

Giftwirkung der Placenta auf die Mutter.

Von

Dr. Heinrich Offergeld, Frauenarzt, Köln.

(*Eingegangen am 5. August 1931.*)

Alle Schwangerschaftsveränderungen der Mutter lassen sich auf die einfache Formel der biologischen Umschaltung und placentaren Einschaltung zurückführen. Beide Faktoren bewerkstelligen die Fernwirkungen im mütterlichen Körper, letztere insofern in doppelter Hinsicht, als sie Bildungsstätte und Vermittlung gleichzeitig ist. Man kann bei den Toxikosen im Verlauf einer Schwangerschaft im allgemeinen zwei verschiedene Arten von Giften unterscheiden, nämlich solche, die normalerweise im Körper stets in Spuren vorhanden, durch die physiologischen Schutzvorrichtungen in gesunden Tagen entgiftet und in ungiftige Verbindungen überführt werden und normale Stoffe, die nur in einer abnormen Menge oder Mischungsverhältnis bei Schwangeren sich finden; so besteht in jeder Schwangerschaft wohl ein geringer Grad von Acidose, da das Oxydationsvermögen immer etwas herabgesetzt ist; sie wird leicht ausgeglichen durch eine gesteigerte NH₃-Bildung und vermehrte Atemtätigkeit; ihr Nachweis wird durch den positiven Ausfall der Acetonreaktion im Harn geführt. Als Hauptvertreter der physiologischen Stoffe, die entgiftet werden, zählen die später noch genauer zu beschreibenden Aminokörper; sie sind nach unserer heutigen Auffassung die eigentlichen Übeltäter aller Graviditätstoxikosen, die in letzter Linie den Ausbruch unmittelbar verschulden.

Mit Beginn einer Schwangerschaft wird in den Haushalt des Körpers ein neues Organ eingeschaltet, das zum Teil aus fremdartigen Elementen besteht. Der Placenta kommt eine doppelte Aufgabe zu: schon vor langer Zeit wußte man durch den unmittelbaren Versuch, daß Gifte unmittelbar intrauterin der Frucht beigebracht, durch die Nachgeburt auf die Mutter übergehen und dort ihre Wirkung entfalten, gleichfalls machen das physiologische Erzeugnis wie das Nebenniereninkret; heute läßt sich füglich nicht mehr bestreiten, daß auch die Abbaustoffe der sich entwickelnden Frucht in der Placenta und durch ihre biologische Arbeit in den Körper der Mutter überführt werden, wenn auch genau der Verlauf noch nicht erforscht ist. Alle diese Tatsachen lassen den Übergang und Eintritt auch der anderen, in der Placenta gebildeten Stoffe zum mindesten nicht unmöglich erscheinen.

Nach ganz verschiedenen Richtungen wirkt sich der Einfluß der Placenta auf die Mutter aus. Sie entsteht zum Teil aus dem befruchteten, sich weiter entwickelndem Ei; somit enthält sie vom befruchtenden Samen her väterliche Eiweißbestandteile; ihre Eiweißkörper stellen keine homologe biologische Verbindungen und Stoffe dar, sondern führen in den Zellen der *Langhans*-Schicht und des Syncytiums fetale Bausteine mit väterlichen Albuminkörpern, die für die Mutter blut- und körperfremd sind. Gerade die aus den Geschlechtszellen entstammenden Eiweißstoffe sind anders geartet und von anderer Wirkung als die der anderen Körperzellen, wenigstens haben *Gräfenberg* und *Theis*¹ den Nachweis erbracht, daß Spermaeiweiß auf den Mann, von dem es entnommen ist, anaphylaktisch wirkt, was auf eine Organspezifität hinweist, die sonst nicht vorkommt; für den Eierstock ist das gleiche Verhalten sehr wahrscheinlich, wenn auch bislang der unumstößliche Beweis noch aussteht. Das befruchtete Ei muß sich aus diesen Gründen gegen die Mutter anders verhalten, gewissermaßen als ein Fremdkörper wirken, weil es körperfremdes Eiweiß führt; mit arteignem lassen sich, falls es überhaupt gelingt, nur äußerst schwer die Erscheinungen der Anaphylaxie auslösen.

Bekannt sind die verschiedenen, hochwertigen Fermente der Placenta, die ganz ähnlich der Magendarmverdauung die hochmolekularen Verbindungen zertrümmern und abbauen, so daß sie durch die Scheidewand diffundieren und durch die Lebensarbeit der fetalen Zellen wieder zur Organsubstanz des Kindes aufgebaut werden. Sicher nachgewiesen sind ein eiweißspaltendes, ein diastatisches und ein glykolytisches Ferment, eine Desamidase, ein Oxydationsferment und ein solches, das Blutkörperchen zur Auflösung bringt. *Maeda*² konnte bei seinen Untersuchungen kein Lab in ihr finden. Wie aktiv die Placenta ist und welch gewaltige Wirkungen ihr innewohnen, erhellt am deutlichsten aus folgenden Versuchen; während der Zusatz von mütterlichem Blut auf das Wachstum aus ihrem Zellverband gelöster junger Zellgruppen wirkungslos ist, befördert das Zusetzen von embryonalem oder placentarem Preßsaft sehr das Wachsen (*Mendeléeff*³). Bei der Fütterung junger, in der Metamorphose begriffener Kaulquappen stellte *Ikegami*⁴) eine beschleunigte Entwicklung und rascheres Wachstum fest, ähnlich wie die Differenzierung beim Zusatz von Schilddrüse überstürzt verläuft. In seinem ganzen Wachstumsverhalten und Stoffwechsel ist nach *Loesers* Untersuchungen⁵ junges Placentargewebe aufs nächste verwandt dem des Carcinoms. Vergleichende Untersuchungen zeigen in manchen

¹ *Gräfenberg u. Theis*: Z. Immun.forschg 10 (1911).

² *Maeda*: Biochem. Z. 143, 347 (1923).

³ *Mendeléeff*: C. r. Soc. Biol. Paris 90, No 13, 987 (1924).

⁴ *Ikegami*: Jber. Gynäk. 17, 178. Berlin: Julius Springer 1926.

⁵ *Loeser*: Zbl. Gynäk. 1926, Nr 6, 363 u. Nr 28, 1819.

Punkten eine verblüffende Ähnlichkeit. So fand der gleiche Berichterstatter die merkwürdige Tatsache der ständigen Umwandlung von Traubenzucker in Milchsäure, wobei der Abschluß von O. bei lebensfrischer Placenta die Vorbedingung ist. Bei beiden Gewebsarten ist überhaupt der O.-Bedarf sehr gering; das hat bei ihr insofern vielleicht eine einfache Erklärung, als sie selbst äußerst gut mit zahlreichen Gefäßen versorgt wird und größtenteils aus sehr anspruchslosem Bindegewebe besteht (*Rech*¹). Weniger ausgeprägt scheinen die Fermente zu sein, die Abbaureaktionen dienen; zwar baut nach den Untersuchungen von *Tateyama*² Placenta die Dextrose ab und verwandelt sie zu H₂O und CO₂, allein die überlebende vermag nicht das Histidin in Histamin zu verwandeln³, bringt es also nicht fertig, die Carboxylgruppe abzuspalten.

Guggisberg konnte bereits in ganz frühen Wochen in der Placenta wehenerregende Stoffe nachweisen, die mit zunehmendem Alter der Frucht sich vermehrten⁴; sie waren durchaus ähnlich den Stoffen bei der gastro-intestinalen Auto intoxikation der Säuglinge und Erwachsenen; sehr bemerkenswert ist die Tatsache, daß die gelegentliche Durchdringung der Placenta beobachtet wurde, wo sie sich alsdann im Blut der Mutter auffinden.

