

## Lokales und generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Äquivalent im fetalen menschlichen Organismus\*

U. BLEYL

Institut für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. W. DOERR)

W. KUHN

Universitäts-Frauenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. J. ZANDER)

Eingegangen am 26. Juli 1967

*Local and General Equivalents of the Sanarelli-Shwartzman Phenomenon  
in the Human Fetus*

**Summary.** A 24 year old primigravida with a dichorial, diamniotic twin pregnancy became ill in the fifth month of pregnancy during the delivery of a stillborn infant which followed premature rupture of the membranes and an infection with *Escherichia coli*. Clinical signs of sepsis and a beginning consumption of clotting factors were noted. Histologically the stillborn infant (# 1) revealed a chorioamnionitis and a generalized clotting within its visceral vessels. The placenta of the second live-born infant showed only hemorrhages and necroses of villi. The intravascular clotting in the fetal organs of the stillborn (# 1) is regarded as a morphologic equivalent of a generalized Sanarelli-Shwartzman-reaction caused by endotoxin permeating from the chorionic plate through into fetal vessels and hence into the fetal circulation. In contrast, the hemorrhages and necroses of the placental villi of infant # 2 are looked upon as evidence of a local Sanarelli-Shwartzman-reaction brought about by endotoxin penetrating through the chorionic plate of the first placenta into the maternal intervillus spaces with a generalized spread throughout the mother and by hematogenous route into the intervillus spaces of the placenta of infant # 2. The local and generalized fetal Sanarelli-Shwartzman phenomena occurring simultaneously here have a common etiology — the endotoxin-producing gram negative bacteria. The results demonstrate well the various (extravascular and intravascular) pathogenic effects of endotoxin in dichorial, diamniotic twin pregnancy.

**Zusammenfassung.** Eine 24jährige Erstgebärende mit dichorialer, diamniotischer Zwillingsschwangerschaft erkrankte während der Ausstoßung eines nach vorzeitigem Blasensprung einer Fruchtblase und aufsteigender Infektion mit *Escherichia coli* intrauterin abgestorbenen Kindes im 5. Schwangerschaftsmonat unter den Zeichen eines septischen Zustandsbildes und einer beginnenden Verbrauchskoagulopathie. Bei der feingeweblichen Untersuchung zeigte der intrauterin abgestorbene Zwilling eine Chorioamnionitis und eine generalisierte Gerinnung in den fetalen Organgefäßern. Ein nach Sprengung der Fruchtblase zunächst überlebender zweiter Zwilling ließ nur ausgedehnte placentäre Zottenhämorrhagien und Zottennekrosen erkennen. Die intravasale Gerinnung in den fetalen Organen des ersten (totgeborenen) Zwillinge wird als morphologischer Ausdruck eines generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Äquivalentes nach Endotoxineinschwemmung von der chorialen Deckplatte in die fetalen Deckplattengefäße und damit in die fetale Blutbahn gewertet. Die placentären Zottenhämorrhagien und -nekrosen in der Placenta des 2. Zwillinge werden dagegen als Symptom eines lokalen Sanarelli-Shwartzman-Äquivalentes nach Einbruch des Endotoxins von der Choriondeckplatte der 1. Placenta in das mütterliche Intervillum, Endotoxinpassage des mütterlichen Organis-

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm „Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung“).

mus und hämatogener Endotoxineinschwemmung in das Intervillum der 2. Placenta verständlich. Das simultan auftretende lokale und generalisierte fetale Sanarelli-Shwartzman-Phänomen haben in dieser Beobachtung gleiche ätiologische Wurzeln — das Endotoxin gramnegativer Bakterien — und dokumentieren nur den unterschiedlichen (extravasalen und intravasalen) pathogenetischen Effekt des Endotoxins bei dichorialer, diamniotischer Zwillingsschwangerschaft.

Diskussionen um humanpathologische Äquivalente des tierexperimentellen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens nehmen in der Frauenheilkunde einen großen Raum ein. Zwischen dem in der Geburtshilfe auftretenden Krankheitsbild der Chorionamnionitis bzw. des septischen Abortes bei Infektionen mit gramnegativen Endotoxinbildnern einerseits und dem tierexperimentellen Modell nach zweimaliger, im Abstand von 12—72 Std durchgeführten intravenöser Injektion der Kulturfiltrate oder des endotoxischen Lipopolysaccharids dieser Bakterien andererseits haben sich in den letzten Jahren signifikante ätiologische und pathogenetische Parallelen aufzeigen lassen (BELLER, 1963; KRECKE, 1964; LASCH, 1964—1967; MCKAY et al., 1959; NIESERT et al., 1964; PFAU et al., 1960; RUNGE et al., 1960). Dabei haben die historisch älteren tierexperimentellen Befunde das pathogenetische Konzept des sog. Endotoxinschocks bei Chorionamnionitis und septischem Abort wesentlich beeinflußt. Dieses gilt im besonderen für die pathogenetische Stellung der generalisierten intravasalen Gerinnung und Verbrauchs-koagulopathie (LASCH et al., 1961). Dagegen erfordert die Einordnung einer Reihe anderer pathogenetischer Aspekte des septischen Abortes und der Chorionamnionitis in die pathogenetische Kausalkette eines generalisierten menschlichen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens zur Zeit noch Zurückhaltung. Einwände werden vor allem gegen die Übertragbarkeit des tierexperimentellen Ansatzes einer zweimaligen (intravenösen) Endotoxininjektion beim generalisierten und einer zweimaligen (präparierenden intracutanen und auslösenden intravenösen) Injektion beim lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomen erhoben. Die Diskussionen erstrecken sich dabei weniger auf die Zeitabhängigkeit der Injektionen als auf die Frage, ob lokales und generalisiertes Phänomen auch durch kontinuierliche Infusionen der Kulturfiltrate oder ihres Endotoxins über eine mehr oder weniger lange Zeitspanne induziert werden können (BELLER, 1967).

Die pathogenetischen Aspekte des intrauterinen Fruchttodes des fetalen Organismus bei septischem Abort und Chorionamnionitis durch Infektion mit sog. Shwartzman-aktiven Keimen sind bislang selten erörtert worden. BOHLE (1960) hat zwei Fälle von septischem Abort mitgeteilt, bei denen die nach artifiziellen intrauterinen Eingriffen aufgetretene Chorionamnionitis nicht nur zum Tode der Mutter unter dem Bilde des Endotoxinschocks mit generalisierter intravasaler Gerinnung geführt, sondern auch im fetalen Organismus eine generalisierte intravasale Gerinnung mit ubiquitärem Auftreten von intravasalen Fibrinpräcipitaten als dem morphologischen Korrelat der stattgehabten Verbrauchsreaktion induziert hatte. BOHLE deutete die morphologischen Befunde als Ausdruck eines fetalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens. Dieser Erstbeschreibung vergleichbare kasuistische Beobachtungen stehen bislang aus. Die eigenen klinischen und patho-anatomischen Untersuchungen galten einem Fall von Chorionamnionitis mit septischem Abort bei *Zwillingsschwangerschaft*. Sie bestätigen zunächst die morphologischen Untersuchungen BOHLES, erlauben darüber hinaus aber eine

Reihe weiterreichender pathogenetischer Schlußfolgerungen, die im folgenden unter den Gesichtspunkten des tierexperimentellen Sanarelli-Shwartzman-Modells diskutiert werden sollen.

