

Aus der Prosektur (Oberarzt Dr. BORN) des Hirnforschungsinstitutes der Karl-Marx-Universität Leipzig (derz. Direktor: Prof. Dr. phil. et med. R. A. PFEIFER).

Über frühkindliche Hirnschädigung bei der Cytomegalie und ihre Abgrenzung gegenüber der Toxoplasmose.

Von
E. BORN.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Juni 1955.)

Der bevorzugte Befall des Zentralnervensystems ist für eine Reihe virusbedingter Erkrankungen typisch. Sie haben daher immer schon das Interesse der Neuropathologen gefunden. In den letzten Jahren ist nun ein neues Krankheitsbild, die Speicheldrüsenvirusinfektion, die „cytomegalic inclusion disease of infancy“ der Engländer, beschrieben worden, das nicht nur dem Virusforscher, sondern auch dem Morphologen allenthalben neue Probleme stellt und durch intrauterine Infektion den Kreis der Embryopathien (BAMATTER) um ein neues Krankheitsbild erweitert. Bei der makroskopischen Ähnlichkeit der Hirnbefunde können Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose gegenüber der Toxoplasmose entstehen. Diese Frage ist unlängst von LINZENMEIER erörtert worden und wir möchten ihm zustimmen, daß sehr wahrscheinlich manche von den bisher als Toxoplasmose angesprochenen Fällen in den Bereich der Cytomegalie gehören, zumal wenn der Erregernachweis nicht gelungen war. Da bisher nur wenige Veröffentlichungen über Hirnveränderungen bei Cytomegalie vorliegen, erscheint die Veröffentlichung eines weiteren einschlägigen Falles berechtigt.

Das große Sektionsmaterial des Pathologischen Institutes der Karl-Marx-Universität Leipzig wurde systematisch auf Cytomegalie untersucht (SEIFERT) und dabei fand sich in einem Falle generalisierter Cytomegalie ein Hirnbefund, der zunächst als Toxoplasmose imponierte, dessen weitere Untersuchung aber eine andere Genese aufdeckte.

Wir hatten Gelegenheit, dieses Gehirn zu untersuchen, für dessen Überlassung wir dem Direktor des Pathologischen Institutes, Herrn Prof. Dr. BREDT, Dank sagen. Bevor wir aber unsere Befunde bringen, sei kurz ein allgemeiner Überblick über die Speicheldrüsenvirusinfektion gegeben.

Sie ist fast ausschließlich eine Krankheit der Neugeborenen und der Säuglinge. Klinisch steht Gelbsucht mit starker Blutungsneigung, Ascites und Hydrocephalus im Vordergrund, so daß die Kinder meist unter der Diagnose: Icterus neonatorum, Rh-Inkompatibilität, Lues connatalis, Verdacht auf Toxoplasmose oder ähnlichem

zur Aufnahme kommen. Morphologisch ist der Befund von Kerneinschlußkörperchen charakteristisch, die sich in den Ausführungsgängen der drüsigen parenchymatösen Organe finden und sich als eigenartig aufgeblähte Zellen (ballooning degeneration [RIVERS]) von 20—30 μ Durchmesser dokumentieren, in denen ein mit einem hellen Hof umgebenes Körperchen liegt. Von diesen Zellen leitet sich der Name „Cytomegalie“ ab. Das Cytoplasma dieser Wirtszellen erscheint aufgelockert und heller als das der umgebenden Zellen, häufig auch in den Randpartien feingranuliert. Der Kern ist in dem Einschlußkörperchen aufgegangen. Dieses ist acidophil und läßt

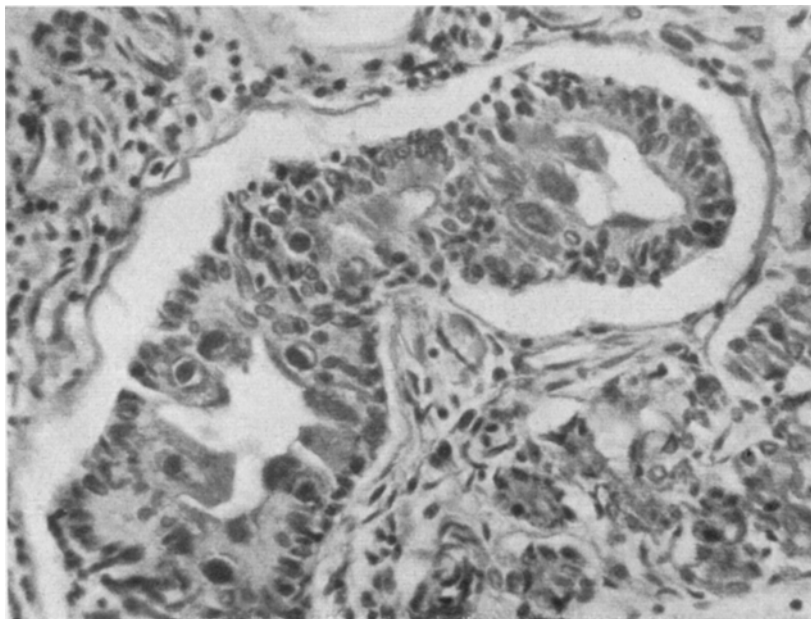


Abb. 1. Parotis, Sammelröhrchen mit zahlreichen Zelleinschlüssen. H.E. Neugeborenes: Allg. Cytomegalie. Präparat Path. Inst. K. M. Univ. Lpz.

