

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. W.
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinke].)

Beitrag zur Encephalitis congenita (Virchow).

Von
Hermann Brandt.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 10. Juli 1934.)

Mit dem von *Virchow* eingeführten Namen: Encephalitis congenita wird eine bei Neugeborenen und Kindern gefundene Veränderung des Gehirns bezeichnet, über deren pathologische Bedeutung und Entstehungsbedingung der wissenschaftliche Streit noch nicht zur Ruhe gelangt ist.

Die herdförmig-lokalisierten Verfettungen und ihre klinische Bedeutung. Es handelt sich in den typisch ausgeprägten Fällen um folgendes. In den Gehirnen Neugeborener und kleiner Kinder werden herdförmig-lokalierte Fettkörnchenzellenanhäufungen gefunden. Was die Herkunft der Fettkörnchenzellen betrifft, so ist ungewiß, ob sie von außen in die entsprechenden Bezirke eingewandert sind, oder ob sie die Gliazellen des Gewebes sind, die sich mit Fett beladen haben, oder ob schließlich beide Entstehungsarten zugleich zutreffen. Diese herdförmig lokalisierten Verfettungen vermögen bei leichtem Anfangsschaden auszuheilen, bei schwerer Schädigung jedoch führen sie zu Porencephalien und diffusen Sklerosen. Klinisch zeigen sich dann die Symptome der Idiotie, der cerebralen Kinderlähmung, der *Littleschen* Krankheit, spastischer Hemi- und Diplegien; letztlich alles klinische Namen für die gleichen pathologischen Veränderungen des Gehirns, die jedoch infolge ihrer verschiedenen Intensität und Lokalisation ein so buntes Bild klinischer Erscheinungen zu zeitigen vermögen.

Wenn auch das pathologische Bild dieser Erkrankungen das gleiche ist, so ist doch die ursächliche Entstehung desselben sicher keine einheitliche. Das übereinstimmende anatomische Bild erklärt sich dadurch, daß das Gehirn der Frucht und des Neugeborenen auf die verschiedensten Prozesse mit der gleichen Reaktion antwortet.

Das diffuse Vorkommen von Fettkörnchenzellen. Daß die herdförmigen, lokalisierten Verfettungen beim Neugeborenen pathologisch sind, wird wohl allgemein anerkannt. Ob das geringe, diffuse Vorkommen von Fettkörnchenzellen ein physiologisches oder pathologisches ist, ist auch heute noch nicht geklärt.

Die Ätiologie der herdförmigen Verfettungen. Die meisten herdförmigen Verfettungen werden auf Geburtstrauma zurückgeführt. In Wirklichkeit ist es jedoch selten möglich, den Zeitpunkt des Insultes mit Sicherheit festzustellen, d. h. ob der Prozeß intrauterin oder durch die Geburt oder nach der Geburt entstanden ist.

Der zu beschreibende Fall gewinnt gerade dadurch besondere Bedeutung, daß hier einmal dieser Zeitpunkt sicher zu bestimmen ist. (Die Veränderungen sind zweifellos intrauterin entstanden.) — Weiterhin ist ätiologisch die Frage zu klären, ob es sich um einen nichtentzündlichen, toxischen oder entzündlichen Prozeß handelt. — 1. Sind die Veränderungen sicher nicht entzündlicher Natur, so ist in der Hauptsache das Geburtstrauma verantwortlich zu machen, aber auch nur dann, wenn eine intrauterine Entstehung ausgeschlossen ist. — 2. Bei Tod des Kindes durch Infektionskrankheiten dürfte es oft unmöglich sein, die Entscheidung zu treffen, ob die vorliegende Veränderung durch ein Geburtstrauma oder durch toxische Einwirkungen entstanden ist. Für einen echten entzündlichen Prozeß sind infiltrative Erscheinungen, Leukocyten- und Rundzelleninfiltration, zu verlangen.

Strenggenommen würde der Name Encephalitis congenita nur für derartige, während des intrauterinen Lebens erworbene Veränderungen, passend sein. Freilich sind solche mit Sicherheit als entzündlich festgestellte Veränderungen sehr selten. *Wohllwill* teilt einen Fall eines 3 Tage alten Kindes mit nekrotisierenden und malacischen Prozessen, mit erheblicher Lymphocyt- und Plasmazelleninfiltration mit, den er als echte Encephalitis congenita unbekannter Genese anspricht. Im übrigen wird, wie auch in dieser Arbeit, der Begriff Encephalitis congenita weiter gefaßt und bezieht sich auf sämtliche Veränderungen des Neugeborenenhirns, die mit herdförmigen Verfettungen einhergehen.

