

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln
[Direktor: Professor Dr. E. Leupold].)

Zur Pathogenese der Placentarverödungen.

Von

Dr. W. Volland,

Assistent am Institut.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 3. Januar 1936.)

Die meisten Arbeiten der letzten Jahre über die menschliche Placenta haben physiologische und physiologisch-chemische, normal-anatomische sowie serologische und allgemein-biologische Probleme zum Gegenstand, während Veröffentlichungen über die pathologische Anatomie der Placenta in geringerer Anzahl zu verzeichnen sind; und so hat man auch auf die Placentarverödungen und ihre markantesten Vertreter, die sog. weißen oder Fibrininfarkte, diese sehr häufigen, praktisch allerdings meist bedeutungslosen pathologisch-anatomischen Veränderungen der Placenta nur weniger sein Augenmerk gerichtet, obwohl die Pathogenese dieser Bildungen noch keineswegs völlig aufgeklärt ist.

Unter Hinweis auf die entsprechenden Handbücher und die Arbeit von *v. Szadmary* verzichten wir auf einen historischen Überblick über die Theorien der Entstehung dieser Bildungen sowie auf eine Aufzählung und vergleichende Kritik ihrer zahlreichen, mehr oder weniger zweckmäßigen Benennungen, welche teils eine Klassifizierung nach ihrer Lokalisation (Randverödung, subchoriale, intraplacentare, epibasale Verödung), teils eine Charakterisierung auf Grund besonders markanter Merkmale (Fibrinknoten, scirrhöse Inseln, Thrombosis sinuum placentae, Infarkt, Fibrinoidknoten, Gerinnungsverödung, weißer Knoten usw.) und stellen fest, daß all diese Veränderungen zusammengehören, indem sie im wesentlichen eine mehr oder weniger stark fortgeschrittene, mit mehr oder weniger ausgesprochener Hyalinisierung einhergehende Nekrobiose von Zotten darstellen in Verbindung mit Ausfällungen und Verschluß des intervillösen Raums durch Massen, die größtenteils die Fibrinreaktion geben und sich bei der Malloryfärbung vorzugsweise schön orangegelb, nur zum kleineren Teil bläulichgrünlich färben. Diese Massen sind nicht prinzipiell von dem bereits in früheren Monaten der Schwangerschaft in der völlig normalen Placenta vorkommenden Fibrin im Bereich des *Nitabuchschen* und *Rohrschen* Streifens und zwischen den Deciduazellen an der maternen Seite der Placenta zu trennen.

Um diese Ausfüllungen des intervillösen Raums auf ihre Zugehörigkeit zum Begriff der Thrombose hin zu untersuchen, und um das färberische

Verhalten derselben und der verödeten Chorionzotten zu prüfen, wurden von 30 reifen Placenten mit makroskopisch sichtbaren Verödungen, und zwar sowohl Randverödungen als auch intraplacentaren „Infarkten“ Gefrierschnitte nach Formalinfixation und Paraffinschnitte nach Alkoholfixation angefertigt. Auch wurde nicht verödetes Gewebe reifer Placenten untersucht. Folgende Färbungen wurden angewandt: Hämatoxylin-Eosin, Fibrinfärbung nach *Weigert*, *Mallory*, *Haidenhein* nach Zenkerfixation am Schnitt, *Giemsa*, Scharlachrot sowie die vier Amyloidfärbungen mit Methyl- bzw. Gentianaviolett, Jod, Jod-Schwefelsäure und Kongorot. Das Untersuchungsmaterial wurde uns von der Universitätsfrauenklinik Köln in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Über unsere Befunde hinsichtlich des strukturellen Verhaltens der Placentarverödungen ist nicht viel zu erwähnen; es würde eine Aufzählung bekannter Tatsachen bedeuten, wenn man etwa auf das häufige Vorkommen von Kalkkonkrementen in denselben und dergleichen eingehen würde. Erwähnt sei, daß das homogene hyaline „Fibrin“ namentlich unmittelbar den Chorionzotten bzw. der maternen Seite der Choriondeckplatte als ein Belag aufliegt, während sich das fädige Fibrin vorzugsweise dort findet, wo in den Verödungsbezirken die Zotten auseinandergedrängt sind, und hier die Lücke durch dieses Fibrin gleichsam ausgefüllt wird. Eine derartige Unterscheidung der beiden im intervillösen Raum befindlichen Massen, auf welche *Grosser* besonders hingewiesen hat, ist nach *Robert Meyer* gerechtfertigt. Die für das homogene Fibrin vielfach angewandte Bezeichnung „Fibrinoid“ ist zu vermeiden, weil die moderne Pathologie hierunter das Produkt jener mit Verquellung einhergehenden Entartung des kollagenen Bindegewebes versteht, welche als fibrinoide Degeneration zuerst von *Neumann* als eine häufig vorkommende entzündliche Gewebsveränderung beschrieben worden ist und nach *Rössle* und seiner Schule insbesondere das anatomische Substrat des allergisch-hyperergischen Geschehens darstellt. Die Angabe v. *Szadmarys* können wir bestätigen, daß sich die Fibrin niederschläge besonders an den von Syncytium freien Zottenpartien finden und oft innerhalb derselben Reste von syncytialen Elementen nachweisbar sind. Erwähnt sei übrigens, daß vielfach auch solche Zotten, die von Fibrin niederschlägen umgeben waren, gut mit Blut gefüllte Capillaren enthalten, was gegen die gelegentlich auch in neuerer Zeit geäußerte Auffassung (*Bartholomew* und *Kracke*) spricht, daß ein durch peri- und endarteritische Prozesse an den placentaren Gefäßen bedingter Verschluß derselben die Nekrose der Zotten nach sich ziehe; vielmehr ist *Hinselmann* beizupflichten, daß es als bewiesen gelten muß, daß nach Ausschaltung der fetalen Zirkulation nie Placentarverödungen entstehen. Es soll natürlich nicht bestritten werden, daß gelegentlich auch einmal Fibrinfasern und entzündliche Infiltrate in der Wand der Placentargefäße nachweisbar sind und vereinzelt ein hyaliner Thrombus die Lichtung

derselben ausfüllt. Es ist aber *v. Szadmary* zuzustimmen, daß die auffallende Dicke der Placentargefäße an sich mit Entzündung nichts zu tun hat, sondern lediglich eine Wandverstärkung als Ersatz für das fast völlige Fehlen von elastischen Fasern darstellt.

