

Aus dem Institut für Neuropathologie der Krankenanstalten Gilead GmbH

Direktor: Prof. Dr. med. R. Lahl

**Idiopathische Arteriopathia calcificans (iAc)
bei operierten Patienten mit therapieresistenter Epilepsie
unter Berücksichtigung der Literatur**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von
Kristina Linke, geb. Preuß
aus Halle/Saale

2002 3

Dekan: Univ. Prof. Dr. ~~rer. nat. C. Sorg~~ med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Paulus
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Lahl

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2003

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Krankenanstalten Gilead
- Direktor: Prof. Dr. med. R. Lahl -

Referent: Univ. Prof. Dr.
Koreferent: Prof. Dr. med. R. Lahl

ZUSAMMENFASSUNG

Idiopathische Arteriopathia calcificans (iAc) bei operierten Patienten mit therapieresistenter Epilepsie unter Berücksichtigung der Literatur

Kristina Linke, geb. Preuß

- Das Syndrom der iAc ist eine seltene, vordergründig kardiovaskuläre Erkrankung, die durch eine Kalzifizierung der Membrana elastica interna und durch eine Intimaproliferation großer und kleiner Arterien charakterisiert ist.
- Es wird die iAc der leptomeningealen und teilweise intrazerebralen Gefäße an Resektaten von 6 Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie dokumentiert.
- Bei allen Patienten erfolgte ein epilepsiechirurgischer Eingriff unterschiedlichen Ausmaßes. Postoperativ konnte in 3 Fällen praktisch eine Anfallsfreiheit und in einem Fall eine deutliche Anfallsreduktion beobachtet werden.
- Es wurden in einer Literaturübersicht 142 Fälle von iAc erfasst; darunter fand sich eine Gruppe von 27 Fällen mit zentraler Beteiligung.
- Die Gruppe von ZNS-Beteiligungen an iAc aus dem Schrifttum wird mit unseren 6 Epilepsie-Patienten verglichen.
- 75% der Literaturgruppe verstarben bis zum Alter von 7 Monaten, kein Patient überlebte. Bei unseren Patienten wurde in 5 von 6 Fällen die Diagnose zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr gestellt; alle Patienten überlebten.
- In den bildgebenden Verfahren wurde bei allen unseren Patienten eine fokale Läsion diagnostiziert, in keinem jedoch die klinische Diagnose einer iAc gestellt.
- Ein Leptomenigealarterienbefall durch iAc wurde nur einmal in der Literaturgruppe beobachtet. Zeichen für eine zerebrale Malformation (MCD) wurden in 3 Literaturfällen beschrieben und hypoxische Läsionen nur in einem Fall.
- Ätiopathogenetisch wurde in der Literaturgruppe in der Mehrzahl von einem primären Defekt der elastischen Fasern und/oder der Grundsubstanz der Arterienwand ausgegangen bzw. auch eine genetische Komponente in Erwägung gezogen. Bei unseren Patienten bleibt die Ursache der iAc letztlich unklar. Ätiopathogenetisch dürfte am ehesten eine gemeinsame übergeordnete Grundstörung in Frage kommen. Die iAc bei unseren Patienten kann nicht für die therapieresistente Epilepsie und die gleichzeitig existente, teilweise massive ZNS-Läsion verantwortlich gemacht werden.

Inhalt

1. Einleitung und Problemstellung

2. Historischer Überblick

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methodik

3.2. Falldokumentationen

3.3. Vergleichende Angaben und tabellarische Darstellung.

4. Literaturübersicht der iAc

4.1. Allgemeiner Organbefall bei iAc

4.2. iAc und ZNS-Manifestation

4.2.1. Angaben zur familiären Belastung bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

4.2.2. Angaben zum Graviditätsverlauf bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

4.2.3. Altersverteilung, Krankheitsdauer und Geschlechtsverteilung bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

4.2.4. Pränatale und postnatale Diagnostik bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

4.2.4.1. Pränatale Diagnostik

4.2.4.2. Postnatale Diagnostik

4.2.5. Klinische Symptomatik bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

4.2.6. Morphologische Befunde bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

4.2.6.1. Nicht-ZNS-Befunde

4.2.6.2. ZNS-Morphologie - iAc-Manifestation

4.2.6.3. Weitere ZNS-Befunde

4.2.7. Therapie bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

5. Diskussion – Vergleich der Literaturdaten mit denen der eigenen Patienten

6. Ätiopathogenetische Aspekte

6.1. Idiopathische Form

6.2. Sekundäre Form

7. Pathogenese unter Berücksichtigung der eigenen Patienten

7.1. Literaturangaben

7.2. (Ätio-) Pathogenetische Aspekte bei den eigenen Patienten

8. Zusammenfassung

9. Literatur

1. Einleitung und Problemstellung

Die idiopathische Arteriopathia calcificans (iAc) ist ein Gefäßprozeß, der durch besondere klinische und morphologische Merkmale charakterisiert ist.

Die Erkrankung ist eine extrem seltene, ätiologisch und pathogenetisch letztlich ungeklärte Krankheit mit meist infauster Prognose.

Vornehmlich tritt das Krankheitsbild bei Foeten, Neugeborenen und Säuglingen auf; bei Kindern und Jugendlichen wird es extrem selten beobachtet.

Die wichtigsten Symptome sind Polyhydramnion, Hydrops, Herzinsuffizienz, Unterernährung und periphere vaskuläre Insuffizienz.

85% der Patienten sterben vor dem 6. Lebensmonat.

Pathomorphologisch liegen eine Verkalkung der Lamina elastica interna, Intimaproliferation und Thrombose von Arterien des elastischen und muskulären Typs vor.

Am häufigsten sind die Herzkranz-, Milz- und Nierenarterien betroffen.

Eine Beteiligung der Hirnarterien ist extrem selten.

Bislang wurden in der Literatur über 140 Fälle von iAc verschiedener Gefäß- bzw. Organmanifestationen beschrieben, davon nur 27 mit Befall von Hirnarterien; bei diesen erfolgte in 2/3 die Diagnose durch Autopsie, in jeweils einem durch Computertomographie (THOMAS et al 1990) bzw. kranialer Ultrasonographie und Computertomographie (BELLAH et al 1992).

Problemstellung

In der Regel sterben an iAc Erkrankte ohne und mit ZNS-Manifestation bis zum 4. Lebensmonat, Überlebensfälle wurden bisher kaum mitgeteilt.

Die Dokumentation der vorliegenden 6 Patienten erfolgte unter folgenden Aspekten:

1. Extreme Seltenheit der zerebralen Manifestation;
2. Kombination von morphologischen Veränderungen des Gehirns mit Beteiligung von iAc bei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie;
3. Der positive Effekt eines operativen Eingriffs auf den Krankheitsverlauf der therapieresistenten Epilepsie.

2. Historischer Überblick

Eine generalisierte kindliche Kalzinose der Arterien ist erstmals 1899 von DURANTE mitgeteilt worden; eine Koronararterienbeteiligung wurde von ihm nicht erwähnt. Die Beobachtungen von BRYANT und WHITE (1901) stimmen mit den späteren Beschreibungen des Krankheitsbildes überein. Im Jahre 1914 erkannte JAFFE die Ähnlichkeit des morphologischen Bildes mit dem der Adrenalinvergiftung, was SURBECK 1917 wegen der fehlenden Medianekrosen als ätiologischen Faktor ablehnte. VEROCAÿ (1920) diskutierte einen kausalen Zusammenhang mit der angeborenen Syphilis. FORRER (1930) äußerte erstmalig den Verdacht einer familiären Häufung der Erkrankung. Einen größeren Überblick über die möglichen Entstehungsursachen finden wir bei IFF (1931).

BAGGENSTOSS und KEITH stellten 1941 die bis dahin publizierten 9 Fälle zusammen.

1946 veröffentlichte STRYKER fünf Fälle von iAc und grenzte sie differentialdiagnostisch von anderen Koronarerkrankungen im Kindesalter ab. MENTEN und

FETTERMAN (1948) beschrieben erstmals ein Auftreten der iAc bei Geschwistern.

1955 grenzte ZISCHKA diese Krankheit aufgrund der morphologischen Besonderheiten von anderen Gefäßprozessen ab und definierte sie als Arteriopathia calcificans. Diese Bezeichnung als auch idiopathische Arteriopathia calcificans (iAc) sind heute noch allgemein gebräuchlich.

Zu Lebzeiten wurde die Krankheit erstmals von WEENS und MARIN (1956) diagnostiziert.

MORAN und BECKER (1959) beschrieben in einer Übersichtsarbeit die pathomorphologischen Befunde von 44 Patienten mit iAc. Sie unterschieden aufgrund morphologischer Besonderheiten 4 Gruppen:

1. Metastatische Kalzifikation durch renale Erkrankungen,
2. Arterielle Kalzifikation assoziiert mit kongenitalem Herzversagen,
3. Kalziumeinlagerung durch D-Hypervitaminose und
4. eine idiopathische Gruppe.

Die morphologische Abgrenzung der einzelnen Formen wurde durch die Arbeit von REIMERS (1960) gerechtfertigt, der auch auf die unterschiedliche Altersverteilung hinwies.

MORAN und STEINER (1962) berichteten über ein 5jähriges Kind mit iAc.

BEUREN und SCHULZ (1969) stellten die Diagnose mittels einer Koronarangiographie.

Die meisten in der Literatur beschriebenen Fälle wurden durch Autopsie diagnostiziert (STRYKER 1946, BIRD 1974, MORAN 1975). Einige wurden auch prämortem durch radiographische oder sonographische Darstellung der arteriellen Kalzifikation diagnostisch nachgewiesen (PARKER et al 1971, ROSENBAUM und BLUMHAGEN 1986, VERA et al 1992, THIAVILLE et al, 1994).

MERADJI et al stellten 1978 im Röntgenbild die Diagnose einer diffusen arteriellen und Weichteil-Kalzifikation.

MILNER und HEITNER (1984) beschrieben den Hypertonus als Hauptproblem der Überlebenden.

KOOIKER (1955) berichtete über 45 Literaturfälle; MORAN (1975) gibt eine Übersicht über 62 Literaturfälle. In unserer Arbeit finden über 142 Literaturfälle Berücksichtigung. SPEAR et al (1990) diagnostizierten pränatal durch Ultraschall und Computertomographie.

THOMAS et al (1990) erwähnten einen Patienten mit einer Überlebenszeit von 11 Jahren.

Bei BELLAH et al (1992) wurde ein iAc-Fall mit Spontanregression der Kalzifikation; Langzeitüberlebende wurden in sporadischen Fällen beschrieben (SHOLLER et al, 1984).

Eine erste Beschreibung der Diagnose durch Magnetresonanz in Verbindung mit Sonographie erfolgte durch PAO et al (1998).

Eine zeitliche oder klimatisch, geographisch oder rassisch bedingte Häufung der iAc ließ sich nicht registrieren.

SAETUNG und PUNYATHUNYA beschrieben 1995 den ersten Fall in Thailand.

Die letzte von uns ausgewertete Publikation stammt aus dem Jahre 2001 von ERONEN et al.

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Literaturangaben zeigt Tabelle 1.

Autor und Jahr	Beschriebene Kriterien
DURANTE (1899)	Erstmalige Beschreibung einer generalisierten kindlichen Kalzinose der Arterien
FORRER (1930)	Verdacht einer familiären Häufung der Erkrankung
IFF (1931)	Überblick über die möglichen Entstehungsursachen
MENTEN und FETTERMAN (1948)	Erstmaliger Bericht über ein Auftreten bei Geschwistern
ZISCHKA (1955)	Bezeichnung des Krankheitsbildes als Arterio-pathia calcificans infantum aufgrund der morphologischen Besonderheiten
WEENS und MARIN (1956)	Diagnostik der Krankheit erstmalig zu Lebzeiten
MORAN und BECKER (1959)	Pathomorphologische Befunde von 44 Patienten mit iAc
BEUREN und SCHULZ (1969)	Diagnose der iAc mittels Koronarangiographie
MERADJI et al (1978)	Diagnose einer diffusen arteriellen und Weichteilkalzifikation im Röntgenbild
SPEAR et al (1990)	Pränatale Diagnostik durch Ultraschall und Computertomographie
BELLAH et al (1992)	Beschreibung eines iAc-Falles mit Spontanregression
PAO et al (1998)	Diagnostik durch Magnetresonanz in Verbindung mit Sonographie

Tab. 1: Historischer Überblick über die wesentlichen Literaturangaben

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methodik

Material

Das neurochirurgische Operationsmaterial des Epilepsie-Zentrums Bethel, Bielefeld, umfasst von 1990 – 1997 444 Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie. Dabei ergibt sich eine Geschlechtsverteilung von 43,46 % weiblichen (193) und 56,53 % männlichen (251) Patienten (Abb. 1).

65,63 % (287) Patienten hatten eine temporale und 35,36 % (157) eine extratemporale Epilepsie (Abb.2).

Die häufigsten pathomorphologischen Befunde waren bei der Temporallappenepilepsie die Hippokampusklerose mit 173 Patienten (60,2 %) und Neoplasmen mit 86 Patienten (30%), bei der extratemporalen Epilepsie Malformationen der kortikalen Entwicklung (MCD); sie umfassen fokale, kortikale Dysplasie (FCD), Hemimegalencephalie und Polymikrogyrie mit 79 Patienten (50,3%). Andere Krankheitsgruppen wie Posttrauma, Ischämie und Entzündungen spielen bei beiden Epilepsieformen eine vergleichsweise untergeordnete Rolle (Abb.3).

Unter den 444 operierten Epilepsie-Patienten aus den Jahren 1990 – 1997 wurde bei fünf Patienten eine iAc der Hirnarterien diagnostiziert. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 1,13. Mit einem aus dem Jahre 1999 hinzugekommenen Patienten standen insgesamt sechs Fälle zur Verfügung.

Die Seltenheit der Befunde rechtfertigt die Darstellung im Einzelnen.

Bei den Patienten handelt es sich um einen weiblichen Säugling und fünf männliche Kinder und Jugendliche mit therapieresistenter fokaler Epilepsie.

Bei allen Patienten erfolgte ein epilepsiechirurgischer Eingriff von unterschiedlichem Ausmaß, von der Läsionektomie über eine Lappenresektion bis zur funktionellen Hemisphärektomie.

Die an die Methodik anschließende Falldarstellung dokumentiert detaillierte Angaben zu den einzelnen klinischen, epilepsiechirurgischen, morphologischen und postoperativen Befunden.

Methodik

Das bei der neurochirurgischen Operation entnommene Material unserer 6 Epilepsiefälle wurde zunächst 24 Stunden in 4 %igem Neutralformol fixiert. Danach erfolgte eine Lamellierung in Scheiben von ca. 0,5 cm Dicke. Makroskopisch deutliche Läsionen und auch bröckelige Gewebsanteile wurden histologisch vollständig aufgearbeitet. Bei nicht makroskopisch erkennbaren Veränderungen wurde jede zweite Scheibe histologisch analysiert.

Das in Paraffin eingebettete Gewebe wurde in 8 - 12 µm dicke Schnitte geschnitten.

Histologische Routinefärbungen:

Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE), Nissl-Färbung, Silber-Imprägnationen nach HOLLMES und GOMORI, Kalkfärbung nach KOSSA, Alcian-blau.

Außerdem erfolgten immunhistochemische Untersuchungen unter Anwendung poly- und monoklonaler immunhistochemischer Marker: Saures Gliafaserprotein (GFAP), neuronenspezifische Enolase (NSE), Synaptophysin, panleukozytäres Antigen (LCA), sowie Aktindarstellung.

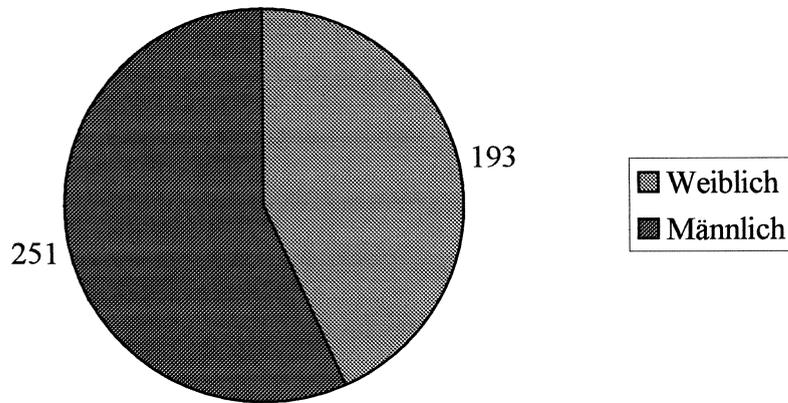


Abb.1: Anzahl der weiblichen und männlichen operierten Patienten

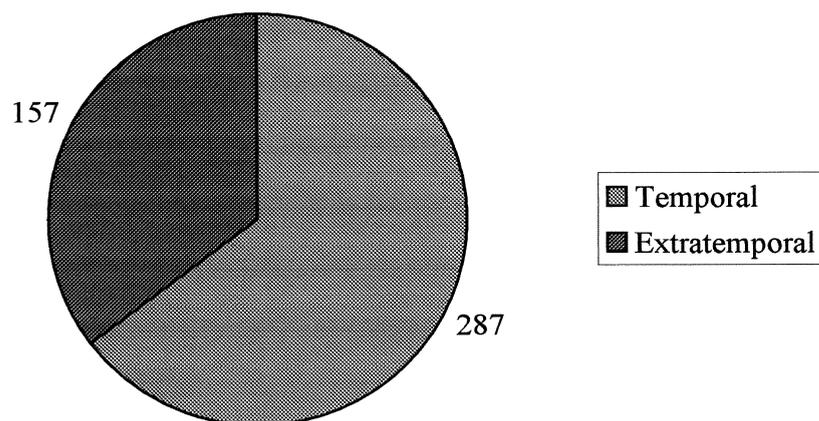


Abb. 2: Anzahl der Patienten mit temporaler und extratemporaler Epilepsie

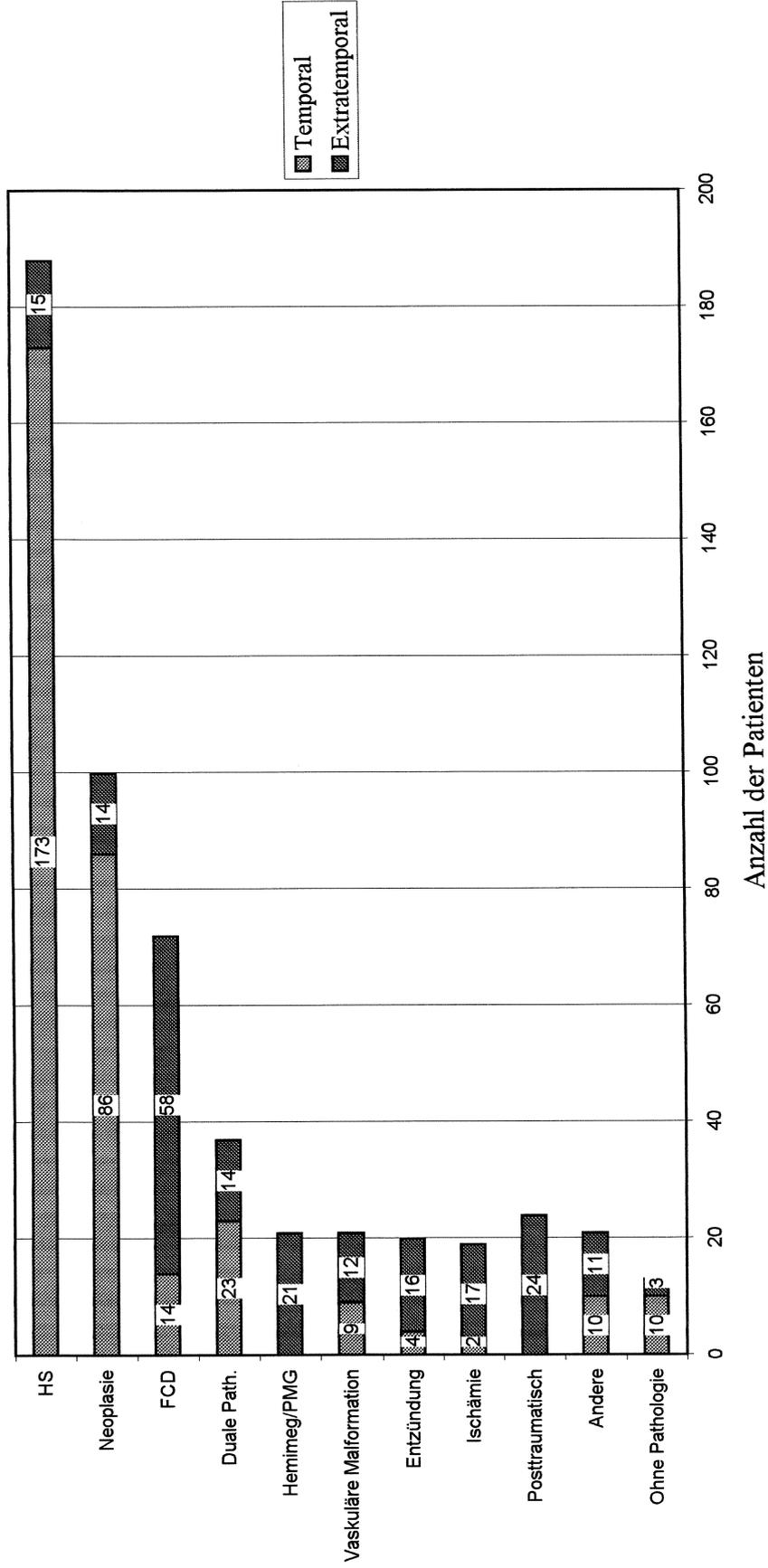


Abb. 3.: Pathologie der temporalen und extratemporalen Resektionen

Abkürzungen: HS = Hippocampusklerose, FCD = Fokale kortikale Dysplasie, Path. = Pathologie, Hemimeg. = Hemimegalencephalie, PMG = Polymikrogyrie

3.2. Falldokumentation

1. Patientin (F.S.)

Der weibliche Säugling wurde im Alter von 6 Monaten und 25 Tagen wegen einer malignen therapieresistenten fokalen Epilepsie („catastrophic epilepsy“) mit Gyrierungsstörung links parieto-okzipital operiert (Tab.2).

Die Schwangerschaft verlief unauffällig. Das Kind wurde als drittes Kind gesunder Eltern normal entwickelt geboren. Postpartal war das Kind auffallend ruhig und wies Grimassieren sowie rhythmisches Schlucken auf (Tab.3). Wegen des Verdachtes auf Neugeborenenkrämpfe wurde es am 3. Lebenstag in die Kinderklinik verlegt.

Der Untersuchungsbefund ergab einen knapp 5 Monate alten weiblichen Säugling in gutem AZ und EZ mit zentraler Tonusstörung und muskulärer Hypotonie, fehlender Wahrnehmungsreaktion auf optische und akustische Reize.

Die Haut zeigte über der Paravertebralregion, an Schultern und Oberarmen depigmentierte Gebiete, teilweise als Streifen im Sinne einer Hypomelanosis Ito.

Die ausführliche Stoffwechselfdiagnostik ergab keinen Anhalt für das Vorliegen eines angeborenen Stoffwechseldefektes.

Die Werte des roten und weißen Blutbildes, einschließlich Differenzierung, Blutzucker, Thrombozyten lagen jeweils im Normbereich.

Im EEG-Befund wurden interiktale Spikes und häufig iktale Muster besonders über der linken Temporo-Okzipitalregion auffällig (Tab.4) .

In der Kernspintomographie zeigte sich eine ausgedehnte Gyrierungsstörung, besonders im Bereich des linken Temporal- und Okzipitallappens im Rahmen einer Hemimegalenzephalie (Abb.4) .

In der Positronenemissionstomographie ergab sich ein Hypometabolismus im Bereich der linken Okzipito-Temporalregion interiktal, während der Anfälle ein umschriebener Hypermetabolismus links okzipital, den EEG-Mustern entsprechend.

Eine medikamentöse Therapie mit Magnesium und verschiedenen Antiepileptika (Carbamazepin, Primidon, Phenobarbital, Clonazepam, Phenytoin, Valproinsäure, Vigabatrin) blieb erfolglos (Tab.6) .

Der Säugling wurde am 27.2.1992 operiert. Es erfolgte eine Läsionektomie durch Lobektomie des linken Okzipital- und Temporallappens mit Hippokamp- und Parahippokampektomie (Tab.2) . Postoperationem war der Säugling anfallsfrei und zeigte eine suffiziente statomotorische Entwicklung, entsprechend Klasse I nach Engel (in 119, Tab.5) .

Der neuropathologische Befund wurde von fünf unterschiedlich großen Fraktionen (Gesamtgewicht nativ 89,5 g) mit Anteilen des linken Okzipital- und Temporallappens, der Hippokampusformation und des Corpus amygdaloideum erhoben.

Makroskopisch zeigte sich ein unregelmäßiges Windungsrelief mit differenter Windungsbreite, derber Konsistenz, betont des polnahen okzipitalen Anteils und unscharfer Rinden-Mark-Grenze des Resektates (Abb.5, 6, 7, 8).

Mikroskopisch fand sich eine ubiquitäre meningeale Arteriopathia calcificans infantum des Okzipitallappens (Abb. 9–13), assoziiert mit kapillärer Kalzifikation der weißen Substanz (Abb.14, 15).

Der temporo-okzipitale Isokortex zeigte eine intensive Malformation der kortikalen Entwicklung (MCD, BARKOVICH et al 1996) mit dystopen Nervenzellen im Windungs- und Zentralmark; außerdem eine gestörte Rindenarchitektur mit Dyslamination bzw. Striatifikation, Clusterbildung von Neuronen, bizarren Neuronen und Gliazellvermehrung (Abb.16, 17, 18 ,19) .

Zusätzlich wurde eine okzipital betonte Kortexmarkatrophy mit Nervenzellverlust, kalkeiseninkrustierten Nervenzellresten sowie Astrozytose (Abb.20) und Fasergliose nachgewiesen, sowie eine Beteiligung der Area striata und von Anteilen des Corpus amygdaloideum. In der Hippokampusformation zeigten sich Nervenzellausfälle im Pyramidenzellverband der Felder CA 1 und CA 4 sowie der Granularzellschicht des Gyrus dentatus . Es ergab sich kein hinreichender Anhalt für eine Hippokampussklerose.

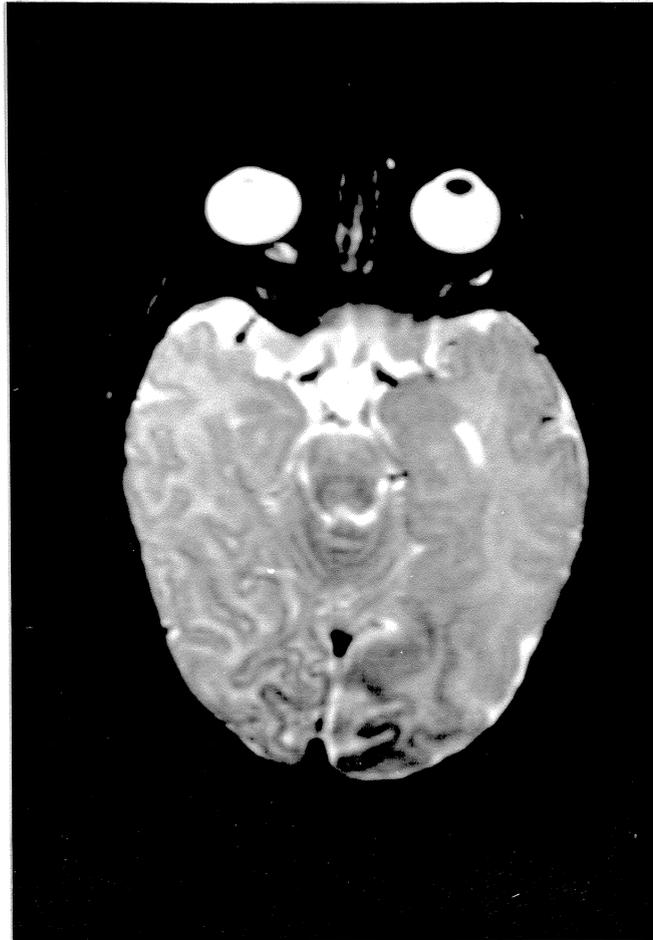


Abb. 4:

MRT-T2 gewichtet, transversale Aufnahme.

Hemimegalenzephalie links mit grober Gyrierungsstörung, betont parieto-okzipital.

Plumpe Gyri, ohne deutliche Sulcusbildung. Unscharfe Rinden-Mark-Grenze.

Vergleichsweise gut ausgebildete rechte Hemisphäre.

