

## Thrombophlebitis der inneren Hirnvenen bei generalisiertem Lupus erythematoses

P. Pilz<sup>1</sup>, H. Wallnöfer<sup>2</sup> und J. Klein<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neuropathologisches Labor, Landesnervenklinik Salzburg, A-5020 Salzburg, Österreich

<sup>2</sup> Medizinische Abteilung, Landeskrankenhaus Vöcklabruck, A-4840 Vöcklabruck, Österreich

<sup>3</sup> Pathologisches Institut, Landeskrankenanstalten Salzburg, A-5020 Salzburg, Österreich

### Thrombophlebitis of Internal Cerebral Veins in a Case of Systemic Lupus Erythematosus

**Summary.** A 28-year-old man suffered from recurrent facial exanthema, arthritis and stomatitis for ten years and died six months after a catatonic episode with terminal cerebral convulsions. Three years before his death high KBR-Antititers to Herpes simplex- and cytomegalic virus were observed, while Lupus-Erythematosus-Tests (LE-Tests) only became positive in the last months. At autopsy, changes compatible with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) were found in the mitral valves, the spleen, and the kidneys. The brain displayed hemorrhagic infarction of the striate bodies and thrombophlebitis of the internal cerebral veins, the wall of which exhibited circumscribed infiltrations with numerous hematoxilin bodies and LE cells. This seems to be the first observation of LE-specific changes in the brain. The importance of cerebral vein affection in SLE involving the nervous system is stressed and a hypothesis submitted proposing the viral etiology of SLE.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus – Cerebral vein thrombosis – Organic psychosis – Herpes simplex virus infection – Cytomegalic virus infection.

**Zusammenfassung.** Ein 28jähriger Mann verstarb nach über zehnjähriger Krankheit mit rezidivierendem Gesichtsexanthem, Arthritiden und Stomatitiden nach einer katatonen Psychose unter cerebralen Krampfanfällen, wobei erst in den letzten Monaten ein pathologischer Harnbefund und positive Lupus-erythematoses-Tests (LE-Tests) erhoben wurden. Virologisch-serologische Untersuchungen drei Jahre vor dem Exitus ergaben stark erhöhte KBR-Titer gegen Herpes simplex und Cytomegalie. Bei der Obduktion fanden sich Veränderungen entsprechend einem generalisierten Lupus erythematoses (GLE) im Bereich der Mitralklappe, der Milz und der Nieren. Das

Gehirn zeigte eine symmetrische, hämorrhagische Nekrose der Corpora striata bei Thrombophlebitis der inneren Hirnnerven mit umschriebenen Wandinfiltraten, Hämatoxylin-Körpern und LE-Zellen, wobei es sich um die erste Beobachtung von LE-spezifischen Veränderungen im Gehirn handeln dürfte. Es wird die Bedeutung cerebral-venöser Veränderungen hervorgehoben und eine Hypothese zur viralen Ätiologie des GLE mitgeteilt.

**Schlüsselwörter:** Generalisierter Lupus erythematoses – Cerebrale Venenthrombose – Organische Psychose – Herpes-simplex-Infektion – Cytomegalie.

## Einleitung

Der Lupus erythematoses (LE) ist für den Betrachter eine faszinierende Erkrankung. Das bunte, enorm vielfältige, klinische Bild führt quer durch sämtliche Fachbereiche der Medizin — ein Grund für die häufige Verkennung des Leidens, da erst die Zusammenschau der verschiedensten Symptome zur Diagnose LE führt. Man unterscheidet zwischen einem LE integumentalis, einem LE visceralis und einer Kombination beider Formen. Letztere wird auch mit den Synonyma LE disseminatus oder generalisatus (GLE) bedacht. Im englischen Sprachgebrauch werden vorwiegend die Ausdrücke LE discoides und systemic lupus erythematosus verwendet. Zu den häufigsten klinischen Symptomen zählen nach Dubois (Dubois, 1976a) Arthritis und Athralgie (91%), Fieber (83%), LE-Zellen (75%), Hautveränderungen (71%), Lymphknotenbefall (58%), Anämie (56%), Anorexie, Übelkeit (53%), Dysproteinämie (53%), Myalgie (48%), Nierenveränderungen (46%), Pleuritis (45%), Leukopenie (42%), Pericarditis (30%), Beteiligung des ZNS (25%). Der Befall des Nervensystems äußert sich klinisch in herdbedingten Ausfällen von seiten des Gehirns oder Rückenmarkes, cerebralen Krampfanfällen, choreatischen Hyperkinesen, peripheren Neuropathien und psychiatrischen Symptomen, die sowohl im Früh- als auch im Spätstadium des Leidens auftreten können. Besondere Beachtung verdienen eine die multiple Sklerose imitierende Erscheinungsform (lupoide Sklerose) (Fulford et al., 1972) und psychiatrische Symptome unter dem Bild einer endogenen Psychose (Denko, 1977), die dann zu besonderen diagnostischen Schwierigkeiten führen, wenn die Grundkrankheit noch nicht apparent ist. Auch cerebrale Krampfanfälle können jahrelang vor der erkannten Generalisierung des Leidens auftreten, wobei sich die Frage stellt, ob es sich bei einigen dieser Fälle um eine medikamentöse Induktion durch Antiepileptica handelt, wie es bei anderen Medikamenten, wie Hydralazin und Procainamid, bekannt ist (Dubois, 1976a). Die grundlegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen stellen fibrinoide Ablagerungen und sogenannte Hämatoxylin-Körper dar, die fakultativ in allen Geweben auftreten können. Wesentlich seltener werden epitheloid-zellige Granulome beobachtet. Die fibrinoiden Ablagerungen sind in ihrer Zusammensetzung nicht restlos geklärt; neben Fibrin und IGG dürfte auch Nucleoprotein in ihnen enthalten sein. Die Hämatoxylin-Körper dürften mit größter Wahrscheinlichkeit den sogenannten freien LE-Körpern entsprechen und Produkte von Kernsubstanz mit antinukleären Antikörpern darstellen. Unter den Organveränderungen seien