Hinsichtlich des Ausfalls der Amyloidfärbungen sei erwähnt, daß die Gerinnungen im intervillösen Raum stets eine positive Kongorotreaktion gaben, während sich das Zottengewebe negativ verhielt. Diese Feststellung nimmt nicht wunder, da ja diese Reaktion nicht nur vom Amyloid, sondern auch verschiedenen anderen Körpern gegeben wird. Da übrigens dem Kliniker eine Kongorotretention in der Schwangerschaft bekannt ist, welche auf eine Resorption des Farbstoffes durch aktivierte Endothelien zurückgeführt wird, wäre es vielleicht reizvoll zu untersuchen, ob in Analogie zu der intravitalen Kongorotfärbung des Amyloids nach *Bennhold* auch eine solche im Bereich der Placentarverödungen vorkommt und in dieser Weise vielleicht die Placentarverödungen an der Aufnahme des Farbstoffes mitbeteiligt sind.

Wenn auch bei der Färbung mit Jodlösung eine leichte Braunfärbung der Gerinnungen sich gegen das Strohgelb des Zottenstromas abhob, so möchten wir hierin nicht eine positive Jodreaktion, sondern höchstens eine gewisse Jodaffinität erblicken; denn dieser Effekt ließ sich nicht bei den von den maßgeblichen Amyloidforschern (*Leupold, Letterer*) vorgeschriebenen stark verdünnten Jodlösungen erzielen, sondern nur bei Anwendung höherer Konzentrationen. Bei Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure blieb ein Farbumschlag ins Bläuliche oder Grünliche stets aus, während ein Intensiverwerden des braunen Farbtons öfter beobachtet wurde.

Bemerkenswert war das Verhalten der Placentarverödungen gegenüber den metachromatisierenden Farbstoffen Gentiana- und Methylviolett. Es zeigte sich dabei nämlich regelmäßig eine typische Metachromasie des Zottenstromas im Bereich der Verödungsbezirke, die sich durch ihre leuchtend rotviolette bis weinrote Farbe stark von dem Blau der Fibringerinnungen abhob. Besonders bei der bekannten Modifikation der Färbung durch Oxalsäurezusatz wurde ein sehr leuchtender roter Farbton erzeugt. In gewissem Gegensatz zu diesen metachromatischen Bezirken fand sich eine ganz blasse Violettfärbung, also auch eine geringe Metachromasie, im Bereich des nicht verödeten Zottenstromas, während die Wände der größeren Placentargefäße kräftiger violett aber im Gegensatz zu den Verödungsbezirken eine mehr blauviolette Farbnuance aufwiesen. Wenn wir auch durch die Untersuchungen *Leupolds* wissen, daß allen Amyloidreaktionen ein selbständiger Charakter zukommt, und es demnach bekanntlich Amyloide gibt, bei denen nur eine der Reaktionen positiv ist, so wäre es selbstverständlich verfehlt, lediglich auf Grund dieses färberischen Verhaltens hier das Vorliegen von Amyloid anzunehmen, schon aus dem Grunde, weil ja die genannten Gewebe selbst

den beschriebenen Farbton aufweisen und es sich also nicht um zwischen den Zellen abgelagerte homogene Massen wie beim Amyloid handelt. Wir wissen, daß der positive Ausfall dieser Reaktion keineswegs nur dem Amyloid und dem Fibrinoid, das ja bekanntlich auch manchmal die Amyloidreaktionen gibt, eigen ist. Obwohl allerdings unseres Wissens eine systematische Untersuchung des verödeten Placentargewebes in dieser Richtung noch nicht vorgenommen wurde, stellen diese Befunde insofern nichts wesentlich Neues dar, als *Schulz*, der vorzugsweise Gefäßwände, aber auch verschiedene andere Körper auf ihr Verhalten gegenüber Kresylviolett, Methylviolett und anderen metachromasierenden Farbstoffen prüfte, eine Metachromasie nicht nur am Bindegewebe normaler und pathologisch veränderter Gefäße der verschiedensten Lebensalter, sondern auch an Fibrillen und Grundsubstanz der *Whartonschen* Sulze des Nabelstranges sowie an der Chorionplatte, an den Chorionzotten und den Placentargefäßen feststellte, nachdem *Björling* an der Intima und Media größerer Gefäße eine Rosa- oder Rotfärbung mit polychromem Methylenblau erzielt hatte. Auf die Rückschlüsse, die *Schulz* aus seinen Beobachtungen auf die Chemie dieser „chromotropen Substanz“ zieht, sei hier nicht näher eingegangen, doch sei erwähnt, daß nach seiner Ansicht Aufbaustoffe für das Elastin vorhanden sein müssen, an deren Anwesenheit auch die Metachromasie gebunden sei. Der Mangel an elastischen Fasern im Placentargewebe spricht keineswegs gegen die Richtigkeit dieser Annahme, denn gerade bei der wenig weit fortgeschrittenen Ausdifferenzierung dieser Gewebe ist die Anwesenheit von Aufbaustoffen für das Elastin durchaus nicht unwahrscheinlich. Im übrigen sei gerade im Hinblick auf den positiven Ausfall dieser Amyloidreaktion auf die zweifellos bestehenden Zusammenhänge zwischen Untergang von elastischem Gewebe und gewissen seltenen Formen atypischen Amyloids erinnert (*Glaus, Gottron*), deren Absonderung von den übrigen Amyloidosen bzw. atypischen Amyloidosen vielleicht zweckmäßig wäre. Da nach den Feststellungen *Schulz'* nicht alles sondern nur ein Teil des Hyalins im Bereich pathologisch veränderter Gefäße eine positive Reaktion gab, sei besonders hervorgehoben, daß wir im Bereich des verödeten Placentargewebes überall einen intensiven rotvioletten Farbton feststellen konnten. Die Unterschiede in der Intensität zwischen dem kräftigen Farbton des verödeten und dem blasseren des nichtverödeten Chorionstromas sind offenbar durch den verschiedenen Wassergehalt, d. h. die verschiedene Dichte des Gewebes bedingt, denn beim alkoholfixierten Material zeigte sich besonders deutlich in den *Mallory*-Präparaten, daß das durch die Alkoholeinwirkung geronnene Gewebe in den nichtverödeten Bezirken vielfach eine feinfädige, in den verödeten eine dichtere Beschaffenheit und einen intensiv blauen Farbton aufwies. Auch schon makroskopisch kann man ja an dem verödeten Placentargewebe eine trockenere und festere Beschaffenheit feststellen als an dem nicht