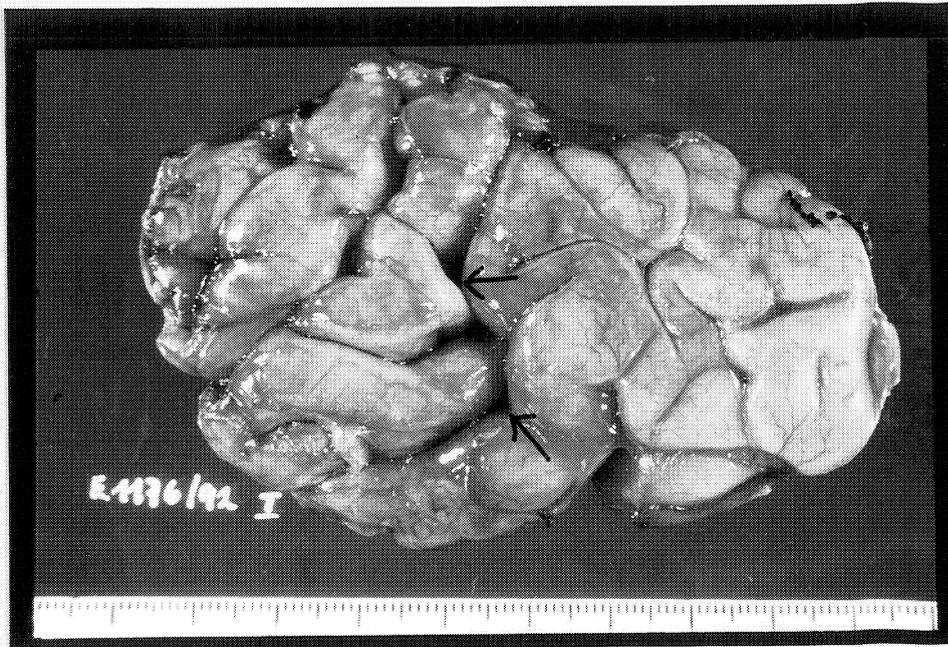


Abb. 5

Anteil des linken Okzipital- und Temporallappens mit ventral weiten Sulci (\downarrow); dorsal abgeflachten Sulci und plumpen Gyri. Leptomeninx spiegelnd, glatt. (Nativpräparat)



Abb. 6

Anteil des linken Temporallappens mit Darstellung von 3 Gyri, weiten Sulci, leicht unregelmäßigem Gyrierungsrelief. (Nativpräparat)

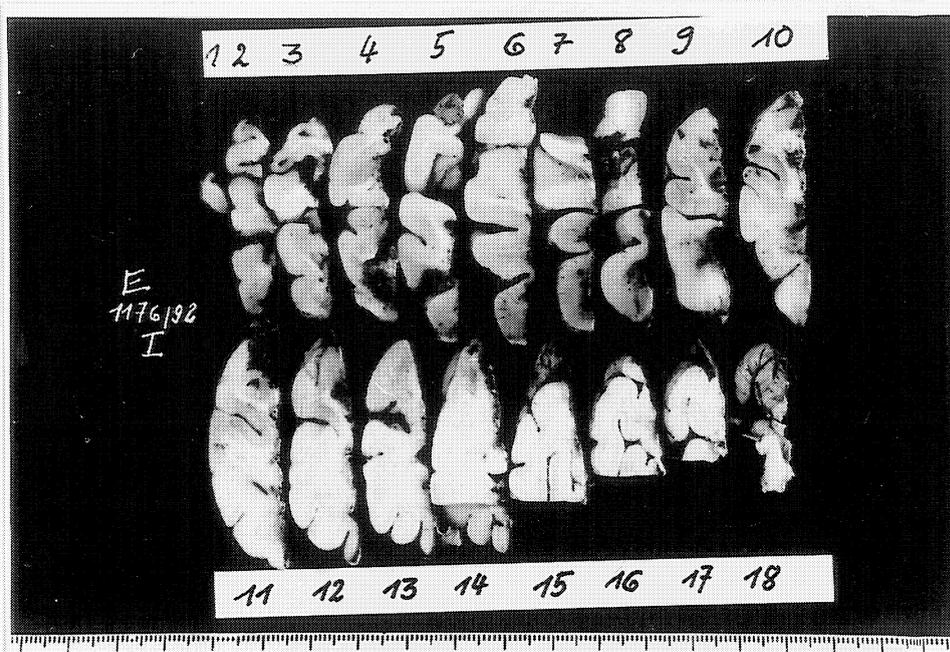


Abb. 7:

Lamellierung des Resektates (Abb. 5): Anteil des linken Okzipital- und Temporallappens, in den vorderen Scheiben weite Sulci; in den Scheiben 10 – 14 breite Gyri mit unscharfer Rinden-Mark-Grenze. (Formalinfixierung)

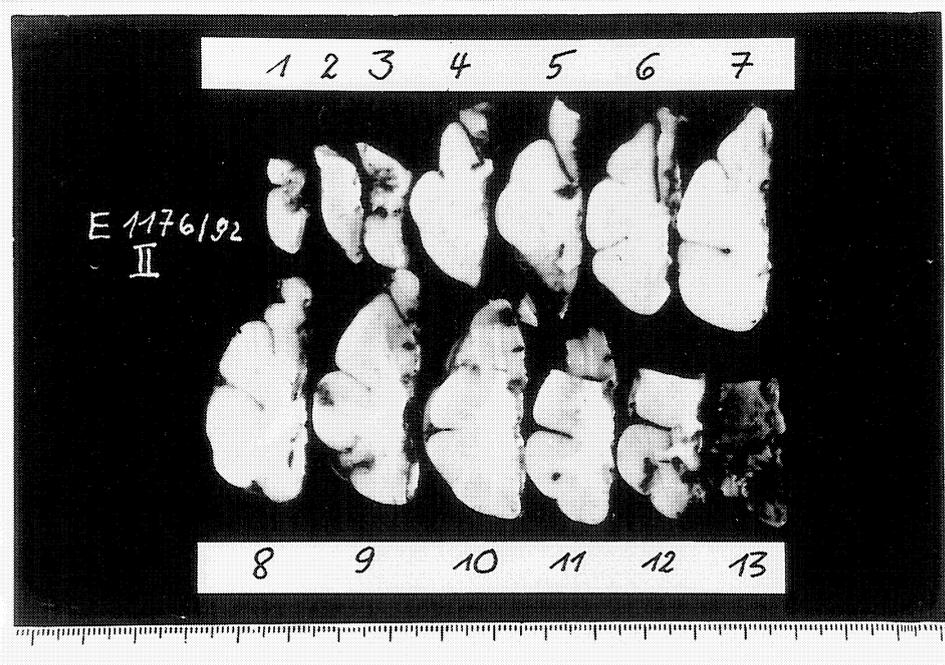


Abb. 8:

Temporallappen. Lamellierung des Resektates von Abb. 6. Temporallappen. In den Scheiben 4 – 8 plumpe Gyri. (Formalinfixierung)

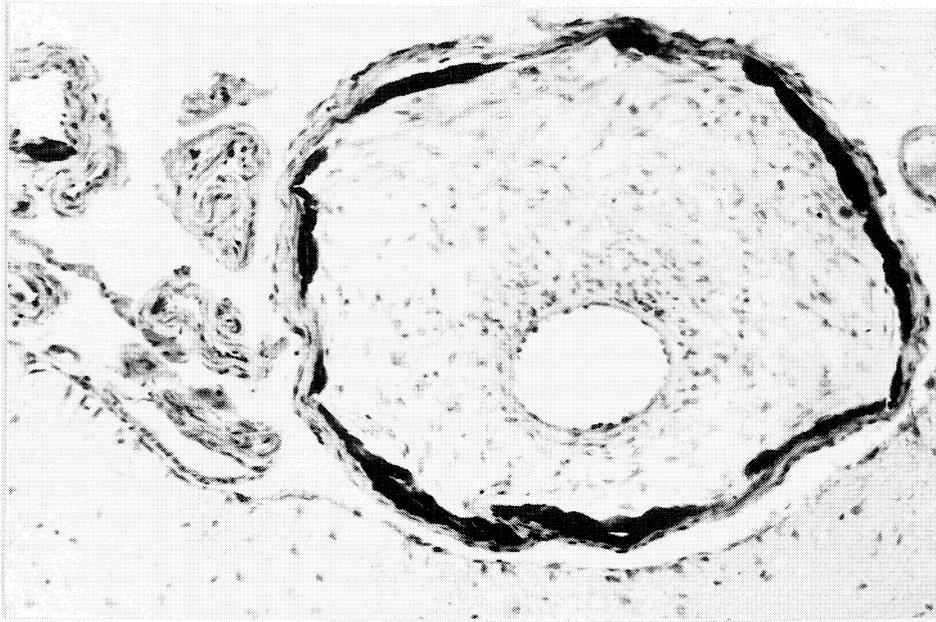


Abb. 9:

Leptomeningeales Gefäß mit Lumenstenose, spangenförmiger Verkalkung der Membrana elastica interna. Intima aus locker gelagerten Zellen mit spindelförmigen Kernen und Faserfortsätzen bestehend (Fibroblasten, myoepitheliale Zellen). (HE-Färbung x 40)

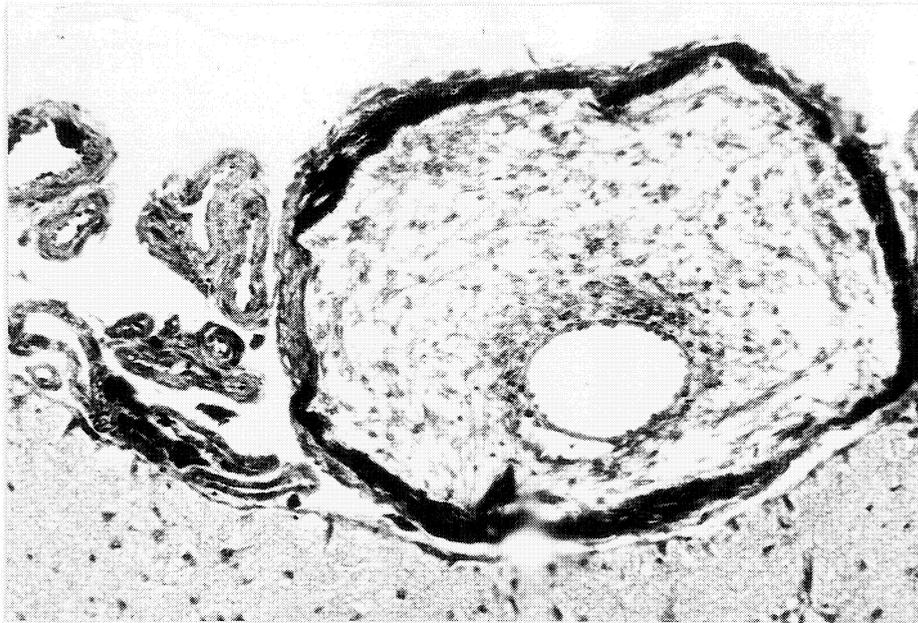


Abb. 10:

Gleiches Gefäß. Kalkspangen der Membrana elastica interna schwarz dargestellt. (Kalkfärbung nach Kossa x 40)

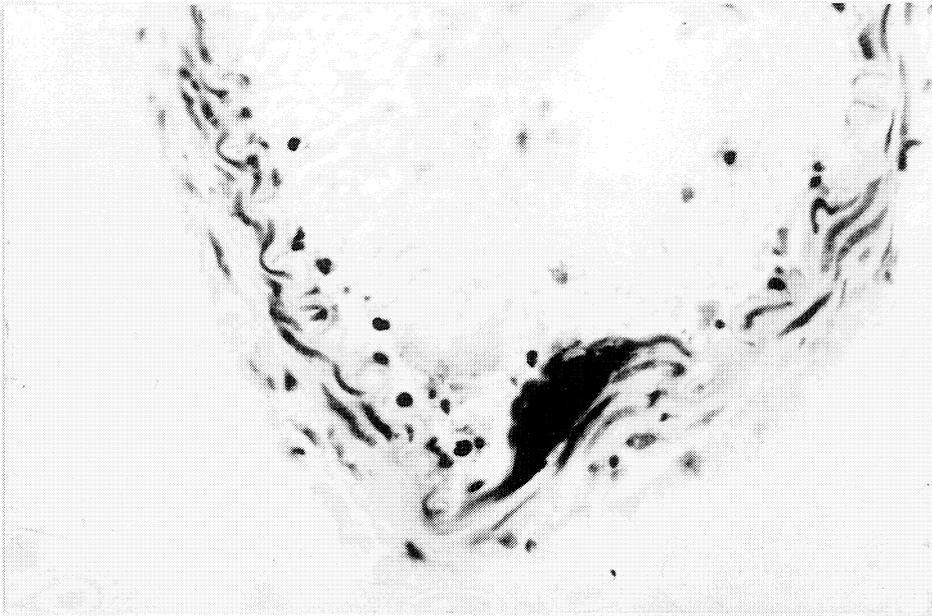


Abb. 11:

Leptomeningeales Gefäß (Ausschnitt). Umschriebene halbmondförmige Verkalkung der Membrana elastica interna. Übrige Gefäßwand unauffällig.
(Nissl-Färbung x 40)



Abb. 12:

Leptomeningeales arterielles Gefäß mit erheblicher Lumenstenose um ca. 2/3.
Membranartige Verkalkungen der Membrana elastica interna (↓). In der Intima massive Einlagerung von Mukopolysacchariden (in der Farbdokumentation blau dargestellt, Alcian-blau Färbung x 40)

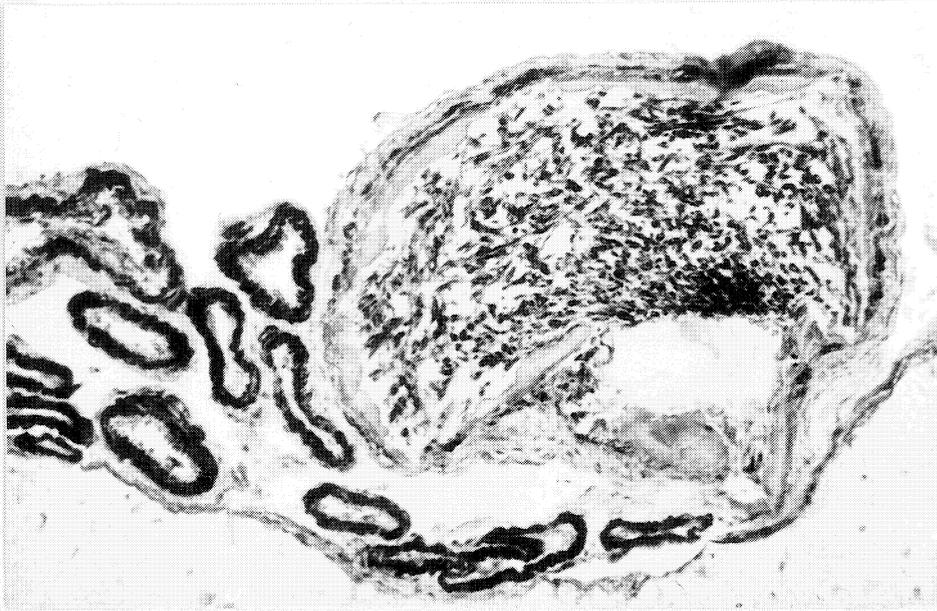


Abb. 13:

Das gleiche Gefäß mit massiver Expression von Actin im Bereich der Intimazellen im Stenosebereich (im Bild schwarz dargestellt) .
 (Immunhistochemische Darstellung mit monoklonalem Antikörper gegen Actin, x 40)

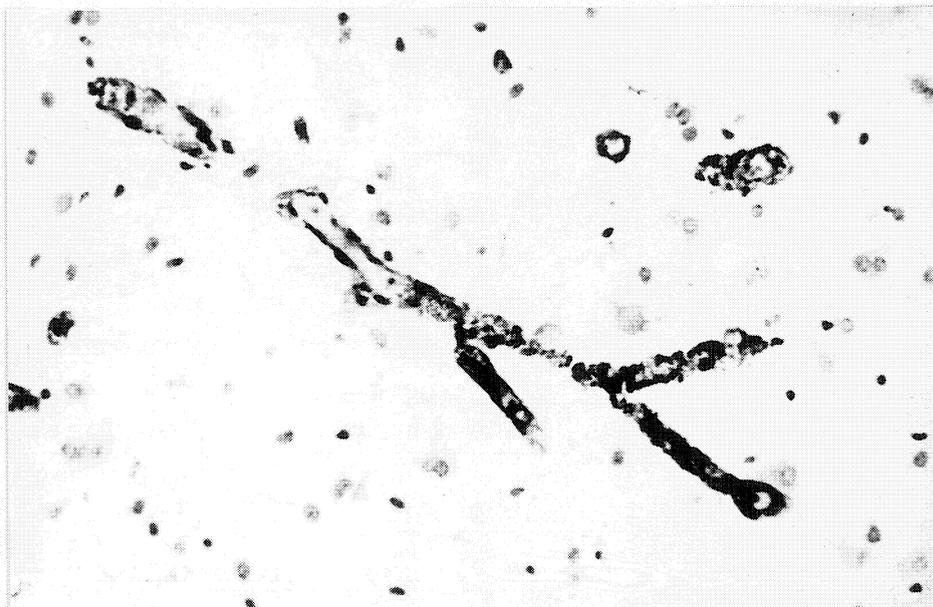


Abb. 14:

Kortex mit kapillärer Verkalkung – iAc. (Nissl-Färbung, x 40)



Abb. 15:

Gruppe von kapillären und kleinen Arterien im Windungsteil mit Gefäßwandverkalkung und Lumenstenose.
(HE-Färbung x 40)

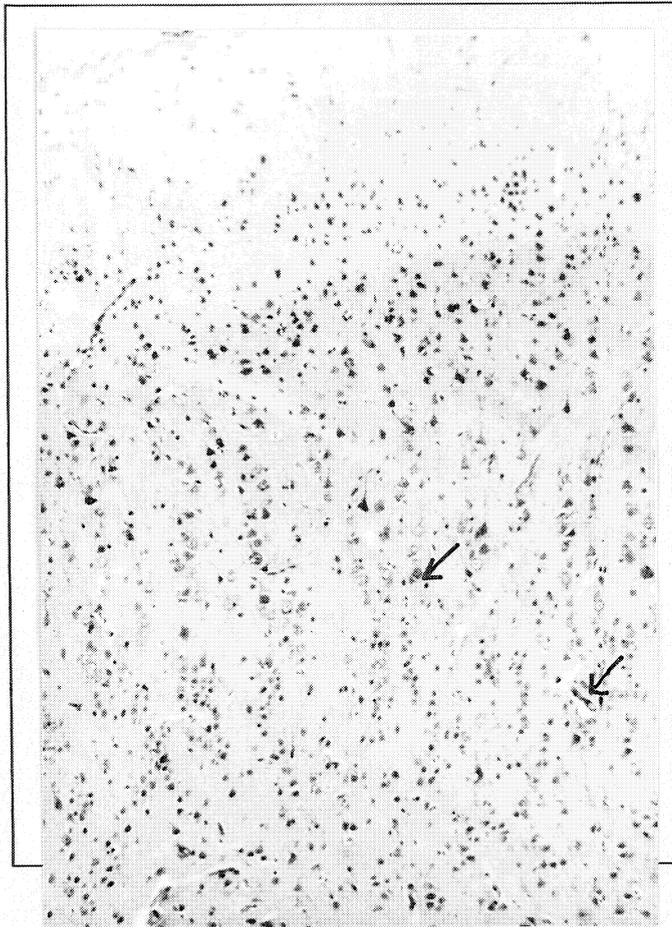


Abb. 16:

Kortikale Dysplasie (im Rahmen einer Malformation der kortikalen Entwicklung),
Dyslaminierung, Stratifikation mit Clusterbildung, teils bizarre Neurone (↓) .
(Nissl-Färbung x 25)

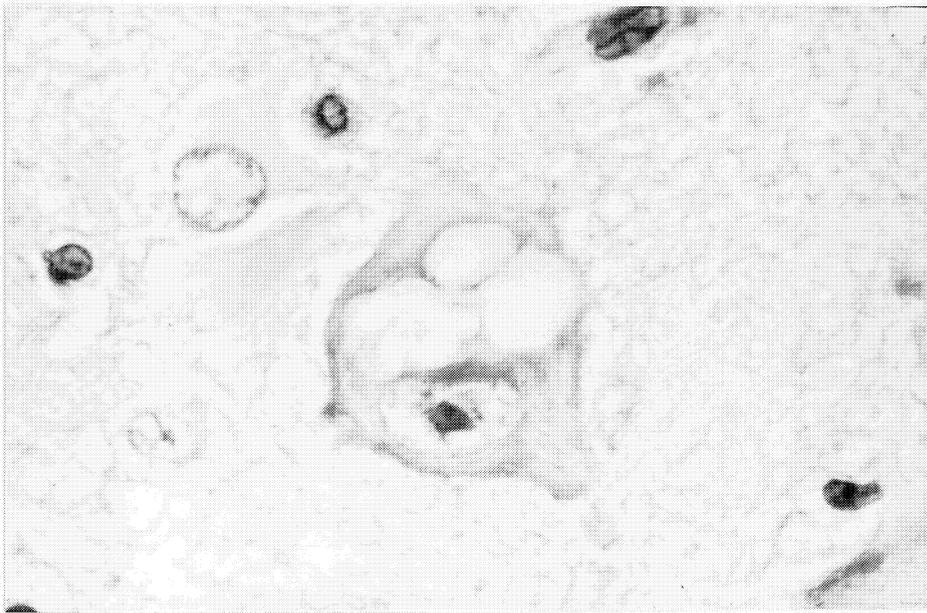


Abb. 17:

Kortex; bizarres Neuron mit Zytoplasma-Vakuolen; links im Vergleich normales Neuron. Feinporige Spongiose.
(HE-Färbung, x 100)

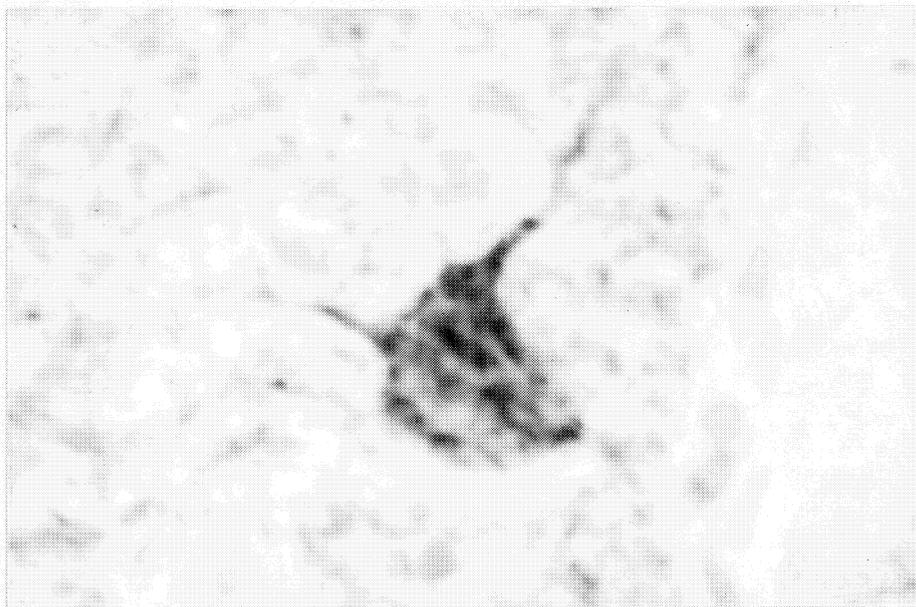


Abb. 18:

Kortex; bizarres Neuron mit Synaptophysinexpression im Soma und den Fortsätzen. Gestörte Arborisation mit 2 plumpen Fortsätzen.
(Immunhistochemische Untersuchung mit dem monoklonalen Antikörper gegen Synaptophysin, x 100)

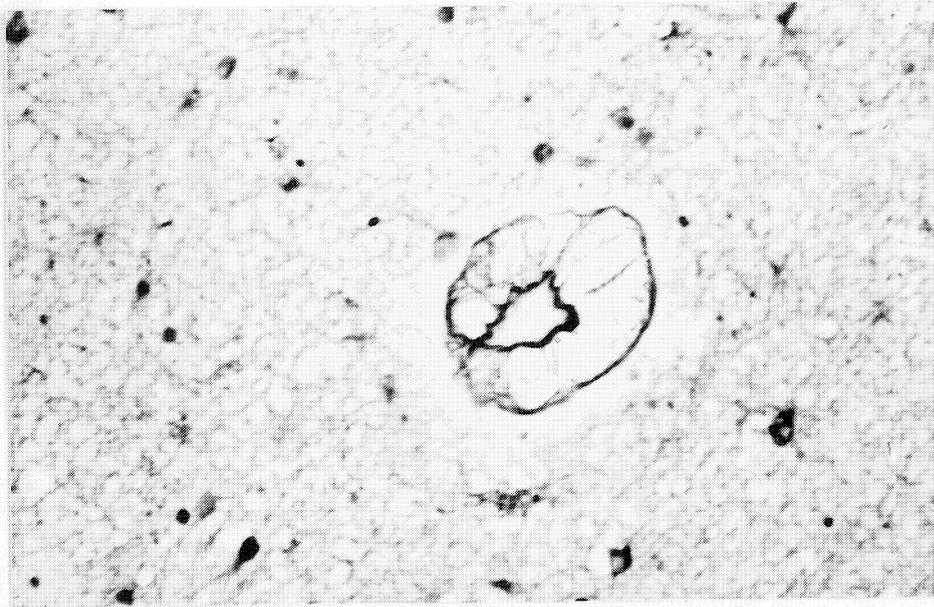


Abb. 19:

Kortex; bizarres Neuron mit Vakuolenbildung und teils faserigen, argentophilen Zytoplasmastrukturen.
(Versilberung nach Holmes, x 100)

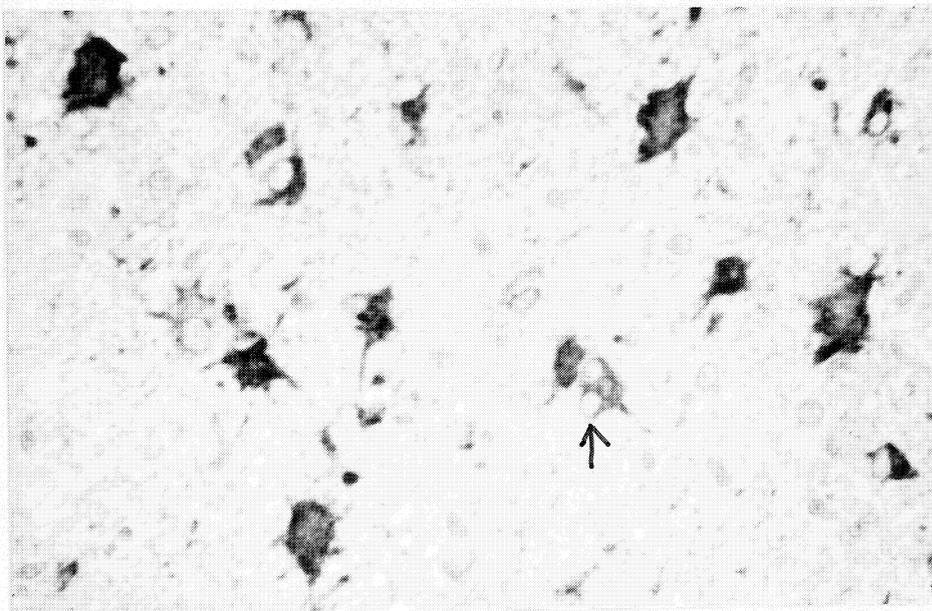


Abb. 20:

Rinden-Mark-Grenze mit massiver Astrozytose, die Zellen teils binukleär (↓).
(Immunhistochemische Untersuchung mit dem polyklonalen Antikörper gegen GFAP, x 100)

2. Patient (K.T.)

Der männliche Jugendliche wurde im Alter von 17 Jahren und 6 Monaten wegen einer therapieresistenten fokalen okzipitalen Epilepsie der linken Hemisphäre operiert (Tab.2).

Unter der Geburt kam es zum Geburtsstillstand. Schon an den ersten Lebenstagen wurden Zyanose, Ödeme und Krampfanfälle beobachtet. Zunächst wurde die Diagnose einer Subarachnoidalblutung gestellt.

Mit 11 Monaten ergaben sich nach einem Grand-Mal-Anfall Zeichen für einen Hyperinsulinismus. Nach Sonographie erfolgte eine Pankreasteilresektion (Betazellenhyperplasie); wegen niedrigem Kortisol wurde die Diagnose einer NNR-Insuffizienz gestellt.

Mit 2,5 Jahren traten durchschnittlich pro Tag 0 – 4 Anfälle mit Bewusstseinsstrübung, Augenbewegungen nach rechts, Beugung von Fingern und rechtem Handgelenk und oralen Automatismen mit postiktalen Bauchschmerzen auf. Zusätzlich kam es zu generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Tab.3).

Der Patient besuchte zunächst einen normalen Kindergarten, wechselte von der Grundschule zur Lernbehindertenschule und bekam seit dem 14. Lebensjahr Hausunterricht.

Neurologisch ergab sich bei dem Rechtshänder eine mentale Retardierung; Finger-Nasen-Versuch leicht, Knie-Hacken-Versuch mäßig ataktisch, eine beinbetonte Ataxie, einen rechtsbetonten Patellarsehnenreflex, unsicherer Seiltänzerengang mit ungerichteter Fallneigung, unsicheres Einbeinstehen, leichte Dysdiadochokinese.

Sonstige Diagnose: Asthma.

Im MRT (12.10.1989, auswärts durchgeführt) zeigte sich eine diskrete kortikale und subkortikale Atrophie und eine Läsion links-okzipital. (Tab. 4)

Im EEG wurden sharp-waves regional links-okzipital, eine kontinuierliche Verlangsamung über der linken Hemisphäre und eine intermittierende rhythmische Verlangsamung mit Maximum über der linken Hemisphäre demonstriert.

Das PET ergab eine Minderung des Glukosemetabolismus im Seitenvergleich links

1. primär visueller und visueller Assoziationskortex 20 %,
2. Hippokampus 22 %,
3. Parietalkortex 14 %.

Eine medikamentöse Therapie mit Diphenylhydantoin, Carbamazepin und Ethosuximid blieb erfolglos, Antiepileptikaresistenz auf Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin. (Tab.6) Derzeitige antiepileptische Behandlung mit Tegretal ret. 400 mg 2-0-0 und Hydrocortison 10 mg 1,5-1.

Am 2.12.1993 wurde der linke Okzipitallappen reseziert. Nach der Operation traten deutlich weniger Anfälle auf, entsprechend der Klasse II nach Engel (bei 119, Tab.5).

Zur neuropathologischen Auswertung gelangten ein 58 g schweres 8,7 – 5,7 – 2,5 cm messendes Resektat vom linken Okzipitallappen und 2 g schwere, fein bis grobbröckelige Gewebeanteile (aus Leptomeninx, Kortex und Mark bestehend, ohne topographische Zuordnung).

Makroskopisch auffällig war eine vorwiegend im Leptomeninxbereich liegende 5 – 2 – 1 cm messende im Windungstal betonte Rindenatrophie; die Gyri waren schmal, die Sulci weit, insgesamt bestand bei den Scheiben eine diskrete unscharfe Rinden-Mark-Grenze. (Abb.21, 22, 23)

Die mikroskopische Untersuchung ergab im Resektat des linken Okzipitallappens eine disseminierte iAc, vorwiegend der leptomeningealen Arterien (Abb.24), im Bereich einer 5 – 2 – 1 cm messenden, im Windungstal betonten Rindenatrophie mit gestörter neuronaler Zytoarchitektur, eine kortikale Dysplasie mit neuronaler Stratifikation, sowie einzelnen bizarren Nervenzellen (Abb.26, 27). Insgesamt war die Rinden-Mark-Grenze diskret unscharf. Das Mark zeigte dystope Nervenzellen sowie Astrozytose und Faser gliose, als auch einzelne granuläre Verkalkungen, besonders des Markes bzw. in der Rinden-Mark-Zone.

Vor allem sind zwei Strukturveränderungen bemerkenswert. Es findet sich eine disseminierte iAc leptomeningealer dünnwandiger Arterien ohne wesentliche Lumenstenose im Bereich einer Rindenatrophie (Abb.25). Gefäßthrombosen wurden nicht verifiziert. Im zweiten Resektat waren diskrete leptomeningeale lymphozytäre Infiltrate auffällig, die als Folgen der Plattenimplantation gewertet wurden.