besonders Nierenveränderungen erwähnt, wobei die bekannten, drahtschlingenartigen Gefäße nur eine Erscheinungsform darstellen, weiters die relativ seltene Endocarditis Libman-Sacks und die weitgehend spezifischen, konzentrischen, peripheriellen Bindegewebsslamellen um kleine Arterien der Milz (Cruickshank, 1976). Neuropathologische Befunde sind relativ spärlich, besonders im deutschen Sprachraum (Jacob et al., 1968; Orthner und Rossner, 1965; Roßner und Orthner, 1966). Selten werden makroskopische Veränderungen in Form von Blutungen und Erweichungen, häufig dagegen mikroskopische Veränderungen in Form von Endothelproliferation an Arterien unter 100 µ, Mikroinfarkte, Wandnekrosen kleiner Arterien, Fibrin thromben und perivasculäre Infiltrate beobachtet (Dubois, 1976a; Harada, 1960, zit. nach Roßner und Orthner, 1966; Johnson and Richardson, 1968). Der LE wird in das von Klempener geprägte Krankheitsbild der Kollagenosen eingereiht, eine Bezeichnung, die in jüngster Zeit kritisiert wird, da dem Kollagen selbst keine zentrale Bedeutung zukommen dürfte (Cruickshank, 1976). In der Pathogenese der Erkrankung dürften Immunphänomene eine wichtige Rolle spielen. 1948 wurde von Hargraves das sogenannte LE-Zellphänomen beschrieben: Im Serum von LE-Kranken ist ein Faktor enthalten, der bei Inkubation mit eigenen oder fremden Leukocyten zur Homogenisierung von Kernsubstanz führt, die nach Abstoßung des Cytoplasmas (freie LE-Körper) von anderen Granulocyten unter Verbrauch von Komplement phagocytiert wird (Dubois, 1976b). Bei diesem antinucleären Faktor handelt es sich um ein 7-S-Gammaglobulin, in seltenen Fällen auch um ein 19-S-Gammaglobulin. Die pathogenetische Bedeutung dieses Faktors ist aber noch ungeklärt, da er nicht in lebende Zellen eindringen kann und keinen cytopathogenen Effekt zeigt. Das wird besonders an gesunden Säuglingen erkrankter Mütter deutlich, in denen der antinucleäre Faktor einige Wochen nachweisbar ist. Trotzdem dürften in der Pathogenese des LE zirkulierende Immunkomplexe (Nucleoprotein + antinuklearer Faktor + Komplement) eine wesentliche Rolle spielen, da diese in den Glomerula, in den konzentrischen, peripheriellen Bindegewebsslamellen der Milz und in anderen Gefäßen nachweisbar sind. Sie wurden jedoch nicht in cerebralen Gefäßen gefunden, wohl aber im Plexus choroideus (Miescher et al., 1976). Die Ätiologie des LE ist ungeklärt und sehr wahrscheinlich uneinheitlich (Dubois und Arterberry, 1976). Die lange Zeit favorisierte Autoimmuntheorie ist unbewiesen — unter anderem spricht das Vorkommen von GLE bei Agammaglobulinämie dagegen. Auf eine endokrine Komponente lässt das vorwiegende Vorkommen bei jungen Frauen schließen. Für die hereditär-genetische Ätiologie spricht das gehäuft familiäre Auftreten. Auch Störungen im Aminosäuremetabolismus wurden beobachtet. Der bedeutendste Hinweis für eine biochemische Ursache des GLE ergibt sich aus der Induktion der Erkrankung durch verschiedene Pharmaca, besonders Procainamid. Eine virale Ätiologie wird durch wenige positive Züchtungsversuche, aber besonders durch den Nachweis von tubulären myxovirusähnlichen Strukturen in Nierenbiopsien gestützt. Erhöhte virale Antikörper wurden gegen Masern, Parainfluenza, Röteln, Mumps und den Epstein-Barr-Virus beobachtet, wobei sich allerdings der Verdacht ergab, daß es sich um eine unspezifisch verstärkte Immunreaktion handeln könnte (Dubois und Arterberry, 1976). In letzter Zeit wurde auch ein tierexperimentelles Modell des GLE gefunden (New Zealand, Blackmouse-In-

zuchtstamm), an dem zahlreiche typische Krankheitsphänomene entsprechend der menschlichen Erkrankung beobachtet werden konnten (Howie und Simpson, 1976). Neben den hereditär-genetischen Einflüssen ergaben sich auch Hinweise für eine virale Infektion.

Im folgenden werden klinische, virologisch-serologische und pathologisch-anatomische Befunde von Hirn- und Körperorganen eines Mannes mit über zehn Jahre langer Anamnese mitgeteilt, bei dem die Diagnose GLE trotz wiederholter Versuche erst in den letzten Wochen vor seinem Tod gestellt werden konnte.

