

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Dresden
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. GÜTTNER)

Fruchttod und Hydrops universalis durch Toxoplasmose

Von

WERNER SCHUBERT

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Juni 1957)

Die auf Grund serologischer Überprüfungen von WESTPHAL und SCHULTZ dargelegte Auffassung, daß die Toxoplasmose relativ häufig zu Totgeburten führe, konnte bisher pathologisch-anatomisch nicht bestätigt werden. Die Zahl der Fälle von Fruchttod mit sicherem Erregernachweis ist immer noch gering und wurde noch im vorigen Jahr von ESSBACH mit 7 angegeben (WOLF-COWEN-PAIGE, ADAMS-KABLER-COONEY, MANTZ-DAILY, GROCOTT, DONTENWILL, ESSBACH, FENDEL).

Seit dem Jahre 1952 hatten wir Gelegenheit, 4 sichere Fälle von Toxoplasmose zu beobachten, die histo-parasitologisch, durch positive Tierversuche (3 Fälle) und serologisch gesichert wurden. Aus dieser Gruppe bietet die nachfolgende Beobachtung die Besonderheit, daß bei Fruchttod gleichzeitig ein hochgradiger Hydrops universalis vorhanden war. Solche Befunde sind schon vereinzelt, generalisierte Ödeme bei Toxoplasmose des öfteren beschrieben worden. Dennoch scheint es uns berechtigt, mit vorliegender Mitteilung das Symptom der allgemeinen Wassersucht herauszustellen, damit in Zukunft ähnlich wie bei protrahierteem Ikterus von Neugeborenen auch an connatale Toxoplasmose gedacht wird.

Auf dem Sektionsantrag der uns von der Frauenklinik Dresden-Radebeul zur Obduktion überwiesenen Totgeburt war vermerkt: Hydrops universalis. Mutter 15 Jahre alt, Blutgruppe O, Rh positiv. Mens 7. Einen Eindruck von der äußeren Gestalt dieser Frucht, wenn auch schon der Bauch- und Brustraum eröffnet, vermittelt Abb. 1.

Auszug aus dem Sektionsbefund. Nr. 80/57: Der Stamm, besonders aber die Extremitäten und der Kopf der männlichen Frucht hochgradig ödematos aufgetrieben, weiche vorstehende Hautfaltungen insbesondere an den Beinen bei allgemein roter Hautfarbe. Epidermis intakt. Kinn und Stirn zurückfliehend. Die Körperlänge von 35 cm stimmt mit der klinischen Angabe (auf Grund der Menstrualanamnese erhoben) „Mens 7“ überein. Körpergewicht 1580 g, Schädelumfang 23 cm.

In den Weichteilen der Bauch- und Brustdecke reichlich wäßrig gelbe Flüssigkeit. Muskulatur blaßrot, glasig, nur mäßig ausgebildet. Gelbliche Flüssigkeit auch frei in der Bauchhöhle. Leber wesentlich vergrößert (Abb. 1), Ränder stumpf, Zwerchfellstand relativ hoch. Milz kastaniengroß. Lungen atelektatisch. Herz etwas groß, quer gelagert. Im Brust- und Herzbeutelraum vermehrt Flüssigkeit.

Ein überraschendes Bild bot sich nun bei Eröffnung des ein wenig kleinen Schädelraumes (Henkellkorbschnitt). Es flossen sofort etwa 5 cm³ xanthochromen, etwas dickflüssigen Liquors von beiden Seiten ab. Die Großhirnhemisphären füllen den Schädelinnenraum nicht völlig aus. Die Gefäße der Hirnhäute, besonders der Pia, blutreich, die Grundfarbe der mäßig verdickten Leptomeninx braunrot. Bei Anschnitt der flüssig-weichen Hemisphären quillt reichlich grauweiße Hirngewebszerrfallsmasse (ähnlich geronnener Milch) heraus. Es waren von den Großhirnhemisphären praktisch nur noch schlaffe Säcke, aus Pia und restlichem Hirnmantelanteil bestehend, erhalten. Auch Ependym und subependymäre Schicht der Seitenventrikel im Bereich des Plexus chorioideus nekrotisch. Seitenventrikel und der 3. Ventrikel mäßig erweitert. Stammhirn, Brücke, Medulla und Kleinhirn erhalten. In der Rinde des Kleinhirns einzelne grauweiße, kreideartige, bis etwa hirsekorngroße Herde, in deren Umgebung später bei der mikroskopischen Untersuchung Terminalkolonien gefunden wurden. Der Raum der hinteren Schädelgrube im Gegensatz zu den vorderen Schädelgruben ein wenig tief und groß. Dura grauröthlich, Schädeldach nicht verdickt.

