C2701

(Aus der Universitäts-Frauenklinik Graz [Direktor: Prof. Dr. *K. Ehrhardt*].)

Zur Ätiologie der Fehlgeburt.

Von

Dr. med. hab. Richard Bayer,

Assistent der Klinik.

Mit 25 zum Teil farbigen Textabbildungen[1].

I. Einleitung.

Als Fehlgeburt bezeichnen wir nach *Nürnberger* „die Unterbrechung einer intrauterinen Gravidität in den ersten 28 Wochen mit gleichzeitiger oder später nachfolgender Ausstoßung des Eies auf natürlichem Wege". Die Veranlassung zur Unterbrechung geben:

1. Willkürliche Maßnahmen, die den Fortbestand der Schwangerschaft stören. Hierher gehört die aus vitaler oder eugenischer Indikation bewußt herbeigeführte Unterbrechung der Schwangerschaft (artefizieller Abortus) und die indikationslose, unter das Strafrecht fallende Unterbrechung der Schwangerschaft (krimineller Abortus).
2. Erkrankung der Mutter.
3. Erkrankungen des Eies.

Über die zahlenmäßige Verteilung dieser 3 Abortusursachen finden sich bis jetzt im Schrifttum keine sicheren Angaben. Während die Rate des kriminellen Abortus einer annähernd sicheren Schätzung zugänglich geworden ist, war für den spontanen Abortus ein Prozentsatz von 23—73% ungeklärt.

K. W. Schultze und *ich* konnten nun darauf verweisen, daß im Schrifttum zwei wohl immer erwähnte, biologisch und zahlenmäßig jedoch kaum gewertete Abortusursachen diese Lücke fast auszufüllen vermögen: die Fehlbildungen des Eies (Abortiveier) und die intrauterin begrenzt entwicklungsfähigen Früchte. Dementsprechend mußte auf Grund unserer Untersuchungen die Ansicht von der Bedeutung bisher angenommener mütterlicher Ursachen einer Revision unterzogen werden, da bei der Auszählung eines großen Beobachtungsgutes die Allgemeinerkrankungen der Mutter als auslösendes Moment für die frühzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft weit zurücktreten.

An 1000 Abortusfällen, die im Laufe der 2 letzten Jahre in unserer Klinik zur Behandlung gekommen sind, gelang es durch eine genaue Untersuchung der Abortusabgänge sowie über eingehende anamnestische Erhebungen und Untersuchungen der Eltern verschiedene Fragen über die Ätiologie der Fehlgeburt zu klären und die zahlenmäßige Bedeutung einzelner Faktoren zu erfassen.

[1] Die farbige Bildwiedergabe konnte mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie zum Abdruck gebracht werden.

II. Die zahlenmäßige Verteilung der Abortusursachen.

In der Literatur des letzten Jahrzehntes finden sich über den zahlenmäßigen Anteil der einzelnen Abortusursachen nur spärliche Angaben. *Madsurglinsky* nimmt bei 15% spontaner Fehlgeburten mütterliche Erkrankungen, bei 42% ein Trauma als Ursache an, während er 43% als nicht klärbar bezeichnet. *Borras* und *Pinneda* bringen 17% ihrer Abortusfälle mit Zyklusstörungen in Beziehung und glauben für 6% Tumoren des Uterus als Ursache für den Abortus annehmen zu können. Diese Zahlen, die einen unverhältnismäßig hohen mütterlichen Anteil am Abortusgeschehen zum Ausdruck bringen, werden korrigiert, wenn der kriminelle Abortus miterfaßt wird. So zählt dann *Madsurglinsky* den Anteil mütterlicher Erkrankungen mit 9% aus.

K. W. Schultze bezieht auf Grund seines Untersuchungsgutes, das erstmalig abortive Eifehlbildungen berücksichtigt, die Ursachen in 15,1% auf Erkrankungen der Mutter, in 25,6% auf Erkrankungen des Schwangerschaftsproduktes, nimmt 21% als kriminell bedingt an und bezeichnet 38,3% als fraglich. Nach einer persönlichen Mitteilung registriert der Autor bei Zunahme seines Materials den Anteil der von ihm beobachteten unterwertigen Schwangerschaftsprodukte heute schon mit fast 40%, wobei die Zunahme in diesem Ursachengebiet von einer Abnahme der ungeklärten Fälle begleitet ist.

In meinem geschlossenen Erfassungsgut verteilen sich die Fälle entsprechend der Einteilung der Abortusursachen nach *Stöckel* in folgender Weise:

I. Affektionen der Genitalorgane.

1. Endometritis decidualis. 5 Fälle = 0,5%. Trotz genauer histologischer Untersuchung der Decidua konnten wir nur in 2 Fällen eine auffallende hyperplastische Decidua mit starker zelliger Infiltration finden. 3mal bestand eine akute Gonorrhöe, die wir als Abortusursache ansprechen können. An Frucht und Fruchtanhängen nichts Besonderes.

2. Behinderung des Uteruswachstums. 10 Fälle = 1,0%. Eine Retroflexio uteri fixata war in 8 Fällen als Abortusursache anzusprechen, Adnextumoren waren 2mal zu finden.

3. Raummangel im Uterus, 17 Fälle = 1,7%:

a) Mangelhafte Uterusentwicklung oder Mißbildung: 1 Abortus habitualis bei Uterus bicornis unicoll. 1 Abortus habitualis bei Uterus subseptus.

b) Uterus myomatosus: 15 Fälle bei denen ein Uterusmyom sicher den Bestand der Gravidität erschwerte.

4. Mangelhafter Schutz des unteren Eipols, 4 Fälle = 0,4%, 2 Lacerationsektropien, 2 Cervixcarcinome.

5. Innersekretorische Einflüsse des Corpus luteum. Wir glauben auf Grund der genauen Sichtung unseres Materials, bei größter Vorsicht

der Beurteilung in diese Gruppe, zu der noch Fälle mit allgemein neurovegetativ erhöhter Erregbarkeit kommen (VIII. nach der *Stöckel*schen Einteilung), 164 Fälle reihen zu können. Das ist also 16,4%.

6. Erkrankungen des Eies und individuelle Resistenzverschiedenheiten der einzelnen Eier. 506 Fälle = 50,6%. In diese Gruppe müssen wir einmal unsere 454 Fälle von Eifehlbildungen reihen. Dazu kommen noch 52 Fälle mit normal scheinenden Früchten, deren Ausstoßung wir aus später noch zu besprechenden Gründen auf Letalfaktoren zurückführen zu können glauben.

II. Akute Infektionen, 7 Fälle = 0,7%; 2 Fälle mit Grippe; lokalisierte Infektionen: 1 Fall mit Pneumonie, 2 Fälle mit Pyelitis, 2 Fälle mit Appendicitis.

III. Chronische Infektionen außerhalb des Genitales, 3 Fälle = 0,3%. 3 Fälle mit Lues (Spätabortus). Tuberkulose als Abortusursache sehen wir nicht mehr, seitdem jede Gravidität bei mittelschwerer und schwerer Tuberkulose rechtzeitig unterbrochen wird.

IV. Dekompensierter Herzfehler, 2 Fälle = 0,2%. 2 Fälle mit schwerer Myokarditis.

V. Chronische Nephritis. 4 Fälle = 0,4%. 4 Fälle mit Placentarinfarkten und vorzeitiger Placentalösung.

VI. Medikamentöse Intoxikationen. 1 Fall = 0,1%. Hierher können wir nur einen Fall von Leuchtgasvergiftung rechnen, bei dem der intrauterine Fruchttod trotz nicht letaler mütterlicher Vergiftung eintrat.

VII. Traumen. 215 Fälle = 21,5%. Hierzu zählen wir den kriminellen Abortus, den wir in 209 Fällen als Ursache angesehen haben. In 6 Fällen, bei denen ein krimineller Eingriff unbedingt auszuschließen war, konnten wir den Einfluß eines länger wirkenden Traumas feststellen. Es handelte sich um Straßenbahnschaffnerinnen die unter der Einwirkung der ständigen Erschütterung beim Fahren auf der Straßenbahn abortierten, wobei als primäre Ursache eine neurovegetative Übererregbarkeit nachzuweisen war.

VIII. Schwere psychische Traumen: Kein Fall.

IX. Ungenügende Ernährung: Kein Fall.

X. An fetalen Ursachen fanden wir 16 Fälle = 1,6%. Nabelschnurbruch 2 Fälle, Hydrops fetus univ. 1 Fall, schwere amniotische Verwachsungen 3 Fälle, Spaltbildungen und andere Mißbildungen 7 Fälle, akutes Hydramnion 1 Fall, Chorionangiom 2 Fälle.

Überschauen wir diese Häufigkeitsübersicht, so dominiert absolut als wichtigste Abortusursache die Gruppe der Störungen der Eientwicklung und der individuellen Resistenzverschiedenheit, dann folgt die Gruppe der Corpus luteum-Insuffizienz. Alle übrigen Abortusursachen die bis jetzt im Vordergrund standen machen zusammen an unserem Erfassungsgut nur 7,5% aus. — Der spontane Abortus umfaßt einen zahlenmäßig gesicherten Anteil von 74,3%, die Rate des krimi-

nellen Abortus wird mit 21,5% angenommen. Ein Rest von 4,6% der Fehlgeburten konnte nicht geklärt werden. Klinisch gesehen beobachteten wir:

1. 142 Abortus imminens-Fälle, die ein normales Schwangerschaftsprodukt aufwiesen. 22 dieser drohenden Fehlgeburten konnten nicht aufgehalten werden.

2. 185 Fälle waren als Abortus incompletus zu bezeichnen. In dieser Gruppe konnte weder anamnestisch noch klinisch ein Fruchtabgang erhoben werden. Die histologische Untersuchung der Placenta oder der Chorionreste ergab jedoch in 112 Fällen Störungen der Zottenentwicklung, während bei 73 Fällen normale Zotten nachweisbar waren.

3. 331 Fälle kamen unter der Diagnose eines Abortus incipiens, Ab. completus oder Ab. incompletus zur Behandlung. In dieser Gruppe war der Nachweis normaler Früchte und Fruchtanhänge möglich.

4. 342 Fälle wurden unter den Diagnosen Ab. imminens, Ab. incipiens, Ab. completus und Ab. incompletus eingeliefert. Hier ergab die Untersuchung der Abortusabgänge das Vorhandensein schwerer Eientwicklungsstörungen.

III. Die Verteilung der Abortushäufigkeit auf die einzelnen Schwangerschaftsmonate.

Nach *Patek* verteilen sich die Fehlgeburten zeitlich so, daß 30% im 2., 40% im 3. und 20% im 4. Schwangerschaftsmonat ausgestoßen werden. *Küstner* kam zu ähnlichen Zahlen (25%, 48%, 16%). Der Abortusgipfel liegt also nach diesen Erfassungsgrundlagen im 3. Monat. Daran hat sich trotz bestimmter Verschiebungen in der Anschauung der Abortusursachen nichts geändert, denn auch *K. W. Schultze* und *ich* finden diese Erfahrung an unserem Material bestätigt. Man könnte aus diesem Vergleich heraus fast verleitet sein anzunehmen, daß die Höhe des kriminellen Abortus in den zurückliegenden Jahren überschätzt wurde und daß unter der damals vorherrschenden Ansicht, 40—80% der Fehlgeburten seien kriminell bedingt, eben ein sehr großer Prozentsatz abortiver Fehlbildungen dem kriminellen Abortus zugezählt wurden. *Reichart* vertritt als Statistiker gegen die Meinung von *Phillip* diesen Standpunkt in jüngster Zeit und meint die Annahme der hohen kriminellen Abortusraten in der „Systemzeit" seien unrichtig. Wenn auch die rechnerischen Grundlagen *Reicharts*, wie seine Überlegungen bestechend sind, so möchte ich in diesem Zusammenhang auf Grund unserer Erfahrungen nur feststellen, daß der Vergleich der derzeit erfaßten Abortusfälle mit den Fehlgeburtenzahlen vor 1933, unter Berücksichtigung des Rückganges der kriminellen Schwangerschaftsunterbrechung kein sicheres Kriterium sein kann. Beobachten wir doch auch heute noch immer, wenn auch sicher vermindert, Fehlgeburten mit abortiven Eiern, die kriminell eingeleitet wurden.