Auch darin ist der zu beschreibende Fall von Bedeutung, daß er mit Sicherheit als ein nichtentzündlicher anzusprechen ist. —

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es nun, an Hand eines besonderen Falles Stellung zu nehmen zur Frage der Encephalitis congenita, d. h. welche pathologische Bedeutung und welche Genese die herdförmigen Verfettungen im Gehirn des Neugeborenen haben. Aus dem bisher Gesagten geht schon hervor, daß die Antwort hierauf keine einheitliche sein wird. Der zu beschreibende Fall W. zeigt der Encephalitis congenita entsprechende Veränderungen, die klar und eindeutig während des intrauterinen Lebens entstanden sind, und genetisch eine Nekrose darstellen, die dann sekundär zur Verkalkung führte; wobei ihre Entstehungsursache, letzten Endes unklar, wahrscheinlich auf zirkulatorische Veränderungen zurückzuführen ist.

Schrifttum. *Virchow* war der erste, der über diese Veränderungen im Jahre 1866 berichtete. Er verstand unter der Encephalitis congenita eine Fettmetamorphose der Neurogliazellen, die diffus oder fleckförmig besonders im Großhirnmark auftritt, und hielt sie für einen aktiven, irritativ-entzündlichen Prozeß, vor allem durch Pocken, Syphilis und Puerperalfieber bedingt. — *Jastrowitz* hält die diffuse Verfettung für physiologisch und bringt sie in Zusammenhang mit der Markscheidenbildung. Abnorm intensive, herdförmige Verfettung hält auch er für pathologisch. — Nach *Flechsig* stellen Fettkörnchenzellen im Rückenmark einen normalen Befund dar und stehen im Zusammenhang mit der Markscheidenbildung der Pyramidenbahnen. — *Merzbacher* unterscheidet physiologische Aufbauzellen zur Markumhüllung und pathologische Abräumzellen im Gehirn des Neugeborenen. *Wohllwill* trennt die *Virchowschen* Befunde: 1. handele es sich um nichtpathologische, als „Aufbauzellen“ aufzufassende Körnchenzellen; 2. um rein degenerative

Abbauvorgänge: „Encephaloskleromalacien“ bzw. „Sklerosen des Hemisphärenmarkes“ bedingt durch Geburtstrauma, Infektion, intrauterine Schädigungen, eine große Rolle spielten Zirkulationsstörungen im *Rickerschen* Sinn; 3. sehr selten um eine echte entzündliche Encephalitis. — *Ceelen* hält die diffusen Verfettungen der Gliazellen während einer gewissen Lebensphase für physiologisch, die herdförmigen führt er besonders auf infektiöse Prozesse zurück. — *Schwartz* kommt zu dem Ergebnis, daß 1. fetthaltige Zellen in der Substanz des Zentralnervensystems ausschließlich pathologische Veränderungen seien, und daß 2. Erweichungen im Zentralnervensystem Neugeborener fast immer durch Geburtsschädigung hervorgerufen seien. — Einen ähnlichen Standpunkt vertritt *Siegmund*, er bezeichnet die entsprechenden Veränderungen als „Encephalodystrophia neonatorum“. — *Gohrbandt* führt Fälle an, die anscheinend ein normales Auftreten von Fettsubstanzen in Gliazellen beweisen. — *Spatz* ordnet die *Virchowsche* Encephalitis unter die Pseudoencephalitiden ein. —

Der Fall W.

Im folgenden soll über einen Fall berichtet werden, der für die Frage nach Bedeutung und Ätiologie der Encephalitis congenita von Wichtigkeit ist. Es handelt sich um ein neugeborenes Mädchen aus gesunder Familie, das 2 Tage nach der Geburt verstarrt.

Die Sektion des Gehirns ergibt weiße, zum Teil 1—2 mm dicke Einlagerungen von harter, bröcklicher Konsistenz (Kalk) in der Wand der erweiterten Seitenventrikel. Diese Einlagerungen sind am ausgesprochensten auf der Höhe des Parietalhirns, von dort nimmt ihre Dicke zur Frontal- und Occipitalhirngegend allmählich ab, bis zu scheinbar völligem Schwund. Aber auch hier sind die Einlagerungen noch palpatorisch nachweisbar. Die Einlagerungen befinden sich nur an der lateralen, der äußeren Konvexität der Hemisphären entsprechenden Ventrikelseite. Die Seitenventrikel selbst sind etwas erweitert.