sich bei Anwendung starker Vergrößerung in feine Granula auflösen (CAPPELL u. McFARLANE). Immer findet sich ein freier Hof um den Kerneinschluß. Histochemisch ist der wechselnde Ausfall der FEULGEN-Reaktion (DIEZEL) beachtenswert. Die geblähten Epithelien springen knopf- oder knospenartig in die Lumina der Ausführungsgänge vor und verleihen ihnen ein charakteristisches Aussehen (Abb. 1). Mit den FEYRTERschen „hellen“ Zellen scheint ein Zusammenhang zu bestehen (HARTMANN und LINZENMEIER). Interessant ist die Syntropie mit der interstitiellen Pneumonie (SEIFERT, WEISSE). Die Einschlußkörperchen beschrieb RIBBERT bereits 1904, aber erst 1921 zogen GOODPASTURE u. TALBOT auf Grund morphologischer Analogien zur Speicheldrüsenerkrankung des Meerschweinchens den Schluß, es handle sich bei der menschlichen Cytomegalie um dieselbe Erkrankung, deren virusbedingte Aetiologie 1926 COLE u. KUTTNER bei der Maus, der Ratte und dem Hamster nachwiesen. Hierbei wurde eine strenge Artspezifität und große Empfindlichkeit festgestellt, so daß die Züchtung nur einige Passagen hindurch gelang. Bis heute ist es aber noch nicht gelungen, die Erkrankung vom Menschen auf ein Versuchstier zu übertragen, auch nicht auf Affen (KUTTNER). Die Virusaetiologie

ist also für die menschliche Cytomegalie nicht beweisbar, aber wahrscheinlich. Für Einzelheiten muß hier auf die zusammenfassenden Arbeiten von SEIFERT, SEIFRIED, DIEZEL, LINZENMEIER und MORISON hingewiesen werden.

Eine Beteiligung des Zentralnervensystems wurde bisher nur in wenigen Fällen beschrieben (BACALA, DIEZEL, GUYTON, HARTMANN, HAYMAKER, LUSE, MERCER, WEISSE). Es handelt sich immer um eine generalisierte Cytomegalie mit Befall der visceralen Organe *und* des Zentralnervensystems, die ausschließlich Säuglinge bis zu 3 Monaten betraf.

Unter Hinweis auf die Arbeit SEIFERTS können wir uns bei Angabe der Vorgeschichte und des allgemeinen Sektionsbefundes unseres Falles kurz fassen:

Es handelt sich um eine 2 Tage alte männliche Frühgeburt. Die Eltern des Kindes stammen aus ländlicher Umgebung und haben engen Kontakt mit Haustieren (Katzen, Kaninchen, Schweinen, Ziegen und Kühen). Die Mutter hatte vor 13 Jahren ein gesundes Kind geboren, jetzt handelte es sich um die 2. Schwangerschaft. Fehlgeburten sollen nie vorgekommen sein. Während der Schwangerschaft, die ungestört verlief, erkrankte ein Schwein an einer unklaren Infektionskrankheit und mußte deshalb notgeschlachtet werden. Es wurde ein „großes Herz und ein weicher Kiefer“ festgestellt. Der Tierarzt hielt die Erkrankung für Rotlauf. Die Schwangere war zu dieser Zeit im 6. Monat und versorgte das erkrankte Schwein. Etwa $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Entbindung war der „SABIN-FELDMAN-Test“ bei der Mutter negativ, beim Vater 1 : 5. Die Blutgruppe der Mutter ist 0, gegen Rh bestehen keine Antikörper.

Die Geburt erfolgte 14 Tage vor dem errechneten Termin und verlief komplikationslos. Das Kind wurde am Tage nach der Geburt wegen Gelbsucht und starker Hautblutungen als Verdacht auf Erythroblastose in die Kinderklinik eingeliefert. Bei der Aufnahme machte es einen schwerkranken Eindruck. Es bestand eine mäßige Gelbsucht mit zahlreichen Hautblutungen am Stamm, an den Extremitäten und am Kopf, so daß das Gesicht und die Hände und Füße blauschwarz erschienen. Ebenfalls waren beide Conjunctiven hochgradig unterblutet. Das Aufnahmegewicht des Kindes betrug 2350 Gramm, der Kopfumfang 26 cm und der Brustumfang 29 cm. Die Leber erschien vergrößert. Es bestand Schnappatmung mit starken epigastrischen Einziehungen, über beiden Lungen rauhes Atemgeräusch mit zahlreichen grobblasigen RG's. Eine halbe Stunde nach der Aufnahme verstarb das Kind. Klinisch wurde die Diagnose: Verdacht auf Erythroblastose gestellt.

Der zusammengefaßte Sektionsbefund (118/54) lautete: 2 Tage altes männliches Neugeborenes von 2350 Gramm Gewicht und 45 cm Länge.

Generalisierte Cytomegalie mit Befall der Parotis, Schilddrüse, Lunge, Leber, Niere und des Pankreas. Reaktive Erythroblastose mit Hepatosplenomegalie sowie persistierenden Blutbildungsherden. Herdförmige interstitielle Pneumonie, interstitielle Nephritis. Zeichen hämorrhagischer Diathese mit petechialen Blutungen der Haut, der Pleura, Nebennieren sowie des Herzbeutels. Allgemeiner Subicterus. Granulomatöse und nekrotisierende Encephalitis mit Kalkherden, Hydrocephalus internus mit Porencephalie und Mikrogryrie (keine Toxoplasmen nachweisbar, SABIN-FELDMAN negativ).