An unserem Erfassungsgut sehen wir die größte Häufigkeit des Abortus am Ende des dritten Schwangerschaftsmonates. Die Aufteilung der Eifehlbildungen zeigt, daß sie die Frühabortusrate bestimmt (Ml I—II 9,7%; Ml II—III 19,6%; Ml III—IV 2,8%). Der Abortus mit Normalfrüchten, hinter dem sich der Großteil des kriminellen Abortus verbirgt, ist gegen das zweite Schwangerschaftsdrittel verschoben (Ml I—II 2,8%; Ml II—III 7,6%; Ml III—IV 8,3%; Ml IV—V 7,6%; Ml V—VI 4,7%.) Der Abortus imminens zeigt zwischen Ml II nud IV sein häufigstes Vorkommen.

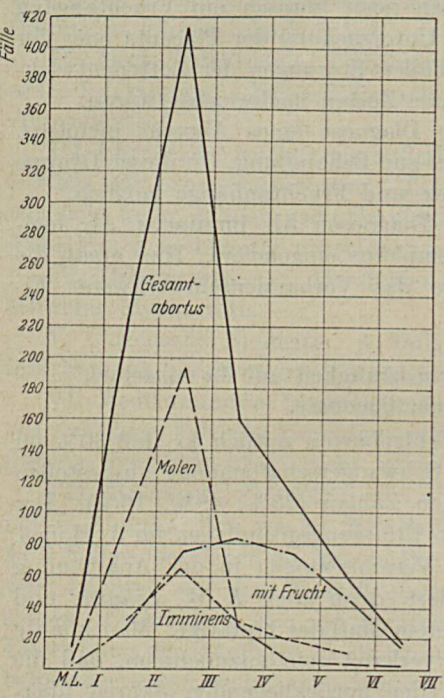

Abb. 1 Die Verteilung der Abortushäufigkeit in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten.

Diese zeitliche Verteilung fordert die Beantwortung der Frage nach dem Warum? Sehen wir von der Feststellung ab, daß der kriminelle Abortus scheinbar aus technischen Gründen jetzt an der fortgeschrittenen Schwangerschaft ansetzt, so finden wir doch einen deutlichen Unterschied des Häufigkeitsgipfels der Molen (Fehleier) gegenüber den Abortusfällen mit normal entwickelten Schwangerschaftsprodukten. Während die Molen am häufigsten im 2. bis 3. Schwangerschaftsmonat zur Ausstoßung gelangen, sehen wir den Häufigkeitsgipfel der Abortusfälle mit normalen Produkten zwischen dem 3.—4. Schwangerschaftsmonat liegen. Dieser Befund bestätigt an sich Bekanntes (*His*, *Hegar* und *Mall* haben schon festgestellt, daß die abortiven Fehlbildungen ihre größte Häufung im 2. Schwangerschaftsmonat zeigen und im 3. nur mehr selten zu beobachten sind), gibt uns aber einen Hinweis auf die biologischen Verhältnisse, die den Eintritt der Ausstoßung bedingen.

Wie wir später noch näher ausführen werden, sind die verschiedenen Molenbildungen (Fehleier) neben anderen Merkmalen dadurch gekennzeichnet, daß die Choriondifferenzierung auf einem frühen Zustand stehen bleibt und an den Eiern eine richtige Placentation überhaupt nicht oder nur unvollkommen einsetzt. Mit diesen morphologischen chorialen Entwicklungshemmungen sind auch hormonale Dysfunktionen zu erwarten. Und tatsächlich finden wir diese Annahme einmal darin bestätigt, daß der Großteil der Fälle mit Molen schon sehr früh eine

Prolan B-Reaktion vermissen läßt (Windmole, Embryonalmole, zum Teil auch die Blutmole), im Gegensatz zur exzessiven Entartung des nicht ausdifferenzierten Chorion, der Blasenmole, bei der sehr hohe Prolan B-Werte zu finden sind.

Die ausreichende Chorionhormonbildung muß eine besondere Bedeutung für die Funktion des mütterlichen Gelbkörpers und für die Übergangssicherung zur placentaren Corpus luteum-Hormonbildung haben. Finden wir doch beim Menschen in den ersten 70 Tagen der Schwangerschaft den auffallend hohen Chorionhormonspiegel; gerade also in einer Zeit, in der sich das junge Chorion differenziert und zur Placenta wird (die endgültige Placentaanlage ist ungefähr nach dem 62. Tag angelegt), selbst jedoch kaum schon Gelbkörperhormon erzeugen dürfte. Um den 70. Tag fällt nach *Engle* der Chorionhormonspiegel rasch ab. In dieser Zeit beginnen Rückbildungserscheinungen am mütterlichen Corpus luteum, so daß wir nicht fehl gehen, wenn wir die von *Ehrhardt* nachgewiesene Gelbkörperhormonbildung in der jungen Placenta um diese Zeit einsetzend annehmen. — Diese Phase, die *Ehrhardt* als biologischen Stafettenwechsel bezeichnet hat, ist für die junge Schwangerschaft eine kritische. Und zwar dann, wenn entweder das Chorion funktionsschwach ist oder wenn der mütterliche Gelbkörper funktionsgestört ist. Aus diesem Grunde glauben wir den Frühabortusgipfel um den 70. Schwangerschaftstag (Imprägnationsalter) liegen zu sehen, wobei wir für die Molen annehmen, daß ihnen auf Grund des Differenzierungsfehlers am Chorion die Fähigkeit zu eigener Corpus luteum-Hormonbildung mangelt. — Es ist nicht verwunderlich, daß auch der Abortus auf Grund einer mütterlichen Corpus luteum-Insuffizienz in diesem Zeitabschnitt am häufigsten vorkommt, da die gleichen Abhängigkeiten bestehen. Hier geht die Störung allerdings vom mütterlichen Schutzapparat aus (Abortus imminens in der Tabelle).

Der im Diagramm eingezeichnete Abortus mit normaler Frucht ist im 4. Schwangerschaftsmonat am häufigsten, jedoch auch noch im 5. Monat mit einer relativ hohen Rate vertreten. Neben einer größeren Anzahl kriminell bedingter Fehlgeburten sehen wir hier vor allem intrauterin beschränkt entwicklungsfähige Früchte zur Ausstoßung kommen, die wir auf Grund des relativ hohen Knabenanteiles sowie männlicher Zwillingsabortusfälle (von 15 Zwillingsfehlgeburten MI III—VI waren 13 Paare männlich, 1 Paar weiblich und 1 Paar gemischtgeschlechtlich) durch geschlechtsgebundene Letalgene verursacht glauben *(Grosser, v. Verschuer, Pfaundler)*. Die Richtigkeit dieser Annahme wird durch zwei Erfahrungsmomente gestützt. Einmal können wir bei den Eltern und zwar sowohl männlich wie weiblich verankert, eine erhöhte Abortus- und Totgeburtenrate feststellen und in einigen Fällen auch in der Aszendenz verfolgen, ferner finden wir diese Abortusursache sehr häufig habituell in Erscheinung treten *(Bayer)*, und außerdem erweist sich in

diesen Fällen unsere prophylaktische Abortustherapie (Vitamine, besonders Vitamin E und Corpus luteum-Hormon, Eisen, Arsen usw.) als vollkommen machtlos. Eine Erfahrung, die uns nunmehr bei richtiger Erfassung der ätiologischen Hintergründe begreiflich erscheinen muß.

IV. Die Verteilung des Abortus auf die Lebensjahre der Frau.

Das Alter der Frau spielt für die primäre Fertilität, aber auch für das Schicksal der befruchteten Eizelle im Sinne der Nistung und Eihaft eine bedeutende Rolle. Die jugendliche Frau vom hypoplastisch-infantilen Typus stellt für die Sterilität wie für den Abortus ein fast ebenso hohes Kontingent als die alternde Frau, deren Fortpflanzungsorgane durch vorhergehende Schwangerschaften funktionell verbraucht sind. Die theoretische Fertilitätskurve weicht von der tatsächlichen beträchtlich ab. Während wir theoretisch ein Maximum vom 18.—42. Lebensjahr erwarten könnten, liegt es in der Tat zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Nach dem 30. Jahr sinkt die Fertilitätskurve rasch ab. Die Ursachen sind sowohl in biologischen Momenten wie in sozialen Gründen zu suchen.

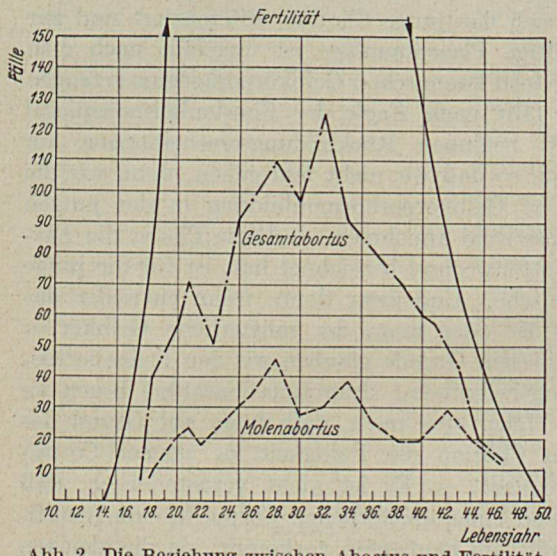

Abb 2. Die Beziehung zwischen Abortus und Fertilität in den verschiedenen Lebensjahren der Frau.

Für den Abortus unter Einschluß der kriminellen Fehlgeburten sehen wir das 28.—33. Lebensjahr an unserem Untersuchungsgut am stärksten belastet. Nach dem 33. Lebensjahr nimmt die Abortushäufigkeit entsprechend der fallenden Fertilität ab, um vom 35.—42. Jahre durch einen langsameren Abfall eine relative Abortushäufung zum Ausdruck zu bringen.

Ich habe den Molenabortus (abortive Fehlbildungen) gesondert in das Diagramm eingetragen. Sein Gipfel liegt um das 28. Lebensjahr. Das langsamere Absinken der Kurve für die weiteren Jahre verweist uns aber darauf, daß er mit fortschreitendem Alter relativ häufiger in Erscheinung tritt, als seinem Anteil im Schwangerschaftsgeschehen entspräche. Ein Verhalten, das besonders jenseits des 40. Lebensjahres deutlich wird.

Nachdem wir den Abortus indirekt für das Problem der Unfruchtbarkeit mit in Rechnung setzen müßten, und zwar den Abortus auf Grund von Eifehlbildungen als wichtigste Erscheinung der essentiellen Unfruchtbarkeit *(Seitz)*, ist es nicht uninteressant, auf die Zusammenhänge näher einzugehen.

