

Aus dem Max Planck-Institut für Hirnforschung, Gießen, Neuropathologische Abteilung (Prof. Dr. HALLERVORDEN).

Mikrogyrie infolge cerebraler Speicheldrüsenvirusinfektion im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie bei einem Säugling.
Zugleich ein Beitrag zur Theorie der Windungsbildung.

Von

PAUL BERND DIEZEL.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Dezember 1953.)

Wie aus zahlreichen Mitteilungen der letzten Jahre ersichtlich ist, hat sich die Speicheldrüsenviruserkrankung¹ zu einem neuen Krankheitsbild bei Kindern abgerundet. Die klinische Symptomatologie ist entsprechend dem unterschiedlichen Organbefall nicht einheitlich. Häufig werden Gelbsucht, Blutungsneigung, progressive Pneumonie und gelegentlich neurologische Störungen beschrieben. Obwohl schon 1881 RIBBERT den ersten Fall publizierte, wurden bisher erst etwa 170 Beobachtungen mitgeteilt. Das mag seinen Grund darin haben, daß einmal die Natur der früher als „protozoen-ähnlich“ bezeichneten Zellen lange Zeit unbekannt war und zum anderen durch die wiederholten Feststellungen cytomegaler Zellen bei gesunden Kindern (10—32% in den Speicheldrüsen, 1—2% in den Körperorganen (WYATT und Mitarbeitern) die pathognomonische Bedeutung der Kerneinschlüsse in Frage gestellt war. GOODPASTURE und TALBOT haben erstmals die protozoenähnlichen Zellen in der Lunge von Bronchialwandepithelien abgeleitet und durch den Vergleich mit der Speicheldrüsen-erkrankung bei Meerschweinchen die virale Ätiologie für die Zellveränderungen beim Menschen wahrscheinlich gemacht. Ein guter Überblick über die bisher publizierten Beobachtungen wird in letzter Zeit von WORTH und HOWARD; WYATT und Mitarbeiter, SMITH und VELLIOS sowie LINZENMEIER gegeben.

Es erkrankten vorwiegend Neugeborene und Säuglinge. Die cytomegalen Zellveränderungen sind am häufigsten in den kleinen Aus-

¹ In Übereinstimmung mit BURMESTER und den amerikanischen Untersuchern der letzten Jahre haben wir keinen Zweifel an der Virusnatur der Erkrankung und verzichten daher auf den im deutschen Schrifttum gebräuchlichen Namen „Protozoenähnliche Zellen“. Morphologischen Ähnlichkeiten mit der als Virusinfektion gesicherten Speicheldrüsenviruserkrankung der Meerschweinchen verdankt die Erkrankung beim Menschen ihren neuen Namen, zu dem im englischen Schrifttum gelegentlich die Bezeichnung „cytomegalic inclusion disease of infancy“ hinzugefügt wird.

führungsgängen der drüsigen parenchymatösen Organe (Nieren, Leber, Lungen, Speicheldrüsen, Pankreas) lokalisiert. An desquamierten Tubulusepithelien der Nieren konnte FETTERMANN in einem Fall *intra vitam* die Diagnose stellen.

Vereinzelt wurden bisher bei Erwachsenen entsprechende Veränderungen gefunden. Zu den 9 bekannten älteren Beobachtungen (HAMPERL, McMILAN u. a.) beschreiben in neuester Zeit WYATT und Mitarbeiter sowie AMROMIN insgesamt 4 neue Fälle.

Nur 7mal wurde ein Befall des Zentralnervensystems beschrieben (KINNEY, WORTH und HOWARD; WYATT, SAXTON, LEE und PINKERTON; LINZENMEIER; KIDDER sowie AHVENAINEN). Es handelt sich bei diesen bekanntgewordenen 7 Fällen um Säuglinge im Alter von 14 Tagen bis 3 Monate. Bei jeder der Beobachtungen lag ein generalisierter Befall der visceralen Organe (Nieren, Leber, Lunge, Pankreas u. a.) vor. Im Gehirn wurden die cytomegalen Zellveränderungen in Astrocyten (WYATT und Mitarbeiter, KIDDER), Mikroglia und rethelialen Zellen (WORTH und HOWARD) Neuroglia (WYATT und Mitarbeiter) und Ependymzellen (KIDDER) beschrieben; das Entzündungsgeschehen war gekennzeichnet durch entzündliche Infiltrate, Gliaknötchen, chronische Ependymitis, Verkalkungen, Blutungen, Ödem und Hydrocephalus.

Herr Prof. BÖHMIG (Pathologisches Institut Karlsruhe) und Herr Dr. LINZENMEIER überließen uns freundlicherweise das Gehirn eines Säuglings, der an den Folgen einer generalisierten Speicheldrüsen-virusinfektion mit Organveränderungen in Nieren, Leber und Gehirn unter dem klinischen Bild einer Erythroblastose mit Ascites, Ikterus, Hepato- und Splenomegalie gestorben war. Der Fall wurde von Herrn Dr. LINZENMEIER bereits publiziert, allerdings in der Hauptsache bezüglich der Veränderungen an den visceralen Körperorganen bei Berücksichtigung des klinischen Befundes und Würdigung der differentialdiagnostischen Abgrenzung zur Toxoplasmose und fetalen Erythroblastose. Es sei erlaubt, die nur kurz erwähnten Veränderungen am Zentralnervensystem in den Mittelpunkt einer erneuten Publikation zu stellen. Wir leiten die Berechtigung zu einer ausführlichen Beschreibung des Gehirnbefundes nicht allein aus der relativen Seltenheit cytomegalen Zellveränderungen im Nervensystem ab. Das Bemerkenswerte der Beobachtungen ist vielmehr die mit der Speicheldrüsenvirusinfektion verbundene Entwicklungsstörung (Mißbildung) des Gehirns (Mikrogyrie). Es liefert somit dieser Fall zugleich einen Beitrag zu der strittigen Frage, inwieweit intrauterine Infektionen nur entzündliche Veränderungen an dem jungen normal angelegten und *cellulär* voll entwickelten Gewebe des Keimlings hervorrufen oder aber auch Störungen in der Ausbildung der Organanlage verursachen können, die schließlich zu sog. Phänokopien genetisch bedingter Mißbildungen

führen. Ist aus dem Gesamtaufbau der Mißbildungen ein Rückschluß auf die teratologische Terminationsperiode möglich, so ist in unserem Fall zu erwarten, daß wir den Zeitpunkt der entwicklungsretardierenden Infektion genauer bestimmen können.

Beschreibung unserer Beobachtung.

Es sei zunächst nochmals auf die Arbeit LINZENMEIERS verwiesen, in der Krankengeschichte, klinischer Befund, Sektionsbefund, sowie die ausführliche

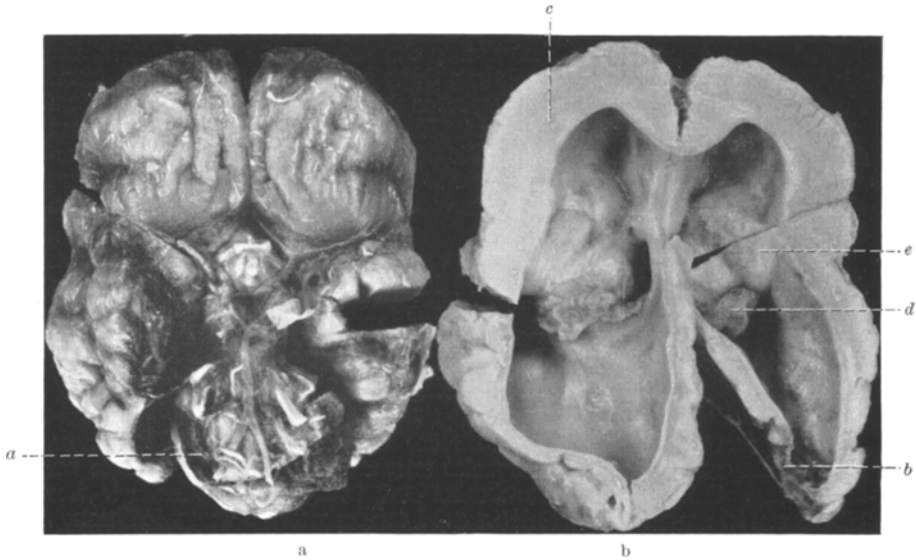


Abb. 1a u. b. a Hirnbasis 1:1,1. a Defekt der rechten Kleinhirnhemisphäre auf weißer Unterlage. Die dunklen Partien entsprechen dem Nekrosebezirk. — Die stark verdickten, von Blutpigment durchsetzten Meningen sind besonders deutlich im Bereich beider Sylvischen Furchen zu sehen. — b Horizontalschnitt durch die Großhirnhemisphären, Blick auf die Stammganglien. 1:1,1. Ungegliedelter Hydrocephalus internus. b Nekrosezone mit Porus in der rechten Temporalregion; c Verkalkungen und kleine Nekrosen im Hirnmantel. Nahe dem Ventrikel schimmern sie als weiße Plaques durch; d Verdickter Plexus; e Stammganglien.

Besprechung der pathologisch-anatomischen Veränderungen wiedergegeben sind. Wir wollen uns hier auf einige für die Beschreibung des Gehirnbefundes unentbehrliche Daten beschränken.