Unbestritten ist die Anwesenheit biologisch hochwirksamer Stoffe in der Placenta; nachgewiesen von diesen ist eine die Gerinnung fördernde, die Gefäße erweiternde und den Blutdruck senkende; das hat sie gemein mit anderen Organextrakten und Preßsäften, wo allgemein genommen, die Ausbeute geringer ist. Für die Einwirkung auf die Mutter und ihre physiologische Abwehr ist am meisten bedeutungsvoll das Eiweiß zur Auflösung bringende Ferment, welches sich an der Oberfläche der Chorionzotten in konzentrierter Form ansammelt. Es ermöglicht gewissermaßen die Einschmelzung der mütterlichen Eiweißkörper und bahnt so den vorstürmenden Chorionzotten das leichtere Eindringen in die Gewebe der Gebärmutter schleimhaut, wodurch das Anhaften und Weiterwachsen des befruchteten Eies gewährleistet ist. Dieses von den Zotten gebildete Ferment besteht jedoch, wie vorhin auseinander gesetzt, teilweise aus fremdem, d. h. väterlichem Eiweiß und ist somit für die Mutter fremdartig, es ruft sogleich bei ihr Abwehrmaßnahmen wach, als deren sichtbarer Ausdruck der Gehalt an Antitrypsin im Blut ansteigt⁵.

In der gleichen Richtung bewegt sich die Vermehrung der Antikörper bei der Mutter, wenn man ihr Preßsaft vom Fetus oder der Placenta parenteral beibringt⁶.

¹ *Rech*: Z. Biochem. 80, 281 (1924).

² *Tateyama*: Biochem. Z. 163, 292 (1925).

³ *Yamasaki*: Zbl. Gynäk. 1923, Nr 26, 1062.

⁴ *Guggisberg*: Zbl. Gynäk. 1922, Nr 38, 1458.

⁵ *Gräfenberg*: Z. Geburtsh. 65. Münch. med. Wschr. 1909, Nr 14.

⁶ *Istikawa*: Zbl. Gynäk. 1928, Nr 1, 75.

Zuletzt sind in der Placenta Kräfte am Werk, denen Fernwirkungen auf ganze Organsysteme zukommen, ähnlich wie wir sie bei den innersekretorischen Drüsen kennen. Um es gleich vorwegzunehmen, mit diesem Ausdruck, der nur zur Erklärung dienen soll, will ich über ihre Natur kein endgültiges Urteil sprechen und es bleibe die Beantwortung der Frage noch der Zukunft überlassen, ob es sich hierbei handelt um die Autolyse der Chorionzotten mitsamt ihren Zerfallsprodukten bei der Verschleppung im mütterlichen Blut oder um spezifische Hormone im landläufigen Sinn, die nun ihre Fernwirkung entfalten entweder durch eine mittelbare Beeinflussung auf dem Umweg über andere Mitglieder der innersekretorischen Drüsenkette oder unmittelbar ganz besonders gekennzeichnete Veränderungen in anderen Inkretorganen setzen.

Jedenfalls liefern die bekannten histiologischen und biochemischen Veränderungen im ganzen System der endokrinen Drüsen den unumstößlichen Beweis, daß mit Einschaltung der Placenta in den mütterlichen Organismus diesem Stoffe zugeführt werden, die, ihm vorher unbekannt, nunmehr seine physiologische Arbeit tiefgreifend umgestalten; diese Arbeitsumstellung kann an einzelnen Stellen so weit gehen, daß für das ganze spätere Leben unseren Augen unmittelbar ein gänzlich verändertes Bild des Organs vorgeführt wird, wie das von der Hypophyse z. B. bekannt ist. Außer dieser Erscheinung sprechen die beiden folgenden Beweise zwingend für eine derartige Annahme.

Im Experiment isolierte *Halban*¹ aus der Placenta Stoffe, mit welchen ihm das rasche Wachstum der Brustdrüse gelang; er macht sie verantwortlich für die Größenzunahme in der Tragzeit und für das gelegentliche Auftreten der Absonderung bei Neugeborenen (Hexenmilch); *Harterius* gelang es die gleiche Wirkung auch im Zustande der Kastration noch hervorzurufen; er erzeugte durch Einspritzung dieser Stoffe typische Absonderung von Milch aus der männlichen Brustdrüse kastrierter Tiere². Ersterer bewies das Heranwachsen und Größerwerden der Gebärmutter bei Neugeborenen und die dabei auftretenden Veränderungen an den übrigen Geschlechtsteilen; er führt die gelegentlich bei neu geborenen Mädchen sich zeigende Blutausscheidung aus der kleinen Scheide auf diese placentaren Reizstoffe zurück.

Daß der „gelbe Körper“ als innersekretorische Drüse zu gelten hat, steht außer jedem Zweifel; er wird gelegentlich sehr verändert in der Art, daß im Eierstock Luteinfollikelzysten entstehen; man findet merkwürdigerweise diese Erkrankung dann mit besonderer Häufigkeit, wenn in der Placenta eine ausgesprochene Wucherung der chorialen Epithelien sich breit macht, wie das bei der Blasenmole und dem Chorio-

¹ *Halban*: Arch. Gynäk. 75, 353 (1905); 107, 7 (1916). Verh. dtsch. Ges. Gynäk. Halle. 1, 458 (1915). Z. Geburtsh. 53, 191 (1901).

² *Harterius*: Jber. Gynäk. 14, 859 (1928).

epitheliom zu verzeichnen ist. Hier werden Stoffe hergestellt, die zunächst an dem einen Mitglied des Inkretsystems sichtbare Veränderungen schaffen und höchstwahrscheinlich durch dieses eine Familienmitglied die ganze Sippe beeinflussen¹.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die unzweifelhaft in der Placenta vorhandene und aufgespeicherte hochwertige potentielle biologische Energie in den mannigfältigen physiologischen Stoffen eine gewaltige Einwirkung auf den Körper der Frau hat; ja *Halban*² macht sie in erster Hinsicht verantwortlich für die allgemeinen Schwangerschaftsveränderungen.

Wenn man auch nicht so weit gehen will, so kann doch ein wahrer Kern diesem Ausspruch nicht abgestritten werden. Während der ganzen Tragzeit sind sie die bevorzugte Quelle und zu Beginn einer Schwangerschaft die einzige Ausbeutestelle für die sog. biogenen Amine, welche durch einen großartigen Zellzerfall in Freiheit gesetzt werden. Diese Zerfallsprodukte entstammen im Anfang einer Schwangerschaft einmal den Zellen der Decidua, welche durch die sich einfressenden Zotten und die von diesen abgesonderten proteolytischen Fermente aufgelöst werden, ferner der Zellnekrose im Chorion und später in der Decidua, sowie den Epithelen des Chorion, die von der Zottenoberfläche in das mütterliche Blut verschleppt und so dem Kreislauf übermittelt werden, endlich den zahlreichen Thromben und Nekrosen in den intervillösen Räumen in der Placenta in Form der Infarkte und Fibrinknoten und der Blutplättchen bei den Venenthromben. Gegenüber diesem nie versagenden Brunnen ist die Auflösung der gefärbten Blutzellen von nur untergeordneter Bedeutung; in der gleichen Art fällt der gesteigerte Verbrauch aller Körperzellen in den einzelnen Organen, die in der Schwangerschaft mehr benutzt und abgenutzt werden, so daß die Erneuerung schneller vor sich geht, weniger ins Gewicht. Wir müssen mit der feststehenden Tatsache rechnen, daß zu allen Zeiten der Tragzeit in ungeahntem Maße eine großartige Verschleppung und Untergang von Körperzellen stattfindet, demgegenüber der gleiche Vorgang bei Brüchen der langen Röhrenknochen, Zerreißung fettreicher Organe (Netz) und bei der Einleitung der Tochtergeschwulstbildung bösartiger Neubildungen nur ein Kinderspiel darstellt. Zwar sind das physiologische Erzeugnisse des gesunden arbeitenden Körpers, nur ist die Menge in der Schwangerschaft unendlich vermehrt und sie werden nicht in dem Maße wieder entgiftet und abgebaut wie es sonst der Organismus bewerkstelltigt. Als Beispiel hierfür sei nur der Hypophyse gedacht,³ die ständig das Imidoazolyl-äthylamin hervorbringt, das als Quelle der proteinogenen Amine

¹ Wladika: Zbl. Gynäk. 3 (1931).

² Halban: Arch. Gynäk. 75, 353 (1905); 107, 7 (1916). Verh. dtsch. Ges. Gynäk. Halle, 1, 458 (1915). Z. Geburtsh. 53, 191 (1901).

³ Guggenheim: Die biogenen Amine. Berlin: Julius Springer 1920.

anzusehen ist; gelegentlich begegnet man ihm in der Darmschleimhaut, stets ist es im Mutterkorn zu finden¹.

