

(Aus der Histopathologischen Abteilung [Prof. Dr. *Hallervorden*] des Kaiser Wilhelm-Institutes für Hirnforschung, Berlin-Buch [Direktor: Prof. Dr. *H. Spatz*.])

Zur Frage der fetal Encephalitis, Meningitis und ihren Folgeerscheinungen.

Von

Werner-J. Eicke.

Mit 11 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 21. Mai 1943.*)

Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns des Feten haben mit Ausnahme der luischen Meningitis bisher recht wenig Beachtung gefunden. Auf die Bedeutung der infektiös-toxischen Prozesse für die Genese der frühkindlichen Schädigungen hat erst kürzlich an Hand überzeugender Fälle *Hallervorden* hingewiesen. Er zeigt, wie es als Folge toxischer oder entzündlicher Prozesse zu Kreislaufstörungen kommt, die oft im Zusammenhang mit einer serösen Durchtränkung des Gewebes eine Schädigung der Gewebelemente hervorrufen, die bald nur geringere laminäre oder diffuse Ausfälle, bald Einschmelzungen ganzer Lappen und Hemisphären zur Folge haben. Auch die Möglichkeit der entzündlichen Genese zahlreicher, im fetalen Leben entstandener cerebraler Schäden und Fehlbildungen wird kurz erwähnt. Die folgende Mitteilung soll zeigen, daß auch für zahlreiche, in die fetale Entwicklung des Gehirns eingreifende Schäden eine entzündliche Genese keineswegs abzulehnen ist. Diesen Erkrankungen liegt dann als allein bedeutsamer Infektionsmodus der Übergang von Erregern oder Toxinen von der Mutter auf den Fetus zugrunde. Ob es zu solchen Infektionen des Fetus häufig kommt und wie der Fetus auf diese Infektionen dann reagiert, bedarf noch weitgehender Klärung. Bevor darauf eingegangen wird, sei der Fall einer echten Encephalitis bei Zwillingen im 6.—7. Schwangerschaftsmonat mitgeteilt.

Der immer noch umstrittene Begriff der „Encephalitis interstitialis congenita *Virchow*“ bedarf aber zuvor noch einer kurzen Erörterung. *Virchow* und zahlreiche spätere Untersucher beschreiben hierunter das diffuse Vorkommen mehr oder weniger zahlreicher fettkörnchenführender Gliazellen im Gehirn des Kindes in den letzten pränatalen Monaten bis zu den ersten Lebensmonaten. Infiltratzellen oder andere Zeichen der akuten oder überstandenen Entzündung werden von ihnen nicht als wesentlich betrachtet und sogar meist nicht erwähnt. Dieser von *Virchow* geprägte Begriff fand recht bald erhebliche Anfeindungen. Die Fettkörnchenzellen wurden nicht für pathologische, sondern normale, mit der Markentwicklung einhergehende Erscheinungen angesehen (*Jastrowitz*). Auch, ob man dabei von Entzündung sprechen dürfe, ist mit

Recht in Frage gestellt worden. Eine volle Einigung ist nicht erzielt worden; die Ursache des Auftretens der Fettkörnchenzellen wird recht verschieden beurteilt. *Wohlwill* lehnt vom funktionell-biologischen wie morphologisch-symptomatologischen Standpunkt aus die entzündliche Natur der Veränderungen ab. An Hand gründlicher Untersuchungen kommt er zum Schluß, daß man zwei Formen von Fettkörnchenzellen unterscheiden könne, die beide morphologisch scharf getrennt werden müssen: die sog. Aufbauzellen und zum anderen die typischen Fettkörnchenzellen. Die letzteren seien meist die Folgen von Geburtstraumen oder anderen Schädigungen. Übergänge zwischen den typischen Fettkörnchenzellen, den Abbauzellen und Aufbauzellen kämen natürlich vor. Auch *Gohrbandt* hat in Fortsetzung der Arbeiten von *Ceelen* die Frage des pathologischen oder normalen Vorkommens von Fettkörnchenzellen bei Neugeborenen einer gründlichen Untersuchung unterzogen und kommt dabei zu dem Schluß, daß die diffuse Gliaverfettung in der Zeit vom 6. intra- bis etwa 6. extrauterinen Monat als normal, die herdförmige Verfettung als pathologisch anzusehen sei. Unterscheidungsmerkmale böten Intensität des Prozesses, Lokalisation und zeitliche Beschränkung. Dieser Ansicht möchten wir uns anschließen und unseren Standpunkt in dieser Frage etwa folgendermaßen formulieren: Normalerweise findet man in der Marksustanz des kindlichen Gehirns, solange die Markscheiden noch nicht fertig gebildet sind, in den Gliazellen, deren besonderes, leicht progressiv verändertes Aussehen (als Ausdruck ihrer vermehrten Tätigkeit) *Roback* und *Scherer* eingehend dargestellt haben, überall dort feine Fettkörnchen im Plasma, wo die Markscheiden noch nicht angelegt sind, so z. B. im Balken oder in den Markkegeln der Windungen, und zwar in den an Zahl nicht vermehrten normalen ortsständigen Gliazellen. Man sieht da eine gleichmäßige Verteilung des Fettes in allen Gliazellen, sowie außerdem in den Gefäßwandzellen; vereinzelte Körnchenzellen im Adventitialraum kommen auch gelegentlich vor. Im Markscheidenpräparat erkennt man in geeigneten Fällen an Stelle der Fettröpfchen feine schwärzliche Körnchen in der Glia wie in den Gefäßwandzellen, also ganz ähnlich wie beim Abbau der Markscheiden. In der Hirnrinde haben wir Fettröpfchen in der Glia nicht beobachtet. Alles, was von diesem Bilde abweicht, ist pathologisch, also: Loslösung der Gliazellen aus ihrem Verband und Abrundung zu Fettkörnchenkugeln (mobiler Abbau), bedeutendere Ansammlungen von Fettkörnchenzellen im Adventitialraum der Gefäße, lokale oder diffuse Zellvermehrungen und umschriebene Verfettungen an Orten, in denen die Markscheidenbildung abgeschlossen oder nahezu vollendet ist, oder im Grau der Rinde und Stammganglien. Darüber dürften ja keine Meinungsverschiedenheiten bestehen. Strittig ist nur eine diffuse Zunahme des Fettes in der normalen Glia ohne Zellvermehrung und ohne Loslösung der Zellen, d. h. eine Vermehrung der fixen Speicherung in den Gebieten,

welche normalerweise schon in diesen Entwicklungsstadien Aufbaufett enthalten. Wenn dabei, was selten vorkommen dürfte, keine anderen Veränderungen einen Hinweis geben, so bleibt nur die Beurteilung der Quantität übrig; ist diese bedeutend, so wird man eine pathologische Verfettung annehmen dürfen, andernfalls ist aber eine Entscheidung aus dem Präparat allein nicht möglich und man muß den klinischen Verlauf und andere Umstände zur Deutung heranziehen.

Hinsichtlich der „entzündlichen“ Veränderungen sei gestattet, auf die schon oft betonte Verwechslung entzündlicher Infiltrate mit kleinen, meist einseitig den Markvenen in der Nähe des Ventrikels aufsitzenden Matrixzellresten hinzuweisen. Im übrigen bestehen hier ebenso wie beim Erwachsenen die bekannten Schwierigkeiten hinsichtlich der Unterscheidung entzündlicher Veränderungen durch eine Infektion oder einer symptomatischen Entzündung, also einer eigentlichen Encephalitis und einer symptomatischen Encephalitis (*Spielmeyer*).

Durch Zufall wurde bei der Untersuchung von Fetengehirnen bei der Herstellung von Normalserien eine echte Encephalitis bei Zwillingen des 6.—7. Schwangerschaftsmonats gefunden¹. Anamnestisch ist erwähnenswert: Zwillinge M. Die Mutter hatte während der Schwangerschaft keine Beschwerden. Vorher hatte sie an Krankheiten nur eine Gonorrhöe durchgemacht, die in einem städtischen Krankenhouse behandelt und ausgeheilt war. Während der Schwangerschaft hatte sie mehrfach leichte Anginen, die jedoch keine längere Unterbrechung ihrer Arbeit notwendig machten. Bis zum Tage der Frühgeburt fühlte sich die Mutter im ganzen wohl. An diesem Tage bekam sie morgens nicht näher lokalisierte Bauchschmerzen. Bei einer Untersuchung am Vormittag des gleichen Tages wurde ein Hydramnion festgestellt. Im Laufe des Tages verstärkten sich die Schmerzen; es traten Wehen auf; am Nachmittag kam es dann ziemlich plötzlich zur Spontangeburt zweier zweieiiger Knaben von je 34 cm Länge und 850 bzw. 870 g Gewicht. Sie lebten je etwa 2 Stunden. Nachgeburt und Wochenbett der Mutter waren völlig normal. Die Wa.R. und die Ergänzungsreaktionen waren bei der Mutter negativ.

Da die Gehirne zur Herstellung von Normalserien bestimmt waren, wurden nur diese zusammen mit dem oberen Rückenmark konserviert. Erst bei der Aufarbeitung der Gehirne wurde der pathologische Befund erhoben und nun war eine Untersuchung der übrigen Organe der Kinder leider nicht mehr möglich.

Die Gehirne entsprechen dem Entwicklungszustand eines Feten am Ende des 6. Schwangerschaftsmonats, sie sind also gehörig entwickelt.

¹ Ich danke Herrn Geheimrat Prof. Dr. Stoeckel, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Berlin, für die großzügige Überlassung des Materials und Herrn Dr. E. Grube für die große Mühe bei der Sammlung desselben, ohne die diese Untersuchungen überhaupt nicht möglich wären.

Sie zeigen bei der Betrachtung von außen keinen pathologischen Befund. Die Fissura Sylvii ist ausgebildet, ebenso die Fissura calcarina. Zu einem stärkeren Einschneiden und einer deutlicheren Bildung der Sekundärwindungen ist es noch nicht gekommen.