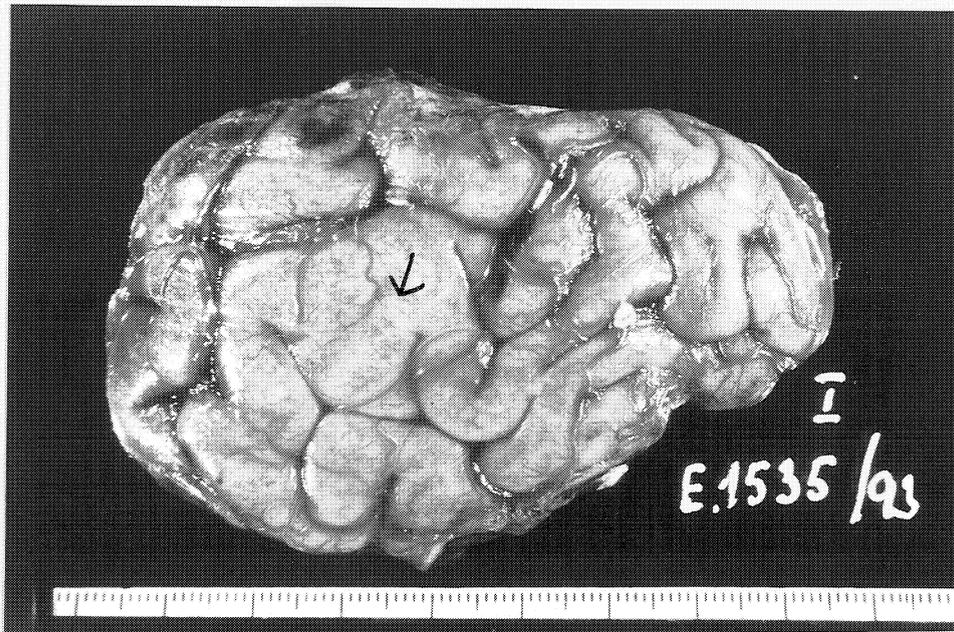


Abb. 21:

Resektat des linken Okzipitallappens mit plumpem, breitem Gyrus (↓)
(Nativpräparat)

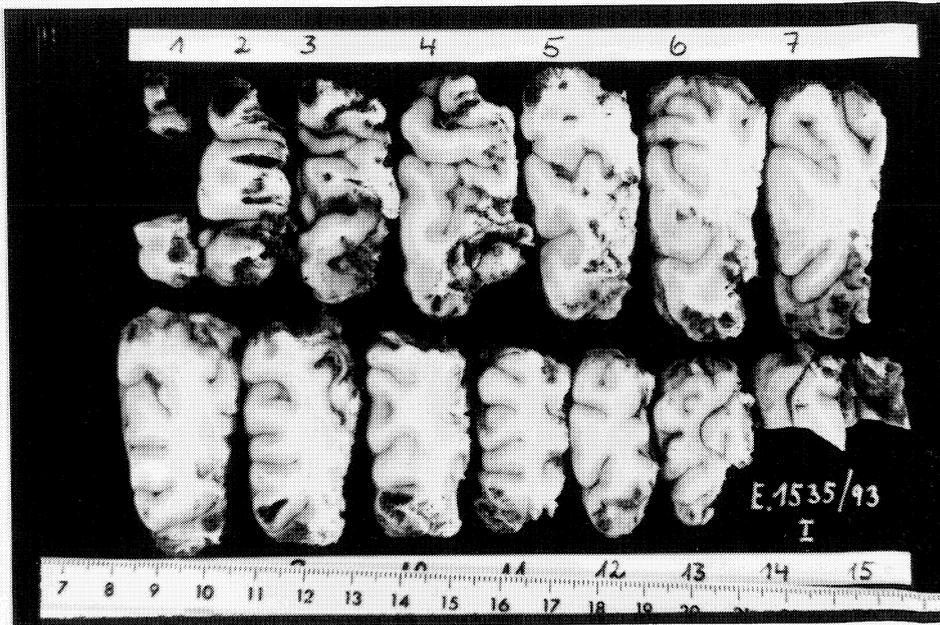


Abb. 22:

Lamellierung des Resektates von Abb. 21. Teilweise unregelmäßige Gyrierung, abnorm breiter Gyrus in Scheibe 7, schmale Kortexabschnitte (Scheibe 5 – 13). Frische (operationsbedingte) Einblutungen in der Rinde und den Resektaträndern.
(Formalinfixierung)

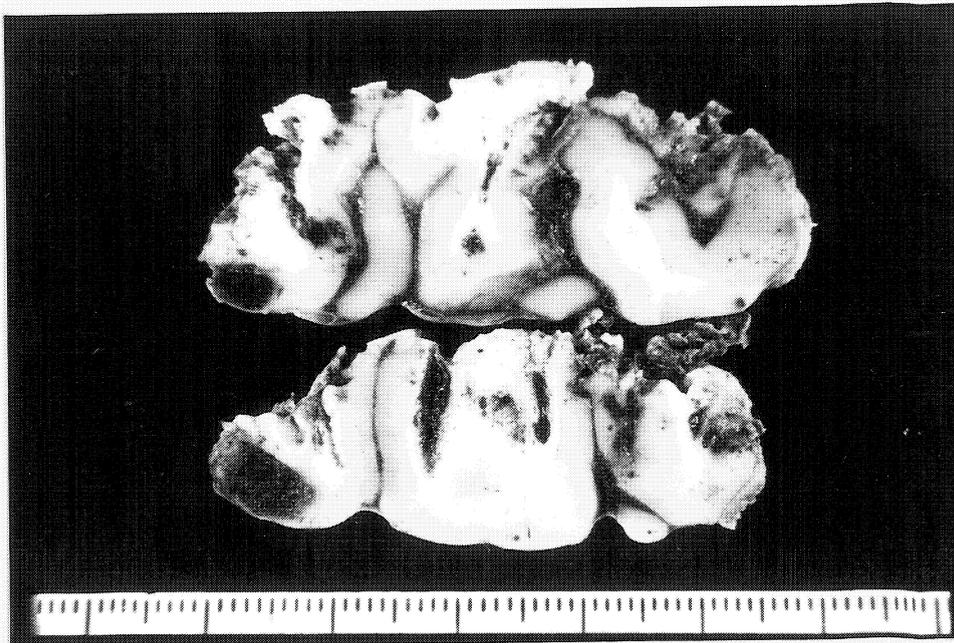


Abb. 23:

Okzipitallappen. Scheibe 2 und 3, teils mit unscharfer Rinden-Mark-Grenze, massive frische (operationsbedingte) Einblutungen.
(Formalinfixierung)

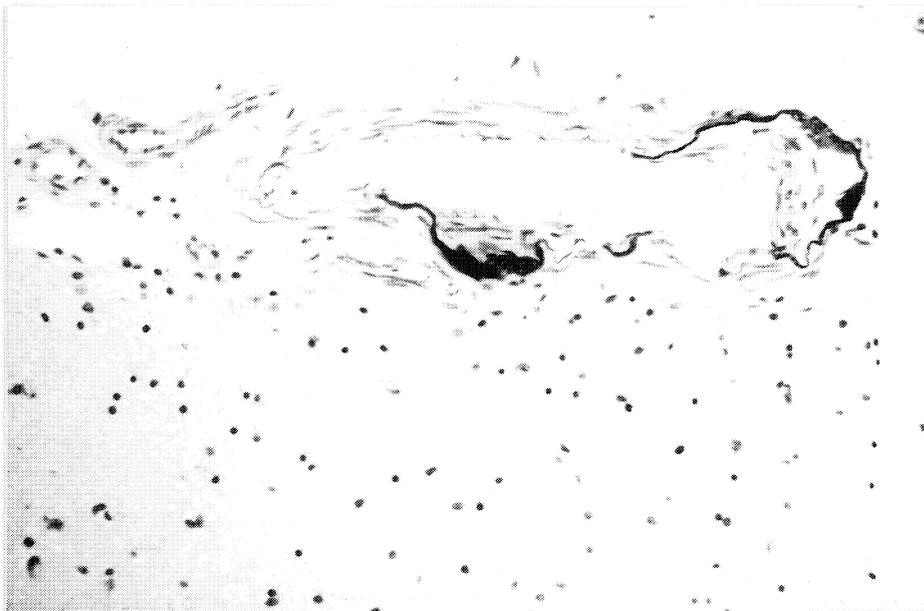


Abb. 24:

Arteriopathia calcificans – vereinzelte schmale Kalkspangen an der Intima-Media-Grenze einer kleinen leptomeningealen Arterie.
(HE-Färbung, x 40)

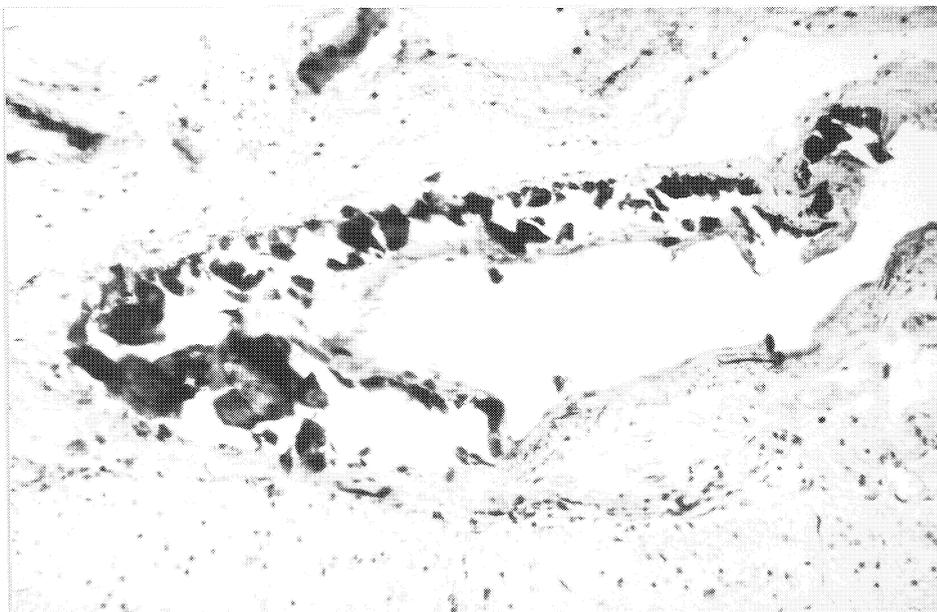


Abb. 25:

Leptomeningealarterie – Windungstal. Schollige Kalkeinlagerungen im Bereich der Membrana elastica interna (die Strukturen an den Rändern der Verkalkung sind als Membran zu deuten).
Keine stärkere Lumenstenose des Gefäßes. Unten im Bild Molekularschicht des Kortex.
(HE-Färbung, x 40)

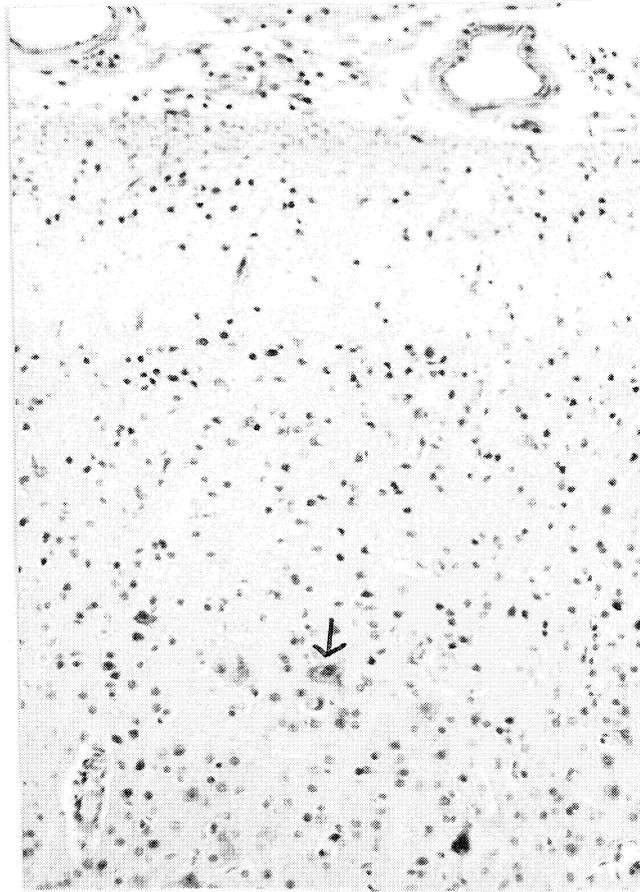


Abb. 26:

Kortikale Dysplasie mit Dyslamination und einzelnen bizarren Neuronen (↓), oben im Bild kleine leptomeningeale Arterie mit diskreter iAc.
(HE-Färbung, x 16)

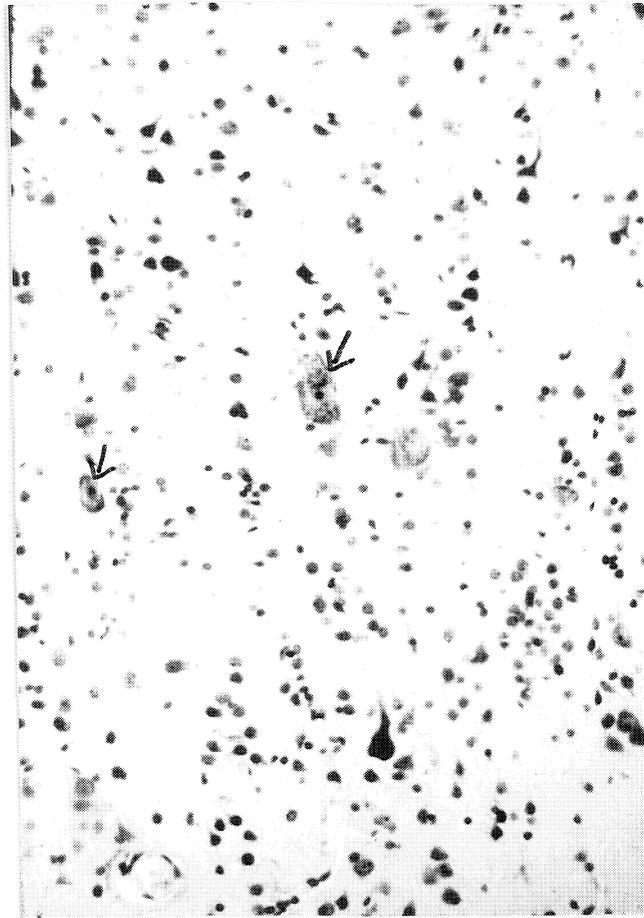


Abb. 27:

Kortikale Dysplasie; gestörte Rindenarchitektur mit angedeuteter Stratifikation, Clusterbildung und einzelnen bizarren Neuronen (↓).
(HE-Färbung, x 100)

3. Patient (A.F.)

Der männliche Jugendliche wurde wegen therapieresistentem Anfallsleiden bei Fokus- und Gyrierungsstörung temporo-okzipital links mit 16 Jahren, 6 Monaten operiert.

(Tab.2)

Seit dem Alter von 3 Monaten bestand eine Epilepsie mit durchschnittlichen Frequenzen von 3-4 Anfällen pro Tag. Er zeigte zudem seit früher Kindheit eine erethisch-aggressive Verhaltensstörung (Tab.3).

Der neurologische Befund ergab einen gesteigerten Achillessehnenreflex rechts sowie grob- und feinmotorische Koordinationsprobleme.

Neuropsychologisch zeigte er ein hyperkinetisches Verhalten mit Aggressionen bei mentaler Retardierung.

Im MRT war eine Hemiatrophia cranii et cerebri links und Signalhebung links temporal und okzipital auffällig. (Abb.28, 29).

Eine PET wurde nicht durchgeführt.

Im EEG wurden hypermotorische, klonische und tonisch psychomotorische Anfälle registriert. Dabei zeigte sich links frontal ein Anfallsmuster mit rascher Aktivität.

(Tab.4) .

Der Patient war resistent gegen Diphenylhydantoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Valproinsäure und Primidon. (Tab.6).

Er wurde am 20.6.1994 operiert. Es erfolgte eine Temporallappenresektion links (9 cm im Gyrus temporalis superior) mit Exstirpation der Gyrierungsstörung sowie des Hippokampus und weiterer mesialer Anteile des Temporallappens, post resectionem Elektrokortikographie.

Post operationem trat Anfallsfreiheit auf, den Kriterien von Engel I entsprechend. (bei 119, Tab.5).

Zur neuropathologischen Untersuchung gelangten zwei Resektate, zusammen 17 g schwer, vom linken lateralen Temporallappen sowie ein 4 g schweres Resektat mit Gyrus parahippocampalis und der Hippokampusformation, zusätzlich noch zwei kleine Rinden-Mark-Anteile.

Makroskopisch auffällig war in den Resektaten des linken Temporallappens die starke leptomeningeale Venenzeichnung, eine leichte Dysgyrie, weite Sulci, schmale Gyri und unscharfe Rinden-Mark-Grenze (Abb.30-34).

In den Anteilen des Gyrus parahippocampalis und der Hippokampusformation wurde eine unscharfe Rinden-Mark-Grenze auffällig im erstgenannten Abschnitt (Abb.35).

Pathohistologisch dürfte als Hauptbefund die vordergründig leptomeningeale, vorwiegend venöse, in geringem Ausmaß auch intrazerebrale Gefäßfehlbildung (Angiomatose) einzustufen sein.

An fokaler Stelle ist eine leptomeningeale Angiopathia calcificans im Windungstal eines Temporalgyrus (Abb.36, 37) bemerkenswert. Im Kortex traten massive Veränderungen mit teilweise massiver Rindenatrophie und teilweise subtotalem Neuronenverlust besonders der oberen Rindenschichten sowie bandförmigem Neuronenerhalt der tiefen Rindenschichten auf (Abb. 39).

Sowohl im Bereich der Leptomeninx als auch markbetont finden sich diskrete perivaskuläre entzündliche Infiltrate (Abb.40, 41), im Mark mit erweiterten perivaskulären Räumen und einer perivaskulären feinmaschigen Kollagenfaservermehrung. Weitere Befunde sind kalkinkrustierte Nervenzellen (Abb.42), die Einlagerung von Corpora amylacea und markbetonte Fasergliose (Abb.43). Die Veränderungen der Hippokampusformation sind als klassische Hippokampussklerose zu präzisieren (Abb.44, 45, 46).

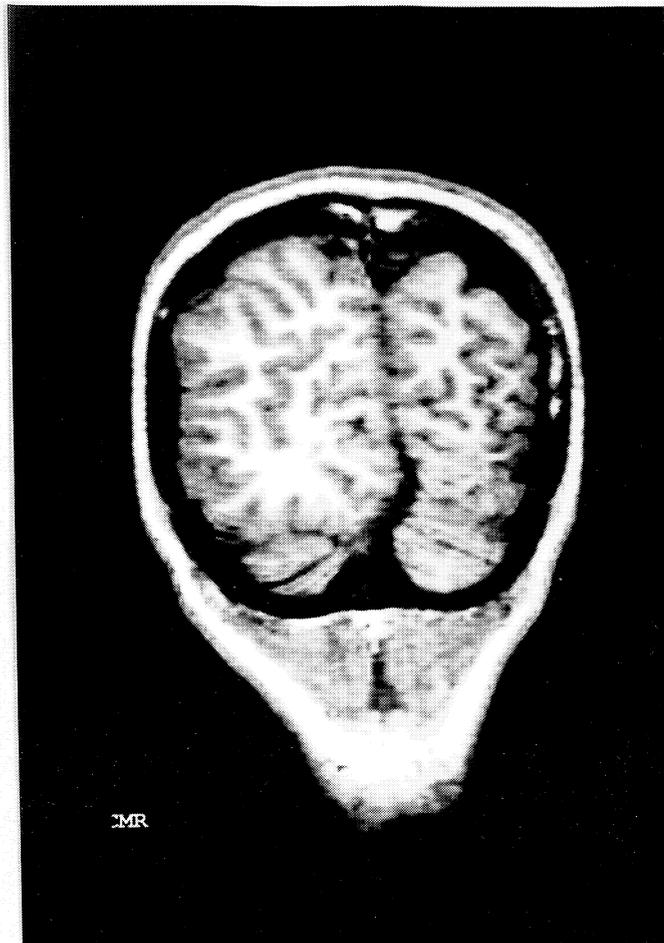


Abb. 28:

MRT-T1 gewichtet, transversale Schnittebene.

Ausgedehnte Läsion links parieto-okzipital mit aufgehobener Rinden-Mark-Grenze und atypischer Gyrierung.

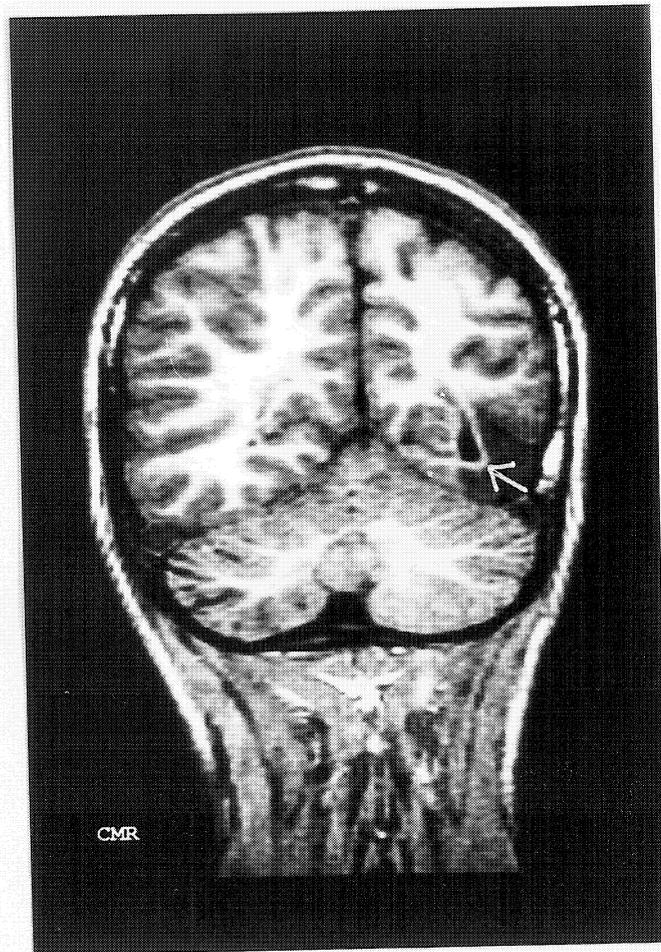


Abb. 29:

MRT-T1 gewichtet, koronale Schnittebene.

Ausgedehnte Rinden-Mark-Läsion links temporo-okzipital mit Pseudozystenbildung

(↓).

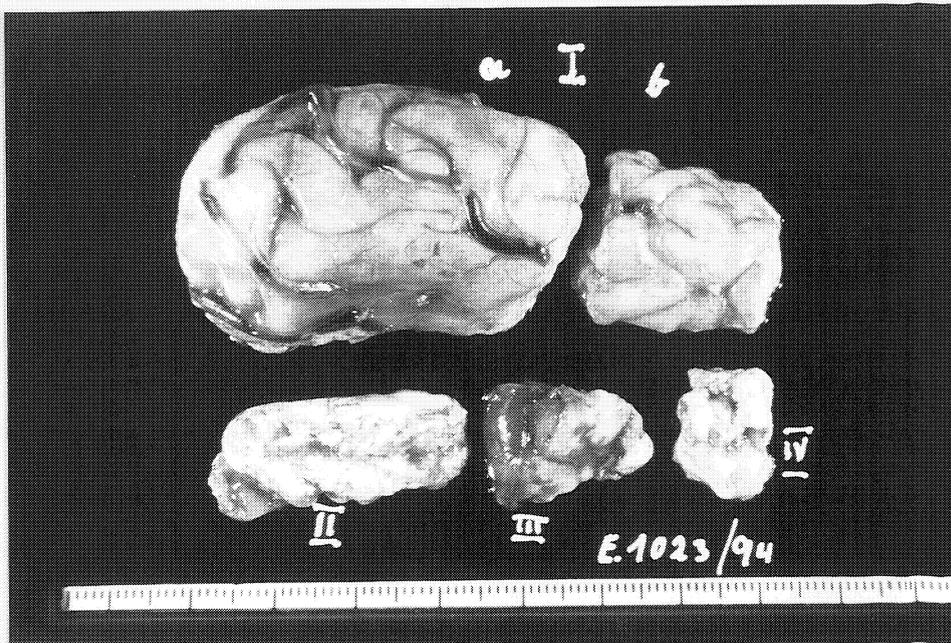


Abb. 30:

5 Resektate, davon 2 Resektate aus dem linken Temporallappen (I a und b). Die Resektate II – IV stammen aus dem mesialen Temporallappen, die Probe II enthält einen Abschnitt der Hippokampusformation. Starke leptomenigeale Venenzeichnung (Angiomatose) und leichte Dysgyrie (besonders im hinteren Abschnitt) des Resektates I (Nativpräparat)

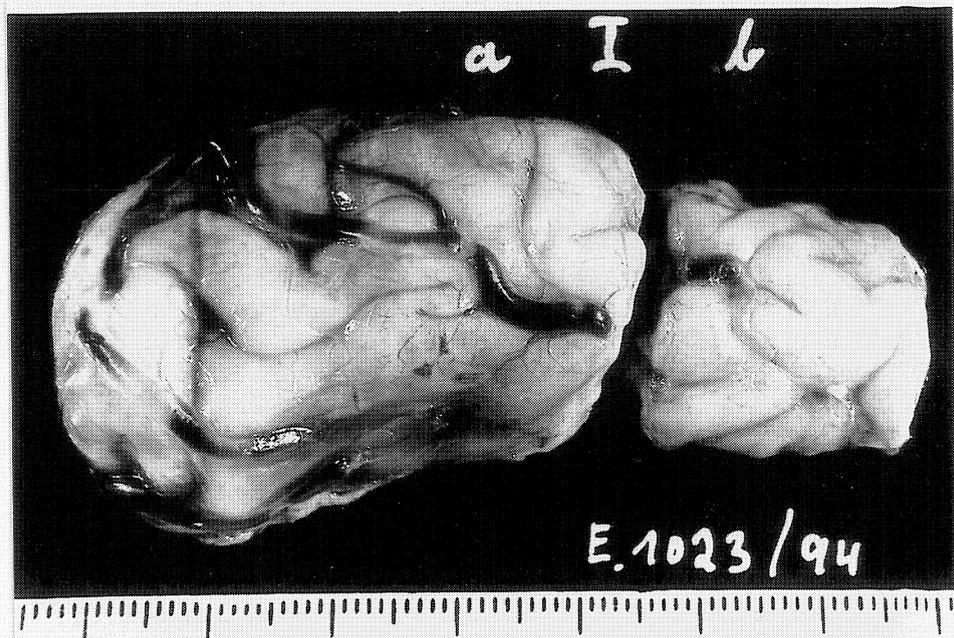


Abb. 31:

2 Resektate des linken Temporallappen.
Entsprechend der Abb. 30 starke leptomenigeale Venenzeichnung (Angiomatose) und leichte Dysgyrie in I b.
(Nativpräparat)

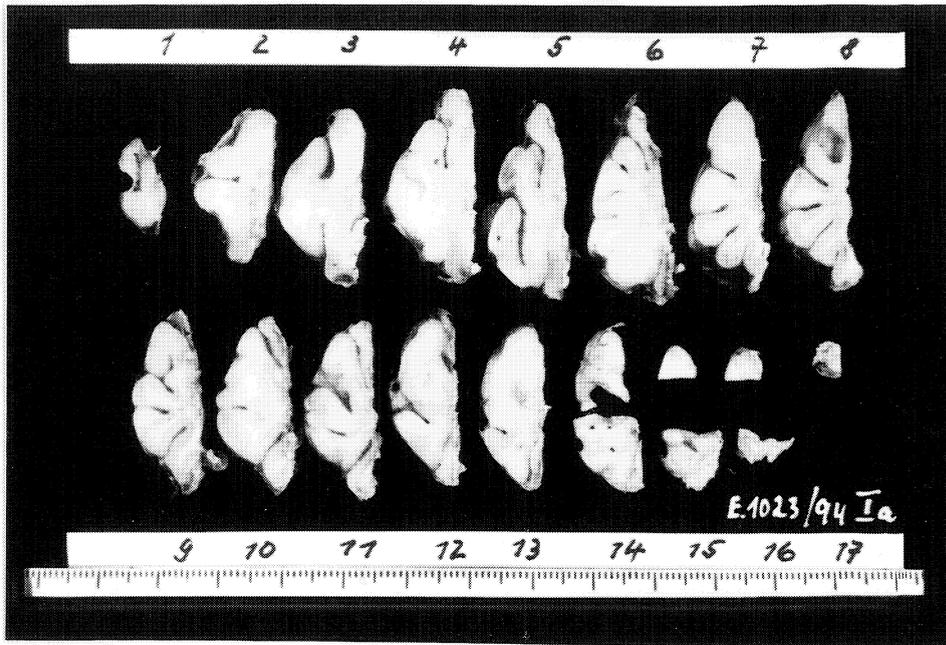


Abb. 32:

Lamelliertes Temporallappenresektat (von links vorn nach rechts hinten geschnitten) mit massiven Veränderungen; teils breite Gyri mit unscharfer Rinden-Mark-Grenze, besonders deutlich in den Scheiben 3, 4, 12 und 13, große leptomenigeale Gefäßquerschnitte in Scheiben 2 und 12.

(Formalinfixierung)

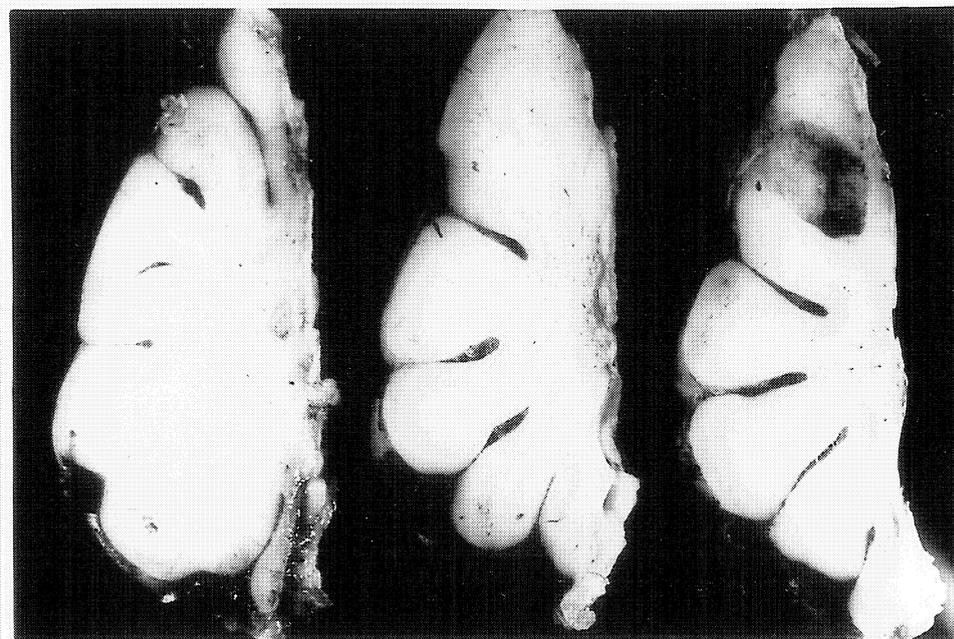


Abb. 33:

Scheiben 6 – 8 der Abb. 32.

Gleiche Veränderungen, besonders in der Scheibe 6 mit plumpen Gyri und fehlender Rinden-Mark-Markierung.

(Formalinfixierung)

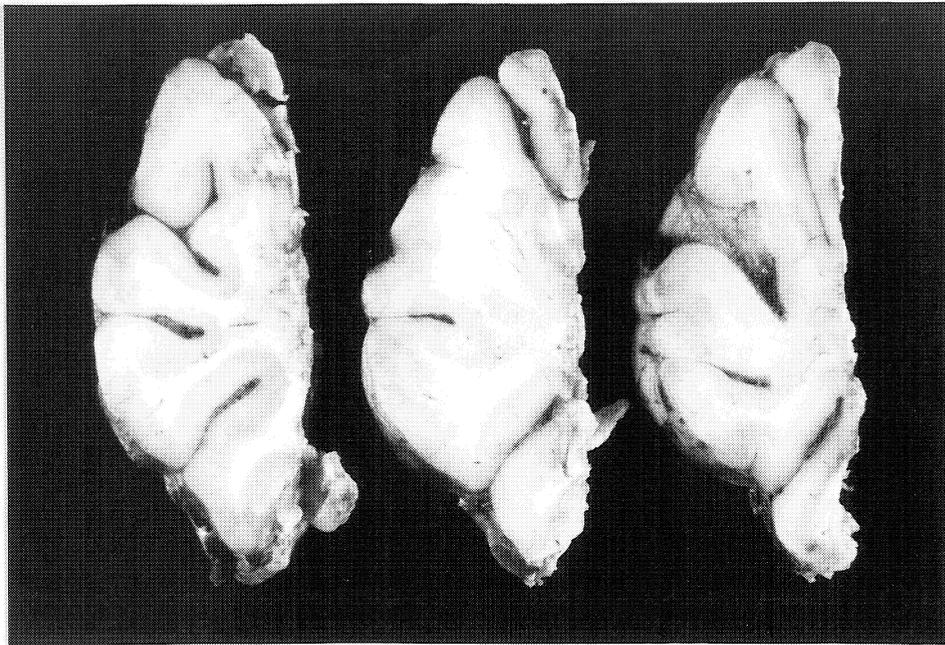


Abb. 34:

Scheiben 9 – 11 von Abb. 32 mit weiten Sulci und unscharfer Rinden-Mark-Grenze.
(Formalinfixierung)

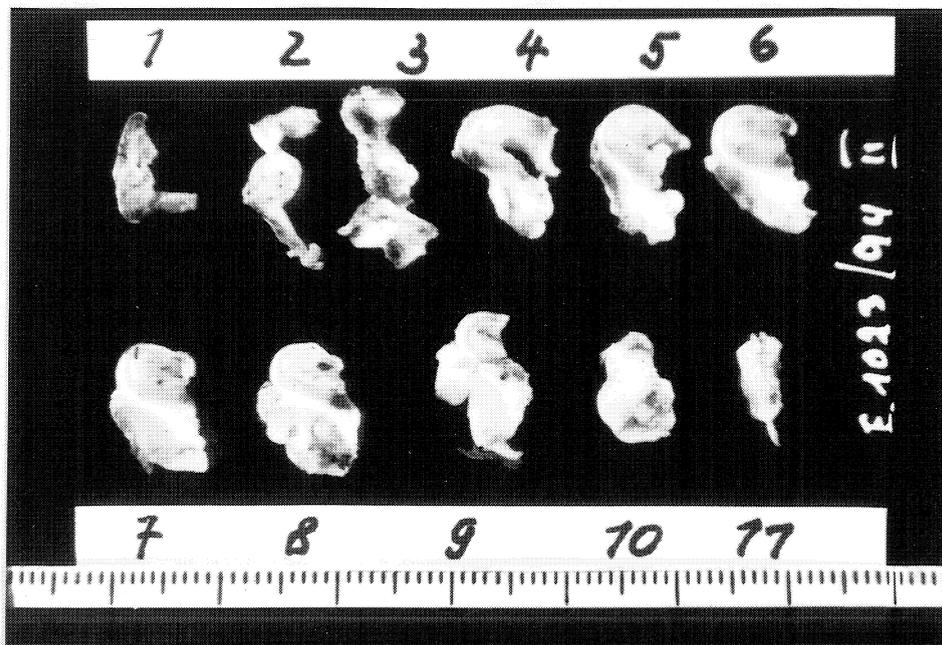


Abb. 35:

Mesialer Temporallappen mit Anteilen der Hippokampusformation (Scheiben 4 – 10) und des Gyrus parahippocampalis. In den Scheiben 4 – 9 unscharfe Rinden-Mark-Grenze des Gyrus parahippocampalis.
(Formalinfixierung)

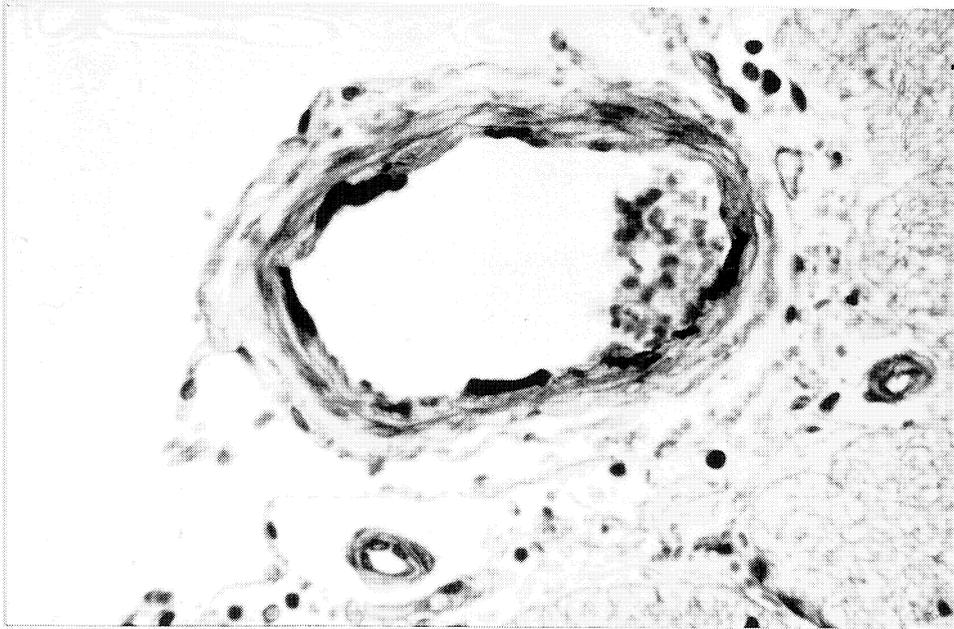


Abb. 36:

Arteriell-leptomeningeales Gefäß mit segmentaler Verkalkung im Bereich der Membrana elastica interna.