### Kasuistik

#### *1. Klinischer Fallbericht (K. St. Nr. 65/3085)*

24jährige I-para, II-gravida. Klinikaufnahme am 4. 4. 1967, 7.45 h. Letzte normale Periode nicht bekannt. Konzeptionstermin: 22. 11. 1966, errechneter Entbindungstermin: 22. 8. 1967. Zur Zeit der Aufnahme geringfügige Blutung aus dem Cervicalkanal. Muttermund vollständig. Eine Fruchtblase wölbt sich prall vor, das durchscheinende Fruchtwasser ist klar. Kräftige Wehen, kindliche Herzöte nicht zu hören. Rectale Temperatur 36,8° C. Keine Angaben über vorzeitigen Blasensprung oder erhöhte Temperaturen. 8.15 h Sprengung der sich vorwölbenden Fruchtblase, klares Fruchtwasser. 9.40 h Entwicklung eines männlichen infans mortuus aus unvollkommener Fußlage. Maceration I. Grades. Gleichzeitig Schüttelfrost.

9.45 h Spontangeburt eines lebend unreifen männlichen Feten aus I. Schädellage. Überlebenszeit 10 min. Kein zweiter Blasensprung. Rectale Temperatur jetzt 38,8° C. 9.50 h Expression beider vollständigen Placenten nach DUNCAN (die Sprengung der Fruchtblase des lebend geborenen Feten führte zu der zeitlich früheren Entwicklung des infans mortuus).

1.20 h rectale Temperatur 39,3° C. Urinausscheidung und arterieller Blutdruck nicht pathologisch, kein Schock, keine abnorme Blutung.

*Klinische Diagnose.* Chorionamnionitis nach einfachem, vorzeitigem Blasensprung bei Zwillingsschwangerschaft mens IV—V; septischer Abort.

<i>Gerinnungsanalyse.</i>	Thrombelastogramm: Reaktionszeit 4 min maximale Thrombuselastizität: 59 mm
Thrombozyten	211000
Fibrinogen	530 mg
Faktor II	90 %
Faktor V	55 % (erniedrigt)
Faktor VII	100 %
Quickwert	90 %
Thrombinzeit	13 sec.

Bakteriologische Untersuchung des Cervicalabstriches (Kultur): Esch. coli.

*Therapie.* Wasserinfusion, Chloramphenicol, Orasthin/Methergin.

*Weiterer Verlauf.* Entfieberung innerhalb der ersten 24 Std post partum. Urinausscheidung und arterieller Blutdruck unverändert im Bereich der Norm. Kontinuierliche Besserung, Entlassung aus stationärer Behandlung am 9. Tage nach Klinikaufnahme.

#### *2. Makroskopischer Placentabefund*

Vollständig getrennte dichoriale diamniotische Placenta ohne Zeichen einer irregulären chorialen Verbindung oder aberrierender velamentöser Gefäße. Zentrale Placentainsertion der Nabelschnur des infans mortuus, parazentrale Insertion der Nabelschnur des zweiten Zwilling. Gehörige Vasularisation beider Nabelschnuren. Unauffällige Kotyledonierung der maternen Oberfläche beider Placenten. Gelbgrüne Verfärbung der Eihäute des infans mortuus, transparente glasig-graue Farbe der Membranen des zweiten Zwilling. Schnittfläche durch die Placenta des infans mortuus blaß-rötlich, fleischig, nur wenig Blut abpreßbar. Schnittfläche der Placenta des zweiten Zwilling dunkelblaurot, blutreich. In beiden Placenten keine makroskopisch erkennbaren Infarkte, Hämorrhagien oder Zottenverödungen. Gewicht der ersten Zwillingssplacenta 125 g, Maße 11:10:1 cm; Gewicht der zweiten Zwillingssplacenta 130 g, Maße 10:10:1 cm.

#### *Pathologisch-anatomische Diagnose der Zwillingstotgeburt (SN 320/67)*

26 cm lange, 390 g schwere männliche Zwillingstotgeburt mens IV—V. — Hochgradige äußere und innere Unreife. Kein Anhalt für äußere oder innere Mißbildungen. — Chorionamnionitis, septischer Abort. Intrauteriner Fruchttod nach generalisierter intravasaler Gerinnung.

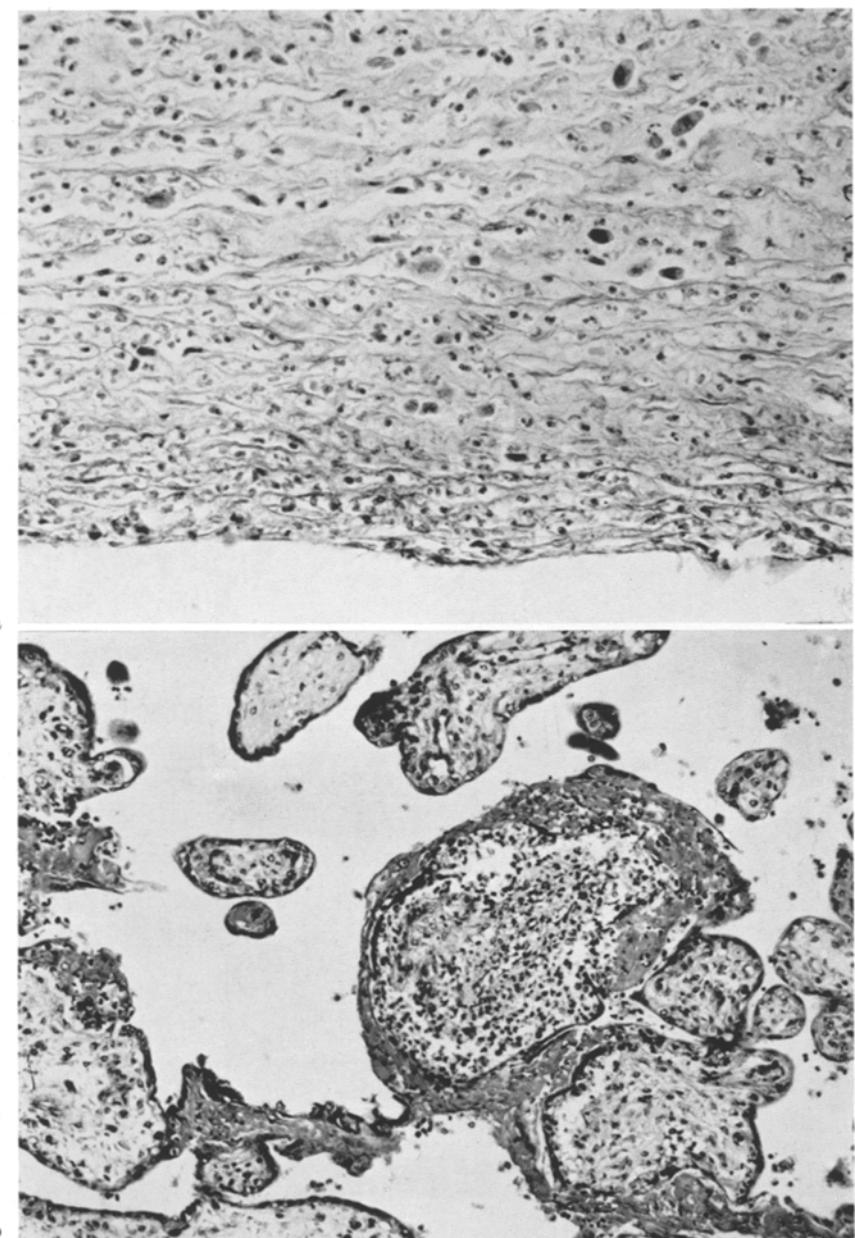


Abb. 1 a u. b. Zwilling 1, Placenta. a Choriale Deckplatte. Chorionamnionitis mit leukocytärer Infiltration und Aktivierung des ortsständigen Mesenchyms. b Entzündliche Infiltration der Chorionzotten mit Fibrinablagerungen auf dem Syncytiotrophoblast.  
Mikrophotogramme 1:250 (a) und 1:100 (b)

#### Feingewebliche Befunde an den Organen der Zwillingstotgeburt

*Placenta.* Altersentsprechende Entwicklung der Placentarzotten mit partieller Umwandlung der fetalen Zottencapillaren in Zottensinusoiden unter beginnender Verdrängung des

