

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Med. Fakultät, Hradec Králové, ČSR
(Direktor: Prof. Dr. A. FINGERLAND)

Proteus-Encephalitis bei neugeborenen Kindern*

Von

V. VORTEL

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. April 1960)

Im Jahre 1951 beobachteten wir bei einer 3tägigen unausgetragenen Frucht eine eigenartige bakterielle Encephalitis, die wir vorher in unserem Institut noch nicht gesehen hatten: Das Hirngewebe war erweicht, roch leicht nach faulen Eiern; mikroskopisch stellte sich heraus, daß es von zahlreichen, verschiedenen langen, bei Kresylviolettfärbung besonders gut darstellbaren Fäden durchsetzt war. Es schien uns unwahrscheinlich, daß es sich um eine postmortale Erscheinung handelte, da die Obduktion in der kalten Jahreszeit, nicht zu lange nach dem Tode vorgenommen wurde. Die bakteriologische Untersuchung führten wir leider nicht durch, so daß die Ätiologie des Prozesses damals unaufgeklärt blieb. Wir bezeichneten unsere Beobachtung als bakterielle Encephalitis von näher nicht bestimmter Ätiologie (VORTEL u. FINGERLAND).

Sechs Jahre nachher erhoben wir einen ähnlichen Befund bei einer 3tägigen ausgetragenen Frucht und ein Jahr später trafen wir wieder das gleiche Bild bei einem 6tägigen neugeborenen Kind an. Bei den letzten 2 Beobachtungen wurde aus dem Hirn B. proteus ausgezüchtet. In dem Schrifttum sind einzelne Beobachtungen über Proteus-Meningitis angegeben (TOLMAS et al.), doch konnten wir über Proteus-Encephalitis und über ihr morphologisches Bild keinen Bericht finden.

Fall 1: 5 Std vor der Geburt Abfluß des Fruchtwassers. Das neugeborene Mädchen kam als erstes der Zwillinge zur Welt, Gewicht 800 g, Körpergröße 38 cm. Nach der Geburt Gewichtsabnahme, Temperatur ständig um 36° C, zeitweises Erbrechen, Cyanose. Tod am 3. Tag nach der Geburt.

Bei der Obduktion (Sekt.-Nr. 631/51), 12 Std nach dem Tode wurden keine Spuren eines Geburtstraumas gefunden. Dura mater, Falx cerebri und Tentorium cerebelli wiesen keine Risse auf. Gehirn von breiartiger Konsistenz, roch nach faulen Eiern. Übrige Organe makroskopisch normal.

Histologisch ist das Hirngewebe, die Rinde als auch die Marksubstanz von verschiedenen langen, dünnen, insbesondere bei Kresylviolettfärbung sehr gut darstellbaren Fäden durchsetzt. Die Anfärbbarkeit der Ganglien- und Gliazellen ist erhalten. Eine leukocytäre Reaktion fehlt fast gänzlich. Einige Capillaren sind deutlich dilatiert, an anderen Stellen finden sich kleine Blutungen.

In den Lungen findet man Zeichen von leichter Aspiration, an den übrigen Organen (Leber, Pankreas, Nieren, Myokard, Nebennieren, Thymus, Milz) keine wesentlichen Veränderungen.

Fall 2: Es handelt sich um das 4. Kind von älteren Eltern. Sechs Tage vor der Entbindung begann das Fruchtwasser abzufließen. Nach der Geburt bekam die Mutter 3 Tage lang dauerndes hohes Fieber und einen schweren Herpes labialis. Der spontan geborene,

* Herrn Prof. Dr. A. FINGERLAND zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.