Phillipp und *Huber* haben erst jüngst auf Grund eigener Untersuchungen sowie auf Grund von Mitteilungen von *Astel, Weber* und *Siegel* darauf verwiesen, daß sich die Sterilitätsrate bei Frauen über 35 Jahre rascher erhöht, als das theoretisch zu erwarten wäre. Die beiden Autoren sehen den Grund hierfür in einer sehr hohen Erkrankungszahl an Tubenendometriose. Nach ihren Untersuchungen ist die Frau über 30 Lebensjahre leicht, über 35 Jahre jedoch in steigendem Maße endometriosegefährdet. Frauen, die dieser Erkrankung verfallen, seien jedoch früher unfruchtbar als Frauen, die dieser Erkrankung nicht verfallen. Damit berührt *Phillipp* und *Huber* das Problem der Sterilität der alternden Frau, für das *Halban* den Begriff der präklimakterischen Sterilität geprägt hatte und die er als eine Erscheinung der verminderten Konzeptionsfähigkeit der Ovula auffaßte. Die Autoren nehmen gegen diesen Begriff Stellung und wollen die Sterilität ausschließlich durch die Endometriose erklären.

Unsere Untersuchungen verweisen uns aus noch später darzulegenden Gründen darauf, einen großen Teil dieser präklimakterischen Sterilität als essentiell bedingt anzusehen und in diesem Rahmen dem Abortus fehlgebildeter Eier eine nicht zu unterschätzende Rolle einzuräumen. Wir sehen gerade bei der Frau um 40 sehr häufig diese abortiven Fehlbildungen, deren Ursache in tiefgreifenden Schädigungen oder in einer Minderwertigkeit der Keimzellen zu suchen sind. Aus vergleichenden Untersuchungen wissen wir aber, daß derartige Keimzellen sich nicht nur zu Fehlbildungen entwickeln, sondern zum Teil nicht mehr befruchtungsfähig sind oder kurz nach der Befruchtung zugrunde gehen und so eine absolute Sterilität vortäuschen.

Die Beobachtungen von *Phillipp* und *Huber* sind jedoch deswegen besonders bedeutungsvoll, da sie den objektiven Nachweis der Notwendigkeit der Frühehe bringen; eine Forderung, der wir uns auf Grund unserer Untersuchungen voll anschließen müssen.

V. Der Abortusnachweis.

Die Genese eines Abortus kann nur aus der Anamnese und der Untersuchung des ausgestoßenen Schwangerschaftsproduktes oder seiner Teile geklärt werden. Diese Klärung kann in biologischer und in strafrechtlicher Hinsicht bedeutsam werden. Biologisch hängt besonders bei habituell abortierenden Frauen z. B. die Prognose und der therapeutische Weg für die nächste Schwangerschaft von der richtigen Erfassung des Abortus ab. Strafrechtlich können wir bestimmende Anhaltspunkte

für die Möglichkeit kriminell oder spontan erfolgter Fehlgeburten gewinnen.

Neben der klinischen Untersuchung erlangt die Untersuchung des Abortusproduktes somit eine besondere Bedeutung. Sie hat sich nicht nur auf den Nachweis des Vorhandenseins einer Frucht zu beschränken. Es sind sowohl makroskopisch wie mikroskopisch die Fruchtanhänge und die Decidua zu untersuchen.

Praktisch hat sich uns folgenden Gang der Untersuchung bewährt:

1. Feststellung der Schwangerschaftsdauer.

2. Prüfung der Übereinstimmung zwischen Schwangerschaftsdauer und Frucht- bzw. Eigröße. Bei vorhandener Frucht ist diese auf Mißbildungen zu untersuchen. Außerdem soll die Placenta oder das Chorion histologisch befundet werden, um die Übereinstimmung der Entwicklungsreife von Frucht und Eihüllen zu ersehen. Ebenso ist die genaue makroskopische Prüfung der Nabelschnur vorzunehmen.

3. Sind alle Abgänge, auch unscheinbarste Blutkoagula, am besten unter Wasser zu durchsuchen, da bei Schwangerschaften bis zum 3. Monat sich in diesen Abgängen sehr häufig fehlgebildete Eier nachweisen lassen.

4. Sind bei Fehlen solcher Eier Deciduareste oder Placentareste histologisch zu erfassen, um am Nachweis der Zottenentwicklung Anhaltspunkte für die Zugehörigkeit der Schwangerschaft zu normalen oder pathologischen Bildungen zu erhalten.

Beim Spätabortus wird die Prüfung keine Schwierigkeit bereiten. Der Frühabortus aber ermöglicht bei Beachtung dieser Gesichtspunkte die Auswertung von 50—70% inkompletter Aborte, da wir häufig in der dickgefelderten Decidua oder in Blutkoagulis das Ei finden. Schwierig gestaltet sich die makroskopische Beurteilung in den Fällen, bei denen die Eihüllen eröffnet sind. Hier kann der Nachweis einer Nabelschnur in Richtung eines normalen Eies deuten, eine weitergehende Sicherung können wir aber nur von der mikroskopischen Untersuchung der Zottenentwicklung erhalten.

Die Ätiologie der Fehlgeburten soll auch durch eine möglichst genaue Anamnese geklärt werden.

Nicht nur Erkrankungen der Frau und des Mannes kurz vor der Schwangerschaft sind zu erheben, sondern auch zurückliegende Erkrankungen infektiös-toxischer Natur. Ferner verschafft eine gründliche Anamnese der Menstruationsverhältnisse der Frau einen Einblick in die ovarielle Funktion, die für manche Abortusätiologie von Bedeutung sein kann.

Wenn irgend möglich, soll die Anamnese auch erbbiologisch-hereditäre Verhältnisse der Frau und des Geschlechtspartners wie deren Aszendens erheben. Die Beziehung verschiedener Geschlechtspartner zu den verschiedenen Graviditäten einer Frau wird in vielen Fällen ätiologische Hinweise geben und vor allem die Bedeutung des väterlichen Erbgutes für die Abortusätiologie zeigen.

VI. Fehleier oder Molen.

Ich habe in einer früheren Mitteilung vorgeschlagen, alle Fehleier als Molen zu bezeichnen, da sich für einen großen Teil derartiger Schwangerschaftsprodukte diese Bezeichnung schon eingebürgert hat (Blasenmole, *Breus*sche Hämatommole, Blutmole, Fleischmole).

Unter einer Mole verstehen wir ein Schwangerschaftsprodukt, das in seiner Entwicklung über den zweiten Schwangerschaftsmonat nicht hinausgekommen ist, die entwicklungsbestimmende Harmonie zwischen Frucht und Fruchtanhängen vermissen läßt und außerdem schwere Mißbildungen oder Entwicklungshemmungen von Embryo und Fruchtanhängen (Dottersack, Amnion, Magma, Chorion und Zotten) zeigt. Die Molen sind Produkte der Frühschwangerschaft, können jedoch durch Monate in der Gebärmutter retiniert bleiben.

Wie wir eingangs festgestellt haben, stellen die Molen mit 45% des Gesamtabortus die wichtigste Abortusursache dar. Berechnen wir ihren Anteil als Erscheinungsbild des Frühabortus, so finden wir sie mit 74,5% absolut führend.

Bekannt sind derartige Fehlbildungen bei Abortus schon seit Anfang des vorigen Jahrhunderts. Systematisch untersucht sind sie aber erst von *Hiss* und *Giacomini*. Diesen Untersuchungen folgten eine große Zahl von Einzelkasuistiken, die erst wieder von einer größeren zusammenfassenden Darstellung von *Mall*, dem wir auch zum Teil die Bilder in den Handbüchern verdanken, abgelöst wurden. Trotzdem fanden bis heute diese eindeutigen Befunde in der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachwelt keine entsprechende Beachtung, obwohl von embryologischer Seite immer wieder auf ihre Bedeutung verwiesen wurde. *Grosser* hat vor allem durch seine eingehenden Untersuchungen der Placentation beim Menschen festgestellt, daß auch eine große Anzahl jüngster bekannter menschlicher Eier beginnende Fehlbildungen darstellen und hat schon sehr bestimmt angenommen, daß 30% aller befruchteten menschlichen Eier in den ersten Entwicklungsphasen zugrunde gehen.

In den letzten 2 Jahrzehnten, und besonders in letzter Zeit, war es still um diese frühen Mißbildungen. Im Herbst 1939 veröffentlichte *K. W. Schultze* als erster seine Beobachtungen über Abortiveier, zu einer Zeit in der auch ich schon über ein größeres Beobachtungsgut verfügte. Da die 111 mitgeteilten Fälle von *Hiss*, wie die über 200 Fälle umfassenden Arbeiten von *Mall*, die Bedeutung dieses Erscheinungsbildes nicht festigen konnten, sollte erst ein entsprechend großes Beobachtungsgut gesammelt und ausgewertet werden. *K. W. Schultze* hat nun in seinen Darstellungen Vieles schon festgelegt, das ich nur des Zusammenhanges wegen kurz wiederholend streifen muß. Trotzdem darf ich auf diese Arbeiten zur Ergänzung meiner Befunde verweisen, da sie eine gute Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen haben und so, trotzdem die Untersuchungen unabhängig voneinander in zwei geographisch

Ta-

Menstruationsalter	Befruchtungsalter	Eigröße	Fruchtgröße	Embryonalanlagen
		Eizelle 0,03 bis 0,045 mm, Samenzelle 3—5,2 μ (Kopf), 40—50 μ (Schwanz)		
13.—17. Tag	Befruchtung	45—50 μ		
				Morulastadium, Differenzierung zu polygonalen Oberflächenzellen (Trophoblast) und Innenzellen (Embryoblast). Später noch Morulamesoderm
25. Tag	10. Tag	0,2—0,3 mm	0,05 bis 0,17 mm	
29. Tag	14. Tag	8—10 mm	0,7 bis 0,8 mm	Keimschild mit Primitivstreifen und Primitivgrube. Schuhsohlenform. Ursegmentbildung. Chordaanlage
33. Tag	18. Tag		1,4 mm	Beginn der Herzanlage durch Herzbuckelbildung, bis 4 Ursegmente. Weitere Ursegmentbildung. Beginn der Herzschleifenbildung (8 Ursegmente). Augenanlage, Schlundtaschen (15 Ursegmente). Scheitel-Nackenbeuge. Herzbeutelstreckung. Dottersackstiel
35. Tag	20. Tag			17 Ursegmente, Kreislaufbeginn bei gleichzeitigem Ingangkommen von Dotterkreislauf und Chorionkreislauf

belle 1.

Amnion	Fruchtwasser ccm	Chorion	Uterus	Hormonale Verhältnisse
			Proliferationsphase der Schleimhaut	Follikelhormon
			Prägravide Schleimhautphase	Corpus-luteum-Hormon
			Nidation	
Anlage		Primärzotten (mehrschichtiges Gewebe aus 16—20 μ großen ektodermalen Zellen, überzogen von einem vakuolenreichen Syncytium ohne Bürstenbesatz. Fibrinoid	Deciduale Schleimhautumbildung	Chorionhormon, Corpus luteum graviditatis
		Beginn der Sekundärzottenbildung. Einsprossen von Mesoderm in Primärzotten und Neubildung mesodermführender Zotten, 1 mm lang, sehr dicht stehend, allseitig das Ei umgebend, doch äquatorial stärker; zellarmes Zottengrundgewebe, deutliche Grundschicht *(Langhans)*. Dickes Syncytium mit Bürstenbesatz. Fibrinoid. Beginn der Gefäßanlage im Mesoderm durch spindelförmige Zellen	Erreichte totale deciduale Umwandlung der mütterlichen Schleimhaut. Decidua materna	Mütterliches Corpus-luteum Chorionhormon. Follikelhormon (fetal)
Eng der Frucht anliegend	Nicht meßbar.	Beginn der Tertiärzottenbildung. Stärkere äquatoriale Entwicklung der Zotten. Chorion frondosum	Uterus deutlich aufgelockert	

Tabelle 1

Menstruationsalter	Befruchtungsalter	Eigröße	Fruchtgröße	Embryonalanlagen
38. Tag	23. Tag	18—20 mm	7,5 mm	30 Ursegmente, Herz fertig gebildet
43. Tag (6. Woche)	28. Tag (4. Woche)		9—10 mm	3 Kiemenbogen, Augenblasen ausgebildet. Abschluß der Pigmentbildung im Auge
8. Woche (50. Tag)	6. Woche (43. Tag)		14 bis 18 mm	Dotterblase und Dottergang in Rückbildung
9. Woche (62. Tag)	7. Woche (47. Tag)	58 : 42 : 34 mm	17,9 Scheitelsteißlänge	
11. Woche	9. Woche		45 bis 55 mm	Äußere Geschlechtsdifferenzierung abgeschlossen
12. bis 14. Woche	10. bis 12. Woche		80 bis 90 mm	

und sozial vollkommen verschieden gegliederten Gegenden Deutschlands angestellt wurden, den Wert der Allgemeingültigkeit erlangen.

