

Aus der Universitäts-Nervenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. J. ZUTT).

Über die Entwicklung der weichen Hirnhäute*.

Zugleich ein weiterer Beitrag
zur Frage fetaler entzündlicher Gehirnerkrankungen.

Von

WERNER-J. EICKE.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Januar 1949.)

Schon in einer früheren Mitteilung¹ wurde auf das Vorkommen und die Bedeutung entzündlicher fetaler Hirnerkrankungen hingewiesen. Es wurde besonders hervorgehoben, daß solche Erkrankungen zu Entwicklungsstörungen und derartigen Veränderungen führen können, die man häufig bei angeborenen Schwachsinnszuständen verschiedenen Grades findet. Es wurde in dieser Mitteilung die Vermutung geäußert, daß entzündliche Erkrankungen des Fetengehirns nicht allzu selten sein dürften. Diese Annahme hat sich, was unser Material angeht, bestätigt, denn es gelang schon sehr bald nach der Veröffentlichung der beiden ersten Fälle zwei neue zu finden. Bei der Fortsetzung der Untersuchungen fanden wir wiederum bei Zwillingen wie in den ersten Fällen eine Meningoencephalitis. Sie sind um ein geringes jünger als die beiden ersten Fälle. Es muß dabei betont werden, daß bisher nur etwa 40 Gehirne von Feten aus verschiedenen Entwicklungsstadien untersucht werden konnten². Die Veränderungen scheinen danach also recht häufig zu sein. Es ist dagegen auffällig, daß sich in der Literatur darüber nur sehr wenig Mitteilungen finden. Bei der Durchsicht der mir zugänglichen Literatur der letzten 5 Jahre konnte ich überhaupt keine einschlägigen Mitteilungen finden. Diese Tatsache dürfte wohl auf die großen Schwierigkeiten zurückzuführen sein, die bei der Sammlung und Bearbeitung des Materials bestehen. Es seien daher einige Hinweise für die Präparation solcher Gehirne gestattet:

Feten bis 10 cm Gesamtlänge werden völlig in 4%ige Formalinlösung gebracht und fixiert. Nach Durchfixierung, also nach etwa 10—12 Tagen, wird dann der

* Herrn Prof. Dr. H. SPATZ zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ EICKE, W.-J.: Arch. Psych., 116, 568, (1943).

² Das Material verdanke ich zum größten Teil dem großen Entgegenkommen von Herrn Geheimrat Prof. Dr. STÖCKEL, dem Direktor der Universitäts-Frauenklinik Berlin und besonders der unermüdlichen Arbeit meines 1944 im Osten vermißten Freundes Dr. E. GRUBE, seinerzeit Assistent der Universitäts-Frauenklinik.

Schädel im Hals direkt über den Schultern abgetrennt und in Celloidin eingebettet. Man beginnt bei der Einbettung vorausgehenden Entwässerung zweckmäßigerweise mit 30%igem Alkohol und führt über kleine Stufen weiter. Dieses Vorgehen vermeidet allzu hochgradige Schrumpfungen und Risse. Bei Feten von 10 bis 16 cm Länge dekapitiert man zweckmäßigerweise sofort und entfernt die äußeren Anteile des Schädels. Es werden also die häufigen Anteile des Gesichtes und Schädels abpräpariert. In diesem Stadium ist das Fetengehirn noch mit den Hüllen der Schädelkapsel selbst verwachsen, der Schädel weist aber andererseits schon soviel Verknöcherung auf, daß beim Schnieden nach der Einbettung Schwierigkeiten entstehen. Es müssen daher die äußeren knöchernen Anteile vom Schädel vorsichtig abpräpariert werden, während eine innere derbe bindegewebige Hülle stehen bleibt. Diese kann dann miteingebettet und geschnitten werden.

Bei Feten über 16 cm Länge empfiehlt sich folgendes Vorgehen: Sofortiges Dekapitieren und Entfernen der Kopfschwarte und der Weichteile des Schädels und des Gesichts. Es wird dann das oberste Ende des Rückenmarkkanals dorsal bis zum Kleinhirn hin eröffnet und mit einer feinen Schere bzw. bei älteren Stadien mit etwas kräftigeren Instrumenten, ein wenige Millimeter breiter Streifen bis über das Kleinhirn ausgeschnitten. Dann wird beiderseits des Sinus sagittalis über der Konvexität der Knochen eingeschnitten und sternförmig durchtrennt, so daß das Formalin allseitig an das Gehirn herankommen kann. Das Gehirn wird sodann mit dem Schädel in 4%iges Formalin eingelegt. Dieses Einschneiden ist in früheren Stadien, wie oben schon gesagt, nicht möglich, da das Gehirn und seine Hämata bis zu einer Gesamtlänge von etwa 16 cm an der Konvexität verwachsen sind und es dann zu Beschädigungen des Gehirns kommen würde. Bei den größeren Feten wird nach Anfixierung in Formalin das Gehirn völlig aus dem Schädel herauspräpariert. Es behält so seine Form. Es ist zweckmäßig, jede Präparation auf einem großen Wattepolster vorzunehmen, damit das Gehirn nicht äußeren Beschädigungen oder Druck ausgesetzt wird. Auf diesem Wattepolster wird das Gehirn dann auch in das Gefäß zur weiteren Fixierung zunächst in Formalin gelegt. Bei der folgenden Einbettung bleibt es auf diesem Wattepolster auch so lange liegen und wird gar nicht mit der Hand berührt, bis es eine genügende Härte erlangt hat. Dies ist im allgemeinen bei der Umlegung vom 70%igen zum 80%igen Alkohol der Fall.

Es erschien notwendig, sich zunächst einen Überblick über das normale Aussehen der weichen Hämata in den verschiedenen Entwicklungsstadien zu verschaffen, um richtig beurteilen zu können, was bei den Feten mit der Meningoencephalitis als krankhaft angesehen werden muß. Es wurden daher die Leptomeningen von Feten aus vier Entwicklungsstadien, und zwar von 5,8 bzw. 6,5 cm, von 17,5 cm, von 33 cm und von 42 cm Gesamtlänge untersucht. Es zeigt sich hierbei, daß die weichen Hämata eigentlich schon recht frühzeitig ihre endgültige Gestalt erhalten. Sie haben bereits bei einem Feten von 17,5 cm Gesamtlänge, also im 4. Schwangerschaftsmonat im Prinzip ihre endgültige Form erreicht. Die Änderungen, die sie dann noch durchmachen, sind nur auf die Ausdehnung beschränkt, sie sind durch die Größenzunahme und durch die Windungsbildung am Gehirn bedingt, bewirken aber keine grundlegenden Änderungen in der Struktur der Leptomeningen mehr, die selbst nur noch an Mächtigkeit zunehmen.

Sie folgen dabei den Wandlungen der Hirnoberfläche und nehmen an Stärke zu.

Der jüngste uns zur Verfügung stehende Fet (F 5) hat eine Gesamtlänge von 5,8 cm. Er wurde ebenso wie alle anderen untersuchten Feten in Celloidin eingebettet und in eine Serie zerlegt. Das Gehirn war dabei in der Schädelkapsel belassen worden. Die histologische Untersuchung zeigt, daß sich bei diesem Feten die Leptomeningen an der Konvexität in einem schmalen, mäßig zellreichen Streifen in einer

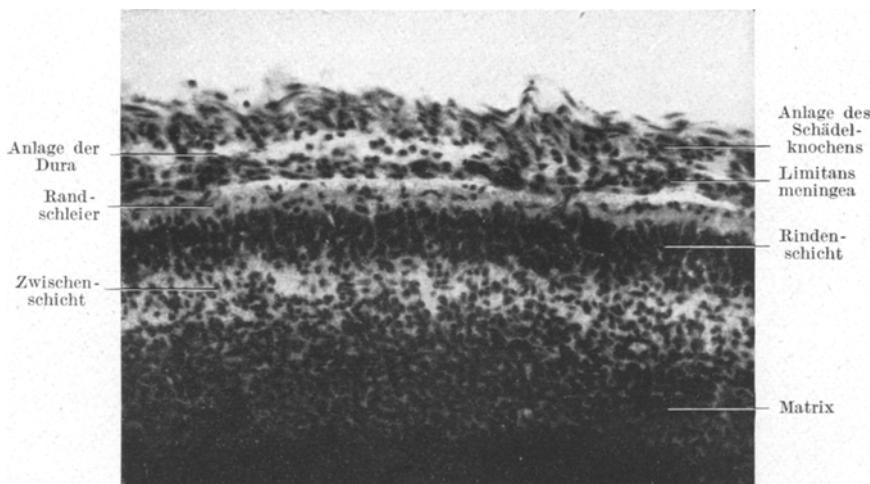


Abb. 1a. F 5, Schnitt 2. Färbung nach Nissl. Vergr. 140mal. Konvexität des Feten von 5,8 cm Gesamtlänge.

