

Periventriculäre fettige Metamorphose der Neuroglia – Ein morphologisches Substrat beim SIDS

J. Misliwetz¹, Ch. Reiter¹ und Gerlinde Zoder²

¹ Institut für gerichtliche Medizin der Universität Wien, Sensengasse 2,
A-1090 Wien, Österreich

² Kinderklinik der Stadt Wien Glanzing, Glanzingasse 35–39,
A-1190 Wien, Österreich

Periventricular Fatty Metamorphosis of the Neuroglia – A Morphological Substrate in SIDS

Summary. In 7 of 15 cases of sudden infant death syndrome (SIDS), distinct periventricular fatty metamorphosis of the neuroglia could be demonstrated by a histological staining technique. None of the six children (under 1 year of age) used as a control group whose cause of death was not SIDS showed this morphological change. Thin-layer chromatographic analysis of the lipids accumulated in the glial cells in SIDS established a high amount of esterified cholesterol whereas the content of esterified cholesterol in the control group was low. We presume that fatty metamorphosis of the neuroglia represents the morphological substrate of a metabolic disorder of the sensitive, immature glia of the periventricular white cerebral matter caused by various kinds of damage.

Key words: Neuroglia, fatty metamorphosis, periventricular – SIDS

Zusammenfassung. Im Rahmen histologischer Untersuchungen wurde in 7 von 15 Fällen von SIDS eine massive fettige Metamorphose der Gliazellen des periventriculären frontalen Marklagers vorgefunden. Eine Kontrollgruppe von 6 Kleinkindern (Alter unter 1 Jahr), die infolge eines anderen natürlichen oder gewaltsamen Todes gestorben waren, wies in keinem Fall diese morphologischen Veränderungen auf. Dünnschichtchromatographische Analysen der beim SIDS in den Gliazellen gespeicherten Lipide ergab einen hohen Anteil von Cholesterinestern, während jener in der Kontrollgruppe stets nieder war. Die fettige Gliametamorphose wird als morphologisches Substrat einer geringgradigen Schädigung unterschiedlicher Ätiologie der metabolisch besonders aktiven, noch unreifen Gliazellen der periventriculären Marksubstanz in Erwägung gezogen.

Schlüsselwörter: Fettige Gliametamorphose, periventriculär – SIDS

Sonderdruckanfragen an: J. Misliwetz (Adresse siehe oben)

Einleitung

Die Schlafforschung und das Konzept, daß der plötzliche Säuglingstod pathophysiologisch mit Atemregulationsstörungen zusammenhängen könnte, rückt das Gehirn in den Brennpunkt der morphologischen Studien über das SIDS. Naturgemäß wurde vor allem die Region der Atemzentren, also der Hirnstamm, untersucht und auf Gliosen als Folgezustand nach Hypoxie geachtet (Ambler et al. [1]; Becker und Takashima [4]; Kelly und Shannon [12]; Molander und Brun [17]; Naeye [18]; Takashima et al. [22]). Durch einen Fall in unserem Obduktionsgut motiviert, gingen wir der Frage nach, ob eine Beziehung zwischen einem anderen Gehirnbefund – nämlich der fettigen Gliametamorphose – und dem plötzlichen Säuglingstod besteht.

Untersuchungsmaterial

Von Oktober 1984 bis September 1985 untersuchten wir prospektiv 21 Todesfälle von Kindern unter einem Lebensjahr, wobei 15 Fälle sowohl nach morphologischen Kriterien als auch nach der Vorgeschichte – der Tod trat plötzlich und gänzlich unerwartet aus scheinbarer Gesundheit ein – dem SIDS zuzuordnen waren. Bei den anderen 6 Fällen konnte eine Todesursache objektiviert werden (Erdrosselung, Schädelhirntrauma, Selbsterdrosselung, Intoxikation, Pneumonie, Myocarditis). Durch Befragung der Eltern und der behandelnden Kinderärzte wurden Vorerkrankungen der Kinder erhoben und familienanamnestisch nach Erbkrankheiten, vor allem nach bekannten Störungen des Lipidstoffwechsels gefragt.