Die Diagnose „Mole" richtet sich also einmal nach dem Befund des Embryo, der fast immer schwere Entwicklungshemmungen und Mißbildungen aufweist, ferner nach dem Befund der Größenverhältnisse zwischen Embryo, Amnion, Magma und Chorion und drittens nach dem makroskopischen und vor allem mikroskopischen Befund der Anordnung und Ausbildung der Chorionzotten. Ich gebe in Tabelle 1 eine Über-

(Fortsetzung).

Amnion	Fruchtwasser ccm	Chorion	Uterus	Hormonale Verhältnisse
	0,30	Auftreten zahlreicher Haargefäße im Chorion frond., die prall mit Megaloblasten erfüllt sind. Zotten 2—2,7 mm lang. Beginnende polare Zottenrückbildung (Chorion laeve). Hier keine Gefäßeinsprossung. Im Grundgewebe zahlreiche Fibrocyten. Auftreten der *Hofbauer*schen Zellen. Grundschicht *(Langhans)* deutlich, dicker Bürstenbesatz des Syncytiums, von dem an einzelnen Stellen syncytiale Brücken zu Nachbarzotten führen		
	0,5	Cytotrophoblastinseln. Degeneration des Chorion laeve, das gefäßlos ist	Uterus gut gänseeigroß	
An das Chorion anliegend	4—6	Placentaanlage ausgebildet. Eikuppe wird zottenfrei		Beginn der chorialen Corpus luteum-Hormonbildung
	10	Auftreten kernloser roter Blutkörperchen! in gut ausgebildeten Gefäßen	Uteruslumen noch vorhanden.	Abfall des Chorionhormones
	50	Im Grundgewebe Fibriocyten, Histiocyten, Schaumzellen, Grundschicht gegen das Syncitium vorgeschoben. Syncytium ohne Bürstenbesatz. Trophoblastinseln	Uterus frauenfaustgroß, Decidua capsularis und Decidua vera berühren sich und verwachsen.	Beginnende Rückbildung des mütterlichen Gelbkörpers.

sicht der physiologischen Entwicklungsverhältnisse wieder, um eine Vergleichsmöglichkeit zu den später angeführten Fällen zu vermitteln.

Am klinischen Objekt haben wir nur äußerst selten die Möglichkeit, das Alter des Schwangerschaftsproduktes von der Befruchtung an zu bestimmen (Befruchtungsalter), weswegen wir von der letzten Menstruation an rechnen (Menstruationsalter). Hierbei ergeben sich Differenzen, die deswegen nicht zu ändern sind, weil wir im Einzelfall über den Ovulationstermin der Frau nichts Sicheres aussagen können. So ist

hier das Menstruationsalter auf einen 28tägigen Zyklus bezogen, unter der Voraussetzung, daß eine normale Spontanovulation der Schwangerschaft zugrunde liegt.

Die Größenverhältnisse des Embryos in den ersten 3 Wochen sind nur für wichtige Entwicklungsphasen angeführt. Praktisch für die vorliegenden Untersuchungen sollen sie uns einen Hinweis für das Manifestwerden der Entwicklungsschädigung geben. Es ist jedoch zu beachten, daß die Embryonalgröße besonders im 1., aber auch noch im 2. Schwangerschaftsmonat ziemlichen Schwankungen unterliegt, so daß eine Altersbestimmung besser nach dem Reifezustand des Embryo erfolgt. Die Fruchtwassermengen in diesen frühen Stadien entstammen eigenen Beobachtungen und zeigen ebenfalls Schwankungen.

Besonders wichtig erscheint mir für die Altersbestimmung das Verhältnis zwischen Amnionausdehnung und Choriongröße. Vor der Anlagerung der beiden Hüllen umschließt bei der Normalfrucht das Amnion ziemlich eng den Embryo. Die Verklebung beider Organe erfolgt um den 60. Tag post menstruationem (p. m.). Ein besonderes Gewicht ist auf die zeitliche Beziehung der 3 Trophoblastenentwicklungsphasen zu den übrigen Größen zu legen.

Der Übergang von der Primärzottenbildung zur Sekundärzottenbildung vollzieht sich um den 34. Tag p. m. Der Abschluß der embryotrophischen Phase und der Beginn der hämotrophischen Phase liegt um den 38. Tag p. m.

Eier im Alter von 40 Tagen müssen schon gefäßführende Zotten aufweisen. Der Beginn der endgültigen Placentation ist mit dem 62.Tag p. m. bestimmt.

Der Unterscheidung dieser Entwicklungsverhältnisse kommt für die Beurteilung der Molen, für die erfolgreiche Klärung mancher Abortusgenese sowie für die Bestimmung des Entwicklungsalters entscheidende Bedeutung zu. Wir verdanken das Wissen um die Normalverhältnisse *Grosser*, dessen grundlegende Arbeiten über die Placentation in jüngster Zeit von *Stieve* ergänzt und erweitert wurden. Wie schon früher erwähnt, ist die allen Molen gemeinsame Eigenschaft ihr früher Entwicklungsstillstand. Der Embryo, soweit er makroskopisch oder auch mikroskopisch überhaupt nachweisbar ist, differenziert sich in verschiedenen Entwicklungsphasen nicht weiter, das Amnion dagegen ist imstande, wie bei normalen Verhältnissen zu wachsen, während die Chorionzotten kaum bis zur Gefäßeinsprossung sich entwickeln. Falls aber dieses Entwicklungsstadium erreicht wird, sehen wir bei den Molen nie Blutelemente in den Zotten. Trotzdem vegetiert das Ei weiter, der Trophoplast nimmt mit dem Amnion an Größe zu, bis endlich anscheinend hormonale Fehlfunktionen die Ausstoßung erwirken.

Unterschieden werden die Molen durch die besonderen Entwicklungsfehler am Embryo oder am Chorion oder durch besondere, sekundär

bedingte Durch- oder Umblutungsverhältnisse, die bestimmte morphologische Bilder schaffen.

VII. Ursachen der Molenbildung.

Die ersten Untersucher haben zwischen einer Implantationstheorie und einer ovulären Theorie geschwankt, während wir heute chromosomale und displasmatische Schädigungen als Ursache annehmen.

Hiss hat zuerst primäre Veränderungen im Ei oder im Spermatozoon angenommen, ist aber später von diesem Erklärungsversuch wieder abgerückt und vertrat nunmehr die Meinung, daß äußere Einflüsse diese Fehlentwicklung verursachen. Auch *Mall* glaubte die Entwicklungsstörung als Ausdruck sekundärer Einflüsse, wie Entzündungen der Uterusschleimhaut, erklären zu können, während *Granville* eine spezielle Erkrankung des Chorions annahm, die er als Folge entzündlicher Vorgänge im Uterus, insbesondere des Endometriums ansah. Gegen die Annahme primärer Keimstörungen führte *Hiss*, der nur die Embryonen, nicht aber die Eihäute untersucht hatte, die Beobachtung an, daß er Veränderungen auch in verschiedenen Stadien normaler Embryonen nachweisen konnte. *Mall* stellt gegen die Keimtheorie fest, daß nur in 7% aller uterinen Schwangerschaften pathologische Eier feststellbar waren, während bei der extrauterinen Gravidität 96% schwer mißbildete Eier auffindbar waren und die Keimtheorie doch einen annähernd gleichen Prozentsatz zur Voraussetzung habe. Weiters meint er, daß experimentell alle Arten von Mißbildungen, wie man sie auch beim Menschen findet, sowohl aus normalen Eiern wie auch aus normalen Embryonen erzeugt werden könnten. Er berichtet aber von 12 Fällen junger, relativ steriler Frauen, die gerne Kinder haben wollten und pathologische Eier abortierten. Eine zweite Gruppe von 10 Frauen gebar mehrmals gesunde Kinder, zeigte jedoch eine gehäufte Abortusneigung, wobei ebenfalls pathologische Eier ausgestoßen wurden. *Mall* gibt seiner Theorie, die die Entwicklungsstörung der Eier in Implantationsschwierigkeiten bedingt sieht, den Nachsatz, daß die Zusammenhänge verwickelter liegen.

War vor der hormonalen Ära die glanduläre Endometritis als Abortusursache angeschuldigt worden, so mußte ihr Erkennen als Funktionsbild normaler Schleimhautveränderungen diese Theorie hinfällig machen.

Wohl spielt der Funktionszustand der Uterusschleimhaut für die Nidation eine ausschlaggebende Rolle, da er jedoch Folge der ovariellen Funktion ist, wird das bestimmende Moment in die hormonale Potenz des Corpus folliculare verlegt.

So sehen wir bei der tuberösen Hyperplasie der Decidua, deren Ursache wahrscheinlich in einer überaus starken Gelbkörperhormonproduktion zu suchen ist, eine Vergesellschaftung mit pathologischen Eiformen *(Ahlfeld, Kehrer)*. *Kehrer* hat in einem derartigen Fall in dem

einen Ovarium eine Luteincyste mit decidual umgewandelten Bindegewebszellen festgestellt.

R. Mayer vertritt für die Nidationsschwierigkeit den Standpunkt, daß Frauen von 30—35 Jahren stets leichtere oder schwerere Grade von hyperplastischen Veränderungen der Uterusschleimhaut haben, die wir heute auf hormonale Störungen *(Follikelpersistenz)* zurückführen. Frauen mit diesem Zustandsbild sind häufig steril *(E. Fraenkel* u. a.). *R. Mayer* hat nachgewiesen, daß bei diesen Hyperplasien nicht die ganze Schleimhaut gleichmäßig verändert zu sein braucht, sondern daß die Hyperplasie vor allem basal mit und ohne gleichzeitiger lokaler Hyperplasie an der Oberfläche vorkomme. Es wurde dabei die Meinung vertreten, daß das Ei sich in einer solchen Schleimhaut schlecht implantieren könne. Halten wir uns aber dagegen vor Augen, daß bei der extrauterinen Gravidität, die eine normale Frucht aufweist, die Nidation in einem viel ungünstigeren Boden erfolgt, und daß die deciduale Reaktion des Nistbettes immer schwächer ist als die einer auch partiell hypoplastischen Uterusschleimhaut, so verliert diese Ansicht an Beweiskraft. *Ein gesundes Ei, ausgestattet mit seiner vollen gewebslösenden und nutritiven Kraft, entwickelt sich auch unter ungünstigen Umständen.* Allerdings ist das Ei an sich für diese Entwicklung nicht allein maßgebend. Untrennbar mit der weiblichen Eizelle ist auch die Funktionsbereitschaft des Corpus folliculare verbunden. Seine Funktion schafft ja die Vorbedingung für die hormonale Vorbereitung der Befruchtung, Eiwanderung und Einnistung.