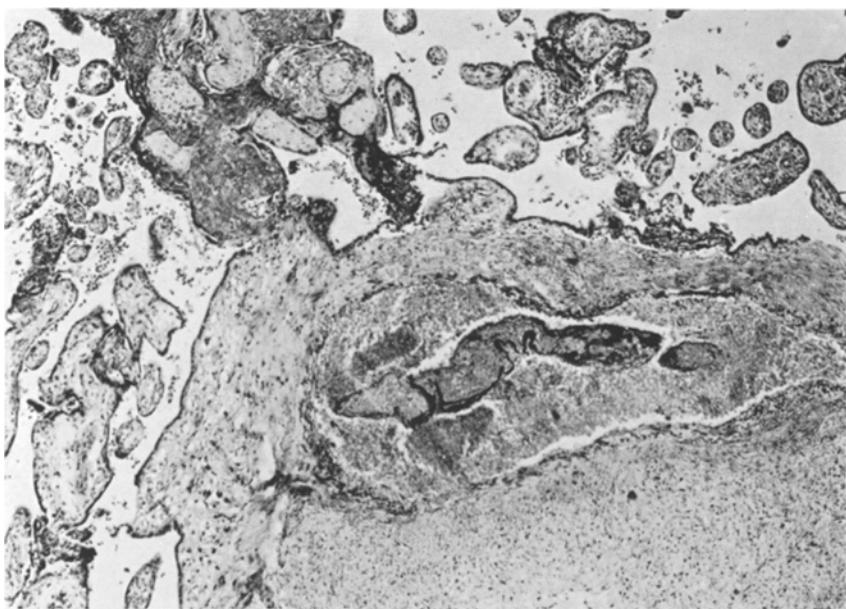


Abb. 2. Zwilling 1, Placenta. Fibrinpräcipitat in einem Stammzottengefäß.  
Mikrophotogramm 1:48

Zottenstroma. Nur diskrete Ausbildung syncytiosinusoidaler Stoffwechselmembranen mit Verlagerung der syncytialen Kerne zu Kernknospen. Überwiegend noch plumpe, voluminöse Endzotten mit partieller Persistenz der Langhansschen Cytotrophoblastzellen als subsyncytiale Zellage bei Verschmälerung des geschlossenen Zellverbandes des Syncytiotrophoblast. Beginnende Ausbildung perivasculärer Bindegewebsmanschetten um Stammzottengefäße bei noch fehlender Anlage Peter-Tenzerscher Knoten und Endfäden. Disseminierte Fibrin- und Fibrinoidablagerungen im Bereich des Intervillum mit schütterer leukocytärer Infiltration der Fibrinoidablagerungen unter der chorialen Deckplatte. Nekrose und Ablösung des Syncytiotrophoblast eines Teiles der Placentarzotten mit diskreter fibrinoider Durchtränkung des Placentarzottenstroma, disseminierte leukocytäre Infiltration der Placentarzotten (Abb. 1a). Leukocytäre Infiltration der chorialen Deckplatte und des Amnion mit hochgradiger Aktivierung der ortständigen Mesenchymzellen (Abb. 1b). Zahlreiche mobilisierte Hofbauer-Zellen im peripheren amnialen Bindegewebe, untermischt mit ausgedehnten leukocytären Infiltraten. Intravasale fibrinreiche Gerinnsel im Bereich des extraembryonalen Gefäßsystems, insbesondere in den fetalnen Deckplatten- und Stammzottengefäßen (Abb. 2).

*Leber.* Fehlende Formierung von Leberläppchen, unregelmäßige Orientierung der Leberepithelplatten. Diffuse Blutbildungsherde in allen Läppchenteritorien. Disseminierte fibrinreiche Präcipitate, untermischt mit Thrombocytenaggregaten, in den Lebervenen und Sinusoïden. Disseminierte Organparenchymblutungen. Keine herdförmigen leuko-lymphocytären Infiltrate.

*Milz.* Ausgedehnte Fibrinpräcipitate in den Ästen der A. lienalis und der V. lienalis (Abb. 3). Disseminierte voluminöse Fibringerinnsel in den Sinusoïden der roten Pula, nur ganz vereinzelt auch in den Maschen der weißen Pula.

*Niere.* Diskrete fibrinreiche Präcipitate in einigen intertubulären Capillaren des Rindenbereiches sowie in den Venen an der Rinden-Markgrenze, dagegen keine Fibringerinnsel in den Capillaren der fetalnen Glomerula. Ausgedehnte Blutungen in das Organparenchym sowie in das Nierenbeckenbindegewebe.

*Lunge.* Bindegewebsreiches fetales Lungengewebe mit tubulärer Ausformung der Alveolen. In interalveolären Capillaren sehr spärliche Fibringerinnsel.

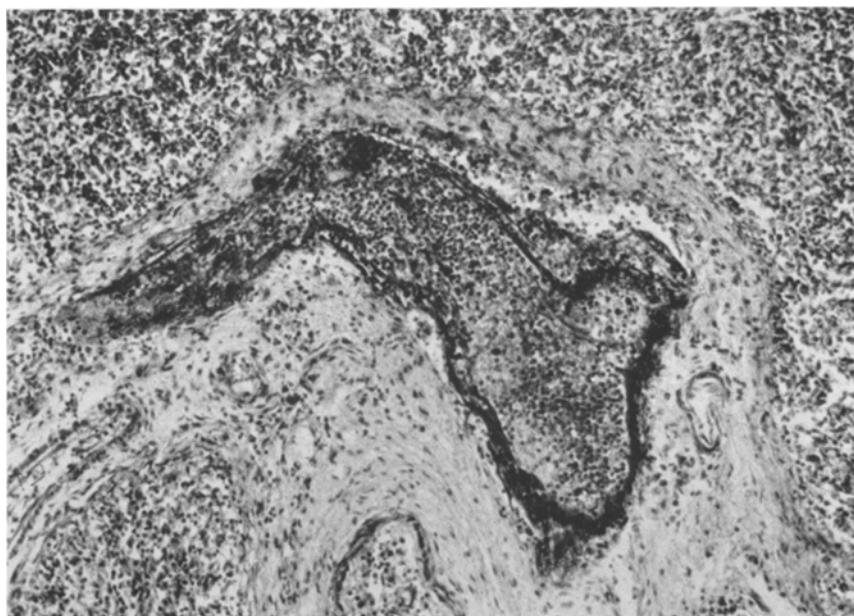


Abb. 3. Zwilling 1, Milz. Fibrinpräcipitat in einem hilusnahen Ast der V. lienalis.  
Mikrophotogramm 1:140

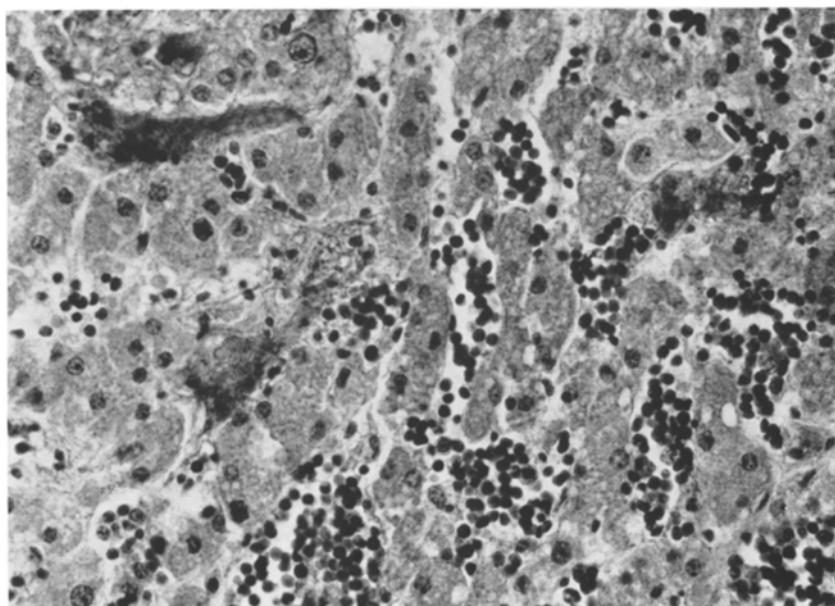


Abb. 4. Zwilling 1, Nebenniere. Intracapilläre Fibrinpräcipitate in den Capillaren des inneren Transformationsfeldes. Mikrophotogramm 1:250

