Schrifttum

1. Baily, K. V., J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire **44** (1937) 637. — 2. Burger, K., und V. Dubrauszky, Geburtsh. u. Frauenhk. **13** (1953) 914. — 3. Culiner, A., und S. Shippel, J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire **52** (1945) 545. — 4. Deansley, R., Proc. Roy. Soc., London **126** (1938) 122. — 5. Fischer, H., und C. Riley, J. Clin. Endocr., Springfield **12** (1952) 800. — 6. Fraenkel, L., J. Clin. Endocr., Springfield **3** (1943) 557. — 7. Geist, S. H., und J. A. Gaines, Amer. J. Obstetr. Gynec. **43** (1942) 975. — 8. Gilbert-Dreyfus, H., und C. Attal, Ann. endocr., Paris **10** (1949) 38. — 9. Greenblatt, R. B., Amer. J. Obstetr. Gynec. **66** (1953) 700. — 10. Heizer, H., Geburtsh. u. Frauenhk. **13** (1953) 167. — 11. Husslein, H., und E. Schüller, Wien. klin. Wschr. **71** (1959) 579. — 12. Ingersoll, F., und V. Mc. Dermott, Amer. J. Obstetr. Gynec. **60** (1950) 117. — 13. Kucera, F., Čsl. gynaek. **22** (1957) 36, 239. — 14. Leventhal, M. L., Amer. J. Obstetr. Gynec. **76** (1958) 825. — 15. Netter, A., Compt. rend. Soc. frç. gynéc. et obstétr. **21** (1951) 84. — 16. Nubiola, P., Obstetr. latino-amer. **12** (1954) 405. — 17. Philipp, E., und H. H. Stange, Dt. med. Wschr. **79** (1954) 1519 u. 1528. — 18. Philipp, E., und H. H. Stange, Med. Klin. **52** (1957) 2120. — 19. Philipp, E., und H. H. Stange, Wien. klin. Wschr. **71** (1959) 563. — 20. Plate, W. P., Acta Endocr. **8** (1951) 32. — 21. Plate, W. P., Gynéc. prat., Paris **8** (1957) 9. — 22. Rottinghuis, H., Gynaecologia **134** (1952) 108. — 23. Saphir, W., und M. Parker, J. Amer. Med. Ass. **107** (1936) 1286. — 24. Stange, H. H., Z. Geburtsh., Stuttgart **149** (1957) 16. — 25. Stange, H. H., und K. W. Schaumkell, Z. Geburtsh., Stuttgart **151** (1958) 113. — 26. Stein, I. F., und M. L. Leventhal, Amer. J. Obstetr. Gynec. **29** (1935) 181. — 27. Stein, I. F., und M. R. Cohen, Amer. J. Obstetr. Gynec. **38** (1939) 465. — 28. Stein, I. F., sen., West. J. Surg. **63** (1955) 319. — 29. Turner, S. J., Amer. J. Obstetr. Gynec. **46** (1943) 295. — 30. Williard, M. A., und R. B. Woolf, Amer. J. Obstetr. Gynec. **77** (1959) 826. — 31. Wissmer, B., Praxis, Bern **131** (1952).

Anschr. d. Verf.: Univ.-Frauenklinik Gießen, Klinikstr. 32

Aus der II. Frauenklinik der Medizinischen Akademie Wrocław
(Leiter: Prof. Dr. K. Jabłonski)

Über das Sanarelli-Shwartzmann-Phänomen, hervorgerufen durch Ausräumung der Eireste nach septischem Abortus

Von **K. Jabłoński** und **F. Drabina**

Mit 3 Abbildungen

Im Laufe der Untersuchungen über die Pathogenese der Cholera entdeckte Sanarelli, daß Kaninchen und Meerschweinchen, denen man eine kleine subletale Dosis von Vibrio Cholerae intraperitoneal injizierte, nach darauffolgender intravenöser Injektion eines Kulturfiltrates von Bakterium coli oder Proteus — eingingen. Bei der Sektion der eingegangenen Tiere wurden zahlreiche Blutergüsse am Bauchfell und in den Organen der Bauchhöhle, blutige Exsudate, akuter Magen- und Darmkatarrh mit reichlicher Abschilferung des Epithel und akute Nierenentzündung festgestellt.