Aus dem Zellverband losgerissene, im Kreislauf mitgeschleppte Zellen sterben, ihrer Ernährung beraubt, rasch ab und zerfallen, wodurch differente Stoffe (Nekrohormone von *Halban* genannt) entstehen; es sind ihrer Natur nach Eiweißverbindungen, deren Abbauprodukte frei werden. Von ihnen sind die hochmolekularen weniger giftig als die von niederem Molekulargewicht, welche leicht durch Körpermembranen dialysieren. Während die Monaminsäuren in nur geringem Grad giftig sind, besitzen die Diaminsäuren eine hohe Giftigkeit; bei weiterem Zerfall schwindet diese wieder allmählich und die freien Aminosäuren sind ungiftig; mit dem Namen Aminosäuren bezeichnet man bekanntlich die Säuren der aliphatischen Reihe, bei welchen ein oder mehrere H-Atome durch die NH₂-Gruppe (Amidogruppe), den Rest des NH₃ ersetzt ist. Geht der Umsatz und Abbau noch eine Stufe weiter, so werden wieder giftige Körper hervorgebracht, denen alle die Aminogruppe anhaftet und die teilweise aus Umwandlungen normaler Körperprodukte ihre Entstehung verdanken, so bildet sich aus der Paraoxyphenyl- α -amidopropionsäure das Oxyphenyläthylamin, aus der α -Amidocapronsäure das Isoamyläthylamin, aus dem Histidin Imidazolyläthylamin, von denen die beiden ersten Spaltprodukte den Blutdruck steigern, das letzte ihn senkt. Bei dieser Umsetzung unterscheidet man in gewissem Sinn Früh- und Spätgifte; jene sind leicht zerfallbar, diese beständig; gar nicht so selten stehen beide in einem antagonistischen Verhältnis zueinander hinsichtlich der Wirkung. Schon hier mache ich auf die weitgehende Übereinstimmung aufmerksam, welche die Abbauprodukte abgestorbener, im Kreislauf verschleppter Zellkomplexe mit den Zersetzungprodukten der Fäulnis bieten, wo die nahe Verwandschaft gelegentlich so weit geht, daß die gleichen Endprodukte bei beiden doch so verschieden gelagerten und auf ganz anderen Grundlagen beruhenden Ereignissen herauskommen.

Da gerade bei der Zersetzung von Eiweißsubstanzen ihr Ursprung für die Giftigkeit von ausschlaggebender Bedeutung ist, wo tierisches Eiweiß sich viel gefährlicher als pflanzliches erweist, ist die besondere schädliche und verderbliche Wirkung zerfallener Zellen des mütterlichen Körpers und der Placenta ohne weiteres erklärlich. Diese Umwandlungsprodukte, kurz Ptomaine genannt, sind gekennzeichnet durch die Amidogruppe teils offen, teils versteckt in ihnen enthalten, die entweder auch sonst bei der Verdauung entstehen, wie etwa das Leucin und Tyrosin (schon vorhin erwähnt) oder dem gesunden Körper fremden Verbindungen die charakteristischen Eigenschaften verleihen. Im allgemeinen sind die Amidogruppen hier an drei verschiedene andere Gruppen gekettet; einmal an den Cholinrest mit den Hauptvertretern Neurin und Cholin, die beide mit Leichtigkeit ineinander übergeführt

¹ Löffler: Arch. Gynäk. 131, 275 (1928).

werden können; ersteres, das Trimethylvinylammoniumhydrat ($\text{N}[\text{CH}_3]_3\text{-C}_2\text{H}_3\text{-OH}$), das nur in seinen Lösungen bekannte, höchst giftige Neurin, geht, wenn das Vinylradikal (C_2H_3) durch den Äthylenrest vertreten wird, in das ungiftige Äthyloltrimethylammoniumhydroxyd (Cholin) über. Wird hierbei in der Äthylengruppe des Cholins der eine H. durch die Hydroxylgruppe vertreten, so entsteht wieder der höchst giftige Körper des Fliegenschwammes, das Äthylhydrattrimethylammoniumhydrat. Die Übereinstimmung mit den Produkten der normalen Schwangerschaft fällt überzeugend jedem unbefangenen Beobachter auf.

Die anderen Bindungen mit verschiedenen frei nicht vorkommenden Methylengruppen und den Radikalen des Pyridins übergehe ich, weil sie zu dieser Frage keinen weiteren Beweis erbringen; jedenfalls schafft dieser Vergleich die Überzeugung, wie weitgehend die Übereinstimmung der Veränderungen in der Schwangerschaft mit denen der Fäulnis sind, daß bei beiden so verschiedenen Vorgängen am Ende die gleichen oder sehr ähnliche Stoffe gebildet werden. In biologischer Hinsicht ist denn auch die Wirkung bei beiden Zuständen eine sehr ähnliche; es kommt auf eine schwere Vergiftung hinaus.

Wenn man den gleichen Stoffen in vielen Organextrakten begegnet, wo sie die Ergebnisse des Zellzerfalles darstellen, so ist doch nach den früheren Auseinandersetzungen die Placenta die hauptsächliche Quelle hierfür, deren besonders geartete Chorionzotten in der Mutter zur Bildung von Fermenten und vielleicht zu anaphylaktischen Erscheinungen Anlaß geben.

Im allgemeinen werden alle diese Erzeugnisse in gesunden Tagen von der Mutter unschädlich gemacht. Sie benutzt hierzu den vermehrten Gehalt an Cholesterin und Glykogen während der Tragzeit und allenfalls die Ölsäure; es ist wirklich kein Zufall, daß alle entgiftenden Organe in der Schwangerschaft mehr leisten und der Gehalt eben genannter Körper in Leber, Niere und Placenta vermehrt ist; besonders für letztere ist gerade in den ersten Schwangerschaftswochen eine Vermehrung des Lipoidegehaltes erwiesen, der aber nicht von der Mutter stammt. Der chemisch den Terpenen nahestehende feste Alkohol Cholesterin ($\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{OH}$) und die in allen tierischen und pflanzlichen Fetten vor kommende Ölsäure ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{CH-CH}_2\text{-COOH}$) in der Form des Glycerides wandeln die Giftprodukte der zerfallenen Zellen in ungefährliche Verbindungen um und bewahren den Organismus vor der Resorption; nachdem Hayashi¹ im Blut von schwangeren Frauen Substanzen gefunden hat, die placentare Gifte neutralisieren, steht der Nachweis noch aus, ob es sich hier auch um eine Vermehrung lipoideartiger Körper handelt. Erst beim Versagen dieser entgiftenden Einrichtungen macht sich der schädigende Einfluß aller genannten biologischer Umstel-

¹ Hayashi: Arch. Gynäk. 119, 29 f. u. 505 (1923).

lungen in dem so merkwürdigen Verhalten zur Zeit einer Schwangerschaft bemerkbar.

Für das Verständnis der in Rede stehenden Mitteilung ist die Betrachtung der Wirkungsweise und Angriffsflächen dieser Schwangerschaftsstoffe noch erforderlich. Das Experiment und erst recht die tagtägliche klinische Beobachtung, die übrigens jeder in dem Kreise seiner Mitmenschen anstellen kann, beweisen die große Anziehungskraft, im chemisch-physiologischen Sinn Affinität genannt, jener amidartigen Stoffe auf das vegetative Nervensystem, durch welches sie auf die Endorgane dieser Nerven in den glatten Muskeln ihren Einfluß zur Geltung bringen. Tritt eine Minderung der biologischen Arbeit in irgend einem Organ auf, so bilden sich hier zuerst Reizstoffe, die in kleinen Mengen lokal wirken und durch Lähmung der Gefäßverengerer eine bessere Blutdurchtränkung und lokale, streng abgegrenzte Hyperämie erzeugen, die bei besserer Strömung das Organ zu erhöhter Leistung anpeitscht; in größeren Mengen treten sie in den Kreislauf über und verursachen Fernwirkungen an anderen Organen und Systemen. Das ist der Fall zu Beginn einer Schwangerschaft in all den Systemen, an die eine erhöhte Anforderung durch dies Ereignis gestellt wird. Diese Reizstoffe zur Regelung der physiologischen Arbeit bewirken durch das vegetative Nervensystem eine Art von „Umstimmung“ im Körper; in viel größerem Maße unterliegt jedoch die Arbeit der vegetativen Nerven auch in ihrem so mannigfaltigen Wechselspiel der gegenseitigen Beeinflussung und des Kampfes um die Vorherrschaft den Schwangerschaftsprodukten der amidartigen Verbindungen, deren Spannung gerade durch solche Zerfallstoffe im allgemeinen sehr gesteigert wird. Gerade durch die vermehrte Arbeit der Zellen der Decidua werden in der Placenta für die Erregung des Vagus ungemein wirksame Stoffe hervorgebracht, die in den Endästen sich auswirken (*Hazuma*¹).