*Nebenniere.* Mächtige Entfaltung des sog. inneren Transformationsfeldes (TONUTTI), schmales sog. äußeres Transformationsfeld. Ausgedehnte, teils fäidig-locker strukturierte, teils

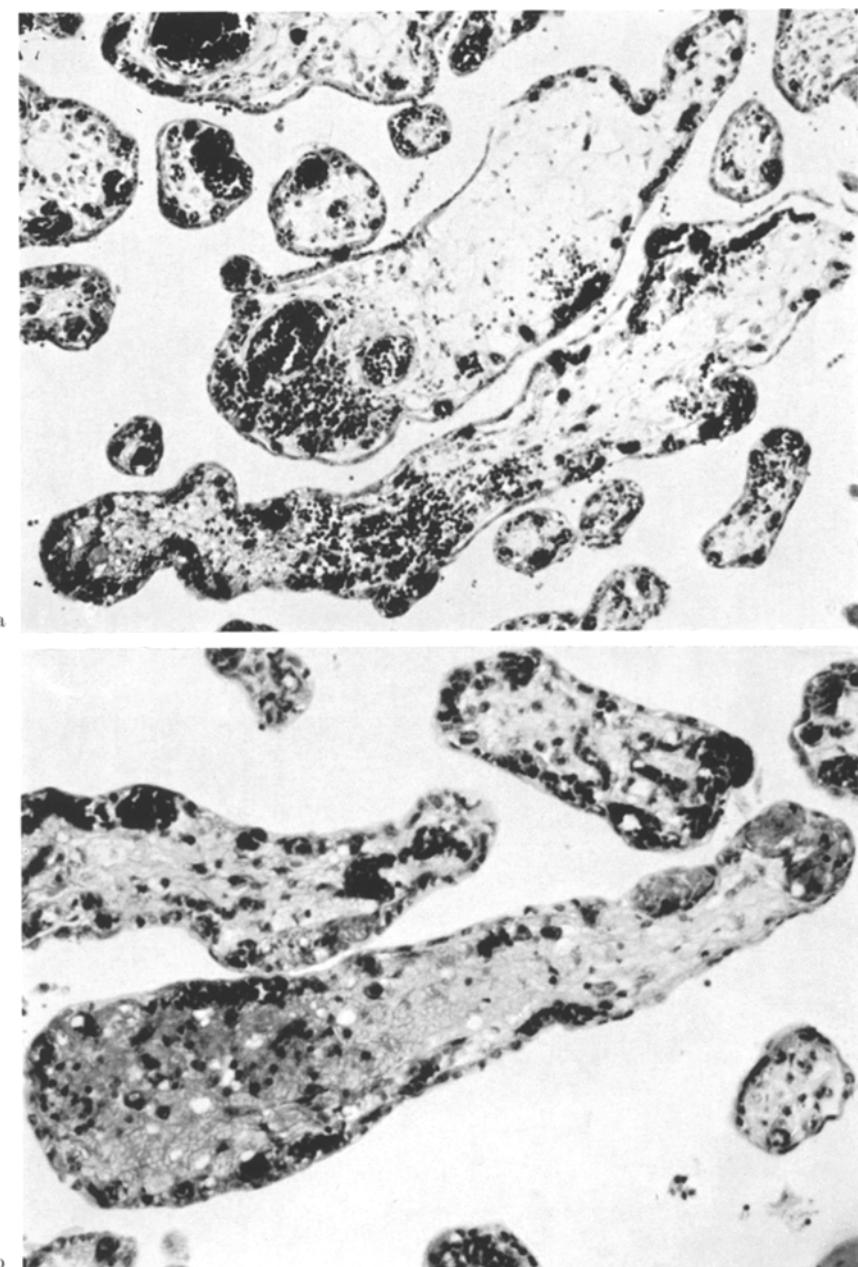


Abb. 5a u. b. Zwilling 2, Placenta. a Zottenödem mit starker Entfaltung der interfibrillären Bindegewebsräume und disseminierte frischen Blutungen. b Ausgelaugte Erythrocyten im Zottenstroma neben frischeren Blutungen. Mikrophotogramme I:120 (a) und I:180 (b)

kompakte Fibrinpräcipitate in den Capillaren der Innenzone (Abb. 4) mit flächenhaften Parenchymblutungen und starker Auflockerung und „Entleimung“ der Zellbalken und -stränge. Keine entzündlichen Infiltrate.

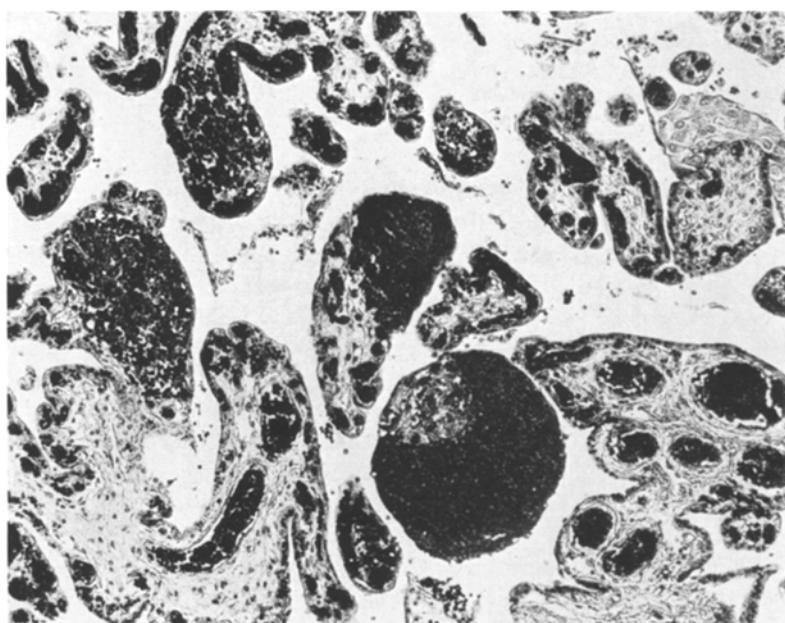


Abb. 6. Zwilling 2, Placenta. Massive Zottenhämorragien mit Stromnekrose. Mikrophotogramm 1:80

#### Pathologisch-anatomische Diagnose der Zwillingssfrühgeburt (SN 321/67)

27 cm lange, 370 g schwere männliche Zwillingssfrühgeburt mens IV—V. — Hochgradige äußere und innere Unreife. Mangelhafte Entfaltung der Lungen. Kein Anhalt für äußere und innere Mißbildungen.

Multiple placentare Zottenhämorragien bei Status septicoinfectiosus der Mutter mit septischem Abort.