## Fallbericht

P.J., männlich, geb. 9.8.1948. Die Familienanamnese ist unbekannt. 1964 und 1965 Exanthem im Gesicht, 1967 längere Zeit Kopfschmerzen, 1970 einige Monate rheumatische Beschwerden in sämtlichen Gelenken. Juli 1973 Schwindel, Gefühl, wie „auf fremden Füßen zu gehen“. Fieber bis 39 Grad, mäßiger Meningismus, Liquor: ZZ 0/3, Pandy: opal, Brandberg 0,33%, Sabin-Feldman-Test, Typhus, Paratyphus, Bang, Leptospiren negativ. Virologie und Laborbefund siehe Tabelle 1. Therapeutisch erhielt der Patient Prednisolon, Antirheumatika, Cephalosporine und Immunergon®. Auf Grund des hohen Titers wurde eine Herpes-simplex-Encephalitis angenommen. November 1973 bestanden noch gelegentliche Gelenksschmerzen, Wetterföhligkeit, zeitweise Kopfschmerzen. Konsumptionstest mit Humankollagen 2½ Titerstufen positiv, Waaler-Rose-Test negativ. September 1975 neuerlich Schwindel, Benommenheit, Halsschmerzen, Husten, wandernde Gelenksschmerzen, Fieberblasen an den Lippen, Stomatitis aphtosa, submandibuläre Lymphknotenschwellung, später Thrombophlebitis des rechten Armes und ein Gesichtsexanthem. Temperatur 39 Grad, Liquor: ZZ 1/3, Pandy opal, Zucker 74 mg%. In der Folgezeit trat ein ängstlich agitiertes Zustandsbild mit Suicidgedanken auf, nachdem ein Leukämiekranke aus dem Fenster gesprungen war. Schließlich entwickelte sich ein ausgeprägter Stupor, der Patient war nicht ansprechbar, reagierte kaum auf Schmerzreize, kataleptische Starre. Fieber bis 39,5 Grad. Neurologischer Befund, EEG, Liquor, Thoraxröntgen, Luesserologie o. B. In der Annahme einer akut bedrohlichen Katatonie wurden 5 E-Schocks verabreicht, außerdem erhielt der Patient antirheumatische Cocktails und Penicillin. Unter dieser Behandlung verschwand der Stupor, später trat ein Gesichtsexanthem auf. Vom Dermatologen wurde die Vermutung auf Erythema exsudativum multiforme, Arzneimittel-exanthem oder Masern geäußert. Nach einer Woche war der Patient wieder gut kontaktfähig und bald weitgehend beschwerdefrei; PE aus der Wadenmuskulatur, Harnbefund, Fundusbefund: o. B. Im Februar 1976 neuerliche Aufnahme im Krankenhaus Vöcklabruck mit Fieber bis zu 39,5 Grad, Gesichtsexanthem, periorale Bläschen, Halschmerzen, Gelenksschmerzen, Harn: Eiweiß +++, Esbach 3,9%, im Sediment reichlich Ery, Leuko und hyaline Zylinder. Liquor: o. B. Serum Elphor: Gammaglobulin 33,0%; IGA: 306, IGG: 2400, IGM: 121. Virusbefunde und LE-Tests siehe Tabelle 1. Leberpunktat: chron. Hepatitis von geringer Aktivität. Thoraxröntgen: das Herz vergrößert, myopathisch konfiguriert, paracardiale, kleinfleckige Infiltrate. Therapeutisch erhielt der Patient Immunergon®, Prednisolon in hoher Dosierung und Azathioprin. Ende März kurzzeitig schwarze Flecken vor den Augen, Ende April Lungeninfarkt — 3 × 5000 E Heparin tgl. Exitus am 2.5.1976, terminal einige cerebrale Krampfanfälle. Auf Grund der Klinik und der positiven LE-Tests wurde ein GLE diagnostiziert.

*Obduktionsbefund.* Eitrig-einschmelzende, hämorrhagische Lungeninfarkte bds. bei peripherer Pulmonalembolie. Sero-fibrinöse Pleuritis links (57 ccm), exzentrische Herzhypertrophie bzw. Cor bovinum (550 g), keine Arteriosklerose, kein Vitium. Stauungsorgane: Milz, Nieren und Stauungsgüsse: Hydropericard (300 ccm), Hydrothorax dexter 200 ccm. Hochgradige Fettleber. Histologisch fanden sich an der Mitralklappe fibrinoide Ablagerungen und Hämatoxylin-Körper. In einigen Glomerula Capillarschlingen fibrinoid verändert (Wire loop). In der Milz betonte konzentrische Adventitia-Fibrose kleiner Arterien (Abb. 1). Leber, Herzmuskulatur, Bauchspeicheldrüse, Lymphknoten o. B.

Tabelle 1. Auszug aus den Laborbefunden

	1. Krankhausaufenthalt	2. Aufenth.	3. Aufenth.	4. Aufenth.	5. Aufenth.		
	16.7.73	4.8.73	14.11.73	3.75	9.75	10.—11.75	3.—5.76
KBR Herpes simplex	1: 512	—	1: 512	—	—	—	—
KBR Herpes coster	1: 16	—	1: 4	—	—	—	—
KBR Cytomegalie	1: 512	1: 125		—	—	—	—
KBR Coxsackie B1	1: 4	1: 16	1: 4	—	—	—	—
B2	1: 16	1: 64	1: 8	—	—	—	—
B3	1: 4	1: 32	1: 8	—	—	—	—
B4	1: 8	1: 64	neg.	—	—	—	—
B5	1: 8	1: 64	1: 4	—	—	—	—
B6	neg.	1: 64	1: 8	—	—	—	—
DNS-Bentonit-Test	neg.	—	neg.	—	—	—	—
LE-Latex-Test	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
LE-Zell-Test	neg.	—	—	neg.	neg.	neg.	neg.
ANF	neg.	—	neg.	neg.	—	—	—
Konsumptionsrest auf Thymuskerne	—	—	neg.	—	—	—	4 Stufen pos.
AST	200	4200	200	300—1600	—	200	
Blutsenkung	45/76	25/67	39/82	19/42	79/99	40/65	79/115
Leuko	5700	6400	5200	5200	5600	5100	3400—6900



