPATZ, OSTERTAG, HALLERVORDEN, BEYME u.a. als komplexer Eiweißkörper angesehen — als einen „Polysaccharid-Protein-Komplex mit einem hohen Gehalt an hochpolymerisierten, vorwiegend (Protein)-gebundenen saueren Mucopolysacchariden“ bestimmt. Polysaccharid-Proteinkomplexe kommen im Blut und im nervösen Gewebe vor. Ein Plus wäre also sowohl durch Permeation aus dem Blut als auch durch eine lokale Stoffwechselstörung im Sinne HALLERVORDENS denkbar. Diese Frage ist aber nur durch exakte

biochemische Untersuchungen zu klären, wenngleich unsere Befunde die „dyschorische Hypothese“ unterstützen.

Bezüglich der Schrankenstörungen scheint es von untergeordneter Bedeutung, wie und wodurch sie entstehen. Dies geht auch aus Beobachtungen hervor, wo auf dem Boden *primärer* Permeabilitätsstörungen der Hirngefäße mit Abscheidung serumeigener und serumfremder

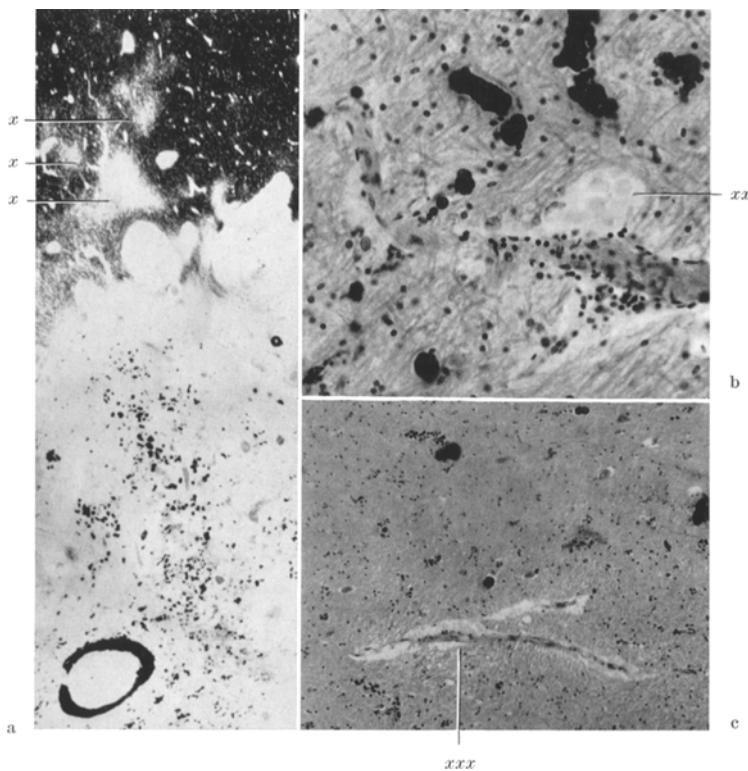


Abb. 6. Schrankenstörungen und ihre Folgen für das Hirngewebe bei anderen Fällen mit „symmetrischer Hirnverkalkung“. a Chronische Bleivergiftung: Konkremente im Putamen und herdförmige, ödembedingte Entmarkungen(x) in der benachbarten weißen Substanz (SCHRÖDER). b AT 10-behandelte strumiprime Tetanie: um Pallidumgefäß tropfige Eiweißniederschläge (xx) in der Größenordnung der PSK- und Kalkkonkremente (van Gieson). c Idiopathische Ablagerung: Gewebsauflockerung um unverkalktes (!) Pallidumgefäß (xxx), daneben zahlreiche kleine Konkremente, vor allem im Capillarbereich (van Gieson)

(amyloidähnlicher) Substanzen die Bildung von PSK- und Kalkkonkrementen beobachtet wurde. Fälle dieser Art sind die Amyloidose und Paramyloidose (GÖTZE u. KRÜCKE), sogenannte Paraproteinosen (PETERS), die von SCHOLZ erstmals herausgestellten Röntgenspätschäden, Angiodysgenesien vom Typ der Sturge-Weberschen Erkrankung (Fall