Abb. 1

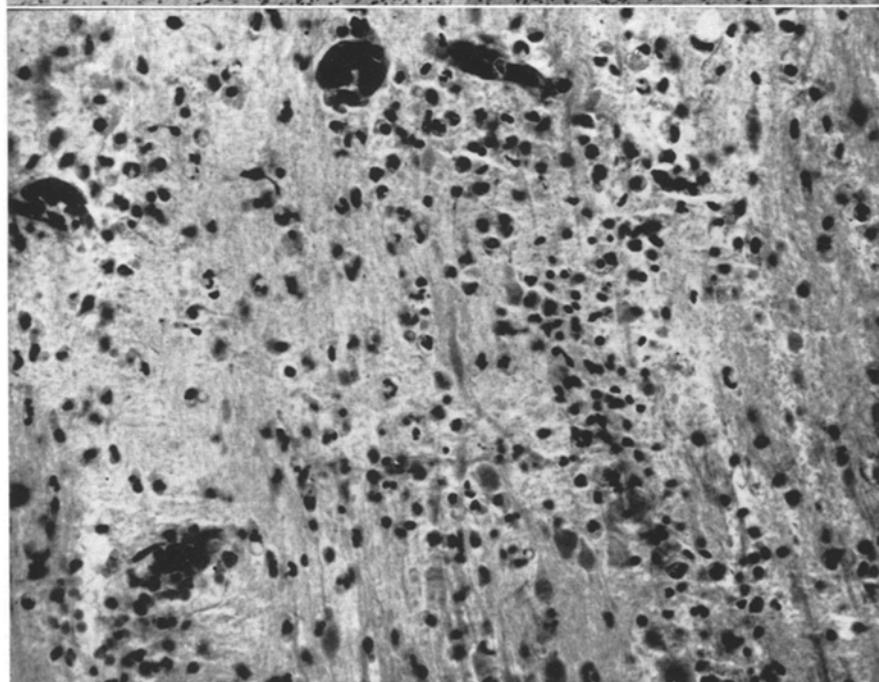


Abb. 2

Abb. 1. Der Subarachnoidalraum von leukocytärem Exsudat erfüllt (links oben). In der Hirnrinde sind verschiedene große, vorwiegend von hämolyisierten Erythrocyten und Fibrin erfüllte Höhlungen. (Fall 2, HE, 120mal)

Abb. 2. Hirngewebe mit Leukocyten durchsetzt, Blutgefäße thrombosiert. (Fall 2, HE, 250mal)

nicht ganz ausgetragene Knabe (2500 g/47 cm) starb 3 Tage und 9 Std nach der Geburt unter den Erscheinungen der Atemnot.

Die *Obduktion* wurde 15 Std nach dem Tode durchgeführt (Sekt.-Nr. 657/57). Tentorium cerebelli und Falx cerebri intakt, das Hirngewebe fiel beim Herausnehmen ganz auseinander, roch nach faulen Eiern und war schmutzig braun-violett verfärbt. An den übrigen Organen makroskopisch keine Veränderungen.

In dem vom Hirngewebe während der Obduktion hergestellten Nativpräparat wurden verschieden lange, munter sich hin und herbewegende Fäden festgestellt. Das nach GRAM gefärbte Ausstrichpräparat aus dem Hirngewebe zeigt sehr zahlreiche gramnegative Stäbchen.

Bakteriologisch wuchs aus dem Hirngewebe der *B. proteus*; derselbe Keim zusammen mit *Staphylococcus aureus* und hämolysierendem *B. coli* wurde aus dem Darm gezüchtet. Die Kultur aus der Lunge blieb steril.