Die nächste Beobachtung machte Shwartzmann, der das »allergene« Mittel intrakutan einführte. Er stellte fest, daß die einem Kaninchen intrakutan injizierte Bakteriensuspension anfangs eine lokale Schwellung und Rötung hervorruft. Sobald jedoch demselben Kaninchen nach 24 Stunden das Kulturfiltrat einiger Bakterien intravenös injiziert wird, erscheint nach einigen Minuten oder nach einigen Stunden an der Stelle der vorherigen Injektion eine begrenzte hämorrhagische Reaktion, die daraufhin zu begrenzter Nekrose führt. Diese Reaktionsbereitschaft zeigt sich 4 bis 20 Stunden nach der Vorbereitungsinjektion und dauert höchstens 3 Tage. Die das Phänomen vorbereitende Injektion kann intrakutan oder intraperitoneal sein oder auch in ein Organ gemacht werden, die hervorrufende Injektion muß jedoch intravenös verabreicht werden. Das Sanarelli-Shwartzmann-Phänomen stellt also eine hämorrhagische Reaktion des Tierorganismus dar, die in einem begrenzten Zeitabschnitt, nach Injektion verschiedener Endotoxine, vor allem gramnegativer Bakterien, auftritt.

Die Umstimmung des Organismus ist nicht spezifisch, führt nicht zur Bildung von Antikörpern und hat mit Anaphylaxie oder Allergie, die sich bedeutend später entwickeln, nichts zu tun. Für diese eigenartige klinische Reaktion ist schwerer Kreislaufkollaps sowie allgemeine hämorrhagische Diathese charakteristisch. Anatomopathologisch werden Blutergüsse in verschiedenen Geweben und in allen parenchymatösen Organen, in den Gefäßen dagegen Fibringerinnsel festgestellt. Nach früheren Anschauungen, besonders von Apitz, der sich weitgehend mit diesem Problem befaßte, verursacht die erste Injektion eine »Umstimmung« der Gefäßendothelien, die zweite dagegen führt zu ihrer Schädigung, die nun eine allgemeine hämorrhagische Diathese zur Folge hat. Die neueren Untersuchungen ergaben, daß die Hauptursache des SSP. Blutgerinnungsstörungen sind (Good und Thomas, Shapiro und McKay, Kleinmaier und Mitarb., Pfau, Lasch und Günther).

McKay und Mitarb. stellten 1953 bei der Sektion von Frauen, die an Schwangerschaftskomplikationen gestorben waren, ähnliche Symptome fest, wie sie bei Tieren im SS-Versuch auftreten. 1959 berichteten sie über 7 Schwangere, die infolge einer Kolisepsis gestorben sind. Bei 4 von ihnen stellten sie anatomopathologisch ein charakteristisches Bild des Sanarelli-Shwartzmann-Phänomen fest. Bohle und Krecke beschrieben 10 Fälle, in denen sowohl die klinischen Krankheitssymptome, als auch das Sektionsbild dem SSP. bei Tierversuchen entsprachen. Drei dieser Fälle betrafen schwangere Frauen, deren Tod im Verlauf eines febrilen Abortus erfolgte. Klinisch war der Krankheitsverlauf besonders violent: Hohes Fieber, Kollaps, mit Bewußtlosigkeit, hämorrhagische Diathese und Exitus innerhalb von 24 Stunden. Während der Sektion wurden Fibringerinnsel in den Gefäßen verschiedener Organe (Gehirn, Tonsillen, Herz, Thymus, Leber, Bauchspeicheldrüse, Därme, Nieren, Gebärmutter, Mamma und Haut) festgestellt.