Histologische Untersuchungen

Methodik

Aus unterschiedlichen Gehirnregionen wurden Gewebstücke entnommen, in 10%igem gepufferten Formaldehyd fixiert und nach Anfertigung von Gefrierschnitten die Lipide histologisch dargestellt. Um artefaktbedingte Fehlinterpretationen auszuschließen, gelangten zwei unterschiedliche Fettfärbungen (Fettrot 7B gelöst in Äthanol und Fettrot 7B gelöst in Propylenglykol) unter Mitführung positiver und negativer Kontrollschnitte zur Anwendung. Als positiv beurteilt wurden jene Fälle, die zahlreiche massiv lipidbeladene Zellen sowie Zellaggregate aufwiesen. Negativ bewerteten wir alle Fälle mit vereinzeltem Auftreten fetthaltiger Zellen sowie eine perivaskuläre Anordnung dieser Zellen. Zusätzlich wurden Färbungen mit Haemalaun-Eosin, nach van Gieson, Berlinerblau, PAS und zur Markscheidendarstellung nach Klüver-Barrera und mit Solochromcyanin durchgeführt.

Ergebnisse

In den 15 Fällen von SIDS konnten siebenmal massive Ansammlungen von fetthaltigen Zellen im Großhirngewebe nachgewiesen werden. Achtmal bestand

Tabelle 1. Auswertung des Fallmaterials

	17 Fälle (Alter 9–12 Monate)	
	Positiv	Negativ
SIDS	7	8
Nicht SIDS	0	6

Tabelle 2. Angaben zu den positiven Fällen

Alter	Positive Fälle	
	Anamnese	Makroskopische Gehirnbefunde
1 Monat	Seit Geburt Verdauungsstörungen, i. d. letzten Tagen verkühlt	Derbe Markregionen im frontalen Marklager
1½ Monate	Unauffällig	Derbe Markregionen im frontalen Marklager
1½ Monate	I. d. letzten Tagen Schnupfen, starkes Schwitzen	O. B.
2½ Monate	Postpartale Cyanose, Apathie, Tachypnoe, Ultraschall: PVL	PVL
2½ Monate	Frühgeburt, i. d. letzten Tagen Schnupfen	Derbe Markregionen im frontalen Marklager
4 Monate	Z. n. überlebter Fruchtwasser-aspiration	O. B.
4½ Monate	Verlängerter phys. Ikterus, Soor	PVL und SCL

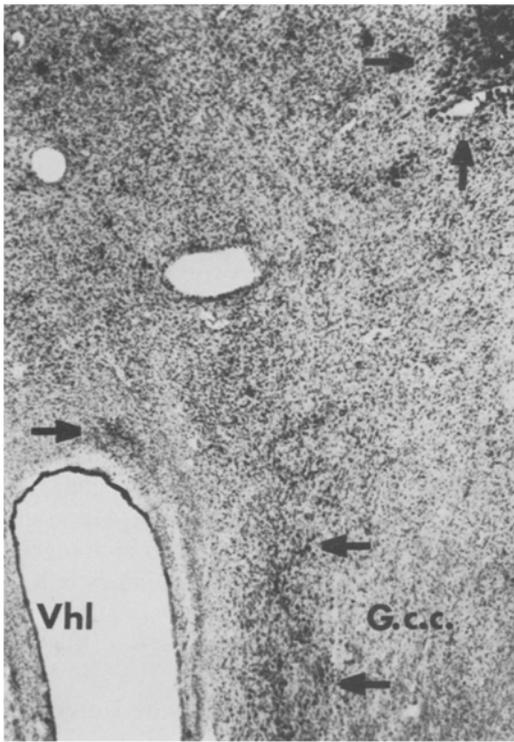


Abb. 1. Horizontale Schnittführung durch das periventriculäre Marklager des linken Stirnlappens mit fettiger Metamorphose der Neuroglia (Pfeile). G.c.c. Genu corporis callosi; Vh.1. Vorderhorn des linken Seitenventrikels. Gefrierschnitt, Fettrot-Haemalaun (28 ×)

