

Aus der Universitäts-Nervenklinik Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. H. JACOB)

## **Intrauterine Hirnblutung bei Epilepsie der Mutter**

Von

**H. SOLCHER**

Mit 2 Textabbildungen

*(Eingegangen am 19. November 1963)*

Während wir recht gute Kenntnisse über traumatisch bedingte intrakranielle Blutungen unter der Geburt haben, wissen wir relativ wenig über intrauterin entstehende embryonale Hirnblutungen. Das liegt sicherlich nicht zuletzt an den Schwierigkeiten, einwandfreies Material zu bekommen, denn erfahrungsgemäß ist es nicht leicht, bei Neugeborenen mit cerebralen Blutungen, wenn sie auf natürlichem Weg entbunden worden sind, eine traumatische Schädigung unter der Geburt mit genügender Sicherheit auszuschließen. Außerdem wäre eine eingehende systematische neuropathologische Untersuchung auch von äußerlich scheinbar intakten Fetengehirnen erforderlich.

Als Ursachen für intrauterin entstandene Hirnblutungen bieten sich zahlreiche pathogenetische Momente an. NAUJOKS (1936) hat derartige allgemeine Schädigungsmöglichkeiten nach verschiedenen Richtungen erörtert. Für cerebrale Schäden kommen davon besonders in Betracht: Unfälle der Schwangeren mit Traumatisierung des Leibes, Schwangerschaftserkrankungen (Hyperemesis, Nephropathie, Präeklampsie und Eklampsie) oder Schäden im Umkreis des Hydrops gravidarum. Seine Vermutung konnte er durch die Erfahrung stützen, daß sich bei Müttern mißgebildeter Kinder 4—5mal häufiger solche Schwangerschaftstoxikosen fanden als bei Müttern gesunder Kinder.

In der repräsentativen Serienuntersuchung von 300 traumatisch geschädigten Neugeborenengehirnen durch SCHWARTZ (1924) sind nur drei Beobachtungen angeführt, in denen ausgedehnte Substanzzerstörungen, mit Sicherheit intrauterin entstanden, erschienen. Doch fehlen in der Arbeit Angaben über die Art und die Ursache des Defektes. Eine weitere große Untersuchung, der 116 brauchbare Fälle zugrunde liegen, stammt von SORBA (1948). Es ist von ihm allerdings kein Unterschied zwischen Feten und Neugeborenen gemacht worden. Er betont aber, weder epidurale Hämorrhagien noch Hämorrhagien in der Hirnsubstanz gesehen zu haben. In letzter Zeit haben CHOSSON, GIRAUD, PAYAN, BERARD, TOGA (1963) unter 80 Totgeborenen oder kurz nach der Geburt Gestorbenen, also keinen Feten, mehrfach Hämorrhagien in das Gehirn

oder die Ventrikel beobachtet. Deshalb erscheint uns ein eigener Fall, bei dem einwandfrei intrauterin entstandene Kugel-, Diapedese- und Massenblutungen vorlagen, mitteilenswert, obgleich offensichtlich komplexe ätiologische Verhältnisse gegeben sind.

Aus dem Arztbericht<sup>1</sup> ergab sich folgendes: Bei der 37-jährigen Mutter, deren Tante ebenfalls an einer Epilepsie leidet und deren Schwester mit 20 Jahren im Krampfanfall gestorben ist, sind zur Zeit der Eheschließung die ersten generalisierten Anfälle aufgetreten. Während der Schwangerschaften war es zu gehäuften, meist nächtlichen Anfällen gekommen. Im 6. Monat der letzten Schwangerschaft trat eine Anfallsserie auf, die am 4. Tag in einen Status epilepticus überging, der zur Verlegung in die neurologische Abteilung führte. Die Frau war bei der Aufnahme bewußtlos, nackensteif und der lumbale Liquor enthielt 360/3 Zellen bei positiver Pandy-Reaktion. Axillar war die Temperatur auf 38,8 erhöht. Das Krankheitsbild besserte sich vorübergehend. Trotz reichlicher Hydantoingaben trat aber in der folgenden Nacht ein erneuter Status epilepticus mit beginnendem Lungenödem und Kreislaufschwäche und anschließender Bewußtlosigkeit ein. Zur Senkung des Stoffwechsels wurde die Pat. vorübergehend unterkühlt und sie erhielt Antibiotica, Corticoide und Endojodin. Durch die Sonde wurden täglich 0,6 g Centropil verabfolgt. Sie blieb unter diesen Medikamenten anfallsfrei und wurde wacher. 2 Tage vor dem Tode bestand noch immer eine mäßige Nackensteifigkeit, die Schwangerschaft war noch intakt. Am 14. Tag nach Beginn der Anfälle stieg die Temperatur auf 41,0° an, sie ließ sich durch hohe Antibiotica- und Antipyreticagaben nicht herunterdrücken, und es kam schließlich unter zunehmender Kreislaufschwäche ohne neuen Anfall zum Exitus letalis.