Im Brust- und Bauchraum keine Mißbildungen.

Die Herausnahme der Augen erfolgte nach Fixierung des Gesamtkörpers. Sie liegen recht tief in den Augenhöhlen, von ödematösen und geschlossenen Augenlidern überdeckt, und knapp mittelgroß. Hornhäute und vordere Augenkammer



Abb. 1. Hydrops universalis und Zustandsbild wie bei Morbus haemolyticus neonatorum bei 35 cm langer toxoplasmotischer Totgeburt

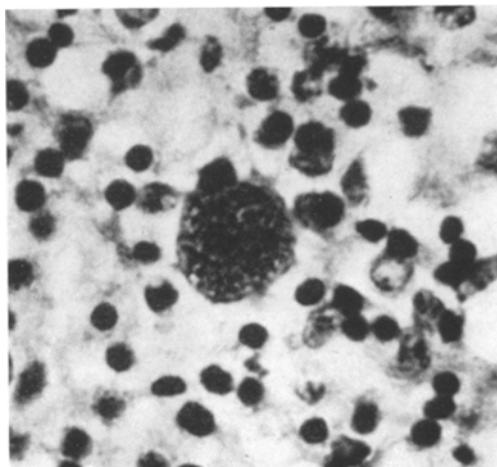


Abb. 2. Terminalkolonie von Toxoplasmen in der Nähe eines Kleinhirnrindenherdes (800mal)

wohlgestaltet. Nach Anschnitt besonders im linken Auge und im Bereich des Fundus trübes, wolkiges Material. Schlierige Streifen ziehen seitlich von der Uvea zur Linse. Die Linsen nicht getrübt.

Die *Placenta* ungewöhnlich groß, 800 g schwer (das Normalgewicht auf Schwangerschaftszeit bezogen, hätte etwa die Hälfte betragen müssen). Die Cotyledonen grob, aber vollständig und von grauröther Farbe. Auch die Zotten grob und ödematos. Anämische und hämorrhagische Infarkte in größerer Zahl nicht vorhanden. Chorionplatte dick, das Amnion zart, spiegelnd und glatt.

Mikroskopische Untersuchung. *Gehirn.* Terminalkolonien im Bereich der oben genannten kleinen kalkhaltigen Rindenherde des Kleinhirns (Abb. 2). Meist in der Tiefe von Hirnwunden liegen fein- bis grobschollige Verkalkungen. Im Randgebiet der Verkalkungen bzw. der Nekrosen haben vergrößerte zellige Elemente (Glia- sowie Adventitiazellen) manigfach feinkörniges, im H. E.-Präparat braun bis blauschwarz angefärbtes Material aufgenommen, bei dem es sich teils um Kerntrümmer, teils um kalkhaltige Substanz handelt. Wenig entfernt vom Kalkherd befinden sich reticulo-histiocytäre Granulome. Leptomeninx ist besonders über den Herden in stärkerem Maße plasmacellulär-histiocytär infiltriert.

Linkes Auge. Im Bereich des Fundus sind Netzhautanteile nekrotisch geworden. Die hier sonst scharf abgesetzten Schichten, insbesondere die Körnerschichten, sind nicht mehr zu erkennen. Statt dessen sieht man detritusartige Massen, die in Richtung zum Glaskörper in Ödem übergehen. Die Beurteilung von Toxoplasmen ist durch ausgestreutes braunes, teils stäbchenförmiges Pigment erschwert. Einige Anteile der Netzhaut enthalten besonders in der (nach innen gelegenen) Ganglienzellschicht Terminalkolonien, benachbart sind stellenweise auch freie Toxoplasmen zu sehen, durch Befall einer größeren Zahl noch im Verband liegender Zellen gewinnt man den Eindruck von Erregerrassen, wobei das Plasma der Zellen in gleicher Weise wie im Gehirn sich in starkem Maße mit Eosin angefärbt hat.