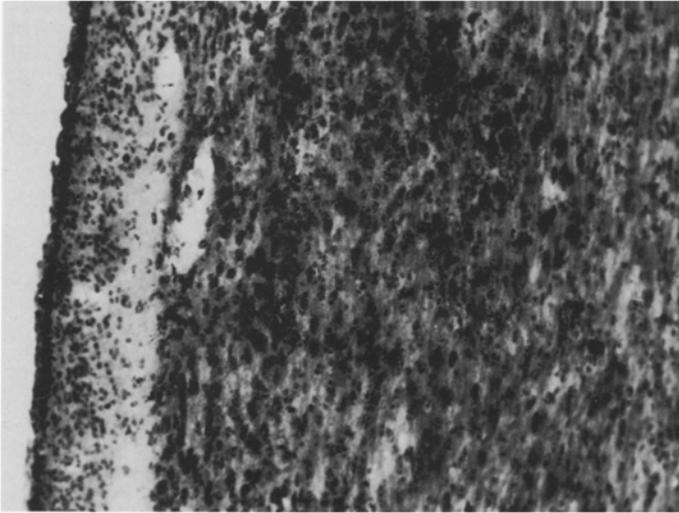


Abb.2. Subependymale Anhäufung fetthaltiger Neuroglia im Corpus callosum. Gefrierschnitt, Fettrot-Haemalaun (116×)

der als negativ definierte Befund von nur vereinzelt vorhandenen fettbeladenen Zellen. Die sechs Kontrollfälle wiesen stets einen negativen histologischen Befund auf (Tab. 1). In Tabelle 2 sind die positiven Fälle nach Lebensalter, Vorgeschichte und makroskopischem Hirnbefund aufgeschlüsselt. Bemerkenswert war, daß zwei der sieben Fälle eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und zusätzlich einer dieser Fälle eine subcorticale Leukomalazie (SCL) boten. Bei allen sieben positiven Fällen fanden sich fetthaltige Zellen im gesamten Großhirn, wobei ihr Maximum in der Radiatio genu corporis callosi frontal-periventrikulär (Abb. 1) und subependymal im Corpus callosum (Abb. 2) anzutreffen war. In der HE-Färbung stellte sich das Zytoplasma dieser Zellen als optisch leer dar (Abb. 3a), während in der Fettrotfärbung des Zytoplasma zum Teil bis in die peripheren Zellausläufer mit Fett in korpuskulärer Form regelrecht angeschoppt war (Abb. 3b). Vereinzelt wurden die Zellkerne durch Fettpartikel verdeckt, üblicherweise waren sie aber deutlich zu erkennen. Es handelte sich um Zellen mit großen Kernen von mäßigem Chromatingehalt, also um Zellen mit dem Erscheinungsbild der Astroglia. Die Markscheidenfärbungen zeigten keine Hinweise auf Abbau der Markscheiden und ergaben unter Bedachtnahme auf das Alter der Kinder eine regelrechte Myelinisierung der untersuchten Hirnregionen. Familienanamnestisch lagen keine Erkrankungen des Fettstoffwechsels vor.

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen

Method

Von 4 Kindergehirnen mit histologisch nachweisbarem abnormen Gehalt an fetthaltigen Zellen sowie als Kontrollgruppe von 2 Gehirnen der SIDS-Fälle ohne diesem Befund und weiteren