Der Knabe wurde in asphyktischem Zustand von einer gesunden Mutter entbunden (Geburtsgewicht 2500 g, Länge 47 cm). Ikterus, Blutungsneigung, Leber- und Milzschwellung, zunehmende Anämie kennzeichneten den kurzen, 24 Tage währenden Krankheitsverlauf. Unter den Zeichen einer zunehmenden Anämie trat der Tod ein. Klinischerseits wurde eine angeborene Leberschädigung unklarer Genese angenommen.

Die Sektion der Körperhöhlen ergibt: Vergrößerung der Leber (160 g), hypoplastische Nebennieren, 50 cm³ gelblichen Ascites, petechiale Blutungen der serösen Häute, cytomegale Zellveränderungen in Leber und Nieren. Die anderen drüsigen Organe konnten nicht zur Untersuchung gelangen.

Makroskopischer Befund des Gehirns: (Abb. 1a und b).

Gewicht 130 g. Masse: Fronto-occipital 8 cm, Breite 6,5 cm. Das Kleinhirn ist im Verhältnis zum Großhirn deutlich reduziert, die Meningen sind gelblich, leicht verdickt, nicht ablösbar. Basale Gefäße zart, unauffällig. Das Oberflächenrelief des Gehirns läßt an Basis und Konvexität die normale Windungsbildung vermissen. Man erkennt nur unregelmäßige leichte Unebenheiten an der Oberfläche, die nach occipital sich etwas schärfer abgezeichnet haben und schließlich zur Ausbildung zahlreicher kleiner seichter Furchen geführt haben. An der Basis ist das Oberflächenrelief durch ebensolche kleine Furchen und Wärrchen schwach profiliert. An Stelle der Fissura Sylvii erkennt man eine flache Einsenkung. Die Inselrinde ist nicht bedeckt. Der mediale und basale Bereich beider Temporallappen wird von einer rechts stärker als links ausgeprägten, 1,5 cm langen und 5 mm breiten, quergestellten Destruierung des Hirngewebes eingenommen, der alle Wandschichten des Hirnmantels zum Opfer gefallen sind. Im Bereich dieser Nekrosezone ist die Gewebsbrücke zwischen äußeren und innerem Liquorraum stellenweise hauchdünn. Rechts ist es im Zentrum der Nekrose zum Einriß und damit zur Porusbildung gekommen. Die Öffnung beträgt hier 2 mm im Durchmesser. Links wird der Gewebsdefekt nur noch von den verdickten Meningen überbrückt. Fasciculi optici und Chiasma sind hochgradig atrophisch. Mittelhirn und oblongata o. B.

Im *Kleinhirn* sind die Meningen stark verdickt und gelblich-bräunlich verfärbt. Auffallend ist die starke Reduktion der Kleinhirnhemisphären, die nur links eine eben angedeutete Windungsbildung erkennen lassen. Lediglich der Wurm zeigt weitgehend normale Größe und gutes Oberflächenrelief. Ein Frontalschnitt durch das Kleinhirn vermittelt einen guten Einblick in den Nekrosebezirk beider Kleinhirnhemisphären der rechts > links ausgebildet ist. Die Windungen sind einigermaßen gut erhalten. Die Kleinhirnstiele sind stark verschmälert.

Auf einem Horizontalschnitt durch das Großhirn kommt ein mächtiger, annähernd symmetrischer Hydrocephalus internus aller Ventrikelabschnitte zur Darstellung. Balken und Fornixschenkel sind hochgradig verschmälert. Der Hirnmantel ist unterschiedlich dick (frontal 1 cm, occipital nur wenige Millimeter). Das Hirngewebe wird besonders in Ventrikelnähe von zahlreichen miliaren, bräunlich-gelben Herden durchsetzt. Zum Teil liegen diese unmittelbar unter dem Ependym und bedingen feine Einziehungen. Auf dem Horizontalschnitt kommt die mangelhafte Gliederung des Endhirns sowie die fehlende Differenzierung des Seitenventrikels in seine einzelnen Abschnitte gut zur Darstellung. Die beiden relativ großen Ventrikelhöhlen sind durch ein weites Foramen Monroi primitivum verbunden. — Die Stammganglien scheinen regelrecht angelegt. Die am Boden des mächtigen Ventrikelsystems liegenden Plexus sind leicht verdickt und bräunlich imbibiert.

Mikroskopischer Befund.

Das Übersichtsbild (Abb. 2) zeigt, daß der verschmälerte Hirnmantel in allen Abschnitten von bizarr geworfenen, stark vermehrten kleinen und kleinsten Windungen eingenommen wird. Occipital werden die „Gyri“ etwas größer, die Sulci etwas tiefer, auch der cytologische Aufbau erscheint hier geordneter (Abb. 4). Die nichtbedeckte Inselrinde tritt durch bessere Differenzierung des Rindenbandes deutlich hervor (Abb. 3).

Die stärkere Vergrößerung zeigt den uneinheitlichen Rindenaufbau besonders anschaulich. Frontobasal, parietal und temporobasal liegen die Bezirke mit der unreifsten Rindenausbildung. Hier hat sich unter der Molekularschicht meist nur eine einzige Zellage aus völlig undifferenzierten Elementen angelegt. Zellgehalt und Breite des Rindenbandes sowie der Reifegrad der Zellen wechseln nach occipital von Millimeter zu Millimeter, an einigen Stellen findet sich occipital

neben der embryonalen Vierschichtung ein weitgehend ausgebildeter Sechsschichtenbau, in dem nur noch wenige Neuroblasten liegen. In der wechselnd breiten Lamina

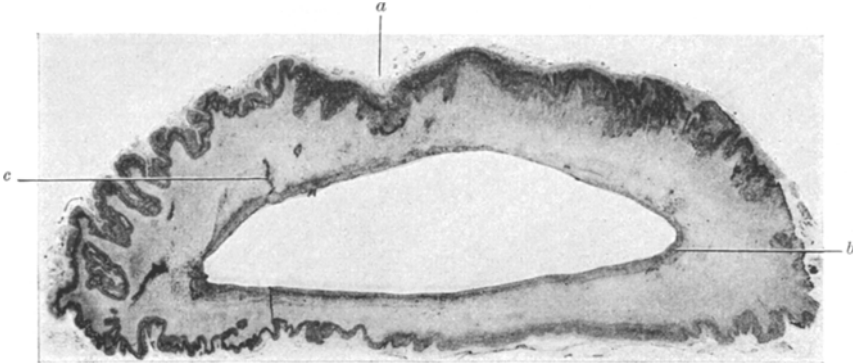


Abb. 2. Horizontalschnitt durch die linke Großhirnhemisphäre. Kresylviolett, 1:1,5. Im Bild re. = frontal, li. = occipital, unten = medial. *a* Fläche Fossa Sylvii; *b* Periventriculäre Matrixzone; *c* Verkalkungen und Infiltrate in der Zwischenzone. Der Schnitt zeigt die unterschiedlich ausgebildete Mikrogyrie. Während occipital die Rinde multiple kleine Gyri und Sulzi erkennen läßt, liegt frontal unter einer glatten äußeren Oberfläche ein sehr unregelmäßiges, in kleine Zacken geworfenes Rindenband.

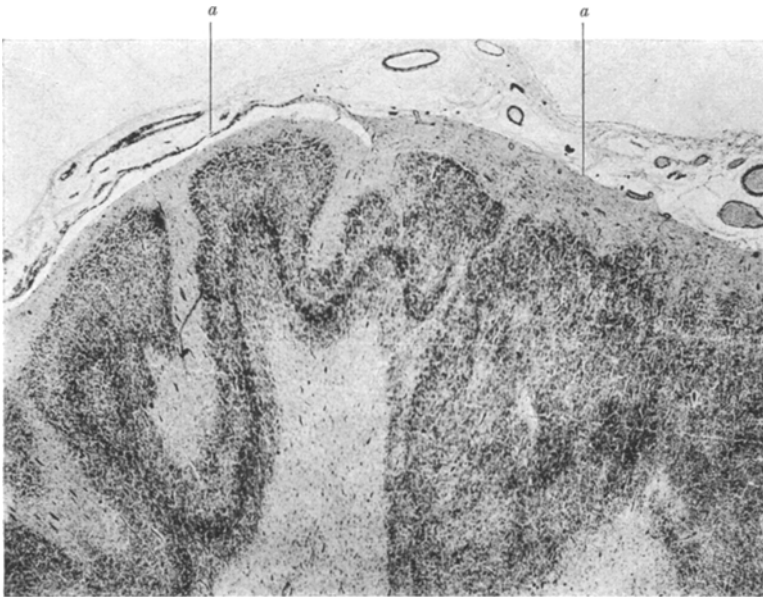


Abb. 3. Zwei verschiedene Zonen des mikrogyren Rindenbandes. Kresylviolett, 15mal. Links relativ gut geordnete Inselrinde vom Vierschichtentypus. Rechts völlig unregelmäßige Zellschichtung der angrenzenden Temporalregion. — Die Meningeen zeigen ebenfalls eine unterschiedliche Differenzierungshöhe, links bereits abgelöste Leptomeninx, rechts glös meningeale Randzone ohne Trennung (*a*).