Subcutanes Gewebe außerordentlich ödematos. Um Gefäße sind vielfach unreife Zellen vom Typ der Erythroblasten und Myeloblasten eingelagert. Es entsteht dadurch ein Gewebsbild ähnlich dem bei chronischer Entzündung.

Placenta. Viele optisch leere Räume im Stroma der Zotten weisen auf vermehrte Flüssigkeitseinlagerung und somit Hydrops hin. Die Zottenquerschnitte sind meist relativ groß; die äußere Begrenzung wird durch ein Syncytium mit relativ dunklen Kernen gestellt. Die Chorionplatte weist Ödem ohne nennenswerte entzündliche Infiltration auf. Freie Toxoplasmen oder sichere Terminalkolonien lassen sich im Placentagewebe nicht feststellen.

Anatomische Diagnose. Totgeburt im 7. Schwangerschaftsmonat. Encephalomeningitis toxoplasmatica mit ausgedehnter Colliquationsnekrose der Großhirnhemisphären. Mikrencephalie und Mikrocephalie, Hydrocephalus externus und internus mäßigen Grades. Mikrophthalmie geringen Grades beiderseits. Chorioretinitis beiderseits. Einzelne toxoplasmotische Rindenherde im Kleinhirn. Sekundärer Hydrops universalis und Zustand bei Erythroblastose. Hepatomegalie, mäßiggradige Splenomegalie. Allgemeine Anämie. Herzkammerdilatation beiderseits. Hydrops placentae.

Serologisch-parasitologische Überprüfung. 23 Tage nach Ausstoßung der hydropsischen Frucht wurde auf Grund des anatomischen Befundes Serum der Mutter dem Hygiene-Institut in Leipzig übersandt. Der Sero-Farbstest nach SABIN-FELD-

MAN war mit 1:6400 bzw. 1:3200 (Mitteilung vom 20. 2. 57) ungewöhnlich stark positiv. — Liquor und Hirngewebsanteil aus den auf Toxoplasmose verdächtigen Herden des Kindes wurden am Tage der Obduktion dem gleichen Institut zugesandt; 46 Tage nach Einsendung wurde über den positiven Ausfall des Tierversuches in der 1. Passage berichtet.

Es liegt somit ein in jeder Hinsicht gesicherter Fall von Toxoplasmose vor. Nähere anamnestische Angaben verdanken wir dem Leiter der Frauenklinik in Radebeul, Herrn Dr. med. HAUPT. Im Hause der Patientin gäbe es keine Ratten und Mäuse. Patientin wäre aber von einer Katze gekratzt worden (angeblich schon vor 3 Jahren) und die Kratzwunde hätte auffällig lange geeitert.

Um den Infektionstermin festzulegen, ist andererseits zu berücksichtigen, daß bereits Verkalkungsherde im Gehirn gefunden wurden. Man wird also annehmen dürfen, daß die Embryopathie schon mindestens einen Monat früher begann. Somit gelangen wir an die Grenze vom 6. zum 7. Monat. Im Vergleich zu Beobachtungen anderer Untersucher liegt dieser Infektionstermin relativ früh.

Überträgt man die beim Tier (HELLBRÜGGE) gefundenen Verhältnisse auf den Menschen, so müßte auch für unsere Gravide eine *Parasitämie* angenommen werden, sei es, daß es sich um eine primäre durch frische Infektion mit mehrwöchiger Dauer handelt, sei es, daß sich während der Schwangerschaft eine Exacerbation ergab, was weniger wahrscheinlich ist. Eine längere Zeit zurückliegende Infektion wäre eventuell auf eine Kratzverletzung durch eine Hauskatze zu beziehen. Über cerebrale Erscheinungen als Brückensymptome konnte keine Aussage gemacht werden. Recht zahlreicher Erregerübertritt durch die Placenta in den fetalen Organismus wäre anzunehmen, wofür auch ausgeprägte anatomische Befunde und der wenige Wochen nach der Geburt ungewöhnlich hohe SABIN-FELDMAN-Titer bei der Mutter sprechen. Ein früher Infektionstermin könnte auch erklären, daß der Fruchttod schon im 7. Schwangerschaftsmonat erfolgte, während sonst meist infizierte aber weniger geschädigte Kinder geboren werden, die der zunehmenden Hirnschädigung in den nächsten Wochen erliegen.