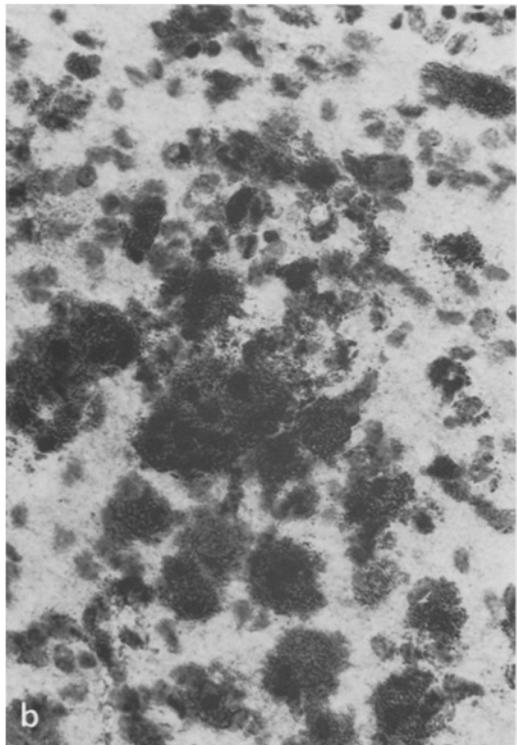
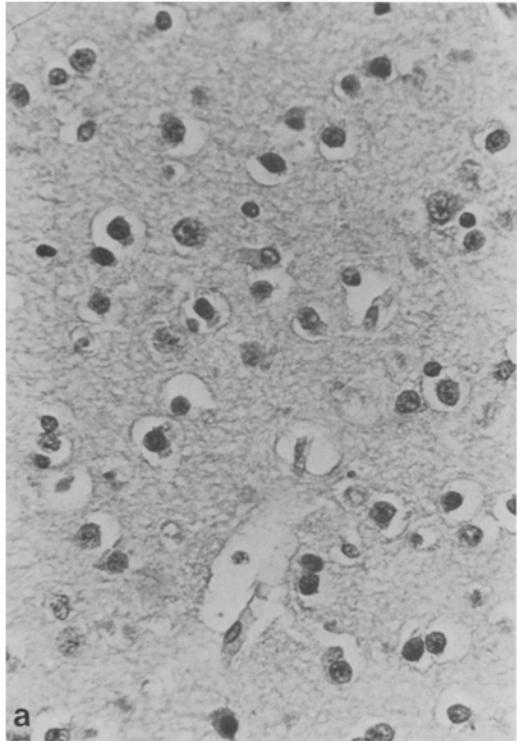


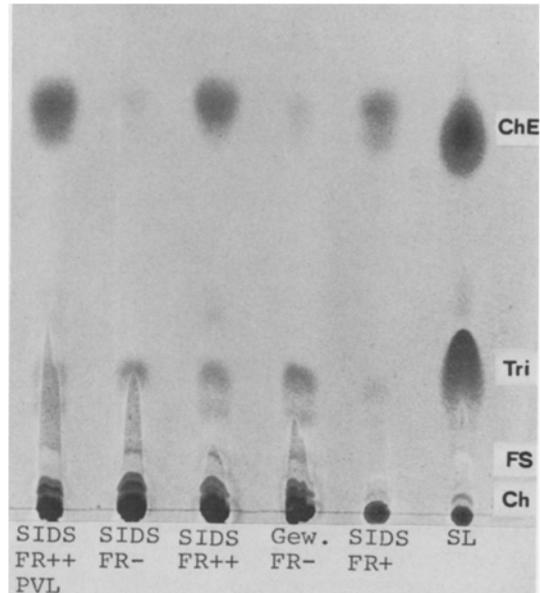
Abb.3. a Optisch leere perinukleäre Höfe nach Paraffin-einbettung infolge fettiger Metamorphose der Gliazellen. Haemalaun-Eosin (308 \times). **b** Korpuskuläres Fett im Zytoplasma und den Zellausläufern der Neuroglia. Gefrierschnitt, Fettrot-Haemalaun (308 \times)