Mikroskopisch sind die Leptomeningen stellenweise mit Fibrin und Leukozyten durchsetzt. Diese finden sich herdweise vermehrt auch in der Rinde und in der weißen Substanz des untersuchten Gehirnabschnittes (Abb. 1). Einen charakteristischen Befund bilden unregelmäßige Höhlen. Einige finden sich um Blutgefäße, und sind mit hämolysiertem Blut gefüllt (Abb. 1). Einige Blutgefäße sind durch hyaline Thromben verschlossen (Abb. 2). Das Hirngewebe ist mehr oder weniger diffus von stäbchen- und fadenförmigen Keimen durchsetzt, die bei Hämatoxylin-Eosinfärbung nur schlecht erkennbar sind. Die Keime treten aber sehr gut an mit kresylviolettgefärbten Präparaten hervor. Stellenweise sind die Keime gehäuft. Im Lumen von Blutgefäßen kommen die Keime zumeist nicht vor. Ein charakteristischer Befund besteht ferner darin, daß in einigen perivasculären Virchow-Robinschen Räumen Zellen angehäuft sind, in deren Cytoplasma zahlreiche stäbchenförmige Mikroben phagocytiert sind (Abb. 3 und 4.)

In den Lungen findet man Hyperämie, kleine Capillarthrombosen, Ödem und hyaline Membranen. *V. umbilicalis* dilatiert und mit einem sich organisierenden Thrombus ausgefüllt, in der Umgebung der Vene ein leukocytäres entzündliches Infiltrat. An den übrigen Organen (Nebennieren, Milz, Herz, Nieren, Pankreas, Hoden, Darm) keine wesentlichen Veränderungen.

Fall 3. Drei Tage vor der Entbindung bei einer 2. Schwangerschaft teilweiser Abfluß des Fruchtwassers. Wegen schwacher Wehentätigkeit Zangenextraktion der ausgetragenen Frucht (3550 g/50 cm). Die ersten Atembewegungen des Kindes wurden 5 Min nach der Geburt wahrgenommen; 2 Tage nach der Geburt Erbrechen, schlechtes Saugen, am 5. Tag zunehmende Cyanose, Hypotonie und am Todestage (das ist am 6. Lebenstag) plötzlicher Temperaturanstieg.

Die *Obduktion* (Sekt.-Nr. 92/58) fand 40 Std nach dem Tode statt. Falx cerebri sowie Tentorium cerebelli waren vielfach zerrissen. Auffallend erweichtes Gehirn, im Frontallappen fast verflüssigt, roch süßlich nach faulen Eiern; Farbe braun-violett.

Das Nativpräparat aus dem Hirngewebe zeigte zahlreiche stäbchenförmige bewegliche Keime.

Bakteriologisch wurde aus Gehirn, Herzblut und Lunge *B. proteus* gewonnen, aus dem Darminhalt *B. coli*. Die Kultivation aus dem Gehirn wurde parallel auch durch das Zentrallaboratorium (Dr. VÝMOLA) mit demselben Resultat durchgeführt.

Der *mikroskopische* Befund des Gehirns stimmt vollkommen mit dem zweiten Fall überein. In den Lungen findet man kleine Blutungen, zahlreiche Thrombosen. Die Nebennieren zeigen Capillarthrombosen und einige Epithelkörperchen größere Vacuolen, durchzogen von feinen, Fibrinreaktionen gebenden Fäden. Die Ursache dieser Transformation dürfte in einer unzureichenden Sauerstoffversorgung gelegen haben. Die Wand der umbilikalen Blutgefäße ist phlegmonös-entzündlich infiltriert, ohne daß Mikroben im Schnitt nachgewiesen werden konnten. An sonstigen Organen (Myokard, Thymus, Darm, Milz, Leber, Submandibulardrüsen) keine Veränderungen.

Um uns von der biologischen Wirkung des gezüchteten *B. proteus*-Stammes auf das Hirngewebe zu überzeugen, spritzten wir eine 0,2 cm³-Suspension der Proteuskultur in das Gehirn eines Kaninchens (Dr. VÝMOLA). Bereits 24 Std nach der Injektion war das Kaninchen matt, blieb öfters liegen und starb nach