zonalis liegen immer wieder CAJALSche Zellen. Im Bereich der vierschichtigen embryonalen Rinde liegt unter der Molecularis meist eine dichtere Zellage mit wechselnd gut differenzierten Ganglienzellen. An diese schließt sich medial eine

hellere und zellärmere Zone an, die wiederum von einer zellreicheren abgelöst wird. Die Zellschichten enthalten im allgemeinen nur wenige ausdifferenzierte Ganglienzellen. Es überwiegen Neuroblasten und unreife Gliazellen. Die 4. Schicht ist in allen Abschnitten unscharf gegen das Mark abgegrenzt. Das stark wechselnde Bild gleicht besonders occipital den von BIELSCHOWSKY bei Mikrogyrie beschriebenen Befunden. Frontal, temporo-basal und im Bereich der Regio präcingularis folgt stellenweise auf den Molekularstreifen ein einziges lockeres Zellband aus unreifen Zellelementen, die ihrerseits girlandenförmig kleinste Win-

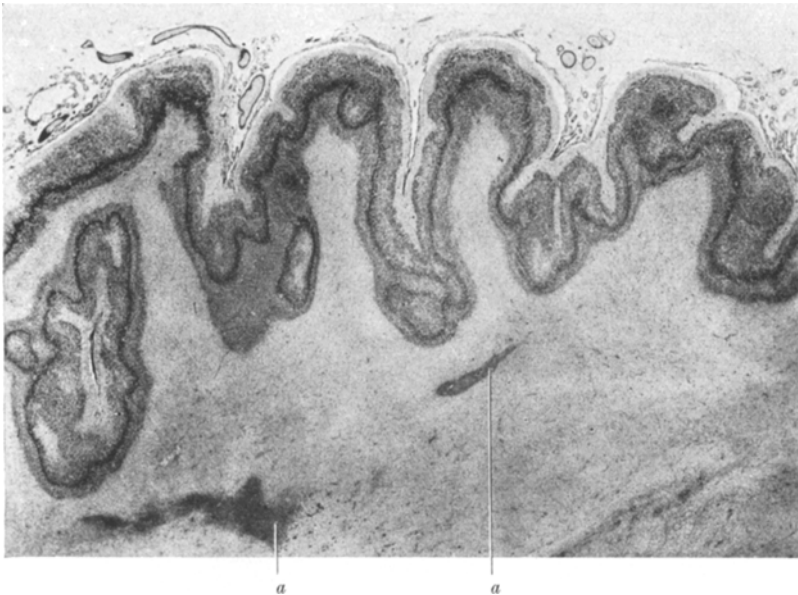


Abb. 4. Mikrogyres Rindenband der Occipitalregion. Kresylviolett, 6mal. Im Bereich dieses frühmarkreifenden Rindenbezirkes haben sich einzelne feine Gyri und Sulzi differenziert. Der celluläre Aufbau der Rinde ist geordneter als im spätmarkreifenden Isocortex. In gleicher Weise sind hier die weichen Häute voll differenziert. *a* Verkalkungen in der Zwischenzone.

dungen nachzeichnen und sich locker in eine äußere schmale und innere breite Körnerschicht gliedern lassen.

Vergleicht man die Differenzierungshöhe der einzelnen Abschnitte des Endhirns untereinander, so wird offensichtlich, daß Paläocortex sowie Archicortex den normalen Entwicklungsgang in ihrem cellulären Aufbau abgeschlossen haben. Innerhalb des in seinem cellulären Aufbau gestörten Neocortex lassen sich stärker und leichter geschädigte Gebiete unterscheiden. Es haben die nach der myelogenetischen Feldgliederung (FLECHSIG) frühreifenden Regionen offenbar auch ihren cellulären Aufbau eher abgeschlossen und somit in unserem Fall noch eine relativ bessere Differenzierung erlangen können, als die spätreifenden Regionen. Letztere wurden von dem Virusinfekt besonders

stark betroffen. Als Beispiel sei angeführt, daß die prämatüre Occipitalregion innerhalb des mikrogyren Palliums die besten Ausreifungsgrade erreicht hat: Kleine Gyri und Sulci sind ausdifferenziert und das Rindenband zeigt neben der embryonalen Vierschichtung vereinzelt auch regelmäßigen sechsschichtigen Aufbau. In dem Rindenband liegen einzelne ausgereifte Ganglienzellen. Man vergleiche dagegen das bizarr geworfene ungegliederte Rindenband in der spätreifen Frontal-, Temporal- und Parietalregion (Abb. 3, rechts im Bild). Man hat den Eindruck, daß die Veränderungen im Bereich des basalen Neocortex (im Sinne von SPATZ) besonders hochgradig sind (Abb. 1a).

Wenden wir unseren Blick von der Rinde zum Marklager. Im Markscheidenpräparat ist außer einigen spärlichen Markscheiden im Bereich der Sehstrahlung keine Markreifung nachweisbar. Rings um den Seitenventrikel erkennt man einen Saum noch erhaltener embryonaler Matrixzellen. Diese Keimlagerreste sind frontal und occipital an der Umschlagstelle des Ventrikels breiter und zellreicher als an den seitlichen Partien. Man kann in ihnen 2 Zellarten unterscheiden. Helle, teils längliche, an Spongioblasten erinnernde Zellen bilden lockere Züge, in diese sind fleckförmig rundzellige Elemente eingestreut. Die Zwischenzone zwischen den Keimlagerresten und der embryonalen Rinde wird besonders frontal und parietal von Verbänden unreifer Zellen in teils nesterförmiger, teils streifenförmiger Anordnung besiedelt. Diese Zellen sind offenbar während der Phase des Matrixaufbrauches (W. KAHLE) liegengeblieben. Die länglichen Zellen haben einen mäßig großen teils exzentrisch am Ende des Zellstabes sitzenden Kern und erinnern an die von ROBACK und SCHERER beschriebene Myelinisationsglia. Der zweite Zelltyp entspricht den „lymphocytenähnlichen“ Zellen.

Bei Durchmusterung der Rindenoberfläche fällt zunächst der unterschiedliche Kontakt der weichen Häute zur Molekularschicht auf. Nur occipital, über der Inselrinde und dem Archicortex (Hippocampusformation) ist es im Bereich der kleinen Windungskuppen zur deutlichen Abgrenzung zwischen marginaler Glia und Pia gekommen (Abb. 4). Aber schon in den kleinen Sulci ist auch occipital die Pia mit der Oberflächenglia verschmolzen und im Bereich einer etwas tieferen und breiteren Furche (Fissura calcarina) haben beide Gewebe sich dicht verflochten, so daß an einigen Stellen der Eindruck erweckt wird, die einsprossende Leptomeninge habe die oberen Teile der Molekularschicht aufgesplittert und inselförmig separiert.

Verfolgt man die Rindenoberfläche nach oral, so geht die wohldifferenzierte Meninx allmählich in einen Bezirk über, in dem die Oberfläche von einem gliös-meningeal durchmischten Randschleier begrenzt wird. Die innige Durchmischung tritt an den kleinen angedeuteten

Einsenkungen besonders anschaulich hervor. Diese Bilder legen in Anlehnung an alte Autoren wiederum den Gedanken nahe, ob hier nicht ein gegen das Hirngewebe vordringender „Mesenchymkeil“ an der Furchenbildung mitwirkt (SEITZ u. a.).

Überblickt man das Rindenbild des Hirnmantels und vergleicht es mit der unterschiedlich gut differenzierten Leptomeninx, so ergibt sich eine Übereinstimmung in der Differenzierungshöhe beider in den einzelnen Rindenabschnitten. Während über den stammesgeschichtlich älteren Hirnabschnitten (z. B. Hippocampusregion, Flocculusregion) die Meningen normal entwickelt sind, liegt über dem unreifen Rindenband der spätmarkreifenden Abschnitte des Neocortex ein dichter gliös-mesenchymaler Randschleier. Dieser läßt eine Abgrenzung der Lamina zonalis vom Hüllmesenchym nicht zu.

Auf einem Frontalschnitt durch den Gyrus hippocampi mit Globus pallidus und Putamen erkennt man am lateralen Rand des Ganglienügels den Plexus, medial ist der Ganglienügel vom Ependym besetzt. Keimlagerreste sind hier so gut wie nicht mehr nachweisbar. Dieser dem Archicortex zuzurechnende Bezirk zeigt einen normalen Aufbau. Die Leptomeninx ist gleichfalls gut differenziert. Am Übergang zum Neocortex im Bereich der unteren Temporalregion beginnt die oben beschriebene Nekrosezone, in deren Zentrum der Porus liegt. Der Hirnmantel ist hier in voller Breite der Nekrose anheimgefallen. Stellenweise wird das Gewebekontinuum nur noch von einem losen Zellschleier, der marginal-gliösen meningealen Mischzone aufrechterhalten. Im Bereich der Nekrose finden sich reichlich Lymphocyten, Plasmazellen, Makrophagen, Gitterzellen, Verkalkungen, sowie zahlreiche cytomegale Zellformen. Aus dem Befund läßt sich mühelos die formale Genese der Porusbildung ablesen: Auf dem Boden der infektiionsbedingten Nekrose hat sich schließlich ein vollkommener Gewebsdefekt, ein Porus, entwickelt. Auf der linken Seite ist die Nekrose weniger ausgedehnt als rechts, es ist nicht zur Porusbildung gekommen.