(Färbung nach Kossa – Kalkdarstellung, x 40)

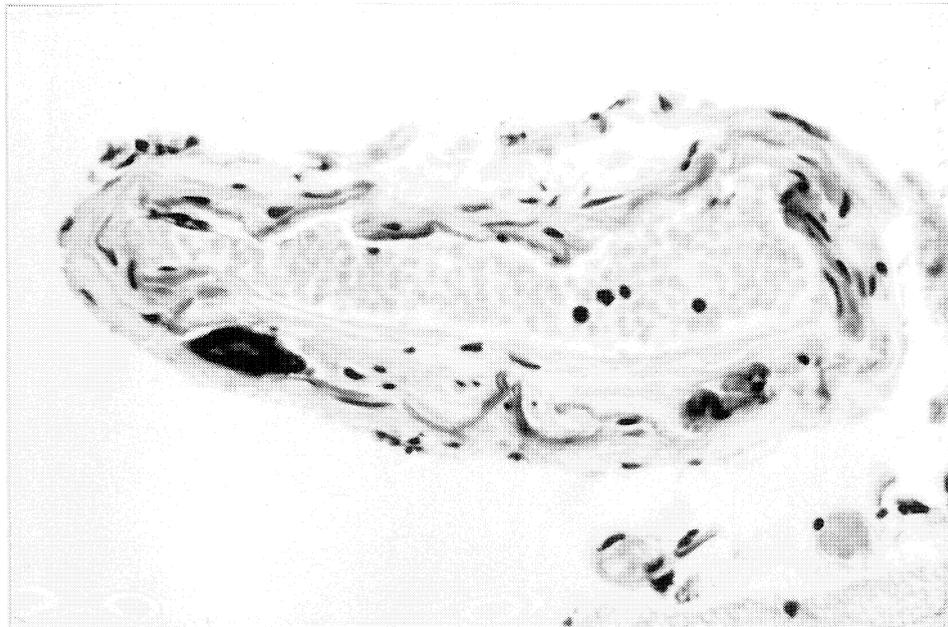


Abb. 37:

Umschriebene Kalzifizierung der Membrana elastica interna einer Leptomeningealarterie.

(HE-Färbung, x 40)

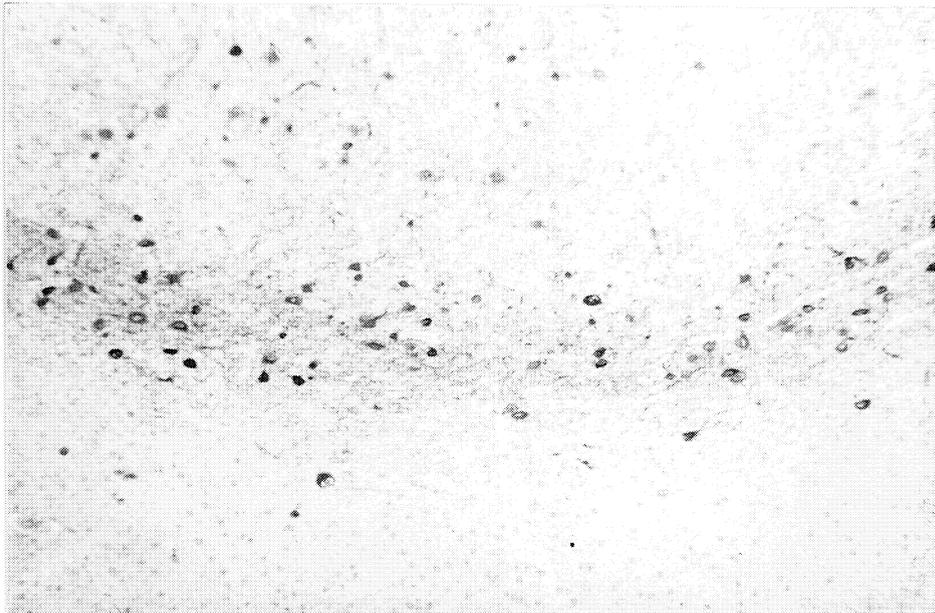


Abb. 38:

Temporalkortex mit subtotalem Neuronenverlust der oberen Rindenschichten, erhaltene Neurone der tiefen Rindenschichten.

(Immunhistochemische Untersuchung mit dem monoklonalen Antikörper gegen neurosenspezifische Enolase [NSE], x 10)

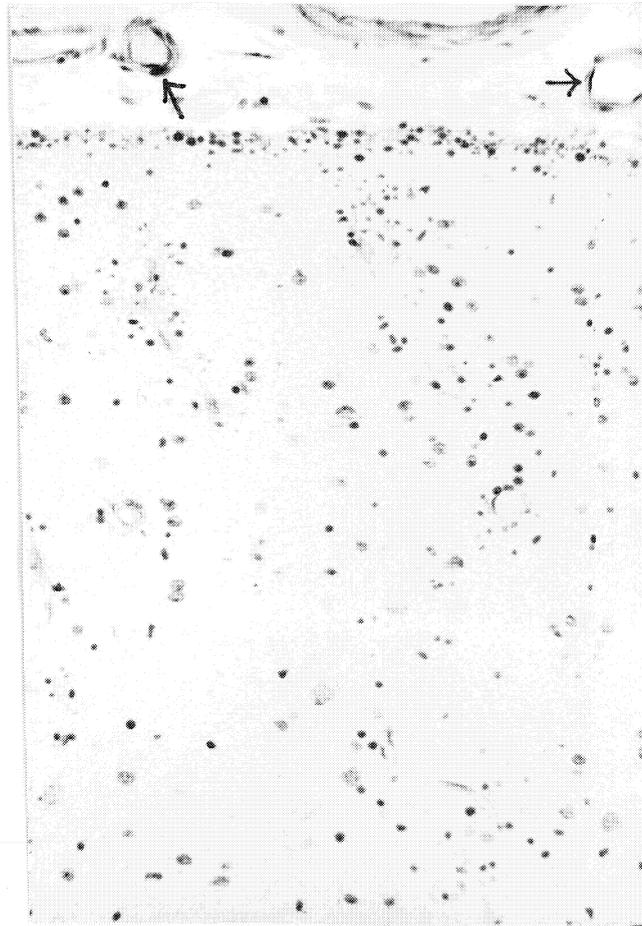


Abb. 39:

Temporallappen, Leptomeninx, Kortex: 2 intraleptomeningeale GefäÙe mit iAc (↓), subpiale streifenförmige Einlagerung von Corpora amylacea, massiver Neuronenverlust und Astrogliazellvermehrung.
(Nissl-Färbung, x 25)

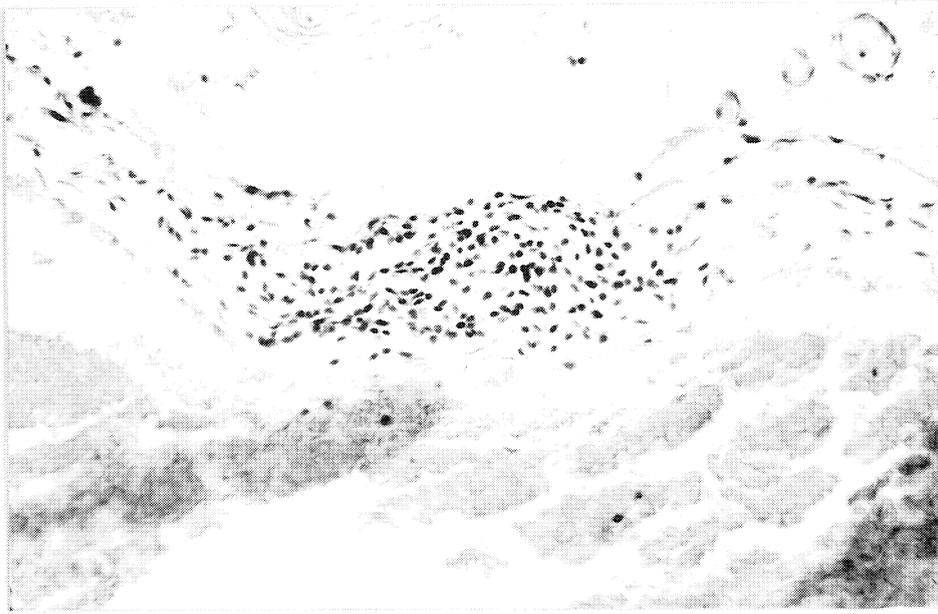


Abb. 40:

Leptomeninx, fokales lymphozytäres Infiltrat.
(HE-Färbung, x 25)

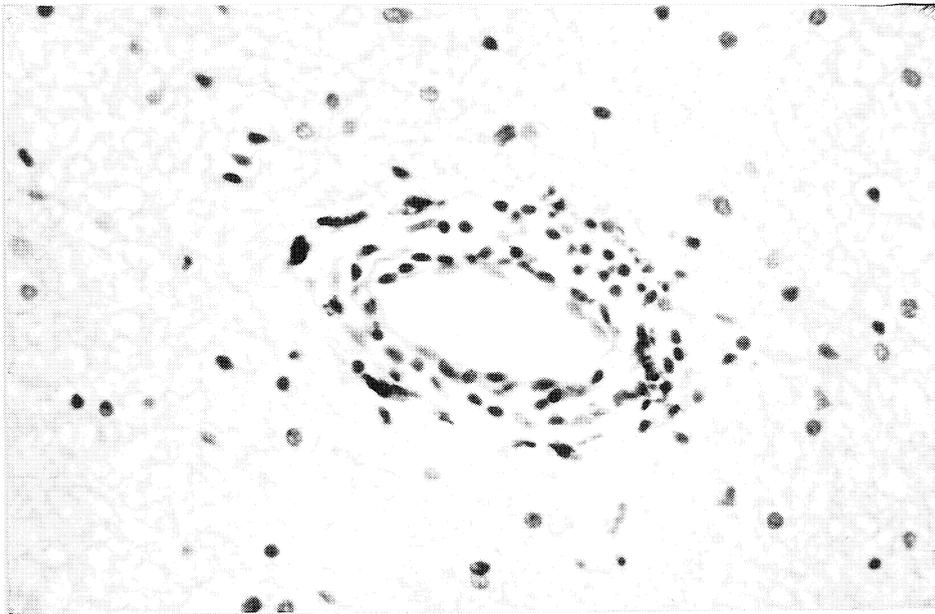


Abb. 41:

Temporalmark, perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat.
(HE-Färbung, x 40)

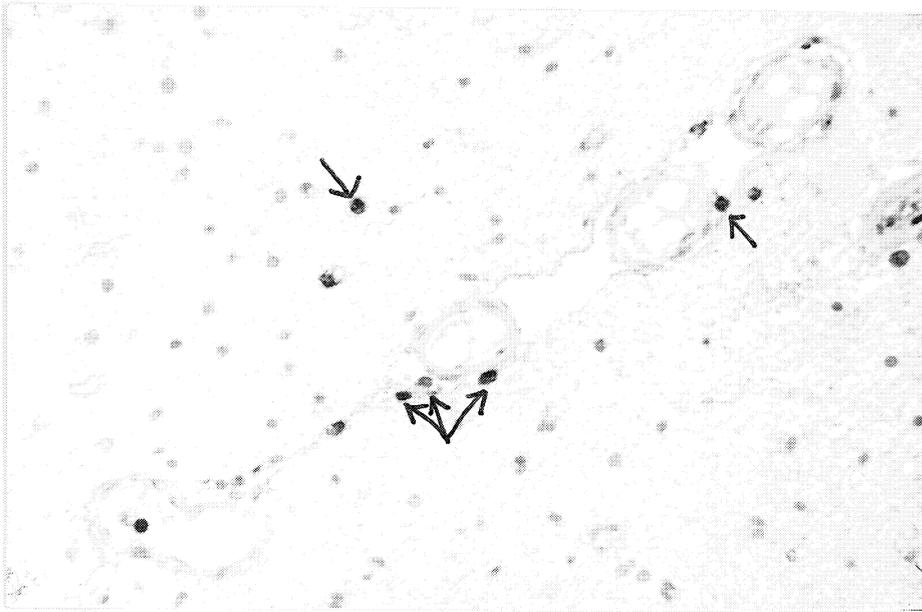


Abb. 42:

Temporalkortex, streifenförmig angeordnete kleinere Gefäße mit einzelnen Leukozyten (Lymphozyten ↓) perivascular und im Parenchym.
 (Immunhistochemische Untersuchung mit dem monoklonalen Antikörper gegen Leukozyten [leucocytic common antigen], x 25)



Abb. 43:

Temporalkortex mit massiver Astrozytose.
 Immunhistochemische Untersuchung mit dem polyklonalen Antikörper gegen gliales fibrilläres saures Protein.
 (GFAP, x 10)

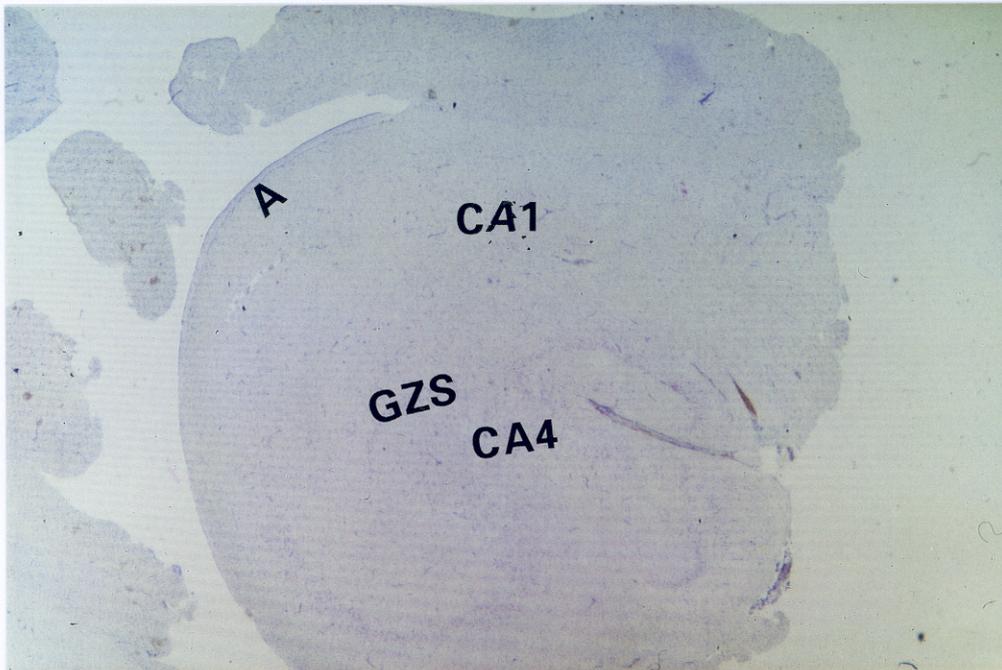


Abb. 44:

Hippokampussklerose. Einzelstrukturen nicht erkennbar.

A = Alveus, CA1 = Feld des cornu ammonis, CA4 = Feld des cornu ammonis, GZS = Granularzellschicht (der Fascia dentata)

(Nissl-Färbung, x 1)

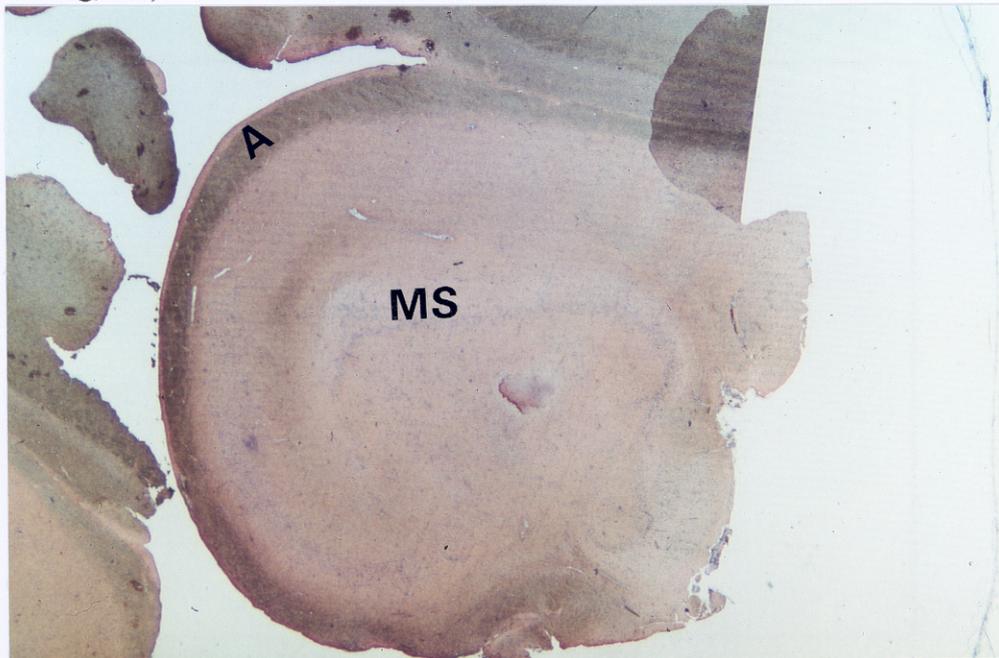


Abb. 45:

Hippokampussklerose; diffuse Fasergliose der CA-Felder; keine starke Beteiligung der Molekularschicht (MS) und des Alveus (A)

Immunhistochemische Untersuchung mit dem polyklonalen Antikörper gegen gliales fibrilläres saures Protein.

(GFAP, x 1)

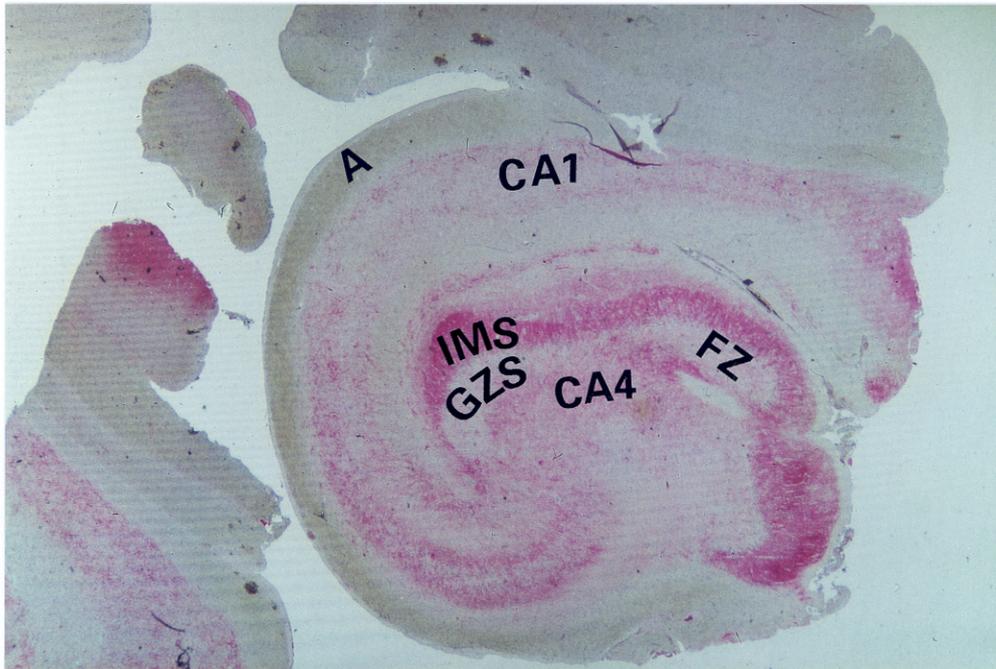


Abb. 46:

Hippokampussklerose. Massive Synaptophysinlichtung (als Ausdruck der Neuronenreduktion) besonders in dem CA1 (betont stratum multiforme, des FD benachbart) und dem CA4-Feld , geringe Lichtung im CA2-Feld. Massive Expression im Bereich der inneren Molekularschicht (als Ausdruck der Moosfasersprossung)

A = Alveus, CA1 = Feld des cornu ammonis, CA2 = Feld des Cornu ammonis , CA4 = Feld des cornu ammonis, GSZ = Granularzellschicht, IMS = innere Molekularschicht, FZ = Fascia dentata

(Immunhistochemische Darstellung mit dem monoklonalen Antikörper gegen Synaptophysin, x 1)

4. Patient (B.T.)

Der 30-jährige Mann wurde wegen therapieresistenter linksseitiger fokaler Epilepsie operiert.

Unter der Geburt war es zu mehrfachen Nabelschnurumschlingungen gekommen. Seit den ersten Lebenstagen bestand ein Anfallsleiden.

Eingeleitet wurden die Anfälle durch somatosensible Auren des rechten Armes (distal beginnend), mit einer Frequenz von 4-6 pro Tag mit anfallsfreien Intervallen von maximal einer Woche. Zudem bestanden psychomotorische Anfälle mit Innehalten, Nichtreagieren und Starren, 4 - 8 x pro Monat mit einem maximalen anfallsfreien Intervall von zwei Wochen; außerdem in gleicher Frequenz und selbigem Intervall rechtsseitige Klone. (Tab.3)

Der neurologische Befund ergab eine Hypotrophie der oberen Extremitäten rechts mit Störung der Feinmotorik, Stereognosie und gesteigerten Muskeleigenreflexen.

Im MRT wurde eine Hemiatrophie der linken Hemisphäre und ein Defekt links parietal deutlich (Abb.47).

Im EEG ergab sich ein Anfallsursprung links-parieto-zentral (Tab.4).

Interiktal: intermittierende Verlangsamung (IV) generalisiert 10–15%,
intermittierende Verlangsamung (IV) links frontal 40%

Iktal: 4 x Anfallsmuster (AM) lateralisiert in der linken Hemisphäre,
1 x Anfallsmuster (AM) nicht lateralisiert,
multiple Auren ohne Anfallsmuster.

Es lag eine Resistenz gegenüber Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure, Primidon und Phenobarbital vor. (Tab. 6)

Bei dem Mann erfolgte am 20.8.1996 im Alter von 30 Jahren der erste neurochirurgische Eingriff mit Plattenimplantation..

Entsprechend der im MRT aufgezeichneten Läsion wurde die Lage der zu implantierenden Platte auf einen 6x8-Kontakt abgestimmt und parietozentral links lokalisiert. Vor der Implantation erfolgte eine Gewebeentnahme aus dem deutlich veränderten Kortex im dorsalen Bereich. Die neuropathologische Schnellschnittdiagnose und definitive Diagnose dieser Biopsie lautete: Narbengewebe mit Astrozytose.

Die Platte wurde dann auf die Läsion platziert.

Herr B. hatte die Implantation der subduralen Platte gut toleriert. Die am nächsten Morgen erfolgte übliche Kontroll-Kernspintomographie bestätigte die gute Platzierung der Platte. In den nachfolgenden Tagen konnte interiktal und iktal erneut die Registrierung erfolgen, danach wurde die Stimulation durchgeführt.

Nur drei Kontakte zeigten motorische Antwortreaktionen (Kontakte 4, 5 und 12).

Das restliche unter der Platte liegende Gewebe war nach den Stimulationsergebnissen afunktionell. Dieses entsprach auch dem bei der Implantation vorgefundenen und veränderten Kortex.

Am 29.8.1996 erfolgte die Explantation der subduralen Platte parietozentral links (gemäß der Registrierungs- und Stimulationsergebnisse) (Tab.5).

Postoperativ konnte keine wesentliche Anfallsbesserung registriert werden (Engel IVA).

Neuropathologisch wurden von der zweiten Operation ein 34 g und ein 3 g schweres Resektat aus dem linken Parieto-Okzipitallappen entnommen.

Makroskopisch auffällig waren eine leptomeningeale Verdickung, Rindenatrophie im gesamten Resektatbereich mit schmalen Gyri und weiten Sulci. (Abb.48, 49, 50).

Histologisch zeigten sich Kalzifizierungen mit Lumeneinengung der leptomeningealen Gefäße (Abb.51). Es bestanden eine Ulegyrie mit massiver Gliose, Nervenzellausfälle und teilweise Einlagerung von Corpora amylacea (Tab.2). In einer breiten relativ zellarmen Narbenzone waren wandfibrosierte Gefäße eingelagert (Abb.52, 53).

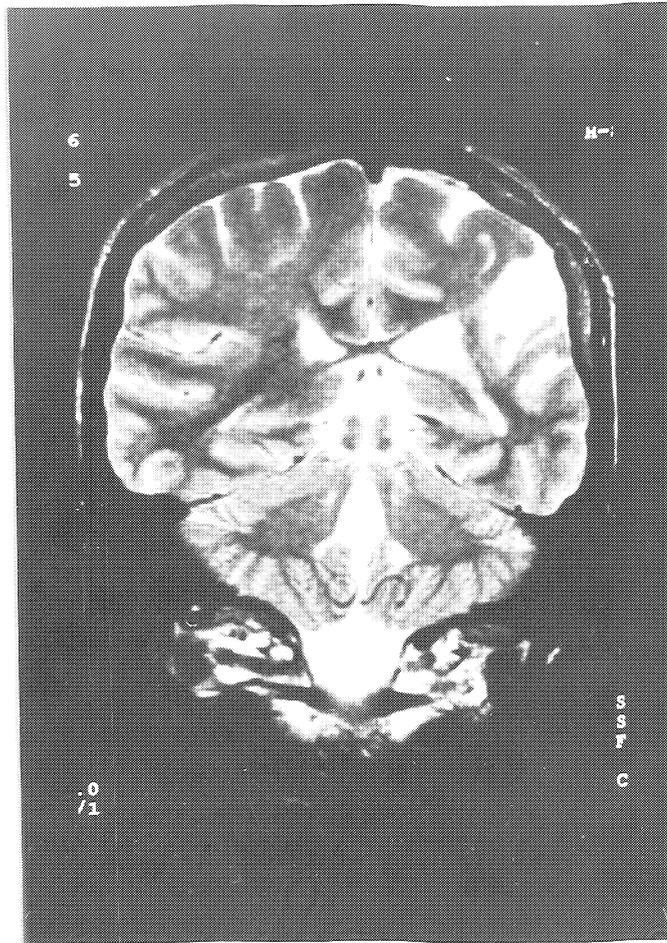


Abb. 47:

MRT-T2-gewichtet, koronare Aufnahme.
Hemiatrophie der linken Hemisphäre mit (gliös-narbiger) Läsion links parietal.

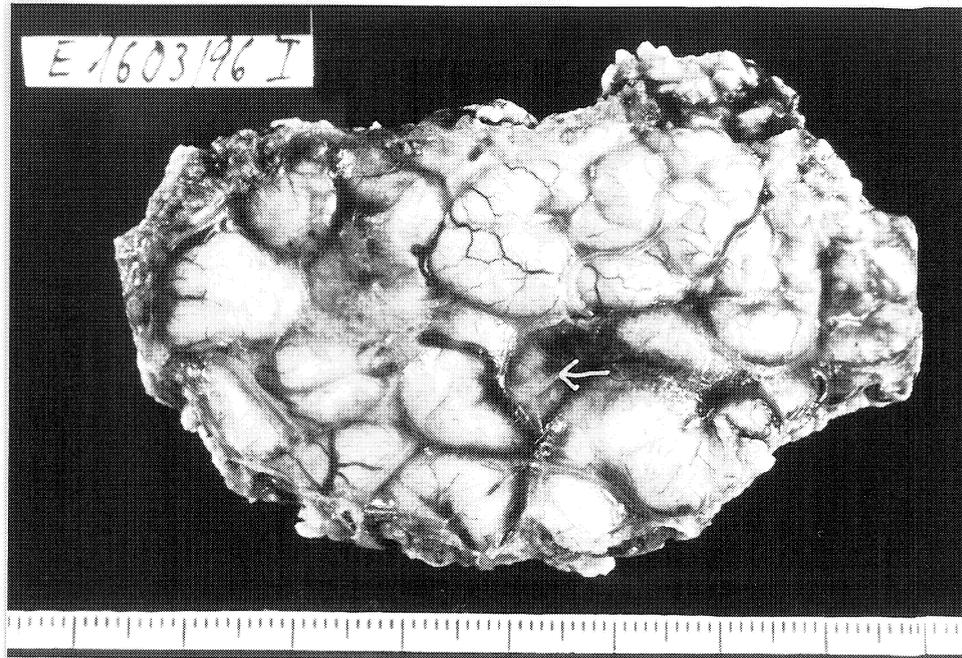


Abb. 48:

Linker Parieto-Okzipitallappen mit leptomeningealer Verdickung, besonders deutlich über den Sulci (↓)
(Formalinfixierung)

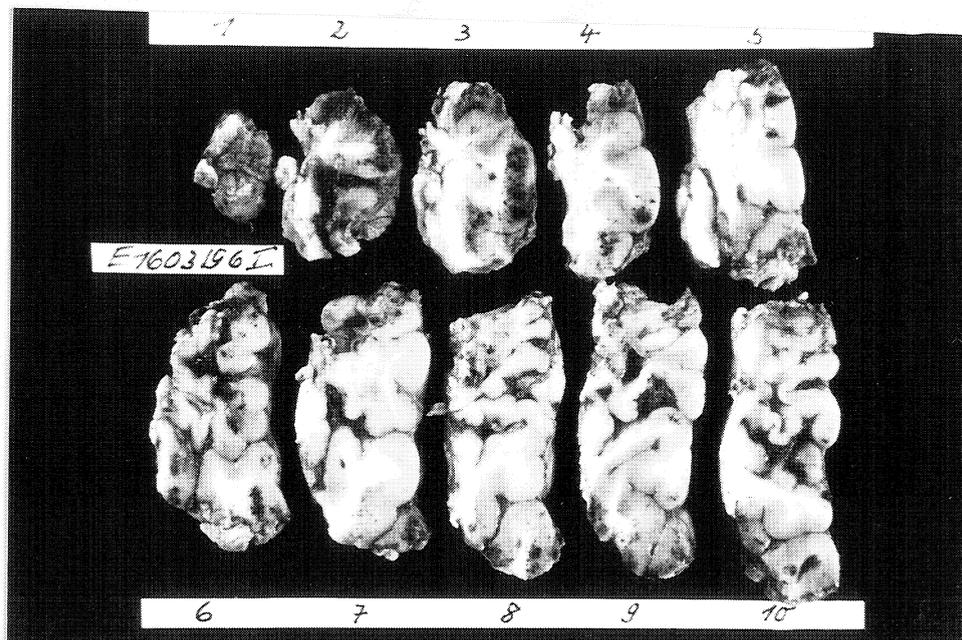


Abb. 49:

Lamellierung; deutliche Ulegyrie, in den oberen Scheibenabschnitten besonders der Scheiben 6 – 10; kleine Gyri angedeutet pilzförmig mit unscharfer Rinden-Mark-Grenze, weite Sulci.
(Formalinfixierung)