verödeten. Auch sind die Verödungsbezirke ja vielfach narbenartig unter das Niveau der Placentaoberfläche eingesunken. Ohne Zuhilfenahme des Experimentes etwa in der Form, daß eine Ausfüllung des intervillösen Raums durch künstliche, in die Blutbahn eingeführte Massen hervorgerufen würde, läßt sich freilich nicht sicher beweisen, ob allein in dieser Weise der beschriebene intensivere Farbton zustande kommt oder ob auch stoffliche Einwirkungen vom mütterlichen Blute her eine Rolle spielen. Wenn es sich hier also um einen regelmäßigen Befund an reifen, frisch ausgestoßenen Placenten handelt, so wäre es interessant zu fragen, ob auch längere Zeit im Uterus retinierte Placentarteile das gleiche färberische Verhalten zeigen. *Beitzke* hat als seltenen Befund hyaline Massen in ausgeschabter Uterusschleimhaut beschrieben, die sich mikroskopisch als Reste von Placentargefäßen, von länger zurückliegenden Schwangerschaften herrührend, entpuppten. Er erwähnt, daß „die Amyloidreaktion negativ ausfiel“. Wie uns Herr Prof. *Beitzke* auf unsere Anfrage in liebenswürdiger Weise mitteilte, handelte es sich bei seinen Fällen um einen negativen Ausfall der Gentianaviolettreaktion. Diese Feststellung bedeutet eine interessante Bestätigung experimentell gewonnener Resultate; denn *Schulz* hatte gefunden, daß nach Behandlung mit Alkalien die chromotrope Substanz ihre Eigenschaft mit den genannten Farbstoffen Rotfärbung zu geben verloren. Und auch für das Amyloid hatte *Leupold* bereits früher bei der Behandlung desselben mit den verschiedensten chemischen Reagenzien die gleiche Wirkung der Alkalien festgestellt. In derselben Weise ist also offenbar der alkalisch reagierende Uterusschleim imstande, das retinierte Placentarwirbwe zu beeinflussen.

Die Ausfüllung des intervillösen Raums hat man vielfach als Thrombose bezeichnet und mit den Blutpfröpfen in anderen Gefäßgebieten verglichen. Einige Untersucher haben von einer marantischen Thrombose gesprochen. Hiergegen ist allerdings einzuwenden, daß es nach *Dietrich*, der sich auf zahlreiche eigene Versuche sowie die Untersuchungen von *Brücke*, *Baumgarten*, *Schimmelbusch* u. a. stützt, eine marantische Thrombose, d. h. eine Thrombose, die lediglich in einem Darniederliegen des Kreislaufs ihre Ursache hat, gar nicht gibt, sondern Stromstillstand nur eine Begünstigung der Thrombenbildung darstellt. Und sollte wirklich die Stagnation des Blutes die alleinige oder wesentlichste Ursache des Verschlusses des intervillösen Raums darstellen, so ist es nicht gut einzusehen, warum gerade diese Thromben so gut wie frei von Erythrocyten sein sollen, eher könnte man dann Bildungen nach Art der roten Thromben erwarten. Auch wird ja im allgemeinen bei Kreislaufinsuffizienzen keine Vermehrung der Placentarverödungen beobachtet. Zwar ist *Schröder* beizupflichten, daß die Kreislaufstagnation z. B. unter der Chorionmembran und in den Randpartien sicher begünstigend wirkt. Nach diesem Autor, der sich der Ansicht von *Schickele*, *Hitschmann*,

Lindenthal u. a. anschließt, ist eine Schädigung des Zottenepithels das Primäre. Im Zusammenhang mit diesem schädigenden Agens, dessen Wirkungsweise übrigens recht unklar war, haben einige Autoren bereits früh Beziehungen zwischen Schwangerschaftstoxikosen, besonders Eklampsie, und Nierenleiden einerseits und den Placentarinfarkten andererseits angenommen. Auch aus umfangreichen amerikanischen Statistiken neueren Datums (*Traut, Bartholomew u. Kracke*) geht hervor, daß wir bei Schwangerschaftstoxikosen und Nierenleiden besonders zahlreiche und ausgedehnte Placentarverödungen antreffen. Und wie es fließende Übergänge von der physiologischen Schwangerschaft zur schwersten Gestationstoxikose gibt, so gibt es gleichfalls fließende Übergänge von der kleinen vielleicht nur mikroskopisch erkennbaren Placentarverödung, die durchaus im Bereich des Normalen liegt, bis zu Infarkten von solcher Ausdehnung, daß allein schon durch den hierdurch bedingten Ausfall von funktionierendem Placentargewebe das Leben der Frucht gefährdet sein muß. Daß eine solche Parallelie zwischen dem klinischen Phänomen der Schwangerschaftstoxikose und anatomisch faßbaren Veränderungen der Placenta, die ja auch der Ausdruck einer direkt oder indirekt durch den Föt bedingten Störung ist, besteht, erscheint uns sehr wesentlich und berechtigt dazu, vielfach klinische und pathologisch-anatomische Verhältnisse zu vergleichen, obwohl selbstverständlich durch die Placentarverödungen und die im folgenden zu besprechenden hyalinen Thromben in der mütterlichen Blutbahn in keiner Weise ein vollständiges anatomisches Bild der Schwangerschaftstoxikosen gegeben ist. *Schröder* u. a. weisen darauf hin, daß sich gerade an der Oberfläche der von *Syncytium* freien Zotten schon in frühen Stadien der Schwangerschaft Niederschläge finden, und in der Tat gelingt es ja, um einen Vergleich aus der experimentellen Thromboseforschung zu gebrauchen, durch grobe Endothel- bzw. Gefäßwandverletzungen Blutpfröpfe zu erzeugen. Aber nicht alle Fibrin niederschläge der Placenta lassen sich so erklären, denn z. B. auch zwischen den Decidualzellen und an Chorionzotten ohne Epithelverlust kommen Fibrin niederschläge vor, die sicher nicht prinzipiell von denen der Infarkte und Randverödungen zu trennen sind. *Knepper* erblickt gerade in den Fibringerinnungen zwischen den mütterlichen Decidualzellen den Ausdruck eines allergischen Geschehens. Neben der praktischen Bedeutung bezüglich der Differentialdiagnose zwischen uteriner und extrauteriner Schwangerschaft haben seine Untersuchungen ein großes theoretisches Interesse; wir werden darauf unten noch zurückkommen.