Anfangs wurde angenommen, daß die intravasale Gerinnung des Fibrin Ursache der Polymerisation und der Denaturierung des Fibrinogen sei (Thomas und Mitarb.). Es erwies sich jedoch, daß es sich hier nicht um die Fibrinogen-Fibrin-Reaktion handelt, sondern daß der ganze Blutgerinnungsprozeß in allen seinen Faktoren gestört wird (McKay und Shapiro, Kleinmaier und Mitarb., Pfau, Lasch und Günther u. a.). Als Beweis dafür dienten u. a. die Beobachtungen von Thomas sowie von McKay und Shapiro, welche zu der Feststellung führten, daß bei Tieren, denen man Heparin oder einige Zeit vorher Dikumarol verabreichte, das experimentelle Hervorrufen des SSP nicht gelingt. Die Rolle der morphotischen Blutbestandteile bei dem Entstehen dieser Reaktion ist unbekannt. Thomas und Good stellten experimentell fest, daß das SSP. bei Thrombozytopenie nicht auftritt.

Eigener Fall: Kranke W. N., 30 J. alt (K.-G.-Nr. 1658/1960) 1945 Bauchtyphus ohne Komplikationen. 2 Spontangeburten, letzte vor 6 Jahren. Vor 9 Jahren Fehlgeburt ohne Komplikationen. Menstruationen normal 28/3 bis 4, letzte regelrechte am 2. 1. Am 8. 5. spritzte sich die Patientin in die Gebärmutter, um eine Abtreibung hervorzurufen, mit Hilfe eines Gummiballon mit Ebonitkanüle etwa ein halbes Glas zur Hälfte mit Wasser verdünnten reinen Alkohol ein. Einige Minuten nach der Einspritzung verspürte sie einen Alkoholrausch, der ungefähr 1 Stunde anhielt. 48 Stunden später traten Unterleibsschmerzen, Schüttelfrost, erhöhte Temperatur bis 39,2 °C sowie Blutung aus der Scheide auf. Sie meldete sich in einem Kreiskrankenhaus, wo man einen bereits im Gang befindlichen Abortus im 4. Schwangerschaftsmonat feststellte. Kurz nach der Untersuchung erfolgte ein Abortus der ganzen Fruchtblase mit dem 4monatigen mazerierten Fetus. Curettage. 2 Stunden nach dem Eingriff erschienen im Gesicht ausgedehnte Blutergüsse, die sich rasch auf den Leib, die Glieder und sogar auf

Abb. 1. Blutergüsse im Gesicht

die Fußsohlen erstreckten. Auch Nasenbluten trat auf. Gleichzeitig mit diesen Erscheinungen begann sich der Zustand der Kranken rapide zu verschlechtern. Es stellte sich ein schwerer Kreislaufkollaps mit Bewußtlosigkeit ein. Der fadenförmige Pulsschlag war zeitweise nicht fühlbar, der Blutdruck nicht zu messen. Intravenöse Dauertropfinfusion mit 5% Traubenzuckerlösung, Noradrenalin, Kariamid, Strychnin und Koffein und Bluttransfusion. In einer Fernsprechkonsultation empfahlen wir, die bisherige Behandlung fortzusetzen und die Kranke nach Möglichkeit in unsere Klinik zu überweisen. Der schwere Zustand hielt jedoch bis nächsten Morgen an. Der Blutdruck schwankte zeitweise von unmeßbaren Werten bis 115/80. Nach über eine Stunde andauernder Bewußtlosigkeit klagte die Kranke über eine Sehschwäche. Oligurie und frisches Blut im Stuhl. Blut- und Harnuntersuchung in dieser Zeit ergaben: 76% Hb, 3 820 000 Erythrozyten, 16 000 Leukozyten mit leichter Linksverschiebung; Gerinnungszeit bedeutend, bis zu 18 min verlängert. Rest-Stickstoff im Blutplasma — 78 mg%. Albuminurie 4,224%. Im Sediment eine große Anzahl von Erythrozyten, zahlreiche grobkörnige Zylinder.

Am Tag nach dem Eingriff besserte sich der Zustand der Kranken (Puls 94/min; RR 100/70), worauf sie in unsere Klinik eingeliefert wurde. Befund: Die Kranke bei Bewußtsein; schwache Lichtreaktion der Pupillen, die verminderte

Abb. 2. Blutergüsse am Oberarm

Sehkraft dauert an. In der Mundhöhle, in der Schleimhaut der Bakken, der Kehle und des Zahnfleisches sind zahlreiche flächenhafte Blutergüsse sichtbar. Die Brustorgane o. B. Der Leberrand druckempfindlich. 2 Fingerbreiten unter dem Rippenbogen tastbar. Die Blutergüsse in der Haut beginnen sich zu verkleinern. Weiterhin besteht Oligurie sowie Blutstuhl.

