

Immunglobulin-A-Plasmozytom mit cerebro-spinaler Hauptmanifestation

Systematische Ausbreitung in Pia mater
und Virchow-Robin-Räumen, exzessiv hohe
Immunglobulin-A-Anreicherung im Liquor cerebrospinalis

W. Dahlmann

Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. J. E. Meyer)

F. Grunwald

Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. H. Bauer)

Chr. Hauswaldt

Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. W. Creutzfeldt)

Eingegangen am 19. April 1974

Ig-A-Myeloma with Cerebrospinal Manifestation

Systematic Localisation in Pia mater and Virchow-Robin Spaces,
Excessive Increase of Ig-A in Cerebrospinal Fluid

Summary. The article gives an account on a 37-year-old man who was clinically observed to develop a diffuse myeloma of the marrow and probably a simultaneous cerebrospinal Ig-A-myeloma of the Cappa type, which spread systematically in the Pia-mater and the Virchow-Robin spaces. It also infiltrated the optic and auditory nerves and the roots of the cauda equina and led to an excessive increase of Ig-A in the cerebrospinal fluid. The patient died 2 years after onset of the disease.

During therapy with cyclophosphamide the clinical picture shifted to show neurologic and psychiatric symptoms that led to death after the stages of deafness, blindness, generalized and psychomotoric fits, and coma.

Serologic and morphologic results are described. The cytostatic effect of cyclophosphamide beyond the brain-blood barrier are discussed, as well as the toxic and metabolic effect of the myeloma proteins on the central nervous system.

Key words: Cerebrospinal Ig-A-Myeloma of the Cappa Type — Myeloma Proteins in the CNS — Increase of Ig-A in Cerebrospinal Fluid.

Zusammenfassung. Es wird über einen 37 jährigen Mann berichtet, der 2 Jahre vor seinem Tode klinisch an einem diffusen Plasmozytom des Knochenmarkes, wahrscheinlich parallel dazu an einem cerebrospinalen Ig-A-Plasmozytom vom kappa-Typ mit systematischer Ausbreitung in der Pia mater und den Virchow-

Räumen sowie mit Infiltrationen der Seh- und Hörnerven und der Caudawurzeln und einer exzessiven Ig-A-Vermehrung im Liquor cerebrospinalis erkrankte. Unter Cyclophosphamidtherapie verlagerte sich der klinische Verlauf auf neurologisch-psychiatrische Symptomatik, die über Taubheit, Erblindung, generalisierte und psychomotorische Anfälle und ein Koma zum Tode führte. Serologische und morphologische Befunde werden beschrieben, die cytostatische Wirkung von Cyclophosphamid jenseits der Bluthirn- bzw. Blutliquorschranke sowie die toxisch metabolische Wirkung der Paraproteine im Zentralnervensystem werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Immunoglobulin-A-Plasmozytom mit cerebrospinaler Ausbreitung — Ig-A-Vermehrung im Liquor — Paraproteine im ZNS.

Die plasmacelluläre blastomatöse Entartung reticuloendothelialer Gewebelemente ist als solitäre, multiple oder systematische Neoplasie vor allem des Knochenmarkes bekannt, wobei am häufigsten das multiple Myelom vorkommt. Bevorzugt betroffen sind hier die Wirbelkörper und das Schäeldach. Neurologische Symptomatik entsteht in 40% [23], einmal durch umschriebene intrakranielle oder intraspinale sekundäre Myelomausbreitung [3, 4, 6, 24, 21, 27, 33, 16, 14], zum anderen durch Kompression frakturierender Wirbelkörper.

Wir konnten den Verlauf eines Plasmocytoms über etwa 2 Jahre verfolgen, das sich zunächst im Knochenmark mit Paraproteinämie, später — während der Cyclophosphamidtherapie — vorwiegend cerebrospinal manifestierte, so daß der Krankheitsverlauf durch eine neurologisch-psychiatrische Symptomatik (organisches Psychosyndrom, generalisierte Anfälle, Dämmerzustände, Seh- und Hörverlust) bestimmt wurde.

Kasuistik

H.-D., KG.-Nr. 1971/71. 37-jähriger Bergmann, seit 1961 Kraftfahrer, zuletzt Arbeiter in einer Gummifabrik. Herr D. wird als ausgeglichen, humorvoll, arbeitsam geschildert. Keine wesentlichen Vorerkrankungen. Ab Ende 1969 hartnäckige diffuse Kopfschmerzen (1–2 Dolviran®-Tabletten täglich). Frühjahr 1970 beiderseits Otitis media, eitrige Conjunctivitis und Kontaktekzem. Ab Herbst 1970 zunehmende allgemeine körperliche Schwäche. Oktober 1970 bei kühler Witterung plötzlich blau-livide Verfärbung aller unbedeckten Körperteile und Kreislaufkollaps. Beim Belastungs-EKG im Krankenhaus Northeim schwere Kollapsreaktion und mehrere Stunden anhaltender Singultus. Nach auswärtigem Paraproteinennachweis im Serum (Dr. F. G. Weyer, Hannover) Verlegung unter der Verdachtsdiagnose „Herzinfarkt mit Paraproteinämie“ in die Medizinische Universitätsklinik Göttingen. Aufnahme am 20. 11. 1970. Klinisch zunächst starke Kopfschmerzen, später Unruhezustände, Sehstörungen (Visusverminderung und Hemianopie nach re.), passagere Halbseitenlähmung re., Hörverlust beiderseits.

Aufgrund der serologischen Untersuchungen und Knochenmarksveränderungen Diagnose eines Ig-A-Plasmozytoms und Beginn einer cytostatischen Behandlung mit Cyclophosphamid 200 mg täglich. Daraufhin Besserung des Allgemeinbefindens, Hörverlust und Sehstörungen blieben bestehen, serologische und morphologische Veränderungen waren weniger ausgeprägt nachweisbar. Entlassung aus stationärer Behandlung am 15. 1. 1971.