In Anlehnung an die Auffassungen *Dietrichs* über die Thromboseentstehung ist nicht einseitig in Strombehinderung, Wandveränderung und Änderung der Blutbeschaffenheit — daß letztere in der Schwangerschaft vorhanden ist (Verschiebung der Serumeiweißkörper nach der grobdispersen Seite, Vermehrung der Thrombocyten usw.), ist ja bekannt — die Ursache für die Thromboseentstehung gelegen. Vielmehr ist nach

Dietrich in einer Änderung der Beziehungen von Blut und Gefäßwand im Sinne einer Störung des Verhältnisses zwischen beiden die wesentlichste Ursache der Thrombose zu erblicken, und in diesem Sinne glauben auch wir auf grob anatomische Gefäßwandveränderungen, in unserem Falle also schweren Veränderungen des Chorioneipithels als unerlässliche Voraussetzung für die Bildung der Fibrin niederschläge verzichten zu können. Freilich kann man einwenden, daß sich die Verhältnisse der mit Endothel ausgekleideten Gefäße nicht ohne weiteres auf die Placenta bzw. den intervillösen Raum übertragen lassen. Wenn auch die Auffassung, daß die Chorionzotten von einem Endothel bekleidet seien, nur noch eine historische Bedeutung hat und am überzeugendsten durch das Vorkommen des Chorioneipithelioms, also eines epithelialen Neoplasmas widerlegt wird, so sind dennoch vom morphologischen Standpunkte — von der Abplattung des Syncytiums am Ende der Schwangerschaft ganz abgesehen — und auf Grund der experimentellen Gewebszüchtung vor allem vom physiologischen Gesichtspunkte aus gewisse Übereinstimmungen zwischen dem Syncytium und dem Gefäßendothel nicht von der Hand zu weisen.

Sengupta beobachtete in Gewebskulturen von operativ gewonnenen Placenten des 2.—3. Monats ein Auswachsen von Fibrocyten und *Langhansschen* Epithelien, während die Syncytiumsschicht zugrunde ging. Die *Langhans-Zellen* bildeten entweder Membranen und lockere Zellverbände oder traten als Einzelzellen ohne eigentliches Epithelgefüge auf. Unter diesen Zellen fanden sich zum Teil langgestreckte Formen. Wenn hierin nach *Sengupta* eine Doppelnatür dieser Zellen zum Ausdruck kommt, erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß auch den Syncytium-epithelien bei der engen topographischen, genetischen und funktionellen Beziehung zu den *Langhans-Zellen* nicht ausschließlich epitheliale Eigenschaften zukommen.

Wenn die Aufnahme und Abgabe von Stoffen in erster Linie die Funktion der Capillarwände ist, in geringerem Maße allerdings auch ein Stoffaustausch der innersten Gefäßschicht größerer Gefäße mit dem vorbeiströmenden Blute statthat (*Dietrich*), so muß man in der Placenta, und hier wieder besonders in der Wand des intervillösen Raums, Gebilde erblicken, die mit ausgesprochener Capillarfunktion ausgestattet sind. Selbstverständlich ist hiermit die Funktion der Placenta in keiner Weise erschöpft, ihre Bedeutung für die innere Sekretion ist ja der modernen Gynäkologie bekannt. Da nun ja die Capillarwandungen keine toten Membranen darstellen, sondern als belebte Substanz die Fähigkeit der Anpassung an erhöhte Beanspruchung besitzen, so muß man auch von der Placenta als dem zwischen zwei Organismen eingeschalteten Austauschorgan und von dem Epithel der Chorionzotten im besonderen eine solche Fähigkeit erwarten. Nach *Dietrich* und *Siegmund* können wir den Ausdruck der erhöhten Reaktionsfähigkeit nicht nur in einer Beteiligung immer weiterer Gefäßbezirke an der Speicherung vitaler Farbstoffe, kolloidaler Substanzen und körperlicher Aufschwemmungen, sondern auch in bestimmten Endothelveränderungen erblicken. Während dagegen

von *Aschoff* alle Theorien über die Sensibilisierung des Gefäßendothels, soweit es nicht zum reticuloendothelialen System gehört, abgelehnt werden, vertritt auch *Nieberle* die Ansicht, daß beim normergischen Organismus die Keimresorption auf bestimmte Organe wie Leber, Milz usw. beschränkt bleibt, während sich im sensibilisierten Organismus der Kreis der phagocytierenden Endothelien erweitert, so daß u. a. auch das Endokard und die Gefäße der Haut an der Keimresorption teilnehmen.

Die Aktivierung des Endothels äußert sich nach *Dietrich* in Zellvergrößerung, Zellvermehrung sowie Ablösung von Zellen, und zwar nicht nur im Bereich des Reticuloendothels, sondern auch in anderen Gefäßgebieten.

Nicht nur von klinischer Seite (*Robert Benda-Prag*), sondern auch pathologisch-anatomisch ist gezeigt worden, daß die Schwangerschaft eine Umstimmung des Endothels bedingt. *Apitz*, der das unterschiedliche Verhalten einer einmaligen und wiederholten intravenösen Injektion von Colifiltraten an den Organen von Kaninchen untersuchte, stellte fest, daß beim graviden Tier auf eine einmalige Filtratinjektion das Auftreten einer Nierenrindennekrose folgte, ein Ereignis, das bei normergischen Tieren nie beobachtet wurde. Er schließt daraus, daß beim graviden Organismus eine abgeänderte Reaktionslage des Endothels besteht, welche der allgemeinen endothelialen Umstimmung zumindest sehr nahe steht. Als weitere Beweise für die Richtigkeit dieser Auffassung führt er das Verhalten gegenüber Allgemeininfektionen an; unbehandelte normergische Tiere entwickeln nach intravenöser Staphylokokkeninfektion keine Endokarditis, wohl aber Tiere, die 42 Stunden vorher Colifiltrat in bestimmter Dosierung intravenös erhielten, und trächtige Tiere; weiter zitiert er die Erfahrung *Dietrichs*, daß bei schnell verlaufenden Allgemeininfektionen des Menschen im allgemeinen keine Endokarditis auftritt, wohl aber bei der puerperalen Sepsis.