Befund.

Das Gehirn zeigt beiderseits im Bereich der unteren Parietal- und der oberen Temporalwindungen eine schwappende, ballonartige Vorwölbung von etwa Hühnereigröße, die mit einer trüben grauen Flüssigkeit

angefüllt ist. Im übrigen zeigt das Frontalhirn feingefaltelte Windungen mit flachen Furchen, während über den Hemisphären beiderseits der Mantelkante der Windungsbau eher plump erscheint, um über dem Occipitalhirn wieder mikrogyr zu werden. Auf Frontalschnitten zeigt sich der rechte Seitenventrikel stark erweitert, so daß hier die Hirnrinde zu einem dünnen membranartigen Gebilde ausgezogen ist, das von Blutungen durchsetzt ist. Von der linken Hemisphärenwand sind etwas

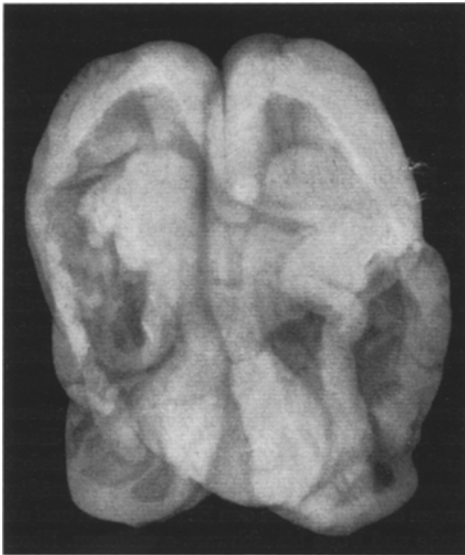


Abb. 2. Röntgenaufnahme des Gehirns.

größere Teile erhalten. Die Ausweitung des Ventrikels ist hier nicht so stark wie rechts. Unter dem Ependym beider Seitenventrikel finden sich zahlreiche spritzerförmige weißliche Herde, kleine Cysten und einzelne Blutaustritte. Stellenweise ist das Ependym knötchenförmig verdickt. Der 3. Ventrikel und der Aquaeduct sind erweitert. An der Hirnbasis sind die weichen Häute verdickt. Die Basisgefäße verhalten sich regelrecht. Das Infundibulum und das Chiasma sind regelrecht angelegt, die Bulbi und Tractus olfactorii aber nicht nachweisbar. Die linke Kleinhirn-

hälfte ist um etwa die Hälfte größer als die rechte. Der Hirnstamm wie das verlängerte Mark erscheinen unauffällig. Die Röntgenaufnahme des Gehirns (Abb. 2) zeigt deutlich die hochgradige Erweiterung der Seitenventrikel mit Verschmälerung der Rinde und die beiderseitige Porusbildung, ebenfalls den Größenunterschied der Kleinhirnhemisphären. Kalkablagerungen lassen sich nicht nachweisen.

Mikroskopische Befunde. (Frontalstufenschnitte) *1. Stirngebiet.* Über beiden Stirnpolen fehlt eine regelrechte Rindenbildung. Die Windungsbildung ist völlig wirr. Es findet sich ein breites, unregelmäßig verlaufendes Band, das besonders frontobasal nur aus einer etwa mäandrierend verlaufenden Schicht völlig undifferenzierter Zellen besteht. Dazwischen finden sich hellere Streifen und fleckförmige Lichtungen. Die Oberfläche dieser Abschnitte ist völlig glatt, um über den Kuppen in ein feingefaltetes Gebiet überzugehen, das sich aus zahlreichen ganz unregelmäßigen kleinen Windungen und seichten Furchen zusammensetzt. Die weichen Häute sind basal noch nicht völlig differenziert. Das ganze Stirngebiet zeigt eine starke Gefäßfüllung, ist aber frei von entzündlichen Veränderungen. Die Bulbi und Tractus olfactorii sind an keinem Schnitt nachzuweisen.

2. *Zwischenhirngebiet.* Das Marklager beider Seitenventrikel enthält noch ausgedehnte Reste der Keimschicht. In dieser Gegend finden sich herdförmig nekrotische Bezirke, Kalk in Band- und Schollenform und als feiner Staub, Hämosiderin, granulomartige Rundzelleninfiltrate und zahlreiche strotzend gefüllte Gefäße. Dazwischen

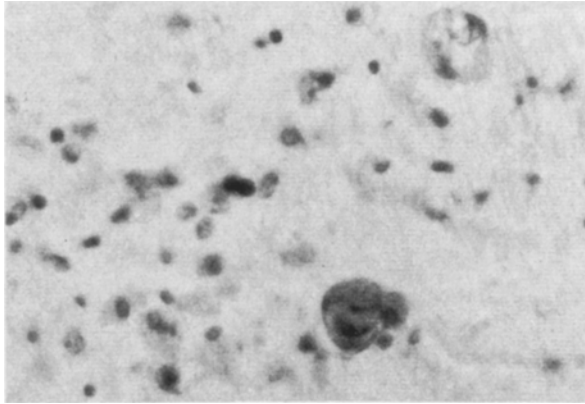


Abb. 3. Ventriculäres Marklager. Zelle mit Einschußkörperchen. Chromhämatoxylin-Phloxin.