Während die Wände der Seitenventrikel und der Ventriculus impar noch mit Matrixzellen besetzt sind, hat in der Pars ventralis des Zwischenhirns (Grundplattenabschnitt) die Matrix eine völlige Rückbildung erfahren [Matrixaufbrauch (KAHLE)]. Auf dem Schnitt durch die vordere Region des 3. Ventrikels her kennt man die normal ausgebildeten Tuberkerne, Nucleus ventricularis, N. pallidus und das Corpus Luysii. Auch im Flügelplattenabschnitt des Zwischenhirns ist das ventrikuläre Matrixlager aufgebraucht.

Der Ganglienügel zeigt im ganzen eine bereits gute Differenzierung; das Putamen ist regelrecht angelegt, im Nucleus caudatus sind bereits Ganglienzellen ausdifferenziert. Von der ursprünglich breiten Matrixmasse für die Pars basalis des Endhirns findet sich in einer ventrikelnahen Zone des Nucleus caudatus noch ein relativ schmales Zellager aus weitgehend indifferenten, relativ großen, rund- bis längsovalen Zellen, die am Übergang zum Matrixlager der Pars pallialis¹ in einen schmalen zellarmen Matrixsaum übergehen.

Die makroskopisch durch bräunliche Färbung und Verdickung auffallenden Tracti olfactorii (die Bulbi sind offenbar bei der Sektion abgerissen worden) zeigen mikroskopisch starke entzündliche Veränderungen. Leukocyten, Hämosiderinzellen, cytomegale Formen und Bindegewebelemente bilden im Inneren der Tracti

¹ L. EDINGER unterschied zwischen Hyposphärium und Epispärium.

einen Narbenzug. Man gewinnt an den Präparaten den Eindruck, daß diese entzündlichen Granulationen an der Obliteration des Ventriculus olfactorius mitgewirkt haben. Demnach würde der Entzündungsprozeß kurz vor Abschluß der Rückbildung des Ventriculus olfactorius (Ende des 3. bis Anfang des 4. Fetalmonats) den Olfactorius befallen haben.

Die Veränderungen am *Kleinhirn* sind recht kompliziert. Hier hat die Schädigung nicht genau bilateral symmetrisch den Entwicklungsgang getroffen. Rechts

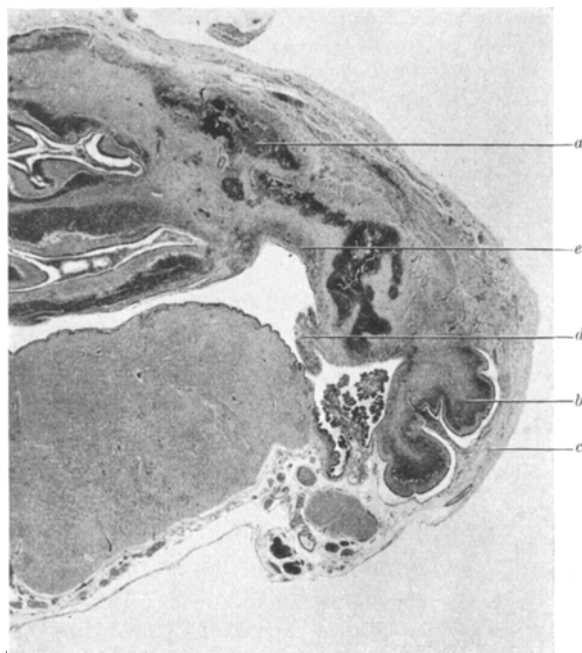


Abb. 5. Rechte Kleinhirnhälfte. H.-E. 6mal. Die dem 4. Embryonalmonat entsprechende Hemisphärenanlage enthält reichlich Nekrosen, Verkalkungen und Infiltrate (a). Flocculus-region (b) und Unterwurm sind gut differenziert. Beachte die gleichfalls normale Entwicklung der Hirnhäute über den ausgereiften Hirnabschnitten (c). Ependymgranulationen im Recessus lateralis (d). Matrixlager für den Nucleus dentatus mit Infiltratresten und cytomegalen Zellformen (e).

ist die Hemisphären- und Kernentwicklung stärker zurückgeblieben bzw. gar nicht zur Entfaltung gekommen (Abb. 5). Die rechte Hemisphäre entspricht einem Entwicklungsstand, wie er zu Beginn des 4. Embryonalmonats angetroffen wird. Links ist ein gegliederter Nucleus dentatus und eine gut entfaltete Hemisphäre entsprechend einem Status im 7. Embryonalmonat ausgebildet worden. Im Wurm haben vor allem die stammesgeschichtlich alten Abschnitte (*Nodulus*, *Pyramis Uvula*, aber auch die Wurmtile des Lobus rostralis) sich gut entwickelt und eine Molekular-, Purkinjezell- und Körnerschicht ausdifferenziert.

Verfolgt man im Bereich des Lobus rostralis die Rinde nach rechts gegen die Hemisphäre zu, so erkennt man im Bereich des HAYASHISchen Zwischenstücks (*Pars intermedia*) sowie in der anschließenden Hemisphärenpartie kein normales Rindenbild. Der eigentliche Hemisphärenwulst fehlt. Über dem 4. Ventrikel

besteht lediglich eine schmale Gewebsbrücke aus nekrotischen und verkalkten, von Infiltraten und Abraumzellen durchsetzten Gewebsmassen. Es soll hier zunächst der embryonale Bau des Zwischenstücks und der Hemisphärenanlage entsprechend einer Situation zu Beginn des 4. Fetalmonats hervorgehoben werden. Die Entwicklungsstörung der Hemisphärenausbildung macht am Sulcus parafloccularis halt. Die ältere Flocculusregion zeigt wieder gute Furchung und Rindendifferenzierung. Die *linke* Hemisphäre hat eine kleine aber regelmäßig gefurchte Rinde mit wohldifferenziertem Zellbild ausgebildet. Besonders der Lobus rostralis und Nucleus dentatus sind regelrecht angelegt. Die Zone des Zwischenstücks wird durch eine etwas schmalere embryonale Körnerschicht markiert. Im ganzen treten in der linken Hemisphäre die entzündlichen Veränderungen zurück. Nur im Mark liegen einzelne Infiltrate sowie cytomegale Zellformen. Rechts dagegen wird das Mark der Hemisphärenanlage von nekrotischen Gewebspartikelchen durchsetzt. Im mittleren Wurm erkennt man eine Erweichungshöhle, die in die linke Markregion bis an den Nucleus dentatus heranreicht, sie enthält einzelne Detritusteilchen. Im Recessus lateralis ist es besonders rechts zu polypösen Ependymgranulationen gekommen, in diese eingestreut liegen reichlich cytomegale Zellformen. Wie am Großhirn so ist ohne Mühe auch an den Befunden des Kleinhirns ein korrespondierendes Verhalten zwischen Stärke der entzündlichen Gewebsschädigung und der Entwicklungshemmung abzulesen. Beide, entzündliche Veränderungen und Entwicklungshemmung haben die rechte Kleinhirnpartie stärker betroffen als die linke.

Abschließend sei noch eine kleine caudal in der Fissura ventralis gelegene stechnadelkopfgroße Epithelcyste erwähnt. Sie liegt reaktionslos in der hier gut differenzierten Leptomeninx.

Das *Rückenmark* ist normal entwickelt. Eingestreut finden sich vereinzelt entzündliche Infiltrate und Zellen mit Einschlußkörperchen. Medulla oblongata o. B.

Im folgenden sollen die entzündlichen Veränderungen des Zentralnervensystems sowie die Morphologie der cytomegalen Elemente im Zusammenhang besprochen werden. In erster Linie muß die keineswegs zufällige Lokalisation des Entzündungsprozesses hervorgehoben werden. Überall da, wo die celluläre Entwicklung des Zentralnervensystems gestört ist — und das betrifft in Groß- und Kleinhirn vorwiegend die stammesgeschichtlich jüngeren Anteile — wird auch eine stärkere entzündliche Gewebsschädigung nachweisbar. In den älteren Abschnitten lassen sich nur geringfügige Infiltrate sowie einzelne Einschlußkörperchen nachweisen (Rückenmark, Rhombencephalon, Mesencephalon, Zwischenhirn). Das Neopallium wird von größeren und kleineren Entzündungsherden sowie oft flächenhaften Nekrosen und Verkalkungen durchsetzt. Eingestreut sind reichlich cytomegale Zellelemente, die occipital in streifenförmiger Anordnung in allen Schichten des Hirnmantels liegen, offenbar sind hier auch die Matrixzellen teilweise cytomegal umgewandelt. Aber auch innerhalb des Isocortex bestehen Unterschiede im Grad der entzündlichen Veränderungen, so ist die bessere differenzierte Inselrinde nur wenig von entzündlichen Infiltraten durchsetzt. Am Kleinhirn läßt sich der

Zusammenhang zwischen Entzündungsschaden und Entwicklungsstörung wie schon gesagt besonders deutlich ablesen. Dort, wo stärkere entzündliche Herde liegen, hat auch die Entwicklung eine starke Retardierung erfahren. Der phylogenetisch älteste Abschnitt im Wurm zeigt so gut wie keine entzündlichen Gewebsschäden, während auf der rechten Seite Zwischenstück und Hemisphäre — mit Ausnahme der Flocculusregion — erhebliche entzündliche Veränderungen aufweisen. Die Infiltrate und Nekrosen reichen rechts bis an den Ventrikel heran. Im Recessus lateralis hat sich re > li eine granuläre Ependymitis ausgebildet; in den Granulationen liegen reichlich cytomegale Zellformen.