Bei monatlich ambulanter Kontrolluntersuchung bis Herbst 1971 subjektiv weitere Besserung des Allgemeinbefindens. Die Stimmung war heiter, euphorisch. Herr D. versuchte auf einer Schreibmaschine ein „Sportbuch“ zu schreiben und fuhr wieder selbst seinen Wagen. Der Gang soll schwankend unsicher gewesen sein (ging wie ein Betrunkener). Angehörigen fielen die mangelnde Ausdauer und die ständigen Klagen über Abgespanntheit und Kopfschmerzen auf.

Am 1. 10. 1971 über Nacht plötzlich rasende Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen. Vom 4. 10. 1971 bis zum 11. 11. 1971 erneute stationäre Behandlung in der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen. Jetzt treten Meningismus, generalisierte cerebrale Anfälle, psychomotorische Anfälle und viele Stunden anhaltende aggressiv gefärbte Unruhezustände mit Desorientierung (wahrscheinlich temporale Dämmerzustände) auf. Serologisch waren keine Paraproteine, im Sternalpunktat nur vereinzelt atypische Plasmazellen nachzuweisen. Am 1. 11. 1971 Verlegung in die Psychiatrische Universitätsklinik Göttingen. Herr D. klagt hier, „kaputt wie ein Hund zu sein“, er ist bewegungsunruhig, redet pausenlos, lacht und witzelt dabei unkritisch. Bei einer Bluttransfusion kommt es zu einem schweren Kreislaufkollaps mit Verwirrtheit und bulbärer Sprache. Unter Cortisontherapie ist dieser Zustand nach 12 Std reversibel. Immer häufiger werden jetzt attackenweise rasende Kopfschmerzen, Erbrechen, Hemianopie nach re. und verminderter Visus gehen in Erblindung über; Herr D. verliert die Orientierung zur Zeit, zum Raum und zur Person, häufige Phasen extremer Hyperventilation mit gesteigerter Pulsfrequenz, Exitus letalis durch Atemstillstand am 8. 12. 1971.

Serologische Befunde

Elektrophorese (Tab. 1). Unter Cyclophosphamid normalisiert sich der Gamma-Globulinanteil.

Tabelle 1. Elektrophoresebefunde (auf Acetatfolien). Ab 15. 3. 1971 unter Cyclophosphamidtherapie

	20.10. 1970 ^b	9.11. 1970 ^a	23.11. 1970	15.3. 1971	21.7. 1971	5.11. 1971	30.11. 1971
Gesamteiweiß g/100 ml	7,4	8,3	8,9	7,1	7,7	6,3	6,3
Albumine relat. %	48	48	47	63	64	51	62
Alpha-1-Globulin relat. %	5	2	3	4	4	8	7
Alpha-2-Globulin relat. %	9	6	6	8	8	9	9
Beta-Globulin relat. %	10	7	7	13	13	13	11
Gamma-Globulin relat. %	28	37	37	12	11	19	11

^a Dr. Weyer, Hannover.

^b KH Northeim.

Tabelle 2. Befunde der quantitativen Immunodiffusion (auf Mancini-Platten) und Immunelektrophorese (nach Scheidegger)

	Gesamteiweiß		Immun-globulin-A		Immun-globulin-G		Ig-A-Paraprotein	
	mg/100 ml	Serum	mg/100 ml	Serum	Liquor	mg/100 ml	Serum	Liquor
	Serum	Liquor	Serum	Liquor	Serum	Liquor	Serum	Liquor
1970								
20. 10. ^a	8300		2640		704		+	
30. 10. ^b	8300		2640		704			
4. 12. ^c	8900		2170		970		+	
							Kryogl.	
10. 12.			1820		580			
18. 12.	warm		1723		577			
	kalt		1816		765			
1971								
15. 5.	7100		330		1550			
5. 10.	6400	92	160	23,5	580	9,7	Ø	+
							Kryo. Ø	
							Ø	
4. 11.	6300	395	188	55,6	850	26,4	Kryo. Ø	
9. 11.		368		60,0		24,6		+
19. 11.		398		108,0		25,1		+
1. 12.	6300	406	271	117,2	700	30,8	+	
6. 12.		574		162,3		17,6		

^a Dr. Weyer, Hannover.^b Dr. Kothe, KH Northeim.^c Dr. Kaboth, Medizinische Universitätsklinik Göttingen.

Quantitative Immunodiffusion (Tab.2). Unter Cyclophosphamid normalisieren sich die deutlich erhöhten Immunglobulin-A-Werte im Serum, während im Liquor die Immunglobulin-A-Proteine auf extrem pathologische Werte ansteigen.

Immunelektrophorese (Tab.2, Abb.1). Vor der Cyclophosphamidtherapie Nachweis von Ig-A-Paraprotein vom Typ kappa und Kryoglobulinen im Serum. (Zu diesem Zeitpunkt keine entsprechenden Liquoruntersuchungen.)

Unter Cyclophosphamidtherapie kein Nachweis von Ig-A-Paraprotein und Kryoglobulin im Serum bis präfinal, während im Liquor Ig-A-Paraproteine vom Typ kappa darzustellen sind.