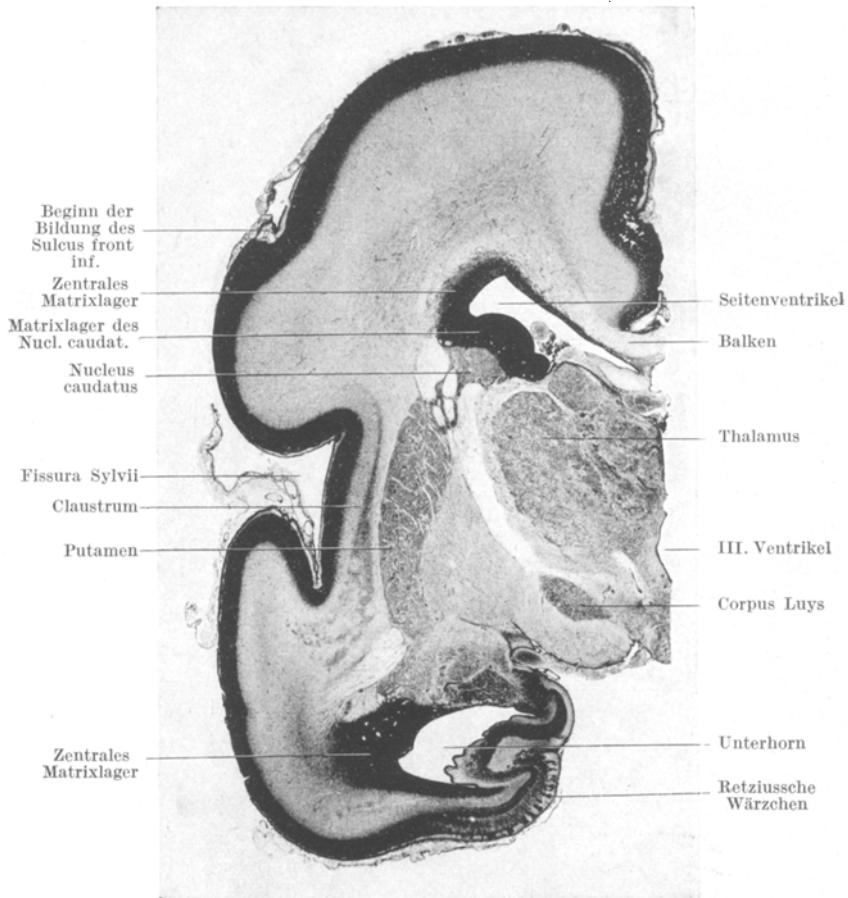


Abb. 1. Übersichtsaufnahme eines Frontalschnittes durch die Stammganglien. Deutlich sind die noch nicht völlig abgebauten zentralen Matrixlager und die dichte undifferenzierte Rinde zu erkennen. (Vergr. 3fach. *Nissl*-Färbung.)

Um möglichst mit dem Erwachsenengehirn vergleichbare Schnitte zu erhalten, wird zur Verarbeitung das Kleinhirn durch Mittelhirnschnitt nach *Spatz* vom Großhirn getrennt. Die Hemisphären werden dann in der Mittellinie voneinander geteilt. Die so entstandenen Hirnhälften und das Kleinhirn mit Mittelhirn, Brücke und Medulla oblongata werden völlig in Celloidin eingebettet und in lückenlose Serien zerlegt, das Großhirn in Frontalschnitte, Mittelhirn, Kleinhirn, Medulla oblongata

und Halsmark senkrecht zur *Meynertschen* Achse. Gefärbt werden die Schnitte nach *Nissl*, *Heidenhain*-Original, *Heidenhain-Woelcke*, *Gram*, *Perdrau*, *Holzer*, mit *El. v. Gieson*-Farbe, *Hämatoxylin-Eosin* und auf Eisen.

Die histologische Untersuchung zeigt die beginnende Strukturierung der Rinde. Die gröbere Bildung der Stammganglien ist fast

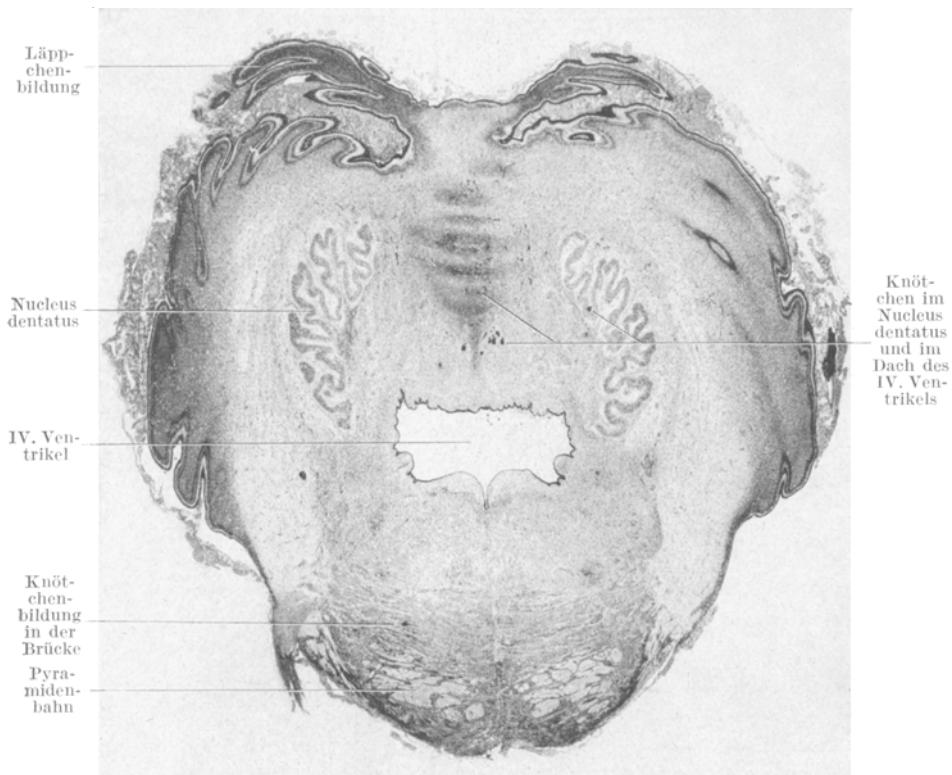


Abb. 2. Schnitt durch Kleinhirn mit Brücke. Während der Nucleus dentatus und die Brückenkerne weitgehend differenziert sind, ist die Kleinhirnrindenbildung noch in ihrer Entwicklung weit zurück. Knötchenbildungen in der Brücke, dem Nucleus dentatus und dem Dach des IV. Ventrikels. (Vergr. 5mal. *Nissl*-Färbung.)

abgeschlossen, das Matrixlager des Nucleus caudatus ist schon relativ schmal und aufgebraucht (Abb. 1). Ein entsprechendes Entwicklungsstadium zeigen Mittelhirn, Kleinhirn, *Medulla oblongata* und Rückenmark. Bei schwacher Vergrößerung sieht man im ganzen Gehirn kleinere und etwas größere dunkelgefärbte Knötchen von Zellanhäufungen (Abb. 2 und 3). Sie finden sich in sämtlichen Teilen des Gehirns, in der Rinde (Abb. 4), im Mark, in den Stammganglien, im Mittelhirn, Brücke, Kleinhirn, *Medulla oblongata* und im Rückenmark (Abb. 5). Im Mittelhirn und vor allem in der *Medulla oblongata* und den zentralen

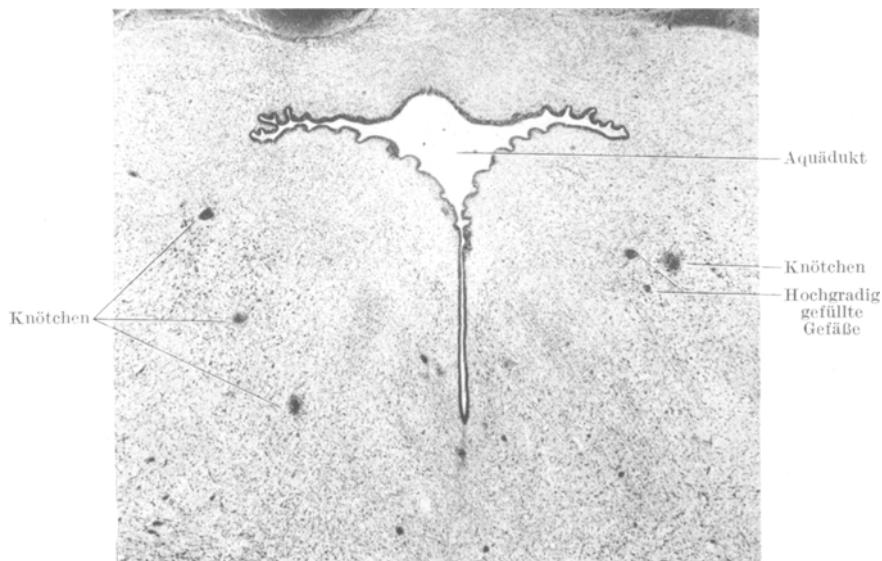


Abb. 3. Zahnrreiche kleine Knötchen in der Umgebung des Aquädukts auf Höhe der hinteren Vierhügel. (Vergr. 14mal. *Nissl*-Färbung.)

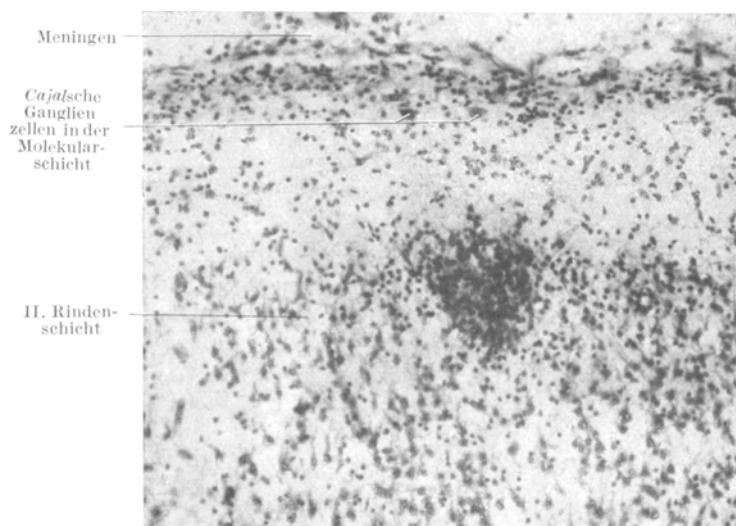


Abb. 4. Knötchen auf der Grenze zwischen 1. und 2. Rindenschicht. Die Rinde zeigt schon beträchtliche Differenzierungen. (Vergr. 70mal. *Nissl*-Färbung.)

Kleinhirngebieten besteht eine leichte Häufung derselben. Diese Veränderungen sind in *beiden Gehirnen völlig gleich* und bedürfen daher nicht einer gesonderten Besprechung.