engen Verbindung mit der Hirnoberfläche und den Gewebsanteilen einherziehen, aus denen später die Schädelknochen entstehen. An der Konvexität (Abb. 1a) der späteren Großhirnhemisphären ist eine scharfe Abgrenzung der einzelnen Schichten der Hirnhüllen gegeneinander kaum möglich. Zweckmäßigerweise betrachtet man in diesem Entwicklungsstadium das Gehirn und seine Hüllen von innen nach außen. In dem schmalen Bezirk der Substanz der Wand der Großhirnhemisphäre liegt am Ventrikellumen die dichte Zone der Matrix, auf sie folgt der hellere Streifen der Zwischenschicht mit einer geringeren Zelldichte. Außerdem sind die Zellen der Zwischenschicht nicht so streng gerichtet wie in der Matrix und in der auf die Zwischenschicht nach außen folgenden Rindenschicht. Die Rindenschicht zeigt dann wieder eine größere Zelldichte; an ihrem äußeren Rande befindet sich eine schmale, kernarme Zone, der Randschleier. Im äußeren Teil des Randschleiers parallel zur Oberfläche liegen kleine rundliche Zellen. Wir möchten diese Zellen als Vorläufer der superfizialen Körnerschicht

auffassen. Die DEITERSSchen Sternzellen sind in diesem Entwicklungsstadium noch nicht zu beobachten. Es folgt auf die ebengenannten Zellen der superfizielles Körnerschicht dann noch ein ganz schmaler Streifen Hirnsubstanz, der nach JAKOB durch die feine protoplasmatische Grenzschicht der Membrana limitans externa nach der Oberfläche hin abgegrenzt wird. Dann schließt sich die Limitans meningeal an, aus der sich die Leptomeningen entwickeln. In den Präparaten ist an der Konvexität ein Streifen aus saftreichen länglichen, ziemlich

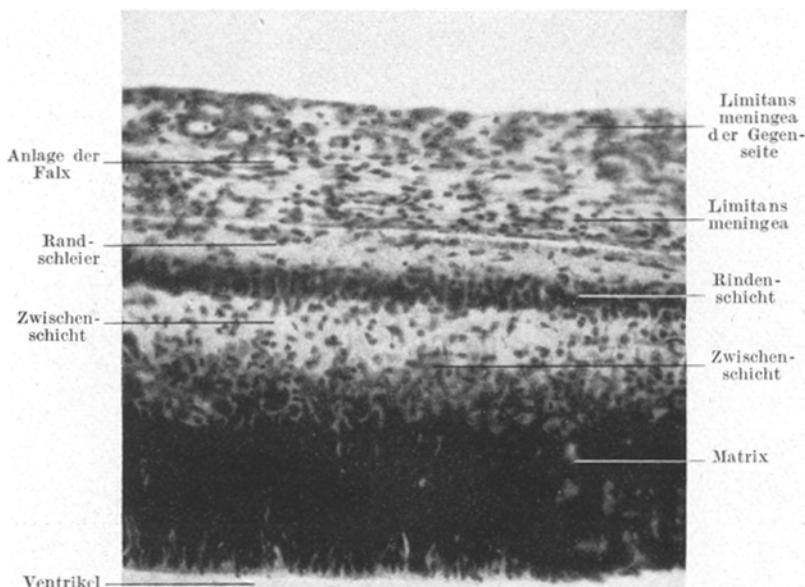


Abb. 1b. F 5, Schnitt 2. Färbung nach NISSL. Vergr. 140mal. Mediale Anteile des Telencephalons des Feten von 5,8 cm Gesamtlänge mit Falxanlage zwischen der Anlage der Meningen.

großen Zellen abzugrenzen, die in doppelter bis dreifacher Lage nebeneinander liegen. In diesem Streifen finden sich nicht sehr zahlreich Gefäße. Es folgt dann eine schmale Zone, in der die länglichen spindelförmigen Zellen etwas lockerer liegen. Dann sieht man weiter nach außen hin eine dichte Lage etwas kleinerer, dicht liegender, länglicher Zellen; diese stellen die Anlage des knöchernen Schädels dar. Eine scharfe Abgrenzung der Hirnhüllen gegeneinander ist also in diesem Stadium über der Konvexität noch nicht möglich. Ein ähnliches Bild (Abb. 1b) bietet sich, wenn man auf einem Schnitt durch vordere Anteile des Telencephalons die medialen Anteile der beiden Großhirnbläschen betrachtet. An der Grenze des Randschleiers liegt genau wie an der Konvexität die schon beschriebene Zellage, die wohl als

Vorläufer der superfiziellen Körnerschicht zu betrachten ist. Dann folgt nach der feinen protoplasmatischen Grenzschicht die Anlage der Leptomeningen und der Falx. Diese bilden eine kaum voneinander zu trennende Einheit. Nur angedeutet hat man den Eindruck einer Dreischichtung. Auf eine etwas zellreichere Zone folgt nämlich ein etwas zellärmerer schmaler Streifen, auf diesen dann wieder ein zellreicherer Abschnitt. Die zellreichen Anteile dürften wohl die Vorläufer der Leptomeningen darstellen, während aus dem zellärmeren Streifen

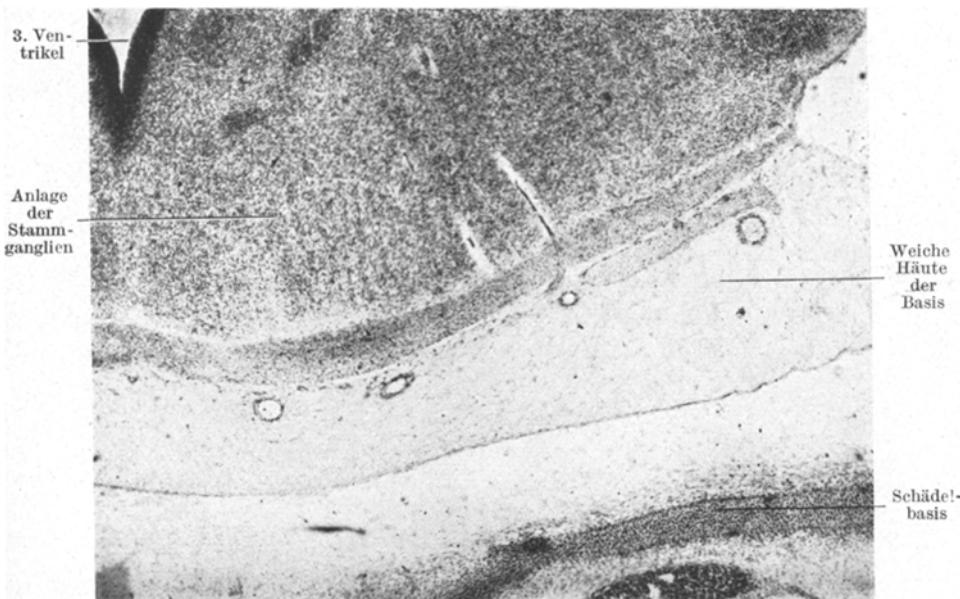


Abb. 2. F 5, Schnitt 230. Färbung nach NISSL. Vergr. 38mal. Weiche Häute der Basis des Feten von 5,8 cm Gesamtlänge.

sich vermutlich die Falx entwickelt. Entsprechend kann man wohl auch an der Konvexität annehmen, daß aus der zellärmeren schmalen Zellage die Dura hervorgeht, während aus der zellreicherem Partie mit den Gefäßen die Leptomeningen entstehen. Das gleiche Bild haben die Hirnhüllen über den lateralen Teilen der Konvexität. Eine Änderung dieses Bildes tritt erst ein, wenn man basolaterale Abschnitte betrachtet. Die Leptomeningen werden hier wesentlich zellärmer und viel lockiger. Besonders ausgeprägt ist die Änderung des Aussehens der Leptomeningen an der Basis (Abb. 2). Die Anlage des knöchernen Schädels ist hier gut zu erkennen. Dann folgt eine gegen die Leptomeningen scharf abgegrenzte Schicht lockeren Bindegewebes. Die Grenze wird dabei nach innen von einer Doppel Lage dichtliegender Bindegewebszellen gebildet. Es dürfte sich dabei wohl um die Dura

handeln. Das Gebiet zwischen dieser doppelten dichten Lage von Bindegewebszellen und der Hirnsubstanz wird von den weitmaschigen lockeren Meningen eingenommen. Diese enthalten einige Gefäße. Vergleicht man das Aussehen der Leptomeningen der Konvexität mit denen der Basis, so sieht man, daß die einzelnen Zellen der Basismeningen genau so saftreich und groß sind, wie die der Konvexität. Nur dadurch, daß sie viel lockerer liegen, hat man zunächst den Eindruck, daß sie schmäler und kleiner wären. An der Grenze zur Hirnsubstanz besteht auch in den weichen Häuten der Basis eine Verdichtung der Zellagen. Dasselbe Aussehen, wie eben beschrieben, haben die Leptomeningen auch im Bereich der Anlage der Brücke und Medulla oblongata. Überall ist die Hirnbasis von einem weitmaschigen, lockeren Netz der weichen Hämme umgeben. Die Schnitte zeigen also in diesem Entwicklungsstadium sehr beträchtliche Unterschiede im Aussehen der Leptomeningen an Konvexität und Basis. Dieser Unterschied beruht auf der verschiedenen Mächtigkeit der Leptomeningen und auf der verschieden dichten Lage der Zellen, nicht aber auf einem verschiedenen Aussehen der einzelnen Zellen. Man hat unbedingt den Eindruck, daß in den verschiedenen Gebieten eine verschieden weit fortgeschrittene Entwicklung der Leptomeningen vorliegt, entsprechend auch dem verschiedenen Grade der Entwicklung der einzelnen Abschnitte des Gehirns, wenn auch die später durchzuführenden Abgrenzungen von Pia und Arachnoidea hier noch nicht vorzunehmen sind. Präparate eines etwas größeren Feten (F 3) (Gesamtlänge 6,5 cm) zeigen völlig gleiche Bilder.