Cytologische Befunde

Knochenmarkscytologie. (Sternalpunktat) 7. 12. 1970: Deutliche Vermehrung atypischer Plasmazellen mit zugunsten der Kerne verschobener Kernplasmarelation sowie von atypisch großen lymphatischen Zellen. 14. 1. 1971: Atypische Plasma-

Abb.1. Liquorpräcipitate (oben Kontrolle, unten Patient) immunelektrophoretisch entwickelt mit: 1 Anti-Human-Serum (Behring-Werke); 2 Anti-Ig-G, Anti-Ig-A, Anti-Ig-M-Serum; 3 Anti-Ig-A-Serum; 4 Anti-L-Ketten-Serum, Typ kappa; 5 Anti-L-Ketten-Serum, Typ lambda

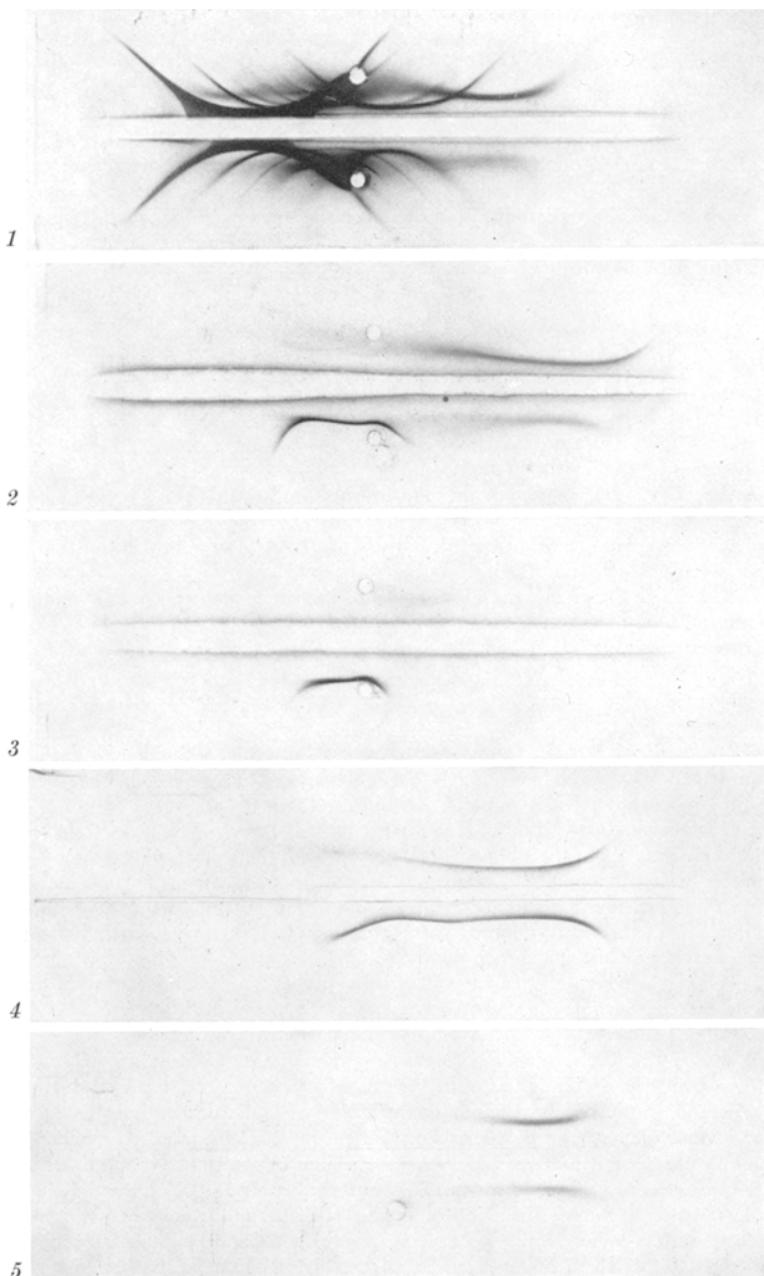


Abb. 1

zellen in unwesentlich geringerer Zahl. 1. 11. 1971: Sehr diskrete Vermehrung atypischer Plasmazellen bei allgemein verminderter Zelldichte (Cytostatikaeffekt).

Beckenkammbiopsie. 28. 11. 1971: Allgemeine Minderung der Zelldichte, vor allem durch Verringerung der Granulopoese. Nester atypischer, relativ großer Plasmazellen mit stark basophilem Cytoplasma.

*Liquorcytologie*¹. Zellzahlen am 5. 10. 1971: 13/3, 4. 11. 1971: 1803/3, 9. 11. 1971: 1248/3, 19. 11. 1971: 1792/3, 1. 12. 1971: 2768/3. Ab 4. 11. 1971 überwiegend unreife und atypisch große rundkernige Zellen, z.T. Lymphocyten, z.T. Plasmazellen ähnlich, vereinzelt reife Plasmacyten. Sehr häufig Mitosen, ferner große, ganz atypische Einzelzellen mit bis 4 vielgestaltigen Kernen. Die entdifferenzierten Plasmacyten sind als Myelomzellen zu deuten.

Andere medizinisch-technische Befunde

Radiologische Befunde. Keine Veränderungen der Knochenstrukturen im Sinne von Osteolyse oder Osteoporose des Skeletes feststellbar.

Säure-Basen-Status (19. 11. 1971). Blut: pH 7,449, P_{CO_2} (berechnet) 28,2 mm Hg, Bas. Exc. — 2,7 mval/l, Puffer-B. 44 mval/l, Standardbicarbonat 22 mval/l, aktuelles Bicarbonat 19,5 mval/l, Lactat 4,9 mg-%.

Liquor. pH 7,298, P_{CO_2} 50 mm Hg, Standardbicarbonat 22,8 mval/l, Lactat 11,9 mg/l.

Aktuelle Hyperventilation bei Blutentnahme. Ansonsten Säure-Basen-Verhältnis sowie Lactatwerte unauffällig.

EEG. Leichte Allgemeinveränderung mit diskontinuierlichem Theta-Wellenherd re. temporal (Abb. 2-1-, -2-).