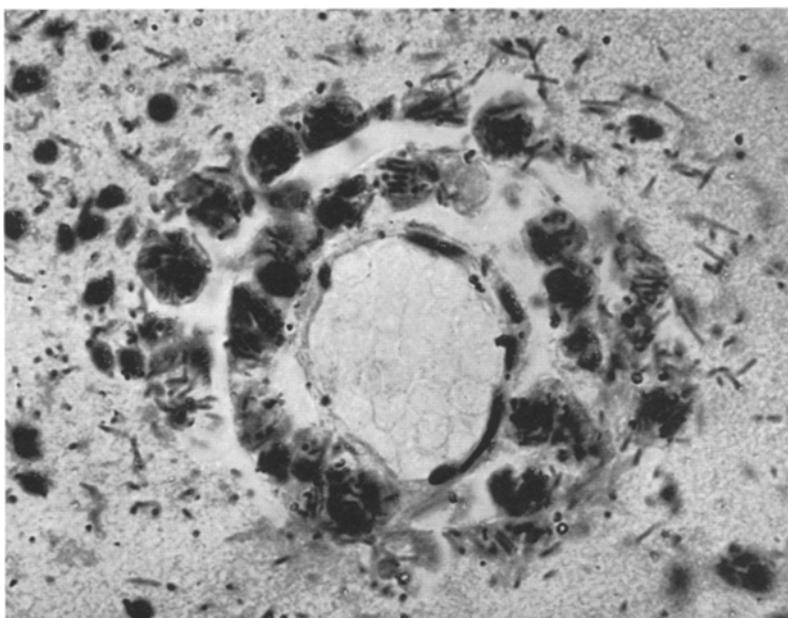


Abb. 3

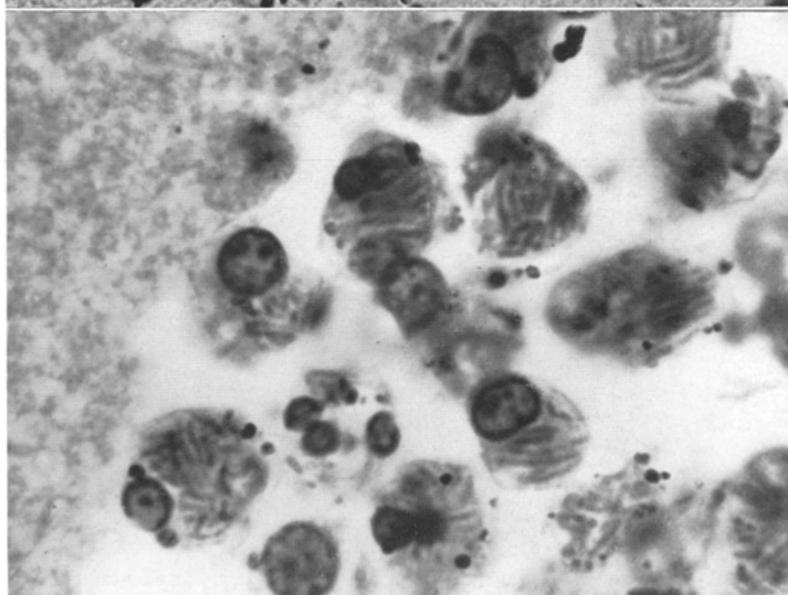


Abb. 4

Abb. 3. Der perivasculäre Raum mit Zellen erfüllt, die zahlreiche stäbchenförmige Keime phagocytiert haben. Die mikrobielle Flora durchdringt auch das umgebende Hirngewebe. Im Gefäßlumen von Erythrocyten zu sehen, aber keine Mikroben. (Fall 2, Kresylviolett, 630mal)

Abb. 4. Detail aus der Abb. 3. Zellen mit phagocytierten Keimen im perivasculären Raum (Fall 2, HE, 1260mal)

weiteren 12 Std. Das Gehirn war erweicht, roch nach faulen Eiern und zeigte das gleiche histologische Bild, das wir in allen oben beschriebenen Fällen gefunden hatten (Abb. 5 u. 6). Der Unterschied dürfte nur darin bestehen, daß hier die