Mit dieser Feststellung soll nur auf die primären Veranlassungen zur Art der prägradiven Schleimhauttransformierung verwiesen werden, ohne im Einzelfall die Bedeutung von Nidationsschwierigkeiten durch Mucosanarben, Myome, Entzündungen u. dgl. verringern zu wollen.

Das Corpus folliculare muß als Vorbedingung für eine normale Gravidität nicht nur ein gesundes Ovulum enthalten, sondern muß auch selbst hormonal voll leistungsfähig sein. So sehen wir wohl, wie *Seitz* sagt, das Primat der Eizelle weitgehend eingeschränkt. Eizelle und Corpus folliculare befinden sich jedoch in enger Funktionsbeziehung.

Schafft das Follikelhormon den Schleimhautaufbau, so stellt das Follikelepithel die Voraussetzung für die Ausbildung des Gelbkörpers dar, der sowohl die prägravide Schleimhautumwandlung sicher stellt, wie dem befruchteten Ei die Eiweißschutzhülle schafft *(Westmann)*, damit es ungehindert an seine Niststelle gelangt. Die gegenseitige Beziehung wird aber noch inniger, wenn wir überlegen, daß von der Zygote aus die Bildung des Corpus luteum graviditatis ausgelöst wird, das die deciduale Reaktion der Uterusschleimhaut, weiterhin die Ruhigstellung des Uterus sowie die Hemmung weiterer Follikelreifung hormonal erwirkt, wobei dem choriogenen Hormon des Trophoblasten eine wichtige Mittlerrolle zum mütterlichen Gelbkörper zufällt.

Die Bedeutung dieser Beziehung für die Eihaft und ungestörte intrauterine Entwicklung wurden längst entsprechend gewürdigt, gleichwie Störungen dieser funktionellen Abhängigkeiten als Abortusursache bekannt sind. So führte ja gerade die Erkenntnis von der Bedeutung der Gelbkörperfunktion zum Ausbau der Corpus luteum-Therapie beim drohenden Abortus.

Die Ursache für die Molenbildung muß in primären Entwicklungsschwächen der befruchteten Eier gesucht werden, die entweder auf letale Gene rückführbar sind oder auf exogen bedingte Schädigungen während der Entwicklung der Gameten bezogen werden können. Die kranke Zygote kann sowohl von väterlicher wie von mütterlicher Seite stammen. *Seitz* spricht in diesem Zusammenhang von einem Versagen der Gameten und von einer Minderwertigkeit des elterlichen Erbgutes. Im Rahmen dieses biologischen Erscheinungsbildes stellen die Molen (Fehleier) nur ein besonders häufig zu beobachtendes Erfassungsgut dar.

Die moderne Genetik hat uns gezeigt, daß sich diese Entwicklungsschwäche graduell verschieden äußern kann.

1. Nach *Grosser* und *v. Verschuer* wird ein Großteil derartiger Gameten eine Befruchtung überhaupt nicht ermöglichen. Wir haben dann das Bild der essentiellen Sterilität vor uns *(Seitz)*.

2. Ein ebenfalls hoher Prozentsatz derart geschädigter Keimzellen ermöglichen noch eine Befruchtung. Die Zygote gehe jedoch kurz nach der Befruchtung oder in frühen Entwicklungsstadien zugrunde.

Im letzteren Falle kommt es so zur Bildung abortiver Eier oder Molen.

3. Eine dritte Gruppe äußert sich in einer begrenzten intrauterinen Lebensfähigkeit der Früchte. Hier finden wir einmal verschiedene schwere Mißbildungen, vor allem aber phänotypisch vollkommen gesunde, normal entwickelte Früchte, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Schwangerschaft, vornehmlich als Spätabortus ausgestoßen werden.

4. In einer vierten Gruppe können wir die Fälle zusammenfassen, bei denen eine störungsfreie, intrauterine Entwicklung nachzuweisen ist, die aber auf Grund einer anzunehmenden Resistenzschwäche unter der Geburt oder bald nach der Geburt zugrunde gehen.

Die Keimschädigung, die entweder als Letalgen erbmassengebunden ist, oder über exogene Noxen entstehen dürfte (Infekte, Avitaminosen, Dishormonosen) stellt so eine bedeutende Ursache der funktionellen Sterilität sowie der primären und sekundären Infertilität dar.

VIII. Letalfaktoren und Abortus.

Die moderne Genetik stellt ein reichhaltiges Beobachtungsgut für diese Beziehung zur Verfügung. Insbesondere die Mutationsforschung hat in den letzten Jahren mit großem Erfolg gearbeitet. So wissen wir, daß durch Mutationen Erbänderungen bedingt sind, erfahren aber auch, daß derartige Erbänderungen häufig mit Erbschädigungen verbunden sind

Ärztliche Bibliothek
des städtischen
Krankenhauses
Bielefeld

(zusammenfassende Darstellung bei *H. Stubbe* und *Timofeeff-Ressovsky)*. Im Drosophilaversuch konnte man erkennen, daß diese Mutationen, die am Gen, am Chromosom und am Genom ablaufen können, sowohl spontan entstehen wie auch durch kurzwellige Strahlen ausgelöst werden können. — *Timofeeff-Ressovsky* und *Delbrück* wiesen nach, daß durch Röntgenstrahlen besonders die Letalmutationen gesteigert werden. Dabei stellt man sich vor, daß die Mutation über die direkte Strahlenwirkung, und zwar im Sinne einer strahlenbedingten Ionisation oder Atomanregeung im getroffenen Gen oder seiner nächsten Umgebung ausgelöst wird. Diese Untersuchungsergebnisse von *Timofeeff* sind gut gestützt. *Knapp* und *Schreiber* haben allerdings auf Grund ihrer Versuche eine primäre Zellschädigung angenommen und glauben, die genetischen Veränderungen als sekundär bedingt ansehen zu können. Dieser Ansicht wird eine Allgemeingültigkeit abgesprochen, sie ist aber im Experiment begründet und — für spezielle Fälle von *P. Hertwig* als zutreffend bezeichnet — deshalb interessant, weil hiermit die Möglichkeit primärer Schädigungen der Zelle und damit des Plasmas als mutationsauslösend angedeutet wird.

Die Röntgenstrahlen bedingen nur im Bereiche von 385 r bis 9000 r eine geradlinige Steigerung der Mutationsrate für geschlechtsgebundene Letalgene. Diese Erkenntnis hat vor allem eine außergewöhnliche Bedeutung für die Frage der Keimzellschädigungen von im Röntgenfach tätigen Ärzten und Hilfskräften und hat den eindringlichen Ausführungen *Hohlfelders* eine wichtige experimentelle Stütze gegeben. *Hohlfelder* kann vor allem darauf verweisen, daß eine große Anzahl von Arbeiten die mutationsauslösende Wirkung auch schon kleinster, im Bereiche der Streustrahlen liegender Dosen im Tierversuch nachgewiesen haben *(Regaud* und *Lacassagne, P. Hertwig, Martius* und *Kröning*). Mit den Untersuchungen von *Pickhahn* und *V. Schubert* kommt *Hohlfelder* zur Schlußfolgerung, daß schon gehäufte Röntgendurchleuchtungen, die ja heute durch das Überhandnehmen der nichtfachärztlichen Röntgendiagnostik besondere Gefahren in sich schließen, genügen können, um unkontrollierbare Schädigungen an den Gonaden durch das Keimgift „Röntgenstrahlen" zu verursachen.

Hertwig und *Brennecke* fanden in Mäuseversuchen, daß reife Spermatozoen selbst nach hohen Bestrahlungsdosen (4000 r) fast alle Eier im Ovidukt zu befruchten vermögen. Jedoch war die Wurfgröße der an sich gesunden Weibchen stark herabgesetzt. Diese praktische Fertilitätssenkung, die für ovarielle Schädigungen ebenfalls erwiesen ist, ist auf einen frühzeitigen Eitod vor der Implantation zurückzuführen. *Brennecke* konnte bei derartigen Eiern Chromosomenbrüche und Aberrationen nachweisen. Außer diesem frühen Ausmerzvorgang sterben noch viele Embryonen intrauterin ab und die Totgeburtenrate der Früchte ist ebenfalls vergrößert, wobei sich in vermehrter Zahl verschiedene Mißbildungen finden. Die Aufzucht überlebender Tiere gestaltet sich sehr schwierig. *Snell* fand außerdem, daß sich diese partielle Sterilität vererbte. Es müssen hier also dominante Letalfaktoren entstanden sein, wie dies ja schon aus den Untersuchungen an anderen Objekten (Drosophila, verschiedene Pflanzen) gesichert schien.

Erwähnenswert ist, daß auch ultraviolette Strahlen und Hochfrequenzströme mutationsauslösend wirken können. Allerdings nur dann, wenn diese Strahlen direkt an die Keimzellen herangebracht werden können, was praktisch für die Verhältnisse beim Menschen nicht in Frage kommt. *Pickhahn, Timofeeff* und

Ärztliche Bibliothek des städtischen Krankenhauses

Zimmer haben in diesem Zusammenhang die Wirkung von Kurzwellen untersucht und keine Anzeichen für Schädigungen gefunden.

An anderen Einwirkungen ist noch die Möglichkeit einer mutationssteigernden Beeinflussung durch Temperaturstöße zu erwähnen. Bestätigende Untersuchungen von *Jollos* konnten aber von *Plouch* und *Ives* nicht gestützt werden.

Die Beeinflussung der Mutabilität durch Stoffwechseländerungen ist noch zu wenig durchuntersucht. Wohl liegen Beobachtungen vor, daß alternde Geschlechtszellen von Pflanzen höhere Genmutationsraten aufweisen *(Stubbe)*. *Döring* spricht von einer zunehmenden Mutationshäufigkeit mit dem Alter, wofür auch die Untersuchungen von *Stubbe* sprechen und zieht aus dieser Beobachtung Schlüsse für das menschliche Erbgut.

Inwieweit bestimmte Ernährungsstörungen eine Mutationshäufung mit Bildung letaler Gene verursachen können ist unbekannt.

Auffallend scheint mir eine gewisse Parallele zwischen biologischen Wirkungen des Strahleneinflusses und der E-Avitaminose. Hervorheben möchte ich dabei die Tatsache, daß bei beiden Schädigungen ähnliche Ergebnisse zu beobachten sind. Hier wie dort sterben die Keimzellen schon vor oder kurz nach der Befruchtung in verschiedenen Entwicklungsstadien ab; gehäufte Totgeburten wie eine erschwerte Aufzucht überlebender Früchte treten in Erscheinung. Wissen wir von den Strahlenversuchen, daß die Ursache in dominanten Letalfaktoren zu suchen ist, so können wir für den Vorgang bei der E-Avitaminose noch keine Erklärung geben.

Während diese Verhältnisse am Tier, und zwar am Säuger experimentell gesichert sind, ist eine Übertragung auf den Menschen nur mit einer gewissen Vorsicht und Zurückhaltung möglich. Trotzdem liegen biologische Beobachtungen vor, die ein Vorkommen von Letalfaktoren beim Menschen sehr wahrscheinlich machen. Auch hier wird ein Teil der Mißbildungen, der herabgesetzten Fruchtbarkeit und der Sterilität in gewissen Fällen auf Letalfaktoren beruhen, wie dies ausführlich *K. W. Schultze* darlegte. Das Vorkommen geschlechtsgebundener Letalfaktoren macht die Beobachtung der intrauterinen Knabenübersterblichkeit wahrscheinlich, die *Pfaundler* an großem Beobachtungsgut rechnerisch bewiesen hat.