Unter Hyperventilation Einstreuung krampfstromverdächtiger Potentiale re. temporal.

Obduktion

Makroskopische Befunde (Dr. F. W. Spaar). Leptomeningen beiderseits temporal, temporo-fronto-basal und besonders li. parieto-occipital unregelmäßig, fleckig weiß-grau-milchig verändert. Aufreibung der Bulbi olfactorii und Nervi optici. Unauffällige Hirnnerven III—XII. Seitenventrikelmäßig, III. Ventrikel deutlich erweitert (8 mm). Allgemeines mäßiges Ödem im parieto-temporalen Marklager, ferner zahlreiche bis stecknadelpkopfgroße graue Herde im temporalen Mark beiderseits. Die gesamten Rückenmarkshäute makroskopisch von regelrechter Beschaffenheit. Auf allen Rückenmarksquerschnitten bis zum Sacralmark hin eigentümliche Verquellung mit ganz unscharfer, grauer Fleckung anstelle der Schmetterlingsfigur. Kaliberschwankungen an einzelnen Caudalfasern bis Verdickungen auf doppelte Nervenstärke in den intraduralen Abschnitten.

Sämtliche Wirbelkörper mit gehöriger Knochenstruktur. Nieren, Nebenniere, Milz, Leber, Lymphknoten (Leiste) ohne besondere Veränderungen.

Mikroskopische Befunde. Frontal, temporal sowie parieto-occipital gesamter Subarachnoidalraum mit unregelmäßig wechselnd breiten Massen dicht gelagerter, runder, ovaler oder gering polyedrischer Zellen, die die Blutgefäße, besonders die Venen eng umschließen. Diese Zellelemente reichen in die Gefäßwände hinein, bei arteriellen Gefäßen bis an die Media, bei venösen bis an das Grundhäutchen. Die Leptomeningen des Kleinhirns, der Brücke, der Medulla oblongata sowie des gesamten Rückenmarkes sind durchgehend von gleichartigen Zellen durchsetzt (Abb. 3c). Von der Adventitialschicht der Gefäße reichen die Plasmazytomzellen bis in die

¹ Dr. F. W. Spaar, Neuropathologische Abteilung der Universitäts-Nervenkliniken Göttingen, Leiter: Prof. Orthner.

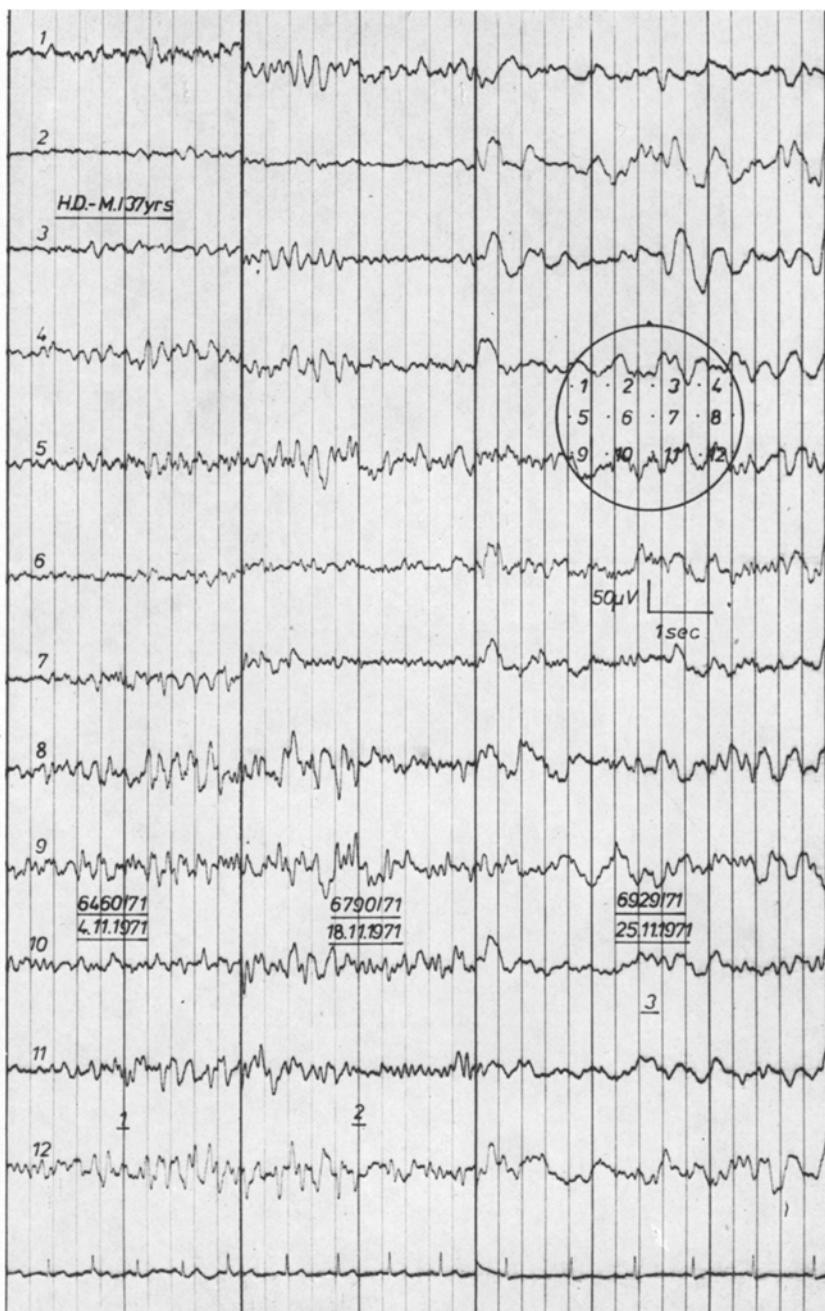
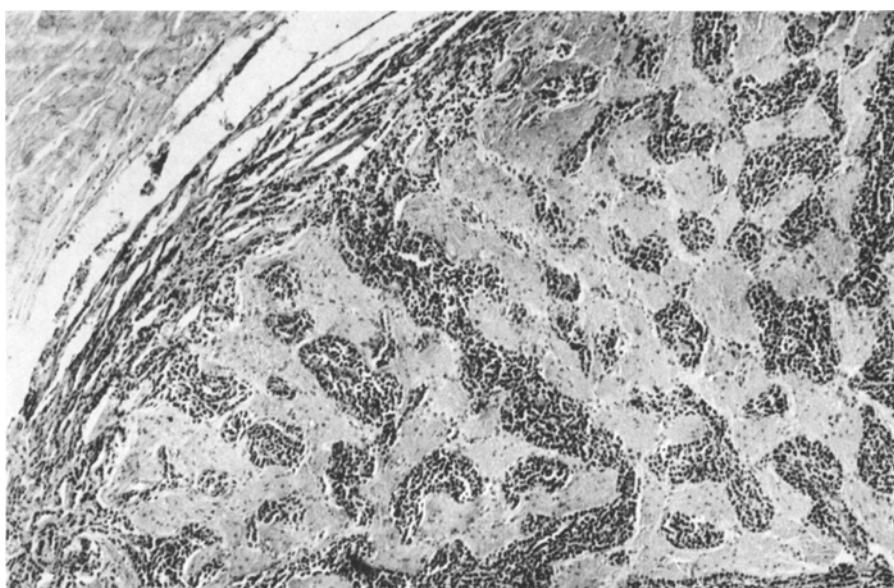
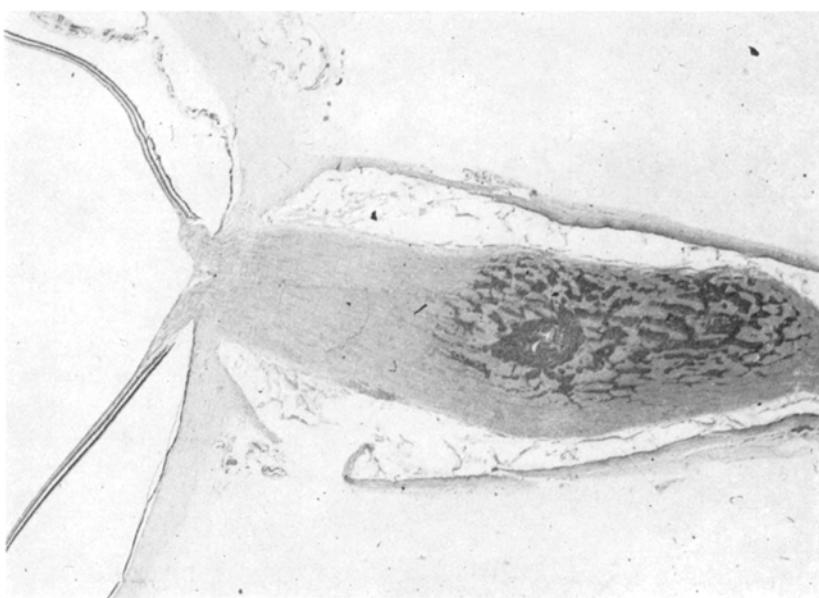