Histologischer Befund der in Celloidin und Gelatine eingebetteten Frontalschnitte, die mit Hämatoxylin-Eosin, Scharlach-Diacetin, nach *van Gieson*, *Nissl* und mit der Markscheidenfärbung gefärbt werden. 1. In der Rinde finden sich stellenweise, allerdings nur sehr spärlich, kleine Gliaknötchen, submiliare, runde Anhäufungen von vorwiegend runden Gliakernen, zum Teil in den tieferen Rindenschichten gelegen. Der Aufbau der Rinde scheint im ganzen normal zu sein. 2. Die Pia mater ist nicht durchgehend, aber an vielen Stellen deutlich verdickt durch Vermehrung der kollagenen Fasern und Einlagerungen von Plasmazellen. 3. In den Stammganglien, soweit sie in den Präparaten vorhanden sind, finden sich auch vereinzelte Gliaknötchen und Plasmazellen in der Gefäßsheide und teilweise frei im Gewebe. Im Marklager des Großhirns und zum Teil in den Stammganglien eine deutliche, starke Gliawucherung (gemästete Gliazellen), viele dieser Elemente mit Degenerationserscheinungen im Kern. 4. Bei Annäherung aus dem Seitenventrikel wird die Gliawucherung stärker, es findet sich ein breiter Saum dicht gelagerter, größer und kleiner Gliakerne zunächst unter normalem Ependym, dazwischen einzelne Plasmazellen, hier sind die Gliakerne gut erhalten. Vermehrung der Gliafasern. Keine Wucherung mesenchymaler Elemente. 5. In den dichten Gliawucherungen liegt gelbes Hämosiderinpigment, stellenweise in großen Schollen intracellulär in Gliazellen und Gefäßwandzellen, an manchen Stellen recht reichlich, an anderen keins. Stellenweise, aber nicht überall, gibt die Kalkablagerung eine leichte, blasser Eisenreaktion. Ausnahmsweise findet sich auch Hämosiderin in den Ependymzellen. 6. In der Pia und in der Rinde an vielen Stellen Gefäßreaktionen, d. h. Schwellung der Capillarendothelien und Wucherung der Adventitzialzellen größerer Gefäße. 7. In Rinde und Mark zerstreut einzelne, große, dunkle, runde Zellen mit großem, blassen Kern, ähnlich etwa den großen Zellen der tuberosen

Sklerose. 8. An den Stellen stärkster Gliawucherung ist das Ependym zugrunde gegangen, oder nur als schmaler, regenerierter Saum vorhanden. 9. In einem Streifen parallel der Wand des Seitenventrikels liegt die verkalkte Zone. Sie grenzt nicht unmittelbar an das Ependym, sondern ist durch eine bald schmale, bald etwas breitere Zone annähernd normaler, faseriger Glia davon getrennt. Der Kalk liegt in der Form feiner, kokkenähnlicher Körner dicht beisammen in der Gliagrundsubstanz bzw. den Gliafasern. Die Gefäßwände sind nicht verkalkt, die Gefäße sind gut mit Blut gefüllt, mit normalen Endothelien, und sehr oft außen umgeben von einem Saum nicht verkalkter Glia. Auch die Gliakerne sind zum großen Teil zwischen den Kalkablagerungen gut erhalten. Stellenweise sind die Kalkkörperchen zu größeren Platten zusammengeflossen. In diesem Bereich ist dann alles Gewebe

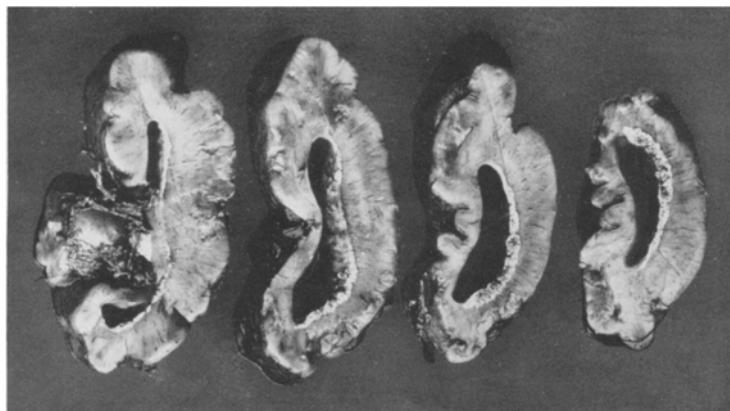


Abb. 1. Frontalschnitte durch das Gehirn eines 2 Tage nach der Geburt verstorbene[n] Mädchens mit verkalkten „Encephalitis“-Herden in der Wand der Seitenventrikel.