PETERS) oder der Foix-Alajouanischen Krankheit (Fälle von MARKIEWICZ; SCHOLZ u. WECHSLER), eine atypische diffuse Sklerose (FROWEIN u. KÜCKE) und ein Fall von kolloider Degeneration bei progressiver Paralyse (PEIFFER). Bemerkenswert scheint mir ferner eine eigene Beobachtung von Ependymitis calcificans, wo in örtlicher Nachbarschaft zu Gefäß- und Ödemveränderungen Kalkablagerungen aufgetreten sind.

Daß aus dem Blut permeierte Eiweißstoffe, welche in der Gefäßwand oder dem umgebendem Gewebe niedergeschlagen werden, nicht *allein* eine PSK- und Kalkkonkrementbildung induzieren können, weist auf die *Bedeutung anderer Faktoren* hin, von denen wir sicher nur einen Teil präzisieren können. Beziiglich extracerebraler Faktoren ist der Handbuchdarstellung von ERBSLÖH u. BOCHNIK zu entnehmen, daß die schon von WEIMANN, OSTERTAG, HALLERVORDEN, BEYME u. a. herausgestellten Störungen im endokrinen System, insbesondere solche, die direkt oder indirekt den Kalkstoffwechsel und den Elektrolythaushalt betreffen, besonders wichtig sind. Ob in vorliegendem Fall der Morbus Cushing oder renal bedingte Veränderungen des Elektrolytgleichgewichtes mit im Spiele sind, muß offen gelassen werden. Jedenfalls bestanden keine Funktionsstörungen der Schild- und Nebenschilddrüse.

Von verschiedenen Seiten wird nun die Abstammung der organischen Matrix des Pseudokalks aus dem Blut abgelehnt. Dies geht nicht nur aus älteren, bei BEYME zitierten Arbeiten hervor. In Anlehnung an kolloidchemische Vorstellungen, einschließlich der Synärese (v. BRAUNMÜHL), wird von „dystrophischer Verkalkung“ (VOLLAND) gesprochen oder von einer „abnormen Steigerung der physiologischen, mit dem Altern einhergehenden Entmischungsvorgängen in denjenigen kolloidalen Systemen, welche das Ausgangsmaterial für die Bildung der PSK-Körperchen darstellen“ (BEYME). Nach BEYME können dies sogar „alle geformten und ungeformten, im Gehirn vorkommenden Gewebelemente“ sein. Modifizierte Vorstellungen wurden von BOCHNIK entwickelt; er spricht von „Neurogelierung“ und postuliert eine „abnorme übergreifende Gewebsaktivität“, durch die möglicherweise „ortspezifische Stoffwechselprodukte“ und „unspezifische diffundible Plasmabestandteile“ zu Pseudokalk komplementiert werden sollen. Im übrigen führt BOCHNIK die von OSTERTAG, HALLERVORDEN, MEYER und VOLLAND explizierten Hypothesen gedanklich weiter, wenn er von einer „Wechselwirkung zwischen lokaler Dystrophie und vitalem Milieu“ spricht.

Diesen kolloidchemisch orientierten Betrachtungsweisen ist mit NETTER entgegenzuhalten, daß die Übertragung der *in vitro* gewonnenen kolloidchemischen Feststellungen auf lebende Systeme nicht oder nur sehr bedingt möglich ist. Wir wissen, daß auch im Nervensystem bei einem ständig vorhandenen Stoffumsatz zur Aufrechterhaltung eines optimalen kolloidalen Dispersionsgrades des Protoplasmas, einer osmotischen Zellstabilität und zur Erhaltung der heute mit Hilfe des Elektronenmikroskops teilweise sichtbar gemachten, komplizierten cellulären Strukturen ein ständig ablaufender energieliefernder Vorgang erforderlich ist (SCHOLZ). Da über die Stoffaustauschvorgänge des Gehirns und über die Beziehungen des Zellstoffwechsels zum Strukturstoffwechsel im Zentralnervensystem noch keine ausreichenden Daten vorliegen, führen die oben zitierten Erklärungsversuche des Pseudokalkproblems mit oder