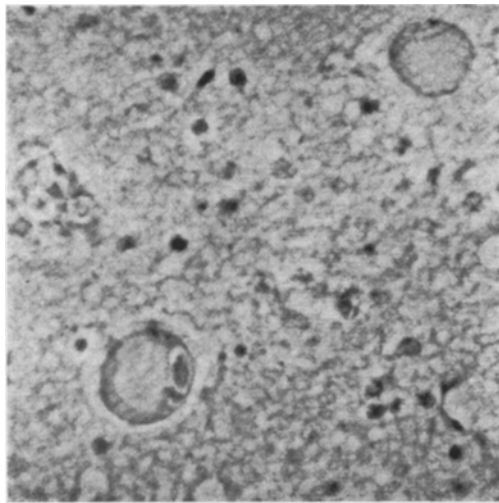


Abb. 4. Cytomegale Zellen mit Einschußkörperchen. Ventriculäres Marklager. Ungefärbt — Phasenkontrast.

finden sich vom Ependym der Ventrikel ausgehende Stränge von Ependymzellen, die stellenweise drüsenartige Formen bilden und z. T. den Zusammenhang mit dem Ventrikelependym verloren haben. Hier liegen verstreut geblähte Zellen mit acidophilen Kerneinschußkörperchen (Abb. 3 und 4) in rundlicher, ovaler oder bohnenförmiger Form mit deutlichem Hof. Neben diesen typischen cytomegalen Zellformen

finden sich schwach acidophile rundliche Gebilde mit unscharfer Kontur, z. T. deutlich granuliert, die den „Plasmakugeln“ DIEZELS entsprechen, und häufig Kalkniederschläge in Kugelform.

Auf der linken Hälfte der Schnittserie kann man deutlich eine Porusbildung beobachten. Von einer wabigen Lückenbildung in der Großhirnrinde aus, die mit Septen, Zelltrümmern und Verkalkungen durchsetzt ist, kommt man bei Verfolgung der Stufenschnitte in eine nach außen durch eine gliöse Randzone abgedeckte größere flache Höhle, deren Hohlräume von Gliasepten durchzogen sind, in denen sich

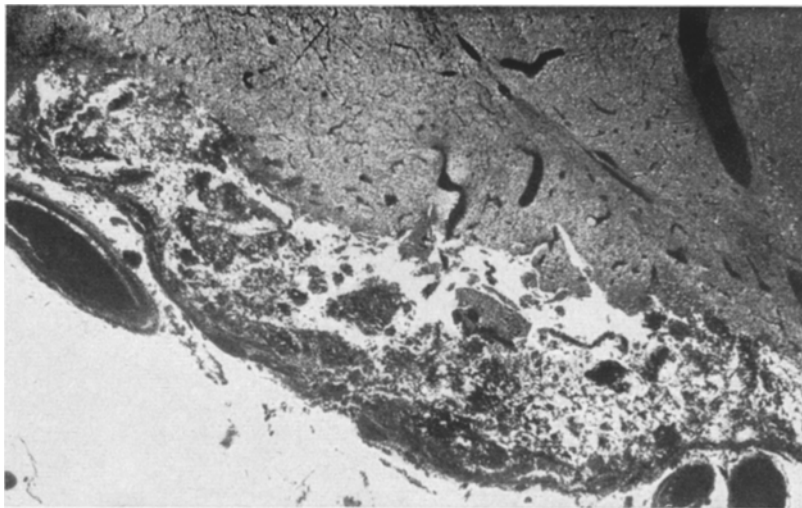


Abb. 5. Beginnende Porusbildung — temporo — basal. HE.

Detritus, Kalk, Hämosiderin und baumreiserförmige verkalkte Gefäßchen finden. Wir haben hier eine typische Rindenporusbildung vor uns, wie wir sie in einem späteren Stadium bei der makroskopischen Beschreibung schon erwähnten (Abb. 5).

Die Umgebung des 3. Ventrikels ist weniger betroffen. In diesem Gebiet lassen sich die großen Kerngebiete darstellen, aber auch hier finden sich vereinzelt infiltratartige Rundzellansammlungen, Reste alter Blutungen in Gestalt von Hämosiderin und Verlagerungen des Ependyms. Cytomegale Zellen fehlen aber. Der Großhirnmantel zeigt eine völlig wirre Mikrogryie mit durcheinandergewürfelten undifferenzierten Zellen. Subcortical finden sich vereinzelte Granulome mit Cytomegalien, aber nicht so zahlreich wie im subependymalen Gebiet. Die Leptomeninx ist nur stellenweise abgelöst und ausgebildet und herdförmig lymphocytär-plasmacellular infiltriert. Der Balken ist zu einem schmalen Band ausgezogen. Überall herrscht eine große Blutfülle mit stellenweisen Blutaustritten ins Gewebe. Die paraventriculären Kalkablagerungen bestehen zu einem großen Teil aus Pseudokalk (SANDRITTER) mit starker Beimischung von turnbullblaupositiven amorphen Massen. Die Plexus zeigen eine starke Hämosiderose. Auf weiter nach hinten gelegenen Schnitten verstärken sich die entzündlichen Erscheinungen noch. Es kommt zur Bildung von ausgedehnten granulomatösen Zellanhäufungen beiderseits am Boden der Seitenventrikel, die großen Zellen mit Kerneinschlußkörperchen häufen sich.

Auf der rechten Hälfte der Schnitte ist der Großhirnmantel lateral so stark verschmälert, daß es hier zu der oben beschriebenen porencephalen Vorwölbung

gekommen ist. Im Gebiet der Zellanhäufungen ist das Hirngewebe ödematös durchtränkt und aufgelockert. Überall finden sich gestaute Gefäße, Blutaustritte ins Gewebe und massenhaft Hämosiderinablagerungen, dazwischen verlagerte Ependymreste, Reste des Marklagers und ausgedehnte Trümmer- und Nekroseherde.