Am überlebenden Darm bewirken alle biogenen Amine einen positiven Ausfall der Reaktion, die sog. Spätgifte erschlaffen ihn, während sie den im gleichen Zustand befindlichen Uterus zur maximalen Zusammenziehung zwingen, an beiden Organen bringen sie daher die uns bekannte typische Nebennierenwirkung hervor; hieraus ist der Schluß nicht ganz unberechtigt, daß sie wohl auch an anderen Stellen eine Art von Suprareninwirkung erkennen lassen werden. Zum früheren Vergleich mit der Tätigkeit der Ptomaine muß ich hier den Unterschied bemerken, daß letzteren diese Fähigkeit abgeht, auf die überlebenden Organe in diesem Sinn irgendwie einzuwirken, denn bei allen vom vegetativen System abhängigen Organen bleibt im überlebenden Zustand der Zusatz von Spaltprodukten der Fäulnis wie etwa Cadaverin (Pentamethylen-diamin) von der Formel: $\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2(\text{NH}_2)$ und von

¹ *Hazuma*: Jber. Geburtsh. 11, 559 (1927).

Aminosäuren der aliphatischen Reihe unwirksam hinsichtlich der Tätigkeit und des Kontraktionszustandes.

Finden sich im kreisenden Blut in Zerfall begriffene Zellgruppen oder bereits deren Endstoffe, nämlich die biogenen Amine, so wird die bekannte Wirkung des Suprarenins bei allen Organen gesteigert; wir erreichen hiermit das gleiche wie etwa mit der Gabe von Schilddrüsen oder wir sensibilisieren die Organe für die Suprareninwirkung, wie wir ähnlich durch dieses in unterschwelligen Gaben die Schilddrüse für die Einwirkung des Nebennierensaftes empfänglicher machen. Sympathicus und sein biologischer Motor, das Suprarenin, sind die letzten Triebfedern für die Arbeit des gesamten innersekretorischen Drüsensystems, dem es unmittelbar untersteht. Eine Änderung nach Art und Menge der Leistung ist im Versuch durch die Tätigkeit von Vagus und Sympathicus wohl möglich. Die genannten Schwangerschaftsprodukte sensibilisieren die normalen Hormone nach Art und Menge ihres Inkretes und gleichzeitig alle Organe für die Wirkung der Nebenniere, sie sind es allein, die im Bereich der Ausbreitung der sympathischen Bahnen die lokalen Gefäßkrämpfe im Gefolge haben¹⁾.

Letzten Endes läuft ihr Einfluß darauf hinaus, daß sich der normalerweise bei der Frau in viel höherem Grade vorhandene Kampf im vegetativen System um die Oberhand in viel schärferen Formen und größerer Heftigkeit abspielt als es im nichtschwangeren Zustand der Fall ist; davon werden alle Organe ohne Ausnahme betroffen und die von diesen ausgehenden, so mannigfach gestalteten Veränderungen in der Schwangerschaft, die zunächst nur funktioneller Natur sind, finden hiermit eine ausreichende Erklärung. Das gilt von den einfachen, uns zunächst unfassbaren „nervösen“ Verstimmungen, von den launenhaften Einfällen und Geschmacksrichtungen ebensogut, wie von den an der Grenze des Krankhaften stehenden Veränderungen des ganzen Magendarmschlauchs, des Herzens, aller anderen Organe und der gesamten Sinnesrichtung und Tätigkeit.

Nach diesen Vorbemerkungen ist die Erklärung meiner nachfolgenden Beobachtung leicht verständlich; sie liefert abermals einen Beweis dafür, daß gerade in der Placenta Stoffe gebildet werden, die für pathologische Fernwirkungen an anderen Körperstellen die Verantwortung tragen; diese bleiben auch nach Ausschaltung der Frucht so lange weiter bestehen, wie die eigentliche Giftquelle, das ist die Placenta, wenn auch nur in Resten, im mütterlichen Körper verweilt.

Eine 30jährige, völlig gesunde Frau, die noch nie krank war, hatte aus ihrer Ehe ein Kind von $6\frac{1}{2}$ Jahren. Regelmäßig seit ihrem 15. Lebensjahr menstruiert, lebt sie mit ihrem Kind seit fast 4 Jahren in Scheidung von ihrem Mann; inzwischen hat sie sich mit ihrem „Freund“, der bereits während des Bestandes der ehelichen Gemeinschaft der „tertius gaudens“ war, noch fester verbunden. Nach ihrer

¹⁾ Hüssy: Schweiz. med. Wschr. 1920, Nr 30.

eigenen Angabe sind aus diesem Verhältnis eine ganze Reihe von Schwangerschaften hervorgegangen, deren genaue Zahl sie nicht anzugeben vermag und die alle von ihr selbst in den ersten Wochen zur raschen Erledigung durch Einspritzung alkoholischer Glycerinlösung in den Uterus gebracht wurden. Jedesmal trat als erstes Zeichen der beginnenden Schwangerschaft, oft bereits vor Ausbleiben der Menstruation, Erbrechen auf mit einer solchen Sicherheit, daß sie allein auf diese Erscheinung hin die Unterbrechung der von ihr gemutmaßten Schwangerschaft vornahm. Ein anderes, für sie sicheres, untrügliches Zeichen, das sich aber nur nach der Geburt ihres Kindes, das sicher vom angetrauten Mann entstammte, zeigte, war das schon in den ersten Wochen einer erneuten Schwangerschaft Auftreten von Krampfadern, die besonders am linken Bein, wo sie auch in der übrigen Zeit angedeutet waren, stärker hervorkamen. So war sie wieder einmal Anfang Februar eines Jahres, als ihre Menstruation gerade vorbei war, gravid geworden und die geschilderten Erscheinungen in der gewohnten Stärke bei ihr aufgetreten. Ihre Bemühungen, die „Periode wieder in Ordnung zu bringen“ waren insofern erfolgreich, als wegen Blutungen anderwärts am 18. April der in Gang befindliche und sich lang hinziehende Abort ausgeräumt wurde in Narkose; von der Frucht war nichts herausgekommen, sondern mit Finger und Abortzange wurden losgelöste Placentastücke und Eihäute entfernt. Sie blutete hinterher noch 3 Tage lang sehr wenig und blieb zu Bett liegen; am folgenden Tag stand sie auf und nahm allmählich ihre Hausarbeit wieder auf. In der Folgezeit ging kein Tropfen Blut mehr ab.

In der folgenden Woche vermehrte sich das morgendliche Erbrechen und wurde viel stärker als bislang, so daß es auch in der übrigen Zeit des Tages immer mehr in die Erscheinung trat; die Nahrungsaufnahme ließ infolgedessen bedeutend nach, so daß die Frau an Gewicht verlor. Nach ein paar weiteren Tagen machte sich bei ihr ein vermehrter Speichelfluß sehr unangenehm bemerkbar; sie hatte einen faden, zusammenziehenden Geschmack im Munde und trotz nur geringer Getränkeaufnahme floß ständig Speichel aus dem Mund oder sie war gezwungen ihm auszuspiesen. Im Gegensatz zu dem früheren Verhalten nach ihren Aborten gingen die geschlängelten Venen an den Beinen nicht zurück, sie wurden sogar dicker und beschwerlicher und es bildeten sich noch weitere kleine Gefäßchen aus an der Außenseite beider Oberschenkel; fast zur gleichen Zeit bekam sie zum ersten Mal Beschwerden von seiten des Afters; sie hatte das Gefühl, daß etwas dort sich vor- und herausdränge und bemerkte gelegentlich unmittelbar nach dem Stuhl geringe Blutspuren in der Aftergegend. Die zu Beginn einer jeden Schwangerschaft sich einstellende Dickenzunahme der Fußknöchel ging gleichfalls nicht zurück, sondern der Umfang wurde immer größer und sie gezwungen sich tagsüber öfters hinzulegen um die Abschwellung der Beine zu erreichen. Trotz alledem ging die Frau ihrer Beschäftigung im Haushalt nach und konnte sich frei bewegen, auch auf der Straße.