Abb. 1. Konzentrische Adventitiasfibrose einer Milzarterie, H & E  $\times 80$

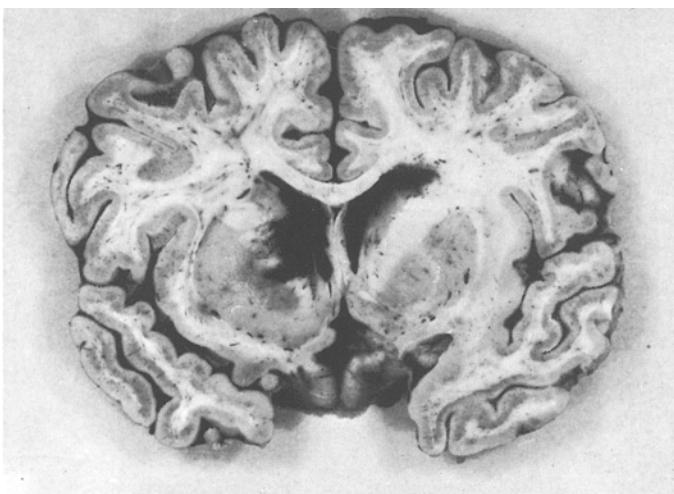


Abb. 2. Hämorrhagische Nekrose des Nucleus caudatus bds.

*Neuropathologischer Befund.* Hirngewicht 1830 g (!). Die Leptomeningen über der Konvexität und der Basis stark fibrös verdickt. Geringe tentorielle Druckfurchen bds. Auf Frontalschnitten ödematöse Quellung der Großhirnmarklager, spaltförmige Einengung der Seiten- und des dritten Ventrikels. Frische hämorrhagische Nekrose der Schweifkerne (Abb. 2). Histologisch: die Vena terminalis und ihre Äste durch frische Thrombocyenthromben verschlossen. In der Venenwand und in deren Umgebung frische granulocytäre Exsudate. Im Parenchym des Nucleus caudatus bds. frische Nekrose mit perivasculären Blut- und Plasmaexsudaten. Im proximalsten Abschnitt der Vena terminalis (Foramen-Monroi-Bereich) ein wandständiger, in Organisation befindlicher Thrombus (Abb. 3). Die

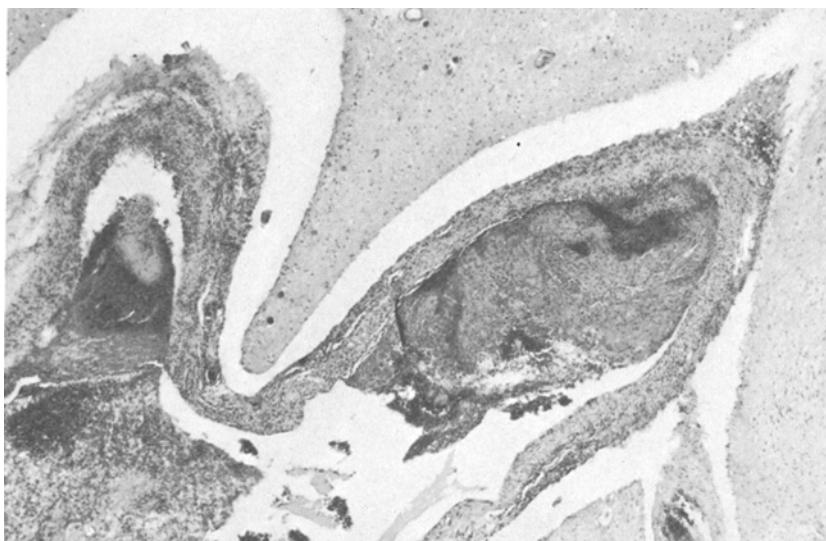


Abb. 3. Phlebitis und parietale Thrombose der Vena terminalis, H & E  $\times 20$

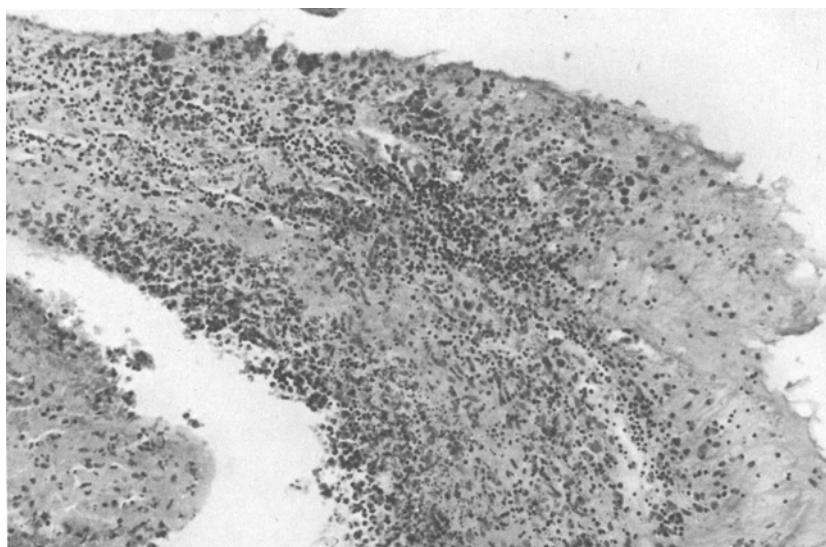


Abb. 4. Entzündliche Infiltrate und Hämatoxylin-Körper in der Wand der Vena terminalis, H & E  $\times 80$