Wie ist nun der von uns vorgefundene *Hydrops universalis* zu erklären? Zwei Entstehungsmöglichkeiten sind gegeben: Es handelt sich entweder um die Folge der Toxoplasmoseinfektion oder es liegt eine Bluteigenschaft-Inkompatibilität vor. Zwar ließ sich die gewöhnliche Form der Rh-Inkompatibilität ausschließen, da die Mutter Rh-positiv war, jedoch gibt es noch mannigfach andere Möglichkeiten der Unverträglichkeit von Bluteigenschaften, wie die von O (Mutter) zu A (Kind). Bei fetaler bzw. connataler Toxoplasmose ist eine Erythroblastose auch mit Hydrops universalis zu häufig, als daß sie allein auf Rh-Inkompatibilität bezogen werden könnte. ZOLLINGER legte dar, daß durchschnittlich unter 200 Geburten 1 Erythroblastose (Morbus haemolyticus

Tabelle 1. Fälle connataler Toxoplasmosis mit *Hydrops universalis* bzw. generalisiertem Ödemen

I. fd. Nr.	Beobachter	Klinische Angaben	Klinische Diagnose	Anatomische Befunde
1	WERTHEMANN, A. (1948)	Frühgeburt von 7 Monaten (46 cm). Generalisierte Ödeme. Lebensdauer 1 Tag	„Hydrops Fetus“ (Rhesus bei der Mutter jedoch positiv)	Großhirnhemisphären zu schlaffen Säcken reduziert. Leptomeninx verdickt, braungelb gefleckt. Gehirnmantel sehr dünn. Zerfallsherde in der weißen Substanz. Beidseitige Chorioretinitis ohne auffällige Verkleinerung der Bulbi. Terminalkolonien besonders in den Bulbi gefunden.
2	MANTZ, F. A. DALLY, H. R. (1949)	Totgeburt mit 2,7 kg Gewicht. Placenta vergrößert	Erythroblastose Toxoplasmose?	Generalisierte Ödeme; Exsudat in Pleura, Peritoneum, Splenomegalie. Nekroseherde im Gehirn, Leptomeningitis. Terminalkolonien im Gehirn, Zunge, Skelettmuskulatur. Bds. Chorioretinitis.
3	MAGNUSSON, J. H. und WAHLGREEN, Fr. (Stockholm 1947)	Ödeme mit gelber Gewebsflüssigkeit. Lebensdauer 1 min. (3½ kg schwer). Hydrocephalus	Erythroblastose, Toxoplasmose	Entzündliche Infiltrate im Gehirn mit Kalkeinlagerungen. Erregernachweis im Gehirn erbracht.
4	KETTLER, L. (Fall 2, 1953)	Frühgeburt (46,5 cm). Lebensdauer 15 min. Sabin-Feldman bei der Mutter 1:512. Im Haushalt ihres Verlobten eine Katze	Hydrocephalus. Wegen erheblichen Leibesumfangs bestand Verdacht auf Cystenniere.	Generalisiertes Ödem. Hydrops der Körperhöhlen. Hydrocephalus externus und interitus. Meningen verdickt. Hinterer Teil des Großhirnhemisphären cystisch umgewandelt. Terminalkolonien im Gehirn nachgewiesen.
5	HOLDEN, W. S. und WHITEHEAD, S. A. (England 1951)	Frühgeburt, 2,1 kg, Ödeme, Hepatosplenomegalie, Hautblutungen. L. D. 15 min	Placenta mit Ödem und Strukturmomalien. Erregernachweis im Myocard.	