Völlig ausdifferenzierte Ganglienzellen liegen nur in den Kerngebieten seitlich des 3. Ventrikels, in der Rinde finden sich nur undifferenzierte Formen. Mit der Färbung nach HEIDENHAIN-WÖLKE lassen sich beiderseits seitlich des 3. Ventrikels einige feine Faserbündel nachweisen. In diesem Bereich finden sich auch die am weitesten

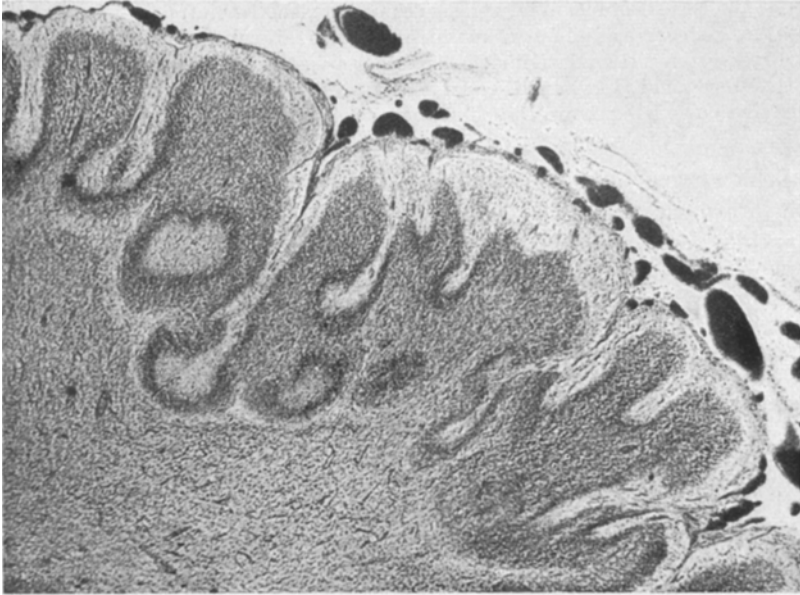


Abb. 6. Mikrogyre Rindenformation — occipital Chromhämatoxylin-Phloxin.

differenzierten Ganglienzellen. Am Boden des Zwischenhirns sind beim Durchmustern der Stufenschnitte deutlich darstellbar beide Sehnerven, das Chiasma, das Infundibulum und die Corpora mammillaria. Die weichen Häute sind hier stark entzündlich infiltriert. Die basalen Anteile des Schläfenlappens beiderseits zeigen starke degenerative Veränderungen mit reichlich Kalk in Büschel- und Schollenform, Zelldetritus und zahlreiche Einschlußkörperchen enthaltende Zellen.

3. Occipitalgebiet. Seitlich der Hinterhörner finden sich wieder zahlreiche degenerativ-entzündliche Veränderungen vorwiegend granulomatöser Art neben Kalkablagerungen und Nekrosen, Reste des Marklagers und zahlreiche cytomegale Zellen, und zwar sind auch hier wieder die Gebiete der rechten Hemisphäre stärker betroffen als links. Die Hirnwindungsbildung ist nicht ganz so gestört wie über dem Stirnpol, stellenweise läßt sich deutlich eine Vierschichtung nachweisen, unter dem Molekularsaum liegt unter einer dunkel gefärbten Schicht ein heller breiter Streifen, der durch eine unscharf in das Marklager übergehende Schicht dunkler Zellen begrenzt wird (Abb. 6). Die weichen Hirnhäute sind überall ausdifferenziert.

4. Hirnstamm und Kleinhirngebiet. Schnitte durch den Hirnstamm und das Kleinhirn zeigen eine hochgradige Asymmetrie des letzteren. Das Urkleinhirn, also der Wurm und der Flocculus, ist beiderseits symmetrisch angelegt, während die linke

Hemisphäre des Neukleinhirns nur schlecht entwickelt ist und nur aus einigen plumpen Läppchen besteht. Um den 4. Ventrikel finden sich stark veränderte Gebiete mit Kalkschollen, Hämosiderinablagerungen und Nekrosen, dazwischen spärlich cytomegale Zellen. An der Rinde ist noch überall die superfizielle Körnerschicht erhalten, die PURKINJESchen Zellen sind ausdifferenziert und das Stratum granulosum ist angelegt. Hier fehlen entzündliche Veränderungen und Cytomegalien. Die Leptomeninx ist hochgradig blutgefüllt und stellenweise gering entzündlich infiltriert. Am Hirnstamm finden sich die großen Kerngebiete ausgebildet und ihre Ganglienzellen ausdifferenziert, hie und da Gliaknötchen und ganz selten perivaskuläre lymphocytäre Infiltrate. Der Plexus im Bereich des 4. Ventrikels ist blutreich und zeigt stark geblähte Zellen, zum Teil mit Hämosiderin beladen, aber frei von Einschlußkörperchen. Im verlängerten Mark finden sich in der Umgebung des Zentralkanal Kalkablagerungen und Nekrosen, daneben petechiale Blutungen. Frischere entzündliche Veränderungen fehlen aber, Einschlußkörperchen lassen sich nicht nachweisen.