Weitere Hinweise für das Vorhandensein von Letalfaktoren finden sich bei Frauen, die Mädchen störungsfrei austragen, Knaben jedoch abortieren *(Lehmann)*. *Göhlert* bringt die häufige Infertilität bei Verwandtenehen damit in Beziehung. Letalfaktoren können wir auch als Sterilitätsursachen in Ehen annehmen, deren Partner vollkommen gesund sind, falls Mann und Frau in einer früheren Ehe den biologischen Nachweis ihrer Fertilität erbracht haben. Hier könnte es sich um gleiche recessive Letalfaktoren handeln, die beide Partner besitzen. Die letalen Gene werden durch die Befruchtung homozygot, wodurch der Tod der Eizellen bedingt ist.

Auf Letalfaktoren kann auch die von *Naujoks* festgestellte erhöhte Sterilitäts- und Abortusrate von Röntgenassistentinnen bezogen werden.

Über die Häufigkeit der Letalgene gibt es keine Angaben. Wichtig ist für uns zu wissen, daß der Mensch eine sehr große Mutationsbereitschaft besitzt und daß vielleicht schon kleine äußere oder innere

Ursachen in manchem Organismus mutationsauslösend wirken und so Letalgene bilden.

Diese Frage ist bevölkerungspolitisch von besonderer Bedeutung. Kommt es in weiterer Zukunft zu einer Zunahme der Molenaborte, wie der Mißbildungen oder der Totgeburten ohne ersichtlichen Grund, ist anzunehmen, daß vielleicht bestimmte Noxen mutationsfördernd wirken und daß letale Gene vermehrt gebildet werden. Wir müssen also vor allem nach Außeneinflüssen, die mutationssteigernd wirken, suchen. Ein Hinweis, wie sehr in dieser Richtung eine Summe von unkontrollierbaren Schäden sich auswirken kann, ist die Beobachtung, daß ältere Frauen (über 40 Jahre) gehäuft Mißbildungen und Molen tragen. Es ist die Frage, ob wir diese Erscheinung mit der Annahme einer beginnenden allgemeinen Erschöpfung des gonadotropen Systemes bei der Frau erklären können oder ob hier vielleicht doch auch vermehrt letale Gene anzuschuldigen sind. *Döring* hat diese Frage aufgeworfen, indem er auf eine gehäufte Mutationsneigung mit dem Alter verwies und Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen zog. *K. W. Schultze* und *ich* beobachteten in gleicher Weise eine gehäufte Molenneigung im vorgerückten Alter. Beziehen wir die Molenbildung auf eine letale Genbildung, dann wären hier Zusammenhänge eröffnet, die die experimentelle Genetik noch zu erforschen hätte. Für diese Keimstörung müssen wir aber vor allem eine scharfe Begriffsbestimmung des Ausdruckes letales Gen fordern. Letalgene sind erbbiologisch nur dann anzunehmen, wenn wir ihr Auftreten im Erbgang nachweisen können. An unserem Erfassungsgut fanden wir nur in 152 Fällen (15,2%) Hinweise für derartige Zusammenhänge.

Häufiger stoßen wir auf Zusammenhänge, die letale Keimkomplexe annehmen lassen und deren Entstehen wir uns durch exogene Einflüsse auf reifende Follikel erklären können.

Aus den Untersuchungen an Mäuseovarien ist zu ersehen, daß Außenschädigungen nicht nur an den Oocyten, sondern auch am Corpus folliculare angreifen können. Diese Schädigungen können bei Unversehrtheit der Oocyten nur die Follikelzellen treffen, wodurch das Heranreifen der Eizelle verhindert wird. Derartige Tierversuche verweisen auch darauf, daß interkurrente Erkrankungen Schädigungen des Corpus folliculare zur Folge haben können. Stärkere Schädigungen könnten im Sinne *Knapp* und *Schreibers* sich direkt auf die Keimzelle auswirken, leichtere treffen vielleicht nur das Follikelepithel und beeinflussen so indirekt die weitere Reifung der Eizelle.

Auf Grund der klinischen Beobachtung werden wir sowohl beim Auftreten eines sekundären habituellen Abortus als auch bei der Extrauteringravidität, wie ich dies an anderer Stelle ausführte, auf derartige Zusammenhänge verwiesen. Schwere fieberhafte Erkrankungen, vor allem Infekte wie Typhus, Grippe der Infektrheumatismus, Malaria,

Encephalitis, Sepsis u. a. scheinen in unseren Anamnesen öfter als Vorläufer eines oder mehrerer aufeinanderfolgender Molenabortus auf, die zwischen normalen Geburten liegen.

Während die Zusammenhänge in vielen Beobachtungsfällen bei der Frau zwingend sind, können wir auch in selteneren Fällen derartige Störungen in der männlichen Keimbahn annehmen. Ich beobachtete erst vor kurzem einen Fall, der in diese Richtung weist. Bei einer gesunden 37jährigen VIIIpara erfolgten erst 3 Spontangeburten. Nach einer schweren Encephalitis des Mannes mit folgendem Parkinsonismus blieb die Ehe 4 Jahre steril. Nun folgten 5 Schwangerschaften, die zwischen dem 2. und 4. Monat mit Abortus endeten und von denen wir 2 als abortive Fehlgeburten mit Molenbildung beobachten können. Es dürfte sich hier um ähnliche pathologische Vorgänge handeln, wie sie als Folge temporärer Strahlenkastration bei Frauen und Männern in Erscheinung treten.

IX. Hormonale Störungen und Abortus.

Die engen Beziehungen des innersekretorischen Systemes und ihrer Drüsen lassen im allgemeinen erwarten, daß Erkrankungen im inkretorischen System auch Beziehungen zur Abortusätiologie haben. Sowohl bei ausgeprägten Funktionsstörungen der Hypophyse, der Epiphyse, der Nebennierenrinde, der Epithelkörperchen, des Thymus, des Pankreas, der Thyreoidea und vor allem des Corpus luteum sind gehäufte Fehlgeburten zu beobachten, wenn nicht durch die Intensität der Störung eine volle Sterilität besteht.

Dabei haben wir 3 Störungsformen zu unterscheiden:

1. Direkte und indirekte hormonale Fehlsteuerung des gonadotropen Systemes, wodurch bei der Frau z. B. die Eireifung und Ovulation so beeinflußt werden kann, daß das gesunde befruchtete Ei ungeeignete Nidationsverhältnisse vorfindet, früh zugrunde geht und ausgestoßen wird. *Vignes* glaubt für Störungen der Schilddrüsenfunktion einen derartigen Einfluß auf Eireifung, Ovulation und Nidation annehmen zu können.

2. Direkte toxische Schädigungen auf Grund spezifischer Stoffwechselstörungen als Ausdruck der hormonalen und vegetativen Regulationsschäden. Von den 5% gravide werdenden zuckerkranken Frauen *(Seitz)* abortieren 50% durch intrauterinen Fruchttod *(Offergeld)* auf Grund schwerer toxischer Schädigungen.

3. Direkte und indirekte Funktionsfehler des Gelbkörpers. Die große Bedeutung des Gelbkörperhormones als Sicherungs- und Schutzfaktor für die Gravidität, gleich ob aus dem mütterlichen Corpus luteum oder aus der Placenta stammend, ist genügend bekannt. *L. Fränkel* wies bekanntlich als erster im Tierversuch nach, daß nach Entfernung

der Corpora lutea in der ersten Hälfte der Schwangerschaft die Frucht ausgestoßen oder die Eiblase aufgesaugt wird. Diese Feststellungen konnten auch durch die Beobachtungen *Essen-Möllers* u. a. nicht entkräftet werden, die beim Menschen trotz Entfernung der Eierstöcke in den ersten Schwangerschaftsmonaten in einzelnen Fällen keine Unterbrechung der Schwangerschaft erlebten. Andererseits konnten die Mitteilungen von *Polano*, *Miller* und *Fränkel* über eine angeblich intrauterine Resorption junger Schwangerschaften beim Menschen nach Gelbkörperentfernung keine Parallele zu den Tierversuchen herstellen, da in diesen 3 Fällen die Schwangerschaft nicht biologisch verifiziert war und außerdem Corpus luteum-Cysten vorhanden waren, die eine Gravidität wahrscheinlich vorgetäuscht haben und so irrtümlich auf Grund des klinischen Bildes zur Annahme einer intrauterinen Resorption Anlaß gegeben haben.

Die Übertragung der Tierversuche auf den Menschen ist jedoch auf Grund eines besonderen biologischen Unterschiedes in diesem Falle nicht durchzuführen. Während beim Menschen in der Frühgravidität auffallend große Mengen Chorionhormon nachzuweisen sind, ist bei Tieren mit Ausnahme von Affe und Pferd der Nachweis dieses Hormons nicht zu erbringen. Somit scheint das Chorionhormon beim Menschen eine besondere biologische Bedeutung zu haben. *v. Arvay* hat nun nachgewiesen, daß das Chorionhormon eine desensibilisierende Wirkung auf den Uterusmuskel habe und glaubt damit diese von *Knaus* speziell für das Gelbkörperhormon festgestellte Schutzwirkung auch dem Chorionhormon zuschreiben zu können. Auf Grund dieser Untersuchungen wäre es nun tatsächlich denkbar, daß das Chorionhormon eine dem Gelbkörper ähnliche direkte physiologische Wirkung entfalte, womit die experimentell unterschiedlichen Ergebnisse der Untersuchungen von *Fränkel* einerseits und der Beobachtung *Essen-Möllers* andererseits eine Erklärung in dem Sinne fänden, daß das Chorionhormon von sich aus schon eine gewisse Schutzwirkung für den Bestand der Gravidität entfalte und die Entfernung des Gelbkörpers auch in jungen Schwangerschaftsphasen nicht unbedingt zur Ausstoßung des Schwangerschaftsproduktes führen müsse. Da nach *Engelhart* jedoch auch die Nebennierenrinde Gelbkörperhormon-ähnliche Stoffe zu erzeugen vermag, könnte auch von hier eine Substituierung für das entfallende Corpus luteum-Hormon nach operativer Entfernung eintreten.

Trotz dieser theoretisch noch nicht zu Ende diskutierten Fragen wissen wir heute sicher, daß das Gelbkörperhormon für die Sicherung der jungen Schwangerschaft unbedingt notwendig ist.

Leistet der mütterliche Gelbkörper zu wenig oder wird seine physiologische Hemmungswirkung gegen mechanische und neurovegetative Reize auf den Uterusmuskel zurückgedrängt, dann sprechen wir von einer *Corpus luteum-Insuffizienz.*

Diese kann auf zweierlei Art zustande kommen:

1. Durch ein hormonal nicht vollwertiges Corpus folliculare. Das Ovulum ist gesund, der Gelbkörper bildet zu wenig Schutzhormon. Hierher gehören vor allem primäre habituelle Fehlgeburten, bei denen eine Substitutionstherapie die störungsfreie Entwicklung der Schwangerschaft sichert, wenn die Behandlung rechtzeitig einsetzt und wenn das Ei gesund ist.