Am 20. Mai wurde sie auf einem Gang in der Stadt von einer Blutung befallen, die sie als die erste Menstruation nach dem letzten Abort deutete; diese wurde jedoch bald so stark, daß sie sich nach Haus begab und gegen 17 Uhr hinlegte. Jedoch die Blutungen nahmen zu und als nach einiger Zeit eine leichte Ohnmacht eintrat, sah ich kurz nach 20 Uhr zum erstenmal die Frau.

Aus der Scheide, die mit geronnenem Blut vollgefüllt war, lief langsam etwas Blut ständig heraus; die Untersuchung ergab einen völlig normalen Befund; der Uterus war nicht vergrößert, gut zurückgebildet, hart, der Mm. vollständig geschlossen, gleichfalls der Cervicalkanal; aus dem Mm. ging ständig Blut in Tropfen ab; keine Spur von Zusammenziehungen des Uterus. Ich stellte daraufhin unter Verwertung der mir gemachten Angaben die Diagnose abnorm starke erste Menstruation nach Abort und machte die sehr feste Scheidentamponade mit Trijodmethanmull. Obwohl die Blutende mich auf das Vorhandensein der

oben beschriebenen Erscheinungen auch nach Fortbestehen der Abortausräumung aufmerksam machte, blieb ich bei meiner Diagnose, da jegliche weitere sexuelle Betätigung in der Zwischenzeit verneint wurde. Zur Klärung der Sache gab ich ihr noch 80,0 Dextrose in Wasser aufgelöst zu trinken und intramuskulär 0,5 Cotarnin hydrochl.

Gegen $\frac{3}{4}$ 23 Uhr wurde ich abermals gerufen wegen schweren Kollaps und Durchblutung der Tamponade. Zur sicheren Diagnose beschloß ich nunmehr Narkose und Abrasio mit FeCl_2 -Ätzung, da ich von meiner bisherigen Diagnose nicht ablassen wollte. Nach Entfernung der Tamponade gelang es mir den Uterus mit einem Finger auszutasten, weil inzwischen durch Eintritt von Wehen der Mm. und Cervicakanal sich geöffnet hatten; hier fand ich im Innern weiches Gewebe, das ich nunmehr mit der Curette herausholte und lebensfrisch in Formol legte; im ganzen kamen zwei getrennte Stückchen heraus, von denen das eine von der Größe eines Daumennagels frei in der Höhle lag, das andere nur zwei Drittel so groß fest am linken Eileiterwinkel mehr nach der Hinterwand des Uterus angeheftet war. Die übrige Bekleidung folgte dem Zug der Curette ohne Schwierigkeit. Hierauf stand die Blutung vollständig und ist nicht mehr aufgetreten. Die Erscheinungen der Anämie besserten sich in kurzer Zeit, und die Menstruation zeigte sich zum erstenmal wieder am 26. Juni.

Klinisch war folgender Verlauf: Trotz der in der Nacht vorgenommenen Narkose hörte das Erbrechen sofort auf und ist nicht mehr in die Erscheinung getreten; bereits während des Aufenthaltes in der Privatklinik ließ der Speichelfluß so nach, daß er die Kranke nicht mehr belästigte, nach einer Woche war er völlig weg. Trotz der Bettruhe hörten die Blutungen aus den Hämorrhoidalknoten sogleich auf und die herausgetretenen Venen gingen von selbst innerhalb einer Woche zurück. Beim Aufstehen verschwanden die teigige Schwellung und Ödeme der Knöchel, so daß nach etwa 8—10 Tagen keine Verdickung der Füße mehr zu sehen war, wiewohl sie den ganzen Tag auf den Beinen war und ihre Beschäftigungen zum großen Teil stehend verrichtete. Erst zuletzt nahmen die ausgebreiteten Venen an den beiden Unterschenkeln ihre alte blasse Farbe wieder an, unter Verlust ihrer Schlängelung und traten wieder in die Oberfläche der Haut zurück, nachdem in den ersten Tagen der Bettruhe unmittelbar nach der Abrasio sich leichte thrombotische Erscheinungen bemerkbar gemacht hatten. Alles in allem waren die letzten Erscheinungen, wie sie oben geschildert wurden, in noch nicht ganz 2 Wochen geschwunden und sind in der Folge nicht wiedergekehrt. Die Prüfung auf Toleranz der Kohlehydrate mittelst Dextrose, die in dem zuerst gelassenen Harn positiv ausfiel, war ebenso bereits am darauffolgenden Tag durchaus negativ und blieb es auch in Zukunft.

Histologisch waren in den beiden herausgenommenen Gewebestückchen die Placentaelemente an den Langhansschen Zellen und dem Syncytium noch zu erkennen, wenn auch im allgemeinen das Gewebe stark mit Blutungen, Fibrin-niederschlägen und farblosen Blutzellen durchsetzt war, es war etwa so bereits „organisiert“ wie der wandständige Thrombus in den venösen Bahnen.

Nach späterer Mitteilung war die Frau in der Folge wieder gesund; über die weiteren Schwangerschaftsverhältnisse vermag ich keine Auskunft zu geben.

Kurz zusammengefaßt handelte es sich hier um einen Fall, wo die bekannten subjektiven Schwangerschaftserscheinungen nach Entfernung der Frucht und des allergrößten Teils der Nachgeburt weiter bestanden und erst schwanden mit dem Augenblick, wo die letzten Placentarfetzen aus dem Körper herausgenommen waren.

Wenn diese Annahme richtig ist, dann muß zunächst eine erneute Schwangerschaft, die immerhin im Bereich der Möglichkeit liegt, aus-

geschlossen sein. Ich gebe hier weniger auf die Angaben und die erwiesene Abwesenheit des „Freundes“, als vielmehr auf das histologische Bild, in dem zwar noch unzweifelhaft placentare Bestandteile zu erkennen waren, diese aber doch durch Leukocyten, Fibrin und Bindegewebswucherung so verändert waren, wie es nie bei einem frischen oder nur ein paar Tage altem Placentargewebe der Fall ist; es war vielmehr das altbekannte Bild der sog. Placentarpolyphen, wie man es nach lang sich hinziehenden, blutenden Aborten zu sehen bekommt. An dieser Auffassung halte ich auch fest trotz des eigentümlichen klinischen Verlaufes, wo die beiden kleinen Gewebestücke der Nachgeburt 32 Tage ohne Beschwerden, besonders ohne irgendeine Spur Blutung als Fremdkörper im Uterus verweilten; wann sich das abgelöste, frei in der Gebärmutterhöhle befindliche Stückchen von der Wand gelöst hat, ist gleichfalls nach dem mikroskopischen Befund dahin zu entscheiden, daß es längere Zeit noch wegen der Einwanderung farbloser Blutzellen mit der Schleimhaut in organischer, fester Verbindung gestanden haben muß; ob mit oder eine gewisse Zeit vor oder nach dem Einsetzen der heftigen Blutung, die zur Abrasio führte, die Abstoßung erfolgte, läßt sich nicht mehr herausbekommen.

Eingangs schuldigte ich für alle Schwangerschaftsveränderungen das Auftreten gewisser *amidartiger Körper* an, die durch den vermehrten Zellzerfall im mütterlichen Organismus und den gleichen Vorgang in der Placenta entstehen; sie wirken erregend und die Spannung ändernd im vegetativen Nervensystem. Durch dieses gewinnen sie großen Einfluß auf das Inkretsystem, das wiederum die allgemeine Konstitution weitgehend beherrscht. Es unterliegt keinem Zweifel, daß alle Veränderungen, die sich in der Schwangerschaft bei den Frauen einstellen, in einem gewissen Grade von ihrer Konstitution abhängen, in der Art, daß verschiedene Toxikosen eine gewisse Disposition oder gar Minderwertigkeit in der Veranlagung des gerade betroffenen Systems voraussetzen. Oft z. B. kann man die perniciosaähnliche Blutmischung, Eiweißausscheidung und Wasseransammlung in den Geweben in aufsteigender Linie und Seitenketten bei ganzen Familien verfolgen. Nun scheint es, daß die verschiedenen Schwangerschaftsprodukte eine weitgehende Schädigung der bindegewebigen Elemente bedingen, die bei entsprechender Veranlagung zu Veränderungen an den Gefäßen Anlaß geben. Hierbei ist jedenfalls das konstitutionelle Moment nicht zu unterschätzen.