Zusammenfassende Diagnose.

Nekrotisierende und verkalkende Encephalitis mit Entwicklungsstörungen im Sinne einer Mikrogyrie sowie Porusbildung in der Temporalregion rechts nach konnataler Speicheldrüsenvirusinfektion unter dem Bilde einer Cytomegalie in Mesenchym-, Glia- und Ganglienzellen bei gleichzeitig generalisiertem Organbefall (Leber, Nieren; Lunge u. a. nicht untersucht). Aplasie der rechten Kleinhirnhemisphäre.

Morphologie der cytomegalen Elemente.

Es soll zunächst untersucht werden, welche Zellen cytomegal umgewandelt werden können. Im Bereich der Ependymgranulationen um den 4. Ventrikel werden ohne Zweifel mesenchymale Zellen (Fibroblasten) befallen. Auch die vereinzelt in der Leptomeninge anzutreffenden cytomegalen Formen sind mesenchymaler Natur. Darüber hinaus können sicher auch Gliazellen befallen werden. Im Hinterstrang des Rückenmarks liegen mehrere Zellen, die sich offenbar von der Astro- und Oligodendroglia ableiten lassen. Schwierig ist die Identifizierung der cytomegalen Zellen innerhalb der ventrikulären Matrixzone. Die kaum differenzierten Zellen sind immer wieder von größeren und kleineren Zellen mit Einschlusskörperchen untermischt, für die als Ausgangszellen die noch zwischen Glia und Ganglienzellen stehenden Neurospongioblasten in Betracht kommen (Abb. 6). Hat die cytomegale Form engeren Kontakt zu den Gefäßen, so wird man daran denken müssen, daß sich Adventitiazellen entsprechend verändert haben. An einigen kleinen Gefäßen sind sicher Endothelzellen umgewandelt, sie füllen hier ein gut Teil des Gefäßlumens aus. Die kleinen lymphocytenähnlichen Matrixzellen reagieren offenbar nicht.

Lange hat uns die Frage beschäftigt, ob Ganglienzellen den charakteristischen Kerneinschluß entwickeln können. Da sich in dem mikrogyriegeordneten Rindenband immer wieder große cytomegale Zellen finden,

liegt es nahe, anzunehmen, daß nicht nur die Neuroblasten, sondern auch fertige Ganglienzellen die charakteristischen Kernveränderungen bieten

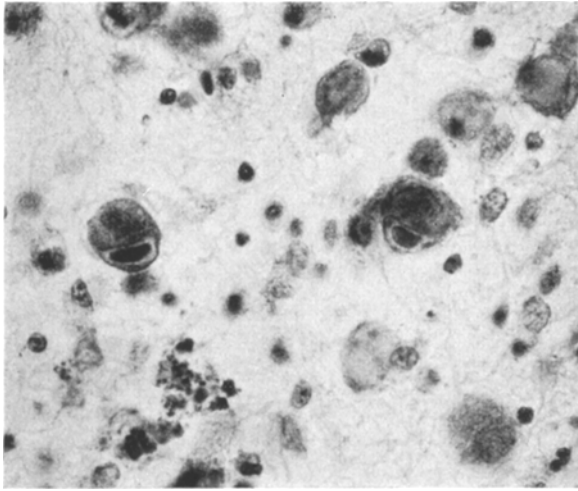


Abb. 6. Cytomegale Zellformen aus der ventrikulären Matrixzone mit Kerneinschlußkörperchen und Plasmavacuole. H.-E. 570mal.

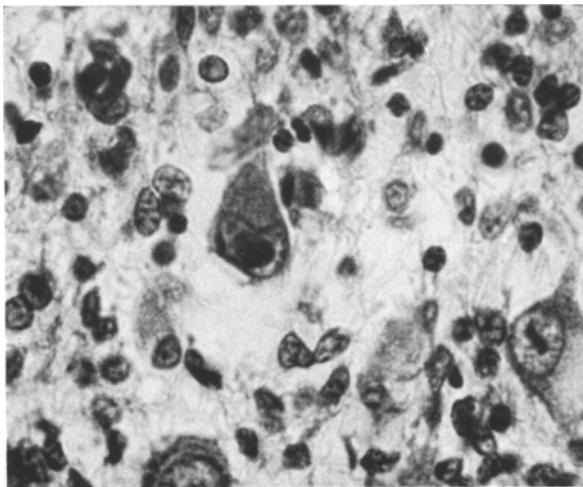


Abb. 7. Purkinjezelle mit typischem Kerneinschlußkörperchen. Am rechten Bildrand Purkinjezelle ohne Einschlußkörper. H.-E. 800mal.

können. Nach längerem Suchen finden sich im Kleinhirn einzelne Purkinjezellen mit charakteristischem Kerneinschluß (Abb. 7).

Es vermögen somit Mesenchym-, Glia- und Ganglienzellen die charakteristischen cytomegalen Zellveränderungen durchzumachen.

Das färberische Verhalten der Zellen mit Einschußkörperchen wollen wir nur kurz erwähnen. Ausführliche Beschreibungen liegen von CAPPELL und MCFARLANE, BURMESTER, SMITH und VELLIOS, WYATT und Mitarbeiter sowie DYCKMAN und BELLAMY vor. In der folgenden Tabelle haben wir die Ergebnisse unserer Färbestudien zusammengestellt. Auf eine ausführliche Beschreibung des morphologischen Befundes der cytomegalen Zellformen wird unter Hinweis auf die Ausführungen LINZENMEIERS verzichtet.

Tabelle 1.

Färbung	Kerneinschlußkörper	Plasmaeinschluß	
		Vacuole	Plasmaum
HE (verlängerte Eosinbehandlung)	rot	rosa gekörnt	basophile
Kresylviolett	hell-dunkelblau	metachromatisch	Plasmagranula
			hellblau mit feinen Granula
LENDRUM-Phloxin-Tar.	rot-violett	rot-violett gekörnt	0
FEULGEN,	rot-violett in	0	0
Nuclearreaktion	wechselnder Stärke		
PAS	0	rote Granula	0
Sudan-Schwarz	0	schwarze Granula	0
Silber	braun-schwarz	hellbraun	0
Ziehl-Neelsen	0	0	0

Diese Befunde entsprechen im wesentlichen denen der genannten Untersucher. Eine positive Nuclearreaktion des Plasmas nach FEULGEN konnten wir nicht feststellen, wir stimmen darin mit WYATT u. a. überein. Uns fiel bei der Nuclearreaktion auf, daß die verschiedenen cytomegalen Formen eine unterschiedliche intensive Reaktion des Kernes geben. Die noch kleinen Elemente mit fehlender oder geringer Plasmavacuole zeigen durchweg eine stärkere rot-violette Farbe des Kernkörperchens als die großen Zellen mit dicker Plasmavacuole und weit exzentrisch sitzendem Kernrest. Aus diesem Verhalten möchten wir schließen, daß die zuletzt genannten Zellen die länger erkrankten sind. Sie leiten unmittelbar über zu den Formen, die ohne Kernrest nur als „Plasmakugeln“ (Abb. 6 unten rechts) im Gewebe liegen. Es läßt sich mühelos aus unseren Zellbildern eine Entwicklungsreihe innerhalb der cytomegalen Elemente aufstellen, an deren Anfang die jung befallene Zelle mit stark Feulgen-positivem Kerneinschluß und fehlender Plasma-veränderung steht. Durch den längeren Virusbefall werden nun die Kernstoffe langsam aufgebraucht und schließlich geht die Zelle zugrunde. Histochemisch äußert sich dies durch ein Nachlassen der Feulgen-Reaktion. Im Zuge dieser Kernerkrankung entsteht zunehmend

als Ausdruck einer Zellstoffwechselstörung die sich langsam vergrößernde Plasmavacuole, die schließlich allein ohne Kern im Gewebe liegen und verkalken kann. Die Partikelchen in der vollentwickelten Plasmavacuole geben eine Rotfärbung bei der Perjodsäure-Leukofuchsinreaktion und sind Sudan-positiv. Wir sehen diese Partikelchen als Stoffwechselprodukte an, die infolge der Zellerkrankung sich im Plasma anhäufen. Die Plasmaveränderungen entsprechen unseres Erachtens nicht einem gesonderten Virusbefall im Cytoplasma und schon gar nicht der Anwesenheit eines 2. Virus, wie das CAPPELL und McFARLANE angenommen haben.

Entstehung der Mikrogyrie.