Zusammenfassende mikroskopische Diagnose: Nekrotisierende und verkalkende sogenannte Encephalitis, Ependymitis. Cytomegale Zellformen mit intranucleären Einschlußkörperchen vor allem im paraventriculären Marklager, temporobasal und vereinzelt subcortical. Mikrogryrien. Porusbildung, Hypoplasie der linken Kleinhirnhälfte. Fehlen der Riechnerven.

Besprechung und Deutung der Befunde.

Am Gehirn haben sich zwei voneinander zu trennende Vorgänge abgespielt.

1. Als direkte Folge des Virusbefalles der Zellen finden sich ausge dehnte Nekrosen, entzündliche Infiltrate, Trümmerherde, Blutungen und Blutungsreste in Gestalt von Hämosiderinablagerungen, Verkalkungszonen, Oedembezirke und als Folgen des Parenchymunterganges porencephale Bildungen verschiedenen Ausmaßes. Daneben besteht eine Hydrocephalie und eine vorwiegend basale Meningitis. An den Ventrikel auskleidungen läßt sich eine Ependymitis nachweisen.

Diese nekrobiotisch-entzündlichen Veränderungen möchten wir als Encephalodystrophie im Sinne SIEGMUNDS auffassen. SIEGMUND versteht unter Encephalodystrophie „Ernährungsstörungen des kindlichen Hirngewebes, die zu Erweichungen und Vernarbungen verschiedenen Ausmaßes und verschiedenen Charakters geführt haben“. Er führt diese Befunde allerdings fast ausschließlich auf geburtstraumatische Schäden zurück, während wir in unserem Fall eine intrauterine Schädigung in Gestalt einer diaplazentaren Infektion mit dem Virus der Cytomegalie dafür verantwortlich machen zu können glauben. Das Virus hat nicht nur zum Untergang der von ihm befallenen Zellen geführt, sondern auch zu Zirkulationsstörungen mit ihren Folgen wie Blutungen, An- bzw. Hypoxaemien mit dysorischen und dyskolloidalen Vorgängen, die sich in Oedembildung, Nekrobiosen und Ausfällen von Kalk und Pseudokalk dokumentieren. Mit SIEGMUND möchten wir die Zirkulationsstörungen in die terminale Strombahn lokalisieren, in das Gebiet der

Capillaren und Venen und kämen so zu einer Erklärung, warum sich die Veränderungen vor allem im Bereich der Tiefenfelder PFEIFFERS (übrigens analog der Lieblingslokalisation der Toxoplasmose, vgl. RIEBE und JECKELN) finden.

2. Neben diesen direkten Folgen, die sich als degenerativentzündliche Gewebsschäden auswirken, finden sich als indirekte Folgen Störungen im determinativen Geschehen, die sich in unserem Falle in einer Migrationshemmung mit Ependymverlagerungen, Fehlbildungen und vor allem in einer charakteristischen Störung der Windungsbildung dokumentieren. Die durch den Virusbefall in ihrem Stoffwechsel veränderte Zelle ist gewissermaßen „mutiert“ und kann (durch vermehrten Nucleinsäuregehalt?) als Organisator im Sinne BAUTZMANNs und SPEMANNs auf andere, gerade in der empfänglichen (sensiblen) Phase befindliche Zellen und Organe induzierend einwirken. An diesen geht die Entwicklung weiter, aber sie verläuft infolge Fehlsteuerung anders. Hierdurch ist es einmal zu einer Retardation der Gehirnentwicklung gekommen und andererseits wurde eine Überschußbildung in Gestalt der Mykrogyrien induziert (überstürzte Teilung histiomerer Systeme, der Gyromeren [DIEZEL]).

Im großen und ganzen konnten wir die Befunde DIEZELs bestätigen. Auch in unserem Falle sind die phylogenetisch jüngeren Teile des Gehirns stärker von der Schädigung betroffen als die stammesgeschichtlich älteren Abschnitte. Wir fanden ebenfalls eine stark ausgeprägte Mikrogyrie einmal von einem angedeutet vierschichtigen Rindentyp, zum andern mit völlig ungeordneter Rindenschichtung. Auch bei uns fand sich frontal ein unreiferes und occipital ein besser ausgebildetes Rindenbild mit feingefalteten Windungen vom Vierschichtentyp. Die encephalodystrophischen Veränderungen sind dagegen bei uns sehr viel ausgedehnter, die cytomegalen Elemente seltener als in seinem Fall. HAYMAKER und DIEZEL erwähnen den besonders starken Befall des Olfactoriusgebietes. An dem von uns untersuchten Gehirn ist weder der Bulbus noch der Tractus olfactorius nachweisbar.

Hierfür möchten wir nicht eine primäre Anlagestörung annehmen, sondern eine Resorption dieses zunächst normal angelegten Gebietes nach hochgradiger Zerstörung durch Virusbefall für am wahrscheinlichsten halten. Wir würden mit der Annahme dieses Mechanismus eine Übereinstimmung mit den Fällen von DIEZEL und HAYMAKER bezüglich des Infektionstermins erzielen, diesen auf den Beginn des 4. Embryonalmonats legen und annehmen, daß die Infektion in unserem Fall vielleicht noch massiger gewesen sei und hierfür in der großen Ausdehnung der nekrotischen Partien eine Stütze finden.

Die Entwicklungsstörung des Kleinhirns ist ebenfalls als infektionsbedingt aufzufassen.

Das uns vorliegende Endstadium mit den encephalodystrophischen Veränderungen und den „Bildungshemmungen“ im Sinne einer Retardation oder einer Weiterentwicklung verschiedener Gebiete ist, wie fast alle frühkindlichen Hirnschäden, als Summe primärer und sekundärer (korrelativer) Störungen aufzufassen (HALLERVORDEN).