Schon bei schwächerer Vergrößerung ist ein Zusammenhang der Zellanhäufungen mit den Gefäßen fast immer festzustellen. Die zunächst recht uniform aussehenden Knötchen zeigen bei stärkeren Vergrößerungen einige Verschiedenheiten im Aufbau. Meist ist eine ziemlich zentralgelegene Capillare vorhanden (Abb. 6). In ihrer Umgebung sieht man rundliche Zellen etwa von der Größe von Lymphocyten mit relativ großem, bei *Nissl*-Färbung sehr stark tingiertem Kern und wenig, ebenfalls



Abb. 5. Größeres (r.) und kleineres (li.) Knötchen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes. Der Zentralkanal ist auf dieser Schnitthöhe offen. (Vergr. 16mal. *Nissl*-Färbung.)

beträchtlich angefärbtem Protoplasma, sowie hellere, ziemlich längliche, etwas größere Elemente. Außerdem sind in diesen Zellknötchen noch hin und wieder Mastzellen zu erwähnen. Endlich sind in vereinzelten Knötchen einige Leukocyten perivasculär und im anliegenden Gewebe festzustellen. Die meisten Knötchen zeigen in ihrer Zusammensetzung keine Leukocyten, sondern nur lymphocytäre Elemente und die genannten helleren länglichen größeren Zellen (Abb. 7). Das Verhältnis zwischen diesen beiden Komponenten schwankt beträchtlich; während einzelne Knötchen fast ausschließlich Lymphocyten zeigen, sind in anderen fast nur größere, hellere Zellen vorhanden. Diese letzteren sind bipolare Zellen mit relativ großem, mäßig tingiertem länglichem Kern, der etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ des Zellkörpers einnimmt. Sie gleichen sehr beträchtlich den Gefäßwandzellen der Capillaren, sind andererseits aber auch kaum von großen proliferierten etwas plumpen *Hortega*-Zellen, oder etwas langgestreckten progressiv veränderten Oligodendrogliazellen zu unterscheiden. Besonders auffällig ist diese Ähnlichkeit in den Randgebieten

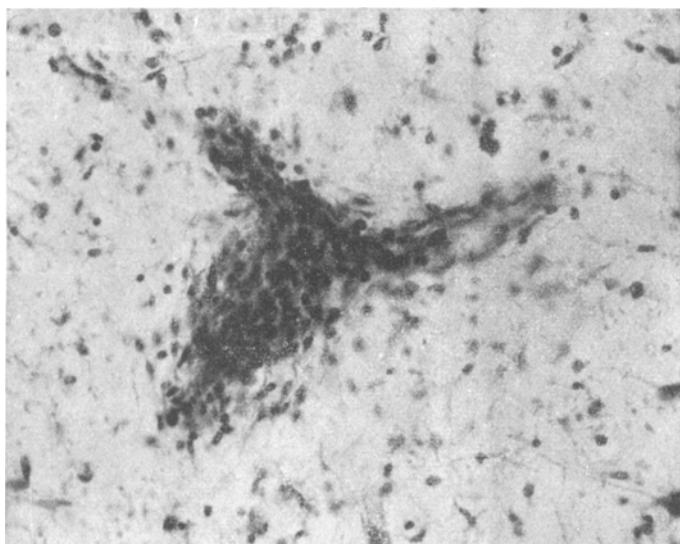


Abb. 6. Stärkere Vergrößerung eines Knötchens aus den vorderen Teilen des Nucleus ruber mit dichter Anordnung der Zellwucherungen um eine Capillare. Deutlich sind längliche und runde Zelltypen zu unterscheiden. (Vergr. 525mal. *Nissl-Färbung*.)

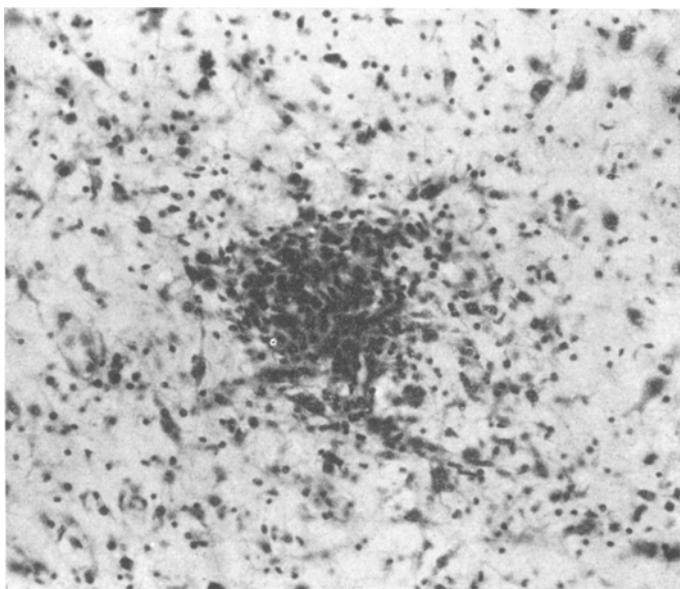


Abb. 7. Aufnahme eines anderen Knötchens aus den mittleren Teilen des Nucleus ruber, das ebenfalls die verschiedenen Zelltypen gut erkennen lässt und zugleich die Unversehrtheit der benachbarten Ganglienzellen zeigt. (Vergr. 430mal. *Nissl-Färbung*.)

der Knötchen, wenn in einiger Entfernung etwa noch Zellen liegen, die mit Sicherheit Zellen gliöser Natur sind. Zum Teil dürfte es sich aber wohl sicher bei diesen Zellen um mesenchymale Elemente handeln, deren Ursprung in der Gefäßwand zu suchen ist, andererseits ist jedoch ihre Ähnlichkeit mit progressiv veränderten Gliazellen sehr auffällig. *Scholz* bildet Knötchen beim Erwachsenen ab, deren Ätiologie der von uns in unserem Fall vermuteten sehr ähnlich ist und die auch in ihrem Aussehen mit den Knötchen unserer Fälle viel Übereinstimmendes aufweisen. Ihre Zellen nehmen nach *Scholz* ihren Ursprung von den Trabanzellen und den „epitheloiden“ Gefäßbegleitzellen, wobei es sich auch bei letzteren um Gliazellen handelt. Ihre Vermehrung erfolgt nach *Scholz* durch Mitose und direkte Teilung, das Wachstum vorwiegend an der Herdperipherie, indem die Herdzellen in das diffuse Gliaretkulum hineinwuchern. Die epitheloiden Gliazellen folgen den Gefäßen oft in langer zeilenförmiger Aneinanderreihung. *Scholz* betont hierbei also die gliogene Herkunft der Zellen. Die Veränderungen erstrecken sich auf das benachbarte Gewebe und lassen oft noch einige Ganglienzellen zwischen sich erkennen. Zu größeren Veränderungen des Gewebes führen die Knötchen dabei fast niemals, wie die meist in ihren Randpartien und sogar zwischen ihnen liegenden relativ unversehrten Ganglienzellen zeigen. Nur an einer Stelle weist ein im Mark liegendes Knötchen von nur wenig über das übliche Maß hinausgehender Größe eine zentrale Nekrose, bzw. eine zentrale Ansammlung einer nur wenig angefärbten, ziemlich homogenen Substanz auf (Abb. 8). Zur Entwicklung von Fasern ist es in diesen Knötchen niemals gekommen. Die entsprechenden Färbungen nach *Perdrau* und *Holzer* ergeben keine pathologischen Bildungen. Die Knötchen sind der bei weitem am meisten in die Augen fallende Befund.

Außerdem sind die Endothelzellen der Gefäßwände durchgehend etwas geschwollen. An verschiedenen Stellen sieht man in der Adventitia und in den perivasculären Räumen Anhäufungen von Rundzellen und hier und da einige Mastzellen. Pigmentkörnchenzellen sind nicht festzustellen. Eisenablagerungen konnten nicht nachgewiesen werden. Ebenso ist der Nachweis von Erregern nicht gelungen.

Neben diesem Befund in der eigentlichen Hirnsubstanz zeigt das Ependym an verschiedenen Stellen eine ganz frische Ependymitis (Abb. 9). Es ist zur Bildung von Ependymbreschen (nach *Hasenjäger* und *Stroescu*) gekommen und durch diese hindurch wandern längliche Zellen mit plumpem, ziemlich hellem Kern heraus und bilden zusammen mit etwas kleineren, mehr abgerundeten Zellen mit nur um wenig dunklerem Kern und kleinen Zellen mit verhältnismäßig sehr dunklem Kern Ependymknötchen. Solche Ependymknötchen finden sich in der Seitenwand der Seitenventrikel und am Ventrikelseptum, mehr diffuse Auflagerungen sieht man an der Unterfläche des Balkens. Bei den

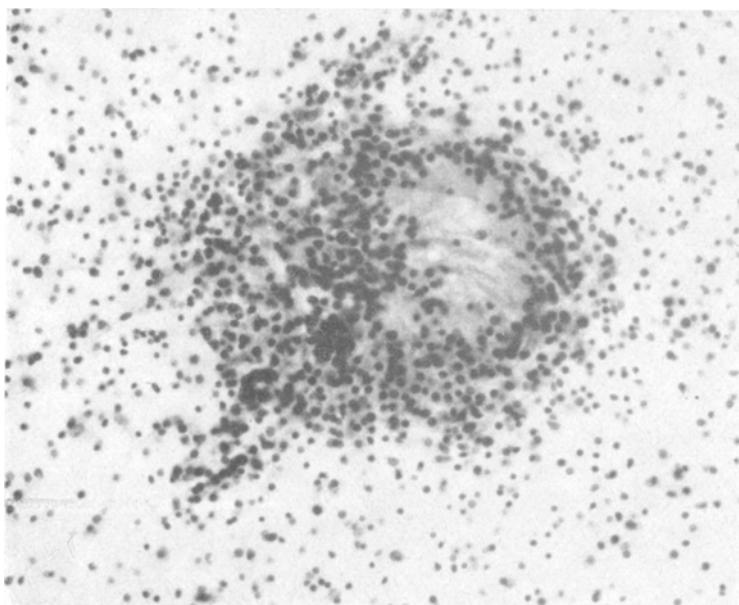


Abb. 8. Knötchen mit zentraler Nekrose, das vorwiegend Rundzellinfiltrate zeigt.
(Vergr. 320mal. *Nissl-Färbung.*)

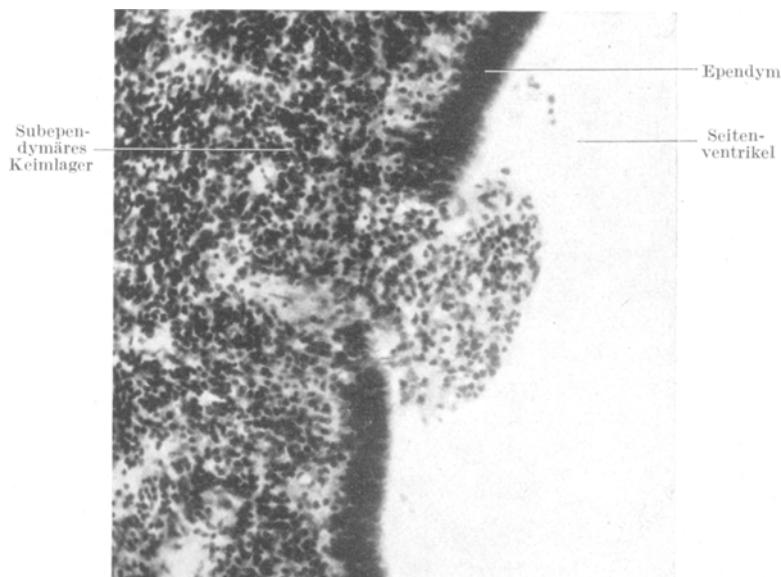


Abb. 9. Frisches Ependymknötchen mit breiter Ependymbresche. (Vergr. 430mal.
Nissl-Färbung.)