Die Gehirne wurden mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Das Fetengehirn wurde in Serie geschnitten. Leider wurden von diesem Gehirn nur Färbungen nach Nissl, Hämalaun-Eosin, Klüver-Barreira und Heidenhain-Wölcke angefertigt.

Das *Gehirn der Mutter* war äußerlich unauffällig. Mikroskopisch finden sich im Pallidum adventitieller Pseudokalk und im lateralen Thalamus herdförmige Gliazell-lebhaftigkeit und allgemeine reichliche Lipofuscineinlagerung der Ganglienzellen. Die Substantia nigra zeigt einige diskrete Depigmentationsherde. Probeschnitte aus beiden Ammonshörnern sind ohne jeden Anhalt für Krampfschäden. In Kleinhirnrinde und -mark besteht eine allgemeine Gliazellebhaftigkeit, multifokal ist es zu Purkinje-Zellausfällen und entsprechender Gliastrauwerkbildung gekommen. Die Kleinhirnveränderungen zusammen mit den fleckförmigen Gliazellwucherungen im Thalamus dürften in erster Linie als Krampffolgen anzusehen sein. In den weichen Häuten besteht eine massivste Blutstauung in den Gefäßen, vereinzelt ist Plasma ausgetreten. Das mütterliche Gehirn ergibt bemerkenswerterweise keinen Anhalt für ein abgelaufenes meningitisches Reizsyndrom.

Insgesamt ergab der neuropathologische Befund am Zentralnervensystem eindeutige „Krampfschäden“ (SCHOLZ) mit den hierfür typischen Lokalisationen (Kleinhirn, Thalamus).

Auch das *Gehirn des 27 cm langen Feten* war äußerlich unauffällig. Makroskopisch und mikroskopisch entsprach das Gehirn in seiner Entwicklung dem Alter. Bei der Untersuchung der frontalen Serienschnitte finden sich in der gesamten Hirn-

<sup>1</sup> Wir danken Herrn Dr. U. WENZEL, Regensburg, Leiter der Neurologischen Abteilung des Krankenhauses St. Josef, für die freundliche Überlassung der klinischen Daten und der Gehirne von Mutter und Feten.

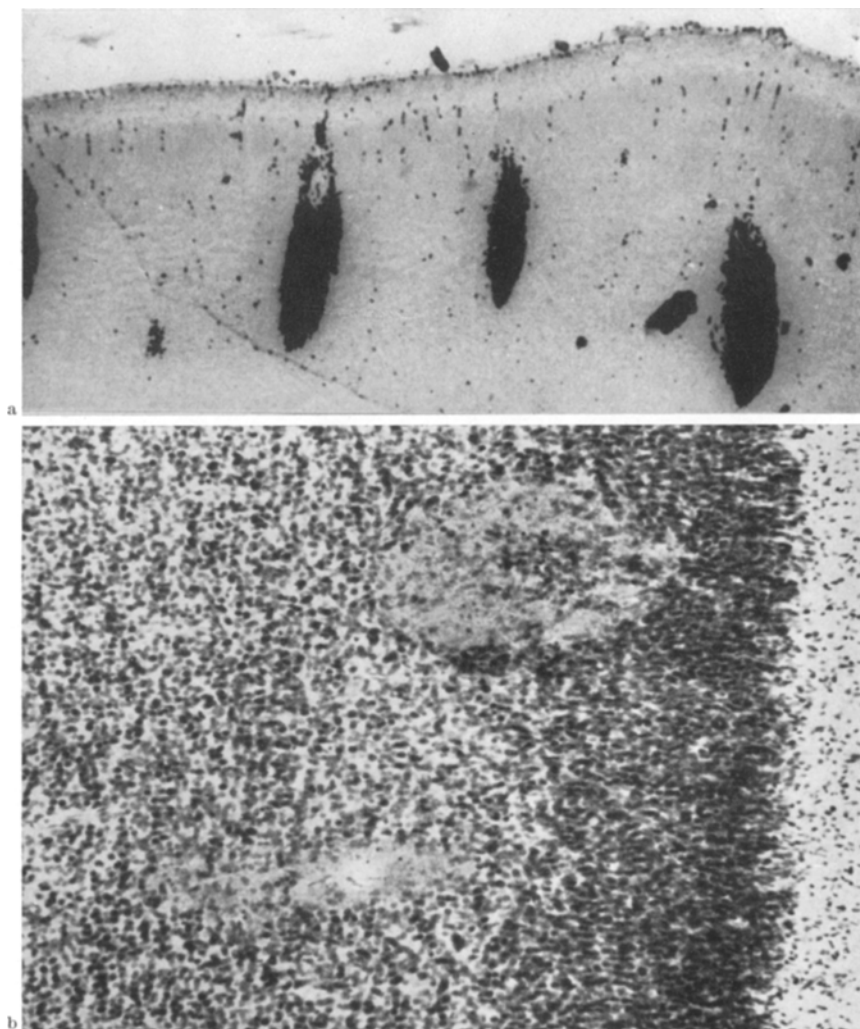


Abb. 1a und b. Blutungen in der Großhirnrinde. a Übersicht, Färbung Heidenhain-Wölcke;  
b 2 Blutungen bei H.-E.-Färbung