3 Gehirnen der Kinder, die nicht an SIDS gestorben waren, wurden aus der periventriculären weißen Hirnsubstanz der Vorderlappen jeweils 20 g Markgewebe in frischem Zustand entnommen, in reiskorngroße Stücke zerkleinert und für die Dauer von 2 Std in 100 ml Folchschem Gemisch (Chloroform-Methanol, 2 + 1) extrahiert. Der Extrakt wurde nach dem Filtrieren im Rotovapor bei 60°C und Unterdruck zur vollkommenen Trockenheit eingeengt und der verbliebene Rückstand in jeweils 5 ml Folchscher Lösung aufgenommen. 1 µl des gewonnenen Lipidgemisches wurde auf mit Kieselgel 60, 0,25 mm dick beschichteten Chromatographieplatten punktförmig aufgetragen und im Neutralfettbereich sowie im Polaritätsbereich der Phospholipide dünnenschichtchromatographisch aufgetrennt. Als Laufmittel zur Trennung der Neutralfette gelangte das Fließmittel Petroläther-Diäthyläther, 80 + 20 zur Anwendung; die Phospholipide wurden nach einem ersten Reinigungslauf mit Diäthyläther, wodurch die unpolaren Lipide mit der Lösungsmittelfront entfernt werden, mit dem Fließmittel Chloroform-Methanol-Wasser, 65 + 25 + 4 aufgetrennt. Die Steighöhe des Laufmittels betrug 12 cm, der chromatographische Vorgang fand in 3 cm breiten, maximal mit dem Laufmittel gesättigten Trogkammern, bei gleichzeitiger Anwesenheit eines standardisierten Lipidgemisches auf der Platte statt. Zur Sichtbarmachung der aufgetrennten Lipidfraktionen ohne gleichzeitige chemische Veränderung der Lipide erschien ein Besprühen mit einer 0,2%igen 2', 7'-Dichlorfluorescein-Lösung am geeignetsten. Die besprühten Platten gelangten sodann zur Betrachtung unter eine Ultraviolett-Quecksilber-Handlampe mit einer Wellenlänge von 365 nm. Zur semiquantitativen Ermittlung (Holczabek [9]) der prozentuellen Anteile der Lipidfraktionen wurden die Chromatogramme mit Aluminiummolybdat + Perchlorsäure-Reagenz besprüht, 20 Min bei 120°C inkubiert und danach densitometriert. Der Nachweis cholesterinhaltiger Verbindungen gelang durch die braunrote Farbreaktion nach Besprühen mit 50%iger Schwefelsäure und Erwärmen auf 100 bis 110°C. Zur eindeutigen Identifizierung von Estern war zusätzlich eine Verseifung der Proben in methanolischer Kali-Lauge und eine chromatographische Überprüfung des Resultates der alkalischen Hydrolyse erforderlich. Die Affinität der einzelnen Lipidfraktionen auf der Dünnschichtplatte zum Farbstoff Fettrot 7B konnte durch direkte Färbung der Platte in einer gesättigten Fettrot-7B-Propylenglykollösung und anschließender Wässerung ermittelt werden.

Ergebnisse

Durch die Extraktion mit Folchschem Gemisch wurden aus der Marksubstanz der Gehirne aller untersuchten Kleinkinder 2,2 bis 5,1 Prozent des Ausgangsgewichtes an Lipiden gewonnen. Der prozentuelle Anteil der extrahierbaren Lipide aus den Gehirnen war unabhängig vom Alter des Individuums und vom Umfang der Myelinisierung der Markscheiden. Signifikante Unterschiede im Gesamtlipidgehalt zwischen „normalen“ Gehirnen und Gehirnen mit Fettspeicherung bestanden nicht. Die dünnenschichtchromatographische Auftrennung aliquoter Anteile der Lipidextrakte erbrachte im Phospholipidbereich keine nennenswerten Unterschiede im Hinblick auf die qualitative oder quantitative Zusammensetzung der Extrakte. Die chromatographische Analyse der Neutralfette konnte keine signifikanten Unterschiede in der Cholesterin-, Fettsäure-, Diglycerid- oder Triglyceridfraktion aufdecken. Durch die semiquantitative Auswertung der Densitogramme zeigte es sich jedoch, daß der Anteil der Cholesterinesterfraktion in den Extrakten aus den Gehirnen jener Säuglinge, welche histologisch einen abnormen Gehalt an Fettspeicherzellen aufwiesen, 20–35% der Neutralfette betrug, während er in der Vergleichsgruppe stets unter 10% lag. Die Färbung der Dünnschichtchromatogramme mit dem histologischen Farbstoff Fettrot 7B gelöst in Propylenglycol ergab eine hohe Affinität des roten Farbstoffes zu sämtlichen Lipidfraktionen, denen als Formel ein Ester