großen plumpen, stäbchenförmigen Zellen dürfte es sich wohl um *Hortega*-Zellen handeln, wie dies für ähnliche Elemente bei der Ependymitis des Erwachsenen auch *Hasenjäger* und *Stroescu* meinen. Die mehr rundlichen, hellen Elemente werden wohl Astrocyten sein und die kleinen runden sind sicher Lymphocyten. Auflagerungen von Exsudat auf das Ependym waren nicht zu beobachten. Subependymär ist unter den Knötchen kein wesentlicher Befund zu erheben, außer daß hier das Gewebe etwas aufgelockert erscheint. In einem der Fälle besteht schließlich ein Verschluß des Zentralkanals am Übergang der *Medulla oblongata* zum Rückenmark (Abb. 10). Während darüber und darunter das Ependym des Zentralkanals völlig intakt und sein Lumen weit offen ist, ist es hier auf eine kurze Strecke zu einem völligen Lumenverschluß gekommen. Das Verschlußgewebe ist ähnlich zusammengesetzt wie die Ependymknötchen, auch in ihm finden sich große, ziemlich hellkernige, stäbchenförmige Elemente, dazwischen mehr abgerundete Zellen und dunklere Lymphocyten. Die Lymphocyten sind in geringerer Zahl als in den Ependymknötchen vorhanden. Am ventralen und dorsalen Punkt des Zentralkanals bestehen im Ependym kleinere Defekte, durch die man stäbchenförmige plump Elemente in die Verschlußmasse des Lumens übergehen sieht. Auf der einen Seite des Zentralkanals besteht ein fester Kontakt zwischen dem Ependym desselben und der Verschlußmasse, während auf der anderen Seite noch ein ganz schmaler Spalt zwischen der offenbar noch intakten Ependymoberfläche und den Verschlußmassen besteht. Schon wenige Schnitte darüber ist das Lumen des Zentralkanals völlig frei, während darunter in der Mitte des Lumens noch auf eine kurze Strecke hin ein Zapfen der Verschlußmasse sich hinzieht.

Der Befund in den Meningen ist recht geringfügig. Ebenso wie an den Gefäßen der Gehirnsubstanz selbst finden sich auch in der Umgebung der Gefäßäste in den Meningen kleinere Infiltrate, die sich vorwiegend aus lymphocytären Elementen, einigen Mastzellen und wenigen helleren, mesenchymalen Zellen zusammensetzen (Abb. 11). Der Zellgehalt der Meningen erscheint überhaupt leicht vermehrt, doch ist hier mangels geeigneter Vergleichspräparate kein sicheres Urteil abzugeben.

Zusammenfassend ist also zu sagen: Es findet sich gleichmäßig bei beiden Feten eine knötchenförmige Encephalitis, eine Ependymitis mit einem Zentralkanalverschluß in dem einen der Fälle sowie eine leichte Meningitis.

Die Beurteilung der eben beschriebenen Befunde bietet bei dem Mangel an Mitteilungen ähnlicher Fälle und der noch weitgehenden Unkenntnis über den Ablauf der Entzündung beim Feten überhaupt manche Schwierigkeiten. *Wohlfeld* und *Bock* betonen dieses Fehlen von Untersuchungen über die Abwehrreaktionen des menschlichen Fetus. Die

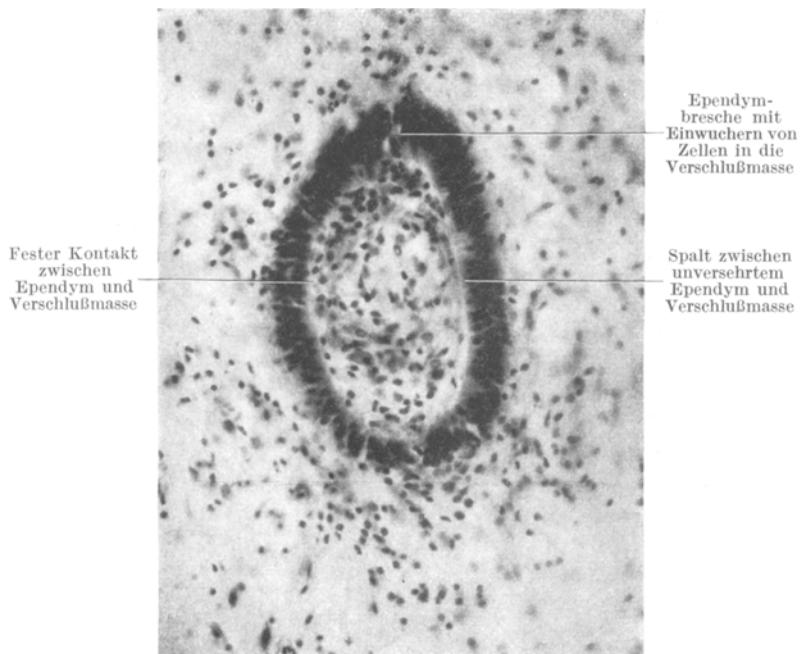


Abb. 10. Verschluß des Zentralkanals durch frisches Granulationsgewebe. (Vergr. 270mal.
Nissl-Färbung.)

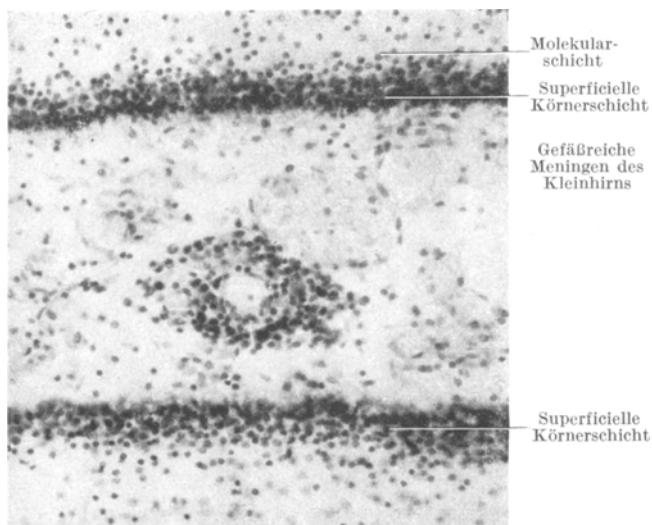


Abb. 11. Perivasculäre Infiltrate um ein Gefäß in den Kleinhirnmeningen. (Vergr. 270mal.
Nissl-Färbung.)

Kinderärzte seien zwar mit der Tatsache vertraut, daß Frühgeburten eindringende Keime im allgemeinen nicht zu lokalisieren vermöchten; sie mobilisieren keine Granulocyten und bringen keine eigentliche Entzündung hervor. An Hand ihrer Untersuchungen stellen sie fest, daß Bakteriophagien durch ortständige mesodermale Gewebszellen in den Fetalorganen vom Ende des 2. Monats an nachweisbar seien; jedoch müsse man aus der geringen Zahl positiver Befunde schließen, daß der Ablauf der fetalen Abwehrleistung ein ziemlich träge ist. Selbst bei einer 39 cm langen Frucht sahen sie nur spärliche Ansätze. Granulocytäre Abwehrreaktionen in eigentlichen Fetalorganen waren nicht vor dem 6. Schwangerschaftsmonat festzustellen. Sie sahen sie bei einer 31 cm langen Frucht in Form eines retroperitonealen Abscesses. Zur Frage der Reaktion des Feten präzisieren die Verfasser ihre Ansicht: Erst in den beiden letzten Schwangerschaftsmonaten erinnerten die intrauterin erworbenen Infektionskrankheiten an die Krankheitsbilder der Mutter. Woran das liege, wissen sie nicht; es mag sein, daß der Mangel an spezifischen Zellrezeptoren anzuschuldigen sei, ... Auch die Behauptung, die Frucht sei in den ersten Monaten der Schwangerschaft immun gegen die Erkrankungen der Mutter, müßte erst bewiesen werden... Soviel könne aber mit einem Anspruch auf Allgemeingültigkeit gesagt werden, daß der Typus der infektiösen Krankheit beim Fetus nicht die isolierte Organerkrankung, also die „Pneumonie“, der „Typhus“, sondern die Bakteriämie also die Pneumokokkämie, die Typhusbacillämie sei. Trotz des Fehlens von Organreaktionen komme es jedoch zu allgemeinen Abwehrvorgängen, die teils serologisch, teils morphologisch erfaßbar seien. Der fetale Organismus bilde Abwehrstoffe (Antikörper), jedoch nur in geringerer Quantität und Qualität und lediglich in den fortgeschrittenen Entwicklungsstadien. Das erste Auftreten echter Entzündungen werde von *Rössle* im 6.—7. Schwangerschaftsmonat angenommen; die Fähigkeit zur Eiterung sogar erst um das Ende der Fetalzeit. Zu leukocytären Abwehrreaktionen scheine die Frucht im 4. bis 5. Monat sicher noch nicht fähig zu sein. Ähnlich allgemein sind die Bemerkungen von *Fischer-Wasels* zu diesen Fragen. Er sagt: „Pathogene Mikroorganismen gehen häufig von der Mutter auf den Fetus über. Die Infektion des Fetus führt aber nicht ohne weiteres zu einer Erkrankung des fetalen Organismus. Die Erfahrungen am Menschen wie die experimentellen Untersuchungen weisen deutlich auf eine Immunität der embryonalen Entwicklungsstadien gegenüber Infektionen hin. Diese Immunität beruht wahrscheinlich auf einem Mangel an spezifischen Zellrezeptoren im früheren Embryonalleben. Sie klingt nach dem Ende des fetalen Lebens zu langsam ab, bewirkt aber auch hier noch einen gutartigen Verlauf fetaler Infektionskrankheiten. Das Fehlen entzündlicher Vorgänge in den ersten Stadien des Embryonallebens ist dabei nicht auf anatomische Verhältnisse, sondern auf die Immunität gegen-

über Infektionen zurückzuführen. Eitrige und septische Erkrankungen des Fetus sind nur in den beiden letzten Monaten der Gravidität beobachtet worden. Auch hier ist die Erkrankung verhältnismäßig gutartig. Fatale Infektionen führen also in den letzten Schwangerschaftsmonaten auch zu fetalen Erkrankungen, die denen im postfetalen Leben durchaus gleichen.“