Augenhintergrund: Grenzen der Sehnervscheiben an der Schläfenseite leicht verwischt. Netzhaut in der Gegend der gelben Flecke geschwollen. Große flächenartige Suffusionen neben den Gefäßen. Laryngologischer Befund: Strichförmige Blutungen in der Schleimhaut der Nasenflügel, zahlreichere und größere in der Schleimhaut der Backen, der Gaumenbögen, der hinteren Rachenwand und des Kehlkopfes. Zystoskopie: ausgedehnte Blutergüsse in der Blasenschleimhaut.

Abb. 3. Blutergüsse an den Fußsohlen (Die Aufnahmen zu den Abb. 1 bis 3 wurden am 5. Krankheitstag gemacht)

Der allgemeine Zustand der Kranken war bedenklich. Apathie, schwacher Pulsschlag 105/min, RR bis 110/70, Temperatur 38,5. Im Blut: 19300 Leukozyten mit Linksverschiebung, Blutplättchen — 200760, Gerinnungszeit bis zu 4 min verlängert, Rest-N 100,5 mg%, Bilirubin 0,8 mg%. Hochgradige Oligurie, im Urin Eiweißspuren, zahlreiche frische Erythrozyten und ihre Schatten, Leukozyten und einzelne grobkörnige Zylinder. Die am nächsten Tag untersuchten Blutgerinnungsfaktoren wiesen keinerlei Abweichungen von der Norm auf. Der Krankheitsverlauf ohne weitere Komplikationen. Der Kranken wurden Terramycin, Kardiaka und Vitamine verabreicht. Die 24-Stunden-Harnmenge anfangs 320 ml, wuchs am 4. Tag der klinischen Behandlung auf 1600 und am 6. Tag zu 1900. Parallel dazu normalisierte sich der Rest-N im Blut sowie der Urinbefund. Am 10. Tag verschwanden die letzten Spuren von Blutergüssen in der Haut. Die volle Sehkraft kehrte zurück. Am 5. Krankheitstag entnahmen wir vom Gesäß einen blutig infarzierten Hautausschnitt von der Größe 3 × 8 mm. Die histopathologische Untersuchung des nach W e i g e r t gefärbten Präparates wies kein Fibrin in den Gefäßen auf.

D i s k u s s i o n

Die beobachteten klinischen Erscheinungen wie: schwerer Kreislaufkollaps, allgemeine hämorrhagische Diathese mit Blutgerinnungsstörung sowie die Umstände, unter welchen sie auftraten, zeigten viele gemeinsame Merkmale mit dem SSP. bei Tierexperimenten. So konnten wir für unseren Fall nach vielen Erwägungen keine richtigere Erklärung als das SSP. finden. Unsere Meinung, daß wir es mit einer derart speziellen Erscheinung zu tun hatten, wurde von der Tatsache bekräftigt, daß wir bei so oft vorkommenden febrilen Abortus und Ausräumungen der Abortusreste bisher keinen ähnlichen klinischen Symptomenkomplex begegnet waren. Welcher Art der hervorrufende Mechanismus im beschriebenen Fall war, ist im Augenblick schwer zu bezeichnen. Ebenfalls ist schwer zu erklären, ob die Einführung der Bakterien in die Blutbahn während der Alkoholeinspritzung in die Gebärmutter stattfand, und somit die »Vorbereitungsinjektion« erfolgte, und die nach 48 Stunden vorgenommene Curettage

der infizierten Gebärmutterhöhle die »hervorrufende Injektion« war oder ob die Curettage allein die beschriebene Reaktion hervorrief. Bekanntlich führt nach Apitz und McKay die Schwangerschaft auch selbst zu solch einer Umstimmung des Organismus, wie sie die »Vorbereitungsinjektion« hervorruft, so daß sogar die einmalige Injektion von Kulturfiltraten der B. coli bei schwangeren Tieren das SSP. hervorruft. Auf welche Weise es in der Schwangerschaft zur Umstimmung kommt, bleibt vorläufig ungeklärt. In der Differentialdiagnose konnte Fruchtwasserembolie in Betracht gezogen werden, was jedoch fast unwahrscheinlich ist, da das Fruchtei in toto ausgestoßen wurde.