Abb. 4. Mit Fettrot gefärbtes Dünnschichtchromatogramm des Neutralfettbereiches. *SIDS* Plötzlicher Kindestod; *Gew* gewaltsamer Tod; *SL* standardisiertes Lipidgemisch; *FR* fettige Metamorphose der Neuroglia; *PVL* periventrikuläre Leukomalazie; *ChE* Cholesterinester; *Tri* Triglyceride *FS* Fettsäuren; *Ch* Cholesterin



zugrundeliegt. Dementsprechend auffällig war vor allem bei dieser Färbung der signifikante Unterschied in der Farbintensität der Cholesterinesterfraktionen (Abb. 4). Nach Verseifung der Proben und anschließender dünnschichtchromatographischer Auftrennung waren im Neutralfettbereich ausschließlich Cholesterin und Fettsäuren als Spaltprodukte der alkalischen Hydrolyse nachzuweisen, wodurch die Cholesterinesternatur der variablen unpolaren Fraktion im Rahmen der dünnschichtchromatographischen Analyse erwiesen ist.

Diskussion

Die chemische Natur des gespeicherten Lipides, das Fehlen eines Markscheidenabbaues, das pathologisch-anatomische Bild der inneren Organe in seiner Gesamtheit sowie die Abwesenheit einer neurologischen Symptomatik und die negativen Familienanamnesen sprechen dafür, daß das ungewöhnlich reichliche Auftreten dieser fetthaltigen Zellen im zentralen Nervensystem bei den untersuchten SIDS-Fällen nicht auf eine bisher bekannte Lipidstoffwechselerkrankung – insbesondere eine orthochromatische Leukodystrophie – zurückzuführen ist. Auffallend erscheint, daß zwei der sieben positiven Fälle eine Leukomalazie aufweisen. Wie Banker und Larroche [8]; Leech und Alvord [13]; Levene et al. [14] sowie Rorke [19] darlegten, gehört das Auftreten fetthaltiger Zellen in der Umgebung von erweichten bzw. zystisch umgewandelten Hirnarealen zum typischen Erscheinungsbild der Leukomalazie, so daß die gespeicherten Lipide als Abbauprodukte des Nervengewebes angesehen werden könnten. Auch die Untersuchungen von Takashima et al. [22] zeigten, daß Kinder, die einem plötzlichen Säuglingstod erliegen, überdurchschnittlich häufig

diese Veränderungen, sogenannte „white matter lesions“, aufweisen. Wenngleich man diesen Markschäden durchaus eine disponierende Wirkung bei der Pathogenese des SIDS zubilligen könnte, bleibt die Frage offen, wie es zum massiven Auftreten fetthaltiger Zellen im Gehirn bei gleichzeitigem Fehlen leukomalazisch veränderter Hirnregionen kommen kann.