Über entzündliche Veränderungen aus relativ akuten Stadien am Gehirn liegen nun leider noch weniger präzise Mitteilungen vor. Über Veränderungen an der Hirnsubstanz selbst gelang es, nur eine Mitteilung von *Marinesco* und eine solche über einen Fall von *Santi* zu finden. Von letzterem berichten *Jorge* und *Karvounis*. Es soll hier, ebenso wie im Fall von *Marinesco*, ein Übergang der Erreger der Encephalitis epidemica von der Mutter auf den Feten vorliegen. Bei dem Fehlen jeder genauen Beschreibung kann leider dieser Fall nicht herangezogen werden. *Marinesco* teilt den Fall einer 32jährigen, im 5. Monate Schwangeren mit, die einer Encephalitis epidemica heftigster Verlaufsart erlag. Die histologische Untersuchung des Gehirns des Feten ergab eine beträchtliche Dilatation der kleinen Gefäße und sogar einige capilläre Blutungen. Im Gefäßblumen waren auffällig viel Leukocyten. Entzündliche vasculäre Veränderungen waren in den basalen Ganglien und der Rinde aufzufinden. In den Hüllen einiger kleiner Venen sah *Marinesco* einige Leukozyten, sonst nur Infiltrate von Lymphocyten und Mononucleären. Die Veränderungen waren dem Grade nach geringer als bei der Mutter. Leider ist dieser Fall und besonders der histologische Befund nur sehr kurz mitgeteilt, eine genauere Beschreibung fehlt völlig. Die Richtigkeit des Befundes vorausgesetzt, wäre dies das frühest beschriebene Auftreten einer leukocytären Abwehrreaktion im Gehirn.

Fatale Meningitiden bilden etwas häufiger den Gegenstand der Beobachtung. Eine, wenn auch leichte Meningitis, zeigten auch die oben mitgeteilten Zwillinge; bei ihnen stehen jedoch die encephalitischen Veränderungen weit im Vordergrund. *Wohlfahrt* berichtet von einem Fall einer Frühgeburt Mens. 7—8, die nach 3 Tagen Lebensdauer starb und auf der Basis einer älteren Meningitis Thrombenbildung zeigte. Hierbei ist bemerkenswert, daß weder Mutter noch Kind einen Anhalt für Lues boten. Es handelt sich also mit größter Wahrscheinlichkeit um eine fetale Meningitis nichtluischer Genese. In späteren Arbeiten betont *Wohlfahrt* aber trotzdem als wichtigste Ursache der fetalen Meningitis in Übereinstimmung mit anderen Autoren die Lues. So führt z. B. *Ziehen* sogar die Hirnvenenthrombose des Kindesalters auf hereditäre Syphilis zurück, während sie doch auch bei jeder anderen unspezifischen Meningitis entstehen kann. Mir scheinen aber gegenüber der Lues die übrigen Ursachen der Meningitis des Feten allzusehr vernachlässigt zu werden. Eine einwandfreie Meningitis besteht auch im Fall von *Schmincke*, bei dem sich ausgedehnte perivaskuläre Fettkörnchenzellen und Infiltrate

sowie Gefäßwandverkalkungen fanden. Es handelt sich hier ohne Frage ebenso wie in einem zweiten kurz mitgeteilten Falle um Folgen einer durchgemachten Meningitis mit entsprechenden Hirnschädigungen. *Keller* sieht schließlich mit Recht eine allgemeine Atrophie bei Idiotie und beträchtlicher Trübung der Meningen als Folge einer Meningitis an, die er entsprechend den zurückgebliebenen Entwicklungsstadien des Gehirns in die letzten Fetalmonate verlegt.

Betrachten wir nun vom eben erörterten Standpunkt die Veränderungen unserer Fälle. Die Verteilung der Herde läßt unter Außerachtlassung ihres Aufbaues zunächst an miliare septicämische Herde denken (embolische Herdencephalitis). Sie sind im Grau wie im Markweiß anzutreffen. Es besteht nur eine mäßige Bevorzugung der Gegend der Haube und des Mittelhirns. (Wie später gezeigt werden soll, möchten wir auch bei unseren Fällen eine toxisch septische Ätiologie annehmen.) Erst die genauere Betrachtung zeigt Differenzen zu dem sonst im Durchschnitt bei septischer Encephalitis des ausgereiften Gehirns zu erhebenden Befund. Man findet bei diesem meist sehr leukocytenreiche Herde. Die leukocytäre Komponente ist aber gerade in unseren Fällen nur geringfügig vorhanden. Dagegen ist es in der Umgebung der Gefäße, mit denen die Knötchen immer zusammenhängen, zu Anhäufungen von plumpen stäbchenförmigen und mehr runden, ziemlich hellkernigen Elementen sowie kleinen Zellen mit sehr stark tingierten Kernen gekommen. Es bestehen dabei größte Ähnlichkeiten mit Veränderungen, die *Scholz* im Fall 9 seiner Arbeit über herdförmige protoplasmatische Gliawucherungen von syncytialem Charakter beschreibt und abbildet und die sich ebenfalls bei einer Sepsis fanden. *Scholz* betont, daß die perivasculären Herdchen mutmaßlich mit der Fortschaffung morphologisch nicht nachweisbarer körperfremder Stoffe (bakterieller Toxine oder giftiger Stoffwechselprodukte) in Beziehung stehen. Wir möchten sie eventuell als Reaktion auf Stoffe des Blutes betrachten, die durch eine wohl geschädigte Gefäßwand ins Gewebe ausgetreten sind. *Scholz* konnte feststellen, daß die meisten der an der Knötchenbildung beteiligten Zellen Gliazellen waren. Es kann also auch, wie der *Scholzsche* Fall zeigt, bei toxischen, septisch bedingten Knötchen die gliose Reaktion vorherrschen und die leukocytäre Komponente völlig zurücktreten. Eine andere Erklärung für die Leukozytenarmut der perivasculären Infiltrate bietet die besondere Reaktionsform des fetalen Organismus. Nach den bisher vorliegenden Veröffentlichungen ist die fetale entzündliche Reaktion verlangsamt und weniger intensiv im Gegensatz zu dem schnellen Ablauf von Abbauvorgängen; zur leukocytären Reaktion kommt es nach den obigen Angaben erst in der Zeit des 6. Monats. Unsere Zwillinge stehen also gerade erst an dem Punkte ihrer Entwicklung, an dem bereits mit einer leukocytären Reaktion zu rechnen wäre. Wie intensiv diese aber sein kann, ist nirgendwo

gesagt. Wir können also nur feststellen, daß in unseren Fällen ein Überwiegen der lymphocytären und knötchenbildenden Komponente besteht, ohne daß sich daraus ein Schluß auf Art und Dauer des Prozesses ableiten läßt.

Die große Seltenheit wirklich einwandfreier Beobachtungen von fetalen Encephalitiden und Meningitiden hat dazu geführt, daß ihre Bedeutung in der Ätiologie angeborener cerebraler Krankheitsprozesse unseres Ermessens unterschätzt wird, obschon der Übergang zahlreichster pathogener Keime von der Mutter auf den Fet häufig festgestellt worden ist. Zwar weist *Wohlwill* ganz allgemein bei der Besprechung der Ätiologie der cerebralen Kinderlähmung auf den Übergang der Erreger von der Mutter auf den Fet hin, er hält dabei aber die Syphilis für die wichtigste Infektion. Bei ihr würden aber vor allem die Meningen befallen, in denen es teils mehr zu diffusen, teils mehr zu knötchenförmigen Entzündungen (*Schmeißer, Rack, Haerle, Ranke, Weyl*) namentlich in späteren Stadien aber mehr zu Wucherungerscheinungen an den Meningealzellen—Fibroblasten — große meningeale Rundzellen, lymphocytoide Zellen — komme. Das Hirnparenchym lasse nur selten und vielfach nur wenig charakteristische Veränderungen erkennen. Von anderweitigen chronischen Infektionen seien Übertragungen auf den Fetus besonders bei Tuberkulose, Lepra und Malaria bekannt; diese Vorkommnisse spielten aber in der Ätiologie der cerebralen Kinderlähmung keine nennenswerte Rolle. Noch weniger bedeutsam dürften in dieser Beziehung nach *Wohlwill* die akuten Infektionskrankheiten der Mutter sein. Er räumt dann allerdings doch ein, daß ihr Übergang auf den Fet häufig nachgewiesen sei, aber nur in seltenen Fällen sei hier eine Quelle cerebraler Lähmungen zu suchen. Dieser Satz gibt ohne Frage die Ansicht einer großen Zahl von Autoren wieder. Sie scheint uns aber nicht recht begründet. Denn genau so häufig wie es zum Übergang des Erregers auf den Fet und seinen Organismus kommen kann, ebenso häufig wird ohne Frage auch das Gehirn gefährdet, wenn auch hier noch die Blut-Gehirnschranke ein Hindernis bilden kann. Kommt es, wie *Wohlwill* und *Bock* betonen, mehr zur Allgemeininfektion, so wird das Gehirn darunter ebenso leiden wie der übrige Körper, eventuell sogar noch mehr analog der größeren Empfindlichkeit des noch unreifen Gehirns. Kommt es andererseits zur Lokalisation der Infektion, so hat das Gehirn dieselben Erkrankungsaussichten bei hämatogener Infektion wie die übrigen Organe. Aus seiner Erkrankung folgt aber ebensowenig wie auch aus der der übrigen Organe unbedingt das Absterben des Feten, so daß wir am Gehirn mit den gleichen Ausheilungsprozessen und seinen Folgen entsprechend den organspezifischen Entwicklungspotenzen zu rechnen haben wie anderwärts.

Über den Keimübergang auf den Fet und fetale Entzündungen finden sich nun in der Literatur schon eine ziemliche Zahl von Mitteilungen.