ohne Zuhilfenahme von zusätzlich angenommenen Stoffwechselstörungen bei dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens noch sehr ins Spekulative. Jüngst durchgeführte elektronenmikroskopische Untersuchungen von HAGER, HORSTMANN u. MEVES, NISSING u. VOGELL haben ergeben, daß der „nervösen Grundsubstanz“ ein kompliziertes System nervöser und gliöser Zellfortsätze mit einem nur 200 Å breiten Intercellularfugen-system zugrundeliegt. Auch die Besonderheiten der feinstrukturellen Organisation der cerebralen Gefäße und des perivasculären Raumes sind heute im ZNS weitgehend bekannt (vgl. die zusammenfassende Darstellung von HAGER). Wie und in welcher Weise in diesem hochdifferenzierten cellulären Strukturgefüge eine „Synärese“, „kolloidale Entmischung“ oder „Neurogelierung“ stattfinden soll, ist heute wieder eine völlig offene Frage. Deshalb tut man gut, daran festzuhalten, daß die Bedingungen, welche zur symmetrischen Konkrementbildung im Gehirn führen, weder causal- noch formalpathogenetisch ausreichend geklärt sind. Immerhin darf man bei der Gebundenheit der PSK- und Kalkkonkremente an das Gefäßsystem und dem an einem heterogenen Material nachgewiesenen Vorkommen von Schrankenstörungen sagen, daß die Hypothese der hämatogenen Abstammung der organischen Matrix des Pseudokalks in etlichen Fällen gut begründet ist. Ob bei der Gleichartigkeit der Konkrementbildungen der an Einzelfällen exemplifizierten „dyshorischen Hypothese“ eine allgemeinere formalgenetische Bedeutung zukommt, haben weitere kasuistische, experimentelle und biochemische Untersuchungen zu zeigen.

Zusammenfassung

Es wird über einen Fall von progressiver symmetrischer Pseudokalk- und Kalkablagerung im Gehirn bei einem jungen 29-jährigen Mann mit „maligner“ Hochdruckarteriosklerose berichtet. Dem neurologischen Krankheitsbild mit fortschreitendem Stirnhirnsyndrom lag eine schwere arteriosklerotische Hirnerkrankung und ein in der Lokalisation atypisches Fahrssches Syndrom zugrunde. Den progressiven und mit Hirnsteinbildung einhergehenden symmetrischen Veränderungen besonders im Marklager des Frontalhirns gingen hyalinotische und arteriolonekrotische Gefäßwandveränderungen mit ausgeprägten dyshorischen Vorgängen voraus. Die festgestellten Befunde unterstreichen die mehrfach geäußerte Annahme, daß die organische Matrix des Pseudokalks hämatogenen Ursprungs ist. An Hand eigener Befunde und des einschlägigen Schrifttums wird unter Berücksichtigung moderner biochemischer und feinstruktureller Ergebnisse am Nervensystem zum Problem der formalen und kausalen Pathogenese der symmetrischen Konkrementbildungen im Gehirn erneut und kritisch Stellung genommen.