rinde mit besonderer Betonung des Frontallappens, längsgestellte saumartige bzw. spindelförmige Blutungen (Abb. 1). Im gesamten Mark sind die Gefäße prall mit Blut gefüllt und oft auffallend geschlängelt. Um sie herum ist es immer wieder zu Diapedeseblutungen gekommen. In vereinzelten Kugelblutungen besteht eine deutliche Leukocytschichtung. Das Balkenmittelstück ist wesentlich zellärmer, schlechter angefärbt und das Gewebe wirkt verquollen. Es ist auch von Diapedeseblutungen durchsetzt. Es erhebt sich die Frage, ob es sich eventuell um eine beginnende Nekrose handelt. In Höhe des Splenium corp. call. liegt im re. Keimlager eine Massenblutung mit Einbruch in den Seitenventrikel (Abb. 2). Im Bereich des

Hirnstammes fallen Kugelblutungen besonders im Bereich des Vierhügelgebietes auf, und im Kleinhirn ist das Dentatumvlief ein besonderer Prädilektionsort der Blutungen. Die Vena terminalis ist beiderseits besonders stark gestaut. In den

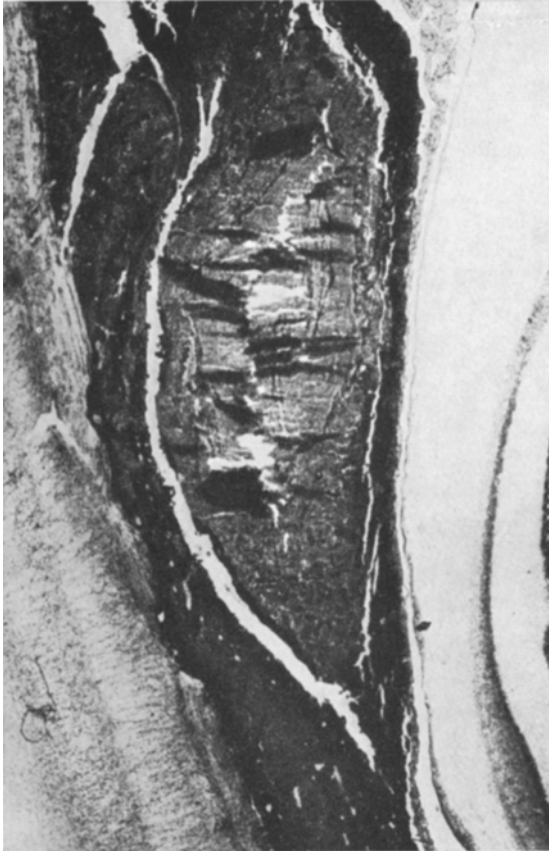


Abb. 2. Massenblutung im Keimlager des rechten Großhirns. Färbung: H.-E.

Plexus und in den weichen Häuten finden sich überall gestaute Gefäße und Diapedeseblutungen, die über dem Frontalpol ein solches Ausmaß angenommen haben, daß man von einer Subarachnoidalblutung sprechen kann. Die Massenblutung und auch ein Teil der kleineren Blutungen im Gehirn zeigen eindeutige Hämosiderinablagerungen.

Insgesamt ergab der neuropathologische Befund bei dem 6 Monate alten Feten lediglich Hinweise auf generalisierte hämodynamische Störungen mit ausgeprägter Insuffizienz der Gefäß-Gewebschranke. Entzündliche Erscheinungen konnten hingegen nicht gefunden werden, obwohl nach den Untersuchungen von EICKE (1943) entsprechendes er-

wartet werden konnte. Er beschrieb bei Zwillingen im 6. Schwangerschaftsmonat eine Encephalitis mit Meningitis und Ependymitis.

Aus den klinischen Daten ergibt sich ein vielfältiger Komplex von Schädigungsmöglichkeiten, die als die pathogenetischen Grundlagen des Geschehens in Betracht kommen. In erster Linie sind die generalisierten Anfälle und der Status epilepticus der Mutter hervorzuheben. Es sind aber auch die meningitischen Erscheinungen mit erheblicher Liquorpleocytose und die therapeutischen Maßnahmen, die möglicherweise toxische Effekte beim Feten hervorgerufen haben, sowie der Kreislaufzusammenbruch der Mutter zu berücksichtigen.