Gerade von seiten der Frauenkliniker bestehen hier gründliche Untersuchungen. *Hinselmann* bringt im Handbuch von *Halban-Seitz*: Die Biologie und Pathologie des Weibes im 6. Band eine ausgedehnte Zusammenfassung über die bis 1925 bekannten Übergänge und Übergangsmöglichkeiten der Erreger von der Mutter auf den Fet. Er sagt unter anderem: „Die meisten Erreger können auf die Frucht übergehen. Der Mechanismus der Überwindung des trennenden Chorions ist sehr mannigfaltig. Je nach Art und Dauer der Bakteriämie und der Art des andrängenden Keimes wird der Aufenthalt am Chorion verschieden lange dauern. Aus den aggressiven Möglichkeiten des Keimes und den defensiven des Chorions resultiert der Tod des Mikroorganismus bis zum fast ungehinderten Übergang. Nur, wenn man sich die ganze Mannigfaltigkeit der in Betracht kommenden Faktoren ahnend vor Augen hält, wird man imstande sein, sich durch die Fülle klinischer und experimenteller Tatsachen mit einer gewissen Sicherheit hindurchzufinden.“ Der Übergang folgender Erreger auf den Fet ist nachweisbar oder äußerst wahrscheinlich: Cholera, Eiterkokken, Grippe, Helminthämie, Lepra, Malaria, Masern, Pneumokokken, Spirochäten, Scharlach, Tollwut, Tuberkulose, Typhus. Er erwähnt dann noch die Fälle, in denen Kinder nach von der Mutter lange vor der Geburt durchgemachtem Erysipel, z. B. das Desquamatationsstadium zeigen (*Kaltenbach, Runge, Stratz, Lebedeff*) oder 8 Stunden post partum ein Kind an Grippe bei Grippe der Mutter stirbt. Ergänzungen findet diese Aufstellung durch die Arbeiten von *Philipp, Wohlwill* und *Bock* u. a. *Philipp* betont, daß die Infektion so virulent sein und so lange anhalten muß, daß die fetalnen Zellbedeckungen zerstört werden und so ein Einbruch in den fetalnen Blutkreislauf gelingt. Nur die Spirochäten passierten die Placenta allerdings ohne Gewebläsionen; zu einer luischen Infektion der Früchte komme es aber erst nach dem 5. Schwangerschaftsmonat. Zu diesem Zeitpunkt verschwinden die *Langhansschen* Zellen der Zotten und so sei vielleicht ein leichterer Durchtritt für die Erreger möglich. *Philipp* unterstreicht selbst das Spekulative dieser Ansicht. Wir selbst können naturgemäß in diesen Fragen nur berichten. *Wohlwill* und *Bock* betonen ebenfalls den Übergang zahlreichster Erreger auf den im Uterus sich entwickelnden kindlichen Organismus: „Diese Tatsache steht nur scheinbar im Widerspruch zu der experimentellen Erkenntnis, daß ein normales und unverletztes Placentarfilter für corpusculäre Elemente aller Art undurchgängig ist; Toxine, Temperatursteigerung und ähnliches schädigen eben den syncytialen Zottenüberzug so, daß der Durchtritt beispielsweise beweglicher Keime ohne Schwierigkeiten vorstellbar ist.“ Als Durchtrittsmöglichkeiten durch das Placentarfilter kämen Eigenbeweglichkeit, Epithelschädigung, Nekrotisierung, Adsorption und Ultrafiltration sowie Durchwachsung in Betracht. Weiter erinnern sie als Infektionsmodus auch an den Übergang von Keimen, der durch Infektion bei Abtreibungsversuchen entsteht, wobei die Keime

in den intervillösen Raum eindringen. Das Bild der fetalen Sepsis wird von ihnen erörtert und als Entstehungsursache neben Infektionen bei Abtreibungshandlungen werden klinisch nicht manifeste chronische Streptokokkenerkrankungen der Mutter erwähnt, die die Infektion des Fetus bedingen und von der es dann beim Entstehen einer Sepsis des Fetus zur neuerlichen Infektion der Mutter kommt. Sehr im Gegensatz also zu ihrer Geringschätzung der entzündlichen Ätiologie angeborener cerebraler Schädigungen betonen die Verfasser doch die Häufigkeit der Allgemeininfektion des Feten. Naturgemäß dürfe von einer fetalen Sepsis nur dann gesprochen werden, wenn kindliche Abwehrreaktionen histologisch nachweisbar seien. Diese können sie im ganzen bei 7 Fällen mitteilen.

Schließlich ist in dieser Reihe noch zu berichten über eine Streptokokkenpneumonie bei Mutter und Neugeborenen (*M. Wolf*) und weiter einen Fall von Chavane und Planchon (nach *Wolf*), wo der Tod des Kindes 24 Stunden nach der Geburt an Bronchopneumonie eintrat, während die Mutter gesund war. *Carborelli* (nach *Wolf*) beschreibt ein frühgeborenes Kind, das eine Stunde post partum an Streptokokkensepsis starb. *Flinzer* und *Nauwerck* bringen einen Fall (nach *Wolf*), in dem 36 Stunden nach der Geburt eine doppelseitige Paratyphus B-Bacillen Otitis media bestand, während die Mutter 4 Wochen vor der Geburt einen Paratyphus B durchgemacht hatte. Bei Diphtherie, Tetanus und Typhus sind Aglutinine, bzw. Antitoxine im Fetus nach *Wolf* teils experimentell, teils klinisch nachgewiesen worden. Ein Fall von *Salomon* wird von *Wohlwill* und *Bock* in dieser Richtung für besonders wichtig gehalten. Er betrifft eine Gravida im 4. Monat, bei der nach Spontanabortion aus dem Blut, Leber, Milz und Knochenmark des Feten Bacillus sputigenes tenuis gezüchtet wurde. Nach *Salomon* haben die Erreger den Kreislauf der Mutter passiert, ohne sich dort zu lokalisieren. *H. H. Schmidt* teilt bei einer Appendicitis und Tod an Peritonitis im 6. Schwangerschaftsmonat den Befund von *Bacterium Coli* im Herzblut und Nabelschnur des Feten mit. Zu den Fällen latenter Erkrankungen und Übergang der Erreger auf den Fetus weist *Salomon* darauf hin, daß *Sedwick* und *Laurens* behaupten, daß zu Pockenzeiten blatternnarbige und pustelnbedeckte Kinder geboren wurden, ohne daß die Mutter erkrankt zu sein brauche.

Diesen zahlreichen klinischen reihen sich auch pathologisch-anatomische Beobachtungen an. Im Mittelpunkt der Betrachtung steht hier die fetale Endokarditis. Zahlreiche angeborene Herzfehler werden auf Endo- und Myokarditiden des fetalen Lebens zurückgeführt. Eine recht überzeugende Mitteilung bringt bereits 1911 *Fischer-Wasels*. Er führt einen kongenitalen Herzfehler auf eine 6 Wochen vor der Geburt des Kindes durchgemachte Influenza der Mutter zurück. Er fand am Herzen des Säuglings neben alten Narben frische entzündliche Veränderungen. Er betont in diesem Zusammenhang, daß der häufige Fruchttod bei Infektionskrankheiten der Mutter allerdings noch nicht eine spezifische Einwirkung der Infektion auf den Fetus beweise, sondern auch durch Veränderungen des mütterlichen Organismus bedingt sein kann. Zur Aufdeckung fetaler Endokarditiden sei

die eingehende mikroskopische Untersuchung des Myokards unbedingt erforderlich. Kongenitale Herzmuskelverkalkungen sind auf intrauterine Infektion (toxische Nekrose des Herzmuskels) zu beziehen. Weiter führt *Fehlauer* einen angeborenen Herzfehler auf die fetale Endokarditis infolge Gelenkrheumatismus der Mutter zurück. Er betont aber die Schwierigkeiten, die bei der Entscheidung bestehen, ob endogene Entwicklungsanomalien oder Hemmungen infolge fetaler Endokarditis vorliegen. In diese Reihe gehört ferner eine Mitteilung zweier Fälle mit angeborener Arthresie der Aorta ascendens durch *Willer* und *Beck*. Hier bestanden chronisch-fibroplastische Entzündungen im Bereich der Aortenklappen. Die Aortenstenose sehen *Willer* und *Beck* als primäre Bildungsanomalie an, die dann eine Entzündung begünstigte, auf deren Grundlage es schließlich zur Arthresie gekommen sei. Die Verfasser schließen aus Entwicklungsgeschichtlichen Vergleichen, daß es sich hier um Entzündungen gehandelt haben müsse, die sich bereits im 4. Lebensmonat abgespielt hätten. *Schönlebe* betont erst jüngst, daß bei fetaler Herzmuskelentzündung außer dem Endokard auch andere seröse Häute bereits intrauterin an einer Infektion teilnehmen können. Drei solcher Fälle zeigten neben ihren kardialen entzündlichen Veränderungen auch an den Lungengefäßen verschiedene Stadien eines entzündlichen Prozesses (Thrombenbildung, zellige Proliferation und Organisation, Granulombildung, Verfettung, Verkalkung, Narben und Faserbildung). Entsprechend der Endokarditis des Herzens muß die Erkrankung der Lungengefäße als fetale Thrombangitis bezeichnet werden. *Schönlebe* meint, daß bei diesen Veränderungen sehr wohl eine Sensibilisierung vorausgegangen sein könne. Er fand die Lungengefäßschädigungen nur bei gleichzeitiger Entzündung des Endokards, während 41 Kontrollfälle mit angeborenen Herzmißbildungen ohne entzündliche Erscheinungen auch keine Veränderungen an den Lungengefäßen besaßen. Mütterliche Erkrankungen waren in den 3 Fällen nicht nachzuweisen. Dieses negative Ergebnis lasse sich an die Mitteilungen *Mönckebergs*, *Willers* und *Becks* anreihen. Auch der Fall *Kockels* bedarf der Erwähnung. Von ihm wird eine 2 Monate vor der Geburt des Kindes durchgemachte Bronchitis der Mutter als Ursache einer Endokarditis des Feten angesehen, in deren Folge es dann zur Mitral- und Aortenstenose gekommen ist. Der Fall reiht sich nach dem Verfasser Fällen von *Rauchfuß*, *Vierodt* und *Thérénin* an. Zur Ätiologie des ganzen Prozesses bringt *Wepler* eine sehr interessante Mitteilung. Der Verfasser beschreibt bei einem 3 Tage alten Kinde, das von einer präeklamtischen Mutter entbunden wurde, Endothelwucherungen, sekundäre Fibrin thromben und subendothiale Polsterbildung in den Lungen. Der Prozeß entspräche dem im Allergieversuch und bei allergischen Erkrankungen des Menschen gesehenen Gefäßveränderungen. Als Ursache wird die Eklampsie der Mutter angesehen, die selbst auf allergische Reaktionen zurückgeführt wird. Dabei weist *Wepler* auf Arbeiten von *Junghans* und *Girgensohn* hin, die feststellten, daß das Gefäßsystem des Kaninchens *in utero* bei wiederholten Serum injektionen in das Muttertier mit einer hyperergischen Entzündung reagiert. Sie nehmen an, daß in den Endothelien des fetalen Organismus Antikörper gebildet werden und so die Gefäßveränderungen als spezifische Antigen-Antikörperreaktion aufzufassen sind.