Venenwand an vielen Stellen von Granulocyten, Lymphocyten und Kerntrümmern durchsetzt (Abb. 4). Im Bereich der Adventitia lymphocytäre und histiocytäre Infiltrate und reichlich homogene rosarote bis leicht violette Gebilde von der Größe eines Zellkernes oder Kernfragmentes, teilweise von runder, teilweise von spindelförmiger Konfiguration, entsprechend den Kernen von

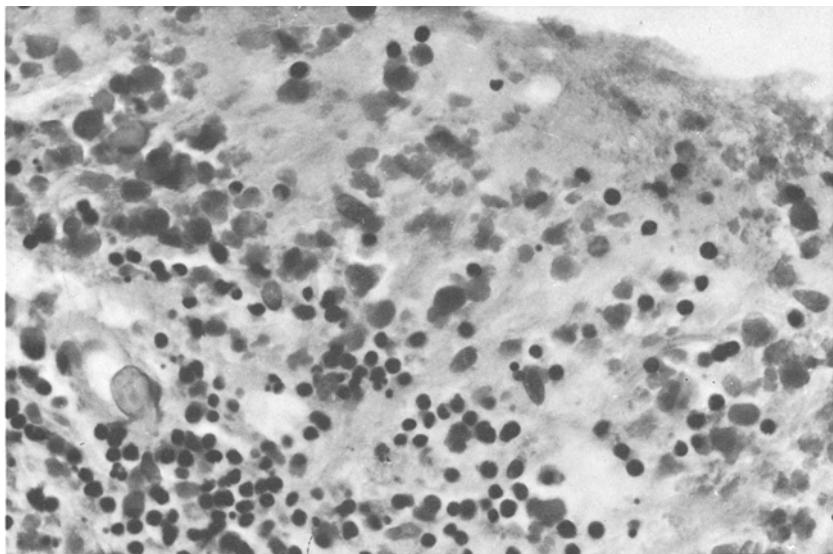


Abb. 5. Typische Hämatoxylin-Körper in der Venenwand, H & E  $\times 320$

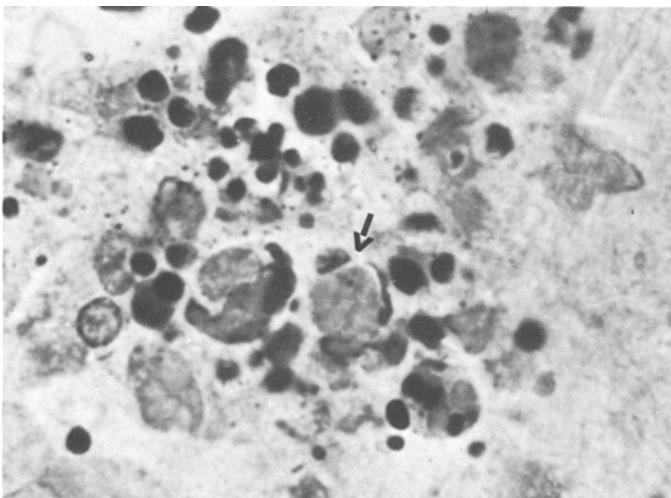


Abb. 6. Echte LE-Zellen (*Pfeil*) in der Wand der Vena terminalis: Hämatoxylin-Körper von Granulocyten phagocytiert, der normal gefärbte Kern liegt dem homogenen Hämatoxylin-Körper bogig an. H & E  $\times 800$

Fibrocyten (Abb. 5). Diese Gebilde erfüllen alle Kriterien der sogenannten Hämatoxylin-Körper. An einigen Stellen auch typische LE-Zellen (Abb. 6). Im proximalen Abschnitt der Vena septi pellucidi identische Veränderungen, jedoch weniger stark ausgeprägt. Eine weitere, erbsengroße hämorrhagische Nekrose im vorderen Kleinhirnstiel links. Auch in den nicht nekrotischen Abschnitten der

Stammganglien und in den Großhirnmarklagern Plasmaexsudate. Im Globus pallidus einer Seite eine kleine, ältere spongiöse Nekrose. Sämtliche Leptomeningen stark fibrös verdickt, keine cellulären Infiltrate. In fast allen Gehirnabschnitten Randzonengliose. Adventitiae-fibrose von Leptomeningealgefäßen und intracerebralen Venen. Endothelproliferation zahlreicher Arteriolen der Rinde. Starke subependymäre Fasergliose und Lichtung eines schmalen, angrenzenden Markstreifens. In den Temporallappen und auch sonst nirgends in den Großhirnhemisphären Hinweise für eine durchgemachte nekrotisierende Encephalitis.