Während neben den charakteristischen cytomegalen Zellformen in den bisher mitgeteilten 5 Beobachtungen einer Speicheldrüsenvirusinfektion mit Gehirnbefall Rundzellinfiltrate, Nekrosen, Blutungen, Ödem, Verkalkungen, Gliareaktionen, Hydrocephalus, chronische Meningitis und Ependymitis in wechselnder Stärke beschrieben wurden, zeigt unser Fall außer all den genannten Veränderungen eine *Entwicklungsstörung*, die vorwiegend die entwicklungsgeschichtlich späten Gehirnanteile betroffen hat. Bemerkenswert ist die Übereinstimmung zwischen Lokalisation der entzündlichen Gewebsschädigung und der regionalen Verteilung des fehlentwickelten Gehirngewebes. Die älteren, bis zum Ende des 3. Fetalmonats in ihrem cellulären Aufbau fertig angelegten Bezirke (Palaeocortex und Archicortex, sowie Palaeocerebellum) haben in ihrer Differenzierung keine nennenswerte Störung erfahren. Hier haben sich auch keine oder nur geringfügige entzündliche Veränderungen eingestellt. Hingegen wurden alle zu Beginn des 4. Embryonalmonats an ihren Bestimmungsort wandernden Zellkomplexe von einer tiefgreifenden Störung ergriffen. Sinngemäß sind das Neopallium und Neocerebellum am stärksten betroffen worden. Im Bereich des Neocortex ist es zu einer ausgedehnten Mikrogyrie gekommen. Im Kleinhirn hat die Störung zu Aplasie der rechten Hemisphäre und Hypoplasie der linken geführt. Die stärksten Entzündungsschäden sind somit in der Matrix des Pallium um den Seitenventrikel im Bereich neocorticaler Anteile, weiterhin in der Kleinhirnhemisphäre re > li, im HAYASHISchen Zwischenstück rechts und in geringem Ausmaß im Kleinhirnoberwurm lokalisiert. Wir möchten aus diesem Verhalten einen inneren Zusammenhang zwischen virusbedingter Entzündung und der Entwicklungsstörung ablesen. Unterstützt wird diese Bezugnahme durch die Lokalisation der typischen cytomegalen Elemente am gleichen Ort. Es läßt sich somit aus unserer Mißbildung ohne Mühe ablesen, daß die Viren ihre pathogene Wirkung für das Zentralnervensystem zu *Beginn des 4. Fetalmonats* entfaltet haben müssen.

Bedenkt man, daß im normalen Entwicklungsgang die Obliteration des Ventriculus olfactorius in der 15,5. Woche beginnt und mit der 18,5. Woche abgeschlossen ist (HUMPHREY), so spricht auch der Befund am Tractus olfactorius dafür, den Zeitpunkt der entwicklungsretardierenden Infektion in den Anfang des 4. Fetalmonats zu legen. Vergleiche hierzu den Fall mit Olfactoriusbefall von HAYMAKER und Mitarbeiter, die den Zeitpunkt der Infektion für ihre Beobachtung in den 3. Fetalmonat verlegen. Die allgemeine Pathologie der Virusinfektionen weiß um den bevorzugten Befall der Zellen mit aktivem Stoffwechsel. Bringt man diese Erfahrung bei unserer Beobachtung zur Anwendung, so hat möglicherweise die Infektion Anfang des 4. Fetalmonats den Embryo befallen.

Aus den verzerrten und grotesken Bildern vieler Mißbildungen wird ein Einblick in die kompliziert ablaufenden Vorgänge der normalen Organgestaltung ermöglicht. Es sei daher kurz geprüft, ob unter Berücksichtigung dieser Erfahrung unsere Entwicklungsstörung einen Beitrag zur Problematik der Großhirnreliefbildung zu liefern vermag. Dabei ist es naheliegend, die gleichen Faktoren, welche die normale Gestaltung der Gyri und Sulci bewirken, auch für die Mikrogyrie verantwortlich zu machen. BIELSCHOWSKY hält die Vascularisation der Rindensubstanz sowie die Proliferationstendenz der Neuroblasten in den Keimzonen für die Faktoren von vorbestimmender Bedeutung. Die Mikrogyrie sei eine Kompensationssteigerung gegen eine quantitative und qualitative Herabsetzung dieser Faktoren und jeder Höcker der Mikrogyrie sei als Abortivform einer Sekundärwindung zu betrachten. BIELSCHOWSKY wehrt sich gegen den Gedanken O. RANKEs, die Mikrogyrie als „Status verrucosus deformis“ zu bezeichnen; kann doch unmöglich jede Verruca des Status simplex einer Rindenprotuberans des Status deformis entsprechen. Es müßte die mikrogyre Rinde dann viel zahlreichere und sehr viel kleinere Unebenheiten ihrer Oberfläche zeigen als sie tatsächlich besitzt. Wir wollen nicht auf die einzelnen Theorien der Windungsbildung eingehen, die den primären und aktiven Prozeß teils in die Rindensubstanz selbst (BIELSCHOWSKY, RANKE, RETZIUS) teils in die superfizielle Körnerschicht (SCHAFER), teils in den Randschleier (LANDAU) oder in die meningealen Gefäße (SEITZ) und schließlich in den Markkörper (SCHNOPFHAGEN) verlegen, sondern danach fragen, ob nicht aus dem Wachstumsprinzip des Gehirns selbst eine Erklärung für diese Mehrlingsbildung sich ableiten läßt. Das Gehirn zeigt wie viele Organe des menschlichen Organismus einen Aufbau aus erkennbaren polymeren organoiden Einheiten, die in ihm zu einem harmonischen funktionstüchtigen Ganzen synthetisiert sind. Vertraut mit den Gedankengängen HEIDENHAINs liegt es nahe zu

prüfen, inwieweit die an den Entwicklungsvorgängen der drüsigen Organe erkannten synthetischen Prinzipien auch für das Gehirn Geltung haben.

Die Organe mit erkennbaren polymeren organoiden Einheiten zeigen in ihrer Ontogenese entsprechend der Theorie der vermehrbaren Anlagekomplexe als ersten Entwicklungsvorgang die Entstehung teilungsfähiger histiomerer Systeme. Diese synthetisieren sich im Laufe der Entwicklung nach mehrfacher Teilung zum fertigen differenzierten Organ. Wir möchten nahelegen, daß die Grundlinien des Bauplans für die höher differenzierten, polymer gebauten Organe in gleicher Weise wenigstens für die Teile des Gehirns Geltung haben, die schon aus ihrer endgültigen Gestalt einen Aufbau aus einer Summe organoider Teile erkennen lassen (Großhirnmantel, Kleinhirnrinde). Die Ausbildung eines normalen Windungsreliefs scheint unlösbar mit einer geordnet ablaufenden fortschreitenden Entwicklung teilungsfähiger cellulärer Systeme oder ihrer Anlagen verknüpft zu sein. Wir möchten die kleinsten Windungseinheiten, aus deren Summation sich die endgültige Windung synthetisiert, in den sog. „Wärzchen“ erblicken und diese in Anlehnung an die Histiomeren HEIDENHAINs als hypothetische „*Gyromeren*“ bezeichnen. Fehlt die während der Entwicklung statthabende immanente Teilungspotenz des geweblichen Verbandes, so ist der Aufbau der Teile sowie des fertigen Organs unmöglich geworden. Es resultiert ein ungegliedertes, cellulär wechselnd gut ausdifferenziertes monströses Gebilde (Lissencephalie). Die nächste Stufe in der Reifung zum fertigen Organ würde die Pachygyrie darstellen. Bei ihr läuft der Teilungsakt der einzelnen Gyromeren nicht regelrecht bis zum Ende ab. Auf eine erste Teilung folgt überstürzt eine zweite und dritte noch bevor die erste zum Ablauf gekommen ist. Der Effekt ist, daß die Tochtergyromeren zu einem einzigen großen bisweilen recht unförmig gestalteten Makrogyrus verschmelzen. Offenbar wird dabei die Anlage der trennenden Endsulci verzögert und die jungen Tochterwindungen bleiben untereinander in Verbindung. Die häufig in den plumpen Windungen anzutreffenden feinen Zacken des Rindenbandes veranschaulichen die Anlage mehrfacher Tochterwindungen in den unförmigen großen Gyri. Geht die Differenzierung, oder besser gesagt, der Teilungsprozeß der Gyromeren einen Schritt weiter, dann erhalten wir die Mikrogyrie. Hier formiert sich gegen Ende des Teilungsprozesses eine gewisse Summe der präterminalen Gyromeren nicht zur endgültigen selbständigen Windung. Der Teilungsprozeß verläuft dagegen weiter und es entstehen je nach der Teilungsfreudigkeit der präterminalen Gyromeren mehr oder weniger zahlreiche Tochterknospen. Es unterbleibt also die Synthese der Teilkörper zur geordnet formierten, end-

gültigen Windung. Nach diesen Ausführungen greift bei der Mikrogyrie der Schaden später in den Entwicklungsgang ein als bei der Pachygyrie. Das Teilungsvermögen der zusammengesetzten cellulären Systeme ist erhalten geblieben, aber aus dem Aggregat von Einzelanlagen hat sich nicht die geordnete „Sekundärwindung“ synthetisiert. Die Mikrogyrie ist somit eine Mehrlingsbildung aus überschüssig geteilten Histiomeren (Gyromeren). Sie ist das Paradigma einer Störung in der Synthese angelegter histiomerer Systeme zum funktionstüchtigen Organ. Dabei können die einzelnen Formelemente in sich eine relative Entwicklungshöhe erreichen. In unserem Fall können stellenweise Ganglienzelldifferenzierungen in den mikrogyren Rindenabschnitten beobachtet werden. Zur Ausbildung eines aus multiplen, geordnet entwickelten Sekundärwindungen zusammengesetzten Gehirns mit Befähigung zur integrierten Gemeinschaftsleistung der einzelnen Teile ist es jedoch nicht gekommen.