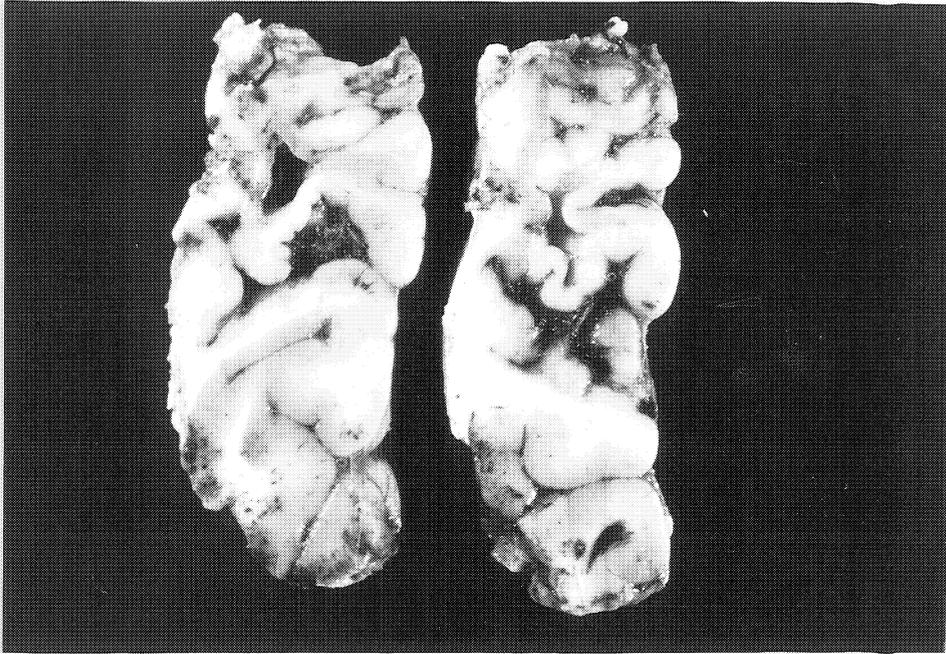


Abb. 50:

Schnitte 9 und 10 von Abbildung 49. Gleiche Veränderungen. Ulegyrie mit angedeutet pilzförmigen Gyri, aufgehobene Rinden-Mark-Grenze, extrem weite Sulci. (Formalinfixierung)

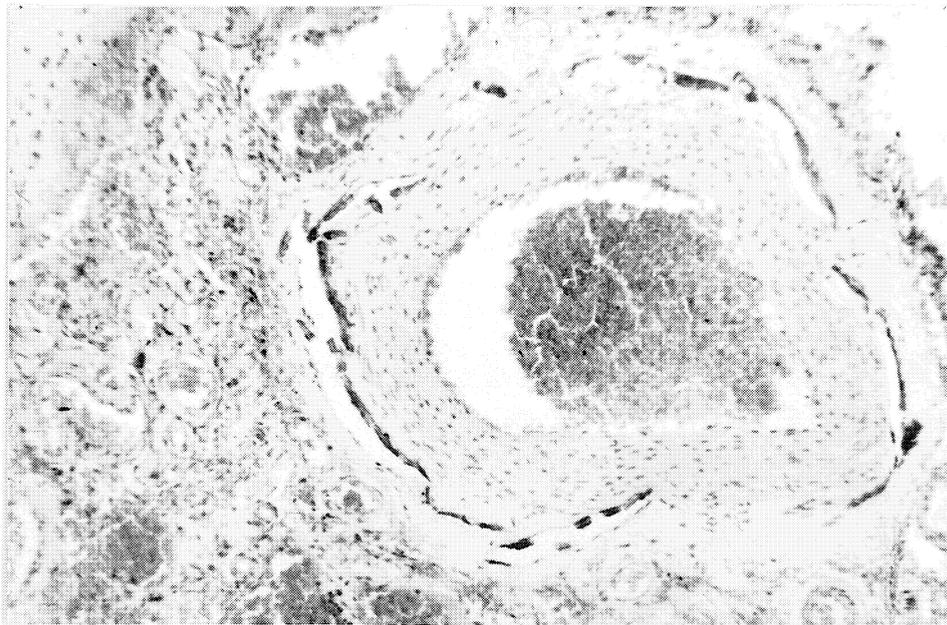


Abb. 51:

Arteriopathia calcificans eines leptomeningealen Gefäßes mit schmaler, streifenförmiger Verkalkung der Membrana elastica interna und Lumeneinengung um ca. 1/3. (HE-Färbung, x 10)

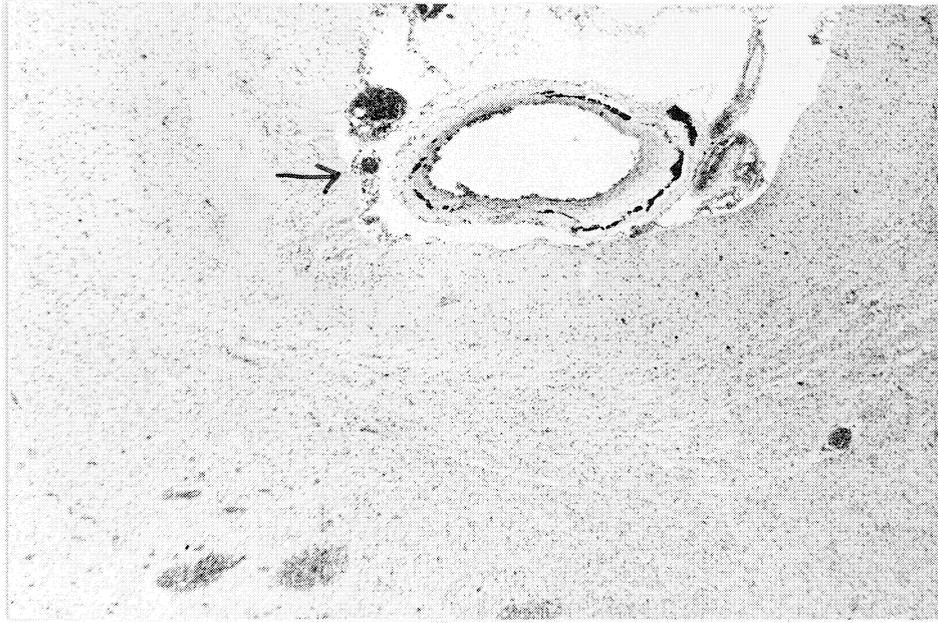


Abb. 52:

Okzipitaler Kortex; Windungstal mit kleiner Arterie mit Arteriopathia calcificans ohne Lumenstenose; weiter Sulcus; extreme Gliose des Kortex mit subtotalem Neuronenverlust; subpial sagittal gelagerte Bündel von Gliafasern (↓, Rosenthalsche Fasern) (HE-Färbung, x 4)

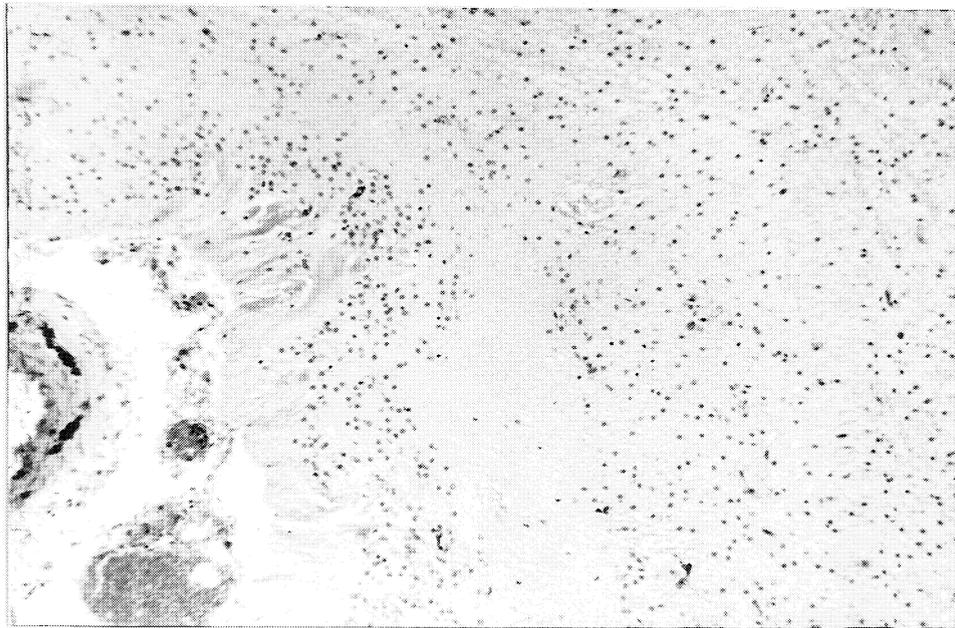


Abb. 53:

Ausschnitt von Abb. 52, massive angedeutet geschichtete Rindengliose mit subpialer Einlagerung gebündelter Gliafasern (Rosenthalsche Fasern), subtotaler Neuronenverlust, links im Bild Arterienabschnitt mit Arteriopathia calcificans. (HE-Färbung, x 10)

5. Patient (K.H.)

Das 10-jährige männliche Kind wurde wegen eines therapieresistenten fokalen Anfallsleidens bei Fokus und Läsionen frontal und parietozentral rechts operiert.

Seit dem Alter von 3 Jahren bestand ein Anfallsleiden (Tab.3). Im Alter von 2 Jahren und 2 Monaten war es zu einer Herpesenzephalitis, vorwiegend rechts, mit längerem Koma und anschließender, ca. 6 Monate dauernder linksseitiger Hemiparese gekommen.

Bei der Untersuchung im Alter von 4 Jahren, 10 Monaten in unserer Klinik wurden die Anfälle wie folgt beschrieben:

Kurzes, blitzartiges Beugen der Arme mit eigenartigem Lachen, 1-2 Sekunden anhaltend, in einer Frequenz von 1-5 pro Tag. Zusätzlich kam es 3 x täglich bis 1 x wöchentlich, mit Intervallen von einer Woche, zu plötzlicher Bewusstlosigkeit. Dabei fiel das Kind auf den Po, beide Arme leicht gebeugt nach vorn gerichtet mit rhythmischem Zucken eines Mundwinkels (rechts?), oralen Automatismen und langsamem Aufklaren. Hinzu kamen generalisierte Kloni, teils mit Einnässen von längerer Dauer. Diese Sensationen traten 1-2 x pro Monat auf mit einem maximalen Intervall von 4 Wochen.

Bei der Untersuchung mit 7 Jahren und 2 Monaten wurden die Anfälle als Unruhe mit hochrotem Kopf, „Grinsen“, zum Teil mit nachfolgenden Kloni des linken Gesichts beschrieben. Diese traten täglich 1-2x auf. Früher kam es zu Kloni der linken Körperseite und tonischen Kontraktionen in den Schultern; vor einem Jahr „Zappelgefühl“ im linken Daumen.

Eine neuropsychologische Untersuchung ergab mit 7 Jahren eine Lernbehinderung und Konzentrationsschwäche. Mit 10 Jahren wirkte das Kind aufmerksamkeits- und konzentrationsgestört, welches auf die vielen kurzen Anfälle über den Tag verteilt zurückgeführt wurde. Es bestand eine globale Lernbehinderung, wobei eine Umschulung vom lernbehinderten in den geistig behinderten Bereich geplant war.

Im Alter von 4 Jahren ergab der neurologische Befund eine leichte armetonte Hemiparese links mit ausgeprägter Vernachlässigung des linken Armes, eine herabgesetzte Berührungssensibilität des linken Armes und linken Beines, ein linksbetonter Achillesseh-

nenreflex und eine Dysdiadochokinese der linken Hand. Mit 7 Jahren war nur noch eine sehr diskrete Hemiparese links mit Tonuserhöhung in der Hand bei Aktivierung und diskretem Neglect eruierbar.

10jährig bestand eine diskrete Hemiparese, armbetont links, wobei differenzierte Fingerbewegungen der linken Hand möglich sind.

Diagnostisch ergab das MRT im Alter von 4 Jahren, 7 Monaten einen ausgedehnten Defekt rechts temporo-zentral bis temporo-parietal, vermutlich mit zystischen Anteilen und eine starke Erweiterung des rechten Temporalhorns. Mit 7 Jahren bestand eine ausgedehnte Defektzone rechts fronto-temporo-parieto-okzipital mit Veränderungen, wobei der rechte Temporallappen komplett destruiert ist (Tab.4).

Im EEG lagen mit 4 Jahren häufige fokale sharp waves rechts und eine kontinuierliche Verlangsamung der rechten Hemisphäre vor.

Mit 7 Jahren ergaben sich Hinweise auf sharp waves rechts fronto-zentral und rechts parietal sowie iktale Anfallsmuster über der rechten Hemisphäre.

Im Alter von 10 Jahren wurde während des 6-tägigen Video-EEG-Intensiv-Monitorings der Anfallsursprung mit rechts frontal und parieto-okzipital ermittelt.

Medikamentös lag bei dem 4-jährigen eine Resistenz für Phenytoin, Carbamazepin, Primidon in Kombination und nicht sicher für Phenobarbital in Monotherapie vor.

Mit 7 Jahren wurden Resistenzen für Diphenylhydantoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Valproinsäure, Mesuximid, Lamotrigin und Vigabatrin beobachtet (Tab.6).

Der Knabe wurde mit 10 Jahren, am 4.8.1997, im Epilepsiezentrum in Bethel operiert (Tab.5). Es wurden zunächst zwei subdurale Platten implantiert; fronto-präzentral (Hand- und Gesichtsregion) 6x4 Kontakte und zentral- und postzentral (Postzentralregion und Randzone der Läsion) 6x6 Kontakte. Das Kind erhielt die obligate postoperative MRT-Untersuchung in Narkose.

Am 8.8.1997 wurden die zwei subduralen Platten zentral rechts explantiert, anschließend erfolgte eine partielle Frontal- und Parietallappenresektion zentral rechts, nach

Registrierungs- und Stimulationsergebnissen sowie Elektrokortikographie. Post resectionem machte sich eine frontale Nachresektion erforderlich.

Postoperativ konnte praktisch Anfallsfreiheit erzielt werden (IA nach Engel).

Der neuropathologische Befund wurde von vier verschiedenen Resektaten (Gesamtgewicht 48g) aus dem rechten Frontallappen und der rechten Parietalregion erhoben.

Makroskopisch zeigte sich in den Resektaten des rechten Frontallappens eine multifokale narbige Atrophie des Kortex, besonders im Bereich der Windungstäler mit leptomeningealer Verdickung; in der rechten Parietalregion fand sich eine ebenfalls ausgedehnte narbige Atrophie des Kortex und zum Teil auch des Windungsmarkes (Abb.54, 55, 56).

Histologisch auffällig war in den Resektaten des rechten Frontallappens eine multifokale narbige Atrophie des Kortex, teilweise im Sinne einer Ulegyrie bzw. Mikrogyrie. Im Bereich der Parenchymdestruktion fanden sich gliöse Narbenfelder (Tab.2). In der rechten Parietalregion wurde ebenfalls eine ausgedehnte narbige Atrophie des Kortex und zum Teil auch des angrenzenden Windungsmarkes mit massivem teils subtotalem Nervenzellausfall, Nervenzellmumien, gliöser Vernarbung und Spongiosierung registriert; einzelne leptomeningeale Arterien wiesen eine Arteriopathia calcificans auf (Abb.57).

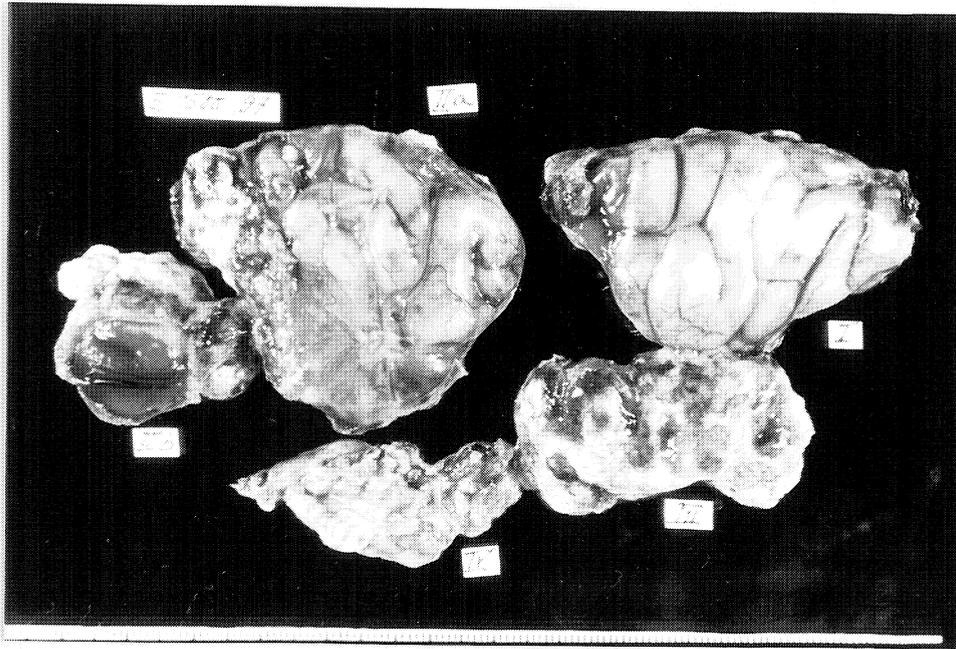


Abb. 54:

5 Resektate aus der Fronto-Parietalregion; leptomenigeale Verdickung besonders der Resektate II a, III und IV sowie narbige Atrophie.
(Nativpräparat)



Abb. 55:

Resektat IV von Abb. 54.
Deutliche leptomenigeale Verdickung und narbige Rindenatrophie
(Nativpräparat)

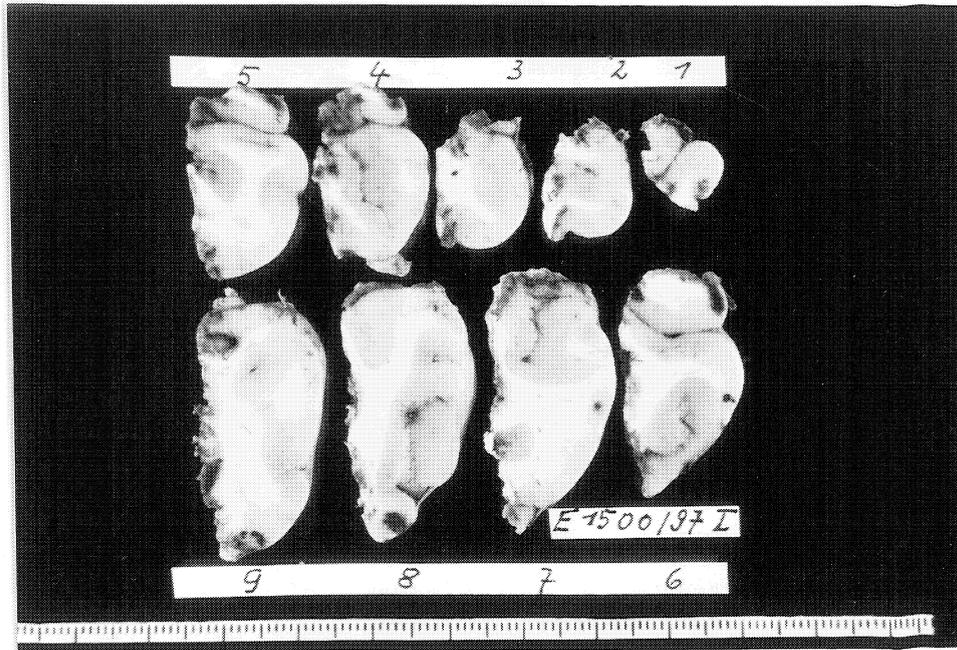


Abb. 56:

Lamellierung eines Frontalresektates; am Oberrand der Scheiben 3, 4 und 7 narbige Atrophie des Kortex.
(Formalinfixierung)

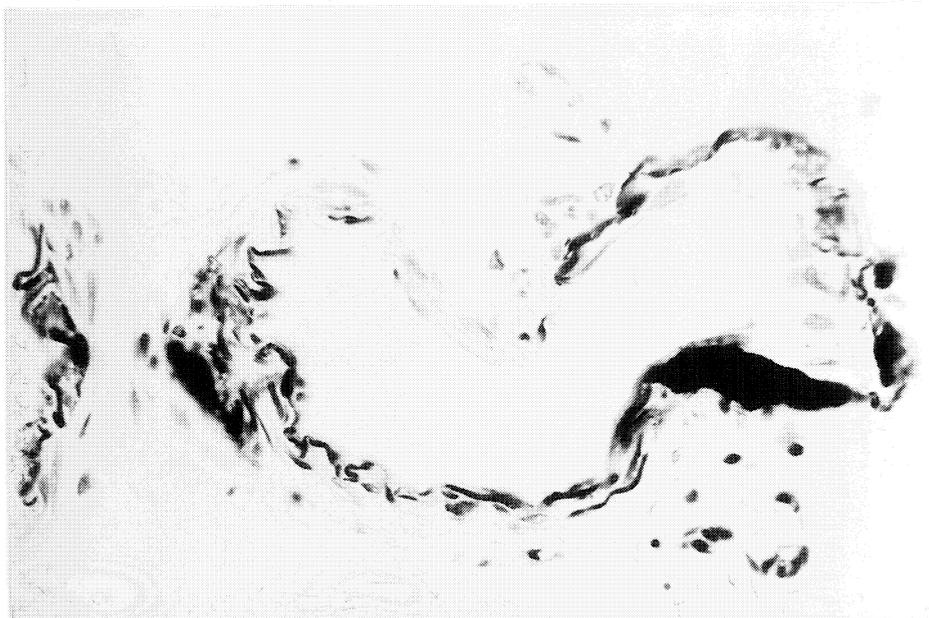


Abb. 57:

Parietalresektat.
Leptomeningeale Arterie mit Arteriopathy calcificans; schmale Kalkspangen im Bereich der Membrana elastica interna, keine Lumeneinengung.
(HE-Färbung, x 40)

6. Patient (A.M.)

Bei dem Jugendlichen erfolgte im Alter von 16 Jahren aufgrund eines therapieresistenten unifokalen Anfallsleidens bei Fokus und Läsion (Verdacht auf Hirninfarkt) okzipito-parasagittal rechts eine neurochirurgische Operation.

Der Patient litt seit 2 Jahren und 7 Monaten an epileptischen Anfällen (Tab.3). Die psychomotorischen Anfälle wurden durch visuelle Auren („es wird grau vor Augen“) eingeleitet, gefolgt von Grimassieren, Blinzeln, Augenreiben, Nichtansprechbarsein, gelegentlich mit Kopfdrehen nach links und Hinfallen. Sie endeten selten auch in sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die Anfallsfrequenz wurde mit 2-3 pro Tag angegeben.

Der neurologische Befund des rechtshändigen Patienten war unauffällig; es bestand eine ausgedehnte untere Quadrantenanopsie links.

In der bildgebenden Diagnostik wurde im MRT ein ca. 2 cm großer, zystischer Prozess okzipito-parasagittal rechts beschrieben (Tab.4). Differentialdiagnostisch waren Infarkt-residuen, Blutungsresiduen oder auch ein gutartiger Tumor erwogen worden.

In der PET-Untersuchung wurde ein deutlicher Glukose-Hypometabolismus okzipital rechts nachgewiesen.

In dem Video-EEG-Intensiv-Monitoring wurde der Anfallsursprung mit okzipital rechts bestimmt. Interiktal wurden vereinzelte sharp-wave und spike-Komplexe (3 Hz) mit frontalem Maximum sowie intermittierende Verlangsamung generalisiert und rechts parieto-okzipital nachgewiesen.

Iktal ergab sich bei 4 auraeingeleiteten psychomotorischen Anfällen ein EEG-Anfall einmal rechts parietookzipital, einmal rechtshemisphärisch und einmal generalisiert; einmal war nicht abgeleitet worden.

Eine Therapieresistenz der Basisantikonvulsiva wie Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin, Vigabatrin, Mesuximid wurde nachgewiesen (Tab.6).

Am 5.7.1999 wurde die Läsion über eine osteoplastische Kraniotomie okzipital rechts reseziert (Tab.5). Der Schnellschnitt ergab eine zystische Läsion bei vaskulärem Prozess.

Prä- und post resectionem wurde eine Elektrokortikographie durchgeführt. Es erfolgte keine Nachresektion.

Über den Schweizer Patienten liegen Angaben zum postoperativen Verlauf, vor allem hinsichtlich Anfallsgeschehen nicht vor.

Es wurden zwei Resektate mit einem Gesamtgewicht von 8g aus dem rechten Okzipitallappen untersucht.

Makroskopisch zeigte das erste Resektat einen bräunlich-gelblichen Defekt auf der Abtragungsfläche von 1,0 x 0,6 cm Größe sowie eine Läsion mit narbiger Kortextrophie (Abb.58, 59).

Histologisch dominierte im ersten Resektat eine gliös-mesenchymale Narbe mit dysplastischer Komponente bei leptomeningealer Arteriopathia calcificans (Abb.60), es fand sich eine Rindenatrophie mit massivem streifenförmigem Nervenzellausfall mit einzelnen Nervenzellmumien (Abb. 61), eine Spongiose sowie erhebliche Astrozytose und Fasergliose des Markes mit Hypomyelinisation.

Im zweiten Resektat war ebenfalls eine gliös-mesenchymale Narbenbildung mit erheblichem Nervenzellausfall, Astrozytose und Hypomyelinisation, jedoch ohne Gefäßwandverkalkung auffällig.

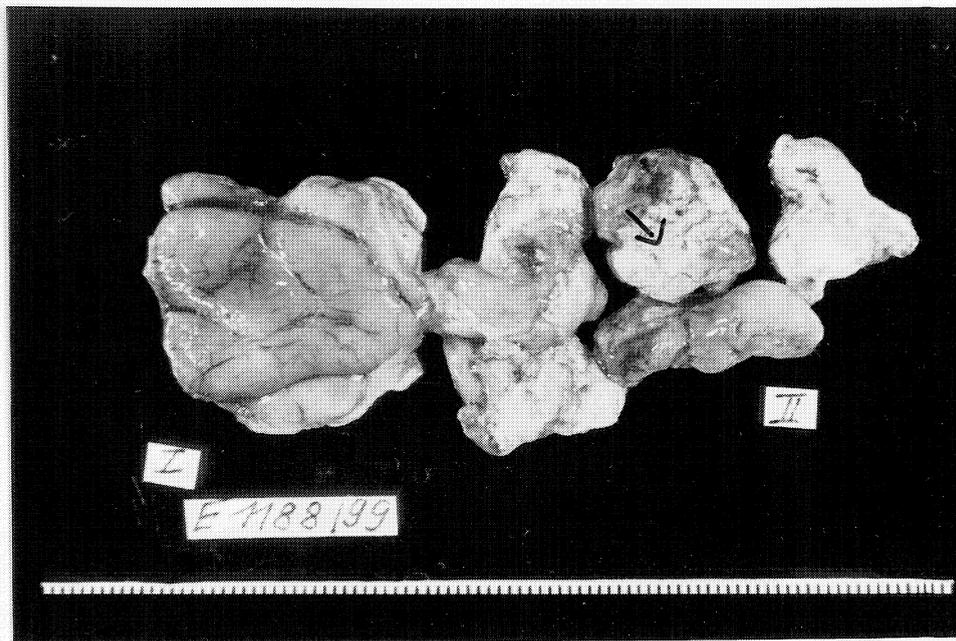


Abb. 58:
Rinden-Markanteile des Okzipitallappens.
Grau-bräunliche Rindenläsion in Resektat II (↓).
(Nativpräparat)

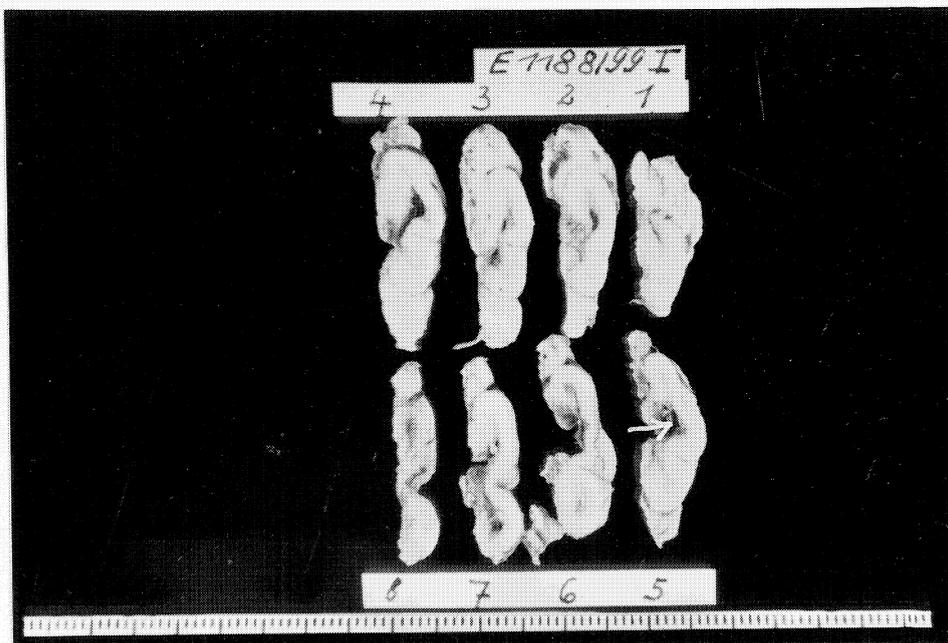


Abb. 59:
Lamellierung des Resektates I.
Aufgehobene Rinden-Markgrenze, betont in den Scheiben 4-8 Kortextrophie und
bräunlich gefärbte Läsion (↓).
(Formalinfixierung)

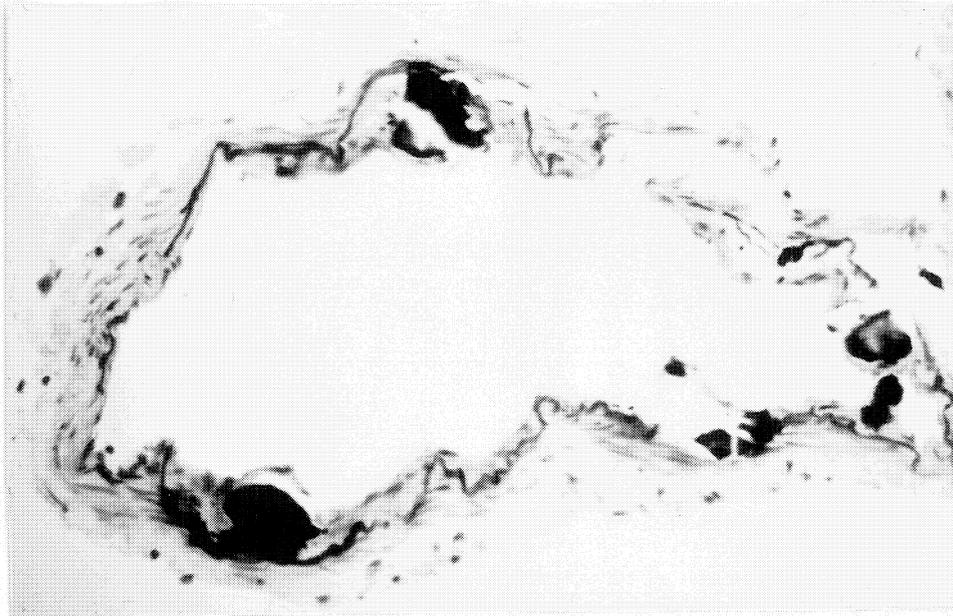


Abb. 60:

Leptomeningealarterie. Plaqueförmige Verkalkungen der Membrana elastica interna.
Keine Lumenstenose.
(HE-Färbung, x 40)

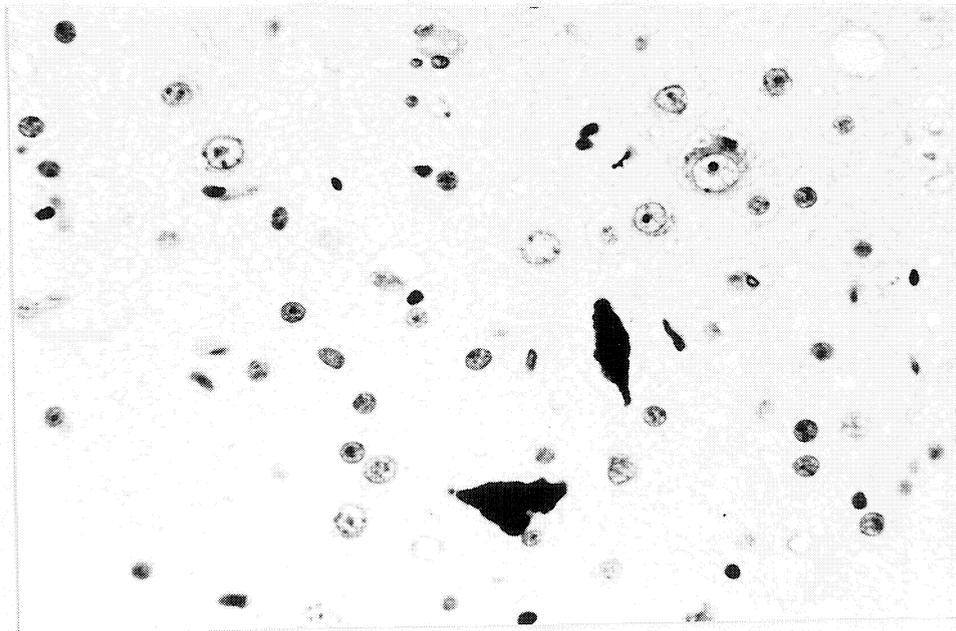


Abb. 61:

Okzipitaler Kortex.
Nervenzelllichtung, Astrogliazellvermehrung, Nervenzellmumien (Verkalkungen).
(HE-Färbung, x 40)

3.3. Vergleichende Angaben und tabellarische Darstellung

Nr. (Name)	Alter (J., Op-ZT.), Geschlecht	Alter (J., Beginn der Epilepsie)	Typ der Epilepsie	Resektion	Pathomorphologie	Topik der iAc	Besonderheit
1. F.S.	7 Mo, w.	1. Tag	Fokale Epil. li.	OT li.	MCD	Lept-Art Kapillaren in Läsion	Neurokutanes Syn- drom, Hypomelanosis Ito
2. K.T.	17, m.	1. Tage	Okz. Epil. li.	O li.	MCD	Lept-Art	Pankreasteilresektio- nen mit 11 Mon. we- gen B-Zell- Hyperplasie
3. A.F.	16, m.	3 Mo.	Fokale Epil. li.	T li.	Angiomatose, Gyrie- rungsstörung (MCD)	Lept-Art	K.B.
4. B.T.	30, m.	1. Tage	Fokale Epil. li.	PO li.	Ulegyrie (Hypoxische Läsion)	Lept-Art	K.B.
5. K.H.	10, m.	3 J.	Fokale Epil. re.	F re.	Narbige Atrophie (hypo- xische Läsion)	Lept-Art	Zust. nach Herpesen- zephalitis im 3. Le- bensjahr
6. A.M.	16, m.	2 J., 7 Mo.	Fokale Epil. re.	O re.	Gliös-mesenchymale Narbe	Lept-Art	K.B.