Als Beweis für eine Virusinfektion glauben wir den Nachweis der intranucleären Einschußkörperchen ansehen zu dürfen. Sie entsprechen dem „Herpestyp“ COWDRYS und sind nach COLE u. KUTTNER beweisend für eine Viruserkrankung.

Mit der Annahme einer Infektion durch ein Virus erhebt sich die Frage nach dessen Herkunft. Wenn auch aus der Vorgeschichte der Mutter nichts hervorgeht, was für eine Infektion in der Schwangerschaft sprechen könnte, so ist uns doch in der Erkrankung des Schweines, bei dem zwar eine bakterielle Erkrankung (Rotlauf) angenommen, aber nicht bewiesen wurde, ein Hinweis darauf gegeben, wo vielleicht das Virusreservoir, aus dem über eine unerkannte Erkrankung der Mutter eine Infektion des Foetus erfolgt sein könnte, zu suchen sei.

Abgrenzung gegenüber der Toxoplasmose.

Die Toxoplasmose in ihrer typischen Form ist eine Fetose, die Cytomegalie eine Embryopathie. Das heißt die Infektion mit Toxoplasmen erfolgt im allgemeinen erst nach Abschluß der Organogenese und setzt entzündliche Veränderungen. Die Toxoplasmose ist eine fetale Krankheit, primäre Mißbildungen im Sinne TÖNDURYS fehlen bei ihr. Bei der Embryopathie handelt es sich dagegen um irgendwelche, in unserem Fall virusbedingte Störungen, die den Embryo während der Organbildung treffen. Es entstehen daher primäre- oder Hemmungs-Mißbildungen. Echte entzündliche Reaktionen treten zurück.

Diese rein theoretischen Überlegungen helfen in der Praxis aber wenig. Infolge meist sehr schwer zu entwirrender korrelativer Beziehungen und infolge der beim frühkindlichen Gehirn anders verlaufenden Reaktion auf Schädigungen mit ausgedehnten, spurlos verlaufenden Resorptionsvorgängen, können die uns bei der Untersuchung vorliegenden Endzustände einander völlig gleichen. Es sei in diesem Zusammenhang an einen von WILDI geschilderten Fall erinnert, bei dem eine Hydromikroencephalie mit Fehlen beider Sehnerven und des Balkens vorlag und den jeder Untersucher für eine primäre Hemmungsbildung halten würde, wenn bei ihm nicht der Erregernachweis eindeutig eine Toxoplasmose ergeben hätte. Eine Beobachtung von KETTLER mahnt ebenfalls zur Vorsicht. Bei einer Meningoencephalitis mit nekrotischen Veränderungen und Kalkablagerungen fanden sich mit Sicherheit zahlreiche frei liegende Toxoplasmen und Pseudocysten. In der Lunge dieses Neugeborenen, die das Bild einer interstitiellen Pneumonie bot, lagen zahlreiche, von KETTLER

als „Riesenzellen“ beschriebene Cytomegalien. Wir haben hier ein bisher noch nicht beobachtetes Zusammentreffen einer Toxoplasmose mit einer Cytomegalie vor uns. Ein gleichzeitiger Befall des Zentralnervensystems ist also nach dieser Beobachtung durchaus denkbar, wenn sich auch in dem erwähnten Fall das Gehirn als frei von Cytomegalien erwies.

Allein aus dem Hirnbefund ohne Nachweis der Toxoplasmen, sei es direkt oder im Tierversuch, läßt sich keine Toxoplasmose diagnostizieren. Auch der positive Ausfall der Reaktion nach SABIN-FELDMAN oder einer anderen serologischen Methode allein erlaubt nicht, die Diagnose zu stellen. Andererseits läßt sich die Cytomegalie nur durch die geblähten, im Kern Einschlußkörperchen vom Herpestyp enthaltende Zellen nachweisen.

Das morphologische Substrat der Veränderungen läßt uns, wie so oft in der Pathologie, im Stich. Das frühkindliche Gehirn reagiert auf die verschiedensten Schädigungen in derselben Weise: einmal mit encephalodystrophischen Veränderungen, zum anderen mit je nach dem Zeitpunkt der Einwirkung verschiedenen Hemmungsbildungen. Die uns am Ende vorliegenden Bilder können sehr bunt sein, wir können an ihnen meist nur die formale Genese klären, die kausale bleibt uns so lange verborgen, bis es uns gelingt, entweder den Erreger nachzuweisen oder durch die Anamnese aus der großen Zahl der pränatalen Störungsmöglichkeiten die zutreffende zu eruieren.

Zusammenfassung.

Es wird über frühkindliche Hirnschädigungen bei einer generalisierten Cytomegalie berichtet. Neben Veränderungen, die als Encephalodystrophie aufgefaßt werden, fanden sich virusbedingte Hemmungsmaßbildungen am Groß- und Kleinhirn. Eine Abgrenzung zur Toxoplasmose wird gegeben.

Literatur.