2. Der Gelbkörper ist voll leistungsfähig. Seine biologische Wirkung wird jedoch durch hormonale oder neurovegetative Gegenfunktionen beeinträchtigt. So scheint bei gewissen Fällen von Thyreotoxikosen entweder über eine direkte hormonale Gegenwirkung oder über die allgemeine erhöhte neurovegetative Erregbarkeitslage die Corpus luteum-Wirkung insuffizient zu werden. Hierher gehören vielleicht auch Vitaminmangelzustände — Vitamin C, Vitamin E —, deren ausreichende Zufuhr eine wichtige Voraussetzung für die erforderliche Gelbkörperproduktion zu sein scheinen (*Ley*, *Vogt-Möller*).

3. Es kann auch ein erhöhter Hormonbedarf des Fruchthalters vorliegen. Uteri mit Cervixrissen, Lacerationsektropien, kurz mit Defekten am unteren Fruchthalterpol oder auch konservativ operierte myomatöse Uteri befinden sich im Zustand einer erhöhten muskulären Erregbarkeitslage und haben einen über den Durchschnitt erhöhten Bedarf an Schutzhormon. In allen diesen Fällen ist die Fehlgeburt dadurch charakterisiert, daß ein normales, vollwertiges Schwangerschaftsprodukt vorhanden ist.

Eine andere wichtige Frage ist: Können durch hormonale Störungen unterwertige Schwangerschaftsprodukte, insbesondere Fehleier erzeugt werden? Es ist ohne weiteres vorstellbar, daß hormonale Einflüsse, die einen hemmenden Einfluß auf die Eireifung haben, wie *Vignes* für Hypothyreosen annimmt, wohl befruchtungsfähige Eier, jedoch nur beschränkt entwicklungsfähige Eier bedingen. Spezielle Untersuchungen scheinen darüber nicht vorzuliegen. Die von *Ehrhardt* beobachteten intrauterinen Schädigungen mit anschließender Resorption des Schwangerschaftsproduktes bei Tieren auf Grund von unphysiologisch hohen Dosen Follikelhormon oder auch Corpus luteum-Hormon dürften toxischer Natur sein und bilden für die vorliegenden Fragestellungen keine Vergleichsmöglichkeit. Um so mehr, als wir mit *Ehrhart* die Beobachtung machen konnten, daß sehr hohe Dosen Corpus luteum-Hormon, um die Nidationszeit zugeführt, keine Schädigungen des jungen Schwangerschaftsproduktes zur Folge hatten. Wohl aber beobachtete ich 3 Fälle von Molenbildung bei Schwangerschaften in der Lactationsphase. Inwieweit es sich hier um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, da wir in der Lactation auch Normalgraviditäten entstehen sehen, oder um einen Ausdruck einer hormonalen Beeinflussung und Schädigung des Reifeies und dadurch bedingter Entwicklungsschädigung, kann nicht entschieden

werden, wenn auch die letztere Annahme einen hohen Wahrscheinlichkeitsgrad besitzt.

Interessant und biologisch wichtig ist die Beobachtung, daß bei Vorhandensein eines entwicklungsschwachen oder keimgeschädigten Eies eine Gelbkörpertherapie die Ausstoßung des Schwangerschaftsproduktes nicht aufzuhalten vermag, sondern höchstens aufschiebende Wirkung erlangt. Diese Beobachtung ist deshalb wichtig, da wir auf Grund eines Versagens der substituierenden Corpus luteum-Therapie weitgehendst sicher die Diagnose Molenabortus stellen können oder im Falle einer fortgeschrittenen Schwangerschaft Ml IV—VI selbst bei Vorhandensein einer anscheinend gesunden Normalfrucht auf genbedingte Entwicklungsschwächen verwiesen werden *(Bayer)*.

Mit der Beobachtung einer fetalen Corpus luteum-Hormon-Insuffizienz lernen wir hormonale Fehlfunktionen als mitlaufende Erscheinung einer Keimschwäche kennen. *Seitz* sieht als Ausdruck der Schwäche des elterlichen Erbgutes auch eine zu geringe Follikelhormonbildung im Chorionepithel an, wodurch über ein unzureichendes Uteruswachstum, ein Ausbleiben der notwendigen uterinen Gefäßquerschnittvergrößerung für den Fetus Ernährungsschwierigkeiten entstehen, die zu seinem Absterben führen. Andererseits glauben wir, daß ein Großteil der Molenabortusfälle durch eine Chorionhormoninsuffizienz in Gang kommt, da wir einerseits in diesen Fällen die Prolan B-Reaktion vermissen, andererseits durch eine Corpus luteum-Therapie die Ausstoßung des Schwangerschaftsproduktes nicht verhindern können. Die Beobachtung günstiger Erfolge einer Prolantherapie beim habituellen Abortus *(Kunz* und *Joung)* macht es wahrscheinlich, daß eine Chorionhormoninsuffizienz auch bei normal gebildeten Früchten möglich ist. Inwieweit sich hier vielleicht doch eine Entwicklungsschwäche ausdrückt, bleibt vorläufig eine offene Frage.

X. Vitamine und Abortus.

Die bedeutenden Ergebnisse der Vitaminforschung haben in den letzten Jahren auch in der Beziehung der Avitaminosen zum Abortus Licht gebracht.

Masson wies störende Einflüsse auf das Placentawachstum im Tierversuch durch Vitamin A-Mangel nach. Es treten Nekrosen auf, die Blutungen verursachen und zum Fruchttod führen. Die näheren histiochemischen Veränderungen sind noch nicht bekannt. Wohl kennen wir aber Beziehungen des Vitamin A zum Gelbkörper, da es im Corpus luteum in reichlicher Menge angetroffen wird. Ob eine A-Avitaminose direkt die Placentastörungen bedingt, ob sie über das Corpus luteum wirkt oder über die Schilddrüse, die durch Vitamin A gebremst wird, ist noch nicht geklärt. *Guggisberg* und *Gaethgens* schreiben einem ausgeglichenen Vitamin A-Haushalt im Rahmen abgestimmter Mengen-

verhältnisse der akzessorischen Nährstoffe untereinander eine bedeutende Rolle für die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu. Die bekannten Schädigungen bei einer bestehenden Schwangerschaft würden als sekundäre Störungen aufzufassen sein. Für das Vitamin A ist bisher nicht bekannt, inwieweit es Einfluß auf den Funktionsablauf an den Generationsorganen besitzt.

Für das Vitamin B 1 ist nach *Guggisberg* ein derartiger Einfluß bei Mangelerscheinungen erwiesen, ohne daß nähere Einzelheiten bekannt sind.

Der Vitamin C-Mangel scheint keine Störungen an den Generationsorganen auszulösen. Doch ist ein erheblich gesteigerter Bedarf an Vitamin C in der Schwangerschaft bekannt. Die engen Beziehungen zwischen Vitamin C-Haushalt und Nebennierenrindenfunktion lassen hier tiefgreifende Zusammenhänge ahnen. So wissen wir einerseits, daß Nebennierenexstirpation Abortus zur Folge hat, während nach den Mitteilungen von *Ley* bei habituellen Aborten Vitamin C-Therapie gute Erfolge zeitigte. Aber auch hier tritt die Schädigung erst sekundär an der wachsenden Frucht ein, wie dies jüngst *Eymer* wieder feststellte.

Ebenso bekannt ist es, daß Vitamin D in der Schwangerschaft vermehrt verbraucht wird und daß die Frucht einen hohen Vitamin D-Bedarf zeigt.

Eine besondere Stellung unter den Avitaminosen nimmt die Störung des Vitamin E-Haushaltes für unsere Fragestellung ein. Auch hier müssen wir zwischen der Einwirkung auf den schon schwangeren Organismus (*Grandel* und *Eymer* sprechen von einem gesteigerten Bedarf der wachsenden Frucht) und den von *Evans* festgestellten Folgen des E-Vitaminmangels an den Generationsorganen, die zur Sterilität führen und dem Vitamin den Namen Antisterilitätsvitamin gegeben haben, unterscheiden. Der Autor wies im Tierversuch (Ratten) nach längerer Vitamin E-freier Ernährung tiefgreifende Störungen der Keimzellenbildung und der Spermatogenese nach. Während die Keimzellenschädigung erst nach längerer Zeit eintrat und wohl noch befruchtungsfähige, jedoch nur mehr zeitlich begrenzt entwicklungsfähige Eier ergab, trat die Schädigung männlicher Tiere sehr rasch auf und führte hier zu degenerativen Veränderungen der Hoden. Bei Vitamin E-frei ernährten weiblichen Tieren ist mit gesunden Männchen eine Schwängerung zu erzielen. Die Embryonen entwickeln sich auch, stellen aber vorzeitig diese Entwicklung ein und die Schwangerschaftsprodukte verfallen intrauterin der Kolliquationsnekrose und anschließend der Resorption.

Während nun *C. Müller* bei einer E-freien Ernährung von 6—8 Monaten Störungen im Oestrus sah und als Grund atrophische Vorgänge am Ovar erkannte, konnte *Juhasz-Schäffer* keine Veränderungen an den Ovarien feststellen. Die Teilungsvorgänge in den Eiern waren ungestört. Beide Autoren bestätigten jedoch die Befunde von *Evans*. Der Nachweis

von Störungen im Ei wäre besonders wichtig, da sie die Erscheinungen an den Feten erklären könnten. Wie sehr diese Avitaminose von quantitativen Verhältnissen abhängt, zeigt die Erfahrung, daß Tiere die nur kurz im Versuch standen, normale Feten gebaren. Blieben die Tiere länger im Versuch, so war die Gestation gestört. Früh und totgeborene Früchte oder, falls lebend geboren, schwer aufziehbare Feten, bedingten schon eine relative Sterilität. Bei weiterem E-Mangel blieb die Gestation vollkommen aus.

Die Befunde an den frühgeborenen Früchten oder an den intrauterin abgestorbenen Feten bei den sogenannten Resorptionssterilitäten ergaben bis zum 8. Tag der intrauterinen Entwicklung anscheinend vollkommen fehlerfreies Wachstum. Vom 8. Tag sah *C. Müller* verzögerte Bildung der Amnionfalte, Entwicklungsverzögerung des Mesoderms, der Blutinseln und des Dottersackes. Am 13. Tage war gewöhnlich der intrauterine Fruchttod eingetreten, dem Maceration und Resorption der Feten folgte, während die Placenta erst nachträglich resorbiert wurde.

Trotzdem *Juhasz-Schäffer* keine Störungen in den Keimzellen finden konnte, sprechen die Befunde dafür, daß es sich hier um tiefgreifende Schädigungen in den Keimzellen handelt. Durch Vitamin E-Zufuhr können bei nicht zu weit fortgeschrittenen Schädigungen des Muttertieres diese Störungen wieder zum verschwinden gebracht werden, so daß folgende Schwangerschaften ungestört verlaufen. Ist der tiefere Mechanismus auch noch unbekannt, sind noch viele Fragen in der Richtung der chromosomalen Schädigungsmöglichkeit zu beantworten, so können wir doch diese Versuche als Beispiel dafür nehmen, daß schon spezielle Ernährungsstörungen folgenschwere Schädigungen der Keimzellen verursachen können. Die Reversibilität dieser Vorgänge unter entsprechender Behandlung verweist uns aber auch darauf, daß nur einzelne vielleicht vor der Reifung stehende Follikel geschädigt werden, während noch jüngere unberührt bleiben können. *Stähler, Hebestreit* und *Flatung* haben für den Menschen auf die Möglichkeit einer Dauerschädigung bei primärer Sterilität durch zurückliegende Avitaminoseperioden verwiesen. Erfolgreiche Behandlungsversuche mit Vitamin E beim habituellen Abortus, besonders bei einer Kombination mit Corpus luteum-Hormon *(Stähler)*, sind für das Vorkommen von Vitamin E-Avitaminosen beim Menschen nicht beweisend. Die von *Stähler* nachgewiesene Corpus luteum-sparende Wirkung des Vitamin E zeigt vielmehr auf enge Beziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen. Ein sicherer Beweis, wonach durch eine entsprechende prophylaktische Behandlung Fehlgeburten, Mißbildungen oder Molen verhindert werden konnten, ist bis jetzt nicht erbracht. Aus mehreren eigenen Beobachtungen ist vielmehr festzustellen, daß trotz Vitamin E-Prophylaxe die Entstehung von entwicklungsschwachen Schwangerschaftsprodukten nicht verhindert werden

konnte. Trotzdem wollen wir die Meinung von *Bacharach, Allchorne* und *Glynn* festhalten, wonach zwischen Vitamin E-Entzug und Fruchtbarkeit, und zwar Ovulation und Implantation enge Beziehungen bestünden.