neonatorum) gefunden wurde. Da die Toxoplasmoseerkrankung beim Menschen und Rh-Unverträglichkeit annähernd zur gleichen Zeit Anfang der vierziger Jahre entdeckt wurden, ist ein Vergleich entsprechender Zahlen unter Zugrundelegung insbesondere einer Tabelle über connatale Toxoplasmose, wie sie BAMATTER gab, möglich. Von 64 erregergesicherten Fällen von Toxoplasmose seit dem Jahre 1942 zeigten nicht weniger als 20 außerdem erythroblastotische Krankheitsbilder. Auf diese Beziehung sind zunächst amerikanische Untersucher (MANTZ-DAILY, GROCOTT, PRATT-THOMAS und CANON, ZUELZER, STEINER und KAUMP) aufmerksam geworden, auch KETTLER, BAMATTER und WERTHEMANN haben darauf hingewiesen. Die wesentlichen Angaben von 5 solchen im Schrifttum vorgefundenen Fällen mit Hydrops universalis bzw. Ödemen seien in einer Liste wiedergegeben. Auffällige Ähnlichkeit mit der eigenen Beobachtung auch in bezug auf den übrigen anatomischen Befund besitzt der Fall von WERTHEMANN. Auch bei den anderen Fällen wird man Veränderungen der Frucht sowie der Placenta feststellen, die den von uns vorgefundenen ähnlich sind.

Zur Erklärung der erythroblastotischen Komponente ist darauf hinzuweisen, daß auch andere diaplacentar übertragene Erkrankungen, wie Lues, Listeriose (REISS), derartige Zustände machen können. KETTLER (1954) sowie ESSBACH (1956) gelangten übereinstimmend zu der Auffassung, daß bei Toxoplasmose gleichfalls an ein reaktiv entzündlich-toxisches Geschehen mit Fernwirkung zu denken wäre. Generalisierte Ödeme, Hydrops universalis, könnten als Folge von diffusen Capillarschäden in ähnlicher Weise wie bei Rh-Inkompatibilität, vielleicht auch begünstigt durch Dysproteinämie, entstehen. Daß Toxine in beachtlicher Menge durch Toxoplasmen gebildet werden, scheinen Untersuchungen von JIROVEC und JIRO zu beweisen.

Es wäre schließlich zu fragen, ob jede durch Toxoplasmose im Mutterleib abgestorbene Frucht in gleicher Weise generalisiertes Ödem aufweist. Für das äußere Erscheinungsbild totgeborener Früchte ist dies wohl zu verneinen. Bei Maceration, Autolyse und vor allem bei Resorption kann übrigens vordem eingelagertes Wasser wieder entzogen werden. PAIGE und COWEN haben bei einer toxoplasmotischen Zwillingsschwangerschaft sogar einen Fetus papyraceus beobachtet.

Zusammenfassung

Bericht über eine Totgeburt mit Hydrops universalis. Als Ursache des Fruchttodes konnte eine durch histo- und serologischen Nachweis sowie durch Tierversuche gesicherte Toxoplasmose mit ausgeprägter Encephalomeningitis und Retinitis festgestellt werden. Der Hydrops universalis ließ sich durch Rh-Inkompatibilität nicht erklären. Dieser,

sowie auch eine erythroblastotische Komponente werden auf die generalisierte toxische Schädigung bei Toxoplasmose der Frucht bezogen.