Abb. 2. EEG-Ableitungen bei normaler Vigilanz (-1-, -2-) und im Dämmerzustand (-3-)



b



a

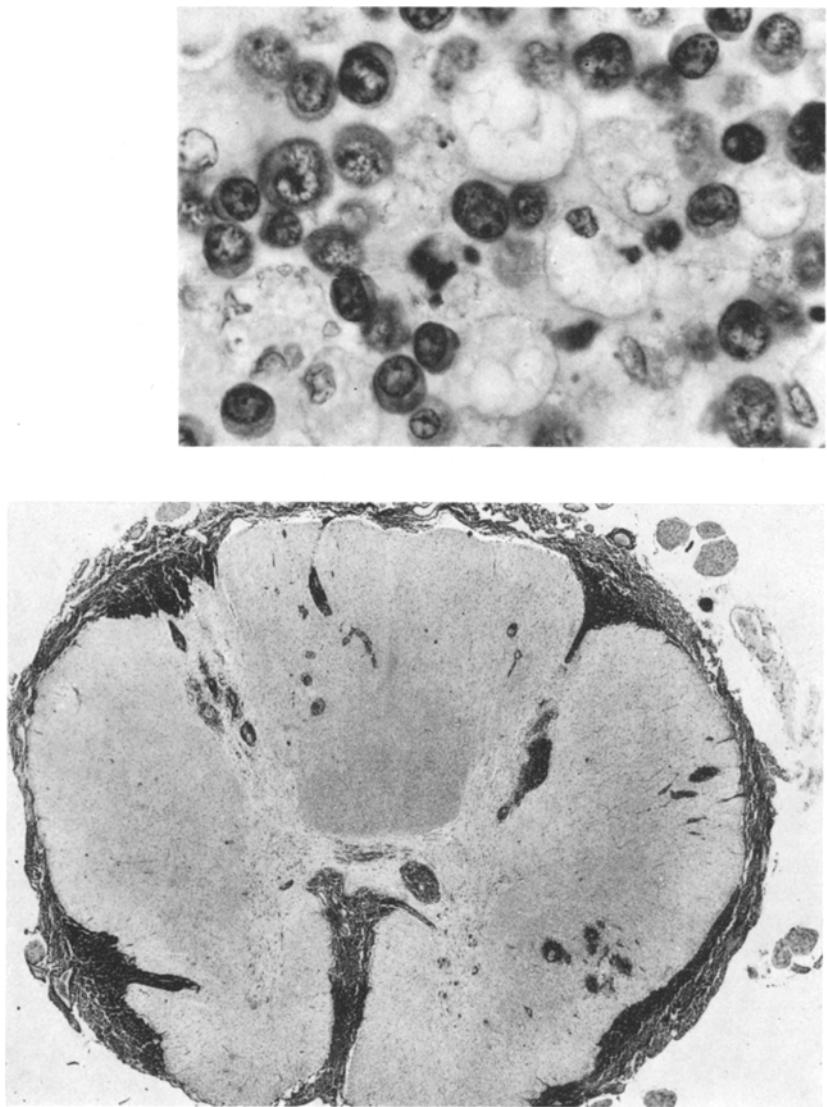


Abb. 3. (a) Verbreiterter Nervi opticus li. (Längsschnitt) HE $\times 10$. (b) Nervus opticus (Querschnitt) — HE $\times 56$. (c) Thorakalmark — Nissl, $\times 10$. (d) Corticales Plasmozytongewebe — Nissl, $\times 200$

Tiefe der Hirnfurchen sowie die cerebrospinalen Virchow-Robin-Räume hinein. Allgemein scharfe Grenze gegenüber dem Hirngewebe mit vielfach epithelartiger Aufreihung dicht liegender Plasmozytomzellen in der Pia; die Membrana limitans gliae wird nirgends durchbrochen.

Die strangförmig angeordneten oder locker verstreuten Plasmozytomzellen bestehen teils aus kleinen hyperchromatischen Zellkernen mit schmalem runden Cytoplasmasaum, teils sind es großkernige, stärker differenzierte plasmacelluläre Formen mit wechselnder Kerngröße, zahlreichen Kernatypien und meist mehreren Nucleolen. Das Chromatin ist oft radiär und randständig angeordnet. Es finden sich viele atypische, mitotische Teilungsfiguren, außerdem gelegentlich abnorm große cytoplasmareiche Zellelemente mit bizarren geformten, einzelnen Kernen sowie Zellen mit hellen Kernen und breitem, transparentem, feinkörnigen oder tropfenförmigen, PAS-positivem Plasma (entsprechende Zellen konnten im Liquor [25] nachgewiesen werden) (Abb. 3d).

Gelegentlich finden sich perivasculäre, lacunäre Räume ebenfalls mit PAS-positivem Material angefüllt.

Die makroskopisch festgestellte Aufreibung der Nervi olfactorii und Nervi optici sowie der Caudafasern ist durch insel- und zapfenförmige, teils perivasculär angeordnete Massen von Plasmozytomzellen, die stellenweise bis in den Subarachnoidalraum hineinreichen, bedingt (Abb. 3a und b). Axone werden dabei auseinandergedrängt.

Niere, Nebenniere, Leber, Milz, Lymphknoten sowie Knochenmark der Wirbelsäule zeigen keine krankhaften Veränderungen.

Epikrise

Der 37jährige Mann erkrankte 2 Jahre vor seinem Tode an ungewöhnlich heftigen Kopfschmerzen. Möglicherweise handelte es sich hier um erste Anzeichen meningealer Beteiligung der Plasmozytomerkrankung. 1 Jahr vor dem Tode traten Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems deutlicher hervor: vorübergehende Halbseitenlähmung, Hemianopie nach rechts, Ertaubung. Unter Cyclophosphamidbehandlung remittierte das Krankheitsgeschehen für etwa 6 Monate. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß ein ausgeprägtes organisches Psychosyndrom mit läppisch euphorischen Zügen und eingeschränkter Kritikfähigkeit einen Teil der Besserung vortäuschte. Ig-A-Paraprotein im Serum waren nicht mehr nachweisbar. Die Ig-A-Werte fielen in den Normbereichen ab. Klinisch stand jetzt die Beeinträchtigung des Zentralnervensystems ganz im Vordergrund: generalisierte und psychomotorische Anfälle, stundenlange Umdämmerungen mit Desorientierung und großer dranghafter Bewegungsunruhe, Blindheit und Taubheit. In den letzten 2 Monaten stieg der Immunglobulin-A-Anteil im Liquor auf extrem hohe Werte ($162,3 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$) an. Die Liquorcytologie ermöglichte jetzt bei Zellzahlen zwischen 1500 und 2000/3 Zellen die Artdiagnose eines Plasmozytoms. Zunehmende Bewußtseinstrübung bis zum tiefkomatösen Zustand mit hyperventilatorisch tachykarden Krisen führten zum Tode.

Überraschenderweise ließ sich bei der histologischen Untersuchung extraneuraler Organe, wie Leber, Milz, Lymphknoten usw. kein Hinweis auf eine Plasmozytommanifestation finden. Auch im Knochenmark war nur eine diskrete Plasmazellvermehrung nachweisbar. Im Zentralnervensystem dagegen breiteten sich blastomatöse, lymphoid-plasmacelluläre Zellelemente in wechselnder Dichte über die gesamten Leptomeningen des Gehirnes und des Rückenmarkes sowie der cerebrospinalen Gefäßsträßen (Virchow-Robin-Räume) aus. Außerdem waren Seh- und Hörnerven sowie einige Caudawurzeln mit den gleichen Zellelementen durchsetzt.

Diskussion

In den mesenchymalen Geweben — besonders in Gefäßnähe — kommen nach Maximov Indifferenzzonen vor, deren multipotente embryonale Elemente Entwicklungstendenzen in verschiedene Richtungen entfalten können. Im ZNS wird dieses sog. reticulo-endotheliale System durch Histiocyten in den weichen Hüllen und im Plexus chorioideus, durch Mikrogliazellen im Hirngewebe sowie durch das adventitielle mesenchymale Netz der Hirngefäße repräsentiert [8, 30].