Betrachten wir vom Gesichtspunkte der Endothelaktivierung aus die Beschaffenheit des Syncytiums am Ende der Schwangerschaft, so ist es naheliegend, ein Analogon für die Loslösung der Endothelien in der so häufigen Loslösung syncytialer Elemente vom Stroma der Chorionzotten zu erblicken. Diese losgelösten Elemente werden zum Teil im intervillösen Raum als ein Bestandteil seiner Thrombosierungen angetroffen, zum Teil werden sie weiter in den mütterlichen Blutkreislauf ausgeschwemmt und treten in der Lunge und in anderen Organen als Placentarriesenzellen-Embolien in Erscheinung. Bekanntlich hat einst *Schmorl* diesen Placentarriesenzellen für die Entstehung der Eklampsie eine große Bedeutung beigemessen. Doch wies *Lubarsch* bereits im Jahre 1895 nach, daß auch ohne Eklampsie in der Schwangerschaft eine solche Loslösung und Verschleppung von Placentarriesenzellen vorkommt, was er als eine Folge der Auflockerung des Chorioneipithels am Ende der Schwangerschaft

betrachtet. Und in der Tat stellt ja diese Auflockerung, welche dazu führt, daß stellenweise der Epithelbelag der Chorionzotten unterbrochen ist, einen sehr charakteristischen Befund an der reifen Placenta dar.

Als Ausdruck der Zellvermehrung treten am Syncytiumepithel der reifen Placenta mehr oder weniger zahlreiche Zellsprossen in Erscheinung, die man vielleicht mit den Intimaknötchen *Siegmunds* vergleichen könnte.

Bekanntlich können nach *Siegmund* die von ihm beschriebenen Knötchen auf verschiedene Weise entstehen, indem z. B. ein Teil aus einer primären Wucherung subendothelialer Zellen ohne vorhergehende Fibrin thrombose hervorgehen soll. Nach *Aschoff* dagegen sind diese Knötchen stets als organisierte Capillarthromben aufzufassen. Es liegt hier keine Veranlassung vor, näher auf diese Fragen einzugehen, zumal beide Entstehungsmöglichkeiten einem Vergleich mit den Zellsprossen des Chorioneithels nicht im Wege stehen.

Wenn man in dieser Weise Parallelen zwischen dem mütterlichen Endothel und dem Chorioneithel finden kann, dürfte auch die feintropfige Verfettung der Syncytiumepithelien etwas anders zu beurteilen sein als es von *Yamaguchi* geschieht, der in ihr den Ausdruck einer Schutzmaßnahme des fetalen Organismus gegenüber der Hypercholesterinämie des mütterlichen Organismus erblickt. Bekanntlich kann man ja in den verschiedensten Endothelien des schwangeren Organismus Fette antreffen; es sei nur an die Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen der Leber, an die Intimaverfettung der Aorta und an die Fettbestäubung der Glomeruli erinnert, die *Fahr* in Verbindung mit Verbreiterung und Quellung der Capillarwand, Abnahme des Kerngehaltes, Hyalinisierung der Schlingen und Fibrin thrombosen bei der Schwangerschaftsniere als Ausdruck der Glomerulonephrose beschreibt.

Daß auch corpusculäre Elemente von der menschlichen Placenta, und zwar vom Syncytium gespeichert werden können ist jüngst von *Gragert* nachgewiesen worden. Nachdem Versuche an graviden Meerschweinchen eine Speicherung von intrakardial injiziertem Thorium in Leber, Milz, Knochenmark und Placenta ergeben hatten, wurde 3 graviden Frauen, bei denen aus differentialdiagnostischen Gründen eine Hepato- und Lienographie erforderlich war, Thorotrast injiziert; die histologische Untersuchung der Placenten ergab, daß eine Speicherung dieser Substanz im Syncytium erfolgt war. Auf diese Weise lassen sich am Syncytium Befunde erheben, die mit Endothelveränderungen des graviden Organismus vergleichbar sind und ebenfalls als Zeichen einer Aktivierung gedeutet werden können. Damit sind die Grundlagen für eine Thromboseentstehung nicht nur in den Gefäßen der Schwangeren, sondern auch im intervillösen Raum gegeben, wenn man nach *Dietrich* in der Umstimmung des Endothels die wesentlichste Grundlage der Thromboseentstehung erblickt. Auch gewisse andere Niederschlagsbildung dürften vielleicht eine ähnliche Entstehung haben, so z. B. jene schollenartigen Massen, welche *Helmke* in den Milzfollikeln besonders ausgeprägt und ausgedehnt in zwei Fällen von Eklampsie zu beobachten

Gelegenheit hatte; dieselben nahmen bei der *Mallory*-Färbung einen teils bläulichen, teils orangeroten Farbton an und gaben nur zum Teil die Fibrinreaktion. Sie erwiesen sich somit färberisch ähnlich den Ausfüllungen des intervillösen Raumes in den Placentarverödungen.

Da die Ausfüllungen im intervillösen Raum vorzugsweise eine hyalin-homogene, ferner fädig-fibrinöse Beschaffenheit aufweisen, ist es nahe-liegend, dieselben mit den hyalinen oder Fibrinthromben zu vergleichen,

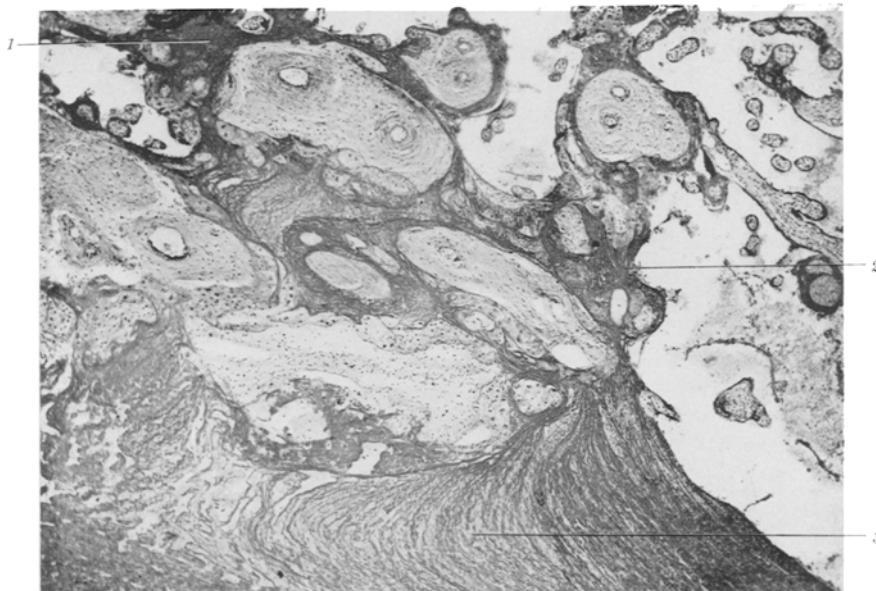


Abb. 1. Randpartie einer kleineren intraplacentaren Verödung. 1 und 2 Homogenes, hyalines „Fibrin“, die Chorionzotten unmittelbar umgebend. 3 Fädiges Fibrin. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