Diese etwas eingehende Darstellung der bisher bekannten Übergänge von Erregern auf den Feten soll zeigen, wie es gar nicht selten sowohl zu Bakterieämien und vor allem zu ihren Folgeerscheinungen an den Organen des Feten kommt. Es erscheint dabei im Prinzip auch gleich, ob nun die Erreger selbst oder nur ihre Toxine das schädigende Agens im fetalen Organismus sind. Gleichermaßen betont *Marinesco*, wenn er anlässlich der Mitteilung der fetalen Encephalitis bei Tod der Mutter an Encephalitis epidemica ebenfalls die Möglichkeit des Übergehnens des Erregers selbst

wie seiner Toxine für die fetalen Veränderungen verantwortlich macht (ebenso *Karvounis*). Daß man entzündliche Veränderungen bei Feten jüngerer Stadien nicht nachweisen kann, berechtigt unseres Ermessens noch nicht zu der weitgehenden Ablehnung (*Wohllwill*) der infektiös-toxischen Genese als Ursache von Mißbildungen. Denn, wenn ein Erreger- und Toxinübergang so häufig ist, ist es wahrscheinlich, daß er auch ohne manifeste Entzündung, die ja nur eine besondere Art der Reaktion der entsprechenden Zellelemente ist, zu Störungen der Entwicklung einzelner Organe oder ganzer Organsysteme führt.

Die Frage liegt nahe, welche Folgen solche Schädigungen besonders des Gehirns für das spätere Leben des Kindes haben, wenn die Krankheit zum Stillstand kommt und nicht mit dem Tode endet. Ganz allgemein kann man natürlich sagen, daß ebenso wie beim Erwachsenen reversible Prozesse sich restlos ausgleichen können, irreversible Veränderungen dagegen einen Schaden hinterlassen. Bei unseren Fällen z. B. würde der Verschluß des Zentralkanals zu einer Arthresie desselben geführt haben, die entzündlichen Veränderungen hätten zurückgehen können, auch die Knötchen wären eventuell restlos verschwunden, wie dies z. B. beim Fleckfieber die Regel ist, vielleicht wäre die eine oder andere Ganglienzelle dabei ausgefallen, aber das hätte noch nichts zu bedeuten; lediglich die kleinen Ependymknötchen am Ventrikel wären als Reste des abgelaufenen Prozesses übrig geblieben. In einem sehr wesentlichen Punkte aber unterscheiden sich diese Vorgänge am fetalen Gehirn von dem des Erwachsenen: der Prozeß kann, auch wenn er selbst vollkommen abklingt, eine Störung der Entwicklung zur Folge haben. Diese ist je nach seiner Intensität entweder eine vollständige Hemmung oder eine Verlangsamung der Entwicklung, sie kann sich allgemein im ganzen Gehirn auswirken oder lokal an den Stellen, welche von dem Prozeß bevorzugt betroffen sind, eventuell sekundär an anderen Orten, deren Bildung von den geschädigten Partien abhängig ist. Für die Folgen ist es natürlich von maßgebender Bedeutung, in welchem Stadium der Entwicklung die Schädigung einsetzt (teratogenetischer Terminationspunkt). *H. Jacob* sagt darüber: „Es ist eben eine wesentliche Besonderheit fetaler Erkrankungsprozesse gegenüber denen im ausgereiften Gehirn des Erwachsenen, daß die Schädigung nicht am fertig entwickelten Gehirn einsetzt, eine gewisse Zeit abläuft und einen unveränderten einmaligen Defekt zurückläßt. Vielmehr ist für die Erkrankungen der Fetalperiode charakteristisch, daß eine teratologisch-frühzeitig und einmalig einsetzende Störung nicht nur eine Hemmung der in diesem Zeitpunkt ablaufenden Entwicklungsphasen hervorruft, sondern alle auf diese Phase folgenden Entwicklungs-vorgänge an der betreffenden Stelle ebenso stört. Wir haben also in einer solchen Fehlbildung eine Summe von einzelnen Entwicklungsstörungen vor uns, die zu verschiedenen Zeitpunkten (vom Einsetzen der störenden Faktoren an) nach und nach entstanden sind.“

Diese Dinge können hier nicht im einzelnen erörtert werden, nur einige allgemeine Gesichtspunkte müssen erwähnt werden, besonders soweit sie zur Beurteilung der möglichen Folgen bei den hier beschriebenen Fällen in Betracht kommen. Solange die Organbildung im großen ganzen noch nicht abgeschlossen ist, muß bei einer Schädigung mit Entwicklungsstörungen gerechnet werden, je früher diese eintreten um so größer ist die Variationsbreite. Setzt sie aber erst nach diesem Zeitpunkt ein, also um die Geburt herum, d. h. in den letzten Schwangerschafts- oder ersten Lebensmonaten, so entstehen keine ausgesprochenen Entwicklungsstörungen mehr, sondern Narben- oder Cystenbildungen und Zellausfälle. Ätiologisch im Vordergrund stehen hier neben anderen Ursachen, wie toxischen Schädigungen, Geburtstraumen usw. besonders die Meningitiden, als deren Folge es dann zu größereren oder feineren gefäßabhängigen Erweichungen oder Ausfällen sei es auf thrombotischer oder anderer Basis kommt. Bemerkenswerterweise betont schon 1875 *C. Stark* die entzündliche Genese einer Hemiatrophie. Sehr oft ist das Endbild der größeren gefäßabhängigen Schäden die Ulegyrie, ein Bild, das wir bei Kindern mit angeborenen oder sehr früh erworbenen spastischen Paresen oder Lähmungen zu finden gewohnt sind. Bei Betrachtung der Gehirne von außen sehen wir dabei sehr zahlreiche schmale verbildete Windungen, die mit der Mikrogyrie beträchtliche Ähnlichkeiten im äußeren Erscheinungsbild aufweisen. Wir müssen aber diese verschiedenen Rindenbilder möglichst auseinanderhalten.

Unter Ulegyrie (*Bresler*) verstehen wir, wie das Wort sagt, Narbenwindungen; das bedeutet, daß in der Hirnrinde (das gleiche gilt auch für das Mark) infolge eines Prozesses, meist einer vollständigen oder unvollständigen Erweichung, Parenchym zugrunde gegangen ist. Ob dieser Defekt durch Glia oder Bindegewebe gedeckt werden konnte, oder ob cystische Hohlräume zurückgeblieben sind, ist dabei nicht ausschlaggebend, meist geht ja beides nebeneinander her. In den typischen Fällen sieht man auf den ersten Blick den Unterschied zur Mikrogyrie und der mit ihr verwandten Pachygyrie. Bei der Mikrogyrie liegt eine zusammenhängende, nicht von Narben unterbrochene Rinde vor, welche eine abweichende Architektonik zeigt, meist mit kleinen zinnenartig vorragenden Ganglienzellhaufen, welche kleine Windungen vortäuschen, oder ähnliche Bilder, die aber eine gewisse Regelmäßigkeit ihrer Anordnung besitzen. Sie stellen eine in ihrer Entwicklung gestörte Rinde dar, die jedoch die Schädigung durch weiteres Wachstum ausgleichen konnte. Diese Unterscheidung wird zum Zwecke der Verständigung immer ihren Wert behalten, auch wenn man sich vor Augen hält, daß es zwischen diesen beiden Formen zahlreiche Übergänge gibt, in denen eine klare Zuordnung nicht möglich ist; dies muß ja auch so sein, da die Entwicklung keine scharf getrennten Perioden darbietet, sondern kontinuierlich verläuft. Die Reaktion des embryonalen Gehirns in den frühen

Entwicklungsstadien besteht aber darin, wie *Spatz* gezeigt hat, daß bei pathologischen Prozessen das Parenchym spurlos zugrunde geht. Es bildet sich daher keine Narbe, das übrige Gewebe rückt einfach zusammen, die Entwicklung geht weiter und der Defekt imponiert als Aplasie.

Hier sei eine Zwischenbemerkung über die Besonderheiten des Endbildes der Erweichung aus der Zeit etwa vom letzten fetalen Monat bis zum Abschluß der extrauterinen Entwicklung des Gehirns gegenüber denen des ausgereiften Gehirns eingeschaltet. Daß dabei der Zeitpunkt des Abschlusses der Entwicklung des Gehirns gewissen Schwankungen unterworfen ist, dürfte nicht bezweifelt werden. Das Endbild der Erweichungen beim Erwachsenen ist ein scharf umrissener Begriff: Kleinere Erweichungen führen zur Narbe, das fehlende Gewebe wird durch Glia ersetzt; der Endzustand der großen Erweichung ist eine von lockerem Bindegewebe durchzogene Cyste, die durch nur einen schmalen gliösen Randsaum von offenbar wenig sauerstoffbedürftiger faserreicher Glia gegen die Liquorräume abgegrenzt wird. Makroskopisch sehen wir dabei nach Herausnahme des Gehirns und Abfließen des Liquors ein schlaffes Zusammensinken der betroffenen Gebiete, wobei diese unter Umständen eine leicht bräunliche Pigmentierung aufweisen. Die alten Rindenkonturen sind dabei kaum noch im Herde erkennbar. Betrachten wir aber das Restbild nach entsprechenden Kreislaufstörungen der oben genannten Entwicklungsperiode, so sieht man meist sehr grobmaschige feste Höhlen, die gegen die Pia immer noch durch ein mehr oder weniger breites und verschieden hochgradig geschädigtes Gebiet regelrechter Hirnsubstanz abgegrenzt sind. Bei der Herausnahme des Gehirns fällt das Gewebe hier meist nicht wesentlich zusammen, es stehen noch weiße Rindenreste. Bedingt dürfte dieser Unterschied durch die bessere Blutversorgung der Rinde von seiten der Meningealgefäß in der Entwicklungszeit sein und weiter mit den in der nicht voll ausgereiften Rinde noch vorhandenen Entwicklungspotenzen, die sich dann infolge der besseren Versorgung der Rinde auswirken können. — Sind bei der Schädigung allerdings die Meningealgefäß mitbetroffen, so kann es natürlich nicht zu solchen Bildungen kommen und wir erhalten dann z. B. das Bild der Porencephalie. — Die Grenzen dieser beiden Ausbildungsformen der Erweichung schwanken sicher. So fanden wir bei einem Kinde, das einen einwandfreien Gefäßverschluß im 3. Monat mit Hemiplegie erlitt und dann nach einiger Zeit starb, bereits das typische Bild der Erweichung wie beim Erwachsenen.