Literatur

- ANDERS, H., u. W. EIKE: Die Hirngefäße bei Hochdruck. Z. ges. Neurol. Psychiat. **167**, 562 (1939).
- BÄUERLE, W.: Die Coronarsklerose bei Hypertonie. Beitr. path. Anat. **111**, 108 (1959).
- BEYME, F.: Über das Gehirn einer familiär Oligophrenen mit symmetrischen Kalkablagerungen, besonders in den Stammganglien. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **56**, 161 (1946); **57**, 16 (1946).
- BOCHNIK, H.: Morphologische Studien über Pseudokalk („Neurogel“). Ein Beitrag zur Frage intravitaler Eiweißausfällungen im ZNS. Arch. Psychiat. Nervenkr. **184**, 201 (1950).
- BOCHNIK, H.: Nekrosekalk und kalzifizierende Organisation im Gehirn. Dtsch. Z. Nervenheilk. **169**, 358 (1953).
- BRAUNMÜHL, A. VON: Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und präseneraler Gewebsveränderungen. Das hysteretische Syndrom als zerebrale Reaktionsform. Z. ges. Neurol. Psychiat. **142**, 1 (1932).
- BRAUNMÜHL, A. VON: Synäresis und Entzündung. Z. ges. Neurol. Psychiat. **148**, 1 (1933).
- BRAUNMÜHL, A. VON: Versuche um eine kolloidchemische Pathologie des ZNS. Das synäretische Syndrom als zerebrale Reaktionsform. Klin. Wschr. **1934** I, 897, 937.
- BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955.
- ERBSLÖH, F., u. H. BOCHNIK: Symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. XIII 2 B, 1769. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- ERBSLÖH, F., u. H. BONGARTZ: Über wenig bekannte Gefahren der AT 10 Behandlung bei der parathyreopriven Tetanie. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 553.
- FAHR, T.: Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. Zbl. allg. Path. path. Anat. **50**, 129 (1931).
- FROWEIN, R., u. W. KRÜCKE: Klinisch-anatomische Untersuchungen bei diffuser Sklerose mit schizophrenerartigen Symptomen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **166**, 103 (1951).
- GÖTZE, W., u. W. KRÜCKE: Über Paramyloidose mit besonderer Beteiligung der peripheren Nerven und granulärer Atrophie des Gehirns. Arch. Psychiat. Nervenkr. **144**, 183 (1941).
- HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur der sogenannten Grundsubstanz in der Groß- und Kleinhirnrinde des Säugetieres. Arch. Psychiat. Nervenkr. **198**, 574 (1959).
- HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und der perivasculären Räume im Säugetiergehirn. Acta Neuropath. **1**, 9 (1961).
- HALLERVORDEN, J.: Über diffuse symmetrische Kalkablagerungen bei einem Krankheitsbild mit Mikrocephalie und Meningoencephalitis. Arch. Psychiat. Nervenkr. **184**, 579 (1950).
- HILLER, F.: Zirkulationsstörungen im Gehirn, eine klinische und pathologisch-anatomische Studie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **103**, 1 (1935).
- HORSTMANN, E., u. H. MEVES: Die Feinstruktur des molekularen Rindengraues und ihre physiologische Bedeutung. Z. Zellforsch. **49**, 569 (1959).
- HUECK, W.: Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. Münch. med. Wschr. **1920** I, 535, 573, 606.