#### Feingewebliche Befunde an den Organen der Zwillingssfrühgeburt

*Placenta.* Synchronie der placentaren Ausreifung (BECKER, 1962; BLEYL, 1963). Strotzende Hyperämie der Zottengefäße mit Ektasie der partiell sinusoidal umgewandelten Endzottenkapillaren und beginnender Verdrängung des sog. Platzhalterbindegewebes der Endzotten. Allgemeines, mäßig starkes Zottenödem (Abb. 5a). Disseminierte Blutungen in die Placentazotten. Ältere ausgelaugte Erythrocyten im interfibrillären Maschenwerk des Zottenstroma (Abb. 5b) mit Aktivierung der umgebenden Hofbauer-Zellen und diskreter intracytoplasmatischer Hämosiderinspeicherung in den fetalen Histiozyten. Daneben frische Zottenhämorragien in nekrotisches Zottenstroma (Abb. 6). Disseminierte Kernpyknose der Fibrozyten, Pericyten und fetalen Endothelien der Endzotten bei fehlender Nekrose des Syncytiotrophoblast und des partiell noch nicht rückgebildeten Cytotrophoblast. Keine entzündlich-zellige Durchsetzung der nekrotischen Zottenkonvolute. Disseminierte ältere interstitielle Fibrinoidablagerungen im Intervillum ohne entzündlich-zellige Durchsetzung, keine frischen Fibrinausfällungen im Intervillum. Amnion und Chorion ohne Aktivierung des ortsständigen Mesenchyms und ohne leukocytäre Infiltrate. Disseminierte fibrinreiche, partiell wandhaftende Präcipitate in den extraembryonalen Gefäßen der chorialen Zotten, insbesondere im Bereich der Stammzotten und der präterminalen Zottenkonvolute.

Bei der feingeweblichen Untersuchung der Organe dieses zweitgeborenen Feten fanden sich *keine intravasale Fibrinpräcipitate*. Auch parenchymatöse *Blutungen* fehlten in allen histologisch untersuchten Organen (Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Herzmuskel und Lunge).

Schließlich war in den parenchymatösen Organen auch keine Auflockerung der Parenchymstrukturen, wie sie bei dem *infans mortuus* in Leber und Nebenniere zu beobachten war, sichtbar. Der Ausreifungsgrad der fetalen Organe entsprach in allen Belangen dem der Organe des *infans mortuus*. Um Wiederholungen zu vermeiden, kann auf eine detailliertere Befundbeschreibung verzichtet werden.

### Deutung und Befunde

Humanpathologische Äquivalente des tierexperimentellen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens sind gekennzeichnet durch eine im Gefolge einer Endotoxineinschwemmung auftretende generalisierte intravasale Gerinnung, verbunden mit einem Verbrauch der Gerinnungsfaktoren II, V und VIII, mit einem Verbrauch des Antithrombin III und mit einem akut auftretenden Thrombocytensturz des Blutes unter qualitativer Störung der in der Blutbahn verbleibenden Thrombozyten. Ursache dieser generalisierten intravasalen Gerinnung und Verbrauchs-koagulopathie ist eine überschießende intravasale Aktivität von Thrombin bei Blockade des reticuloendothelialen Systems durch eine zeitlich vorausgegangene „präparierende“ Endotoxineinschwemmung (Phagocytose der Fibrinmonomere und Blutlipide (LEE, 1962; MÜLLER-BERGHAUS et al., 1964; LASCH, 1964) oder durch eine Gravidität. In der Schwangerschaft wird die Blockade des reticuloendothelialen Systems kompliziert durch ein verminderetes fibrinolytisches Potential. Das patho-anatomische Substrat sind neben Thrombocytenaggregaten in der peripheren Blutstrombahn ubiquitär auftretende intravasale Fibrinpräcipitate, die sich indessen dem morphologischen Nachweis entziehen, wenn sich eine *Verbrauchs-koagulopathie* bei generalisierter intravasaler Gerinnung oder eine im Gefolge der Gerinnung auftretende *Lysekoagulopathie* mit fibrinolytischer Verdauung der in der Blutbahn auftretenden Gerinnsel kombinieren (BELLER et al., 1961; BANG et al., 1964; KUHN und GRAEFF, 1966; GRAEFF et al., 1967).

BELLER (1957) und KÜNZER (1961—1964) haben in systematischen gerinnungsanalytischen Untersuchungen an reifen und unreifen Neugeborenen gezeigt, daß der fetale Organismus zu einer generalisierten intravasalen Gerinnung gleichsam „prädisponiert“ ist. Aufgrund eines im Vergleich zum Erwachsenenorganismus eklatanten Mangels der Faktoren II, VII, VIII, IX und X wäre an sich für den fetalen Organismus eine Hypokoagulabilität zu erwarten. Merkwürdigerweise resultiert im Neugeborenenorganismus statt dieser postulierten Hypokoagulabilität aber eine *Hyperkoagulabilität*, die ihren Ausdruck im Thrombelastogramm, in der Recalcifizierungszeit, in der Heparintoleranzzeit und in nephelometrischen Bestimmungen findet. Im Blut Frühgeborener ist diese Hyperkoagulabilität eher noch signifikanter. Ihre Ursachen sind bislang unbekannt. KÜNZER diskutiert die Existenz eines „fetalen“ Fibrinogens, das sich durch eine erhöhte Thrombinreagibilität auszeichnet.

Unter diesen Umständen erscheint es durchaus verständlich, daß eine Chorionamnionitis beim septischen Abort nach Infektion mit Shwartzman-aktiven Keimen nicht nur im mütterlichen, sondern auch im fetalen Organismus — und hier möglicherweise vorzeitig — zu einer generalisierten intravasalen Gerinnung mit Verbrauchs-koagulopathie und hämorrhagischer Diathese führen kann, selbst wenn das Aktivitätsniveau der Gerinnungsfaktoren im embryonalen und *frühen* fetalen Organismus bislang noch unbekannt ist.

Im vorliegenden Falle hat sich die Präsenz Shwartzman-aktiver Keime im Cervixabstrich sichern lassen. Die nach dem ersten Schüttelfrost durchgeführten gerinnungsanalytischen Untersuchungen zeigten einen Faktor-V-Verbrauch im mütterlichen Blutplasma. Ein generalisierter Faktorenverbrauch war dagegen nicht aufgetreten.

Angesichts dieses relativ blanden, therapiebegünstigten Verlaufs überraschen die patho-anatomischen Befunde an den Organen des infans mortuus und an der Placenta des zweitgeborenen Zwillings. Die Organe des totgeborenen Zwillings zeigten das Bild einer *generalisierten intravasalen Gerinnung*. Fibrinpräcipitate fanden sich in den Sinusoïden und größeren Gefäßen von Leber und Milz, in den Capillaren der Nebenniere, vereinzelt auch in den Capillaren der Lunge und in den intertubulären Nierencapillaren, nicht dagegen in den Glomerula. An der Rinden-Markgrenze der fetalen Nieren ließen sich zudem ausgedehnte *Parenchymblutungen* nachweisen.

Die feingeweblichen Befunde lieferten mithin den Beweis, daß die Infektion von Chorion und Amnion dieses Feten mit einer Freisetzung von *Endotoxin* einhergegangen ist. Dieses Endotoxin hat im fetalen Organismus eine generalisierte intravasale Gerinnung als morphologisches Indiz eines generalisierten *fetalen Sanarelli-Shwartzman-Äquivalentes* induziert. Die fetale Hyperkoagulabilität dürfte den raschen Verlauf der generalisierten intravasalen Gerinnung im fetalen Organismus nach Einschwemmung von Endotoxin begünstigen. Wahrscheinlich ist aber auch Endotoxin wesentlich früher von der chorialen Deckplatte aus in die fetale Blutbahn, in die fetalen Deckplattengefäße eingeschwemmt worden als in das Intervillum. Beide Teilkomponente müssen dafür in Anspruch genommen werden, daß das generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Äquivalent im fetalen Organismus bereits voll ausgebildet war, ehe die Mutter klinische Zeichen einer Endotoxineinschwemmung aufwies.