zumal diese Thromboseform vorzüglich in den kleineren Gefäßen und Capillaren angetroffen wird, welche ja, wie erwähnt, ihrer Funktion nach dem von den Chorionzotten umschlossenen intervillösen Raum am nächsten stehen. Vor allem aber regt das Vorkommen dieser Thromben bei Einwirkung zahlreicher toxischer Substanzen im allgemeinen bei der des hypothetischen Schwangerschaftsgiftes im speziellen zu diesem Vergleiche an. Bekannt ist ja ihr Vorkommen bei der Eklampsie in der Leber und in anderen Organen sowie bei Nephritiden und Glomerulonephrosen in der Niere, also bei Erkrankungen, die erfahrungsgemäß zu den Placentarverödungen in Beziehung stehen.

Nach *Dietrich*, *Siegmund* und *Schröder* sind die hyalinen Thromben bei infektiösen und autotoxischen Erkrankungen, z. B. Eklampsie und Verbrennung, als Reaktionsprodukte zwischen Gefäßendothel und Blut

anzusehen. Auch nach *Nieberle* kommt es bei der Einwirkung pathogener Keime im sensibilisierten Organismus in Verbindung mit der Tätigkeit der phagocytierenden Endothelien zum Ausfall von Fibrin, zur hyalinen Thrombose, deren weiteres Schicksal von dem Erfolg oder Mißerfolg der Keimresorption abhängig ist.

Von *Dietrich* wird gerade für das Verständnis dieser Thromben auf die Beachtung der von ihm beschriebenen „hyalinen Phase des Fibrins“ oder „gallertigen Fibrinausscheidung“ hingewiesen. Er erzeugte bei sensibilisierten Tieren hyaline Endothelbeläge, die ebenso wie bei *Klemensiewicz* zur Thrombose führen sollen. Diese Beobachtungen erscheinen uns zur Deutung jener oben beschriebenen Bilder in den Placentarverödungen geeignet, in denen eine durch Auseinanderdrängung der Zotten bedingte Lücke durch fädiges Fibrin ausgefüllt ist, während sich um dasselbe herum als unmittelbarer Belag der angrenzenden Chorionzotten ein hyaliner Saum befindet, der offenbar die Grundlage für die fädige Fibrinabscheidung in der Mitte darstellt. Andererseits beobachtet man vielfach, daß stellenweise in den Placentarverödungen die Chorionzotten nahe zusammengedrängt sind, ihre Wände gleichsam verklebt erscheinen. Dies ist vielleicht ein Ausdruck einer erhöhten Agglutination, die nach *Aschoff* und *Kusama* in allen Capillarthromben gemeinsames Merkmal darstellt. Im übrigen bestehen diese Thromben nicht ausschließlich aus den beschriebenen fibrinartigen Massen. Die Beteiligung von Zelltrümmern am Aufbau der hyalinen Thromben, auf welche *Aschoff* und *Kusama* großen Wert legen, wird von *Dietrich* nicht gelehnt. So kommen nach *Dietrich* bei Verbrennung und verschiedenen Vergiftungen solche spodogene Thromben neben hyalinen Bildungen vor. Auch im Bereich der Placentarverödungen läßt sich ja die Beteiligung von syncytialen Riesenzellen sowie feinkörnigen Zelltrümmern (*v. Szadmary*) mühelos nachweisen. Anders verhält es sich mit den Thrombocyten, die als dritter Bestandteil der hyalinen Thromben eine Rolle spielen können. Da wir in der Schwangerschaft eine Thrombocytenvermehrung kennen, erschien es notwendig, den Gehalt der Placentarverödungen an Blutplättchen zu untersuchen. Letztere dürften wohl keine große Rolle beim Aufbau der Thromben des intervillösen Raums spielen, wie wir aus der Betrachtung der *Giemsa*-Schnitte schließen. Wenn wir eine nennenswerte Beteiligung von Thrombocyten mit dieser Färbung nicht nachweisen konnten, muß allerdings zugegeben werden, daß sie vielleicht wegen einer weit fortgeschrittenen „Kongelation“ (*Benecke*) nicht mehr zu erkennen waren; und im übrigen ist ja leider eine gewisse Launenhaftigkeit dieser Färbung am Schnittpräparat eigen.

Da übrigens das Ricin ein zur Erzeugung von Fibrin thromben besonders geeignetes Mittel ist, und deshalb vorzüglich diese Substanz zum Studium dieser Blutpropfformen benutzt wurde, erscheint es sinnvoll zu untersuchen, ob dieses Gift in seiner Wirkungsweise mit dem