Bei einem Feten (F 2) von insgesamt 17,5 cm Länge gleicht der Aufbau der weichen Hämme im Prinzip schon dem des Erwachsenen. Die Entwicklung des Gehirns ist zu diesem Zeitpunkt gegenüber dem des eben betrachteten Feten schon wesentlich weiter fortgeschritten. Im Aufbau der Hemisphärenwand ist deutlich die von JAKOB nach HIS beschriebene Achtschichtung zu erkennen. An dieser Stelle brauchen jedoch nur die oberste Rindenschicht und die Leptomeningen genauer betrachtet zu werden. An der Konvexität liegt im äußersten Teil der Rindenanlage an der Randschicht eine kernärmere Zone (Abb. 3), auf die ein schmaler kernreicher Streifen folgt. Es handelt sich um die superfizielle Körnerschicht; in ihr liegen meist rundliche, kleinere Zellen. Hier fallen jetzt auch größere, ziemlich plumpe, recht gut entwickelte Ganglienzellen auf (DEITTERSche Sternzellen). Durch den Randschleier ziehen hier und da Capillaren. Die Grenze der Leptomeningen gegen die Rinde wird von einer einfachen Lage langgestreckter schmäler, ziemlich großer Zellen gebildet, die der Rindenoberfläche fest anliegen. Es dürfte sich hierbei um die spätere Pia handeln. Es folgt dann eine Zone langgestreckter, ziemlich dichtliegender, saft-

reicher spindelförmiger Zellen. Hierauf folgt ein breiter Bezirk lockeren Gewebes mit weiten Maschen, der als der spätere Subarachnoidalraum anzusehen ist. Auch die hier liegenden Zellen sind spindelförmige, langgestreckte, saftreiche Gebilde. Die äußere Abgrenzung der Leptomeningen wird von einer doppelten Lage etwas schmälerer, längsgerichteter Zellen gebildet. Aus diesen dürfte wohl die Arachnoidea entstehen. In dem inneren Bezirk der Leptomeningen liegen zahlreiche kleinere Gefäße. In diesem Entwicklungsstadium sind Arterien und

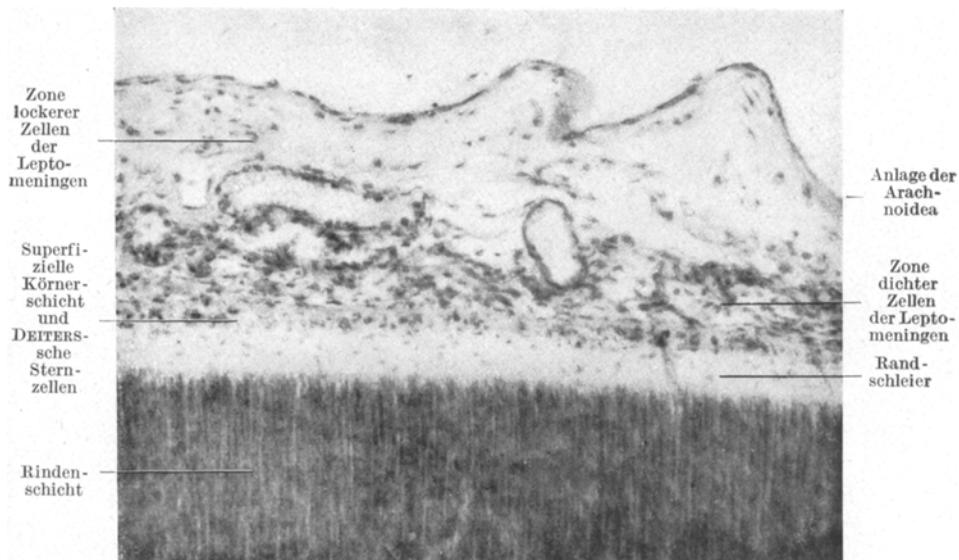


Abb. 3. F 2, Block II, Schnittrichtung 2, Schnitt 147. Färbung nach NISSL.
Vergr. 140mal. Leptomeningen der Konvexität des Feten von 17,5 cm Gesamtlänge.

Venen schon sehr wohl zu unterscheiden. Die größeren Gefäße liegen vor allem in dem Grenzgebiet zwischen den dichteren und den lockeren Anteilen der weichen Häute. In den Gefäßen sind neben den Erythrocyten sehr reichlich kernhaltige Zellen von sehr verschiedener Größe zu erkennen. Ebenso sehen die weichen Häute in der Fossa interhemisphaerica aus (Abb. 4). Hier ist die superfizielle Körnerschicht ebenfalls in der schmalen Randschicht gut zu erkennen. Es folgt dann gut erkennbar die ziemlich schmale, zellreiche Partie und auf sie die lockeren Schichten der weichen Häute mit den großen Gefäßen. In diesem Entwicklungsstadium ist der Unterschied zwischen den weichen Häuten der Basis und denen über der Konvexität nicht mehr so hochgradig. Die Leptomeningen der Basis zeigen eine schmale, aus 2 bis 3 Zellagen bestehende, dichtere Zone, die direkt an der Hirnsubstanz liegt. Im übrigen sind sie sehr weitmaschig, locker gebaut, relativ

zellarm und enthalten zahlreiche Gefäße. Die Zellen sind genau wie an der Konvexität recht saftreiche, meist bipolare spindelige Zellen mit langen Ausläufern, die ein weitmaschiges Netz bilden. Hier und da sieht man auch einige rundliche Zellen, die etwa ebenso groß sind wie die spindeligen Zellen. Die Grenze nach außen wird von einer doppelten dichten Zellage gebildet. Dies dürfte die spätere Arachnoidea sein. Es fällt in diesem Entwicklungsstadium genau wie schon bei den jüngeren Stadien auf, daß die Mächtigkeit der Leptomeningen zur

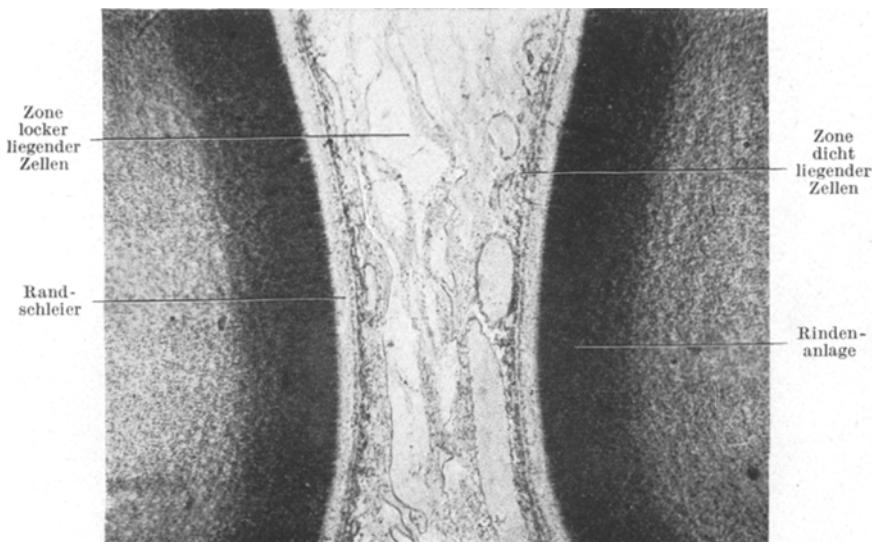


Abb. 4. F 2, Block II, Schnittrichtung 1, Schnitt 3. Färbung nach NISSL, Vergr. 40mal. Leptomeningen aus der Fossa interhemisphaerica des Feten von 17,5 cm Gesamtlänge.

Basis hin zunimmt, so daß die Basis des Gehirns von einem großen weitmaschigen Meningealnetz umgeben ist. Wie später beim Erwachsenen ist hier auch schon beim Feten der weite, basale Subarachnoidalraum angelegt.