Der morphologische Nachweis einer generalisierten intravasalen Gerinnung in den Organen des infans mortuus wirft indessen die Frage auf, ob auch die patho-anatomischen Veränderungen an den Organen des zweiten Zwillings als Ausdruck einer Endotoxin-Kontamination dieses fetalen Organismus gewertet werden können. Eine generalisierte intravasale Gerinnung fehlt bei diesem zweiten Zwillling. Fibrinpräcipitate fanden sich nur in seiner Placenta. Ein Übergriffen der Chorionamnionitis von der Placenta des infans mortuus per continuitatem auf die des zweiten Zwillings war nicht nachweisbar. Der Blasensprung war bei diesem zweiten Zwillling erst unmittelbar vor der Ausstoßung des infans mortuus,  $1\frac{1}{2}$  Std vor dem Ende der Gesamtgeburt erfolgt. Eine hämatogene Propagation der intrauterinen Infektion hätte zwar wesentlich früher auftreten können, hätte dann jedoch auch zu einer entzündlichen Infiltration der Placentarzotten führen müssen. Placentarzotten, choriale Deckplatte und Amnion dieses zweiten Zwillings zeigten jedoch keine morphologischen Indizien einer stattgehabten bakteriellen Infektion.

Einiger morphologischer Hinweis für eine placentare Schädigung waren intravilliöse Blutungen und Stromanekrosen, verbunden mit einem mäßig starken Zottendoem, mit einer Mobilisation der Hofbauer-Zellen und mit einer für den Reifegrad der Placenta ungewöhnlich starken Ektasie und Hyperämie der Zottengefäße. Blutungen in Zottencapillaren sind ein außerordentlich uncharakteristi-

sches Symptom ätiologisch vielfältigster Embryo- und Fetopathien der ersten Schwangerschaftshälfte (GOERTTLER, 1962; TÖNDURY, 1962). Isolierte perivasale Blutungen erlauben keine ätiologischen Rückschlüsse und können nur als Ausdruck einer am Endothel der fetalen Capillaren angreifenden Noxe gewertet werden. Im gegebenen Zusammenhang könnten Zottenhämorrhagien durchaus Ausdruck einer hämorragischen Diathese im Rahmen eines generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomens mit anschließender überschießender Fibrinolyse sein (KÜNZER, 1964; BELLER, 1967). Eine derartige Interpretation würde indessen nicht erklären, warum einerseits die Hämorrhagien ausschließlich die Placenta betrafen, andererseits die generalisierte überschießende Fibrinolyse nicht auch die Fibrinpräcipitate in den fetalen Zottengefäßen erfaßt hat. Unverständlich wäre zudem, warum bei einem Nacheinander von Verbrauchs- und Lysekoagulopathie der nicht von der Chorionamnionitis befallene Zwilling die generalisierte intravasale Gerinnung überlebt und ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben sollte als der *infans mortuus*. Eine generalisierte kombinierte Verbrauchs- und Lysekoagulopathie des zweiten Zwilling erscheint wenig wahrscheinlich. In Kenntnis der klinischen, laborchemischen, bakteriologischen und patho-anatomischen Befunde des Gesamtfalles lassen sich die intravillösen Hämorrhagien dagegen ohne Zwang als Ausdruck einer *lokalen* — auf die Placentarzotten und ihre extraembryonalen Gefäße beschränkten — *Endotoxineinwirkung* interpretieren.

Das morphologische Korrelat der lokalen Endotoxineinwirkung ist aus tierexperimentellen Untersuchungen zum lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomen bekannt. Die lokale, „präparierende“ Endotoxinapplikation führt an Ort und Stelle zu einem akuten entzündlichen Ödem, zu einer Leukocytenanreicherung in den Venen und Capillaren und zu perivasalen leukocytären Infiltraten. Daneben wurden eine Ektasie und strotzende Hyperämie der Capillaren und eine starke Herabsetzung der Capillarresistenz beobachtet (GERBER, 1936; HOIGNE et al., 1951; STETSON, 1951; LEE und STETSON, 1965). Die einmalige lokale Applikation von Endotoxin führt mithin zu einer im wesentlichen entzündlich-ödematischen Gewebsreaktion, die zunächst *nicht* mit Blutungen kombiniert ist (LEE und STETSON, 1965). Der hämorragisch-nekrotisierende Charakter der lokalen entzündlichen Gewebsreaktion ist vielmehr Attribut der — zeitlich um 6—48 Std postponierten — auslösenden intravenösen Endotoxinapplikation beim tierexperimentellen lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. Nach auslösender intravenöser Endotoxininjektion kommt es zunächst gleichfalls zu passagerer Aggregation von Thrombocyten und Leukocyten, verbunden mit disseminierten intravasalen Fibrinpräcipitaten, 3 Std nach intravenöser Injektion treten im Tierexperiment jedoch massive Blutungen in der Umgebung der kleineren Venen und Capillaren auf, 4 Std post injectionem wird das feingewebliche Bild beherrscht von „intensiven Blutungen, Nekrose und Zerstörung der Gewebsarchitektur“ (LEE und STETSON, 1965).

OGATA (1940) und STETSON (1955) haben gezeigt, daß das lokale Phänomen nicht nur durch intravenöse Injektion zur Auslösung gebracht, sondern auch über eine exzessive *lokale Zweitapplikation* von Endotoxin hervorgerufen werden kann. Dabei tritt offenbar Endotoxin von der lokalen Applikationsstelle aus in die Venen über und induziert damit — zeitlich verzögert — die intravenöse Auslösung des Phänomens. Für ein lokales Sanarelli-Shwartzman-Phänomen in der

Placenta wird nach hämatogener Endotoxineinschwemmung in das Intervillum nur diese *Sonderform* Gültigkeit haben können. Denn auch die zweite Kontamination des fetalen Organismus mit Endotoxin wird zunächst die Placenta treffen, d.h. die Endotoxineinschwemmung wird erst nach Passage von Syncytiotrophoblast und Zottenstroma möglich sein.

Vergleicht man die an der Placenta des zweiten Zwillings erhobenen patho-anatomischen Befunde mit den tierexperimentellen Beobachtungen zum lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomen, so fallen der Mangel an leukocytären Infiltraten im Bereich der Placentarzotten und die fehlenden intravasalen Leukocytenaggregate in der extraembryonalen Strombahn auf. Bei einem derartigen Vergleich müssen jedoch die Besonderheiten der *intrauterinen Hämatopoiese* des embryonalen und fetalen Organismus berücksichtigt werden. Im Differentialblutbild des 6. Schwangerschaftsmonates — für mens V wurden von FRÜHLING u. Mitarb. keine detaillierten Angaben gemacht — läßt sich die Zahl der polynukleären reifen neutrophilen Granulocyten für den 4.—5. Schwangerschaftsmonat mit  $12-1500/\text{mm}^3$  errechnen, dürfte aber in Anbetracht der durch die Unreife bedingten „Linksverschiebung“ des „Milieu hématopoïétique“ im 5. Schwangerschaftsmonat eher noch niedriger liegen (FRÜHLING et al., 1949). Sowohl das generalisierte als auch das lokale fetale Sanarelli-Shwartzman-Phänomen spielen sich bei der Chorionamnionitis im 4.—5. Schwangerschaftsmonat also unter den Bedingungen einer extremen Leukopenie ab. Für das generalisierte und lokale Shwartzman-Phänomen des fetalen Organismus in utero sind gelapptkernige neutrophile Granulocyten offenbar nicht unabdingbar. BOHLES Beobachtung eines generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomens bei einem 16 cm langen Feten im 4. Schwangerschaftsmonat deutet in gleicher Richtung. Ob die Funktion der polynukleären neutrophilen Granulocyten im fetalen Organismus bei Endotoxin-einwirkung von unreifzelligen Elementen der Granulocytopoiese übernommen werden kann, oder aber ob die im Tierexperiment erarbeiteten Vorstellungen über die Wertigkeit gelapptkerniger Leukocyten für das lokale oder generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Phänomen beim Menschen — im allgemeinen und in utero im speziellen — keine Gültigkeit haben, muß offen bleiben. Für die Beurteilung placentarer Zottenhämorragien und beginnender Zottennekrosen als dem morphologischen Äquivalent eines lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens erscheint eine *zeitliche Analyse* der morphologischen Symptome unerlässlich. Bei einer dichorialen, diamniotischen Zwillingssplacenta ist der Endotoxinübertritt auf die Placenta des zweiten Zwillings bei stehender Fruchtblase nur nach einmaliger Passage des mütterlichen Organismus denkbar. Die Annahme einer lokalen Sanarelli-Shwartzman-Reaktion in der Placenta setzt damit voraus, daß die erste Endotoxineinschwemmung aus der Placenta des infans mortuus in die mütterliche Blutbahn *wesentlich früher* als der klinisch erstmals unter der Geburt beobachtete Schüttelfrost der Mutter auftrat. Bei der feingeweblichen Untersuchung fanden sich neben frischen perivasalen Zottenhämorragien ältere, ausgelaugte, nur noch schattenhaft erkennbare Extravasate. Zum anderen zeigten die Hofbauer-Zellen in unmittelbarer Nachbarschaft der Blutungen, vereinzelt aber auch bereits fernab der eigentlichen Zottenhämorragien, eine disseminierte, mitunter aber erhebliche Hämosiderinspeicherung, Phänomene, die in dieser Intensität sicher nicht 15 min nach beginnender Blutung auftreten, sondern Stunden benötigen. Es läßt sich