## Diskussion

*A. Zur Diagnostik.* Die Diagnose des GLE kann große Schwierigkeiten bereiten, wie auch vorliegender Fall zeigt. Die Ursachen dafür sind vielfältig: Vom klinischen Standpunkt gesehen spielt dabei die Seltenheit des Leidens eine besondere Rolle, so daß nur wenige Ärzte über ausreichende Erfahrung in der Vielfalt der klinischen Erscheinungen und unterschiedlichen Verlaufsformen der Krankheit verfügen, was besonders für den neuropsychiatrischen Bereich zutreffen dürfte. Die verschiedenen LE-Tests können auch bei florider Erkrankung wie in vorliegendem Fall lange Zeit negativ sein. Unseres Erachtens liegen die diagnostischen Schwierigkeiten aber auch im morphologischen Bereich, insbesondere dort, wo nicht das Vollbild des pathologisch-anatomischen Syndroms zur Beobachtung kommt. Da es sich beim GLE um eine Erkrankung handelt, bei der Immunphänomene eine zentrale Rolle spielen, ist es nicht verwunderlich, daß in Frühstadien oder intensiv behandelten Fällen das Vollbild nicht vorliegt. Wir möchten uns daher der Auffassung von Orthner und Rossner (1965) anschließen, eine entsprechend abgesicherte klinische Diagnose nicht zu bezweifeln, auch wenn keine pathognomonisch-morphologischen Befunde zu erheben sind. In vorliegendem Fall fanden sich LE-spezifische Veränderungen an einem umschriebenen Bezirk der inneren Hirnvenen. Weitgehend pathognomonisch ist auch die konzentrische periarterielle Milzarterienfibrose, die sonst nur noch bei der thrombotisch thrombopenischen Purpura vorkommt, die aber auch eine Verbindung zum GLE aufweist (Cruickshank, 1976). Ganz allgemein muß der Anstoß zu einer umfassenden morphologischen Untersuchung beim LE von der Klinik her kommen, wodurch der Morphologe motiviert wird, nach entsprechenden Veränderungen, die meist nicht ins Auge springen, zu suchen. Wir halten es daher für notwendig, den LE verstärkt in die differential-diagnostischen Überlegungen einzubeziehen, insbesondere bei der Abklärung cerebraler Krampfanfälle, cerebraler Herdgeschehen und endogener Psychosen. In solchen Fällen sollten der LE-Zelltest und die antinukleären Faktoren wiederholt und womöglich an verschiedenen Laboratorien bestimmt werden. Nur so erscheint es möglich, den Lernprozeß in Gang zu setzen, da wahrscheinlich in einigen Fällen, in denen ein klinischer Verdacht nicht ausgesprochen wurde, die Diagnose auch von pathologisch-anatomischer Seite nicht gestellt wird.

*B. Zur Neuropathologie.* Die Neuropathologie des visceralen LE ist relativ wenig bearbeitet, obwohl in den Endstadien der Erkrankung in bis zu 75% neuro-

psychiatrische Symptome auftreten können (Johnson und Richardson, 1968). Überträgt man die grundlegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Körperorganen, wie fibrinoide Ablagerungen, Hämatoxylin-Körper und epitheloidzellige Granulome, auf das Nervensystem, so ist festzustellen, daß fibrinoide Gefäßveränderungen nur in einem relativ geringen Prozentsatz auftreten (Harada, 1960, zit. nach Roßner und Orthner, 1966; Johnson und Richardson, 1968; Roßner und Orthner, 1966). Hämatoxylin-Körper sind bisher erst einmal, und zwar an peripheren Nerven beobachtet worden (Scheinberg, 1956, zit. nach Roßner und Orthner, 1966), während keine Beobachtungen über epitheloidzellige Granulome im Nervensystem bei GLE aufscheinen. Die bisher mitgeteilten neuropathologischen Veränderungen zeigen ein äußerst uneinheitliches Bild: Einerseits wurden Befunde einer Meningoencephalomyelitis mit Zelleinschlußphänomenen (Tart cells) beschrieben (Orthner und Rossner, 1965; Jacob et al., 1968), in seltenen Fällen fanden sich auch echte Vasculitiden (Johnson und Richardson, 1968); andererseits fanden sich häufig nicht entzündliche Gefäßveränderungen unspezifischer Natur in Form von Endothel- und Adventitiaproliferation kleiner Hirngefäße mit und ohne Thrombenbildung, fibröse Gefäßwandverdickungen und Mikrohämorrhagien sowie Mikroinfarkte (Harada, 1960, zit. nach Roßner und Orthner, 1966; Johnson und Richardson, 1968). Auch diffuse Fibrose der Leptomeningen und Leptomeningealarterien wurde häufig erwähnt (Harada, 1960, zit. nach Roßner und Orthner, 1966; Jacob et al., 1968). Es ist zu bemerken, daß auch in Fällen ohne neuropsychiatrische Symptome ähnliche Veränderungen am Gehirn zu beobachten waren (Harada, 1960, zit. nach Roßner und Orthner, 1966). Relativ selten sind Verschlüsse großer Hirnarterien, möglicherweise als Folge einer Embolie bei Libman-Sacks-Endocarditis (Trevor et al., 1972). Daneben wurden auch prozeßfremde pathologische Veränderungen wie hypertonische Massenblutung bei Lupus Nephropathie und Sekundärinfektionen der Meningen und des Gehirns im Rahmen einer Corticoid- oder Cytostatica-Therapie beobachtet (Orthner und Rossner, 1965). Auch das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukencephalopathie wurde beschrieben (Bauer et al., 1969). Im vorliegenden Fall stehen Veränderungen cerebraler Venen insbesondere an den inneren Hirnvenen ganz im Vordergrund: Die proximalen Abschnitte der Vena terminalis und septi pellucidi zeigten ältere parietale Thromben und granulomatöse Wandinfiltrate mit Hämatoxylin-Körpern und echten LE-Zellen. Es handelt sich hierbei um die erste Beobachtung von LE-spezifischen Veränderungen im Gehirn. Bei den Hämatoxilin-Körpern ließen sich deutlich spindelzellige und runde Gebilde unterscheiden, entsprechend ortsständigen Fibrocyten- und Fibroblastenkernen bzw. Infiltratzellkernen. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß der entsprechende Gefäßwandabschnitt durch irgendeine Noxe der Wirkung antinuklearer Faktoren zugänglich wurde, da vitale Zellen diesen Einwirkungen gegenüber resistent sind. Es ist wahrscheinlich, daß diese unbekannte Noxe der Dissemination in das jeweils betroffene Gebiet zugrunde liegt. Die granulomatöse LE-Phlebitis führte schließlich zu thrombotischen Verschlüssen mit hämorrhagischer Infarzierung der Schweifkerne. Vorliegender Fall und auch weitere Beobachtungen in der Literatur weisen darauf hin, daß venösen Veränderungen in der Neuropathologie des GLE eine wichtige Bedeutung zukommt. Ähnliche Befunde im Stammganglienbereich wurden von