hypothetischen Schwangerschaftsgift lediglich in bezug auf die bei der Eklampsie von *Klebs* beschriebene Alteration des Blutes, auf der die Thromboseentstehung beruhe, übereinstimmt. Von pathologisch-anatomischer Seite ist wiederholt auf Ähnlichkeiten im Vergiftungsbilde des Ricins und der Eklampsie hingewiesen worden (*Else Petri*), und besonders *Franz Müller* hat die weitgehenden Übereinstimmungen der bei beiden Erkrankungen vorkommenden Lebernekrosen betont. Auch in anderer Hinsicht bestehen gewisse Ähnlichkeiten. Nach *Kämmerer* stellen die Vergiftungen mit Ricin und verwandten Phytotoxinen, wie z. B. Abrin und Phallin, Mischformen isotoxischer und allergischer Idiosynkrasie dar. Bei all diesen Vergiftungen handelt es sich um primäre Giftwirkungen, die sich in stärkeren Dosen bei allen Menschen geltend machen, für die aber große Unterschiede der wirksamen Minimaldosis bestehen. Auch gegenüber dem hypothetischen Schwangerschaftsgift müssen wir bei den einzelnen Frauen eine individuell außerordentlich verschiedene Empfindlichkeit annehmen. Ferner kann man mit der durch die bekannten *Ehrlichschen* Versuche nachgewiesenen sehr hohen Immunisierbarkeit gegenüber dem Ricin vielleicht jenen hohen Schutz vergleichen, den eine überstandene Eklampsie im Hinblick auf spätere Schwangerschaften bezüglich des erneuten Auftretens einer Gestations-toxikose verleiht. So ist nach *Effkemann* eine erneute Schwangerschaft 1—3 Jahre nach der Toxikose selbst dann nicht zu widerraten, wenn Restzustände der durch die Toxikose hervorgerufenen Nierenerkrankungen bestehen. In dieser Hinsicht liegt ein von den typischen allergischen Erkrankungen etwas abweichendes Verhalten vor; beim Rheumatismus z. B. ist ja die Neigung zum Wiederaufflackern der Krankheitserscheinungen bekannt, nicht nur klinisch sondern auch anatomisch sogar in den alten Narben selbst. Auch für das Asthma bronchiale ist bekanntlich die Neigung zum Rezidivieren bei erneuter Berührung mit den Allergenen charakteristisch. Selbstverständlich berechtigen die beschriebenen Übereinstimmungen der Ricinvergiftung mit der Eklampsie in keiner Weise dazu, irgendeine chemische Verwandtschaft zwischen dem Ricin und dem hypothetischen Schwangerschaftsgifte anzunehmen. Es kann sich hier lediglich um eine ähnliche Reaktionsform der betroffenen Individuen auf verschiedene Körper hin handeln, wie vergleichsweise etwa die Periarteriitis nodosa sowohl auf dem Boden einer luischen als auch einer Streptokokkeninfektion als allergisch-hyperergische Reaktion auftreten kann.

Wenn oben bereits gewisse Beziehungen zum allergischen Krankheitsgeschehen angedeutet wurden, scheint es nunmehr notwendig, im folgenden die Schwangerschaftstoxikosen und die Fibringerinnungen, als ein pathologisch-anatomischer Ausdruck derselben, vom Allergieproblem aus kurz zu betrachten. Wie oben erwähnt, hat *Knepper* das Fibrin zwischen den Deciduazellen als Ausdruck eines allergischen Geschehens gedeutet.

Von klinischer Seite wird die Frage der Zugehörigkeit der Schwangerschaftstoxikosen insonderheit der Eklampsie zu den allergischen Erkrankungen seit längerem lebhaft erörtert. Es erübrigt sich im einzelnen hierauf einzugehen, weil *Kämmerer* dieses Kapitel kürzlich in seinem Werk „Allergische Diathese und allergische Erkrankungen“, auf das wir verweisen, ausführlich behandelt hat. Nach *Kämmerer* ist es sehr leicht denkbar, daß durch die lang dauernde Zufuhr blutfremden Eiweißes durch die Schwangerschaft Gelegenheit zur Bildung von Reaginen und damit zu allergischen Vorgängen gegeben ist. Eine anaphylaktische Theorie wird jedoch von den meisten abgelehnt; für gewisse kleinere Symptome der Gestationstoxikose, wie Urticaria, Erytheme, Magen-Darmstörungen, ist jedoch nach *Kämmerer* die allergisch-anaphylaktische Genese nicht mit Sicherheit auszuschließen. Wir sind von einer völligen Aufklärung der Pathogenese der Schwangerschaftstoxikose noch weit entfernt; aber namentlich auf Grund der Untersuchungen *Anselminos* und *Hoffmanns* über die Mehrproduktion des Hypophysenhinterlappenhormons kann man nach *Seitz* doch soviel sagen, daß die Störung des innersekretorischen Gleichgewichtes bei der Entstehung der Toxikosen insonderheit der Eklampsie eine bedeutsame Rolle spielt. In diesem Sinne sprechen auch die Befunde *Kneppers*, welcher im Tierexperiment durch Injektionen von Hypophysenhinterlappenhormon und gleichzeitige Erzeugung hyperergischer Gewebsreaktionen eklampsieähnliche Organveränderungen erzielte.

Vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus glauben wir auf Grund der beschriebenen Befunde eine Zugehörigkeit des histologischen Bildes der Placentarverödungen zum gewöhnlichen Bilde des allergisch-hyperergischen Geschehens nicht eindeutig im bejahenden Sinne beantworten zu können. Wenn auch *Dietrich* in einer Reihe von Versuchen an vorbehandelten Tieren zeitliche Beziehungen zwischen dem Auftreten hyaliner Thromben und dem *Arthusschen* Phänomen feststellte, wäre es dennoch verfehlt, die Genese dieser Bildungen allgemein als allergisch-hyperergisch zu erklären. Es sei nur an ihr Vorkommen nach Verbrennung und Säureverätzung des Magens erinnert. Auch *Apitz* beobachtete in seinen Versuchen das Auftreten von Fibrinthromben einmal schon bei normergischen Tieren nach Einspritzung von Kolifiltrat, ferner bei solchen Tieren, welche sich — nach der bekannten von *Rössle* geschaffenen Nomenklatur — in einem Zustande befanden, der sich nicht der spezifischen Allergie, wohl aber der Pathergie einreihen ließ.

Auch sind wir berechtigt die an den Chorionzotten erhobenen Befunde von dieser Fragestellung aus zu untersuchen, obwohl ja dieselben dem fetalen Organismus angehören; denn es ist bekannt, daß die durch die Eklampsie hervorgerufenen anatomischen Veränderungen, z. B. der Leber, nicht nur an den Leichen der Frauen, sondern auch an den Früchten beobachtet werden können (*Goldzieher*). Das spärliche Vorkommen

von Fibrinfasern in vereinzelten Chorionzotten und Placentargefäßen gestattet wohl noch nicht, hierin eine dem fibrinoiden Schaden des kollagenen Bindegewebes vergleichbare Veränderung zu erblicken. Auch vermissen wir am Placentargewebe ein „kollaterales Ödem“, über dessen Bedeutung für die anaphylaktische Entzündung *Rössle* bereits bei seinen Untersuchungen über das *Arthussche Phänomen* aus dem Jahre 1914 berichtet. Im Gegenteil wurde ja, wie oben erwähnt, gerade im Bereich der Placentarverödungen eher eine Wasserverarmung gegenüber dem normalen Placentargewebe festgestellt. Wie weit sich an der mütterlichen Decidua Veränderungen finden, die als Ausdruck eines allergisch-hyperergischen Geschehens zu deuten sind, entzieht sich freilich unserer Beurteilung, da sich unsere Untersuchungen lediglich auf die Placenta beschränken. Wir können deshalb nur sagen, daß wir an den Placentenpräparaten keine sicheren Zeichen eines geweblichen allergisch-hyperergischen Geschehens nachweisen können, sind deshalb aber zu einer endgültigen Stellungnahme zur Frage der Zugehörigkeit der Schwangerschaftsstörungen zu den allergischen Erkrankungen nicht berechtigt.