Um das Aussehen der weichen Hämäte von Feten von etwa 30 cm Gesamtlänge betrachten zu können, mußten die Gehirne unserer schon früher beschriebenen Feten F 8 und F 9 mit einer Gesamtlänge von je 33 cm herangezogen werden. Es wurde schon in der früheren Beschreibung darauf hingewiesen, daß bei diesen Feten in den weichen Hämäten hier und da einige Infiltrate vorhanden sind. Im Vordergrund steht jedoch bei diesen Fällen bei weitem die Encephalitis. Betrachtet man bei ihnen die Leptomeningen der Konvexität (Abb. 5), so zeigen diese gegenüber den zuvor beschriebenen Bildern der Leptomeningen des Feten von 17,5 cm Gesamtlänge keinerlei prinzipielle Unterschiede.

Die dicht unter der Oberfläche des Gehirns im äußersten Anteil des Randschleiers gelegene superfizielle Körnerschicht ist in diesem Entwicklungsstadium recht mächtig. Die Grenze der weichen Hämme gegen das Gehirn wird ebenso wie bei dem zuvor beschriebenen Fetengehirn von einer einfachen, der Hirnoberfläche dicht anliegenden Lage von Zellen, wohl der Pia, gebildet. Auf diese folgen dann mehrere, ziemlich dicht nebeneinander liegende Lagen von längsgerichteten,

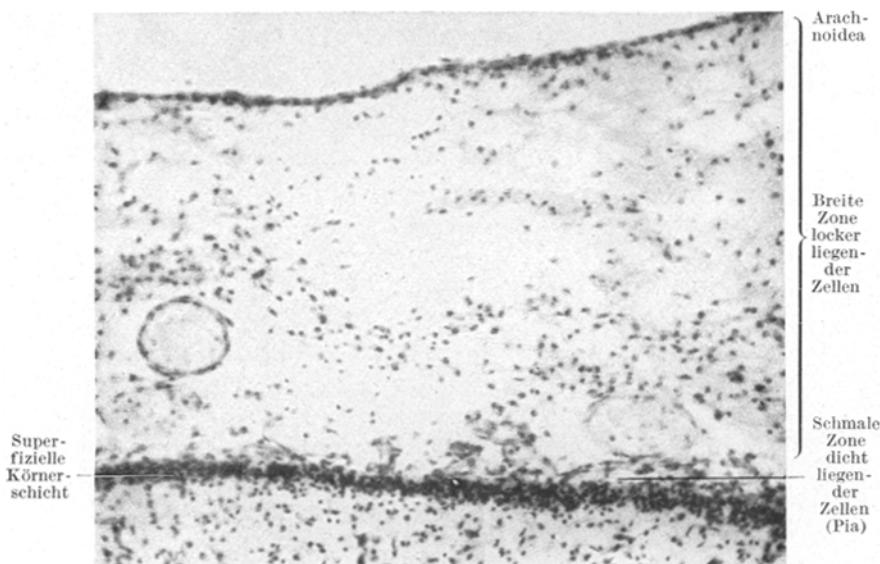


Abb. 5. F 8, Block II, Schnitt 301. Färbung nach NISSL, Vergr. 140mal.
Leptomeningen der Konvexität des Feten von 33 cm Gesamtlänge.

spindeligen Zellen. Dieser Teil der Leptomeningen hat die gleiche Ausdehnung behalten wie bei den Feten aus dem 4. Schwangerschaftsmonat. Nur die lockeren Anteile der weichen Hämme haben beträchtlich an Mächtigkeit zugenommen. Die äußere Begrenzung wird, genau wie zuvor beschrieben, von einer dichten Doppel-lage der spindeligen Zellen, der Arachnoidea, gebildet. Der Zellgehalt hat in diesem Stadium gegenüber dem vorigen nicht wesentlich zugenommen. Neben den spindeligen Zellen sind auch einige rundliche Zellelemente in das Maschenwerk der Leptomeningen eingefügt. Sie haben die gleiche Anfärbbarkeit und Größe wie die spindeligen Zellen.

Die Betrachtung der Leptomeningen eines Feten von 42 cm Gesamtlänge (Abb. 6) und von reifen Gehirnen zeigt, daß in der weiteren Entwicklung das Aussehen der Leptomeningen kaum noch Veränderungen unterworfen ist.

Nach diesem Abriß über das Aussehen und die Entwicklung der weichen Hämme in den verschiedenen Entwicklungsstadien wenden wir uns nun unseren neuen Fällen mit den entzündlichen Veränderungen am Gehirn und seinen Hämme zu.

Über die Mutter der Zwillinge ist folgendes bekannt: Sie ist eine 39jährige Frau und hat bereits 5 lebende Kinder. Von früheren Fehlgeburten ist nichts bekannt. Die letzte Regel war am 2. 8. 43. Im Dezember 1943 erkältete sich die Mutter, sie machte eine kurze fiebige Erkältungskrankheit durch und erholte

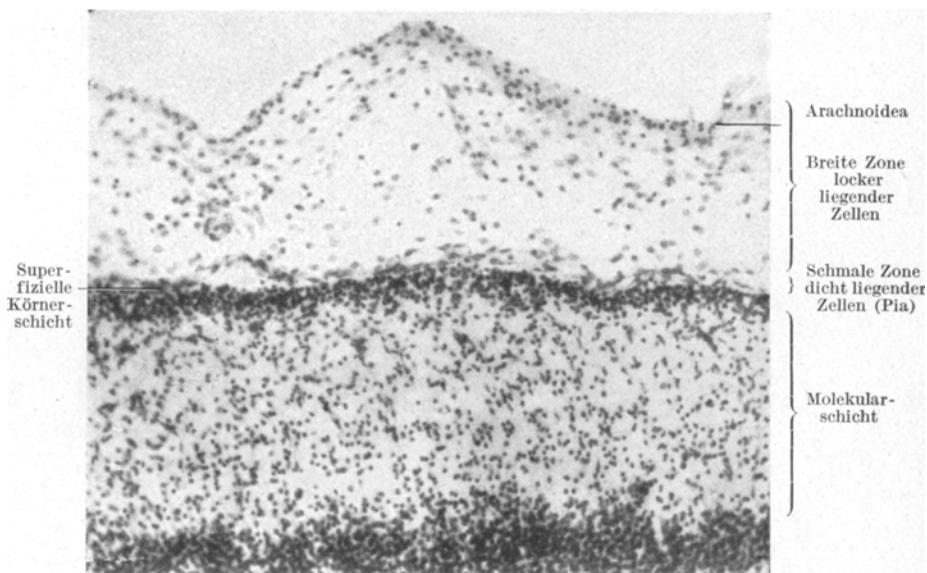


Abb. 6. F 6 rechts, Block III, Schnitt 90. Färbung nach NISSL. Vergr. 140mal.
Leptomeningen von der Konvexität des Feten von 42 cm Gesamtlänge.

sich nicht mehr völlig. Sie klagte seitdem über Husten, gelegentliche Kopfschmerzen und leichte Temperaturerhöhungen. In der Nacht vom 22. zum 23. Januar 1944 bekam sie höheres Fieber. Am 23. Januar wurden die beiden Früchte ausgestoßen. Es handelte sich um einen weiblichen, 29 cm langen, 550 g schweren Fetus (F 26) und einen männlichen, 31 cm langen, 660 g schweren Fetus (F 27). Nach der Entbindung erholte sich die Mutter gut. Die Placenta zeigte deutlich zwei Eihüllen. Bei der Geburt und kurz danach hatte der männliche Fetus eine eigentlich langgezogene, fast wie skandierende Schnappatmung. Der weibliche Fetus atmete nicht. Nach einer halben Stunde setzte die Atmung auch bei dem männlichen Fetus ein.

Beide Feten wurden dann sofort dekapitiert und in Formalin gebracht. Die Obduktion der Körper ergab an Auffälligkeiten nur bei dem männlichen Fetus einen 3·2·1 cm großen frischen Bluterguß frei im Oberbauch, der offenbar bei der Geburt entstanden war. Die Gehirne wurden dann in üblicher Art und Weise präpariert.