Tab. 2: Überblick über die eigenen Patienten mit idiopathischer Arteriopathia calcificans (iAc)

Abkürzungen: O = okzipital, T = Temporal, P = Parietal, MCD = Malformation of Cortical Development, K.B. = keine Besonderheiten

Fall	Anfallscharakter und neurologisch-psychiatrische Symptomatik	Sonstige Krankheitszeichen
1	Grimassieren, rhythmisches Schlucken (infantile Spasmen), BNS-artige Krämpfe	Ruhiges Verhalten
2	Krampfanfälle, generalisiert, tonisch-klonisch, mentale Retardierung	K.A.
3	Hyperkinetisches Verhalten, tonisch-klonisch Anfälle, erethisch-aggressive Verhaltensstörung, mentale Retardierung	K.A.
4	Krampfanfälle, psychomotorisch	K.A.
5	Generalisierte Krampfanfälle, diskrete Hemiparese armbetont links	K.A.
6	Krampfanfälle, psychomotorisch, tonisch-klonisch	K.A.

Tab.3: Anfallscharakter der eigenen Patienten mit iAc

Abkürzung: K.A. = Keine Angaben

Fall	EEG	MRT	PET
1	Interiktale Spitzen und AM li. TO	Gyrierungsstörung li. TO	Hypometabolismus li. TO
2	SW li. O, Verlangsamung li. hemisph., Asymmetrie li. reduz., rhythmische Verlangsamung maximal li. hemisph.	Atrophie kortikal u. subkortikal, Läsion li. O.	Glukosemetabolismus vermindert, im visuellen Assoziationskortex 20 %, Hippokampus li. 22 %, Parietalkortex li. 14 %
3	AM li. F mit rascher Aktivität	Hemiatrophie li., Signalanhebung li. TO	n. v.
4	Anfallsursprung li. PZ, iktale AM li. Lateralisiert.	Hemiatrophie li., Defekt li. P	n. v.
5	4 J. SW re., Verlangsamung re. hemisph. 7 J. SW re., FZ und re. P, iktale AM re. 10 J. Anfallsursprung re. F und PO	4 J. Defekt re. TZ – TP, starke Erweiterung d. Temporalhorns 7 J. Defekt re. FT – PO mit gliotischer Veränderung, Destruktion re. Temporallappen	n. v.
6	Anfallsursprung O re.	Zystischer Prozess O parasagittal re.	Glukosemetabolismus vermindert O re.

Tab.4: Diagnostische Charakteristika der eigenen Patienten mit iAc

Abkürzungen: T = Temporal, P = Parietal, O = Okzipital, F = Frontal, Z = Zentral, AM = Anfallsmuster, SW = Sharp Wave komplexe, n. v. = nicht vorhanden, TZ = Temporozentral, TP = Temporoparietal, PZ = Parietozentral

Fall	Therapie	Postoperatives outcome
1	Teil-Lobektomie des linken Okzipital- und Temporal-lappen, Hippokamp- und Parahippokampektomie	Anfallsfrei, suffiziente statomotorische Entwicklung, Engel I
2	Teil-Resektion des linken Okzipitallappens	Deutlich weniger Anfälle, Engel II
3	Teil-Resektion des linken Temporallappens, Exstirpation der Gyrierungsstörung sowie des Hippokampus und der mesialen Anteile	Anfallsfrei, Engel I
4	Implantation einer subduralen Platte parieto zentral links, 9 Tage später Explantation wegen mangelnder motorischer Antwort, Läsionektomie (Narbenresektion)	Keine Anfallsbesserung, Engel IV A
5	Implantation zwei subduraler Platten fronto präzentral (Hand- und Gesichtsregion), zentral und post-zentral (Postzentralregion und Randzone der Läsionen) Plattenexplantation, partielle Frontal - Parietallappenresektion zentral rechts, Nachresektion frontal	Anfallsfrei, Engel I A
6	Resektion der Läsion okzipital rechts	Keine Angaben (Schweizer Patient)

Tab.5: Neurochirurgische Therapie und postoperativer Verlauf der eigenen Patienten mit iAc

Fall	Antiepileptika	Andere Medikamente
1	CBZ, PB, PD, PHT, VPA, VGB, Clonazepam	Magnesium
2	CBZ, DPH, PB, PHT, Ethosuximid	Hydrocortison
3	CBZ, DPH, PB, PD, VPA	K.A.
4	CBZ, PB, PD, PHT, UPA	K.A.
5	CBZ, DPH, PB, PD, VGB, VPA, Lamotrigin, Mesuximid	K.A.
6	CBZ, PB, VPA, VGB, Mesuximid	K.A.

Tab.6 – Medikamentöse Therapie der eigenen Patienten mit iAc

Abkürzungen: CBZ = Carbamazepin, DPH = Diphenylhydantoin, PB = Phenobarbital, PD = Primidon, PHT = Phenytoin, VGB = Vigabatrin, VPA = Valproinsäure, K.A. = Keine Angaben

4. Literaturübersicht der iAc

4.1. Allgemeiner Organbefall bei iAc

In unserer Arbeit werteten wir 142 Literaturfälle mit iAc aus; dabei wurden nur histologisch gesicherte Angaben berücksichtigt. Es erfolgte eine Differenzierung nach hauptsächlichem Orgengefäßbefall (Tab.7).

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (121, entsprechend 86 %) wurde ein Befall der Koronararterien mit iAc beobachtet.

Häufig waren mehrere Gefäße betroffen.

Die pathognomonischen Veränderungen manifestierten sich in absteigender Häufigkeit wie folgt: In 67 Fällen (48%) war ein Befall der Renalararterien, in 65 Fällen (46%) eine Mitbeteiligung der Pulmonalararterien registriert; in 53 Fällen (28%) wird ein Befall der Aorta, in 41 Fällen (29%) ein Befall der Milzarterien, in 28 Fällen (20%) ein Befall der Mesenterialarterien und in 26 (18%) ein Befall der Pancreasarterien beschrieben. Außerdem wurde ein Befall arterieller Gefäße in den Nebennieren, dem Thymus, der Schilddrüse, des Magen-Darm-Traktes als auch der Extremitäten beobachtet.

VERA et al (1990) und MARROTT et al (1984) wiesen eine iAc im Biopsiematerial der A. radialis nach.

Extravaskuläre Verkalkungen fanden sich relativ häufig, meist periartikulär oder in den Weichteilen des Schulter- oder Beckengürtels. In einigen Fällen waren fokale Kalzifikationen glomerulärer und tubulärer Nierenstrukturen nachweisbar.

In der Literatur der letzten 15 Jahre erfolgte zunehmend der Nachweis von iAc durch apparative Diagnostik am Lebenden (z. B. CT, MRT) ohne histologische Sicherung.

Der dort beschriebene Gefäßbefall mit iAc wurde von uns nicht berücksichtigt.

Arterienbefall	Anzahl der Fälle	Nummer der Literaturangabe
Coronararterien	121	1, 2 – 2 Fälle, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12 – 2 Fälle, 13, 14, 16, 17, 18, 21 – 5 Fälle, 22, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37 – 3 Fälle, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 54, 55 – 3 Fälle, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 68 – 2 Fälle, 69, 70, 72, 73, 74, 75 – 3 Fälle, 77, 78 – 2 Fälle, 79 – 2 Fälle, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 – 4 Fälle, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102 – 2 Fälle, 104 – 2 Fälle, 105 – 2 Fälle, 106, 107 – 5 Fälle, 109, 110, 113, 114, 117, 118, 121, 123, 124, 125 – 2 Fälle, 127, 128
Renalarterien	67	1, 2 – 2 Fälle, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 39, 44, 46, 49, 50, 52, 55 – 2 Fälle, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 68 – 2 Fälle, 70, 71 – 2 Fälle, 73, 75, 80, 81, 82, 85 – 2 Fälle, 90 – 3 Fälle, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 102 – 2 Fälle, 103, 108 – 2 Fälle, 111, 125 – 2 Fälle
Pulmonalarterien	65	2 – 2 Fälle, 3, 4, 6, 7, 10 – 2 Fälle, 12, 16, 17, 18, 19, 23, 26, 27, 28, 31, 33, 41, 48, 49, 50, 51, 52, 55 – 2 Fälle, 61, 62, 64, 68 – 2 Fälle, 69, 70, 72 – 2 Fälle, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 91, 92, 93, 94, 95, 101, 102, 104, 105, 107 – 4 Fälle, 116, 120, 128
Aorta	53	1, 2 – 2 Fälle, 3, 4, 6, 16, 17, 19, 23, 26, 27, 31, 32, 37 – 2 Fälle, 38, 43, 48, 49, 50, 55 – 2 Fälle, 56, 58, 62, 64, 68 – 2 Fälle, 74, 75 – 2 Fälle, 76, 79, 81, 82, 84, 87, 89, 91, 92, 101, 102, 103 – 3 Fälle, 104, 105, 107, 108, 116, 127, 128
Milz	41	1, 2, 11, 13, 16, 17, 19, 21, 26, 30, 31, 33, 41, 42, 44, 50, 55, 56, 58, 59, 63, 72, 73, 75 – 2 Fälle, 78, 80, 84, 85, 90, 92, 93, 94, 95, 102, 107 – 3 Fälle, 124, 125, 128
Pankreas	26	10, 12 – 2 Fälle, 23, 30, 31, 33, 48, 52, 59, 73 – 2 Fälle, 78, 80, 82, 84, 90 – 2 Fälle, 97, 102 – 2 Fälle, 105, 107, 113, 125 – 2 Fälle
Mesenterialarterien	28	1, 2, 4, 12, 13, 16, 18, 23, 26, 30, 31, 33, 41, 56, 58, 63, 68, 78, 80, 90, 91, 95, 96, 101, 102, 116, 124, 128

Tab. 7: Literaturangaben zum Gefäßbefall histologisch gesicherter iAc-Fälle

4.2. iAc und ZNS-Manifestation

Beim Literaturstudium der 142 oben beschriebenen Fälle beobachteten wir 27 Patienten mit einem ZNS-Befall mit iAc. Das entspricht dem seltenen Auftreten von 19%;

SCHIFFMANN et al (1992) gibt in seiner Studie nur 12% an.

Die Erstbeschreibung einer ZNS-Beteiligung bei iAc erfolgte 1917 von SURBECK; unsere zeitmäßig letzten Fälle stammen von HAJDU et al (1998).

Eingeschlossen in die hier ausgewerteten 27 Fälle sind 2 Fälle, die nicht durch Obduktion diagnostiziert wurden; bei BELLAH et al (1992) erfolgte die Diagnose mittels kranialem Ultraschall und bei THOMAS et al (1990) mittels CT (Tab.8).

Es lag bei 26 Patienten ein iAc-Befall des ZNS mit allgemeinem multiplen Organbefall durch iAc vor. Bei CROME (1958) wurden iAc-Veränderungen ausschließlich am ZNS beschrieben. Bei HARVEY und ALVORD, Fall 2 (1972) und WEIDENHEIM et al. (1995) wurden keine Angaben über einen Systembefall gemacht.

Fall-Nr.	Autor	Jahr	Pat./Geschlecht	Pat. Alter	Untersuchungsmethoden	Organbefall solitär	Organbefall multipel	ZNS-Befall solitär
1	SURBECK	1917	W	2 T.	A	-	+	-
2	FORRER	1930	M	3 M.	A	-	+	-
3	IFF	1931	M	1 T.	A	-	+	-
4	ANDERSON und SCHLESINGER, F1	1942	M	6 M.	A, RÖ	-	+	-
5	PRIOR und BERGSTROM	1948	M	52 T.	A	-	+	-
6	COCHRANE und BOWDEN	1954	W	14 J.	A	-	+	-
7	ZISCHKA	1955	M	4 M.	A	-	+	-
8	CROME	1958	M	3 M.	A	-	-	+
9	IVEMARK et al, F 1	1962	W	Totgeburt	A	-	+	-
10	PARKER et al	1971	M	3 W.	A, RÖ	-	+	-
11	JONES et al	1972	W	1 T.	A	-	+	-
12	HARVEY und ALVORD, F 1	1972	M.	8 J.	A, RÖ	-	+	-

Fall-Nr.	Autor	Jahr	Pat./Geschlecht	Pat./Alter	Untersuchungsmethoden	Organbefall solitär	Organbefall multipel	ZNS-Befall solitär
13	HARVEY und ALVORD, F 2	1972	K.A.	2 J.	A	K.A.	K.A.	+
14	BARSON et al	1976	M.	4 T.	A, RÖ	-	+	-
15	MORTON, F 2	1978	W.	3 W.	A	-	+	-
16	MORTON, F 3	1978	W.	9 T.	A	-	+	-
17	SHOLLER et al, F 1	1984	M.	9 T.	A, RÖ	-	+	-
18	STANLEY et al, F 1	1988	W.	2 M.	A	-	+	-
19	THOMAS et al	1990	W.	11 J.	CT, Biopsie, RÖ, Angiographie	-	+	-
20	JUUL et al, F 2	1990	M.	1 T.	A, CT		+	-
21	JUUL et al, F 3	1990	W.	19 T.	A, US	-	+	-
22	BELLAH et al	1992	W.	28. SSW	Kranialer US, CT	-	+	-
23	SCHIFFMANN et al	1992	M.	3 M.	A, CT	-	+	-
24	WEIDENHEIM et al	1995	M.	52 T.	A	K.A.	K.A.	+
25	HAJDU et al, F 1	1998	K.A.	28. SSW	A, US	+(Herz)	-	-
26	HAJDU et al, F 3	1998	K. A.	K.A.	A	+(Herz)	K.A.	-
27	HAJDU et al, F 4	1998	K. A.	1 T.	A	+(Herz)	K.A.	-

Tab.8: Literaturübersicht zur iAc mit ZNS-Manifestation

Abkürzungen: A = Autopsie, CT = Computertomographie, B = Biopsie, RÖ = Röntgen, Angio = Angiogramm, US = Ultraschall, F = Fall, K. A. = Keine Angabe, T = Tag(e), M = Monat(e), J = Jahr(e), SSW = Schwangerschaftswoche

4.2.1. Angaben zur familiären Belastung bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

Wir untersuchten die Anamnesen der iAc-Fälle mit ZNS-Beteiligung im einzelnen. Dabei beobachteten wir in 5 von 27 Fällen (18%) eine familiäre Häufung von iAc.

IVEMARK et al (1962) beschrieben bei ihrem in der 14. Schwangerschaft geborenen Patienten neben 6 gesunden Geschwistern 7 Totgeburten mit Hydramnion.

JUUL et al (1990) berichtete über drei Geschwister, die alle an iAc erkrankt waren, zwei davon mit ZNS-Befall; bei STANLEY et al (1988) und BELLAH et al (1992) finden sich ebenfalls Angaben von an iAc erkrankten Geschwisterkindern.

In 9 Fällen (33%) war die Familienanamnese bezüglich iAc leer; in 13 (48%) der Fälle lagen keine Angaben vor (Tab.9).

	Anzahl der Fälle	Literaturnummer	Art der familiären Belastung
Familiäre Häufung von iAc	5	50	7 x Totgeburt und Hydramnion
		105	Schwester iAc
		55, F 2	1 Geschwister iAc
		55, F 3	2 Geschwister iAc
		8	1 Geschwister iAc
Leere Familienanamnese bezüglich iAc	9	1, 24, 31, 43, 53, 82, 96, 110, 128	keine

Tab.9: Bekannte Familienanamnese von Patienten mit iAc und ZNS-Manifestation

4.2.2. Angaben zum Graviditätsverlauf bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

Bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes lagen in 22% der Fälle normale Schwangerschaften vor, in 52% sind bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes keine Angaben vorhanden. In 7 Fällen (26%) wurden Schwangerschaftskomplikationen beschrieben. Am häufigsten kam es zu einem Hydramnion (40, 55, 75, 82).

BARSON (1976) berichtete über eine Lupusnephritis während der Schwangerschaft bei bekanntem Lupus erythematodes; SCHIFFMANN et al (1992) beschrieben Blutungen (Tab.10).

Außer den o. g. Erkrankungen wurden an mütterlichen Vorerkrankungen bei BELLAH et al (1992) eine Bindegewebserkrankung mit einem antinukleären Antikörper-Nachweis, bei MORTON (1978) eine mit Phenobarbital eingestellte Epilepsie genannt.

Zwei Kinder (7%) wurden tot geboren (6, 50).

Bei 6 Patienten (8, 40, 49, 55 – 2 Fälle, 75), in 22% wurden Frühgeburten beobachtet.

Zehn Kinder (34%) wurden termingerecht geboren; bei 10 (34%) Patienten wurden keine Angaben zum Geburtszeitpunkt gemacht. Schnittentbindungen erfolgten bei 7 Kindern (26%) (6, 8, 53, 55 – 2 Fälle, 96, 126).

Bei 2 Feten (JUUL et al, F 2, F 3, 1990) wurde ein Hydrops beschrieben; BARSON (1976) berichtete über eine Wachstumsretardation, WEIDENHEIM und SURENDER (1995) über eine Chorionamnionitis, SCHIFFMANN et al (1992) über Fruchtwasserretention.

Verlauf der Gravidität	Anzahl der Fälle	Schwangerschaftskomplikation	Literaturnummer
Schwangerschaftskomplikationen	7	5 x Hydramnion	40 – 2 Fälle, 55, 75, 82
		1 x Lupusnephritis	6
		1 x Blutungen	96
Schwangerschaft normal	6	keine	1, 53, 110, 112, 126, 128

Tab.10: Literaturangaben zum Schwangerschaftsverlauf bei iAc mit ZNS-Manifestation

4.2.3. Altersverteilung, Krankheitsdauer und Geschlechtsverteilung bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

Im Hinblick auf die Altersverteilung der Fälle mit iAc des ZNS unterscheiden wir Frühgeborene, reife Neugeborene und Kinder über 1,5 Jahre.

In 11 der Fälle (38%) waren die Kinder Frühgeborene, bei 5 von ihnen bestand ein Hydramnion (40 – 2 Fälle, 55, 75, 82). Die Erkrankungsdauer war bei diesen Säuglingen mit durchschnittlich 26 Tagen sehr kurz, der Erkrankungsbeginn lag im Schnitt bei 1,4 Tagen, die Kinder verstarben mit durchschnittlich 27 Tagen.

In der Gruppe der reifen Neugeborenen (13 Fälle = 45%) starben die Kinder durchschnittlich im Alter von 99 Tagen. Sie erkrankten mit durchschnittlich 61 Tagen, die Erkrankungsdauer lag bei durchschnittlich 45 Tagen.

Eine besondere Gruppe bildeten 4 Kinder, die im Alter zwischen 2 und 14 Jahren (durchschnittlich 8,7 Jahre) verstarben. Hier lag der Erkrankungsbeginn zwischen 1,5 und 14 Jahren (durchschnittlich 5,2 Jahre) und die Erkrankungsdauer zwischen 10 Tagen und 7 Jahren (durchschnittlich 3,5 Jahre), (Tab.11).

Charakteristika	Frühgeborene N = 11	Reife Neugeborene N = 12	Kinder ab 1,5 Jahre N = 4
Erkrankungsbeginn	1 T	61 T	8,7 J
Exitus	27 T	99 T	5,2 J
Durchschnittliche Erkrankungsdauer	26 T	45 T	3,5 J
Hydramnion	6	1	K.A.

Tab.11: Krankheitsdauer der Kinder mit iAc und ZNS-Manifestation

Abkürzungen: T = Tage, J = Jahre, K.A. = keine Angaben

Bei der Geschlechtsverteilung wurde eine Häufung zugunsten des männlichen Geschlechts beobachtet (13 Patienten) = 48 %. Dem standen 10 weibliche Fälle (37%) gegenüber.

In 4 Fällen (15%) liegen keine Angaben zum Geschlecht vor (Abb.62).

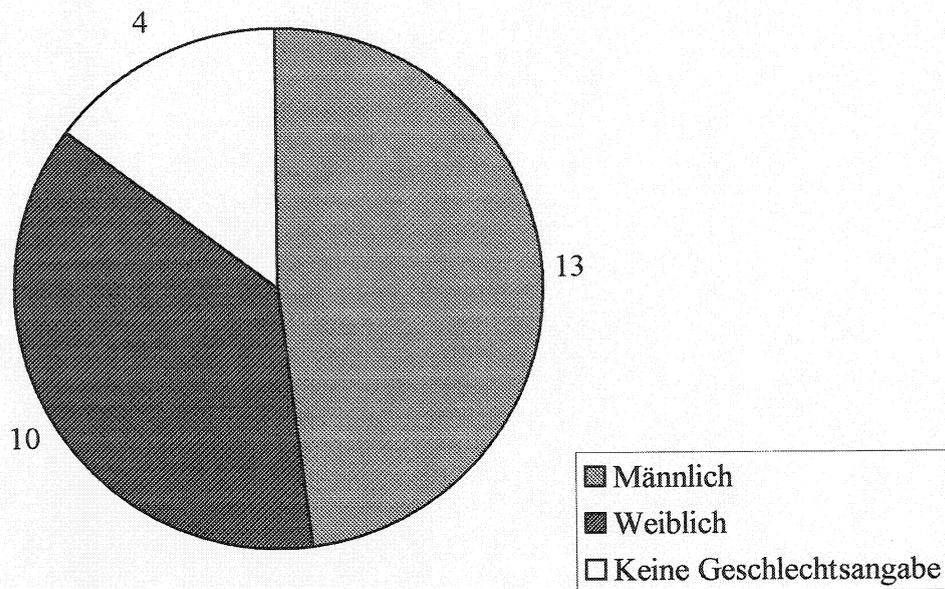


Abb.: 62:

Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten mit iAc und ZNS-Beteiligung

4.2.4. Pränatale und postnatale Diagnostik bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

4.2.4.1. Pränatale Diagnostik

Eine pränatale Diagnostik von iAc wurde erstmalig 1990 von JUUL et al mitgeteilt (Tab.12).

Insgesamt erfolgte bei 6 Patienten eine pränatale Diagnostik.

In 2 Fällen wurde die Diagnose einer iAc in der 28. SSW, in 2 Fällen in der 31. SSW gestellt.

Bei HAJDU et al (1998), Fall 3 und 4 liegen keine konkreten Zeitangaben der Diagnostikstellung vor.

Von allen 6 Fällen wurden Ultraschalluntersuchungen durchgeführt.

Dabei lag in je einem Fall ein Hydramnion (JUUL et al, Fall 2, 1990) und ein Polyhydramnion (HAJDU et al, 1998) vor, in 3 Fällen (HAJDU et al, 1998) bestanden Mikrozephalie und Ventrikulomegalie.

JUUL et al (1990) und BELLAH et al (1992) wiesen Kalzifikationen der Aorta und der Iliacalgefäße nach.

Eine pränatale ZNS-Manifestation mit iAc wurde nur durch HAJDU et al (1998) im Fall 1 per Ultraschall als intrakraniale Kalzifikation belegt.

JUUL et al (1990) wiesen in einem Fall im Computertomogramm Kalzifikationen der Aorta und der Renalarterien nach.

Diagnostische Methode	Anzahl der Fälle	Alter (SSW)	Diagnose / Topik (Diagnose iAc)	Autor / Jahr
Ultraschall	6	28. SSW	K, Aorta (iAc)	BELLAH et al, (1992)
		28. SSW	P, M, V, K intrakranial (iAc)	HAJDU et al, F 1 (1998)
		31. SSW	H	JUUL et al, F 2 (1990)
		31. SSW	K, Aorta, Iliacalgefäße	JUUL et al, F 3 (1990)
		K. A.	M, V	HAJDU et al, F 3 (1998)
		K. A.	M, V	HAJDU et al, F 4 (1998)
CT	1	K. A.	K, Aorta, Renalarterien	JUUL et al, F 2 (1990)

Tab.12: Pränatale Diagnostik bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation
(Bestätigung durch Autopsie)

Abkürzungen: H = Hydramnion, K = Kalzifikation, P = Polyhydramnion, M = Mikrozephalie, V = Ventrikulomegalie, F = Fall, K. A. = Keine Angaben

4.2.4.2. Postnatale Diagnostik

a) Diagnostische Methoden

Es liegen Literaturangaben über verschiedene postnatale Untersuchungsmethoden bei der iAc mit ZNS-Manifestation vor (Tab.13)

Es folgt die Darstellung der einzelnen diagnostischen Methoden, wobei durch die Mehrfachdiagnostik eine Wiederholung einzelner Autoren resultiert.

Dabei wurden alle erhobenen Befunde, d.h. die des ZNS und auch anderer Organe und Gefäße erfasst.

Am häufigsten liegen Röntgenuntersuchungen vor. Diese erfolgten in insgesamt 13 Fällen. Erstmals wurde diese Untersuchungsmethode bei der postnatalen iAc-Diagnostik von ANDERSON und SCHLESINGER (1942) erwähnt. Die Diagnose von iAc mit ZNS-Beteiligung wurde im Röntgenbild von SCHOLLER et al (1984, Kalzifikation der A. carotis), HARVEY und ALVORD, Fall 1 (1972, Kalzifikation der distalen Karotisarterie) und BARSON (1976, Kalzifikation des Circulus arteriosus cerebri) belegt.

Zur Diagnostik einer iAc wurden echokardiographische Untersuchungen insgesamt in 9 Fällen, erstmals von MORTON (1978), genutzt. JUUL et al (1990) und BELLAH et al (1992) wiesen durch diese Methode Gefäßkalzifikationen nach. Andere Autoren beschrieben eine kardiale Hypertrophie (MORTON 1948, THOMAS et al 1990) und echodichte Herde in der rechten Vorhofwand (HAJDU et al 1998).

Postnatale Ultraschalluntersuchungen wurden von 5 Autoren beschrieben, wobei THOMAS et al (1990) eine myokardiale Kalzifikation und BELLAH et al (1992) Kalzifikationen der Aorta und Renalarterien feststellten. Die übrigen Befunde umfassten im wesentlichen zerebrale Ventrikulomegalie, Mikropolygyrie und eine Mineralisation thalamischer Gefäße.

EEG-Untersuchungen wurden von HARVEY und ALVORD (1972) und STANLEY et al (1988) durchgeführt. HARVEY und ALVORD (1972) erkannten damit in Vergleichsuntersuchungen im Fall 2 eine progressive zerebrale Verschlechterung, STANLEY et al (1988) eine Ventrikelasymmetrie.

SCHIFFMANN et al (1992) beobachteten im Computertomogramm Kalzifikationen beider Nierenarterien, der Mesenterialarterie und abdominalen Aorta.

Im kranialen Computertomogramm fanden THOMAS et al (1990) arterielle und intrazerebrale Kalzifikationen; BELLAH et al (1992) beschrieben Kalzifikationen der distalen Karotis, neben zerebraler Vasookklusion und Hypodensität rechts frontotemporal.

THOMAS et al (1990) bestätigten im Biopsiematerial der Femoralarterie eine Lumenverengung bei subendothelialer Fibrose und Kalzifikation der Membrana elastica interna.

Bei der abdominalen Angiographie stellten THOMAS et al (1990) eine Okklusion und Kalzifikation der A. coeliaca und A. mesenterica sup. sowie eine Stenose der A. iliaca externa und der Renalarterien fest. Per zerebraler Angiographie wiesen sie eine Stenose der A. carotis interna bds. nach. Die Aortenbogenangiographie bestätigte dann zusätzlich eine Stenose der A. carotis interna rechts und die zerebrale Angiographie vier Jahre später eine progressive Okklusion der A. carotis interna beidseits.

HARVEY und ALVORD (1972) stellten in ihrem 2. Fall in der Karotisangiographie eine Stenose der A. carotis interna bilateral fest.

In 25 Fällen der insgesamt 27 Fälle mit ZNS-Manifestation wurde die Diagnose iAc mit ZNS-Beteiligung durch Autopsie bestätigt, in 2 Fällen (THOMAS et al 1990, BELLAH et al 1992) nur durch andere diagnostische Methoden (Röntgen, Angiographie, Computertomogramm, Biopsie bzw. kranialen Ultraschall, Computertomogramm).

b) Postnataler Zeitpunkt der Diagnose iAc:

Die postnatale Diagnose einer iAc mit Beteiligung des ZNS am lebenden Patienten erfolgte insgesamt bei 6 Patienten. In 3 Fällen wurde die Diagnose per Röntgenuntersuchung gestellt; bei SHOLLER et al (1984), am 3. Tag, bei BARSON (1976) am 4. Tag und bei HARVEY und ALVORD (1972), Fall 1, im Alter von 4 Jahren. Im Fall 2 von HARVEY und ALVORD (1972) wurde die iAc im Alter von 2 Jahren angiographisch diagnostiziert; bei THOMAS et al (1990) wurde die iAc Diagnose per Angiographie und CT im Alter von 4 Jahren bestätigt. BELLAH et al (1992) fanden im CT eine iAc mit ZNS-Beteiligung, in der 2. Woche. Bei THOMAS et al (1990) und BELLAH et al (1992) liegt keine Autopsiebestätigung vor.

In den verbleibenden 21 Fällen konnte die Diagnose iAc mit ZNS-Beteiligung erst durch die Autopsie belegt werden.