im Nachhinein nicht sicher entscheiden, ob bereits die Erstkontamination der Zotten mit Endotoxin aufgrund ihrer Intensität oder aufgrund morphologischer Besonderheiten der extraembryonalen Capillaren (fehlende Basalmembran!) zu den älteren perivasalen Blutungen geführt hat (STETSON, 1955; BECKER und SEIFERT, 1965), oder ob diese älteren Blutungen bereits Symptom einer zeitlich zurückliegenden Zweitkontamination sind. Die Hämosiderinspeicherung in den Hofbauer-Zellen ist jedoch Indiz für eine Stunden zurückliegende Erstkontamination der Zotten mit dem Endotoxin.

Das Fehlen intravasaler Thrombocytenaggregate und Fibrinpräcipitate in den extraplacentaren Gefäßen des zweiten Zwillinges muß schließlich als Hinweis dafür gewertet werden, daß eine „Generalisierung“ des lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens, wie sie im Tierexperiment beschrieben wurde (GRATIA und LINZ, 1931 a und b), im fetalen Organismus zum Zeitpunkt der Geburt dieses Zwillinges noch nicht stattgehabt hat. In der Phase der auslösenden Endotoxineinschwemmung aus dem Zottenstroma in die placentaren Zottensinusoiden war das reticuloendotheliale System des fetalen Organismus offenbar in seiner Phagocytosekapazität noch nicht erschöpft und „blockiert“. Die das lokale Phänomen auslösende Endotoxineinschwemmung war für den Gesamtorganismus noch „präparierende“ Endotoxineinschwemmung (vgl. LASCH, 1964). Eine frühzeitigere diaplacentare Passage des Endotoxins wird anscheinend dadurch verhindert, daß Endotoxin aufgrund seiner ausgeprägten Oberflächenaktivität zunächst cellulär, d.h. im Syncytiotrophoblast, im Zottenstroma sowie in den placentaren Pericyten und Capillarendothelien, gebunden wird. Die „präparierenden“ geweblichen Reaktionen bleiben demzufolge zunächst örtlich begrenzt und erfassen erst bei länger anhaltender oder in Schüben sich wiederholender Endotoxininfusion auch das übrige Kyema.

Daß aber grundsätzlich eine Generalisation eines lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens auftreten kann, beweisen die Untersuchungen von BLACK-SCHAFFER u. Mitarb. (1947), die durch gleichzeitige intracutane und intravenöse Doppelpräparation mit Meningokokken nach intravenöser Auslösung simultan ein lokales und generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen induzieren konnten. Die intravasalen *Fibrinpräcipitate der Placentarzottengefäße* sind demgegenüber weniger als Ausdruck einer generalisierten intravasalen Gerinnung denn als Symptom des örtlichen Endothelschadens im Bereich der lokalen Sanarelli-Shwartzman-Reaktion zu interpretieren.

Die in einer Fruchtblase der dichorial-diamniotischen Zwillingsschwangerschaft angegangene Chorionamnionitis hatte somit — fassen wir die pathogenetischen Überlegungen zusammen — zunächst zu einer intravenösen Endotoxineinschwemmung in die Blutbahn des infans mortuus mit nachfolgender generalisierter intravasaler Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie geführt, ehe nach dem Einbruch der Schwartzman-aktiven Keime und ihres Endotoxins in das Intervillum dieser infizierten Placenta und damit in die mütterliche Blutbahn auch die zweite Placenta einer kontinuierlichen oder in Schüben ablaufenden hämatogenen Endotoxininfusion unterlag und ein lokales Sanarelli-Shwartzman-Phänomen zeigte. Die Geburt war beendet, ehe eine Generalisation dieses lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens auftreten konnte.

Die vorliegenden pathogenetischen Erörterungen erlauben folgende *Schlussfolgerungen*.

1. Die Chorionamnionitis mit Shwartzman-aktiven Keimen kann zu einer generalisierten Verbrauchsreaktion im mütterlichen Organismus und — prä- oder postponiert — zu einer generalisierten intravasalen Gerinnung und hämorrhagischen Diathese im fetalen Organismus führen. Der intrauterine Fruchttod kann auftreten, noch ehe die Mutter klinische Symptome einer generalisierten Verbrauchsreaktion aufweist.

2. Eine hämatogene Endotoxineinschwemmung in das Intervillum der Placenta induziert zunächst ein auf die Placentarzotten begrenztes lokales Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. Das morphologische Korrelat dieses lokalen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens ist unabhängig vom Entwicklungsstand des fetalen Organismus, insbesondere vom Reifegrad seiner Granulocytopoiese. Lokales und generalisiertes Phänomen können indessen im fetalen menschlichen Organismus auch bei extremer Granulocytopenie auftreten.

3. Lokales und generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen können auch beim Menschen identische Ursachen haben und — in Parallele zum Tierversuch — nur den unterschiedlichen Angriffspunkt (extravasculär oder intravasculär) einer für beide gleichen Noxe, des Endotoxins gramnegativer Bakterien, dokumentieren.

### Literatur

- BANG, N. U., P. C. HARPEL, and F. STREULI: Hypofibrinogenemic hemorrhage. Clin. Obstet. Gynec. **7**, 286 (1964).
- BECKER, V.: Funktionelle Morphologie der Placenta. Arch. Gynäk. **198**, 3—28 (1963).
- , u. K.L. SEIFERT: Die Ultrastruktur der Capillarwand in der menschlichen Placenta zur Zeit der Schwangerschaftsmitte. Z. Zellforsch. **65**, 380—396 (1965).
- BELLER, F. K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1957.
- Beziehungen zwischen Afibrinogenämie und Blutungen. In: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode (Hrsg. H. RUNGE u. I. HARTERT), S. 73. Stuttgart: F. K. Schattauer 1957.
- Fibrinogenopathia intra partum. Blut **9**, 65 (1963).
- Diskussion zum Thema „Sanarelli-Shwartzman-Phänomen“. 8. Sympos. d. Dtsch. Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforsch. (Hrsg. R. GROSS u. D. VOSS). Stuttgart: F. K. Schattauer 1964.
- Klinik und Therapie des septischen Abortes und der Chorionamnionitis. 135. Tgg. der mittelrhein. Ges. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, Heidelberg 10.—11. 6. 1967 (im Druck).
- P. GLAS, and H. ROEMER: Fibrinogenolysis as a cause of obstetric hemorrhage. Amer. J. Obstet. Gynec. **82**, 620 (1961).
- BLACK-SCHAFFER, B., T. G. HIEBERT, and G. P. KERBY: Experimental study of purpuric meningococcemia in relation to the Shwartzman-phenomenon. Arch. Path. **43**, 28 (1947).
- BLEYL, U.: Die Bedeutung der Placenta für perinatale Todesfälle. Med. Welt **41**, 2065—2070 (1963).
- BOHLE, A.: Beitrag zum Sanarelli-Shwartzman-Phänomen während der Schwangerschaft (vergleichende Untersuchungen an mütterlichen und kindlichen Organen). Verh. dtsch. Ges. Path. **44**, 355—357 (1960).
- FRUHLING, L., S. ROGER et P. JOBARD: L'hématologie normale (tissu et organes hématopoïétiques, sang circulant) de l'embryon, du foetus et du nouveau-né humains. Sang **20**, 313—327 (1949).
- GERBER, I. E.: Morphologic aspects of the local Shwartzman-phenomenon. Arch. Path. **21**, 331 (1936).
- The Shwartzman-phenomenon in the kidneys of rabbits. Arch. Path. **21**, 776 (1936).