Nach der Entfernung des Schädeldaches und der Dura zeigte sich bei dem männlichen Fetus über dem Schläfenlappenpol, der Fossa Sylvii

und den angrenzenden Anteilen der Konvexität links ein weißlicher Belag, der das typische Bild einer eitrigen Meningitis wie beim Erwachsenen bot (Abb. 7). Die Meningen an der Basis waren auf der

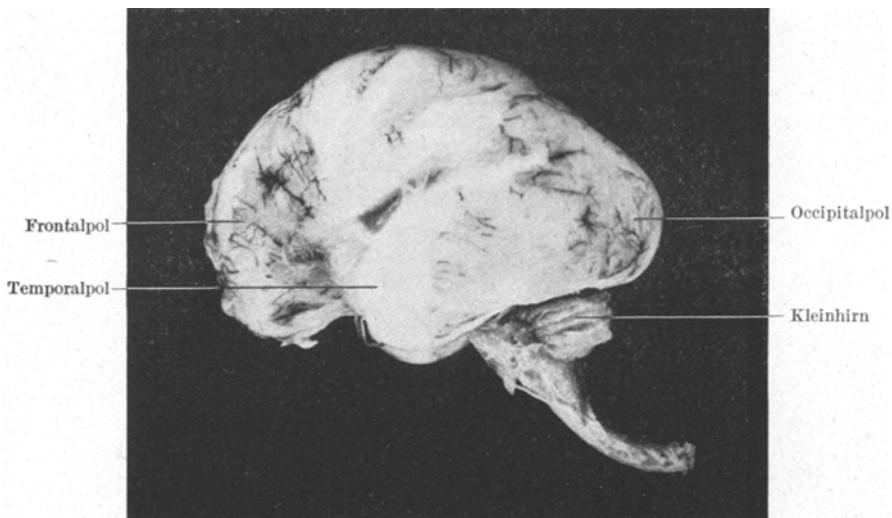


Abb. 7. Aufnahme der linken Hemisphäre von F 27. Vergr. 1,25mal. Hochgradige milchige Trübung der Meningen der basalen Anteile der linken Hemisphäre und in der Umgebung der Fossa Sylvii.

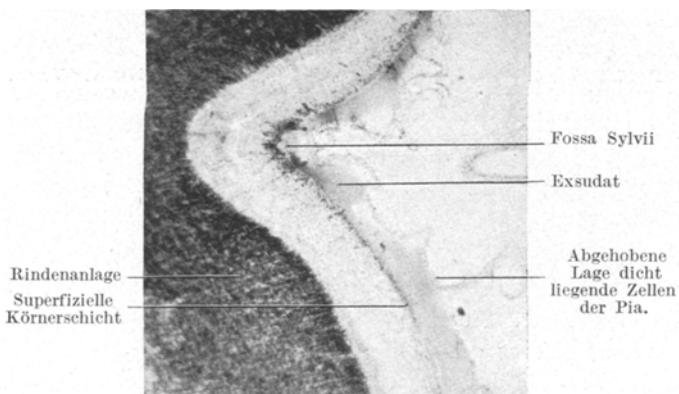


Abb. 8. F 27 links, Block II, Schnitt 100. Färbung nach NISSL. Vergr. 40mal. Das Exsudat hat die Pia abgehoben. Die lockeren Anteile der Leptomeningen fehlen infolge artefizieller Beschädigung.

linken Seite bei dem männlichen Fet ebenfalls intensiv milchig getrübt, während sie auf der rechten Seite nur ganz gering getrübt waren. Eine deutlichere Trübung griff von links her nur noch auf die Meningen der Brücke, in der Cisterna basalis und im Beginn der Fossa Sylvii rechts

über. Eine ganz geringe makroskopisch kaum merkliche Trübung zeigten auch die Meningen des weiblichen Feten. Beide Gehirne wurden sodann in Celloidin eingebettet und vollkommen in Serien aufgeschnitten.

Die histologische Untersuchung zeigt nun, daß diese Trübung der Meningen von F 27 neben Zellvermehrungen sicher auch auf bei Nissl-Färbung blaßviolettblau angefärbten Exsudatmassen beruht, die sich zwischen Hirnoberfläche und Leptomeningen befinden (Abb. 8). Sie haben in breiterer oder schmälerer Ansammlung die Leptomeningen, und zwar die

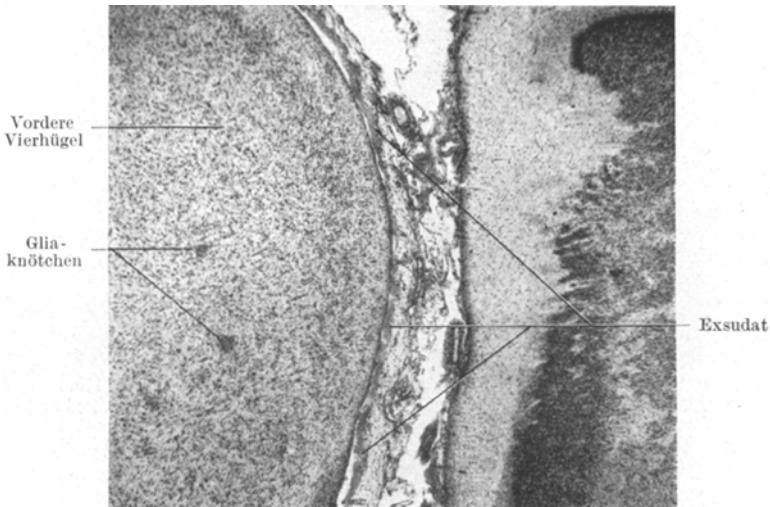


Abb. 9. F 27 links, Block II, Schnitt 880. Färbung nach NISSL. Vergr. 25mal. Auf dem Schnitt durch die vorderen Vierhügel und die mediobasale Rinde auf Höhe des caudalen Endes des Ammonshorns sieht man dicht auf der Hirnoberfläche deutliche Exsudate.

Pia, abgehoben. Aber nicht nur an diesen makroskopisch auffälligen Partien wurden Exsudate gefunden; sie liegen auch an der Basis und im Bereich der Vierhügelgegend (Abb. 9). Ebenso sieht man Exsudate in der Fossa Sylvii rechts und in recht geringem Maße auch auf der Ventrikeloberfläche. Sie sind allerdings außerhalb des makroskopisch auffallenden Gebietes deutlich geringer. Der andere Fetus zeigte ebenfalls in der Fossa Sylvii solche Auflagerungen, die mit Ausnahme des hinteren Endes der Fossa Sylvii links jedoch nur recht spärlich vorhanden sind. Die Exsudatmassen befinden sich zwischen Hirnoberfläche und den Leptomeningen und haben die schon beschriebene einfache Lage langgestreckter, schwach angefärbter, ziemlich großer Zellen abgehoben, die sonst der Hirnoberfläche direkt aufliegen und die Pia darstellen. An einigen Stellen der meist veränderten Abschnitte sind solche Exsudate auch in geringem Maße zwischen die Rinden-

schichten eingedrungen. Neben diesen Exsudaten fällt in den Leptomeningen bei genauerer Betrachtung ein ziemlicher Zellreichtum auf. Die Leptomeningen an der Konvexität der linken Seite von F 27 zeigen sehr beträchtliche Zellvermehrungen (Abb. 10). Bei stärkeren Vergrößerungen erkennt man, daß die Zellen vorwiegend aus länglichen bis ovalen, spindeligen Elementen bestehen, die recht dicht liegen. Dazwischen sind aber auch reichlich rundliche Zellelemente vorhanden, deren Zellkörper oft nicht ganz scharf abzugrenzen ist.

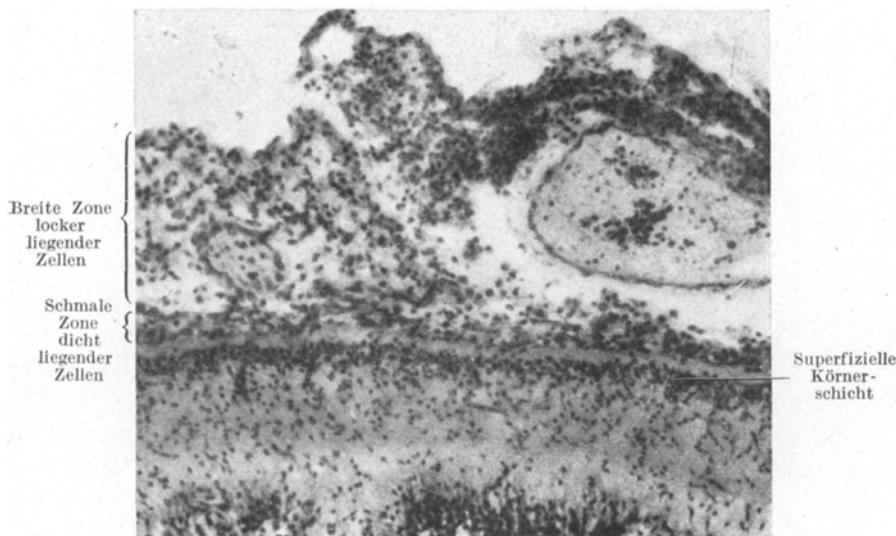


Abb. 10. F 27 links, Block II, Schnitt 550. Färbung nach NISSL. Vergr. 140mal. Hochgradige Zellvermehrungen in den Leptomeningen über der Konvexität links.