BACALA, J. C., u. R. J. BURKE: „Generalized cytomegalic inclusion disease“. *J. of Pediatr.* **43**, 712—719 (1953). — Zit. nach *Ber. allg. u. spez. Path.* **24**, 338 (1955). — BAMATTER, F.: Répercussion sur l'enfant des maladies infectieuses de la mere pendant la grossesse. New York 1949, S. Karger. Schweiz. Arch. Neur. **1950**, 65 bis 384. Ref. Zbl. Neur. **1952**, 120—129. Erg. inn. Med. **1952**, 3—652. Ref. *Ber. allg. u. spez. Path.* **15**, 19 (1953). — BAUTZMANN, H.: Die Bedingungen der embryonalen Gestaltung. Verh. d. Dtsch. path. Ges. 1935. Gießen. Natur und Entfaltung organischer Gestaltung, Hamburg 1948. — CAMPBELL, A. M. G., Joan GUY, W. G., WALTER: Two cases of cytomegalic inclusion encephalitis Arch. Dis. Childh. **27**, 50 (1952). — Zit. nach *Ber. allg. u. spez. Path.* **1953**, 18—320. — CAPPELL, D. F., u. N. M. McFARLANE: *J. of Path.* **59**, 385—398 (1947). Zit. nach DIEZEL. — COLE, R., u. A. G. KUTTNER: Zit. nach DÖRING, G. — COWDRY: Zit. nach KÖHLER, H.: Über Einschlußkörperchen. Verh. d. Dtsch. path. Ges. 1954 Hamburg. — DIEZEL, P. B.: Mikrogryrie infolge cerebraler Speicheldrüsenvirusinfektion im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie bei einem Säugling. *Virchows Arch.* **325**, 109—130

(1954), — DÖRING, G.: Pathologische Anatomie des Nervensystems bei Viruserkrankungen. Z. Dtsch. Nervenheilk. **167**, 482—515 (1952). — GOODPASTURE, E. W., u. F. B. TALBOT: Amer. J. Dis. Childr. **1921**, 21—413. Zit. nach DIEZEL, P. B. — HALLERVORDEN, J.: Entwicklungsstörungen und frühkindliche Erkrankungen des Zentralnervensystems. Handbch. Innere Med. Bd. V, Teil 3, 4. Aufl., 1953. — HARTMANN, G.: Über die „Protozoenartigen Zellen“ in den Organen Neugeborener. Klin. Med. (Wien) **3**, 281—293 u. 344—357 (1948). — HAYMAKER, W., B. R. GIRDANY, J. STEPHENS, R. D. LILLIE u. G. H. FETTERMAN: Cerebral Involvement with Advanced Periventricular Calcification in Generalized Cytomegalic Inclusion Disease in the Newborn. J. Neuropath., Baltimore **1954**, 13. — JECKELN, E.: Zit. nach MOHR, W.: Hdbch. Inn. Med., Bd. I/II (IV. Aufl.) 1952. — KETTLER, L. H.: Kongenitale Toxoplasmose u. Erythroblastose. Zbl. Path. **91**, 92—102 (1954). — KIDDER, Lewis A.: Cerebral and visceral inclusion disease of infancy. Amer. J. Chir. Path. **1952**, 22—870. Zit. nach Berichte allg. u. spez. Path. **1953**, 18—320. — KUTTNER, A. G.: Zit. nach DÖRING, G. — LINZENMEIER, F.: Die Bedeutung des Speicheldrüsenvirus für den Menschen unter dem morphologischen Bild der Cytomegalie. Z. Kinderheilk. **71**, 162—182 (1952). — MERCER, R. D., S. LUSE u. D. H. GUYTON: Pediatrics **1953**, 11—502. Zit. nach DIEZEL, P. B. — PETERS, GERD: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. Stuttgart 1951, Georg Thieme. — PREIFER, R. A.: Die angioarchitektonische areale Gliederung der Großhirnrinde. Leipzig **1940**, 28—29, Thieme. — RIBBERT, H.: Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. Zbl. Path. **15**, 945 (1904). — RIEBE, S.: Encephalomyelitis bei Toxoplasmainfektion. Beitr. path. Anat. **1951**, 111—267. — RIVERS, T. M.: Zit. nach LINZENMEIER. — SANDRITTER, W.: Über das Vorkommen von Pseudokalk im Gehirn von Feten, Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Z. Dtsch. Nervenheilk. **166**, 481—498 (1951). — SEIFERT, G.: Zur Pathologie der Cytomegalie. Virchows Archiv **325**, 596—623 (1954). — SEIFRIED, O.: Lehrgang der Histopathologie für Studierende und Tierärzte. 1934, Berlin, Springer. Vergleichende Histo- und Cytopathologie der Virusinfektionskrankheiten. Erg. Path. **31**, 201 (1936). — SIEGMUND, H.: „Die geburts-traumatischen Veränderungen des Zentralnervensystems einschließlich der Encephalitis congenita Virchow“. Hdbch. der spez. Pathologischen Anatomie und Histologie Lubarsch-Henke-Rössle. Bd. XIII, Teil 3, 1954, Springer, Berlin. — SPEMANN, H.: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. 1936 Berlin, Springer. — TÖNDURY, G.: Tagung der anatom. Gesellschaft. Marburg 1952. Anat. Anz. Erg. Heft 99 Bd. 1952. — „Erkrankt der Fötus bei der Graviditätspoliomyelitis?“ Dtsch. med. Wschr. **1952**, 77—1211. — WEISSE, KARLA: Generalisierte Cytomegalie und lokalisierte Pneumocystose bei einem Fall von interstitieller, plasmacellulärer, frühinfantiler Pneumonie. Z. Kinderheilk. **76**, 27—32 (1955). — WILDI, F.: Quelques problèmes anatomiques d'actualité en neuropathologie du premier âge. Ann. paediatr. Basel **1952**, 178—318.