Zusammenfassung.

Es wird über das Untersuchungsergebnis von 30 Placentarverödungen (Randverödungen und Placentarinfarkte) berichtet, bei denen die verschiedenen Färbungen zur Anwendung kamen.

Hinsichtlich des färberischen Verhaltens wird u. a. als regelmäßiger Befund die Metachromasie mit Methyl- und Gentianaviolett nicht nur an den Placentargefäßen und dem normalen Chorionzottenstroma (*Schulz*), sondern auch an den Zotten der Verödungsbezirke besprochen.

Um die Entstehung der für die Placentarverödungen charakteristischen Thrombosierungen des intervillösen Raums zu erklären, wird die Thromboselehre *Dietrichs* herangezogen. In diesem Zusammenhang werden zahlreiche Befunde am Syncytiumepithel mit den Kennzeichen des aktivierten Endothels verglichen (Zellvermehrung: Zellsprossenbildung, Loslösung von Zellen: Bildung von Placentarriesenzellen, Speicherung von körpereigenen und körperfremden Substanzen: Verfettung des Syncytiums, Thorotrastspeicherung). Auf die mannigfachen verwandtschaftlichen Beziehungen genetischer und morphologischer Art zwischen den Thrombosierungen des intervillösen Raums und den hyalinen oder Fibrinthromben wird besonders eingegangen. Ferner wird auf Ähnlichkeiten der Ricinvergiftung und der Schwangerschaftstoxikosen bezüglich ihres pathologisch-anatomischen und biologischen Verhaltens hingewiesen und die Frage der Zugehörigkeit der Gestations-toxikosen zu den allergischen Erkrankungen erörtert. In den besprochenen histologischen Befunden glauben wir nicht mit Sicherheit den Ausdruck eines allergisch-hyperergischen Geschehens erblicken zu können. Da

sich die Untersuchungen aber nur auf die Placentarverödungen beschränken, wird von einer genaueren Stellungnahme zu diesem Problem Abstand genommen.

Schrifttum.

Anselmino u. *Hoffmann*: Arch. Gynäk. **145**. — Verh. dtsch. Ges. Gynäk. **1931**. — *Apitz*: Zbl. Path. **50** (1931). — Virchows Arch. **293**, 1 (1934). — *Aschoff*: Klin. Wschr. **1935** II. — *Bartholomew* u. *Kracke*: Amer. J. Obstetr. **24** (1932). Ref. Ber. Gynäk. **24**, 310 (1933). — *Beitzke*: Zbl. Gynäk. **1932**, 1. — *Benda, Robert*: Das reticuloendotheliale System in der Schwangerschaft. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1927. — *Björling*: Zit. nach *Schulz*. — *Dietrich*: Virchows Arch. **254** (1925); **274** (1929). — Thrombose. Berlin: Julius Springer 1932. — *Dietrich* u. *Schröder*: Virchows Arch. **274**, 425 (1930). — *Effkemann*: Arch. Gynäk. **159** (1935). — *Fahr*: Handbuch *Henke-Lubarsch*, Bd. 6, 1, 1925 u. 6, 2, 1934. — *Glaus*: Virchows Arch. **223**, 301 (1917). — *Goldzieher*: *Lubarsch-Ostertag*-Ergebnisse, Bd. 19, 1, S. 137. 1919. — *Gottron*: Arch. f. Dermat. **166**, 584 (1932). — *Gragert*: Zbl. Gynäk. **3**, 2809 (1932). — *Grosser*: Z. Anat. **1925**, 304. — *Helmke*: Virchows Arch. **295**, 86 (1935). — *Hinselmann*: Handbuch *Halban-Seitz*, Bd. 6, Teil 1. 1925. — *Hoffmann*: s. *Anselmino*. — *Kämmerer*: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. München: J. F. Bergmann 1934. — *Klebs*: Zit. nach *Lubarsch*. — *Knepper*: Klin. Wschr. **1934** II, 1751. — 14. Tagg westdttsch. Pathologenvereinigung, Düsseldorf 1935. — *Kracke*: s. *Bartholomew*. — *Kusama*: Beitr. path. Anat. **55**, 459 (1913). — *Letterer*: Beitr. path. Anat. **75** (1926). — *Leupold*: Beitr. path. Anat. **64**, 347 (1918). — *Lubarsch-Ostertag*-Ergebnisse, Bd. 21, S. 120. 1925/26. — *Lubarsch*: *Lubarsch-Ostertag*-Ergebnisse, Bd. 1, Teil 1, S. 113. 1895. — *Montgomery*: Amer. J. Obstetr. **25**, 320 (1933). — *Meyer, Robert*: Handbuch *Henke-Lubarsch*, Bd. 7, Teil 1, S. 648. 1930. — *Müller, Franz*: Beitr. path. Anat. **27**, 331 (1900). — *Neumann*: Virchows Arch. **144**, 201 (1896). — *Nieberle*: Tierärztl. Rdsch. **1931**, 863. — *Petri, Else*: Handbuch *Henke-Lubarsch*: Vergiftungen, Bd. 10. 1930. — *Rössle*: Verh. dtsch. path. Ges. **17**, 281 (1914); **19**, 18 (1923). — *Schröder*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie von *Möllendorff*. 1930. — *Schulz*: Virchows Arch. **239**, 415 (1922). — *Seitz*: Handbuch *Döderlein*, Bd. 2. 1916. — *Stöckels* Lehrbuch der Geburtshilfe. 1930. — Klin. Wschr. **1932** I, 881. — *Sengupta*: Arch. exper. Zellforsch. **17**, 281 (1935). — *Siegmond*: Verh. dtsch. path. Ges. **1915** u. **1930**. — *Szadnary, v.*: Arch. Gynäk. **143** (1930). — *Traut*: Amer. J. Obstetr. **27**, 552 (1934). Ref. Gynäk. Ber. **27**, 355 (1934). — *Yamaguchi*: Zbl. Gynäk. **57**, 841 (1933).