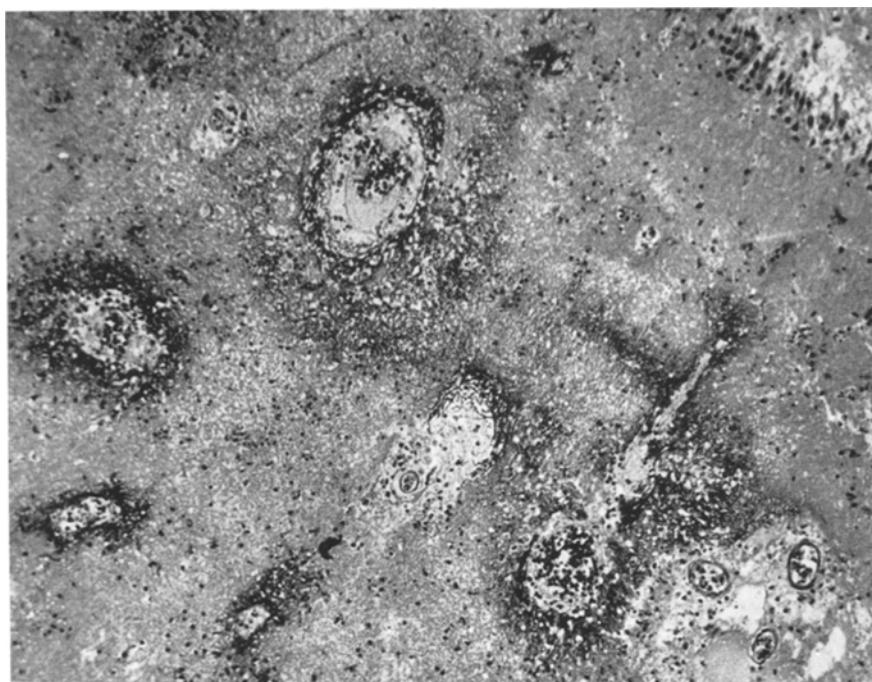


Abb. 5

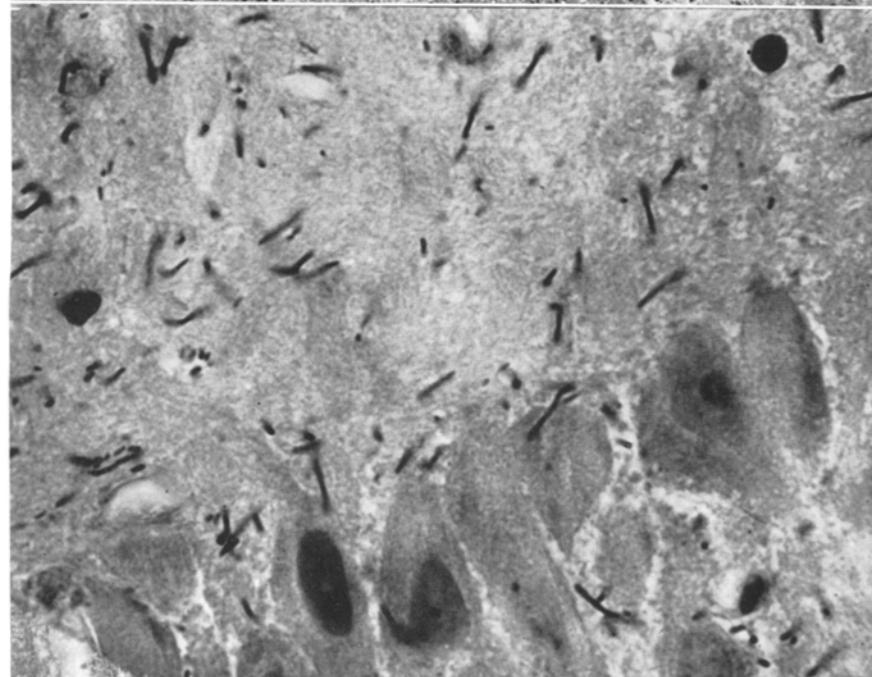


Abb. 6

Abb. 5. Experimentelle Proteus-Encephalitis beim Kaninchen 36 Std nach intracerebraler Injektion von *B. proteus*. Fibrinabscheidung um die Gefäße. (MALLORYS Hämatoxylin, 100mal)