Obschon bereits vor 100 Jahren bekannte Chirurgen wie *Delpech*, *Cooper*, *Vidal* die reine mechanische Ursache der Krampfadern verwarfen, hat bis auf unsere Tage diese Annahme immer noch Anhänger. Erschwerung der Blutströmung und Verlangsamung durch den schwangeren Uterus, Stauung in der Bauchhöhle, Vermehrung des Druckes, der Bauchdeckenspannung und die zusammenpressende Wirkung auf die Gesamtheit der Becken-Bauchgefäße sollen sie entstehen lassen. Selbst

Bumm und *Kehrer* bekennen sich hierzu: Die mit Beginn einer Schwangerschaft mächtig wachsende, aus den uterinen und hypogastrischen Venen in die Vena iliaca communis einströmende Blutmenge erschwert den Abfluß der Beinvenen ebendorthin und erwirkt so eine Stromverlangsamung und Blutstauung in den Oberschenkelvenen, deren Verzweigungs- und Quellgebiete alsdann variköse Veränderungen eingehen.

Die mechanische Theorie wird widerlegt durch das Fehlen der Krampfadern bei großen Gewächsen des Leibes und durch das frühzeitige Auftreten im Verlauf einer Schwangerschaft, längst bevor es zu irgend einer Stauung kommen kann. Obiger Fall, dem ähnliche im Schrifttum bekannt sind, spricht gleichfalls dagegen. So kam man zur chemischen Theorie, die durch den Sympathicus lähmende Stoffe diese Erscheinung erklären wollte. Zwar kommen wir der Wahrheit hiermit näher, wenn man die Erklärung von *Mathes*¹ der Änderung der Dynamik der Gewebe zu Hilfe nimmt, allein gerade *Mathes* nimmt eine örtliche Schädigung der Gefäße an, die nun primär oder sekundärer Natur zu den Erweiterungen bei bestehender Veranlagung führt (Angiomalacie). Besteht diese Veranlagung, so wirken alle nur erdenkbaren Schädlichkeiten auf die Ausbildung der Krampfadern, während andere Menschen ohne diese Voraussetzung davon verschont bleiben; wir kennen übrigens ähnliche Verhältnisse bei einer ganzen Reihe anderer Krankheiten. Sicher wirkt, wie der oben Genannte¹⁾ sich ausdrückt, die Schwangerschaft auf ein allgemein oder nur örtlich minderwertiges Bindegewebe einen Reiz aus, wodurch es in seiner Widerstands- und Tragfähigkeit geschwächt wird. Fast möchte ich sagen, diese Einwirkung vollzieht sich unter unseren Augen, denn im histologischen Befund soll weitgehende Übereinstimmung bestehen zwischen den am venösen System zum Ausdruck kommenden Veränderungen bei Erkrankungen des innersekretorischen Drüsensapparates und der Schwangerschaft. So sehen wir letzten Endes, wie gerade hierbei das konstitutionelle Moment den Ausschlag gibt; erst hierdurch gelangen die Schwangerschaftsprodukte zur Wirkung².

An einen bestimmten der bekannten Typen sind sie nicht gebunden; wenn auch das gesamte venöse System betroffen ist, das in der Tragzeit sich erweitert, so sind doch ihre Lieblingsstellen die Venen der unteren Gliedmaßen, der äußeren Geschlechtsteile, des Afters und unteren Mastdarmabschnittes. Gerade an zuerstgenannter Stelle begegnet man ihnen bei Schwangeren so häufig, daß sie fast zum normalen Bild der Veränderungen in dieser Zeit zu rechnen sind. Je nach der Ausdehnung und dem Begriff, den man mit diesem Ausdruck verbindet, wird ihre Zahl von 33—75% angegeben³. Ein weiterer Beweis für die biologische

¹ *Mathes*: Z. Geburtsh. 85, 32 (1922).

² *Wiesel*: Wien. klin. Wschr. 1920, Nr 51, 52, 53.

³ *Boudin*: Dissertation. Paris 1880. — *Hoffner*: Dissertation, Heidelberg 1901. *Falk*: Arch. Gynäk. 32, 302 (1907). — *Sarwey*: Döderleins Handbuch der Geburthilfe, Bd. 1, S. 163 f. 1924. — *Offergeld*: Arch. Gynäk. 139, 341 (1929).

Ursache zu ihrer Entstehung ist die oft erwähnte Tatsache, daß sie bereits sehr früh, in den ersten Wochen der Schwangerschaft entstehen, ehe die Frau überhaupt durch Ausbleiben der Periode von ihrem veränderten Zustand eine Ahnung hat, daß sie zwar nach der Entbindung meist wieder zurückgehen oder ganz schwinden, aber in den folgenden Schwangerschaften für gewöhnlich wiederkehren und zwar zu sehr früher Zeit. Alles das ist mit der rein mechanischen Theorie nicht zu verstehen.

Ich erwähne kurz 2 ähnliche Fälle:

Rivet: Progrès méd. 1883. Schwangere mit mächtiger Entwicklung von Krampfadern; das Kind stirbt im 5. Monat ab, worauf die großen Venenpäckchen zurückgehen; die Frucht wird erst viel später ausgestoßen mit der Placenta.

Tisne: Z. Geburtsh. 1886. Ein ähnliches Verhalten bei einer im 8. Schwangerschaftsmonat verstorbenen Frucht.

Daß es aber nicht die Frucht als solche ist, beweist meine Beobachtung; es ist vielmehr die Placenta die Quelle und der Ort, wo die Stoffe hervorgebracht werden, die eine Schwächung der bindegewebigen Gefäßelemente bedingen. Die Frucht im Alter von etwa 10 Wochen war längst entfernt und die Veränderungen blieben weiter bestehen, ja nahmen sogar noch zu, so daß sie der Frau selbst zum Bewußtsein kamen und sie erst durch diese Mitteilung den Verdacht auf eine Schwangerschaft hinlenkte. Mit dem Augenblick, wo die letzten Reste der Nachgeburt entfernt waren, bildeten sich die varikösen Veränderungen zurück und blieben verschwunden.

Wie fein der Körper der schwangeren Frau auf fremdartiges Eiweiß unter gewissen Umständen anspricht, dafür lieferte gerade dieser Fall einen eindeutigen Beweis. Die varikösen Erweiterungen der unteren Gliedmaßenvenen traten nur in den Schwangerschaften in die Erscheinung, die von ihrem „Freunde“ stammten, während bei der ersten ausgetragenen und den beiden Fehlgeburten, in denen der angetraute Mann der Übeltäter war, diese Veränderungen nicht vorhanden waren. Hier ist der eindeutige Beweis erbracht, daß keineswegs jede Schwangerschaft mit den gleichen Vergiftungserscheinungen verlaufen muß, sondern, daß es einzige und allein auf die Art der Eiweißkörper ankommt, die der Frau beim Geschlechtsverkehr übermittelt werden. Wir wissen, wie verschieden diese sind, wie die gleiche Frau ständig unfruchtbar bei dem einen Partner bleibt und sofort schwanger wird beim Wechsel ihres Gefährten. So erklärt sich zum Teil auch die anfangs so merkwürdige Tatsache, daß nicht in jeder Schwangerschaft die giftigen Eigenschaften des fremdartigen und zerfallenden Eiweißes sich bemerkbar machen. Welche Umstände hierbei mitsprechen und entscheiden ist noch völlig unklar; meine Patientin gehörte zur Blutgruppe A; von ihrem Mann war die Gruppe nicht zu erfahren, der Verursacher der letzten Schwangerschaft entzog sich der Prüfung; ob die Zugehörigkeit zu zwei verschiedenen

Blutgruppen überhaupt von Einfluß ist, bleibt zu entscheiden der Zukunft überlassen. Besser ist es diese Fragen einmal aufzurollen, um zu ihrer späteren Beantwortung anzuregen, als sich jetzt schon mit unbeweisbaren Vermutungen abzugeben. Sicher sind geringe Abweichungen der mikrobiologischen Reaktionen gerade bei dem hochsensibilisierten Körper der Schwangeren vorhanden und von allergrößtem, ja entscheidendem Einfluß auf den Ablauf und die Stärke der Lebensäußerungen.