Noch ein Wort zu den sog. Hirnwärzchen. Bei genauer Durchmusterung normaler Gehirne findet man in einem hohen Prozentsatz hin und wieder kleine Wärzchen in der Rinde (H. JAKOB). Diese nach Form und Größe vom typischen Bild der mikro- und makrogyren Rinde abweichenden Bildungen sind Ausdruck einer stattgehabten überstürzten Teilung der terminalen Windungseinheit. Im letzten Entwicklungsstadium zur endgültigen Rindenbildung erfolgt noch eine zusätzliche überschießende Teilung der terminalen Gyromere. Das Wärzchen ist somit eine Überschußbildung auf der letzten Entwicklungsstufe.

Wie aus unseren Ausführungen hervorgeht, möchten wir die kurz erwähnten pathologischen Windungsbildungen auf *eine* Grundstörung im Entwicklungsprozeß der Gyromeren zur fertigen Rinde ansehen. Je nach dem Zeitpunkt, an welchem das Gehirn in seinem Entwicklungsgang getroffen wird, sind verschiedene Endergebnisse zu erwarten. Dabei wird für den Endzustand der Entwicklungsstörung nicht nur der Zeitpunkt der Schädigung, sondern auch die der einzelnen Gyromere innewohnende Teilungsenergie von Bedeutung sein. Lissencephalie, Pachygyrie, Mikrogyrie, Status verrucosus und die vereinzelt auftretenden Hirnwärzchen sind lediglich verschiedene Stadien einer Störung in der Synthese der Teilkörperchen zum fertigen Organ.

Wir glauben, daß diese auf die synthetische Morphologie HEIDENHAINs gestützten Ausführungen geeignet sind, einen Beitrag zu liefern zum Verständnis unserer Mehrlingsbildung. Durch diese funktional-morphologische Betrachtungsweise wird mancher Streit in der formalen Genese der gestörten Windungsbildung überwunden und es ist z. B. nicht mehr nötig, mit BIELSCHOWSKY für die Hirnwärzchen und den Vierschichtentypus der Mikrogyrie einen prinzipiell verschiedenen formal-genetischen Vorgang anzunehmen. Erst weitere Untersuchungen werden zeigen, in welcher Weise die für die pathologische Windungsbildung

bedeutungsvollen Teilungsvorgänge an histiomerer Einheiten innerhalb der in den einzelnen Phasen noch unbekannten Rindenentwicklung des normalen Gehirns ablaufen.

Unsere Beobachtung im Rahmen der Embryopathien.

Unser Befund läßt keinen Zweifel an dem intrauterinen Infektionsgang der stattgehabten Speicheldrüsenvirusinfektion. Die Beobachtung ist somit in den Kreis der Embryopathien einzureihen. Die zahlreichen in den letzten Jahren erschienenen Publikationen über Embryopathien mit „Mißbildungen“ haben es, wie THALHAMMER letzthin betont, notwendig gemacht, die alte auf SCHWALBE zurückgehende Fassung des Begriffes „Mißbildung“ neu zu formulieren. Nach SCHWALBE ist jede angeborene und nicht prozeßhafte Störung als Mißbildung zu bezeichnen. Demzufolge haben zahlreiche Forscher die durch eine intrauterine Infektion hervorgerufenen direkten Gewebsschäden (Nekrose, Verkalkungen, Hydrocephalus u. a.) hier eingereiht. Mit Recht haben dagegen WERTHEMANN (für die Toxoplasmose), TÖNDURY (für die Rubeolen) und SCHEIDEGGER (für Psittacosis, Ectromelie, Rabies) auf Grund ihrer Untersuchungen die Bezeichnung „Mißbildung“ für die gefundenen Veränderungen abgelehnt. Den bei den Embryopathien auftretenden Gewebsdefekten liege keine Entwicklungsstörung im engeren Sinne des Wortes zugrunde. Wir haben die Literatur der Embryopathien, soweit sie uns zugänglich war, durchgesehen und die Frage der sog. Mißbildungen genauer geprüft. Es ergibt sich, daß in fast allen Fällen lediglich infektionsbedingte Gewebszerstörungen (im Zentralnervensystem encephalomyelitische Herde, Porencephalie und Hydrocephalus; im Auge Mikrophthalmie und Choreoretinitis; in Leber, Myokard, Milz und Lymphknoten entzündliche und degenerative Veränderungen) als „Mißbildungen“ bezeichnet worden sind. THALHAMMER trennt in seiner Studie diese „konnatalen Gewebsschäden“ von den „Bildungshemmungen“ und „Fehlbildungen“ ab. Die beiden zuletztgenannten Begriffe sind wie folgt zu verstehen: Bei der „Bildungshemmung“ erfährt eine anfangs normale Organbildung später einen Stillstand oder abnorme Weiterentwicklung, bei der „Fehlbildung“ liegt von Anbeginn ein abnormer Entwicklungsgang vor. Diese Einteilung entspricht unseres Erachtens durchaus den Gegebenheiten; sie wird dem Wunsch gerecht, konnatale Gewebsschäden mit schärferer Prägnanz zu bezeichnen. Wenden wir das Gesagte auf unsere Beobachtung an, so gibt unter Berücksichtigung der Literatur die beschriebene Mikrogynie das erste einwandfreie Beispiel einer Entwicklungsstörung im cellulären Aufbau eines Organs nach konnataler Virusinfektion. Wir sprechen hier absichtlich deskriptiv von „Entwicklungsstörungen im cellulären Organaufbau“.

Der aus der THALHEIMERSchen Terminologie vorgeschlagene Begriff „Bildungshemmung“ erscheint uns nicht glücklich gewählt, weil er ebenso wie das Wort „Mißbildung“ schon lange im Schrifttum in wechselnder Bedeutung gebraucht wird und als Wort allein nicht genügend Prägnanz besitzt. Wir schlagen daher vor, alle die Veränderungen als „Entwicklungsstörung im cellulären Organaufbau“ zu bezeichnen, deren normaler cellulärer Organaufbau in der Entwicklung eine Störung (Stillstand oder abnorme Organgestaltung vor Abschluß der Organogenese) erfahren hat. Die direkten Infektionsschäden wie Nekrosen, Verkalkungen, Hydrocephalus, Porusbildung u. a. werden mit dieser Bezeichnung nicht erfaßt. Sie haben ja ihrerseits auch keinen direkten Bezug zur cellulären Organdifferenzierung. Man muß vielmehr sagen, daß bei Fet und Säuglingen durch die größere Vulnerabilität und andere Reaktionsweise des nicht voll ausgereiften Gehirns (fehlende Markscheidenbildung) der Charakter der Entzündung seinerseits eine besondere Bestimmung erfährt. Demnach sind bei den Embryopathien die direkten Gewebsschäden von den Entwicklungsstörungen in der Organogenese zu trennen. Eine konnatale Infektion wird nur dann eine Entwicklungsstörung in unserem Sinn bewirken können, wenn sie „rechtzeitig“ diaplacentar den Organismus trifft. Für unseren Fall war aus dem Befund dieser Infektionstermin auf den Anfang des 4. Fetalmonats bestimmbar. Zu diesem Zeitpunkt ist der celluläre Aufbau des Großhirnmantels (Isocortex) sowie des Neocerebellums noch in vollem Gange. Die jetzt vorliegende Mikrogyrie und Entwicklungsstörung im Kleinhirn müssen als Folge einer unmittelbaren Matrixschädigung durch das Virus angesehen werden, hat es doch bekanntermaßen zu „aktiven“ ausreifenden Zellen besondere Affinität.

Nach Abschluß der Arbeit werden wir mit den Mitteilungen von HARTMANN; MERCER, LUSE und GUYTON, sowie HAYMAKER und Mitarbeiter bekannt. In den 3 Fällen handelt es sich offenbar um Speicheldrüsenviruserkrankungen mit generalisiertem Befall der visceralen Organe. Obwohl die Gehirne der Beobachtungen von HARTMANN und MERCER u. a. schwere Gewebsschäden zeigen, wurden dort keine cytomegalen Zellformen gefunden. Aus den kurzen Befundberichten läßt sich nicht entnehmen, ob virus bedingte Entwicklungsschäden im oben ausgeführten Sinn vorliegen. MERCER und Mitarbeiter beschrieben oberflächlich gekräuselte Windungen in Nähe einer kleinen Cyste. Herr Doz. HARTMANN (Wien) war so freundlich, uns die noch zur Verfügung stehenden Schnittpreparate einsehen zu lassen. Wir konnten an den Präparaten eine Störung der Windungsbildung im Sinne einer Mikrogyrie noch nachweisen. Auch Herr Dr. W. HAYMAKER (Washington) schickte uns Schnittpreparate seines Falles. Im Gehirn sind Nekrosebezirke, Verkalkungen und zahlreiche Einschlußkörperchen zu erkennen. Bei genauer Durchsicht der Rinde glauben wir auch hier an einigen Stellen Anomalien in der Windungsbildung feststellen zu können. Wir möchten Herrn Doz. Dr. HARTMANN und Herrn Dr. HAYMAKER für die freundlicherweise gewährte Einsichtnahme in ihre Schnittpreparate danken, erfährt doch dadurch unser Befund einer infektiönsbedingten Mikrogyrie eine wertvolle Bestätigung.