Das SSP. beim Menschen wurde bisher nur bei Obduktionen festgestellt. Es mangelt an Publikationen über Kranke, die es überstanden haben, außer einem einzigen von Pfau, Lasch und Günther beschriebenen Fall, den diese als einzigen in der Literatur bezeichneten. Hier kam es jedoch nicht zur Entwicklung des vollen klinischen Bildes des SSP. Ihre Diagnose stützte sich eigentlich nur auf festgestellte Blutgerinnungsstörungen sowie auf die Analogie des anfänglichen Verlaufs mit einem vorher beobachteten und mit Exitus geendeten Abortus. In diesem Fall zeigte das Obduktionsergebnis außer geringen Blutsuffusionen des Perikardium keine anderen Symptome der hämorrhagischen Diathese sowie keine charakteristische Nierenrinden-Nekrose, nur mehr oder weniger große Fibringerinnsel in den Gefäßen der Lunge, Leber, Milz, Nieren und Gebärmutter, was die Autoren als typisch für das SSP. halten. Sie sind überzeugt, daß ein frühzeitiges Verabreichen von Heparin im 2. Fall die extreme Entwicklung des Phänomen verhindert und der Kranken das Leben gerettet hat.

Das Obduktionsergebnis ist sehr charakteristisch und wurde von Apitz, Bohle, Krecke, McKay u. a. eingehend beschrieben. Außer den schon erwähnten Fibringerinnseln in den Gefäßen möchten wir besonders auf die fast immer vorkommende Nierenrinden-Nekrose, die im allgemeinen als charakteristisches Symptom angesehen wird, hinweisen. Eingehende Untersuchungen von Bohle und Krecke ergaben, daß sowohl in den Glomerula, als auch in den zuleitenden Gefäßen Fibrin ausfällt und dieses eben der Entstehungsgrund für Nekrose ist. In unserem Fall würden die heftig anwachsenden Erscheinungen einer Niereninsuffizienz von der Schädigung des Organs zeugen. Auch die Vergrößerung der Leber, deren Rand zweifingerbreit unter den Rippenbogen reicht, spräche für die Schädigung noch anderer innerer Organe und für dieselbe Ätiologie.

Die Tatsache, daß wir im histologischen Präparat des Hautausschnittes einer blutunterlaufenen Stelle keine Fibringerinnsel in den Gefäßen fanden, ist damit zu erklären, daß der Ausschnitt am 5. Tag entnommen wurde, als sich die Hautveränderungen schon in fortgeschrittener Regression befanden. In dieser Zeit konnten sich fibrinolytische Prozesse schon voll entwickelt haben.

Eine Reihe von Autoren (Thomas, McKay und Shapiro, Perlick) halten das Verabreichen von Heparin in hoher Dosis für die richtige Behandlungsart, welche die Entwicklung des SSP. verhindern kann. Dafür könnte der Fall von Pfau, Lasch und Günther sprechen, die der Meinung sind, daß Heparin möglichst rechtzeitig, gleich nach Auftreten heftiger klinischer Symptome und vor der Entwicklung der hämorrhagischen Diathese zu verabreichen sei. Es ist klar, daß man außer dem gewissermaßen spezifisch vorbeugenden Verabreichen des Heparin vor allem den Schock und die Infektion bekämpfen muß. Der günstige Verlauf unseres Falles spricht nicht gegen den therapeutischen Nutzen einer Heparinbehandlung, zeugt jedoch davon, daß das Auftreten des SSP. beim Menschen unter gewissen Umständen nicht unabwendbar zum Tode führen muß und daß entsprechende Behandlung von Schock und Infektion dem Organismus über die schwere und kritische Zeit hinweghelfen kann.