Literatur

- ADAMS, J. M., M. P. COONEY and P. KABLER: Toxoplasmosis in children. *Pediatrics* **2**, 511 (1948). — BALLOWITZ, L.: Die fetalen Erythroblastosen und der Rhesusfaktor. *Erg. inn. Med.* **3**, 538 (1952). — BAMATTER, F.: Toxoplasmosis (mit besonderer Berücksichtigung der Embryopathia toxoplasmatica). *Erg. inn. Med.* **3**, 652 (1952). — BLEITER, W.: Blasenmole und Toxoplasmose. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **13**, 57 (1953). — BROMBERG, Y. M., and Z. POLISHUK: Non-erythroblastotic hydrops fetalis. *Ref. Ber. allg. u. spez. Path.* **4**, 183 (1949). — DONTENWILL, W.: Ein Fall von Toxoplasmosis-Encephalitis mit fast völligem Abbau des Kleinhirns. *Zbl. Path.* **88**, 43 (1951). — DONTENWILL, W., u. L. FINKE: Medizinische **1954**, 906. — DRILLIEN, C. M.: Studien über Frühgeburt, Totgeburt und Neugeborenen-Sterblichkeit. *Ref. Ber. allg. u. spez. Path.* **1**, 167 (1949). — ESSBACH, H.: Die Toxoplasmose des Menschen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* (40. Tagg.) **1956**, 77. — FENDEL, H.: Eine toxoplasmotische Zwillingssgeburt. *Virchows Arch.* **327**, 293 (1955). — FINKE, L.: Die Bedeutung der connatalen Toxoplasmose. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **10**, 719 (1950). — GÖGL, H.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Lebercirrhose bei Säuglingen und Kleinkindern mit endemischer Häufung. *Monographie*. Wien: Wilhelm Maudrich 1947. — GOTTLIEB: Zit. nach ESSBACH. — GROCOTT: Amer. J. Trop. Med. **30**, 669 (1950). — HARWIN, M., u. A. ANGRIST: Zit. durch BAMATTER (Fall 37). — HELLBRÜGGE, TH.: Die fetale Infektion im Verlauf der akuten und chronischen Phase bei der latenten Ratten-toxoplasmose. *Arch. Gynäk.* **186**, 384 (1955). — HOLMDAHL, S.: Zit. nach BAMATTER u. ESSBACH. — JIROVEC, O., u. J. JIRO: *Zbl. Bakter. I. Orig.* **161**, 521 (1954). — KETTLER, L. H.: Kongenitale Toxoplasmose und Erythroblastose. *Zbl. Path.* **91**, 92 (1954). — KÜHL, ILSE: Zur Pathohistologie cerebraler Schäden bei Erythroblastosis fetalis. *Zbl. Path.* **92** (1954). — KUNERT, u. H. JÜPTNER: *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **12**, 910 (1952). — LIEBEGOTT, G.: Zur Pathogenese des Hydrops congenitus. *Beitr. path. Anat.* **101**, 319 (1938). — MANDE: Zit. durch ESSBACH. — MANTZ, F. A., u. H. R. DAILEY: Zit. durch BAMATTER (Fall 48). *Ber. allg. u. spez. Path.* **8**, 249 (1951). — PIEKARSKI, G.: Der Stand unserer Kenntnisse über den Erreger der Toxoplasmose. *Zeitfragen der Augenheilkunde* 1954. S. 285. Leipzig: Georg Thieme 1954. — REISS, H. J., u. G. VERRON: Beiträge zur Toxoplasmose. *Dtsch. Gesundheitswesen* **6**, 646 (1951). — SCHELLER H., u. R. VOLBRECHTHAUSEN: Toxoplasmose. *Mh. Tierheilk.* **8**, 77 (1956). — SULAK, B.: Die Bedeutung der Toxoplasmose in der Geburtshilfe. *Zbl. Gynäk.* **1955**, H. 6, 1831. — WERTHEMANN, A.: Zur Pathologischen Anatomie der Toxoplasmose. *Schweiz. Z. Path. u. Bakter.* **11**, 283 (1948). — WESTPHAL, A., u. W. SCHULTZ: Fruchttod bei Toxoplasmose. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 1431. — WILDFÜHR, G.: Toxoplasmose. (Forschungs- und Untersuchungsergebnisse aus den Leipziger Universitätskliniken und -Instituten.) Jena: Gustav Fischer 1954. — WOLF, A., D. COWEN u. H. B. PAIGE: Zit. durch BAMATTER u. ESSBACH. — ZOLLINGER, U.: Die pathologische Anatomie der Erythroblastose. *Verh. dtsch. Ges. Path.* (40. Tagg.) **1956**, 22.

Dr. WERNER SCHUBERT,
Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie,
Dresden, Fetscherstr.