Systemartige Wucherungen sind in Form der primären Reticuloendotheliomatose des Gehirnes [8, 26, 5] des Rethotelesarkoms [9] sowie Angioreticulosarkoms [12] bekannt geworden.

Eine so ausgesprochen systematische cerebrospinale Ausbreitung eines Plasmozytoms — wie es bei unserem Patienten gegeben ist — ist bis jetzt unseres Wissens nicht beschrieben worden [6]. Bei der ausgeprägten neurologisch-psychiatrischen Symptomatik, die nach einigen Monaten zum Tode führte, stellte sich die Frage, welche Faktoren der blastomatösen Zellwucherung für die Schädigung des Zentralnervensystems verantwortlich waren. Möglicherweise entwickelte sich bei unserem Patienten eine Plasmozytomerkrankung im Knochenmark und in den cerebrospinalen Leptomeningen sowie den intracerebralen-intraspinalen bindegewebigen Gewebsstraßen (Virchow-Robin-Räume) parallel. Infolge des diffus wachsenden Myeloms (Knochenherde konnten radiologisch nicht nachgewiesen werden) traten im Serum Ig-A-Paraproteine und Kryoglobuline auf.

Die ersten klinischen Anzeichen sind wohl auf das gestörte Immunsystem zurückzuführen: allergische Diathese, Infektionsresistenzminderung. Kreislaufversagen bei Unterkühlung.

Auch erste neurologisch-psychiatrische Symptome, wie Ertaubung, Hemianopie nach rechts, passagere Halbseitenlähmung sowie Entwicklung eines organischen Psychosyndroms wurden zunächst als toxische Beeinträchtigung des Zentralnervensystems durch Paraproteine im Serum gedeutet. Aus dem Serum können sie die Bluthirn- bzw. Blut-

liquorschranke passieren und sich gefäßnah im Hirngewebe ablagern und in den Liquor cerebrospinalis übergehen [32, 18, 19, 29, 28, 20]. Das Zentralnervensystem beeinträchtigen sie toxisch-metabolisch [17, 1, 34, 13, 2] und führen im Extremfall zum Coma paraproteinaemicum [31].

In unserem Falle jedoch scheinen die Paraproteine aus dem Serum für die Entwicklung der neurologisch-psychiatrischen Symptomatik nur von untergeordneter Bedeutung zu sein. Unter einer Cyclophosphamidtherapie normalisierte sich nämlich die Bluteiweißzusammensetzung bis zum präfinalen Stadium (Tab. 1), während sich im Liquor cerebrospinalis Ig-A vom kappa-Typ in ständig steigender Menge nachweisen ließen (Tab. 2). Parallel zu dieser pathologischen Liquor-Eiweiß-Zusammensetzung nahm die neurologisch-psychiatrische Symptomatik zu: generalisierte und psychomotorische Anfälle, langandauernde, ungeordnete Dämmerzustände und präfinal zunehmend Bewußtseinstrübung bis zum Koma mit hyperventilatorischen Krisen.

Nach den postmortalen Befunden ist diese cerebrale Symptomatik durch die systematische Plasmazellwucherung in den Leptomeningen sowie den Virchow-Robinschen Räumen mit lokaler Paraproteinbildung zu erklären. Während im Sehnerv (Abb. 3a), im Hörnerv sowie in den Caudafasern ausgedehnte Infiltrate atypischer Plasmazellen für die Ausfälle in erster Linie verantwortlich sind, überschreitet die plasmacelluläre Wucherung an keiner Stelle die Membrana limitans gliae, so daß das Hirn- und Rückenmarksgewebe selbst nicht infiltriert wird. Entscheidend ist deshalb wohl die lokale Bildung von Paraproteinen mit ihrem toxischen Einfluß auf den Metabolismus des Zentralnervensystems. Hinweise auf Ablagerungen von Paraprotein geben die PAS-färbaren homogenen Materialien in den perivasculären Räumen (Virchow-Robin-Räumen) sowie tropfen- und feinkörniges Material in abnorm großen Zellen. Es handelt sich dabei um glykoproteinhaltige Paraproteine [1, 34].

Ausdruck der toxisch-metabolischen Wirkung durch die Paraproteine könnte der histologisch nachzuweisende Ganglienzelluntergang in allen Schichten vom Hypoxämietyp mit perifokalem Ödem sein.

Zur Frage der Cyclophosphamidwirkung kann hier festgestellt werden, daß sie extraneural günstig war (Serum-Eiweiß-Zusammensetzung normalisierte sich). Die weite cerebrospinale Ausbreitung des Plasmazytoms konnte jedoch kaum beeinflußt werden, obwohl für das Cyclophosphamidmolekül eine gute Bluthirn- bzw. Blutliquorschrankengängigkeit bei Tumor cerebri-Patienten [22] und im Tierexperiment [10] nachgewiesen wurde. Entscheidend ist aber wohl, daß die für die cyto-statische Wirkung verantwortlichen Metabolite von Cyclophosphamid nach klinischen Erfahrungen (persönliche Mitteilung der Asta-Werke) nur unvollkommen schrankengängig sind. Auch wir würden bei den vorliegenden Befunden klinisch vermuten, daß Cyclophosphamid bzw. seine

Metaboliten jenseits der Bluthirn- bzw. Blutliquorschranke nicht entscheidend gewirkt haben.