Zusammenfassung.

Bei einem Säugling wurden im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie nach konnataler Speicheldrüsenvirusinfektion eine nekrotisierende Encephalitis mit Verkalkungen, Porusbildung und Hydrocephalus gefunden. Die typischen cytomegalen Zellveränderungen konnten außer an Mesenchym- und Gliazellen erstmalig an Ganglienzellen nachgewiesen werden. Ihre Morphologie und färberisches Verhalten werden kurz beschrieben.

Erstmals wird bei einer Speicheldrüsenvirusinfektion außer den direkten infektionsbedingten Gewebsschäden eine virusbedingte Entwicklungsstörung des Groß- und Kleinhirns (Mikrogyrie des Großhirnmantels, Aplasie der rechten und Hypoplasie der linken Kleinhirnhemisphäre) mitgeteilt. In den zu Beginn des 4. Fetalmonats ihren cellulären Aufbau abschließenden Hirnregionen hat sich die virale Gewebsschädigung bevorzugt etabliert. Aus dem Befund ist der innere Zusammenhang zwischen Virusinfekt und Entwicklungsstörung in örtlicher und zeitlicher Beziehung unmittelbar ablesbar.

In Anlehnung an die Gedankengänge der synthetischen Morphologie HEIDENHAINs wird die formale Genese der Mikrogyrien besprochen. Die Mikrogyrie stellt eine Mehrlingsbildung dar, bei der infolge überstürzter Teilung histiomerer Systeme (Gyromeren) ein Aggregat von Einzelanlagen entstanden ist. Die Synthese zu geordneten „Sekundärwindungen“ ist ausgeblieben.

Unsere Beobachtung gehört in die Gruppe der Embryopathien.

Literatur.

- AHVENAINEN, E. K.: Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection. Report of five cases. Acta Path. Scand. Suppl. **93**, 159 (1952). — AMROMIN, G.: Generalized salivary gland virus infection. Arch. of Path. **56**, 323 (1953). — BIELSCHOWSKY, M.: Über Mikrogyrie. J. Psychol. u. Neur. **22**, 1—47 (1915). — Über die Oberflächengestaltung des Großhirnmantels bei Pachygyrie, Mikrogyrie und bei normaler Entwicklung. J. Psychol. u. Neur. **30**, 29 (1923). — BIELSCHOWSKY, M., u. M. ROSE: Über die Pathoarchitektonik der mikro- und pachygyren Rinde und ihre Beziehungen zur Morphogenie normaler Rindengebiete. J. Psychol. u. Neur. **38**, 42 (1929). — BRUN, R.: Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirn. Schweiz. Arch. Neur. **1**, 61—123 (1917); **2**, 48—105 (1918); **3**, 18—88 (1918). — BURMESTER, F.: Das Speicheldrüsenvirus des Menschen. Virchows Arch. **317**, 165—189 (1949). — CAPPELL, D. F., and N. M. McFARLANE: Inclusion bodies (protozoen-like cells) in the organs of infants. J. of Path. **59**, 385—398 (1947). — CROME, L.: Microgyria. J. of Path. **64**, 479—495 (1952). — DYCKMAN, J., u. J. BELLAMY: Histochemical studies in cytomegalic inclusion disease. Arch. Path. (Am.) **56**, 360 (1953). FETTERMAN, G. H.: A new Laboratory Aid in the clinical Diagnosis of Inclusions Disease of Infancy. Amer. J. Clin. Path. **22**, 424—425 (1952). —

GALLAGER, H. ST.: Cytomegalic Inclusion Disease of Infancy. *Amer. J. Clin. Path.* **22**, 1147 (1952). — GOODPASTURE, E. W., and F. B. TALBOT: Concerning the nature of protozoanlike cells in certain lesions of infancy. *Amer. J. Dis. Childr.* **21**, 413 (1921). — HAMPERL, H.: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Magenschleimhaut. *Virchows Arch.* **296**, 82—113 (1936). — HARTMANN, G.: Über die „Protozoenartigen Zellen“ in den Organen Neugeborener. *Klin. Med. (Wien)* **3**, 281—293, 344—357 (1948). — HAYMAKER, W., B. R. GIRDANY, J. STEPHENS, R. D. LILLIE and G. H. FETTERMAN: Cerebral Involvement with Advanced Periventricular Calcification in Generalized Cytomegalic Inclusion Disease in the Newborn. *J. Neuropath.* **13** (1954). — HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle. Jena 1907. — HUMPHREY, T.: The development of the olfactory and the accessory olfactory formations in human embryos and fetuses. *J. Comp. Neurol.* **73**, 431 (1940). — JACOB, H.: Genetisch verschiedene Gruppen entwicklungsgestörter Gehirne. *Z. Neur.* **160**, 615 (1938). — Die feinere Oberflächengestaltung der Hirnwindungen, die Hirnwarzenbildung und die Mikropolygyrie. *Z. Neur.* **170**, 64 (1940). — Über die Hirnwarzenbildung. *Zbl. Path.* **78**, 121 (1941). — KAHLE, W.: Studien über Matrixphasen und die örtlichen Reifungsunterschiede im embryonalen menschlichen Gehirn. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **166**, 273—302 (1951). — KIDDER, A. L.: Cerebral and visceral inclusion disease of infancy. *Amer. J. Clin. Path.* **22**, 870 (1952). — LENDRUM, A. C.: The ploxintartarazine method as a general histological stain and for demonstration of inclusion bodies. *J. of Path.* **59**, 399—404 (1947). — LINZENMEIER, G.: Die Bedeutung des Speicheldrüsenvirus für den Menschen unter dem morphologischen Bild der Cytomegalie. *Z. Kinderheilk.* **71**, 162—182 (1952). — McMILLAN, G. C.: Fatal inclusion disease pneumonitis in an adult. *Amer. J. Path.* **23**, 995—1003 (1947). — MERCER, R. D., S. LUSE and D. H. GUYTON: Clinical diagnosis of generalized cytomegalic inclusion disease. *Pediatrics* **11**, 502 (1953). — RIESE, W.: Das Problem der Hirnfurchung. *Zbl. Neur.* **40**, 257 (1925). — ROBACK, A. N., u. H. J. SCHERER: Über die feinere Morphologie des frühkindlichen Gehirns mit besonderer Berücksichtigung der Gliaentwicklung. *Virchows Arch.* **294**, 365 (1935). — SCHAEFFER, K.: Histogenese der Hirnfurchung. *Z. Anat., Abb. I.* **69**, 467 (1923). — SCHEIDEGGER, S.: Entzündungen beim Embryo und Fötus bei experimentellen Virusinfektionen des Muttertieres. *Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss.* **8**, 346 (1952). — SCHWALBE, E.: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Jena 1906. — SMITH, M. G., and F. VELLIOS: Inclusion Disease or Generalized Salivary Glandvirus Infection. *Arch. of Path.* **50**, 862 (1952). — SPATZ, H.: Über die Gegensätzlichkeit und Verknüpfung bei der Entwicklung von Zwischenhirn und „Basaler Rinde“. *Allg. Z. Psychiatr.* **125**, 166 (1949). — Menschwerdung und Gehirnentwicklung. *Nachr. Gießener Hochschulg.* **20**, 32 (1951). — THALHAMMER, O.: „Mißbildung“ — Vorschlag zu einer neuen Nomenklatur angeborener Störungen. *Arch. Kinderheilk.* **145**, 100—115 (1952). — TÖNDURY, G.: Zur Wirkung des Erregers der Rubeolen auf den menschlichen Keimling. *Helvet. paediatr. Acta* **7**, 105—135 (1952). — Zur Kenntnis der Embryopathia rubeolia, nebst Bemerkungen über die Wirkung anderer Viren auf den Keimling. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **12**, 865 (1952). — Erkrankt der Fötus bei Graviditätspoliomyelitis? *Dtsch. med. Wschr.* **1952**, 1211. — WERTHEMANN, A.: Auswirkungen mütterlicher Infektionen auf die Frucht unter besonderer Berücksichtigung von Rubeolen und Toxoplasmose. *Ann. paediatr. (Basel)* **171**, 187 (1948). — WORTH, W. A., and H. L. HOWARD: New features of inclusion disease of infancy. *Amer. J. Path.* **26**, 17 (1950). — WYATT, J. P., F. A. HEMSATH and

130 P. B. DIEZEL: Mikrogryrie infolge cerebraler Speicheldrüsenvirusinfektion.

M. D. SOASH: Disseminated cytomegalic inclusion disease in an adult. Amer. J. Clin. Path. **21**, 50 (1951). — WYATT, J. P., J. SAXTON, R. S. LEE and H. PINKERTON: Generalized cytomegalic inclusion disease. J. of Pediatr. **36**, 271 (1950). — WYATT, J. P., T. SIMON, M. L. TRUMBULL and M. EVANS: Cytomegalic inclusion pneumonitis in the adult. Amer. J. Clin. Path. **23**, 353 (1953).

Dr. PAUL BERND DIEZEL, Max Planck-Institut
für Hirnforschung, Gießen, Neuropathologische Abteilung.