Diese Zellen haben etwa die Größe der Spindelzellen und sind auch ebenso angefärbt. Es dürfte sich bei ihnen um aus dem Verband gelöste Bindegewebszellen handeln. Weiter sieht man in der Umgebung der Gefäße und frei in den Leptomeningen kleinere, ziemlich stark angefärbte rundliche Zellelemente. Vereinzelt sind ebenso angefärbte größere Zellen vorhanden, die sich von den zuletzt genannten nur dadurch unterscheiden, daß sie etwas größer sind. Bei diesen eben genannten Zellen dürfte es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um weiße, ausgetretene Blutkörperchen handeln, wobei ein scharfer Unterschied zwischen Lymphocyten und Leukocyten in diesem Entwicklungsstadium noch nicht gemacht werden kann. Die Veränderungen in der Fossa Sylvii sind gleicher Art. Neben einem allgemeinen Zellreichtum aus den schon beschriebenen Zellelementen, die wir von den Bindegewebszellen der weichen Häute ableiten möchten, sind

kleinere Infiltratzellen an den Gefäßen und frei im Subarachnoidalraum zu beobachten. Über der Basis des Temporallappens der linken Seite sind die eben beschriebenen Veränderungen in ziemlicher Stärke zu finden (Abb. 11a und 11b). Hierbei sieht man recht erhebliche Rundzellinfiltrate um Gefäße auch in der obersten Rindenschicht. Diese Veränderungen der Hirnsubstanz sollen weiter unten beschrieben werden. In den Leptomeningen der rechten Hemisphäre dieses Feten

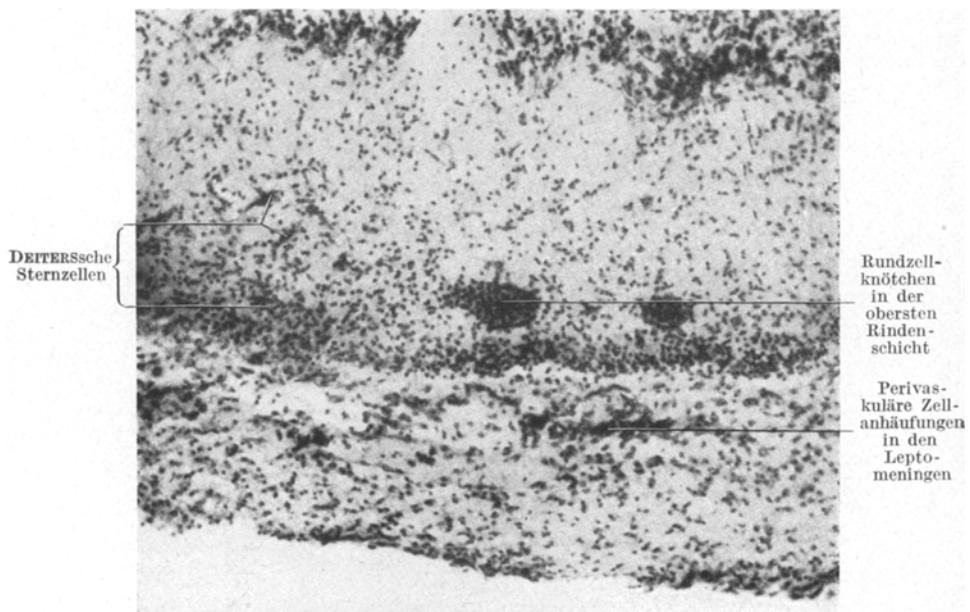


Abb. 11a. F 27 links, Block II. Schnitt 360. Färbung nach NISSL. Vergr. 140mal.
Temporallappenbasis mit reichlich Infiltraten und Vermehrung von Bindegewebszellen.
Perivasculäre Infiltrate in der obersten Rindenschicht.

ist der Zellreichtum und besonders die Menge der Rundzellinfiltrate an den Gefäßen bei weitem nicht so hochgradig wie auf der linken Seite. Vergleicht man allerdings die Schnitte mit entsprechenden Schnitten etwa gleichweit entwickelter Feten, so erkennt man, daß sich auch rechts bedeutend mehr Zellen finden als dies normal der Fall ist. Der Unterschied gegenüber der linken Seite ist dabei aber doch recht deutlich. Es sind hier nur wenig perivasculäre Rundzellinfiltrate zu finden, obwohl danach natürlich ebenso gründlich gesucht wurde wie auf der linken Seite. Nur an der Basis der rechten Hemisphere sind die Infiltrate reichlicher und gleichen ungefähr denen der linken Seite. Über dem Occipitalpol sind die Zellen der Leptomeningen im allgemeinen mäßig vermehrt, knötchenförmige perivasculäre Rund-

zellanhäufungen fehlen. Der Befund gleicht im übrigen dem, der über den rückwärtigen Anteilen der Konvexität links erhoben wurde. Im Gebiet der Brücke und der Vierhügel (s. Abb. 9) sind neben mäßigen Exsudaten geringe Zellvermehrungen in den weichen Häuten zu erkennen. Perivasculäre Zellansammlungen sind nicht vorhanden. Die Leptomeningen des Kleinhirns dieses Falles (Abb. 12) sind recht zellreich und lassen einige perivasculäre Infiltrate erkennen. Auch in den

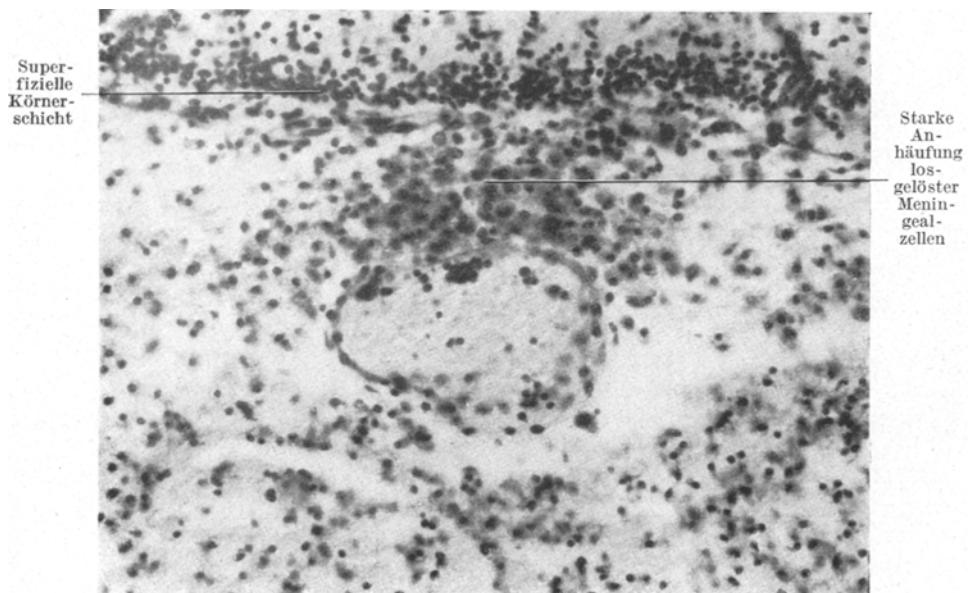


Abb. 11b. F 27 links, Block II, Schnitt 330. Färbung nach NISSL. Vergr. 330mal.
Bei dieser stärkeren Vergrößerung der weichen Häute der Basis des Temporallappens fällt vor allen eine Vermehrung der aus dem Verbande gelösten Bindegewebszellen auf.

Leptomeningen über der Brücke und der Medulla oblongata sind vereinzelt perivasculäre Zellanhäufungen festzustellen. Sie bieten gegenüber solchen Abschnitten der Meningen des Großhirns, die nur mäßig hochgradige Veränderungen aufweisen, kaum Unterschiede.

Wie schon eben betont, ist auch in den Meningen des anderen Zwillings (F 26), eine zum Teil beträchtliche Zellvermehrung in den weichen Häuten des Großhirns festzustellen. Die Veränderungen sind jedoch im Durchschnitt geringer als bei dem anderen Zwillling. Über dem Frontalpol der rechten Hemisphäre sieht man in den Leptomeningen dieses Zwillings diffuse Zellvermehrungen in mäßiger bis mittlerer Menge; perivasculäre Rundzellinfiltrate werden vermißt. Auf der linken, Hemisphäre von F 26 zeigen die Leptomeningen an der Frontalpolspitze kaum Veränderungen. Weiter zurück am linken

Frontalpol bestehen wie rechts geringe diffuse Zellvermehrungen, einige Rundzellinfiltrate fallen besonders in den basalen Leptomeningen über dem Olfactorius und medial wie dorsal davon auf. In der Fossa Sylvii sind die Veränderungen im Bereich des Beginns der Fossa Sylvii rechts wie links recht beträchtlich. Auf der Höhe der Mitte der Fossa Sylvii sind vor allem die basalen Leptomeningen recht zellreich. An der Konvexität bestehen zu Beginn der Fossa Sylvii beträchtliche diffuse



Abb. 12. F 27, Kleinhirn, Schnitt 421. Färbung nach NISSL, Vergr. 40mal. In den weichen Häuten des Kleinhirns sind deutlich perivaskuläre Infiltrate und ein allgemeiner Zellreichtum zu erkennen.