Literatur

1. Aarseth, S., Ofstad, E., Torvik, A.: Macroglobulinaemia Waldenström. *Acta med. scand.* **169**, 691—699 (1961)
2. Bichel, J., Bing, J., Harboe, N.: Another case of hyperglobulinaemia and affection of the central nervous system. *Acta med. scand.* **138**, 1—14 (1950)
3. Clarke, E.: Cranial and intracranial myelomas. *Brain* **77**, 61—81 (1954)
4. Clarke, E.: Spinal cord involvement in multiple myelomatosis. *Brain* **79**, 332—348 (1956)
5. Draganescu, St., Vuia, O.: Neuroreticuloses. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 669—682 (1965)
6. Erbslöh, F.: Das ZNS bei Krankheiten des Blutes, Plasmacytome und Agranulocytose. *Handbuch Spez. path. Anat. u. Histol.* Bd. 12, S. 1471—1480. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958
7. French, J. O.: Plasmacytome of hypothalamus. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **6**, 265—270 (1947)
8. Gereb, T.: Primäre Reticuloendotheliomatose des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **191**, 134—146 (1953)
9. Gerhartz, H.: Retothelsarkome des Zentralnervensystems. *Virchows Arch. path. Anat.* **319**, 339—352 (1951)
10. Graul, E. H., Schaumlöffel, E., Hundeshagen, H., Wilmanns, H., Simon, G.: Metabolismus radioaktivem Cyclophosphamids, Tierversuche und klinische Studien. *Cancer* **20**, 896—899 (1967)
11. Kramer, W.: Plasmacytoma of the brain in Kahler's disease (Multiple myeloma). *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 438—450 (1963)
12. Krosovsky, F. B.: Intrakranielle Angioreticulosarkome. *Vop. Nevrokhir.* **15**, 27—43 (1951)
13. Logothetis, J., Silverstein, P., Coe, J.: Neurologic aspects of Waldenström's macroglobulinemia. *Arch. Neurol. (Chic.)* **3**, 564—573 (1960)
14. Maldonado, J. E., Kyle, R. A., Ludwig, J., Okazaki, H.: Meningeal myeloma. *Arch. int. Med.* **126**, 660—663 (1970)
15. Maximov, A. A.: Über undifferenzierte Mesenchymzellen im erwachsenen Organismus. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. 2, S. 232—248. Berlin: Springer 1927
16. Moossy, J., Wilson, Ch. B.: Solitary intracranial plasmacytoma. *Arch. Neurol. (Chic.)* **16**, 212—216 (1967)
17. Peters, G.: Stoffwechselstörungen und Zentralnervensystem. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **169**, 446—478 (1953)
18. Scheurlen, P. G.: Klinik und Therapie der Paraproteinosen. *Dtsch. Zentralauschuß f. Krebsbekämpfung. Wiss. Tag.-Bericht*, H. 10, S. 397—412. Stuttgart-New York: Schattauer 1969
19. Scheurlen, P. G., Felgenhauer, K., Pappas, A.: Hochmolekulares Gamma-G-Paraprotein im Liquor cerebrospinalis bei Plasmacytom. *Klin. Wschr.* **45**, 419—422 (1967)
20. Schmidt, R. M.: Der Liquor cerebrospinalis: „Plasmacytome“, S. 778—788. Berlin: VEB Volksgesundheit u. Ges. Wesen 1968

21. Silverstein, A., Doniger, D. E.: Neurologic complications of myelomatosis. *Arch. Neurol. (Chic.)* **9**, 534—544 (1963)
22. Simon, G., Graul, E. H., Hundeshagen, H.: Tracer-Studien mit radioaktiv markiertem Cyclophosphamid bei Hirntumoren. *Acta neurochir. (Wien)* **13**, 441—456 (1965)
23. Snapper, J., Turner, L. B., Moscovitz, H. L.: Multiple myeloma. New York: Grune and Stratton 1953
24. Sod, L. M., Weiner, L. M.: Intradural extramedullary plasmacytoma: Case report. *J. Neurosurg.* **16**, 107—110 (1959)
25. Spaar, F. W., Argyrakis, A.: Über Myelomzellen im Liquor cerebrospinalis. *Z. Neurol.* **202**, 229—240 (1972)
26. Vuia, O., Mehraein, P.: Primary reticulosis of the central nervous system. *J. neurol. Sci.* **14**, 469—482 (1971)
27. Weiner, L. P., Anderson, P. N., Allen, J. C.: Cerebral plasmacytoma with myeloma protein in the cerebrospinal fluid. *Neurology (Minneap.)* **16**, 615—618 (1966)
28. Weise, H. J.: Das Liquoreiweißbild bei Dys- und Paraproteinämie. *Klin. Wschr.* **20**, 1040—1046 (1960)
29. Weiss, A. J., Smith, E., Christoff, N., Kochwa, S.: Cerebrospinal fluid paraproteins in multiple myeloma. *J. Lab. clin. Med.* **66**, 280—293 (1965)
30. Wilke, G.: Über primäre Reticuloendotheliosen des Gehirns. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **164**, 332—380 (1950)
31. Wuhrmann, F.: Über das Coma paraproteinaemicum bei Myelomen und Makroglobulinämien. *Schweiz. med. Wschr.* **21**, 623—625 (1956)
32. Wuhrmann, F., Märki, H.: Dysproteinämien und Paraproteinämien. 4. Aufl. Stuttgart: Schwabe u. Co. 1963
33. Zimmermann, H. M.: Plasmacytoma (Multiple myeloma). In: *Pathology of the nervous system* (J. Minckler, Ed.), Vol. II, pp. 2173—2174. Blakiston-New York-Toronto: McGraw-Hill Book Company 1971
34. Zollinger, H. U.: Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. *Helv. med. Acta* **2**, 153—183 (1958)

Dr. W. Dahlmann
Psychiatrische und Poliklinik
der Universität
D-3400 Göttingen
v. Sieboldstraße 5
Bundesrepublik Deutschland