Diagnostische Untersuchungen	Anzahl der Fälle	Befund, Topik (allgemein)	Befund, Topik (iAc und ZNS)	Autor	Jahr
Röntgen	13	K: vasculär links, Antekubitalregion, Arm, laryngeal, Axilla bds.	K.B.	ANDERSON und SCHLESINGER	1942
		KM	K.B.	PRIOR und BERGSTROM	1948
		R	K.B.	COCHRANE und BOWDEN	1954
		K.B.	K A. carotis	HARVEY und ALVORD, F 1	1972
		K: Aorta, periarticular	K Circulus arteriosus	BARSON	1976
		KM	K.B.	MORTON, F 2	1978
		KM	K.B.	MORTON, F 3	1978
		K: Aorta, Aa. poplitea, femoralis, subclavia KM	K Arteria carotis	SHOLLER et al	1984
		K M	K.B.	STANLEY et al	1988
		K: Myokard, A. radialis, A. hepatica KM	K.B.	THOMAS et al	1990
		K: Aorta, A. pulmonalis KM	K.B.	PARKER et al	1991
		K Aorta abdominalis, Axillargefäße, KM	K.B.	JONES et al	1992
		Echokardiographie	8	HB, D	K.B.
H	K.B.			MORTON, F 2	1978
H	K.B.			MORTON, F 3	1978
K: alle großen Gefäße, Koronararterien, Ductus arteriosus, Endokard	K.B.			THOMAS et al	1990
K: Tricuspidal- und Mitralklappe, Koronararterien	K.B.			JUUL et al, F 3	1990
D	K.B.			BELLAH et al	1992
H, EH	K.B.			SCHIFFMANN et al	1992
EH	K.B.			HAJDU et al, F 3	1998
			K.B.	HAJDU et al, F 4	1998

Diagnostische Untersuchungen	Anzahl der Fälle	Befund, Topik (allgemein)	Befund, Topik (iAc und ZNS)	Autor	Jahr
Ultraschall	5	K: Myocard	K.B.	THOMAS et al	1990
		Abdominal: K Aorta, Aa. renales, Kranial: M thalamische Gefäße	K.B.	BELLAH et al	1992
		Kranial: SCH beider Basalganglien (Blutung)	K.B.	SCHIFFMANN et al	1992
		VM, MPG	K.B.	HAJDU et al, F 3	1998
		Kranial: EH	K.B.	HAJDU et al, F 4	1998
EEG	2	Progressive zerebrale Verschlechterung	K.B.	HARVEY und ALVORD, F 2	1972
		Ventrikel-Asymmetrie	K.B.	STANLEY et al	1988
CT	3	K.B.	Kranial: K arteriell und intrazerebral	THOMAS et al	1990
		Kranial: V zerebral, HY fronto temporal rechts, K distale A. carotis	K distale A. carotis	BELLAH et al	1992
		Thorax und Abdomen: K.Aa. renales bds., A. mesent. sup., distale Aorta abdominalis	K.B.	SCHIFFMANN et al	1992
Biopsie	1	A. femoralis: L bei subendothelialer Fibrose, K. der Membrana elastica interna	K.B.	THOMAS et al	1990
Angiographie	3	K.B.	A. carotis: ST, A. carotis int. bilat.	HARVEY und ALVORD, F 2	1972
		Aortogramm: O: A. axillaris links, Aa. femorales beidseits	K.B.	CHEN et al	1982
		Abdominal: O. K: A. coeliaca, A. mesent. sup. ST A.iliaca. externa, Aa. renales	Aortenbogen: ST A. carotis int. rechts, zerebral: ST A. carotis int. bds.	THOMAS et al	1990

Diagnostische Untersuchungen	Anzahl der Fälle	Befund, Topik (allgemein)	Befund, Topik (iAc und ZNS)	Autor	Jahr
Autopsie	25			SURBECK	1917
				FORRER	1930
				IFF	1931
				ANDERSON und SCHLESINGER, F1	1942
				PRIOR und BERGSTROM	1948
				COCHRANE und BOWDEN	1954
				ZISCHKA	1955
				CROME	1958
				IVEMARK et al, F 1	1962
				PARKER et al	1971
				JONES et al	1972
				HARVEY und ALVORD, F 1	1972
				HARVEY und ALVORD, F 2	1972
				BARSON et al	1976
				MORTON, F 2	1978
				MORTON, F 3	1978
				SHOLLER et al, F 1	1984
				STANLEY et al, F 1	1988
				JUUL et al, F 2	1990
				JUUL et al, F 3	1990
SCHIFFMANN et al	1992				
WEIDENHEIM et al	1995				
HAJDU et al, F 1	1998				
HAJDU et al, F 3	1998				
HAJDU et al, F 4	1998				

Auf diese Befunde wird im Kapitel 4.2.6. (siehe Tab. 18) detailliert eingegangen

Tab.13; Postnatale Diagnostik der iAc-Fälle mit ZNS-Manifestation, Bestätigung in 25 Fällen durch Autopsie, in 2 Fällen durch klinische Diagnostik

Abkürzungen: K = Kalzifikation, R = Rachitische Veränderungen, KM = Kardiomegalie, HB = Herzblock, D = Dilatation, H = Hypertrophie, M = Mineralisationen, EH = Echodichte Herde, SCH = Schallverstärkung, VM = Ventriculomegalie, MPG = Mikropolygyrie, V = Vasookklusion, HY = Hypodensität, L = Lumeneinengung, ST = Stenose, O = Obliteration, OC = Okklusion, F = Fall, K.B. = Kein Befund

4.2.5. Klinische Symptomatik bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

Da in 26 Fällen kein isolierter ZNS-Befall vorlag, erklärt sich aus der gleichzeitigen Gefäß- bzw. Organmanifestation eine Vielzahl weiterer Krankheitssymptome. In den Literaturfällen von iAc mit ZNS-Beteiligung fanden sich bei 12 Patienten Krankheitszeichen wie Atemnot; bei 7 Patienten wurde eine Herzinsuffizienz und bei 5 Patienten ein Hypertonus beobachtet. Bei 9 Patienten kam es zum Erbrechen (Tab.14).

An sonstigen Krankheitszeichen sind erfasst:

Zyanose (1 - Fall 1, 24, 31, 84, 101 - Fall 1), Tachypnoe (1, 31, 82, 112) und Tachykardie (82, 128), Ödeme (53, 55, 75- Fall 2, 82) periphere vaskuläre Insuffizienz (96) und allgemeine Blässe (18 – Fall 1, 31, 75 - Fall 2, 105 - Fall 1).

Außerdem sind Fieber (1 - Fall 1, 53, 82, 84, 105), Nahrungsverweigerung (24, 31, 75), Unterernährung (24, 84, 105) und Diarrhoe (82, 105 - Fall 1) beschrieben.

Besonders erwähnenswert sind die neurologischen Symptome. Es dominieren epileptische Anfälle in 4 Fällen (53,86,105,126), sowie Paresen bei drei Patienten (43 – Fall 1, Fall 2, 110). Im Einzelnen sind folgende Störungen registriert (Tab.15):

Klinische Symptomatik	Anzahl der Fälle	Literaturnummer
Atemnot	12	6, 8, 24, 31, 53, 75, 84, 96, 101, 105, 126, 128
Herzinsuffizienz	7	8, 75, 82, 96, 101, 110, 112
Hypertonus	5	8, 55, 96, 105, 112
Erbrechen	9	1, 6, 21, 24, 31, 75, 82, 84, 105
Neurologische Symptome	12	1, 8, 21, 24, 43 – 2 Fälle, 53, 84, 105, 110, 112, 105

Tab.14: Klinische Symptomatik der Patienten mit iAc und ZNS-Manifestation

Neurologische Symptome	Anzahl der Fälle	Topik und spezielle Symptome	Literaturnummer
Paresen	3	Rechter Arm	110
		Fazialislähmung	43
		Alternierende Hemiparese	43
Anfälle/Krämpfe	4	Generalisiert	53
		Generalisiert	105
		Multifokal	126
Spasmen	2	Karpopedal	1
		Spastik der Extremitäten	24
		Enzephalopathie	1
Meningitis	1	K.A.	112
TIA	1	K.A.	112

Tab.15: Neurologische Symptome der Patienten mit iAc und ZNS-Manifestation

Abkürzung: K.A. = keine Angaben

4.2.6. Morphologische Befunde bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestationen

Von den 27 Patienten mit iAc und ZNS-Beteiligung wurde in 3 Fällen ausschließlich neuropathologisch, in drei weiteren Fällen (HAJDU et al, 1998) nur Herz und Gehirn untersucht; im Fall von BELLAH et al (1992) und SCHIFFMANN et al (1992) erfolgte keine Obduktion.

4.2.6.1. Nicht-ZNS-Befunde

Bei 16 Patienten wurde eine Kalzifikation der Herzkranzarterien und der Aorta beobachtet (59% bzw. 63%) (Tab.16).

Die Nierenarterien waren bei 14 Patienten (51%) betroffen. 12x ist ein Befall der A. pulmonalis (44%), 11x (41%) ein Arterienbefall der unteren und 10x (37%) der oberen Extremitäten registriert.

Mesenterialgefäße und A. iliaca waren in 8 Fällen (30%) betroffen.

Kalzifikationen mit geringer Häufigkeit in den anderen Gefäßen bzw. Organen sind ebenfalls der Tab.16 zu entnehmen.

Die makroskopischen Untersuchungen des Herzens ergaben in 13 Fällen (48%) eine Hypertrophie, in 10 Fällen (37%) Kalzifikationen, ferner Fibrose, Nekrose, Infarkt und Blutung (Tab.17).

Organ-/Gefäßbefall	Anzahl der Fälle	Prozent
Herzkranzarterien	16	59
Aorta	17	63
A. renalis	14	51
A. pulmonalis	12	44
Arterien der unteren Extremitäten	11	41
Arterien der oberen Extremitäten	10	37
Mesenterialarterien	8	30
A. iliaca	8	30
Milz	8	30
Nebenniere	5	19
Schilddrüse	5	19
Bronchien	3	11
Leber	3	11
Thymus	3	11
Pankreas	3	11
A. subclavia	3	11
Intercostalgefäße	1	4
Magen	1	4
Uterus	1	4
Larynx	1	4
A. lingualis	1	4
Haut	1	4
A. umbilicalis	1	4
Schulter	1	4

Tab.16: Sonstige pathomorphologische Befunde der Patienten mit iAc und ZNS-Beteiligung (ein Teil der Angaben hinsichtlich der Topik in der Literatur ungenau); bei einem großen Teil der Fälle lag ein Mehrfachbefall vor

Art der Schädigung	Anzahl der Fälle	Prozent
Hypertrophie	13	48
Kalzifikation	10	37
Nekrose	3	11
Fibrose	2	7
Infarkt	2	7
Ischämie	2	7
Blutung	1	4

Tab.17: Befunde am Herzen bei Patienten mit iAc und ZNS-Manifestation

4.2.6.2 ZNS- Befunde - iAc-Manifestation

Topik

Topographisch lag bei 6 Fällen (8, 31, 49, 82, 110, 128), ein Befall der A. carotis (ohne nähere Angaben) vor, MORTON (1978) beschrieb Veränderungen der A. carotis comunis im Fall 3 und der A. carotis interna im Fall 2.

In den Beobachtungen von ANDERSON und SCHLESINGER (1942) und SCHIFFMANN et al (1992) bestanden Veränderungen der A. vertebralis bzw. A. basilaris; 6 Autoren (24: Fall 2, 50: Fall 1, 53, 101: Fall 1, 105: Fall 1) berichteten über Kalzifizierungen der Zerebralarterien, bei THOMAS et al (1990) mit Beteiligung der A. carotis interna.

HARVEY und ALVORD (1972) erwähnten in ihren beiden Fällen Veränderungen mehrerer Gefäße, sowohl der A. carotis interna, als auch weiterer Zerebralarterien bzw. der Gefäße des circulus arteriosus cerebri.

Eine Kalzifizierung des circulus arteriosus wurde ebenfalls von BARSON (1976) und COCHRANE und BOWDEN (1954) beschrieben.

WEIDENHEIM und SURENDER (1995) und PRIOR und BERGSTROM (1948) berichteten über einen Meningealarterienbefall.

JUUL et al (1990) erkannten in 2 Fällen von iAc Kalzifikationen des Nucleus caudatus und der Capsula interna.

HAJDU et al (1998) beobachteten Kalzifikationen des Hirnparenchyms ohne nähere Angaben (Tab.18).

Makroskopie

Makroskopisch dominierten Kalzifikationen in 11 Fällen (1, 6, 21, 43: Fall 1, 49, 53, 75: Fall 3, 82, 96, 101: Fall 1, 110,) und Stenosen bzw. Lumeneinengungen bei 4 Literaturangaben (43: Fall 1.2, 82, 105). Bei 12 Fällen (1.4, 24, 31, 40: Fall 3, 50: Fall 1, 55: Fall 1.3, 84, 126, 128) lagen keine Angaben zur Makroskopie vor, bei BELLAH et al (1992) und SCHIFFMANN et al (1992) wurde keine Sektion durchgeführt.

Histologie

Die histologischen Veränderungen bezogen sich in 24 Fällen auf die Intima. 13x wurden Auffälligkeiten der Media beschrieben; 5 Autoren erwähnten Besonderheiten der Adventitia. (Tab.18).

Es lagen folgende Intimaveränderungen vor; 7x Verdickungen (43 Fall 1.2, 49, 75 Fall 2.3, 101 Fall 1, 110), Verbreiterung der Membrana elastica interna (24, 128), Fragmentation der Membrana elastica interna (75 Fall 3, 105 Fall 1) und Atrophie der Membrana elastica interna (43 Fall 2). Kalzifikationen der Membrana elastica interna wurden in 8 Fällen (6, 21, 24, 50 Fall 1, 53, 55 Fall 2, 75 Fall 2, 105 Fall 1) beobachtet, Kalzifikationen der Membrana elastica interna (6), Eruption der elastischen Fasern (55 Fall 2) und Kalzifikationen der Intima in 9 Fällen (40 Fall 1, 43 Fall 1, 50 Fall 1, 53, 55 Fall 3, 82, 84, 101 Fall 1, 128).

HAYDU et al (1998) beschrieben in 2 Fällen Mikrokalzifikationen. In 5 Fällen kam es zur Lumeneinengung (110) bzw. Stenose (82, 84, 43 Fall 1, 126). Darüber hinaus wurden Zellproliferationen (43 Fall 2, 75 Fall 3, 84, 105 Fall 1, 126), Degeneration der elastischen Fasern (82), Fibrose (82), perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate (53), Eosinophileninfiltration (75 Fall 2), Ersatz durch Bindegewebe (128) und fibrinoide Nekrosen (128) beobachtet.

Mediaveränderungen bezogen sich auf Verbreiterung (128), 10x auf Kalzifikationen (3, 31, 49, 50 Fall 1, 53, 55 Fall 2, 75 Fall 3, 84, 110, 122), auf Destruktion (126), Atrophie (43 Fall 1, 105 Fall 1), Fibrose (84) und Lymphozyteninfiltration (49, 84).

Veränderungen der Adventitia lagen als Verdünnung (43 Fall 1), Kalzifikation (55 Fall 2, 84), chronisch entzündliche Infiltrationen (110) und Verdickung und Fibrose (105 Fall 1) vor.

Lfd. Nr.	Topik der iAc	Makrosk. iAc	Mikrosk.			Lit.-Nr.
			Intima	Media	Adventitia	
1	A. carotis communis	Kalzifikation	Intimaverdickung, Zellproliferation (Fibroblasten und glatte Muskelzellen), Fragmentation der Membrana elastica interna, Kalzifikation	Kalzifikation	K.A.	75 – F 3
2	Aa. carotides	Kalzifikation, Stenose	Fleckförmige Kalzifikationen, Stenose, Degeneration der elastischen Fasern, die durch Kalziumsalze ersetzt sind, Intima-fibrose	K.A.	K.A.	82
3	A. carotis	K.S.	K.S.	K.S.	K.S.	8
4	A. carotis	K.A.	Schmal, keine degenerativen Veränderungen	Wenige kleine Verkalkungsherde	Keine entzündlichen Infiltrate	31
5	A. carotis	Kalzifikation	Erheblich verdickt mit Vermehrung von elastischen Fasern	Ungleich breites, teils unterbrochenes Kalkband, lympho- und leukozytäre Infiltrate	K.A.	49
6	A. carotis	Kalzifikation	Verdickt, keine Lumeneinengung	Hochgradige zirkuläre Verkalkung	Chronisch entzündliche Infiltration	110
7	A. carotis	K.A.	Kalzifikation und Verbreiterung der Membrana elastica interna, Ersatz durch Bindegewebe, fibrinoide Nekrosen	Verbreitert und unscharf begrenzt	K.A.	128
8	A. carotis interna	K.A.	Obliterative Intimaverdickung, Kalzifikation der Membrana elastica interna, Eosinophilen-Infiltration	K.A.	K.A.	75 – F 2
9	A. carotis interna, Zerebralarterien, A. basilaris, A. vertebralis	Okklusion, Stenose, arteriosklerot. Plaques	Fibrokalinose und Verdickung der Intima mit deutlicher Stenose, intakte Membrana elastica interna	Atrophie	Verdünnt	43 – F 1

Lfd. Nr.	Topik der iAc	Makrosk. iAc	Mikrosk.			Lit.-Nr.
			Intima	Media	Adventitia	
10	A. carotis interna, Gefäße des Circulus arteriosus	Stenose, Okklusion	Atrophie der Elastica interna, Endothelverdickung, Zellproliferation, mögliche Thrombozytenaggregation an der Gefäßwand	K.A.	K.A.	43 – F 2
11	A. carotis interna, Zerebralarterien	K.S.	K.S.	K.S.	K.S.	112
12	A. vertebralis rechts	Kalzifikation	Fibrose und Kalzifikation	K.A.	K.A.	1
13	A. basilaris	Kalzifikation	K.A.	K.A.	K.A.	96
14	Zerebralarterien	K.A.	Kalzifikation der Membrana elastica interna durch kalzifizierende Plaques, keine Intima-fibrose	Kalzifizierende Plaques	Keine Veränderungen	50 – F 1
15	Zerebralarterien	Kalzifikation	Kalzifikation der Membrana elastica interna und der Intima, perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate	Kalzifikation	K.A.	53
16	Zerebralarterien	Kalzifikation	Kalzifikation, Intima-verdickung	K.A.	K.A.	101 – F 1
17	Zerebralarterien	Lumeneinengung	Fragmentation, Kalzifikation der Membrana elastica interna, fibromuskuläre Intimaproliferation, Lumeneinengung	Atrophisch	Verdickt und fibrotisch	105 – F 1
18	A. cerebri media	K.A.	Verdickte Membrana elastica interna durch ringartige Schicht von Bindegewebe, teilweise kalzifiziert, keine Obstruktion	K.A.	K.A.	24
19	Gefäße des Circulus arteriosus	Kalzifikation	Kalzifikation der Membrana elastica interna und externa, fingerähnliche Kalkdeposits	K.A.	K.A.	6
20	Gefäße des Circulus arteriosus	Kalzifikation	Kalzifikation der Membrana elastica interna	K.A.	K.A.	21

Lfd. Nr.	Topik der iAc	Makrosk. iAc	Mikrosk.			Lit.-Nr.
			Intima	Media	Adventitia	
21	Leptomeningealarterien	K.A.	Intimaprolieration, Lumenstenose	Kalzifikation, Destruktion	K.A.	126
22	Meningealarterien, Kapillaren des Hirnparenchyms	K.A.	Zirkuläre Kalzifikation, Fibroblasten - Proliferation und Stenose	Kalzifikation, Fibrose, Lymphozyteninfiltration	Kalzifikation	84
23	Arterien des Putamens, des Nucleus caudatus und der Capsula interna	K.A.	Kalzifikation der Membrana elastica interna, Eruption der elastischen Fasern	Kalzifikation	Kalzifikation	55 – F 2
24	Arterien des Globus pallidus, sublenticuläre Region, Nucleus caudatus, Capsula interna	K.A.	Kalzifikationen	Kalzifikation	K.A.	55 – F 3
25	Hirnparenchym	K.A.	Mikrokalzifikationen	K.A.	K.A.	40 – F 3
26	Hirnparenchym	K.A.	Mikrokalzifikationen	K.A.	K.A.	40 – F 4
27	Intrakrani-ale Kalzifikationen	K.A.	Kalzifikationen	K.A.	K.A.	40 – F 1

Tab. 18: Topik und Gefäßwandveränderungen bei iAc mit ZNS-Manifestation (die Angaben des Gefäßbefalls erfolgen topographisch von proximal nach distal)

Abkürzungen: F = Fall, K.A. = Keine Angaben, K.S. = Keine Sektion

4.2.6.3. Weitere ZNS-Befunde

Außer der iAc wurden im ZNS weitere Befunde erhoben, die im Einzelnen der Tab. 19 zu entnehmen sind. Es finden sich vor allem vaskulär-ischämisch bedingte Veränderungen und deren Folgezustände.

Lit.-Nr.	Befund
1	K. B.
6	K. B.
8	K. S.
21	K. B.
24	Malazie, Pseudozystenbildung, Gliose
31	K. S.
40 – F 1	Hirnatrophie, perivaskuläre mikrogliale Proliferate und schmale Kalzifikationen
40 – F 3	Symmetrischer Hydrocephalus internus, Mikropolygyrie, Mikrokalzifikationen
43 – F 1	Fokale Erweichungen im Bereich von Corona radiata, Putamen, Thalamus; Nekroseherde mit Gliose im Gyrus präzentralis, Infarkt der linken Hemisphäre, Gliose der Molekularschicht
40 – F 4	Mikrozephalie, Hydrozephalus internus mit Kalzifikation
43 – F 2	Akute zerebrale Infarkte im Versorgungsbereich der rechten A. cerebri media, mäßiges Hirnödem
49	Kleine Kalkschollen im Bindegewebe der weichen Hirnhäute
50 – F 1	Total mazeriertes Parenchym, Gefäße frei.
53	K. A.
55 – F2	Koagulationsnekrose im Nucleus caudatus und der Capsula interna
55 – F 3	Fokale Nekrose und Kalzinose des Caput nuclei caudati
75 - F2	K. A.
75 – F 3	K. B.
82	K. B.
84	Einige komplett kalzifizierte Kapillaren des Hirnparenchyms
96	Paraventrikuläre Infarkte
101-F 1	K. A.
105-F 1	Diffuse hypoxische Enzephalopathie (Infarkt des thorakalen Fasciculus lateralis spinalis)
111	K. B.
112	K. S.
126	Hippokampusklerose, Atrophie des Nucleus ruber, Atrophie des Zerebellum
128	Im Pons, Tegmentum und den Basalganglien Gliazellknötchen, streifenförmige Gliazellproliferationen; Ödem und Flüssigkeit in den Virchow-Robinschen Räumen

Tab.19: Sonstige ZNS-Befunde der Patienten bei iAc mit ZNS-Manifestation

Abkürzungen: K. B. = Kein Befund, K. A. = Keine Angaben, K. S. = Keine Sektion,
F = Fall

4.2.7. Therapie bei iAc-Fällen mit ZNS-Manifestation

In der Mehrzahl der Fälle erfolgte eine Behandlung mit Antihypertonika/Diuretika und Kardiaka/Antiarrhythmika.

Antihypertonika/Diuretika wurden in 6 Fällen eingesetzt (8, 53, 55, 96, 105, 112).

In 6 Fällen wurden Kardiaka/Antiarrhythmika gegeben (24, 53, 75 – F 3, 82, 96, 112).

5 Patienten (1, 24, 50, 82, 105) erhielten Antibiotika.

Außerdem wurden Kalziumstoffwechselregulatoren, Kortikosteroide, Vitamin D und Antiepileptika gegeben. Darüber hinaus wurde Atropinsulfat, Sauerstoff, Dextroseinfusionen, Glukose, Bicarbonat, Cytoxan und Diazepam verabreicht (Tab.20).

Therapieerfolge wurden in der Literatur allerdings nicht angegeben.

Arzneimittelgruppe	Anzahl der therapierten Fälle	Autor/Jahr
Antihypertonika, Diuretika	6	THOMAS et al (1990), BELLAH (1992), JUUL et al, F 3 (1990), JONES et al (1972), STANLEY et al (1988), SCHIFFMANN et al (1992)
Kardiaka/Antiarrhythmika	6	THOMAS et al (1990), CROME (1958), PARKER et al (1971), JONES et al (1972), SCHIFFMANN et al (1992), MORTON F 3 (1978)
Kalziumstoffwechselregulatoren	3	PRIOR und BERGSTROM (1948), BELLAH et al (1992), JONES et al (1972)
Antibiotika	5	IVEMARK et al (1962), CROME (1958), ANDERSON und SCHLESINGER (1942), STANLEY et al (1988), PARKER et al (1971)
Antiepileptika	2	STANLEY et al (1988)
Kortikosteroide	3	IVEMARK et al (1962), STANLEY et al (1988), SCHIFFMANN et al (1992)
Vitamin D	1	PRIOR und BERGSTROM (1948), ANDERSON und SCHLESINGER (1942)
Sonstiges	7	PRIOR (1948) – (Atropinsulfat, O ₂) BARSON (1976) – (Hectoseinfusion) JONES et al (1972) – (Glucose, Bicarbonat) HARVEY und ALVORD (1972) – (Cytoxan) CROME (1958), ANDERSON und SCHLESINGER (1942), STANLEY et al – (Diazepam)

Tab.20: Therapie der Patienten mit iAc-Beteiligung des ZNS

5. Diskussion - Vergleich der Literaturdaten mit denen der eigenen Patienten

Das Zusammentreffen von iAc und Epilepsie ist bislang in der Literatur nicht ausdrücklich beschrieben.

Wir möchten deshalb anhand unserer Patienten einen Vergleich mit den in der Literatur vorkommenden iAc-Patienten vornehmen, bei denen eine Beteiligung der Hirnarterien vorlag.

Bezüglich der Familienanamnese liegen von unseren Patienten keine verwertbaren Angaben vor. In der Literatur ist bei Patienten mit iAc und ZNS-Beteiligung in 18% der Fälle eine familiäre Häufung der iAc beschrieben.

Über das Alter der Mütter zur Geburt der Betroffenen fehlen in unseren Fällen ebenfalls Aussagen; bei den Literaturfällen errechneten wir ein durchschnittliches Alter der Mütter zum Geburtszeitpunkt von 27,5 Jahren.

Bei zwei unserer Patienten bestanden Geburtskomplikationen; in unserem zweiten Fall wurde ein Geburtsstillstand beschrieben, bei unserem 4. Patienten kam es unter der Geburt zu mehrfachen Nabelschnurumschlingungen. Im Fall 1 wurde eine unauffällige Schwangerschaft mitgeteilt.

In den Literaturfällen sind zu 26% Schwangerschaftskomplikationen wie Hydramnion, Lupusnephritis und Blutungen vorhanden.

Bei unseren Patienten ergab sich ein Durchschnittsalter von 15 Jahren. Nur im Fall 1 (entsprechend 17%) beobachteten wir ein Alter unter 7 Monaten, die anderen Patienten (83%) waren 10 bis 30 Jahre alt. Das entspricht einer völlig abweichenden Altersverteilung gegenüber den Literaturfällen.

Die Literaturfälle waren überwiegend jünger als 7 Monate (entsprechend 75%); nur $\frac{1}{4}$ der Patienten war 2, 8, 11 bzw. 14 Jahre alt.

Bei unseren Patienten überwog ein deutlicher männlicher Anteil, d.h. 5 Patienten gegenüber einer Patientin, entsprechend 83% vs. 17%.

Die Literaturfälle ergaben eine Geschlechtsverteilung zugunsten des männlichen Geschlechts von 48%.

Alle unsere Patienten überlebten, während alle Patienten der Literaturgruppe mit iAc und ZNS-Befall bereits kurze Zeit nach der Diagnosestellung verstarben.

Insgesamt gibt es nur wenige Überlebende mit iAc, alle ohne ZNS-Beteiligung (20, 69, 111, 118, 120, 121).

Während bei allen unserer Patienten ein Anfallsleiden vorlag, wurden Krampfanfälle in der Literatur nur viermal (15%) beschrieben; die Diagnose einer Epilepsie wurde überhaupt nicht gestellt.

Bei zwei Betroffenen unseres Materials sind ungewöhnliche additive Erkrankungen erwähnenswert, von denen vergleichbare Literaturfälle fehlen. Bei einem Säugling (Fall 1) lag zusätzlich ein neurocutanes Syndrom im Sinne einer Hypomelanosis Ito vor.

Bei dem zweiten Patienten wurde wegen Hyperinsulinismus im Alter von 11 Monaten eine Pankreasteilresektion durchgeführt. Beide Jugendlichen zeigten eine Verzögerung ihrer geistigen Entwicklung.

Die in der Mehrzahl der Literaturfälle beschriebene Atemnot (44%), Herzinsuffizienz (26%), Hypertonus (19%) und Erbrechen (33%) wurden bei unseren Patienten nicht beobachtet.

Eine pränatale Diagnostik wurde bei unseren Patienten nicht durchgeführt; bei den Literaturfällen erfolgte diese bei ab 1990 in 6 Fällen (22%).

Postnatal wurden bei unseren Patienten im Vergleich zu der Literaturgruppe Röntgen-, Ultra-schall- und CT-Untersuchungen nicht durchgeführt. MRT und PET-

Untersuchungen erfolgten ausschließlich bei unseren Probanden. Die bildgebenden Verfahren zeigten bei allen unseren Patienten eine fokale ZNS-Läsion.

Diagnostisch vergleichbar sind EEG-Untersuchungen, die bei unseren Probanden wegen des Anfallsleidens obligatorisch sind, von der Literaturgruppe nur in 2 Fällen vorlagen.

Dort wurde bei HARVEY und ALVORD, Fall 2 (1972) bei Vergleichsableitungen eine progressive Verschlechterung ohne nähere Einzelheiten und bei STANLEY et al (1988) eine Ventrikelasymmetrie beschrieben.

Ein morphologischer Vergleich von Literaturfällen und den Patienten unserer Gruppe ist nur hinsichtlich des ZNS-Befundes möglich, da von unserer Probandengruppe andere Organbefunde nicht zur Verfügung standen. Aus den fehlenden typischen symptomatischen Charakteristika für iAc wie Herzinsuffizienz, Hypertonus und Ateminsuffizienz kann man davon ausgehen, dass wohl keine schwerwiegenden pathologischen Organ-

veränderungen vorlagen, d. h. dass klinisch letztlich auszuschließen ist, dass die Arterien anderer Organe (Herz, Niere) im Rahmen der Arteria calcificans beteiligt waren. Während bei all unseren Patienten ein Befall der Leptomeningealarterien existierte, konnte in der Literaturgruppe diese Manifestation nur in einem Fall (WEIDENHEIM et al, 1995) bestätigt werden. Zeichen für eine MCD, wie sie in unseren Fällen 1, 2 und 6 bestanden, wurden in der Literaturgruppe nur von HAJDU et al (1998) Fall 1 und Fall 2 (Mikrogyration bzw. Mikropolygyrie) beschrieben.

Eine hypoxische Läsion wie in unseren Fällen 3, 4 und 5 sind in der Literaturgruppe bei STANLEY et al (1988) als hypoxische Enzephalopathie angegeben.

Eine Hippokampussklerose wurde, wie in unseren Fällen 1 und 3, bei WEIDENHEIM et al (1995) beschrieben. In diesem Fall handelt es sich um eine Atrophie des Nucleus ruber und des Zerebellum. Hier wurde ein Hirngewicht von 180g (41% des Normalgewichtes) gemessen. In unserem 4. Fall war die vaskulär-ischämische Läsion der Hauptbefund; histologisch dominierten Pseudozystenbildung, Narben, Mikrogyrie, Verkalkungen und iAc.

Unsere Patientengruppe erhielt abgesehen von Magnesiumgaben (Fall 1) ausschließlich Antiepileptika in verschiedenen Kombinationen. Bei allen Probanden bestand eine Therapieresistenz gegenüber dieser Medikation, so dass letztendlich eine operative Therapie erfolgen musste.

Bei den Patienten 1, 3 und 5 konnte eine weitgehende Anfallsfreiheit erzielt werden, bei einem Patienten traten deutlich weniger Anfälle auf, ein Patient zeigte keine Besserung. In der Literatur-Vergleichsgruppe wurden nur bei STANLEY et al (1988) Antiepileptika verabreicht; es wurde wegen der vordergründig kardialen und renalen Symptomatik hauptsächlich mit Antihypertonika / Diuretika, Kardiaka / Antiarrhythmika und Antibiotika behandelt; in je drei Fällen erfolgte die Applikation von Kalziumstoffwechselregulatoren und Kortikosteroiden, in zwei Fällen von Vitamin-D-Präparaten.

6. Ätiopathogenetische Aspekte

Die Ätiopathogenese der Erkrankung ist letztlich ungeklärt, wobei neben einer idiopathischen eine sekundäre Form unterschieden wird.

6.1. Idiopathische Form

Für die idiopathische Form liegen folgende Hypothesen vor:

a) Genetische Komponente:

Das Auftreten gleichartiger Fälle unter Geschwistern deutet auf eine genetische Komponente hin (HUNT und LEYS, 1957), MERADIJ et al (1978), STANLEY et al (1988), MCKUSICK(1993)), möglicherweise auf eine autosomal rezessive Vererbung (CHEN et al (1982), MORAN und BECKER (1959), ANDERSON et al (1985), HAJDU et al(1998)).

b) Primärer Defekt der elastischen Fasern und/oder der Grundsubstanz der Arterienwand:

Von der Mehrzahl der Autoren wird die Hypothese eines primären Defektes der elastischen Fasern und/oder der Grundsubstanz der Arterienwand favorisiert (2, 8, 17, 64, 73, 75, 82, 106, 107).

JUROVICH (1973) diskutiert, ob die ACI durch einen angeborenen, in den myointimalen Zellen der Gefäßwand lokalisierten Enzymdefekt hervorgerufen werden könnte.

Dadurch wird kalziumhaltiges Material (chemisch fehlerhaft zusammengesetzte Mukopolysaccharide und Kittsubstanzen der elastischen Fasern) produziert.

c) Veränderungen des Eisen-Metabolismus:

ANDERSON et al (1985) beschreiben einen Wandel des Eisenstoffwechsels.

d) Prostaglandin-Dysfunktion:

Mit einer pathologisch veränderten Funktion des Prostaglandins setzten sich JUUL et al (1990) auseinander.

e) Primäre Intimaproliferation mit sekundär dystrophen Kalkeinlagerungen:

Überlegungen über eine primäre Intimaproliferation mit erst sekundär dystrophen Kalk-einlagerungen entlang der Lamina elastica interna (STRYKER, 1946; WEENS und MARIN, 1956) haben durch Berichte von ausgedehnten Arterienverkalkungen ohne Intimaproliferation an Gewicht verloren (BARSON et al, 1976; MORTON, 1978; RÜBE et al, 1989).

f) Primäre Entzündung der Gefäßwand:

Nach FORRER (1930) soll eine Entzündung eine Rolle spielen, die auf eine Infektion mit sepsisartigem Charakter beruht. RÜBE et al (1989) weisen darauf hin, dass entzündliche Gefäßwandveränderungen bei iAc nicht bekannt sind; die beobachteten Riesenzellen sind als Fremdkörperreaktion auf die Verkalkung und Fragmentierung der elastischen Membranen zu werten.