Harada (1960) (Fall 6) und von Weingarten und Braunsteiner (1962) (Fall 4) beschrieben sowie im Bereich einer Cauda-Vene von Orthner und Rossner (1965). Dubois berichtete ein Beispiel einer Phlebitis am Boden des dritten Ventrikels bei einem 13jährigen Mädchen mit Krampfanfällen im Rahmen eines GLE (Dubois, 1976a), Fulton und Dyken beschrieben 1964 einen Fall von hämorrhagischer Nekrose eines Frontallappens bei Thrombose und Rekanalisation entsprechender corticaler Venen. In jüngster Zeit wurden angiographische und morphologische Befunde cerebraler Venenthrombosen bei zwei Fällen von GLE mitgeteilt (Kitching et al., 1977). Auch die Beobachtungen eines Pseudotumor cerebri bei GLE sind indirekte Hinweise auf eine Venenthrombose (Urbánek und Waberžinek, 1970). Das Auftreten einer Chorea im Rahmen eines GLE weist ebenfalls auf die Corpora striata im Versorgungsgebiet der inneren Hirnvenen hin (Donaldson und Espiner, 1971). Nach Johnson und Richardson (1968) korrelieren die neurologischen Ausfälle gut mit den neuropathologischen Befunden, während wenig Korrelation mit den psychiatrischen Erscheinungsformen vorliegt. Möglicherweise spielen dabei gegen Nervenzellprotoplasma gerichtete Antikörper eine Rolle, die nur zu funktionellen cerebralen Störungen führen (Quismorio und Friou, 1972).

*C. Zur Virologie.* Bei der Aufklärung der Ätiologie des LE nehmen virologische Befunde einen breiten Raum ein (Dubois und Arterberry, 1976). Von besonderem Gewicht sind elektronenmikroskopische Befunde an Glomerulumendothelien mit virusverdächtigen Partikeln, während virale Antikörper-Befunde ein uneinheitliches Bild ergeben. Im vorliegenden Fall wurden sehr eindrucksvolle virologisch-serologische Befunde erhoben, deren Deutung allerdings schwierig ist: Beim ersten Krankenhausaufenthalt 1973 bestanden Fieber, Schwindel, Kopfschmerz und das Gefühl, „wie auf fremden Füßen zu gehen“. Der enorm hohe Titer gegen Herpes simplex und Cytomegalie von 1:512 ließ an eine floride cerebrale Infektion denken. Die Klinik spricht allerdings gegen eine Herpes-simplex-Encephalitis, auch wurden keinerlei Narben nach nekrotisierender Encephalitis im Gehirn festgestellt. Wie Tabelle 1 zeigt, hat sich gleichzeitig auch ein signifikanter Titeranstieg und später wieder ein langsamer Abfall bei den Coxackie-B-Viren ergeben, so daß möglicherweise damals eine derartige Infektion vorlag. Vielleicht hat es sich bereits damals um eine zentralnervöse Manifestation des GLE gehandelt. Eine Titerbewegung bei Herpes simplex und Cytomegalie ließ sich nicht feststellen, da bei späteren Untersuchungen wegen Eigenhemmung der Reaktion kein verwertbares Resultat mehr erzielt wurde. In Anbetracht einer möglichen viralen Ätiologie des GLE erscheint es uns wichtig, die Serumtitre von 1:512 gegen Herpes simplex und Cytomegalie und die spätere Eigenhemmung der Reaktion bei einem Patienten mit klinisch und autoptisch verifizierter Erkrankung zu dokumentieren. Angeregt durch diese Beobachtung, möchten wir abschließend noch eine Hypothese zur viralen Ätiologie des LE mitteilen: Bei den Viren haben nicht die Nucleinsäuren, sondern die Bestandteile der Hülle und die im Cor vorhandenen Proteine Antigencharakter. Die Viren der Herpes-Gruppe erhalten bei ihrem Austritt aus dem Kern eine Hülle von der Kernmembran, die aus Wirtsmaterial hervorgeht (Spaar, 1976). Es ist denkbar, daß entweder durch eine besondere Eigenart des Hüllenaufbaus, der von der Kernmembran stammt,

oder aber durch eine Eigenart des Immunsystems Antikörper nicht nur gegen das infektiöse Agens, sondern auch gegen das wirtseigene, von der Kernmembran stammende Nucleoprotein entwickelt werden, wodurch der autoaggressive Prozeß eingeleitet wird.