Zellvermehrungen und Infiltrate. Vorwiegend sind solche in den Leptomeningen zwischen der Temporalpolspitze und der Konvexität vorhanden. Es kommen vereinzelt freie Rundzellknötchen vor. Weiter zurück nehmen diese Veränderungen beiderseits erheblich an Intensität ab. Die Veränderungen zeigen im Aufbau die gleichen Bilder wie F 27. Über dem Occipitalpol sind nur noch geringfügige Veränderungen festzustellen. Besonders gering sind sie über den dorso-medialen Abschnitten des Occipitalpols. In den Leptomeningen des Kleinhirns sind nur diffuse Zellvermehrungen, aber keine perivasculären Zellanhäufungen zu finden. Die Leptomeningen über der Medulla zeigen keine Auffälligkeiten.

Die eingehende Betrachtung des Ependyms ergab an einigen Stellen im Ventrikelsystem der linken Hemisphäre von F 27 fragliche Ependymknötchen. Es handelte sich jedoch nur um Auflagerungen von dunkelangefärbten, an Lymphocyten erinnernden Zellelementen. Ependymbreschen wie im Fall F 8 und F 9 abgebildet werden konnten, waren nicht zu finden.

Betrachtet man nun die Hirnsubstanz selbst, so sind in ihr an verschiedensten Stellen und vor allem in den Stammganglien Knötchen und hier und da Infiltrate an den Gefäßen zu beobachten. Bei der Beurteilung der Infiltrate in der Substanz ist zu bedenken, daß sich in diesem Entwicklungsstadium häufig Ansammlungen von Matrixzellen an den Gefäßen finden, die in den basalen Anteilen der Stammganglien laufen. Diese Matrixmassen, die wir auch in unseren Fällen

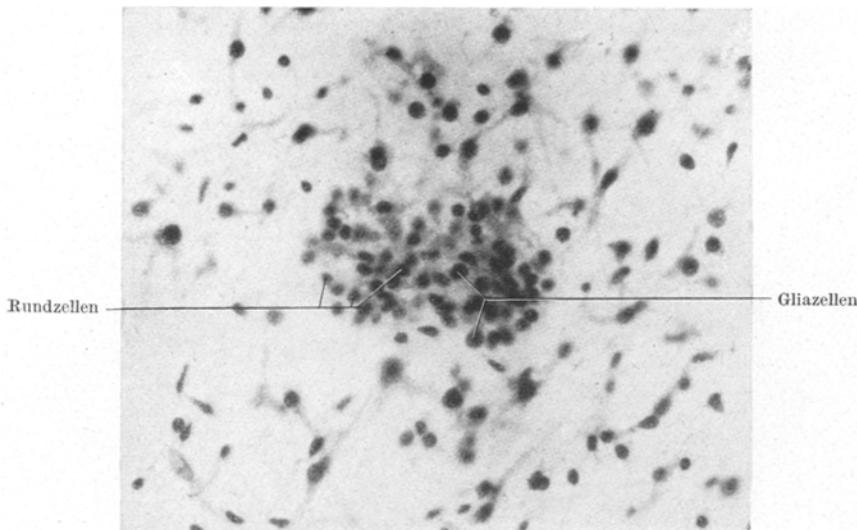


Abb. 13. F 27 rechts, Block II, Schnitt 160. Färbung nach NISSL. Vergr. 330mal.
Knötchen aus dem Striatum nahe der äußeren Kapsel vorwiegend aus dunkel
angefärbten Rundzellen zusammengesetzt.

beobachten konnten, dürfen auf keinen Fall mit Infiltraten verwechselt werden. Es handelt sich hierbei aber um homogene Mäntel von gleichmäßig großen, dicht liegenden Matrixzellen, die in kompakten Zügen um die Gefäße angeordnet sind. In unseren Fällen finden sich daneben einwandfreie Knötchen und Infiltrate. Die Knötchen wurden in überwiegender Zahl in der linken Hemisphäre von F 27 gefunden. Besonders häufig waren sie dabei in den Stammganglien. Die Knötchen haben einen verschiedenen Aufbau. Fast immer ist der Zusammenhang mit einem Gefäß nachzuweisen. Man findet Knötchen (Abb. 13), die fast rein aus dunkelangefärbten Rundzellen aufgebaut sind. Diese Rundzellen sind um ein geringes kleiner als die in der Nähe liegenden Gliazellen und wesentlich intensiver als die Gliazellen angefärbt. In anderen Knötchen sind neben den Rundzellen, die wir für Lymphocyten halten möchten, auch etwas größere rundliche, im Farbton

nicht ganz so intensiv angefärbte Zellen und plumpe längliche Elemente am Aufbau beteiligt. Bei den größeren rundlichen Zellen handelt es sich offenbar um Astrocyten, während die Entscheidung, um was für Zellen es sich bei den länglich kolbig, stäbchenförmigen Elementen handelt, schwieriger ist. Vermutlich sind dies Abkömmlinge der Gefäßwand. Schließlich fallen auch noch im Aufbau der Knötchen neben den dunkel pigmentierten rundlichen, ziemlich kleinen Zellen etwas größere auf, deren Kernstruktur an Plasmazellen erinnert. Neben den Knötchen sind nun auch vorwiegend perivasculäre Rundzellinfiltrate zu

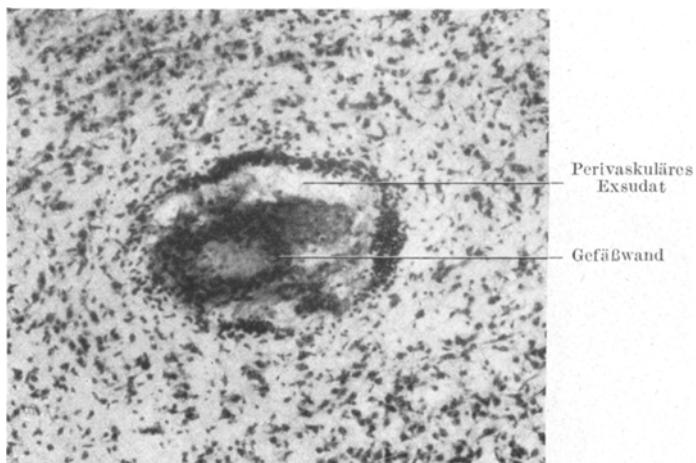


Abb. 14. F 27, links Block II, Schnitt 360. Färbung nach NISSL, Vergr. 140mal.
Gefäß mit perivasculärem Exsudat aus dem Nucleus amygdalae.

sehen. Daß es außer dem Auftreten von Infiltratmänteln auch an den Gefäßen noch zu einem Austritt von Exsudat kommen kann, wurde vereinzelt beobachtet (Abb. 14). Die Knötchen finden sich, wie schon betont, am häufigsten im Bezirk der linken Stammganglien von F 27. Daneben sind solche auch in der basalen Rinde (vgl. Abb. 11a) und auch im Ammonshorn sowie in der Vierhügelgegend der linken Hemisphäre (vgl. Abb. 9) sichtbar. In den Stammganglien der rechten Hemisphäre von F 27 sind nur wenig ebenso gebaute Knötchen vorhanden. Ganz vereinzelt finden sich auch derartige Knötchen in geringerer Stärke in den Stammganglien von F 26.

Die Organe bieten bei beiden Feten keine Entzündungserscheinungen.

Faßt man den Befund noch einmal zusammen, so fällt makroskopisch über der linken Hemisphäre von F 27 eine offenbar eitrige Meningitis auf. Bei der histologischen Untersuchung erkennt man

dann zwischen den weichen Häuten und der Hirnoberfläche des schon makroskopisch veränderten Gebiets reichlich Exsudat. Solche Exsudate finden sich in geringerem Maße auch in der rechten Fossa Sylvii sowie basal und auf dem Ependym von F 27. Der andere Zwilling F 26 zeigt solche Exsudatablagerungen ebenfalls und an den gleichen Stellen wie F 27, jedoch in wesentlich geringerem Maße. Weiter fällt in den weichen Häuten eine wechselnd hochgradige, zum Teil sehr erhebliche Vermehrung der Meningealzellen, zum Teil offenbar mit Lösung derselben aus dem Verbande auf. Schließlich sind in geringerem Maße Austritte von weißen Blutbestandteilen diffus in den Leptomeningen und gering in perivaskulärer Anordnung vorhanden. Weiter ist eine besonders reichlich in der linken Hemisphäre von F 27 vorhandene knötchenförmige Encephalitis auffällig. Sie ist im wesentlichen auf das Gebiet der Stammganglien links beschränkt. Nur gering ist sie in den rechten Stammganglien und im Kleinhirn, dem Vierhügelgebiet und der basalen Rinde dieses Feten vorhanden. Nur sehr gering ist die Encephalitis bei dem anderen Feten, hier wurden nur einige Knötchen in den Stammganglien nachgewiesen. Eine Ependymitis konnte bei beiden Feten nicht einwandfrei nachgewiesen werden.