Kehren wir nach dieser Abschweifung nochmals zu den möglichen Folgen einer Entzündung des Gehirns oder seiner Meningen in der Entwicklungsperiode zurück. Es sei hier natürlich betont, daß die Entzündung nur eine Ursache aller schon erwähnten und noch zu erwähnenden Schäden ist, daneben aber zahlreiche andere Ursachen gleiche Folgen.

haben können. Besondere Schwierigkeiten für die klinische wie die anatomische Diagnose bestehen vor allem dann, wenn eine nicht zu schwere Schädigung das Gehirn relativ spät in seiner Entwicklung trifft. Ist die Migration abgeschlossen, so können höchstens noch feinere Störungen im Rindenaufbau entstehen; aber auch diese werden meist vermißt. Finden wir doch in einer großen Zahl von Fällen mit angeborener Idiotie, die klinisch wie anatomisch Schwierigkeiten der Erklärung bieten und bei denen auch die Vererbungsforschung im Stich läßt, hier und da einige, oft geringe Ausfälle und vielleicht auch noch die Reste einer Ependymitis und durchgemachten Meningitis. Mit diesen geringen Befunden dann das Krankheitsbild zu erklären, wird oft nicht recht glaubhaft erscheinen. Hält man sich aber unser eben gezeigtes Bild vor Augen und erwägt, daß die Schädigung unsere Feten etwas später hätte treffen können, so wird sich in solchen durchgemachten Entzündungen zuweilen vielleicht doch noch die Ätiologie eines unklaren Krankheitsbildes finden lassen. Im übrigen ist die entzündliche Genese gerade auch für die größeren Schäden mit den Folgen der Pachygyrie und Heterotopie schon längst betont worden. Heterotopien entstehen durch Störungen der Migration, die Matrixzellen entwickeln sich an Ort und Stelle weiter zu Ganglienzellen und zeigen selbst in ihren ungeordneten Haufen noch die Tendenz, eine Rinde zu bilden. Es sei hier an *H. Vogt, Bielschowsky* u. a. erinnert. So sagt *Bielschowsky* in diesem Zusammenhang bei der Besprechung der Ätiologie der Pachy- und Mikrogyrien, daß diese Schäden auf dem Wege des Zirkulationsapparates verursacht werden können: „Diese Schädlichkeiten können... auf infektiös-toxischen Einflüssen beruhen. Die letztgenannte Art ist die bei weitem häufigste. Ätiologisch gehört diese Gruppe zum Bereich der fetalen Meningo-Encephalitis“. Auch die Porencephalien gehören in diese Gruppe der oft vaskular-entzündlich bedingten Schäden (*von Limbeck*). Ihre häufige Kombination mit Mikrogyrien legt auch für diese die gleiche Genese nahe.

Es bleibt noch zu betrachten, mit welchen Veränderungen wir in unseren Fällen zu rechnen gehabt hätten, wenn die Feten das akute Krankheitsstadium überstanden hätten. Die Hirnrinde zeigt hier noch zum Teil einen Status verrucosus, die einzelnen Schichten sind schon angedeutet, die Matrix am Ventrikel ist noch vorhanden. Bei einer nachhaltigen Störung der Entwicklung würde also eine Mikrogyrie mit annähernd normaler Schichtung aber Bildung von kleinen Windungen zu erwarten sein, sowie Heterotopien von Ganglienzellen am Ventrikel. Vielleicht würden auch im Kleinhirn ähnliche mikrogyre Bildungen in der Rinde zustande kommen oder wenigstens Heterotopien von Körnern in der Molekularschicht am pialen Saum, wie sie oft in solchen Fällen vorkommen, als Reste der embryonalen Körnerschicht; am Ventrikel des Kleinhirns dagegen ist die Matrix bereits verschwunden, so daß hier keine Verlagerungen grauer Substanz mehr möglich wären. Dies

wäre die schlechteste Prognose, die wir diesen Gehirnen stellen können, sobald nämlich die Störung eine allgemeine und bedeutende wäre, andernfalls — bei leichterer Einwirkung und besonders bei nur lokaler Schädigung — sind entsprechend geringfügigere und mehr umschriebene Veränderungen zu erwarten. Daß sie auch ganz ausbleiben können, ist ja oben schon erwähnt worden.

Abschließend seien noch einige Erwägungen über die Ätiologie der Encephalitis in unseren Fällen mitgeteilt. Eine Encephalitis von derartig diffuser Ausbreitung wie in unseren Fällen ohne stärkere Mitbeteiligung der Meningen haben wir bisher noch nicht veröffentlicht gefunden, so daß vergleichende Untersuchungen völlig im Stiche lassen. Es können fast alle Erreger, wie im vorausgehenden gezeigt wurde, auf den Fet übergehen. Welche Erreger in unseren Fällen in Betracht kommen, ist nicht geklärt. Bei der gleichmäßigen Erkrankung beider Feten ist der diaplacentare Weg der wahrscheinlichste. Bisher wurde als häufigster Erreger die Spirochaeta pallida angesehen, wogegen weiter oben bereits im allgemeinen Stellung genommen wurde. Unsere Herde selbst bieten keinerlei Anhaltspunkte für die eine oder andere Erregergruppe. Das Verteilungsbild der Herde deutet auf eine ganz diffuse Überschwemmung des Gehirns mit Erregern bzw. Toxinen auf dem Blutweg hin. Gegen Lues spricht der bei der Geburt der Feten negative Wassermann einschließlich aller Ergänzungsreaktionen. Die Feten selbst boten ebenfalls keinen Anhalt für Lues. Eine erneute Untersuchung der Mutter ließ auch keinen Verdacht auf Lues aufkommen. Es bleibt also als einziger anamnestischer Anhaltspunkt die Angabe der Mutter über mehrfache durchgemachte Anginen. Allerdings waren diese so leichter Natur, daß die Mutter sie erst nach genauem Befragen angab; sie waren so geringfügig, daß sie sie bei der ersten Untersuchung und bei einer brieflichen recht ausführlichen Benachrichtigung vergaß. Erst bei genauer Befragung gab sie die Anginen an. Es können also offenbar auch leichtere Erkrankungen der Mutter auf den Fet übergehen und der Fet sogar schwerer als die Mutter erkranken. Es sind aber bereits schon zahlreiche fetale Infektionen bei scheinbarer Gesundheit der Mutter mitgeteilt worden, so daß es sehr wohl berechtigt ist, die mehrfachen leichten Anginen als Ursache der Encephalitis anzusehen. Hierbei erscheint es im Prinzip für die Form der Erkrankung gleich, ob sie durch Erreger selbst hervorgerufen wurde oder durch seine Toxine. Es ist auch für den vielleicht daraus entstehenden Schaden unwesentlich, ob das Erkrankungsbild als allergischer Natur angesehen wird. Von Bedeutung allein ist dagegen der eben gezeigte Erkrankungsmodus für die Ätiologie vielleicht zahlreicher recht unklarer Veränderungen bei angeborenen Idiotien. Natürlich sollen solche Fälle nicht allzusehr verallgemeinert werden, sie bieten aber eine beachtliche Stütze für die Annahme, daß eine große Zahl der bei Neugeborenen oder im ersten fröhkindlichen

Leben manifest werdenden Schwachsinnfälle oder Idiotien möglicherweise auf einem Übergang kaum beachteter Erkrankungen der Mutter auf den Fet beruhen.

Zusammenfassung.

Eine fetale Encephalitis mit leichter Meningitis und Ependymitis bis zum Verschluß des Zentralkanals wird bei Zwillingen des 6.—7. Fetalmonats beschrieben. Im Anschluß daran wird die Frage der fetalnen Entzündungsprozesse überhaupt erörtert und insbesondere auf die Bedeutung der cerebralen entzündlichen Prozesse für die Ätiologie der Entwicklungsstörungen wie auch der angeborenen Idiotien und Schwachsinnfälle hingewiesen.

Literatur.

- Bielschowsky, M.:* J. Psychol. u. Neur. **22**, 1—47 (1918); **30**, 29—75 (1924). — *Ceelen, W.:* Virchows Arch. **227**, 152—167 (1920). — *Fehlauer, A.:* Inaug.-Diss. Berlin 1922. — *Fischer, B.:* Frankf. Z. Path. **7**, 83—111 (1911). — *Gohrbandt, E.:* Virchows Arch. **247**, 374—396 (1923). — *Hallervorden, J.:* Z. Neur. **167**, 527—576 (1939). — *Hasenjäger, Th. u. G. Stroescu:* Arch. f. Psychiatr. **109**, 46—81 (1938). — *Hinselmann, H.:* Normales und pathologisches Verhalten der Placenta und des Fruchtwassers. In *Halban-Seitz:* Die Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, Teil 1, S. 241—574. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — *Jacob, H.:* Z. Neur. **155**, 1—39 (1936); **156**, 633—645 (1936); **160**, 615—648 (1938); **164**, 229 bis 258 (1939); **170**, 64—84 (1940). — *Jorge, R.:* Paris méd. **39**, 454—458 (1921). — *Juba, A.:* Arch. f. Psychiatr. **109**, 663—677 (1936). — *Karvounis, Ch.:* Inaug.-Diss. Halle 1927. — *Keller, E.:* Inaug.-Diss. Berlin 1890. — *Kockel:* Zbl. Path. **19**, 937 (1908). — *Limbeck, R. v.:* Zbl. Heilkde **7**, 87—104 (1886). — *Marinesco, M. G.:* Revue neur. **1921**, 1055—1061. — *Philipp, E.:* Z. Geburtsh. **95**, 234—250 (1929). — *Roback, H. N. u. H. J. Scherer:* Virchows Arch. **294**, 365—413 (1935). — *Salomon, H.:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **4**, 188—194 (1899). — *Schmidt, H. H.:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **23**, 213—332 (1911). — *Schmincke, A.:* Z. Neur. **60**, 290—311 (1920). — *Schönlebe, H.:* Virchows Arch. **304**, 526—538 (1939). — *Scholz, W.:* Z. Neur. **79**, 114—179 (1922). — *Spatz, H.:* Histol. Arb. Großhirnrinde **6**, 477—604 (1918); Erg.-Bd. **49**, 364 (1921). — Z. Neur. **53**, 363—394 (1920); **167**, 301—351 (1939). — *Stark, C.:* Allg. Z. Psychiatr. **32**, 260—332 (1875). — *Vogt, H.:* Über die Anatomie, das Wesen und die Entstehung mikrocephaler Mißbildungen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1905. — *Wepler, W.:* Arch. Kreislaufforsch. **2**, 210—223 (1937/38). — *Willer, H. u. L. Beck:* Z. Kreislaufforsch. **24**, 633—653 (1932). — *Wohlwill, F.:* Z. Neur. **68**, 384—415 (1921); **73**, 360—418 (1921). — Cerebrale Kinderlähmung. Handbuch der Neurologie, Bd. 16. Berlin: Springer 1936. — *Wohlwill, F. u. E. Bock:* Arch. Gynäk. **135**, 271—319 (1928/29). — Beitr. path. Anat. **85**, 469—512 (1930). — *Wolff, M.:* Z. Geburtsh. **80**, 309—343 (1918). — *Ziehen, Th.:* Krankheiten des Gehirns. In Handbuch der Nervenkrankheiten im Kindesalter von *Brun, Cramer* und *Ziehen*. Berlin 1912.