In der gleichen Weise wie alle Produkte einer Schwangerschaft und die hierdurch nach Art und Zahl veränderten Hormone eine Erweiterung der Gefäße und Neubildung kleinster zahlreicher Gefäßchen bewirken, sind die Ödeme zur Tragzeit hierauf zu beziehen. Sie entstehen an Ort und Stelle ihres Auftretens durch eine Herabsetzung der Gewebedynamik (hypodynamisches Gewebe¹) und Schädigung der ortsansässigen Gewebe mit Bildung von Stoffen stark sauren Charakters, die den festen und flüssigen Gewebskolloiden einen erhöhten Grad von Bindungsvermögen für Wasser verleihen; dieser Einwirkung unterliegt bereits jedes Bindegewebe, zumal ein solches, das allgemein oder örtlich minderwertig und weniger widerstandsfähig ist; jede Schwangerschaft übt auf ein solches durch eine Änderung in kolloid-chemischer Hinsicht eine besondere Reizwirkung aus; einmal mindert sich seine Festigkeit und Tragkraft, es wird weniger belastungsfähig und ermüdet leichter als sonst, andererseits wird es befähigt in seinen Maschen mehr Wasser und Salze anzusammeln. Daß bei dieser Umstellung in hervorragender Art die Hormone beteiligt sind, geht aus der Mitteilung von *Frühinsholz*² hervor, der gerade für diese Erscheinung eine verminderte Arbeit der Schilddrüse anführt.

Wir kommen auch hier nicht ohne die Annahme einer minderwertigen Konstitution hinweg und gehen wohl nicht fehl in der Behauptung, daß ein besonders bevorzugtes Lieblingsobjekt für alle giftigen Erzeugnisse im Verlauf einer Schwangerschaft gerade alle mesodermalen Abkömmlinge sind, zumal die durch konstitutionelle Einflüsse geschwächten; sie erholen sich gewöhnlich wieder, sobald die Giftquelle versiegt um in einer erneuten Schwangerschaft abermals aufzutreten; auch hierfür muß wenigstens in dem mitgeteilten Fall der Sitz in die Placenta verlegt werden, denn die teigige Schwellung und Ödeme gingen erst mit der gänzlichen Entfernung dieser zurück.

Außer dem Bindegewebe in seiner Gesamtheit erregen die placentaren und Giftprodukte der verschleppten und zerfallenen Körperzellen das vegetative Nervensystem und stören das Spiel in seinem wechselnden Kräfteverhältnis. Dieser Mißzustand kommt am ehesten und nachhaltigsten am Magendarmschlauch zur Beobachtung.

¹ *Mathes*: Z. Geburtsh. 85, S. 32 f. (1922).

² *Frühinsholz*: Zbl. Gynäk. 1902, Nr 38, 1239.

Erwiesen ist die Abstumpfung der Menge freier HCl. schon in früher Zeit jeder Schwangerschaft, die mit einem Sinken der Wertzahlen der Fermente einhergeht. Die Ursache für diesen Zustand liegt in einer Veränderung des Tonus im vegetativen System; ja die Hyperemesis soll ein Zeichen der Vagotonie sein¹. Sympathicotonie ist viel seltener, dafür aber auch gefährlicher und verheerender². Hinzu kommt die durch die Schwangerschaft veränderte Beschaffenheit des Blutes und der Gewebesäfte, der Eiweißsubstanzen, welche alle eine leichtere Erregbarkeit des Vagus und Brechzentrums bedingen, wo an diesem sensibilisierten Organ alle psychischen Affekte leichter und schneller anzugreifen vermögen. Aus diesem Grund findet man es sehr oft als frühestes Zeichen der erfolgten Schwangerschaft lange bevor die Frau durch die einsetzende Amenorrhoe von ihrem neuen Zustand eine Ahnung hat. Ja es muß gerade in den ersten Wochen auftreten, weil die Zellverschleppung und der Zellzerfall in dieser Zeit besonders reichlich ist und der Körper seine Abwehrkräfte erst in Bewegung setzen muß. Außer Zweifel dürfte die Annahme richtig sein, daß gerade hierbei innersekretorische Gleichgewichtsstörungen eine Rolle spielen; einmal hat man den in der Schwangerschaft so wechselvollen Befund an der Schilddrüse hierfür verantwortlich gemacht, deren Sekret nach Art und Menge erheblich vom normalen Zustand abweichen soll³, das andere Mal an den „gelben Körper“ gedacht, dessen ganz einseitige Tätigkeit in erster Hinsicht für den Bestand der Schwangerschaft in den ersten Wochen ausgenutzt wird; eine Dysfunktion dieser Drüse soll den Organismus der Fähigkeit berauben, das von den Zotten in den ersten Wochen gebildete Giftprodukt zu binden und zu neutralisieren.

Das vegetative Nervensystem dieser Frau unterlag nun in jeder Schwangerschaft dem Einfluß der amidartigen Giftkörper und zwar bei beiden Männern, von denen sie ihre Kinder bezogen hatte; hier hatte das verschiedenartige fremdkörperliche Eiweiß stets die gleiche Wirkung hervorgebracht, soweit es aus den verschleppten Chorionzotten herührte. Merkwürdigerweise hielt es so lange an, als noch Reste dieser Teile im Körper vorhanden waren und durch Lymph- und Gefäßbahnen mit der Mutter in Verbindung standen; es schwand erst mit dem Augenblick, wo das letzte nagelgroße Placentastück gewaltsam von der Schleimhaut gelöst und somit entfernt wurde. Man wird daher, wenigstens in dieser Beobachtung, als die eigentliche Bildungsstätte und Quelle dieser Stoffe die Nachgeburt ansehen müssen, deren letzte Reste zur Sensibilisierung des mütterlichen Nervensystems hinreichten.

Ähnliche Fälle sind nicht allzuoft, jedoch schon sicher beobachtet

¹ Albrecht: Münch. med. Wschr. 1923, Nr 3, 75.

² Offergeld: Fortschr. Med. 1930, Nr 25.

³ Albeck: Mschr. Geburtsh. 44, 351 (1914).

worden¹; sie haben alle das Gemeinsame, daß in der Schwangerschaft eine Hyperemesis bestand, die den Abgang der Frucht um verschieden lange Zeit überdauerte; sie verging erst allmählich, nachdem die Reste zurückgebliebener Teile entfernt waren; allerdings war in keinem Fall der Erfolg so unmittelbar wie in dem oben beschriebenen, wo schon am anderen Morgen, wenige Stunden nach der völligen Entleerung des Uterus und Herausnahme der letzten Placentarteile der normale Spannungszustand im vegetativen System wieder hergestellt war. Sie geben keinen Aufschluß über die uns heute beschäftigenden Fragen, weil damals solche noch nicht zur Erörterung standen und die entsprechenden Untersuchungsmethoden fehlten.

Einzigartig ist diese Mitteilung hinsichtlich des Auftretens des Ptyalismus. Er tritt für gewöhnlich im 2. Schwangerschaftsmonat in die Erscheinung, gewissermaßen als Begleiterscheinung des Erbrechens, hält den ganzen Tag über an und macht die Befallenen schnell anämisch unter starkem Gewichtsverlust. In der Morgenfrühe am stärksten hervortretend kann die Flüssigkeitsabsonderung über ein Liter betragen, unberechnet der Menge, die ständig aus dem Munde fließt. Zwar konnte ich die Menge nicht messen und kam nur in die Lage, einmal kurz etwas Speichel zur Untersuchung aufzufangen; er war fast wasserklar, nur etwas fadenziehend, führte im Brutofen Maltose in Dextrose über und enthielt Thiocyanikalium, das selbst in hochgradiger Verdünnung (Hochpotenz) noch mit FeCl_3 die bekannte Rotfärbung von rhodansaurer Eisen gab ($\text{N-C-S-}_3 \text{ Fe}$). In dem stark verdünnten Speichel beim Ptyalismus findet man zwar gewöhnlich das sacharifizierende Ferment, aber das sulfocyanäure Kali des normalen Speichels fehlt, während hier beide charakteristischen Bestandteile vorhanden waren. Weitere Untersuchungen konnten nicht vorgenommen werden, da der Fall zu rasch hierfür in Heilung überging.