Als Erklärung bietet sich daher nur eine morphologische Veränderung per se an, nämlich die fettige Metamorphose der Gliazellen. Dieser Befund wurde erstmals 1867 von Virchow beschrieben und im Zusammenhang mit einer Encephalitis congenita als krankhaft interpretiert. In der Folge gab es immer wieder Autoren wie Chester et al. [5], Gadsdon und Emery [7], Fischl [6], Leech und Alvord [13], Siegmund [21], die ebenfalls von einer pathologischen Veränderung ausgingen, während andere diesen Befund als physiologisch (Hayem [8]; Jastrowitz [10]; Mickel und Gilles [16]; Merzbacher [15]; Tuthill [24]; Wohlwill [27]) erachteten. So gelang es Jellinger et al. [11] nachzuweisen, daß das Auftreten sudanophiler Körnchen in Zellen der Gefäßwand bzw. in der unmittelbaren Gefäßumgebung eine physiologische Erscheinung darstellt, welche im Alter zwischen 3–6 Monaten am ausgeprägtesten ist. Im Zuge einer elektronenmikroskopischen Studie verifizierten Schneider und Mitarbeiter, daß die Gliazellverfettung vorwiegend Astrozyten betrifft und einen sensiblen Indikator für metabolisch-zirkulatorische Störungen darstellt. Sie diskutierten als Ursache für diese intrazelluläre Lipidakkumulation auch einen programmierten Zelltod anlässlich der embryonalen Entwicklung und Myelinisierung. Leech und Alvord [13] interpretierten die Leukomalazie als Folge einer fettigen Degeneration der Neuroglia. Unserer Auffassung nach handelt es sich bei der fettigen Metamorphose der Gliazellen um ein eigenständiges Krankheitsbild der Neuroglia, welches für sich alleine in der weißen Hirnsubstanz zur Ausbildung kommen kann, aber auch der Leukomalazie vorangeht, wobei eine geringgradige Schädigung unterschiedlicher Ätiologie an den metabolisch besonders aktiven, noch unreifen Gliazellen anzunehmen wäre. Als entscheidendes Kriterium für das Vorliegen eines pathologischen Prozesses erachten wir eine Vermehrung der fetthaltigen Zellen, die über das physiologische Ausmaß hinausreicht. Diese quantitative Zunahme war in unseren Fällen nicht nur durch die histologische Technik darstellbar, sondern konnte vor allem durch die semiquantitative Auswertung der dünnstichtchromatographisch aufgetrennten Lipidfraktionen objektiviert werden. Doch stellt der unspezifische Befund der fettigen Metamorphose der Neuroglia offenbar nur ein fakultatives morphologisches Substrat des SIDS dar. Gestützt wird diese Auffassung durch die Untersuchungen von Gadsdon und Emery [7], die in 50% von 42 plötzlichen Kindestodesfällen eine fettige Degeneration vorfanden und nach histochemischen Studien eine Ansammlung von Cholesterinestern in diesen Zellen vermuteten. Diese Hypothese konnte nun durch unsere dünnstichtchromatographischen Untersuchungen verifiziert werden. Cholesterinester stellen vor allem im Zusammenhang mit der Markscheidenbildung auch einen physiologischen Bestandteil der Lipide des kindlichen zentralen Nervensystems dar (Adams und Davidson [1]); die dünnstichtchromatographischen Untersuchungen erbrachten aber den Nachweis einer meßbaren Vermehrung der Cholesterinesterfraktion in der weißen Hirnsubstanz von SIDS-Fällen. Stellt man eine Störung der ZNS-Funktion in den Mit-

telpunkt der pathogenetischen Überlegungen beim plötzlichen Säuglingstod (Wilske [26]), so läßt sich die fettige Metamorphose der Neuroglia widerspruchsfrei mit dieser Annahme in Einklang bringen, wengleich sie nur einen unspezifischen krankhaften Zustand des zentralen Nervensystemes anzeigt. Die beschriebenen Veränderungen liefern daher einen Hinweis auf ein natürliches Todesgeschehen, was bei den unter Umständen spärlichen morphologischen Befunden beim SIDS in der täglichen Praxis der Begutachtung eine erhebliche Hilfe sein kann.