## Literatur

- Bauer, W. R., Chamberlin, A. P., Horenstein, S.: Spinal demyelination in progressive multifocal leukencephalopathy. *Neurology (Minneap.)* **19**, 287—394 (1969)
- Cruicksank, B.: The basic pattern of tissue damage and pathology of systemic lupus erythematosus. In: Lupus erythematosus, E. L. Dubois (Hrsg.), 2nd, rev. ed., pp. 12—71. Los Angeles: University of Southern California Press 1976
- Denko, J. D.: Problems in diagnosis and treatment of Lupus psychosis. Report of a patient with systemic Lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis, and Sjögren's syndrome. *Am. J. Psychother.* **31**, 125—137 (1977)
- Donaldson, I. MacG., Espiner, E. A.: Disseminated Lupus erythematosus presenting as Chorea gravidarum. *Arch. Neurol.* **24**, 240—244 (1971)
- Dubois, E. L.: The clinical picture of systemic Lupus erythematosus. In: Lupus erythematosus, E. L. Dubois (Hrsg.), 2nd, rev. ed., pp. 232—437. Los Angeles: University of Southern California Press 1976a
- Dubois, E. L.: The Lupus erythematosus cell test. In: Lupus erythematosus, E. L. Dubois (Hrsg.), 2nd, rev. ed., pp. 487—524. Los Angeles: University of Southern California Press 1976b
- Dubois, E. L., Arterberry, J. D.: Etiology of discoid and systemic Lupus erythematosus. In: Lupus erythematosus, E. L. Dubois (Hrsg.), 2nd, rev. ed., pp. 90—123. Los Angeles: University of Southern California Press 1976
- Fulford, K. W. M., Catterall, R. D., Delhanty, J. J., Doniach, D., Kremer, M.: A collagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain (Part II)* **95**, 373—386 (1972)
- Fulton, W. H., Dyken, P. R.: Neurological syndromes of systemic lupus erythematosus. *Neurology (Minneap.)* **14**, 317—323 (1964)
- Harada, K.: Histopathology of central nervous system in systematic Lupus erythematoses. *Psychiat. Neurol. Jap.* **62**, 467—497 (1960), zit. nach: Roßner und Orthner (1966)
- Howie, J. B., Simpson, L. O.: Autoimmune disease in NZB mice and their hybrids. In: Lupus erythematosus, E. L. Dubois (Hrsg.), 2nd, rev. ed., pp. 124—141. Los Angeles: University of Southern California Press 1976
- Jacob, H., Herrmann, E., Rassech, A. B.: Myelopathie und Polyneuropathie bei Lupus erythematoses disseminatus. Klinik und neuropathologischer Prozeß. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **36**, 437—454 (1968)
- Johnson, R. T., Richardson, E. P.: The neurological manifestations of systemic Lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* **47**, 337—369 (1968)
- Kitching, G. B., Thompson, J. R., Hasso, A. N., Hirst, A. E.: Angiographic demonstration of Lupus cerebral phlebitis with communicating hydrocephalus. *Neuroradiology* **14**, 59—63 (1977)
- Miescher, P. A., Rothfield, N., Miescher, A.: Immunologic phenomena in patients with systemic Lupus erythematosus. In: Lupus erythematosus, E. L. Dubois (Hrsg.), 2nd, rev. ed., pp. 153—195. Los Angeles: University of Southern California Press 1976
- Orthner, H., Rossner, R.: Chronisch rezidivierender Lupus erythematoses visceralis mit akut tödlicher zentralnervöser Exacerbation. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **187**, 1—24 (1965)
- Quismorio, F. P., Friou, G. J.: Antibodies reactive with cytoplasm of neurons in systemic Lupus erythematosus (SLE) patients with neuropsychiatric manifestations. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **43**, 740—748 (1972)

- Roßner, R., Orthner, H.: Die Neuropathologie des viszeralen Lupus erythematoses. Fortschr. Neurol. Psychiatr. **34**, 1—38 (1966)
- Scheinberg, L.: Polyneuritis in systemic Lupus erythematosus. Review of the literature and report of a case. New Engl. J. Med. **255**, 416—421 (1956), zit. nach Roßner und Orthner (1966)
- Spaar, F. W.: Die menschliche Herpes Simplex Enzephalitis und Meningitis. Stuttgart-New York: Gustav Fischer 1976
- Trevor, R. P., Sondheimer, F. K., Fessel, W. J., Wolpert, S. M.: Angiographic demonstration of major cerebral vessel occlusion in systemic Lupus erythematosus. Neuroradiology **4**, 202—207 (1972)
- Urbánek, K., Waberžinek, G.: Hirndrucksymptomatologie bei disseminiertem Lupus erythematoses. Nervenarzt **41**, 451—454 (1970)
- Weingarten, K., Braunsteiner, H.: Der Lupus erythematoses disseminatus in neurologischer Sicht. Wien. Klin. Wochenschr. **74**, 709—715 (1962)

Eingegangen am 14. September 1979

### Nachtrag bei der Korrektur

Immunhistologisch ließ sich mit der PAP-Methode im Plexus chorioideus und in Hämatoxilin-Bodies IgG und Komplement nachweisen bei negativem Ausfall der Albuminreaktion. Für die Durchführung dieser Untersuchungen danken wir Herrn Dr. H. Budka, Neurologisches Institut der Universität Wien.