Abb. 6. Experimentelle Proteus-Encephalitis. Hirngewebe aus der Gegend cornu Ammonis ist mit verschiedenen langen Stäbchen des *B. proteus* durchsetzt. (Kresylviolett, 1300mal)

fokale Fibrinexsudation um die Blutgefäße herum größer war (Abb. 5), und daß die für unseren 2. und 3. Fall so charakteristische Mikrobenphagocytose fehlt. Aus dem Gehirn des Kaninchens wurde wieder der *B. proteus* gezüchtet, nicht aber aus dem Herzblut.

Ein 2. Kaninchen, dem die Suspension von *B. proteus* in die Ohrvene eingespritzt wurde, starb 48 Std nach der Injektion. Es hatte beiderseitige eitrige Pleuritis, vergrößerte Milz, während das Gehirn keine auffallende Veränderung aufwies.

Diskussion

Das morphologische Bild der Proteus-Meningoencephalitis, wie es sich aus unseren Beobachtungen ergibt, scheint ganz typisch zu sein: makroskopisch ein erweichtes Gehirn mit Geruch nach faulen Eiern, histologisch das Bild fokaler eitriger Meningoencephalitis mit stäbchen- bis fadenförmiger grammnegativer Keime, die in beträchtlicher Menge das Hirngewebe durchsetzen und schließlich der kulturelle Nachweis des *B. proteus*. Daß es sich nicht um postmortale Veränderungen handelt, ersieht man daraus, daß Entzündungssymptome vorhanden sind, wie wir sie in unserem 2. und 3. Fall fanden (Anwesenheit von Leukocyten, Thrombosen, Blutungen, Mikrobenphagocytose in aktivierter Mikroglia). Auch die morphologische Identität unserer Befunde mit der durch den gezüchteten Stamm des *B. proteus* experimentell am Kaninchen hervorgerufenen Encephalitis spricht für eine intravitale Infektion.

Es ist selbstverständlich, daß der Tod des Kindes eine weitere Keimvermehrung nicht aufhielt. Da es sich um einen Keim handelt, dessen wesentliche Eigenschaft invasive Fortbewegung ist, tritt nach dem Tode eine Durchsetzung auch von weiteren Partien des Hirngewebes ohne morphologische Entzündungszeichen ein. Abschnitte dieser Art fanden wir bei allen unseren untersuchten Fällen, einschließlich der versuchsweise hervorgerufenen Encephalitis.

Es fragt sich nun, wie es zum Eindringen der Mikroben in das Hirngewebe gekommen sein konnte. Schließt man eine offene Verletzung der Haut, des Schädels und des Hirngewebes aus, durch die die Keime aus der Umwelt unmittelbar in das Gehirn eindringen könnten, so bleibt nur noch der Blutweg übrig. Für diesen Weg zeugt die Tatsache, daß wir in unserem 2. und 3. Fall, wo wir aus mehreren Organen kultivierten, *B. proteus* auch in anderen Organen feststellen konnten, nämlich im Darminhalt beim Fall 2, und in den Lungen und im Herzblut beim Fall 3. Akute entzündliche Veränderungen in der Nabelschnur, wie in unserem 2. und 3. Fall, schließen auch eine umbilikale Infektion nicht aus.

Ob der Prozeß mit der Meningitis begann, die wir in unserer 2. und 3. Beobachtung fanden, bleibt unentschieden. Proteus-Meningitiden bei neugeborenen Kindern sind zwar beschrieben, kommen aber sehr selten vor: bis 1957 wurden bloß 24 Fälle publiziert (TOLMAS et al.). Eine gleichzeitig auftretende Encephalitis wird jedoch nirgends erwähnt.