zugrunde gegangen, teilweise liegt der Kalk auch in Form von starren Fäden wie ein verkalktes Gestrüpp. Zwischen den Kalkmassen und in ihrer näheren Umgebung liegen reichlich Fettkörnchenzellen, auch in der Scheide der Gefäße, die die verkalkten Bezirke durchziehen. Eine geringere Anhäufung von Fettkörnchenzellen findet sich auch in der weiteren Umgebung der Kalkherde, am dichtesten am Rande der Kalkablagerung. Je mächtiger die Kalkablagerungen sind, um so mehr rücken sie an das Ependym, das schließlich stellenweise durch dieselben zerstört wird. Es finden sich auch Kalkablagerungen, die ganz frei von Fettkörnchenzellen sind. 10. Der Kalk färbt sich sehr dunkelschwarz mit der Markscheidenfärbung, er färbt sich am Rande, nicht in der Mitte der Herde blaßblau mit wäßrigen Hämatoxylinlösungen. Die Farblosigkeit der zentralen Kalkablagerungen bei Hämatoxylinfärbung spricht dafür, daß es sich um fettsauren Kalk handeln könnte. Bei Zusatz von Salzsäure kann ein sicheres Auftreten von Fetttröpfchen nicht beobachtet werden. Die *Fischlersche* Reaktion auf Fettsäuren ist positiv und zeigt Ansammlungen von feinen punktförmigen, schwarzgefärbten Gebilden in der verkalkten Zone, die oft Gliazellen zu entsprechen scheinen. 11. Die Kalkablagerungen sind auf das Marklager des Großhirns in der Umgebung der Seitenventrikel beschränkt. Der vierte Ventrikel ist vollkommen frei und ganz normal.

Vergleich der mitgeteilten Befunde mit den im Schrifttum niedergelegten.

Von *Schwartz* sind Fälle mit diffusen Auflösungsprozessen und Höhlenbildungen beschrieben, die mit dem Fall W. mehrfache Übereinstimmung zeigen, bezüglich

der Verkalkung: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 31, 1927, S. 247, Abb. 27 und S. 286, Abb. 56, ein anderer dadurch, daß er höchstwahrscheinlich intrauterin entstanden ist, S. 355; ein letzter ist sowohl wegen der Verkalkung als auch wegen seiner wahrscheinlichen intrauterinen Entstehung bemerkenswert, S. 356. — *Siegmund* fand in 5 porencephalitischen Prozessen einjährigen und älterer Kinder mit Hemisphärenatrophie und Mikrogyrie gliogene Narbenbildung und Sklerosierung der gewucherten Glia mit verkalkten Nervenzellen und Fett im Gewebe. — *Schminke* teilt 2 Fälle mit unter der Überschrift: „Encephalitis interstitialis Virchow mit Gliose und Verkalkung“, für die er eine entzündliche Genese annimmt. *Siegmund* hält dieselben jedoch für spätere Stadien encephalodystrophischer Prozesse nach Geburtstrauma.

Deutung des Falles W.

Bei dem Falle W. handelt es sich 1. sicher um einen intrauterin entstandenen Prozeß, denn eine Schädigung mit Verkalkung in diesem Ausmaße ist nicht in 2 Tagen möglich. Die ursächliche Schädigung muß lange vor der Geburt eingewirkt haben, das beweisen nicht nur die Verkalkungen, sondern auch die übrigen, schweren histologischen Veränderungen, wie Gliawucherung, Vermehrung der Gliafasern, sowie die massigen Ansammlungen von Fettkörnchenzellen. 2. Sind die Veränderungen nicht auf eine echte Entzündung zurückzuführen. Plasmazellen konnten freilich in geringer Anzahl gefunden werden, jedoch das Bild der entzündlichen Reaktion mit typischen Leukocyten- oder Lymphocyteninfiltraten war nirgends zu finden. Dieser so geringe, bzw. fehlende Befund einer entzündlich-cellulären Reaktion, wie sie überall bei entsprechenden nekrotischen Prozessen in Erscheinung tritt, schließt die Einreichung in den allgemein-pathologischen Begriff „Entzündung“ aus. 3. Es handelt sich vielmehr um einen nekrotischen Prozeß, der durch eine Gewebsschädigung des Gehirns während des intrauterinen Lebens hervorgerufen sein muß. Das nekrotische Gewebe hat sich später mit Kalk imprägniert, wie vielfach totes Gewebe verkalkt, besonders im Gehirn (dystrophische Verkalkung). 4. Wie ist nun die Entstehung der Nekrosen zu erklären? Es ist klar, daß es sich hier nicht um einen physiologischen Prozeß handelt. Es bestehen mehrere Möglichkeiten: a) Über ein Trauma, daß das Gehirn der Frucht während des intrauterinen Lebens getroffen haben könnte, ist nichts bekannt. b) Es könnte eine angeborene Minderwertigkeit des nervösen Gewebes gegenüber den Anforderungen der Funktion in Frage kommen. Eine frühzeitige Erschöpfung bzw. einfaches Versagen der Zellen führt zu ihrem Tode, d. h. zur Nekrose und damit zur Verkalkung. Diese Minderwertigkeit würde sich in unserem Falle besonders auf die subependymären Partien in der Umgebung der Seitenventrikel erstrecken. Degenerative Erkrankungen des Nervensystems (Erschöpfungskrankheiten) im späteren Leben, die sich ebenfalls auf bestimmte Hirnregionen erstrecken, stellen ja ein großes Gebiet in der Neurologie dar und sind häufig hereditär-degenerativen Ursprungs (z. B. Chorea Huntington, *Wilsonsche* Krankheit, hereditäre Ataxie,