Literatur

1. Adams C, Davison A (1959) The occurrence of esterified cholesterol in the developing nervous system. *J Neurochem* 4:282
2. Ambler M, Neave C, Sturmer W (1981) Sudden and unexpected death in infancy and childhood. *Am J Med and Pathol* 2:23
3. Banker B, Larroche J (1962) Periventricular leukomalacia of infancy: a form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 7:386
4. Becker L, Takashima S (1985) Chronic hypoventilation and development of brainstem gliosis. *Neuropediatrics* :16–19
5. Chester D, Emery J, Penny S (1971) Fat-laden macrophages in cerebrospinal fluid as an indication of brain damage in children. *J Clin Pathol* 24:253
6. Fischl (1899) Zur Kenntnis der Encephalitis beim Säugling. *Jahrb Kinderheilkd* 49:58–66
7. Gadsdon D, Emery J (1976) Fatty change in the brain in perinatal and unexpected death. *Arch Dis Child* 51:42
8. Hayem G (1868) Sur les diverses forms d'encéphalite. Delahaye, Paris
9. Holczabek W (1968) Der Triglyceridgehalt der normalen Lunge und bei Lungenfettembolie. Aktuelle Fragen der Gerichtl Medizin III. Wiss Beitr Martin Luther Univ, Halle-Wittenberg, S 174–179
10. Jastrowitz M (1872) Studien über die Encephalitis und Myelitis des ersten Kindesalters. *Arch Psychiatr Nervenkr* 3:162
11. Jellinger K, Seitenberger F, Kozik M (1971) Perivascular accumulation of lipids in the infant human brain. *Acta Neuropathol* 19:331
12. Kelly D, Shannon D (1982) Sudden infant death syndrome and near sudden infant death syndrome: A review of the literature 1964 to 1982. *Pediatr Clin North Amer* 29:1241
13. Leech R, Alvord E (1974) Glial fatty metamorphosis, an abnormal response of premyelin glia frequently accompanying periventricular leukomalacia. *Am J Pathol* 74:603
14. Levene M, Williams J, Fawer C (1985) Ultrasound of the infant brain. Spastic International Medical Publications. Blackwell, Oxford, p 76
15. Merzbacher L (1909) Untersuchungen über die Morphologie und Biologie der Abraumzellen im Zentralnervensystem. In: Nissl, Alzheimer (Hrsg) Histologie und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Anatomie der Geisteskrankheiten. Fischer, Jena (Bd 3,1)
16. Mickel H, Gilles F (1970) Changes in glial cells during human telencephalic myelogenesis. *Brain* 93:337
17. Molander N, Brun A (1983) "Delayed" sudden infant death syndrome. *Am J Med and Pathol* 4:273
18. Naeye R (1976) Brain-stem and adrenal abnormalities in the sudden infant death syndrome. *Am J Clin Pathol* 66:526
19. Rorke L (1982) Pathology of perinatal brain injury. Raven Press, New York, p 45
20. Schneider H, Sperner J, Drösus J, Schachinger H (1976) Ultrastructure of the neuroglial fatty metamorphosis (Virchow) in the perinatal period. *Virchows Arch A* 372:183
21. Siegmund H (1955) Die geburts-traumatischen Veränderungen des Zentralnervensystemes einschließlich der Encephalitis congenita. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg (Bd XIII/3, S 239–287)

22. Takashima S, Armstrong D, Becker L, Huber J (1978) Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 62:155
23. Takashima S, Armstrong D, Becker L, Bryan A (1978) Cerebral hypoperfusion in the sudden infant death syndrome? Brainstem gliosis and vasculature. *Ann Neurol* 4:257
24. Tuthill C (1938) Fat in the infant brain in relation to myelin, blood vessels and glia. *Arch Pathol* 25:336
25. Virchow R (1867) Zur pathologischen Anatomie des Gehirnes. I. Congenitale encephalitis and myelitis. *Virchows Arch Pathol Anat* 38:129
26. Wilske J (1984) Der plötzliche Säuglingstod (SIDS). Morphologische Abgrenzung, Pathomechanismus und Folgerungen für die Praxis. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
27. Wohlwill F (1921) Zur Frage der sogenannten Encephalitis congenita (Virchow). I. Teil. Über normale und pathologische Fettkörnchenzellbefunde bei Neugeborenen und Säuglingen. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 68:384

Eingegangen am 5. Dezember 1985