Bei der Beurteilung kann man davon ausgehen, daß die Schwangerschaft bis kurz vor dem Tod der Mutter noch intakt war. Die neuropathologischen Befunde geben uns aber Hinweise, daß die Blutungen zumindest schon mehrere Tage bestanden haben, da sie reichliche Hämosiderinablagerungen enthalten. Wir können somit den finalen Kreislaufzusammenbruch der Mutter für das primäre Geschehen außer Betracht lassen. Allerdings ist es denkbar, daß in den letzten Stunden neue perakute Blutungen als Folge des zunehmenden Kreislaufversagens hinzugekommen sind. Über den Einfluß der gegebenen Medikamente wie Zentropil, Endojodin und Corticoide können wir keine sicheren Aussagen machen. Es ist zwar bekannt, daß Hydantoine zu erhöhter Blutungsbereitschaft führen können; ob allerdings das Medikament auf den fetalen Organismus überhaupt übergeht und ob es dort innerhalb weniger Tage toxische Effekte hervorrufen kann, ist nicht bekannt. Wichtig erscheint, daß die neuropathologische Untersuchung des mütterlichen Gehirns keine Hinweise auf noch bestehende entzündliche Vorgänge an den Meningen ergab. Hieraus kann zumindest geschlossen werden, daß es sich anscheinend um ein rasch abklingendes meningitisches Reizsyndrom gehandelt hat. Falls es nicht lediglich zu einer symptomatischen — allerdings ungewöhnlich hohen — Zellvermehrung bei Status epilepticus gekommen ist, wäre unter der Annahme einer infektiösen Meningitis ein ähnlicher Befund am Fetengehirn zu erwarten gewesen, wie ihn EICKE beobachtet hat.

Sicherlich erscheint der perikulöse Status epilepticus unter den erörterten pathogenetischen Faktoren als besonders gravierendes Moment. Andererseits ist es fraglich, ob mütterliche Krampfstörungen während der Schwangerschaft allein zu derartig schweren zentralnervösen Fruchtschäden führen können. Vermutlich ist eine Summation pathogener Faktoren hierfür die notwendige Voraussetzung. Für die Klinik ergibt sich hieraus auf jeden Fall, daß die antikonvulsive Therapie auch während der Schwangerschaft nicht unterbrochen werden sollte. Wir haben in letzter Zeit mehrfach erlebt, daß Frauen aus Furcht vor medikamentösen Embryopathien abrupt sämtliche Antiepileptica abgesetzt

haben, was mit einer eindeutigen Häufung der Anfälle bezahlt werden mußte. Unseres Wissens sind bisher keine Embryopathien nach Antiepileptica bekanntgeworden. Auch eine Umfrage auf der Jahresversammlung der deutschen Sektion der internationalen Liga gegen Epilepsie (Zürich 1963) hat keine sicheren Anhaltspunkte für eine solche Gefährdung gebracht.

Unser Fall gibt Veranlassung, in Zukunft besonders darauf zu achten, ob Krampfanfälle der Mutter während der Schwangerschaft als Teilfaktor für einen cerebralen Schaden bei überlebenden Kindern in Betracht kommen.

### Zusammenfassung

Ein Status epilepticus bei einer Graviden mens. VI führte durch einen Kreislaufzusammenbruch nach 14 Tagen zum Tode. Bei der Mutter fanden sich außer eindeutigen Krampfschäden am Gehirn keine Besonderheiten. Dagegen wies das fetale Zentralnervensystem zahlreiche, teils ältere Kugel- und Diapedeseblutungen ubiquitär in grauer und weißer Substanz, sowie eine Massenblutung im Keimlager auf. Unter den Faktoren, die als Ursache für diese Blutungen in Betracht kommen, wird dem Status epilepticus die größte Bedeutung zugemessen.

### Literatur

- CHOSSON, J., P. GIRAUD, H. PAYAN, M. BERARD et M. TOGA: A propos des lésions cérébro-méningées chez le prémature. *Presse méd.* **71**, 1283 (1963).  
 EICKE, W.-J.: Zur Frage der fetalen Encephalitis, Meningitis und ihren Folgeerscheinungen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **116**, 568 (1943).  
 NAUJOKS, H.: Über intrauterine Fruchtschädigungen. *Münch. med. Wschr.* **83**, 1039 (1936).  
 SCHWARTZ: Erkrankungen des Zentralnervensystems nach traumatischer Geburtsschädigung. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **90**, 263 (1924).  
 SORBA, M.: *Études de Pathologie fœtale et néonatale*. Lausanne: Rouge et Cie. 1948.

Dr. H. SOLCHER,  
 Universitäts-Nervenlinik, 355 Marburg/Lahn