- GOERTTLER, Kl.: Die Ätiopathogenese angeborener Entwicklungsstörungen vom Standpunkt des Pathologen. I. Europ. Anat. Kongr. Straßburg 1960. Anat. Anz. Erg. **109**, 35 (1960/61). Jena: VEB Fischer 1962.
- GRAEFF, H., W. KUHN u. U. BLEYL: Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei menschlichen Äquivalenten des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens (generalisiertes Schwartzman-Phänomen). Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) **17**, 144—155 (1967).
- GRATIA, A., et R. LINZ: Phénomène de Schwartzman et anaphylaxie. C.R. Soc. Biol. (Paris) **107**, 236 (1931).
- Le phénomène de Schwartzman dans les infections cutanées. C.R. Soc. Biol. (Paris) **107**, 1579 (1931).
- Le phénomène de Sanarelli et de Schwartzman dans la neurovaccine et dans la rage. C.R. Soc. Biol. (Paris) **108**, 425 (1931).
- HOGNÉ, R., F. KOLLER u. H. STORCK: Die Beeinflussung des experimentellen Schwartzman-Phänomens durch ACTH. Dermatologica (Basel) **103**, 234 (1951).
- ILLIG, L.: Das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwände und mikrozirkulatorischer Vorgänge. 8. Sympos. der dt. Arbeitsgemeinschaft f. Blutgerinnungsforsch. am 21./22. 2. 1964 in Tübingen (Hrsg. R. Gross u. D. Voss). Stuttgart: F. K. Schattauer 1964.
- KRECKE, H. J.: Zum generalisierten Schwartzman-Phänomen (Sanarelli-Shwartzman-Phänomen) und seiner Bedeutung für die menschliche Pathologie. Habil.-Schrift. Veröffentlichungen aus der Morph. Pathologie H. 69. Stuttgart: Gustav Fischer 1964.
- KÜNZER, W.: Fetales Fibrinogen. Klin. Wschr. **39**, 536—537 (1961).
- Fetales Fibrinogen. II. Mitt. Untersuchungen zur fibrinolytischen Resistenz des „Nabelvenenfibrins“. Klin. Wschr. **40**, 478—481 (1962).
- Fetales Fibrinogen. III. Mitt. Untersuchungen zur Thrombinsensibilität des Neugeborenenfibrinogens. Klin. Wschr. **41**, 227—230 (1963).
- Zur Physiologie der Blutgerinnung beim Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. **89**, 1005—1010 (1964) u. **89**, 1077—1080 (1964).
- KUHN, W., u. H. GRAEFF: Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei geburts-hilflichen Blutungen. Diagnostik und Therapie. Geburtsh. u. Frauenheilk. **26**, 913 (1966).
- LASCH, H. G.: Blutgerinnung im Schock. 7. Intern. Internistenkongr. München 1962. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- Zur Pathophysiologie und Klinik des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens. Verh. d. dtsch. Arb. gem. f. Blutgerinnungsforsch. 8. Symp. 21./22. 2. 1964, S. 63. Stuttgart: F. K. Schattauer 1964.
- Diskussion zum Thema „Sanarelli-Shwartzman-Phänomen“. 8. Sympos. d. Dtsch. Arbeitsgemeinschaft f. Blutgerinnungsforsch. (Hrsg. R. Gross u. D. Voss). Stuttgart: F. K. Schattauer 1964.
- Das Defibrinierungssyndrom. Vortr. geh. Sept. 1965. St. Moritz Conference on Thrombosis and Hemorrhage. Int. Committee on Haemostasis and Thrombosis. (Manuskript).
- Pathophysiologie des Endotoxinschocks. 135. Tgg. der mittelrhein. Ges. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Heidelberg 10./11. 6. 1967 (im Druck).
- , H. J. KRECKE, F. RODRIGUEZ-ERDMANN, H. H. SESSNER u. G. SCHÜTTERLE: Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie). Folia haemat. (Frankfurt), N.F. **1**, 325 (1961).
- , et F. RODRIGUEZ-ERDMANN: Etude de l'influence du choc sur le système de coagulation dans le phénomène de Sanarelli-Shwartzman. Hémostase **1**, 161 (1961).
- LEE, L.: Reticulo-endothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Schwartzman-reaction. J. exp. Med. **115**, 1065 (1962).
- , and CH. A. STETSON: The local and generalized Schwartzman-Phenomena. In: W. ZWEIFACH, L. GRANT and R. T. McCLUSKEY, The inflammatory process. New York and London: Academic Press 1965.
- MCKAY, D. G., J. F. FEWETT, and D. E. REID: Endotoxin shock and the generalized Schwartzman-reaction in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. **78**, 546 (1959).
- MÜLLER-BERGHAUS, G., K. HUTH, H. J. KRECKE u. H. G. LASCH: Blutlipide und intravasale Gerinnung in der Pathogenese des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens. Schweiz. med. Wschr. **94**, 1519 (1964).

- NIESERT, W., J. SCHNEIDER u. H. MIKLAW: Septischer Schock und generalisierte Shwartzman-Reaktion in der Schwangerschaft. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **24**, 962 (1964).
- OGATA, T.: The Shwartzman type of skin reaction bei means of various body fluids. *Jap. J. med. Sci.* **5**, 25 (1940).
- PFAU, P., H. G. LASCH u. G. GÜNTHER: Sanarelli-Shwartzman-Phänomen bei febrilen Fehlgeburten und schweren Schock- und Blutungszuständen in der Geburtshilfe. *Gynaecologia* **150**, 17 (1960).
- RODRIGUEZ-ERDMANN, F.: Studies on the pathogenesis of the generalized Shwartzman-reaction. III. Trigger mechanism for the activation of the prothrombin molecule. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) **12**, 471 (1964).
- Intravascular activation of the clotting system with phospholipids. Production of the generalized Shwartzman-reaction with plateletfactor 3. *Blood* **26**, 541—553 (1965).
- Bleeding due to increased intravascular blood coagulation: Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood clotting factors (consumption-coagulopathies). *New Engl. J. Med.* **273**, 1370—1378 (1965).
- RUNGE, H., u. P. PFAU: Die Koagulopathien in der Geburtshilfe. *Münch. med. Wschr.* **102**, 1949 (1960).
- STETSON, CH. A.: Studies on the mechanism of the Shwartzman-phenomenon. Certain factors involved in the production of the local hemorrhagic necrosis. *J. exp. Med.* **93**, 489 (1951).
- Studies on the mechanism of the Shwartzman-phenomenon. *J. exp. Med.* **101**, 421 (1955).
- TÖNDURY, G.: Embryopathien. Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen. Bd. 11. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.

Dr. UWE BLEYL  
Pathologisches Institut der Universität  
6900 Heidelberg, Berliner Straße 5