Die Seltenheit des von uns beschriebenen Bildes gibt Anlaß an besondere Umstände zu denken, die es dem *B. proteus* ermöglichen, sich im Gehirn anzusiedeln. Es scheint, daß bloße Anwesenheit der *B. proteus* im Blut nicht zur Infektion des Gehirns führen muß und offenbar auch nicht führt. Für diese Ansicht spricht auch unser Experiment, bei dem eine intravenöse Injektion von

B. proteus das Gehirn des Versuchstieres intakt ließ, dagegen aber intracerebrale Injektion zum typischen Bild der Proteus-Encephalitis führte. Unreife der Frucht in unserem 1. Fall, eine durch vorzeitigen Abfluß des Fruchtwassers bedingte wesentliche Verschlimmerung der Lebensbedingungen im 2. Fall und eine sowohl mechanisch durch die Zange als auch durch Anoxie nach der Geburt (das Kind begann 5 Min nach der Geburt zu atmen) bedingte Hirnschädigung im 3. Fall, könnten möglicherweise als mitwirkende Faktoren entscheidende Rolle gespielt haben.

Schließlich läßt sich auch die Möglichkeit nicht ausschließen, daß die Thrombosen der Gehirngefäße, die wir in unserem 2. und 3. Falle gefunden haben, primär zu ischämischen Veränderungen führten; in dem so verändertem Gewebe wäre es dann erst sekundär zur Vermehrung des B. proteus und zur Entwicklung der Proteusencephalitis gekommen. Für diese Anschauung spricht der Umstand, daß wir ähnliche hyaline Capillarthrombosen gleichzeitig auch in der Lunge des 2. und 3. Falles und in der Nebenniere des letzten Falles finden konnten. Auch in einigen weiteren Fällen haben wir hyaline Capillarthrombosen in verschiedenen Organen bei Neugeborenen festgestellt, die an Asphyxie starben. Die hyalinen Membranen in der Lunge bei unserem 2. Fall und die hydropische Degeneration der Nebennierenepithelien mit feinen Fibrinreaktion gebenden Fasern im Inneren der Vacuolen beim 3. Fall deuten ebenfalls auf ungenügende Sauerstoffversorgung hin.

Die Tatsache, daß solch ein spezifisches Bild der Proteus-Encephalitis im Schrifttum bisher noch nicht beschrieben ist, könnte unserer Ansicht nach nicht nur der außerordentlichen Seltenheit dieser Erkrankung, sondern auch dem Umstände zuzuschreiben sein, daß der Befund eines erweichten und übelriechenden Gehirns als postmortale Veränderung betrachtet wird, so daß eine weitere Untersuchung unterbleibt.

Zusammenfassung

Drei Fälle von Proteus-Encephalitis bei neugeborenen Kindern werden beschrieben. Eine morphologisch identische Encephalitis wurde durch intracerebrale Applikation der Kultur des B. proteus experimentell am Kaninchen hervorgerufen.

Summary

Three cases of Proteus encephalitis in the newborn are described. A morphologically similar appearing encephalitis was produced experimentally in rabbits by intracerebral inoculation of Proteus organisms.

Literatur

TOLMAS, H. C., and J. WINTER: Proteus-Meningitis. A.M.A. J. Dis. Child. **94**, 574 (1957).
VORTEL, V., u. A. FINGERLAND: Příčiny perinatálních úmrtí podle materiálu pathologicko-anatomického ústavu v Hradci Králové za léta 1949—1953. Čsl. Pediat. **11**, 867 (1956).

Priv.-Doz. Dr. V. VORTEL, Pathologisches Institut der medizinischen Fakultät
Fakultätskrankenhaus, Hradec-Králové (ČSR)