6.2. Sekundäre Form

Sekundäre Formen treten nach Literaturberichten bei folgenden Störungen bzw. Erkrankungen auf:

a) Störungen des Kalziumstoffwechsels

a1) Hypervitaminose D

Vitamin D fördert die Kalziumfixation in den Knochen, kann jedoch in höheren Dosen das Gegenteil, nämlich die Kalziummobilisation bewirken. Es kommt dann zur Ablagerung unlöslicher Kalksalze in Niere, Haut und Gefäßen. Die Tatsache ist der Anlass für die Annahme von BAGGENSTOSS und KEITH (1941), eine Hypervitaminose D könnte das auslösende Agens der iAc sein, wie übrigens auch ANDERSON und SCHLESINGER (1942) annehmen.

a2) Primärer Hyperparathyreoidismus

Bei dieser in der Literatur mehrfach als mögliche Ursache der iAc angeführten Erkrankung (1, 39, 84, 87, 96) finden wir aufgrund der kalziummobilisierenden Eigenschaften des in zu großer Menge produzierten Parathormons eine Hyperkalzämie.

Nach RÜBE et al (1989) konnten Störungen des Kalziumstoffwechsels in keiner der berichteten Fälle laborchemisch festgestellt werden (Siehe auch MORAN und BECKER(1959), STOLTE und JUROVICH (1975)).

b) Primärer Nierenschaden

Schon bei einer der Erstbeschreiber der iAc lag eine Kombination mit einer Nierenerkrankung, einer Hydronephrose vor (BRYANT und WHITE (1901)).

SURBECK (1917) führt die Kalkablagerungen in seinem Fall auf eine chronische Nephritis zurück. Bei dem von GREENSTEIN und KRAMER (1951) beschriebenen Fall mit kongenitalem bilateralem Hydroureter, beidseitiger Hydronephrose und abszedierender Pyelonephritis liegt sicher eine Nierenerkrankung vor.

c) Unvollkommene Ausreifung der chromotropen Grundsubstanz

IFF (1931) geht von einer angeborenen oder durch das Hydramnion bedingten unvollkommenen Ausreifung der chromotropen Grundsubstanz aus, als deren Folge die Verkalkung angesehen werden könnte.

d) Mütterliche Erkrankung an Lupus erythematoses

BARSON et al (1976) diskutieren die mütterliche Erkrankung an Lupus erythematoses als sekundäre Krankheitsursache.

7. Pathogenese unter Berücksichtigung der eigenen Patienten

7.1. Literaturangaben

Die formale Pathogenese der ACI ist noch nicht hinreichend geklärt.

Neuere Angaben zu dieser Problematik lagen uns aus dem Schrifttum nicht vor.

ENDERLE und SCHMITZ-MOORMANN (1969) vertreten die Auffassung, dass eine uneinheitliche Degeneration der elastischen Fasern mit Verquellung, Verbreiterung, Torquierung, Fragmentation und Eisenimprägnation am Beginn des pathogenetischen Ablaufs steht. Gleichzeitig soll es zu einer verstärkten Durchtränkung der subintimalen Schicht mit sauren Mukopolysacchariden kommen.

Ob die Schädigung der elastischen Fasern oder die Vermehrung der Mukopolysaccharide das primäre Geschehen darstellt oder ob der eine Vorgang den anderen induziert oder beide Veränderungen eine gemeinsame Ursache haben, ist ungeklärt. Auch die myointimalen Zellen sind vermehrt. Von ihnen werden nach Untersuchungen von KNIERIEM (1970) Mukopolysaccharide, Kollagen und die elastischen Fasern produziert.

In der zweiten Phase der Erkrankung kommt es zu initialen extrazellulären Ablagerungen von Kalzium- und Phosphatkristallen an der geschädigten Elastica und in den vermehrten sauren Mukopolysacchariden. Diese extrazelluläre Kalkimprägnation ist ein aktiver Stoffwechselfvorgang, dem eine erhöhte Synthese von DNS, RNS, Protein, Chondroitinsulfat und aktivem Sulfat vorausgeht (GERLACH (1965).

Die Mukopolysaccharide fungieren nach SEIFERT und DREESBACH (1966) als Ionenaustauscher und Kalkfänger. Neben den Mukopolysaccharidgemischen in der bindegewebigen Grundsubstanz ist die inter- und perifibrilläre Kittsubstanz des collagenen und elastischen Fasergewebes bevorzugter Ort für Kalkimprägnation.

Nach URIST et al. (1974) soll die Faserverkalkung in drei Phasen ablaufen.

In der ersten Phase wird das Elastin in „Elastoid“ umgewandelt, dessen Proteine sich fest mit Kalzium verbinden. Diese Verbindung bildet Komplexe mit Phosphat (2. Phase) und in der 3. Phase kommt es zu Reaktionsprodukten dieser Komplexe im Gewebe und Kalzium- und Phosphat-Ionen in der Extrazellulärflüssigkeit.

Schließlich erscheinen die Kalkablagerungen als zartes, zum Teil ringförmiges Band entlang der Membrana elastica interna. In der späteren Erkrankungsphase treten ausge-

prägte ringförmige Verkalkungen in Erscheinung; die Kalkringe können zu bizarren Schollen zerfallen.

Sekundär entwickelt sich um die Kalkniederschläge und Elastikafragmente Granulationsgewebe, das Fremdkörperriesenzellen enthalten kann. Die bindegewebige Umwandlung des Granulationsgewebes führt zur Destruktion und Vernarbung der Mediamuskulatur.

Parallel zu diesen Veränderungen kommt es zu einer subendothelialen Intimaauflockerung mit Vakuolenbildung und anschließender Bindegewebsproliferation mit zunehmender Einengung der Gefäßlichtung bis zum völligen Verschluss des Gefäßes.

Eine Bedeutung der iAc für die morphologischen Gesamtbefunde im Sinne einer Minderdurchblutung kann angenommen werden. Die iAc könnte somit ätiopathogenetisch immerhin als seltene Ursache einer fokalen therapieresistenten Epilepsie in Frage kommen.

7.2. (Ätio-) Pathogenetische Aspekte bei den eigenen Patienten

In unseren Fällen lagen differente pathomorphologische Strukturveränderungen des Gehirns vor, die zu einer therapieresistenten Epilepsie geführt hatten und einen epilepsiechirurgischen Eingriff erforderlich machten.

Die Koexistenz einer ZNS-Läsion mit gleichzeitiger iAc lässt eher an eine gemeinsame übergeordnete Ätiopathogenese (eine eventuell genetische, metabolische oder hypoxische Störung) denken als an die Entstehung der iAc als Folge der zerebralen Veränderung.

Im ersten Fall bestätigte sich postoperativ die Diagnose einer Gyrierungsstörung links parietookzipital. Da gleichzeitig eine Hypomelanositis Ito vorlag, ist ein genetisch determinierter Schädigungsmechanismus anzunehmen.

Im zweiten Fall könnte ursächlich im Rahmen einer perinatalen Hypoxie ein Zusammenhang mit dem vorliegenden Geburtsstillstand und der Subarachnoidalblutung bestehen.

Ätiopathogenetisch bleibt die Ursache der entzündlichen Veränderungen im Fall 3 letztlich ungeklärt; es stellt sich die Frage, ob diese im Rahmen des primären Gefäßpro-

zesses oder unabhängig davon im Rahmen eines chronisch entzündlichen Geschehens gewertet werden sollte.

Im vierten Fall war der neuropathologische Hauptbefund die vaskuläre ischämische Läsion.

Ätiopathologisch liegt hier der Verdacht auf eine perinatale Hirnschädigung im Zusammenhang mit mehrfacher Nabelschnurumschlingung vor.

Der Hauptbefund im fünften Fall sind narbige Rinden-Mark-Veränderungen mit korrespondierender iAc. In keinem Resektat ergeben sich bei diesem Fall Hinweise auf entzündliche Veränderungen. Ätiopathogenetisch ist auch hier in erster Linie an eine vaskulär-ischämische Läsion in der Perinatalperiode zu denken. Möglicherweise bestehen Zusammenhänge mit der durchgemachten Herpesenzephalitis. Inwieweit die iAc als alleinige Ursache für diese schweren Veränderungen in Frage kommt, dürfte ebenfalls wenig wahrscheinlich sein.

Als Ursache für die Läsion im Fall 6 dürfte am ehesten ein vaskulär-ischämischer Faktor in Frage kommen. Die vorliegende iAc ist aus unserer Sicht auch hier nur als Teilfaktor des ätiopathogenetischen Gesamtgeschehens einzustufen.

In unseren sechs Fällen handelt es sich im Überblick somit ätiopathogenetisch möglicherweise in vier Fällen (Patient 2, 4, 5, 6) um eine hypoxisch-ischämische, in einem (Patient 3) um eine komplexe vaskulär-ischämisch-toxisch-entzündliche und in einem weiteren

(Patient 1) um eine genetisch bedingte Komponente.

8. Zusammenfassung

- Das Syndrom der iAc ist eine seltene, vordergründig kardiovaskuläre Erkrankung, die durch eine Kalzifizierung der Membrana elastica interna und durch eine Intimaproliferation großer und kleiner Arterien charakterisiert ist.
- Es wird die iAc der leptomeningealen und teilweise intrazerebralen Gefäße in Assoziation mit anderen zerebralen Läsionen an Resektaten von 6 Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie dokumentiert. Die zerebrale Manifestation unserer Fälle entspricht nicht der klassischen Form der Arteriopathia calcificans infantum.
- Bei allen Patienten erfolgte ein epilepsiechirurgischer Eingriff unterschiedlichen Ausmaßes, von der Läsionektomie über eine Lappenresektion bis zur funktionellen Hemisphärektomie. Postoperativ konnte in 3 Fällen praktisch eine Anfallsfreiheit und in einem Fall eine deutliche Anfallsreduktion beobachtet werden.
- Es wurden in einer Literaturübersicht 142 Fälle von iAc erfasst; darunter fand sich eine Gruppe von 27 Fällen mit zentraler Beteiligung. Von allen an iAc erkrankten Fällen waren in 86% die Koronararterien betroffen und nur in 19% lag eine Beteiligung der Hirnarterien vor.
- Die Gruppe von ZNS-Beteiligungen an iAc aus dem Schrifttum wird mit unseren 6 Epilepsie-Patienten hinsichtlich Anamnese, Alters- und Geschlechtsverteilung, klinischer Symptomatik, Diagnostik, Morphologie, Ätiologie und Pathogenese verglichen.
- In der Literaturgruppe beobachteten wir eine familiäre Häufung von iAc in 18%; bei keinem unserer Patienten konnte eine solche familiäre Belastung eruiert werden. 75% der Literaturgruppe verstarben bis zum Alter von 7 Monaten, kein Patient überlebte. Bei unseren Patienten wurde in 5 von 6 Fällen die Diagnose zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr gestellt; alle Patienten überlebten.
- In den bildgebenden Verfahren wurde bei allen unseren Patienten eine fokale Läsion diagnostiziert, in keinem jedoch die klinische Diagnose einer iAc gestellt.
- Ein Leptomenigealarterienbefall durch iAc wurde nur einmal in der Literaturgruppe beobachtet. Zeichen für eine zerebrale Malformation (MCD) wurden in 3 Literaturfällen beschrieben und hypoxische Läsionen nur in einem Fall.

- Ätiopathogenetisch wurde in der Literaturgruppe in der Mehrzahl von einem primären Defekt der elastischen Fasern und/oder der Grundsubstanz der Arterienwand ausgegangen bzw. auch eine genetische Komponente in Erwägung gezogen. Bei unseren Patienten bleibt trotz intensiver klinischer Untersuchung die Ursache der iAc letztlich unklar. Ätiopathogenetisch dürfte am ehesten eine gemeinsame übergeordnete Grundstörung am ehesten während der Gravidität in Frage kommen. Die iAc bei unseren Patienten kann nicht für die therapieresistente Epilepsie und die gleichzeitig existente, teilweise massive ZNS-Läsion verantwortlich gemacht werden.

9. Literatur

1. Anderson DH, Schlesinger ER (1942) Renal hyperparathyroidism with calcification of the arteries in infancy. *Am J Dis Child* 43:102–125
2. Anderson KA, Burbach JA et al (1985) Idiopathic arterial calcification of infancy in newborn siblings within unusual light and electron microscopic manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 109:839–842
3. Bacon JF (1964) Arterial calcification in infancy. *JAMA* 188:933–935
4. Baggenstoss AH, Keith HM (1941) Calcification of the arteries of an infant. *J Pediatr* 18:95–102
5. Barkovich AJ, Kuzniecky RI et al (1996) Classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 27:59–63
6. Barson AJ, Campbell RHA et al (1976) Idiopathic arterial calcification of infancy without intimal proliferation. *Virchows Arch A Path Anat* 372:167–173
7. Becker H, Kellerer K (1969) Koronarerkrankungen im Säuglings- und Kindesalter. *Helv Paediat* 24:474–492
8. Bellah RD, Zawodniak L et al (1992) Idiopathic arterial calcification of infancy: prenatal and postnatal effects of therapy in an infant. *J Pediatr* 121: 930–933
9. Beuren AJ, Schulz R (1969) Calcinosis of the arteries with coronary calcification in infancy. *Am Heart J* 78:87–93
10. Bickel E, Janssen W (1963) Arteriopathia calcificans infantum. *Arch Kinderheilk* 169:274–285

11. Bignami A (1960) La calcificazione idiopatica delle arterie nel neonato e nel lattante. *Arteriopathia calcificans infantum*. *Arch Ital Pediat* 20:375–385
12. Bird T (1974) Idiopathic arterial calcification in infancy. *Arch Dis Child* 49:82–89
13. Bodner E (1962) Der Coronartod im Säuglingsalter und die „Endarteriitis stenosa calcificans infantum“. (Ein Beitrag zur Histogenese der sog. „Kindlichen Mediaverkalkung“). *Frankf Z Path* 71: 657–676
14. Brown CE, Richter IM (1941) Medial coronary sclerosis in infancy. *Arch Pathol* 31:449–457
15. Bryant JH, White WA (1901) A case of calcification of the arteries and obliterative endarteriitis, associated with hydronephrosis in a child aged six months. *Guy's Hosp Rep* 55:17–28
16. Campbell PE (1965) Case reports. Vascular abnormalities following maternal rubella. *Brit Heart J* 27:134–138
17. Carles D, Serville F et al (1992) Idiopathic arterial calcification in a stillborn complicated by pleural hemorrhage and hydrops fetalis. *Arch Pathol Lab Med* 116:293–295
18. Chen H, Fowler M et al (1982) Generalized arterial calcification of infancy in twins. *Birth Defects* 18:67–80
19. Chipman CD (1960) Calcific sclerosis of coronary arteries in an infant. *Canad Ass Med J* 83:955–957

20. Ciana G, Colonna F et al (1997) Idiopathic arterial calcification of infancy: effectiveness of prostaglandin infusion for treatment of secondary hypertension refractory to conventional therapy. Case report. *Pediatr Cardiol* 18:67–71
21. Cochrane WA, Bowden DH (1954) Calcification of the arteries in infancy and childhood. *Pediatr* 14:222–231
22. Cocker J, George SW (1965) Perinatal Okklusion of the middle zerebral artery. *Develop Med Child Neurol* 7:235–243
23. Crade M, Lewis DF et al (1991) In utero appearance of idiopathic infantile arterial calcification: ultrasound study of a 28-week fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1:284–285
24. Crome L (1958) Multilocular cystic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 21:146–152
25. Dawson IMP, Nabarro S (1953) A case of intimal hyperplasia of arteries with hypertension in a male infant. *J Path Bact* 66:493–498
26. Donat R (1946) Zum Vorkommen von Mediaverkalkungen im Säuglingsalter. *Z ges Inn Med* 1:68-78
27. Durante G (1900) Congenitale Atherome der Aorta und Arteria pulmonalis. *Zbl allg Path* 11:746-749
28. Enderle A, Schmitz-Moormann P (1969) Arteriopathia calcificans infantum. *Z Kinderheilk* 107:122-135
29. Eronen M., Pohjavuori M et al (2001) Fatal outcome of two siblings with idiopathic arterial calcification of infancy diagnosed in utero. *Pediatr Cardiol* 22:167–169

30. Field MH (1946) Medial calcification of arteries of infants. Arch Pathol Lab Med 42:607–618
31. Forrer H (1930) Ausgedehnte Gefäßverkalkung im frühen Kindesalter. Inaugural Dissertation. Zürich
32. Fortuin NJ, Morrow AG (1971) Late vascular manifestations of the rubella syndrome. Am J Med 51:134–140
33. Gabilan JC, Habib R (1966) L'arteriopathie calcifiante infantile. Arch Franc Pediat 23:179–197
34. Gedigk P, Enderle A et al (1969) Arteriopathia calcificans infantum. Med Welt 38:2101–2102
35. Gerbeaux J, Couvreur J (1969) Arteriopathie calcifiante infantile (à propos d'une observation). Ann Med interne (Paris) 20:221–227
36. Gerlach W, zit. n. Seifert G (1965) Verkalkung und Calciphylaxie. Dts Med Wschr 90:2334–2339
37. Gower ND, Pinkerton JRH (1963) Idiopathic arterial calcification in infancy. Arch Dis Child 38:408–411
38. Green DW, Laughlin WR (1996) Pathological case of the month. Arch Pediatr Adolesc Med 150:101–102
39. Greenstein NM, Kramer L (1951) Metastatic calcification in the newborn. Am J Dis Child 82:37–42

40. Hajdu J, Marton T et al (1998) Calcification of the fetal heart – four case reports and a literature review. *Prenat Diagn* 18:1186–1190
41. Hamazaki M (1980) Idiopathic arterial calcification in a 3- months- old child, associated with myokardial infarction. *Acta Pathol Jpn* 30:301-308
42. Hamilton-Gibbs JS (1970) Death from coronary calcinosis occurring in the baby of a mother presenting with pseudoxanthoma elasticum. *Austr J Dermatol* 11:145–148
43. Harvey FH, Alvord EC (1972) Juvenile zerebral arteriosclerosis and other zerebral arteriopathies of childhood – six autopsied cases. *Acta Neurol Scand* 48:479–509
44. Hause WA, Antell GJ (1947) Arteriosclerosis in infancy. *Arch Pathol* 44:82-86
45. Hilgenberg F (1961) Coronarsklerose bei einem Säugling. *Monatsschr Kinderheilkd* 109:200–202
46. Holm V (1967) Arteriopathia calcificans infantum. *Acta paediat Scand* 56:537–540
47. Hughes FWT, Perry CB (1929) Senile arterial changes in a child aged 7 weeks. *Bristol M Chir J* 46:219–222
48. Hunt AC, Leys DG (1957) Generalizes arterial calcification of infancy. *Brit Med J* 1:385–386
49. Iff W (1931) Über angeborene Verkalkungen, besonders der Arterien. *Virchows Arch Path Anat* 281:377–395

50. Ivemark BI, Lagergren C et al (1962) Generalized arterial calcification associated with hydramnion in two stillborn infants. *Acta Paediatr Scand* 135:103-110
51. Jaffé R (1914) Über einen Fall von Arterionekrose bei einem Neugeborenen. *Frankf Z Path* 15:118-126
52. Janssen W (1963) Arteriopathia calcificans infantum (Kalzinose) und Kortikosteroid-Therapie. *Zbl allg Path path Anat* 104:182-188
53. Jones DED, Pritchard KI et al (1972) Hydrops fetalis associated with idiopathic arterial calcification. *Obstet Gynecol* 39:435-440
54. Jurovich B (1972) Arteriopathia calcificans infantum. Inaugural-Dissertation, Erlangen
55. Juul S, Ledbetter D et al (1990) New insights into idiopathic infantile arterial calcinosis: three patient reports. *Am J Dis Child* 144:229-233
56. Khoury GH, Hawes CR (1967) Infantile arteriosclerosis. *Rocky Mountain Med J* 64:69-72
57. Knieriem HJ (1970) Immunhistochemische Untersuchung zur Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Pathohistogenese der Arteriosklerose des Menschen. *Beitr Path* 141:4-18
58. Kooiker CJ (1955) Generalized arterial calcification in infants. *Maandschr Kindergeneesk* 8:267-285
59. Leach WB (1955) Calcific arteriosclerosis of infancy. *Canad Med Ass J* 73:733-735

60. Lightwood R (1932) A case of dwarfism and calcinosis associated with widespread arterial degeneration. *Arch Dis Child* 7:193–208
61. Lipman BL, Rosenthal IM et al (1951) Arteriosclerosis in infancy. *Am J Dis Child* 82:561-566
62. Liu CT, Singer DB et al (1980) Idiopathic arterial calcification in infancy. *Arch Pathol Lab Med* 104:589–591
63. Lussier-Lazaroff J, Flechter BD (1973) Idiopathic infantile arterial calcification: roentgen diagnosis of a rare cause of coronary artery okklusion. *Pediatr Radiol* 1:224-228
64. Maayan C, Peleg O et al (1984) Idiopathic infantile arterial calcification: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 142:211–215
65. Mant AK, Trounce JR et al (1952) Disease of the coronary arteries as a cause of death in infancy and childhood. *Guy's Hosp* 101:115–125
66. Marrot PK, Newcombe KD et al (1984) Idiopathic infantile arterial calcification with survival to adult life. *Pediatr Cardiol* 5:119–122
67. McKusick VA (1993) Medical genetics. A 40-year perspective on the evolution of a medical speciality from a basic science. *JAMA* 270:2351-2356
68. Menten ML, Fetterman GH (1948) Coronary sclerosis in infancy: Report of three autopsied cases, two in siblings. *Am J Clin Pathol* 18:805–810
69. Meradji M, de Villeneuve VH et al (1978) Idiopathic arterial calcification in siblings: radiologic diagnosis and successful treatment. *J Pediatr* 92:401–405

70. Meurmann L, Somersalo O et al (1965) Sudden death in infancy caused by idiopathic arterial calcification. *Ann Pediatr Fenn* 11:19–24
71. Milner LS, Heitner R et al (1984) Hypertension as the major problem of idiopathic arterial calcification of infancy. *J Pediatr* 105:934–938
72. Moran JJ, Steiner GC (1962) Idiopathic arterial calcification in a 5-year-old child. A case report. *Am J Clin Pathol* 37:521–526
73. Moran JJ, Becker SM (1959) Idiopathic arterial calcification of infancy: report of 2 cases occurring in siblings, and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 31:517–529
74. Moran JJ (1975) Idiopathic arterial calcification of infancy: a clinicopathologic study. *Pathol Ann* 10:393–417
75. Morton R (1978) Idiopathic arterial calcification in infancy. *Histopathol* 2:423–432
76. Müller KM, Tiwisina M (1976) Structural analysis of pulmonary vascular changes in a case of infantile calcifying arteriopathy. *Beitr Path* 157:84–92
77. Newton WA, Misugi K (1960) Partial obliteration of coronary arteries in a newborn infant. *Yokohama Med Bull* 11:59–68
78. Nielsen K (1961) Infantile arterial calcification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1: 67–69
79. Oppenheimer EH (1938) Partial atresia of the main branches of the pulmonary artery occurring in infancy and accompanied by calcification of the pulmonary artery and aorta. *Bull Jokus Hopkins Hosp* 63:261–277

80. Paine TD, Grafton WD (1970) Calcification of the arteries in infancy: report of a case. *J La State Med Soc* 122:344–345
81. Pao DG, De Angelis GA et al (1998) Idiopathic arterial calcification of infancy: sonographic and magnetic resonance findings with pathologic correlation. *Pediatr Radiol* 28:256–259
82. Parker RJ, Smith EH et al (1971) Generalised arterial calcification in infancy. *Clin Radiol* 22:69–73
83. Pashankar D, Moore L (1997) Test and teach. Number eighty three. Part 1. Idiopathic arterial calcification of infancy. *Pathol* 2:217-219
84. Prior JT, Bergstrom VW (1948) Generalized arterial calcification in infants. *Am J Dis Child* 76:91–101
85. Raphael SS, Horne WI et al (1970) Arterial medial calcification of infancy in brothers. *Canad Med Ass J* 103:290-293
86. Ravich RM, Rosenblatt P (1947) Myokardial infarction in the newborn infant. *J Pediatr* 31:266–273
87. Reimers HF (1960) Die Arteriopathia calcificans infantum. *Zschr. Kreislaufforsch* 49:166-181
88. Retbi JM, Casasoprana A et al (1978) Idiopathic arterial calcification in infancy. *Eur J Pediatr* 129:55–60
89. Rosenbaum DM, Blumhagen JD (1986) Sonographic recognition of idiopathic arterial calcification. *Am J Roentgenol* 146:249–250

90. Rosenberg HG (1974) Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants. Arch Pathol 97:360–365
91. Rosenfield RL, Breibart S (1962) Trisomy of chromosomes 13 – 15 and 17 – 18: its association with infantile arteriosclerosis. Am J Med Sci 244: 763-779
92. Royston D, Geoghegan F (1983) Disseminated arterial calcification associated with acardius acephalus. Arch Dis Child 58:641–643
93. Rübe C, Nerlich A et al (1989) Arteriopathia calcificans infantum bei einem Säugling mit Mukoviszidose. Pathol 10:53–56
94. Saetung P, Punyathunya R (1995) Idiopathic arterial calcification of infancy: a case report. J Med Assoc Thai 78:369–373
95. Scheidegger S (1940) Infantile Arteriosklerose. Frankf Z Pathol 54:442–450
96. Schiffmann JH, Wessel A et al (1992) Idiopathische infantile Arterienverkalkung. Monatsschr Kinderheilkd 140:27-33
97. Schornagel HE (1956) Intimal thickening in the coronary arteries in infants. Arch Pathol 62:427–432
98. Schornagel HE (1956) Infantile Arteriosklerose. Nederl Tijdschr Geneesk 100:2960–2961
99. Schuermann R, Boero D (1963) Sobre arteriopathia calcificante en el recién nacido con infartos del corazón. Revista Latinoamericana de anatomia pathologia 7:9–16
100. Seifert G, Dreesbach HA (1966) Die calciphylaktische Arteriopathie. Frankf Z Pathol 75:342-361

101. Sholler GF, Yu JS et al (1984) Generalized arterial calcification of infancy: three case reports, including spontaneous regression with long-term survival. *J Pediatr* 105:257–260
102. Sladden RA (1952) Coronary arteriosclerosis and calcification in infancy. *J Clin Path* 5:175-182
103. Sorger K (1972) Zur Arteriopathia calcificans infantum. *Zbl allg Path path Anat* 116:341-349
104. Spear R, Mack LA et al (1990) Idiopathic infantile arterial calcification; in utero diagnosis. *J Ultrasound Med* 9:473–476
105. Stanley RJ, Edwards WD et al (1988) Idiopathic arterial calcification of infancy with unusual clinical presentations in sisters. *Am J Cardiovasc Path* 2:241–245
106. Stolte M, Jurovich B (1975) Arteriopathia calcificans infantum. *Basic Res Cardiol* 70:307–325
107. Stryker WA (1946) Coronary occlusive disease in infants and in children. *Am J Dis Child* 71:280–300
108. Stryker WA (1946) Arterial calcification in infancy with special reference to the coronary arteries. *Am J Pathol* 22:1007–1011
109. Stuart G, Wren C et al (1990) Idiopathic infantile arterial calcification in two siblings; failure of treatment with diphosphonate. *Br Heart J* 64:156–159
110. Surbeck K (1917) Über einen Fall mit kongenitaler Verkalkung mit vorwiegender Beteiligung der Arterien. *Zbl ges Path path Anat* 28:25–39

111. Thiaville A, Smets A et al (1994) Idiopathic infantile arterial calcification: a surviving patient with renal artery stenosis. *Pediatr Radiol* 24:506-508
112. Thomas P, Chandra M et al (1990) Idiopathic arterial calcification of infancy: a case with prolonged survival. *Pediatr Nephrol* 4:233-235
113. Thomas WA, Lee KT (1956) Endokardial fibroelastosis in infants associated with thrombosis and calcification of arteries and myokardial infarcts. *New Engl J Med* 255:464-468
114. Traisman HS, Limperis NM (1956) Myokardial infarction due to calcification of the arteries in an infant. *Am J Dis Child* 91:34-37
115. Urist MR, Iwata H et al (1974) Observations implicating an extracellular enzymic mechanism of control of bone morphogenesis. *J Histochem Cytochem* 22:88-103
116. Vade A, Eckner FA et al (1989) Computerized tomography in occlusive infantile arteriopathy. *Pediatr Cardiol* 10:221-224
117. Van Crefeld S (1941) Coronary calcification and thrombosis in an infant. *Ann paediat* 157:84-92
118. Van Dyck M, Proesmans W et al (1989) Idiopathic infantile arterial calcification with cardiac, renal and central nervous system involvement. *Eur J Pediatr* 148:374-377
119. Van Ness PC (1991) Surgical outcome for neocortical (extrahippocampal) focal epilepsy. *Epilepsy surgery*, edited bei Hans Lüders, Raven Press Ltd., New York, S 619-626

120. Van Oort AM, Sengers RCA et al (1979) Idiopathic arterial calcification of infancy. *Helv Pediat Acta* 34:369–374
121. Vera J, Lucaya J et al (1990) Idiopathic infantile arterial calcification: unusual features. *Pediatr Radiol* 20:585–587
122. Verocay J (1920) Arterienverkalkung bei angeborener Lues. *Frankf Z Pathol* 24:109–135
123. Von Gelderen HH, von Gemund JJ et al (1959) Arteriopathia calcificans infantum. *Maandschr Kindergeneesk* 28:63–69
124. Wahlgren F (1952) Arteriosclerosis-like arterial disease with myokardial infarcts in an infant. *Cardiologia* 21:373-379
125. Weens HS, Marin CA (1956) Infantile arteriosclerosis. *Radiology* 67:168–174
126. Weidenheim KM, Surender R et al (1995) Multicystic encephalopathy: review of eight cases with etiologic considerations. *J Neuropathol Exp Neurol* 54:268–275
127. Witzleben CL (1970) Idiopathic infantile arterial calcification - a misnomer? *Am J Cardiol* 26:305–309
128. Zischka W (1955) Über eine eigenartige Arterienerkrankung beim Neugeborenen und Kleinstkind („Arteriopathia calcificans infantum“). *Beitr Pathol Anat* 115:586-598

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und alle in Anspruch genommenen Hilfen in der Dissertation angegeben habe.



Bielefeld, den 30.09.2002

Lebenslauf

- 15.12.1958 geboren in Halle/Saale
Vater: Dr. med. Ernst-Günther Preuss
Mutter: Johanna Preuss, geb. Prast
- 1965 – 1973 Besuch der Grundschule in Halle/Saale
- 1973 – 1977 Besuch der „Erweiterten Oberschule“ in Halle/Saale
- 1977 – 1978 Krankenpflegepraktikum
- 1978 – 1984 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle/Saale
- 20.10.1983 Diplom-Zeugnis
- 31.08.1984 Hochschulabschluss an der Martin-Luther-Universität Halle/Saale
- 01.09.1984 Approbation als Ärztin
- September 1984 – April 1986 Assistenzärztin in der Universitäts-Nervenklinik Halle/Saale
- 1985 Eheschließung mit Frank Linke; 2 Kinder
- September 1986 Beantragung der Ausreise aus der DDR
- September 1987 – April 1988 Assistenzärztin in der Poliklinik Merseburg
- Juni 1989 – August 1989 Assistenzärztin in der Poliklinik Johann-Christian Reil, Halle/Saale
- 20.10.1989 Übersiedlung in die Bundesrepublik Deutschland
- Seit September 1996 Stationsärztin im psychosomatischen Bereich der Kliniken am Burggraben, Bad Salzungen; in Weiterbildung zur Fachärztin für Psychotherapeutische Medizin.

Bielefeld, den 30.09.2002

K. Linke

Danksagung

Hiermit danke ich meinem Mentor, Herrn Professor Dr. med. Reiner Lahl, für die Bereitstellung eines Teils der benötigten Unterlagen und für die hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn OA Dr. R. Villagran für seine Hinweise.

Für die Überlassung von Daten aus den Krankengeschichten und den OP-Befunden danke ich Herrn Professor Dr. P. Wolf, Herrn Professor Dr. F. Oppel und Herrn Ltd. Arzt Dr. H.W. Pannek vom Epilepsie-Zentrum Bethel, Bielefeld.