- JELLINGER, K., u. K. SUMMER: Zusammentreffen von Neuromyelitis optica mit schweren progressiven symmetrischen Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **86**, 82 (1960).
- KLEIN, H.: Nichtarteriosklerotische Capillarverkalkung des Gehirns. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **45**, 516 (1956).
- KUCSKO, L., u. F. SEITELBERGER: Zur Kenntnis der diffusen symmetrischen Kalkablagerung im Gehirn. Wien. Z. Nervenheilk. **5**, 228 (1952).
- MARKIEWICZ, T.: Zur Frage der „kolloidalen“ Degeneration und ähnlicher Vorgänge im ZNS. Z. ges. Neurol. Psychiat. **159**, 53 (1937).
- MEYER, W.: Beiträge zur Frage des Pseudokalkes im ZNS. Z. ges. Neurol. Psychiat. **146**, 393 (1933).
- NETTER, H.: Die Feinstruktur der Zelle als dynamisches Phänomen. Verh. dtsch. Ges. Path. **33**, 8–18 (1949).
- NEUBURGER, K.: Beiträge zur Histologie, Pathogenese und Einteilung der arteriosklerotischen Hirnerkrankung. Veröffentl. Konstitut. Wehrpath. **6**, 37 (1930/1931).
- NISSING, K., u. W. VOGELL: Das elektronenoptische Bild der sogenannten Grundsubstanz der Hirnrinde. Z. Naturforsch. **12b**, 641–646 (1957).
- NORDMANN, M.: Referat über die Spontanblutungen des menschl. Gehirns. Verh. dtsch. Ges. Path. **29**, 11 (1936).
- NORMAN, R. M., and H. URICI: The influence of a vascular factor on the distribution of symmetrical cerebral calcification. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **23**, 142 (1960).
- OSTERTAG, B.: Die an bestimmte Lokalisation gebundenen Konkremente des ZNS und ihre Beziehung zur „Verkalkung intracerebraler Gefäße“ bei gewissen endokrinen Erkrankungen. Virchows Arch. path. Anat. **275**, 828 (1930).
- PEIFFER, J.: Zur kolloiden Degeneration der Hirnrinde bei progressiver Paralyse. Arch. Psychiat. Nervenkr. **198**, 659–672 (1959).
- PETERS, G.: Zur Pathogenese der Sturge-Weberschen Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **164**, 365–379 (1939).
- PETERS, G.: Paraproteinosen und ZNS. Dtsch. Z. Nervenheilk. **161**, 359 (1949).
- PETERS, G.: Spezielle Pathologie d. Erkrankungen des zentralen und peripheren NS, S. 402–405. Stuttgart: Thieme 1951.
- SANDRITTER, W.: Über das Vorkommen von PSK in Gehirnen von Fetten, Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **166**, 481–498 (1951).
- SCHIMKAT, E., u. N. KATHKE: Vergleichende Untersuchungen über die Coronar- und Cerebralsklerose bei Hypertonie. Beitr. path. Anat. **120**, 26 (1959).
- SCHOLZ, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn. Z. ges. Neurol. Psychiat. **150**, 764–785 (1934).
- SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischer Infiltrationen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **181**, 621 (1949).
- SCHOLZ, W.: Für die allgem. Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische u. strukturphysiologische Daten. Hdb. d. spez. path. Anat. hrsg. von Henke-Lubarsch, XIII, 1 A, S. 42–265. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- SCHOLZ, W.: Die nicht zur Erweichung führenden unvollständigen Gewebsnekrosen (elekt. Parenchymnekrosen). Hdb. d. spez. path. Anat. XIII/1 B, S. 1284. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- SCHOLZ, W., u. D. NIETO: Studien zur Pathologie der Hirngefäße, I. Fibrose und Hyalinose. Z. ges. Neurol. Psychiat. **162**, 675 (1938).

- SCHOLZ, W., u. W. WECHSLER: Ein weiterer Beitrag zur angiodynamischen nekrotisierenden Myelopathie (Foix-Alajouaninesche Krankheit). Arch. Psychiat. Nervenkr. **199**, 609 (1959).
- SCHÜRMANN, P., u. H. E. McMAHON: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. Virchows Arch. path. Anat. **291**, 47 (1933).
- SPATZ, H.: Über den Eisennachweis im Gehirn, bes. in Zentren d. extrapyramidalen Systems. Z. ges. Neurol. Psychiat. **77**, 261 (1922).
- STAEMMLER, M.: Über Veränderungen der kleinen Hirngefäße in apoplektischen und traumatischen Erweichungsherden und ihre Beziehung zur traumatischen Spätapoplexie. Beitr. path. Anat. **78**, 408 (1927).
- STOCHDRÖPH, O., u. H. MEESSEN: Die arteriosklerotische und hypertonische Hirnerkrankung. Hdb. Spez. path. Anat. hrsg. von Henke-Lubasch, XIII, 1 B, S. 1485. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- VOLLAND, W.: Über intracerebrale Gefäßverkalkungen: die idiopathische Form mit vorwiegend extrapyramidalem Krankheitsbild, nebst Bemerkungen zur Sturge-Weberschen Krankheit. Arch. Psychiat. Nervenkr. **111**, 5 (1940).
- WEIMANN, W.: Zur Kenntnis der Verkalkung intracerebraler Gefäße. Z. ges. Neurol. Psychiat. **76**, 36 (1922).

Dr. med. W. WECHSLER, Köln-Merheim,
MPI für Hirnforschung, Ostmerheimerstraße 200