Mit vollem Recht wird der Ptyalismus, der gewöhnlich erst im Gefolge der Hyperemesis sich bemerkbar macht, als der Ausdruck einer Vagotonie aufgefaßt. Diese kam erst zur vollen Entwicklung merkwürdigerweise nach Ausstoßung der Frucht und des größten Teiles der Nachgeburt, wobei noch Fetzen genügten außer der Hyperemesis auch den vermehrten Speichelfluß zu erzeugen. Über die Menge kann ich kein Urteil abgeben, weil ich den Fall nur ganz kurze Zeit auf der Höhe der Erscheinungen sah und der Ptyalismus bereits nach wenigen Tagen gänzlich geschwunden war. Trotzdem die Sensibilisierung des Vagus hier einen sehr hohen Grad erreicht hatte, wie aus dem Verlauf geschlossen wird, ging sie ebenso rasch wieder zurück, als die Quelle der ständigen Nachschübe jener Erregungsprodukte mit der letzten Entfernung aller placentaren Reste versiegte war. Gerade das Auftreten des Ptyalismus

¹ *Pick*: Volkmanns Slg. klin. Vortr. N. F. 1902, Nr 325/326, 598. — *Siegmund*: Zbl. Gynäk. 1910, Nr 43, 1349. — *Mangiagalli*: Berl. klin. Wschr. 1894, 491.

als der höheren Stufe der Vagotonie nach Beseitigung der Frucht, wo nur ganz geringe Mengen von der Nachgeburt noch zurückblieben, zwingt zu der Annahme, daß in diesen Resten, wenn sie auch noch so spärlich waren, der Ort zu suchen ist, wo die für den Organismus giftigen Stoffe bereitet wurden.

So werden wir wieder dahin geführt, die Placenta als ein Organ mit hochwichtigen biologischen Arbeiten zu betrachten, in dem Stoffe dargestellt werden, die mitunter für die Mutter gefährliche und zuletzt lebensbedrohliche Erscheinungen zu Wege bringen. Die *amidartigen Körper* bewirken auf dem Umweg über das vegetative Nervensystem alle mit dem Namen der „Umstimmung“ und „Veränderung“ belegten Erscheinungen. Damit ist die Giftigkeit der Nachgeburt für den mütterlichen Körper erwiesen. Daß sie gelegentlich die eigentliche Quelle abgibt, dürfte der mitgeteilte Krankenbericht erwiesen haben. Giftig ist sie bei den gleichen Tierspezies bei beiden Geschlechtern. Gelegentlich anderer Versuche ist mir dieser Umstand bereits vor rund 25 Jahren aufgefallen, ohne daß ich mir damals diesen Befund erklären konnte. Wenn man einem Kaninchenbock Stücke der keimfrei entnommenen Placenta des von ihm allein belegten und trächtig gewordenen Weibchens in die Leber einpflanzt, so geht das Männchen in ein paar Tagen unter den Erscheinungen einer schweren Vergiftung zugrunde. Man findet hauptsächlich in den großen Parenchymorganen ausgedehnte Zellnekrosen und fettige Degeneration der Zellen mit völligem Zerfall der Struktur. Hier kann der väterliche Anteil nicht die Ursache sein, da er ja vom gleichen Tier stammt, ob der mütterliche Anteil aus dem sich teilenden und weiter entwickelnden Ei die Schuld trägt, ist unbewiesen, wenn auch nicht ohne weiteres unmöglich. Viel wahrscheinlicher ist es mir, daß es die Amide sind, die beim Untergang des Gewebes und der Verschleppung der Zellen entstehen. Sie wirken also unmittelbar tödlich, wenn sie nicht gebunden und neutralisiert werden, wozu vielleicht der männliche Körper nicht in dem Maße imstande ist, wie der weibliche.

Zuletzt erwähne ich noch eine bekannte Tatsache, die gleichfalls hierzu gehört. Die gynäkologischen Perforationen des Uterus pflegen zumeist glatt zu heilen, wenn das Unglück gleich bemerkt und jede weitere intrauterine Maßnahme unterlassen wird. Mit diesem besten Ausgang ist wohl nie zu rechnen, sobald bei bestehender Schwangerschaft die gleiche Verletzung erfolgt ist; schon dieser Unterschied sollte zum Nachdenken Anlaß geben; nun machen es sich die Herren „Sachverständigen“ sehr leicht, indem sie einfach als Ursache eine septische Infektion hierbei anschuldigen und wenn sich keine Peritonitis später findet, so war eben der Verlauf so rapid, daß es gar nicht erst zur Ausbildung der Entzündung kam, sondern die schwerste Sepsis den Tod bedingte; es muß dann die peritoneale Sepsis zur Erklärung herhalten. Auch diese Fälle, wo der pathologisch-anatomische Befund durchaus

dem der septischen Vergiftung mit Degeneration der Parenchymorgane entspricht, sind sehr wahrscheinlich durch die Vergiftung der in den mütterlichen Körper verschleppten Placenta bedingt; in dem großen Lymphsack des Bauchfells gelangen die Giftstoffe viel rascher zur Aufsaugung als in der Gebärmutter, sie überschwemmen den Körper, der keine Zeit mehr findet seine Abwehrkräfte einzusetzen. Die Möglichkeit, daß gerade aus der Blutversorgung ausgeschaltete und in Zerfall begriffene Stücke der Placenta sehr schnell zerfallen, da sie ja „Jugendformen“ von Zellen darstellen, ist durchaus wahrscheinlich, womit sich der starke Zustrom der Zerfallsprodukte erklären würde. Das lehrt mich vor etwa 6 Jahren ein Fall, wo eine nicht bemerkte Perforation gelegentlich einer Abortausräumung zustande gekommen war und bei der Laparotomie zwischen den Dünndarmschlingen verteilt mehrere kleine bis fingergliedgroße Fetzen der Nachgeburt zerstreut lagen. Im ganzen Bauch keine Spur einer Peritonitis, kein Exsudat, keine Fibrinauflagerung, nirgends Verklebung, dagegen an den Stellen, wo die größeren Reste der Placenta sich befanden, im Mesenterium kleine, weiße, zerfallene Stellen, in denen histologisch das Gewebe kaum zu erkennen war und weithin Kerntod bzw. Kernschwund sich zeigte. (Nichtfärbbarkeit der Kerne mit Hämatoxylin.) Dem entsprach auch der Verlauf: trotz glatter Operation zunehmender Verfall, der sich mit allen zu Gebote stehenden Mitteln nicht aufhalten ließ und bereits nach wenigen Stunden Tod unter dem bekannten Bild der allerschwersten Vergiftung.

Als Quelle der Stoffe, die in der Schwangerschaft die Veränderungen im Körperhaushalt der Mutter, von den einfachen mannigfachen Unpaßlichkeiten bis zu den schwersten, das Leben bedrohenden und vernichtenden Vergiftungen zur Folge haben, stehen die in der Placenta gebildeten an hervorragender Stelle; sie sind es, die, wie der mitgeteilte Krankenauszug abermals beweist, auch nach Entfernung der Frucht ihre verderbliche Einwirkung weiter beibehalten und sie bei günstigen Verhältnissen und Bedingungen noch weiter entfalten zum Schaden der Mutter; erst mit restloser Entfernung aus ihrem Körper pflegen alle Schädigungen dann meist ebenso rasch zu schwinden. Inwieweit hier individuelle Verhältnisse ausschlaggebend sind, wie sich die verschiedenen Blutgruppen, Rassen, Konstitution und andere mehrere Dinge verhalten zum Auftreten und Verlauf einer derartigen Vergiftung muß die weitere Forschung zu erfassen trachten.