Schrifttum

Apitz, K., Virchows Arch. path. Anat. **293** (1934) 1; Z. exper. Med. **89** (1939) 699. — Bohle, A., und H. J. Krecke, Klin. Wschr. **37** (1959) 803. — Good, R. A., und L. Thomas, J. exper. Med. **97** (1953) 871. — Hirszfeld, L., Immunologia ogólna. Warschau 1948. — Kleinmaier, H., K. Goergen, H. G. Lasch, H. J. Krecke und A. Bohle, Z. exper. Med. 1322 (1959) 275. — Martius, H., Lehrbuch der Geburtshilfe. Stuttgart 1959. — Mc Kay, D. C., S. E. Merril, A. E. Weiner, A. T. Hertig und D. E. Reid, Amer. J. Obstetr. Gynec. **66** (1953) 505. — Mc Kay, D. C., J. F. Jewett und D. E. Reid, Amer. J. Obstetr. Gynec. **78** (1959) 546. — Pfau, P., H. G. Lasch und O. Günther, Gynaecologia **150** (1960) 1, 17. — Perlick, E., Antikoagulantien, Leipzig 1957. — Shapiro, S., und D. C. Mc Kay, J. exper. Med. **107** (1958) 353. — Shwartzmann, G., Klin. Wschr. **9** (1930) 1925, 1974.

Anschr. d. Verf.: II. Frauenklinik der Medizin. Akademie Wroclaw (Polen) ul. Dyrekcyjna 5/7

Aus der Universitäts-Frauenklinik Jena (Direktor: Prof. Dr. W. Möbius)

Serumferment-Aktivitätsuntersuchungen bei Fehlgeburten

Von **W. Carol** und **A. Bonow**

Mit 3 Abbildungen

In den letzten 8 Jahren sind Ferment-Aktivitätsbestimmungen im Serum in zunehmendem Maße auch für differentialdiagnostische Fragestellungen der Routine-Medizin eingesetzt worden. Diese Entwicklung wurde im wesentlichen eingeleitet durch Untersuchungen amerikanischer Autoren (Karmen, Wroblewski und La Due 1955, [11, 25]), die beim Herzinfarkt eine starke Erhöhung der Aktivität der Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase feststellen konnten. Es handelt sich hier um eines der Fermente, die ubiquitär in allen Körperzellen vorkommen und wichtige Reaktionen des Energie- und Baustoffwechsels katalysieren. Im Gegensatz dazu üben die normalerweise in geringen Mengen im Serum auftretenden Fermente dort keine Funktionen aus, sondern sind der Ausdruck für eine sich ständig vollziehende, mit geringem Fermentaustritt einhergehende »Zellmauserung« [9]. Dieser geringe Serumfermentspiegel wird vom Organismus unter normalen Bedingungen konstant gehalten. Bei Erkrankungen, die mit starken nekrobiotischen Prozessen einhergehen, kommt es aber zu einem mehr oder minder starken Anstieg des Serumspiegels der normalerweise intrazellulär lokalisierten Fermente, von denen außer den Transaminasen auch noch die Laktatdehydrogenase (LDH), die Malatdehydrogenase (MDH) [2, 9]) und die Aldolase (ALD) genannt werden sollen. Betrachtet man die stark erhöhten Serumaktivitäten beim Herzinfarkt, bei akuten degenerativen Lebererkrankungen oder bei der progressiven Muskeldystrophie, so drängt sich der Gedanke auf, daß die im Serum nachweisbaren Fermentmengen ein Maß sind für den Umfang des Zelluntergangs in den betreffenden Organen. Demgegenüber haben Hauss und Mitarb. [7] die durch experimentelle Untersuchungen gut begründete Meinung vertreten, daß es sich um allgemeinen Fermentaustritt infolge Permeabilitätsänderungen der Zellmembranen auf dem Boden eines »akuten Syndrom« oder der sog. »vegetativen Gesamtumschaltung« nach Hoff handelt. Selbstverständlich muß dabei angenommen werden, daß es im Bereich der hauptbetroffenen Organzellen zum stärksten »Leckwerden« der Zellmembranen kommt.

Gegenüber diesen in allen Geweben vorkommenden Fermenten gibt es solche, die nach heutigen Kenntnissen im wesentlichen nur in einem Organ vorkommen, so daß bei Feststellung einer Aktivitätserhöhung auf die Erkrankung dieses Organs geschlossen werden kann. So stellt beispielsweise die Sorbitdehydrogenase (SDH) ein leberspezifisches Ferment dar, das nach heutigen