Einige Fragen müssen an dieser Stelle noch erörtert werden. Dies ist zunächst die besondere Form der Entzündung in den Meningen der mitgeteilten Fälle. Während nach dem makroskopischen Aussehen mit einer typischen eitrigen Meningitis gerechnet wurde, fiel bei der histologischen Untersuchung in den Leptomeningen vor allem die sehr starke Vermehrung der ortständigen Bindegewebszellen auf. Dazwischen sind auch sicher Lymphocyten vorhanden; einwandfreie Leukocyten konnten aber nicht nachgewiesen werden und waren auch im Lumen zahlreicher darauf untersuchter Gefäßquerschnitte nicht vorhanden. Im Blut waren sehr reichlich große kernhaltige Elemente sichtbar. Es dürfte sich hierbei höchstwahrscheinlich um Vorstufen von Erythrocyten und fraglos sehr häufig auch um solche von Leukocyten handeln. Richtige Leukocyten konnten aber nicht nachgewiesen werden. Die beschriebenen großen kernarmen Elemente wurden auch einige Male außerhalb der Gefäße angetroffen; ihre einwandfreie Abgrenzung gegenüber freien Bindegewebszellen ist in diesem Stadium aber sehr schwierig. Es muß betont werden, daß bei den Feten F 8 und F 9, die beide eine Länge von 34 cm hatten, Leukocyten nachgewiesen werden konnten. Bei diesen Feten von 29 bzw. 31 cm Länge ist es nicht gelungen. Unsere Fälle bestätigen also die von RÖSSLE vertretene Ansicht, daß echte Entzündungen erst im 6.—7. Schwangerschaftsmonat auftreten. Die jetzt veröffentlichten Feten zeigten noch keine einwandfreien Leukocyten. Zugleich bestätigt sich somit die

Ansicht von WOHLWILL und BOCK, daß sich erst etwa im 6. Schwangerschaftsmonat granulocytäre Abwehrreaktionen abspielen. Diese Fälle stehen offenbar auf der Schwelle, denn sie zeigen Vorstufen von Leukozyten, während die wenig größeren Feten F 8 und F 9 bereits Leukozyten aufwiesen. Das Besondere an der Entzündung scheint nun in diesen Fällen die schon genannte sehr starke Beteiligung der Meningealzellen zu sein. Wie weit es sich hierbei um Besonderheiten im Ablauf der Entzündung beim Feten handelt, läßt sich natürlich aus Einzelfällen nicht entscheiden. Vielleicht ist gerade die Vermehrung ortsständiger mesenchymaler Anteile das Wesentliche der Entzündung in früheren Stadien der Entwicklung. Über den Ablauf der Entzündung beim Feten fehlen ja leider, wie schon früher betont wurde, eingehende Untersuchungen. Um nun zu sehen, ob sich eine derartige Menge von Bindegewebszellen normalerweise in den Leptomeningen in diesen Stadien findet oder in einem anderen Entwicklungsstadium in den Meningen vorhanden ist, wurden die Vergleichspräparate über die Entwicklung der Leptomeningen in den früheren Stadien herangezogen. Es zeigte sich aber, daß der Reichtum der Leptomeningen an Bindegewebszellen immer nur mäßig ist und gerade dieser exzessive Reichtum an Meningealzellen in den beschriebenen Fällen wohl zum besonderen Wesen der Entzündung gehört.

Weiter bedarf die Ausbreitung der Veränderungen in unseren Fällen noch der Beachtung. Die Meningitis ist hier, da sie ja im Uterus entstanden ist, sicher rein hämatogener Natur. Auch die Ausbreitung der Knötchen in ihrer engen Verbindung zu den Gefäßen spricht einwandfrei dafür. Sie lassen in ihrer Verteilung sofort an miliare septikämische Herde denken. Auffällig ist aber doch die besonders makroskopisch ins Auge fallende Bevorzugung der linken Hemisphäre des einen Zwilling, während die rechte Hemisphäre dieses Gehirns und das Gehirn des anderen Feten makroskopisch keine größeren Veränderungen aufwiesen. Auch die encephalitischen Veränderungen sind vorwiegend in der linken Hemisphäre von F 27. Diese besondere Form der Verteilung der Veränderungen ist bei der sicher hämotogenen Genese sehr auffällig. Mangels irgendeiner anderen Erklärungsmöglichkeit möchten wir dies für einen Zufall halten. Es sind keinerlei Ursachen ersichtlich, die zu einem bevorzugten Betroffensein der einen Hemisphäre führen könnten.

Wie schon eingangs betont wurde, sind Mitteilungen über echte entzündliche Erkrankungen des fetalen Zentralnervensystems in frischen Stadien etwas sehr Seltenes. In unserer früheren Mitteilung wiesen wir auf die Veröffentlichungen von ENCEPHALITIDEN von MARINESCO und JORGE und KARVOUNIS hin. — Die Frage der sogenannten interstitiellen, kongenitalen VIRCHOWSCHEN Encephalitis, die ja keine

Entzündung ist, soll hier nicht wieder berührt werden. — Einwandfreie fetale Meningitiden haben WOHLWILL und SCHMINCKE mitgeteilt. Zu diesen Fällen kommen dann unsere beiden Feten F 8 und F 9 der ersten Mitteilung und jetzt die Feten F 26 und F 27. Eine wesentliche Bedeutung der beiden letzten Fälle dürfte in der erneuten Bestätigung des Vorkommens echter fetaler entzündlicher Hirnerkrankungen liegen. Obwohl der Übergang fast aller Erreger von der Mutter auf den Fet bekannt ist, ist kaum auf fetale entzündliche Gehirnerkrankungen, wie die geringen Mitteilungen in der Literatur zeigen, hingewiesen worden. Dagegen sind fetale Erkrankungen zahlreicher anderer Organe sehr wohl bekannt und häufig beschrieben worden. Es wurde nun seinerzeit schon darauf hingewiesen, welche Bedeutung eine derartige Erkrankung für die weitere Entwicklung des Gehirns hat. Selbst, wenn die Krankheit völlig ausheilt, kann sie doch eine Störung der Entwicklung herbeiführen. Das Besondere eines Prozesses, der ein Organ in der Entwicklung trifft, ist ja, daß er, auch wenn die Erkrankung als solche völlig wieder ausheilt, zu Schäden in der Weiterentwicklung bzw. zu Hemmungen führen kann. Daß solche gerade am Gehirn von sehr großer Bedeutung sind, braucht wohl nicht besonders betont zu werden. Daß diese Störungen dabei auch nicht das ganze Gehirn zu treffen brauchen, zeigen sehr gut unsere Fälle mit dem bevorzugten Betroffensein der einen Hemisphäre des einen Feten. Entsprechend kann man sich also vorstellen, daß es zu halbseitigen oder noch enger umgrenzten Schäden des Gehirns kommen kann. Inzwischen durchgeführte Untersuchungen¹ haben gezeigt, welche Bedeutung auch sonst die Entzündung in späteren Stadien der Entwicklung bei der Entstehung frühkindlicher Hirnschäden hat. Die Entzündung als ätiologischer Faktor für die Entstehung von Hirnschäden, die neben neurologischen Auffälligkeiten zu einem Schwachsinn verschiedenen Grades führen, ist also offenbar häufiger als es bisher angenommen wurde. Es soll damit natürlich nicht die Möglichkeit auch anderer Ätiologien bei der Entstehung von Mißbildungen usw. geleugnet werden. Es scheint uns aber unbedingt notwendig, auf die fraglos doch nicht allzu seltene entzündliche Genese der Frühschäden des Gehirns hinzuweisen. Eine möglichst ausgedehnte Untersuchung gerade von Gehirnen von Früchten mittlerer und späterer Entwicklungsstadien erscheint uns dringend notwendig, um zu zeigen, wieweit die vertretenen Anschauungen begründet sind.

Zusammenfassung.

Es wird erneut eine Meningitis und Encephalitis bei Zwillingen aus dem Anfang des 6. Schwangerschaftsmonats beschrieben. Auf die

¹ EICKE, W. J.: Virchows Arch. 314, 88 (1947).

frühere Mitteilung von Zwillingen aus der Mitte des 6. Schwangerschaftsmonats wird hingewiesen. Der besondere Charakter der Entzündung in diesen Entwicklungsstadien wird hervorgehoben. Die Entwicklung der Leptomeningen wird an einigen Bildern früherer Entwicklungsstadien gezeigt. Die Bedeutung fetaler, entzündlicher Prozesse des Gehirns und seiner Hämäte für die Ätiologie der Entwicklungsstörungen und damit von angeborenen Schwachsinnsszuständen verschiedenen Grades wird hervorgehoben.

Literatur.

EICKE, W.-J.: Virchows Arch. **314**, 88 (1947). — Arch. Psychiatr. (D.) **116**, 568 (1943); siehe dort weiteres Schrifttum. — JAKOB, A.: Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1927.

Priv.-Doz. Dr. W.-J. EICKE, (13a) Würzburg, Univ.-Nervenklinik,
Füchsleinstr. 15.