progressive Bulbärparalyse u. a.). Die Möglichkeit einer angeborenen Minderwertigkeit ist im Falle W. nicht von der Hand zu weisen. c) Es könnte sich um Zirkulationsstörungen in den betreffenden Gehirnpartien handeln, die zu Stasen im *Rickerschen* Sinne und schließlich zu Nekrosen des Gewebes führten. Die Möglichkeit, daß derartige Kreislaufstörungen in bestimmten Gefäßgebieten auftreten und Nekrosen hervorrufen, ist gegeben; wir sehen oft, daß Spasmen und Lähmungen der Gefäße Schädigungen des versorgten Gebietes zur Folge haben (Coronarsklerose, Angina pectoris, Hemikranie usw.). Hierbei bleibt wieder die Frage nach der Ursache der Zirkulationsstörungen offen. — Bei dem Falle W. sehen wir einen dem Krankheitsbilde der Encephalitis congenita entsprechenden Prozeß, der sicher als ein intrauteriner und zur Nekrose zu rechnender nachgewiesen wurde. Dies weist gegenüber den bisherigen Ansichten von der Entstehung der Encephalitis congenita als einer entzündlichen bzw. toxischen oder geburtstraumatischen Erkrankung auf die Möglichkeit eines völlig anderen ätiologischen Weges hin.

Zusammenfassung.

Aus den eigenen und den im Schrifttum niedergelegten Untersuchungen ergibt sich: Der als Encephalitis congenita bekannte Gehirnschaden ist keine ätiologisch einheitliche Krankheit, sondern kann durch verschiedenartige Vorgänge ursächlich ausgelöst werden. Daß Geburtstraumen Gehirnschädigungen verursachen können, ist nach dem bekannten (in der Literatur vorliegenden) Tatsachenmaterial nicht zu bezweifeln. Der vorliegende Fall beweist aber, ebenso wie die angeführten Beobachtungen von *Schwartz*, daß auch intrauterin, vermutlich in den letzten Schwangerschaftsmonaten, schwere Schädigungen der fetalen Gehirne entstehen können. Meines Erachtens ist die Möglichkeit intrauteriner Kreislaufstörungen, die bei der großen Empfindlichkeit der nervösen Gewebe ganz kurz dauernde sein können, zu wenig in Betracht gezogen. Wenn die Kinder dann erst längere Zeit nach der Geburt sterben, läßt sich ein Geburtstrauma als Ursache nicht mehr ausschließen. Fälle, wie der hier mitgeteilte und die anderen angeführten mahnen zur Vorsicht in dieser Deutung. Es könnte wohl sein, daß das Geburtstrauma als Ursache für ähnliche Befunde zu sehr in den Vordergrund gestellt wird, jedenfalls darf es nicht als die einzige Entstehungsursache gelten.

Schrifttum.

- Gohrbandt*: Virchows Arch. **247**, 374 (1923). — *Schminke*: Z. Neur. **60**, 240 (1920).
Schwartz: Z. Neur. **90**, 263 (1924). — *Erg. inn. Med.* **31**, 165 (1927). — *Siegmund*: Virchows Arch. **241**, 237 (1922). — *Spatz*: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 9, S. 170 und 915—921. 1930. — *Wohlwill*: Z. Neur. **68**, 384, Teil 1; **73**, 360, Teil 2 (1921).
-