Das Vitamin H hat Beziehungen zu den Generationsorganen, denn *Müller* beschreibt bei H-Avitaminosen schwere Genitalschädigungen. Inwieweit Beziehungen zur Fertilität und Schwangerschaft bestehen, ist unbekannt.

Hierher gehört auch noch kurz die Besprechung der Störungen durch den *Mineralhaushalt*. Ein ausgeglichener Mineralhaushalt sichert den normalen Ablauf der Ovulation und der Schwangerschaft. *Reynold-Macomber* haben auf die besondere Wichtigkeit des Calcium-Phosphor-Quotienten verwiesen und *Guggisberg* hat mit besonderem Nachdruck die Notwendigkeit abgestimmter Mengenverhältnisse akzessorischer Nährstoffgemische und der Nahrungssalze unter Beweis gestellt (Fe, Ca, J, As).

So sehen wir, wie durch ein Steuerungsversagen des humoralen Regulationssystemes Schädigungen der Eizellen und ihrer Entwicklung bedingt sein können. Die Vitamin E-Versuche zeigen aber andererseits auch, wieviel empfindlicher die männliche Samenbildung in dieser Hinsicht ist. Wird bis jetzt immer das Hauptgewicht auf die gesunde weibliche Keimzelle gelegt, so müssen wir auch mit demselben Nachdruck die Störungsmöglichkeit der männlichen Keimreifung feststellen. Außer derartigen Störungen der männlichen und weiblichen Keimzellen kennen wir auch noch die schon angedeuteten hormonalen und Avitaminose-Schädigungen, die von der Mutter auf das normale Ei übergehen können und dort zum Entwicklungsschaden führen. Daß darüber hinaus zwischen Mutter und heranwachsender Frucht gegenseitige Beeinflussungen stattfinden, die unter Umständen sogar zum Fruchttod führen können, machen Einzelbeobachtungen beim Fruchttod älterer Früchte wahrscheinlich.

XI. Kasuistik der Molen.

Die große Anzahl von Molen, die wir in unserem Erfassungsgut beobachten konnten, lassen sich in 5 Gruppen unterteilen. Gemeinsam ist all diesen pathologischen Schwangerschaftsprodukten die morphologisch nachweisbare Entwicklungshemmung des Chorion, die mit schweren Mißbildungen des Emrbyo oder der Embryonalanlage verknüpft ist. *Hiss, Hegar* und *Giacomini* haben die von ihnen gefundenen abortiven Fehlbildungen nach den vorhandenen Embryonen und deren Entwicklungshemmungen eingeteilt. Die Autoren unterschieden atrophische Formen, zylindrische und knötchenförmige Embryonalbildungen und stellen vor allem das Mißverhältnis zwischen Embryo und Eihüllengröße als typisch in den Vordergrund. *Mall* und *Becher* haben ihr Augenmerk noch auf den Zustand der Eihüllen geworfen und fanden sie bei 85%

ihres Materials verbildet. *K. W. Schultze* teilt die abortiven Schwangerschaftsprodukte nach der Art der von ihm als Ursache angenommenen Letalfaktoren ein und unterscheidet gametische, zygotische und subletale Faktoren.

Ich möchte meine Unterteilung den klinisch-praktischen Bedürfnissen anpassen. Die 5 Gruppen sind: 1. Die Blasenmole (Mola hydatidosa). 2. Die Windmole (Windei nach *Grosser*). 3. Die Blut- und Fleischmole. 4. Die Hämatommole nach *Breus*. 5. Die Embryonalmole.

a) Die Blasenmole.

Die Blasenmole ist ein Produkt der Frühschwangerschaft und durch die totale Entartung der Chorionzotten gekennzeichnet. Daneben kommen partielle Entartungen mit anscheinend normalen Früchten, die sogar störungsfrei ausgetragen werden können, zur Beobachtung. Die Blasenmole ist pathologisch-anatomisch, hormonal, biologisch und morphologisch so weitgehend gekennzeichnet, daß ich auf spezielle Ausführungen verzichten kann. Wir finden sie in unserem Erfassungsgut mit einer Häufigkeit von 0,5% vertreten, wobei in einem Falle ein Chorionepitheliom folgte. Man nimmt an, daß die Frucht schon früh durch Ernährungsstörungen der schwer veränderten Zotten, deren Stroma bekanntlich bis auf kleine randständige Reste schwindet, während Syncitium und *Langhans*sche Zellen zum Teil gewuchert, zum Teil noch aus ihrer Anordnung gedrängt sind, zugrunde geht und durch autolytische Prozesse aufgesaugt wird. Wir haben in 2 Fällen den Embryo finden können und an ihm schwere Mißbildungen nachgewiesen. Aus diesem Grunde, sowie auf Grund später noch zu besprechender Beispiele, glauben wir die Blasenmole nicht als eine Bildung durch primäre Erkrankung der Placenta, und zwar des Trophoblasten bezeichnen zu dürfen, sondern sie als eine besondere Form einer schweren Eifehlbildung auffassen zu müssen, die ihre Ursache entweder in mehreren Letalgenen oder auch in chromosomalen Störungen haben dürfte. Sie stellt so eine abortive Fehlbildung mit exzessivem Charakter dar, wobei aus noch unbekannten Gründen eine besondere Wucherung von Syncytium und Grundschicht im Vordergrund des Erscheinungsbildes steht. Es ist ein Wachstum über die Grenzen, wie wir es beim malignen Gewebewachstum sehen, das mit Ausnahme der destruierenden Formen und der vom Chorionepitheliom gefolgten Fällen noch an der Grenze der Malignität steht. Die Wucherung des Trophoblasten führt bekanntlich zu der ungewöhnlichen Steigerung der Chorionhormonbildung, die der Blasenmole auch biologisch den Stempel einer besonderen Form der Molenbildung aufdrückt.

Hinselmann hat angenommen, daß das Fehlen einer Gefäßbahn und damit eines embryonalen Kreislaufes die auslösende Ursache für die ödematöse Veränderung der Zotten ist. Demgegenüber können wir

feststellen, daß dieses Fehlen von Gefäßen in den Zotten fast allgemein ein Kennzeichen der Molen ist, also auch solcher, die makroskopisch eine anscheinend normale Zottenform besitzen. In Verbindung mit diesem Befund können wir feststellen, daß ähnlich den anderen Molen auch die Blasenmole (entwicklungsgenetisch bedingt?) sich aus dem Stadium der Sekundärzottenentwicklung, das gefäßlos ist, herleitet.

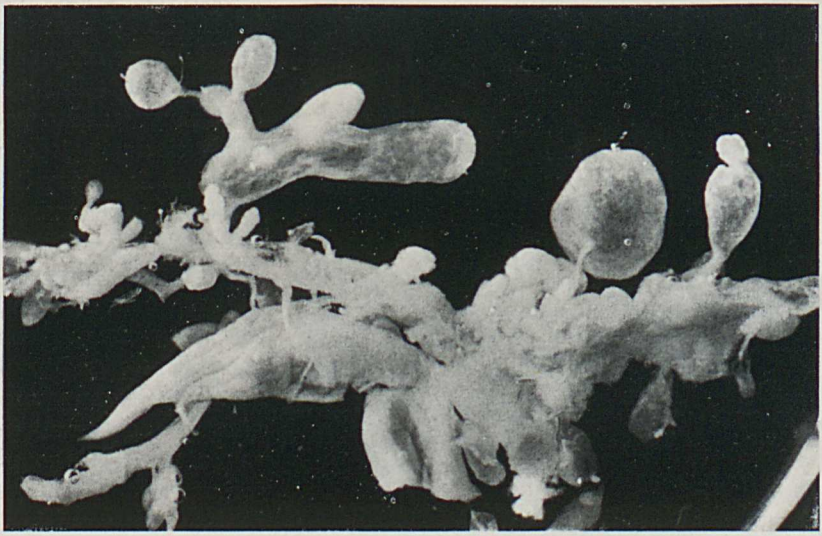

Abb. 3.

Überprüfen wir die Anamnese von Blasenmolenträgerinnen, so finden wir die Mole zwischen Normalgeburten auftreten. Nicht selten ist die Blasenmole das Produkt einer ersten Schwangerschaft. Wie sehr wir berechtigt sind, eine chromosomale Verankerung oder einen Erbschaden anzunehmen, zeigt uns das eindrucksvolle Beispiel von *Krieger*, der eine Frau beobachtete, die zuerst ein Kind gebar, das an einem Icterus gravis starb. Das 2. Kind war ein Hydrops fetus univ. mit partieller Blasenmole, die weiteren 2 Graviditäten wiesen ebenfalls einen Hydrops universalis auf. Diese Häufung von Mißbildungen der Frucht und der Placenta deutet auf das Vorhandensein eines oder mehrerer dominanter Letalgene hin. Es verleitet, hier an das Dexterrind, das als Beispiel einer recessiven Letalgenmanifestation gilt, zu erinnern, bei dem wir neben schweren äußeren Mißbildungen auch eine Hypertrophie innersekretorischer Organe beobachten.

Z. E. 121/39. Blasenmoligenartige Degeneration der Chorionzotten bei einer Windmole. 26jährige IIpara, 1 Normalgeburt, jetzt Abortus am 92. Tag p. m. nach Sturz. Eigröße 22 : 10 : 9 mm, keine Frucht angelegt, Amnion dem Chorion anliegend (Abb. 3).

J. J., 143/40. Blasenmolenartige Degeneration der Chorionzotten bei einer Embryonalmole. 21jährige IIpara, 1. Frühgeburt MI VII, jetzt Abortus am 72. Tag p. m., nach Radfahrunfall. Eigröße 24 : 21 : 20 mm. Frucht mißbildet, 19 mm. Amnion dem Chorion anliegend (Abb. 4).

Sehr häufig beobachten wir bei verschiedenen Molen (Windmolen und Embryonalmolen) eine mehr oder weniger angedeutete blasenmolenartige Degeneration der Chorionzotten. Makroskopisch sind die Blasen nie größer als höchstens 4 mm im Durchmesser, oft nur als kolbige Auftreibungen erkennbar, mikroskopisch sind sie jedoch durch die Auflösung des Zottengrundgewebes und die Vergrößerung des Zottenumfanges gekennzeichnet, ohne daß am Syncytium oder den *Langhans*-Zellen besondere Wucherungsvorgänge nachzuweisen wären. Hormonal konnten wir auch in diesen Fällen keine vermehrte Chorionhormonausscheidung feststellen.

Abb. 4.

Beide Fälle (Abb. 3 u. 4) stellen sichere Eifehlbildungen dar. Beide sind auffälligerweise nach einem Trauma zur Ausstoßung gelangt. Bei der in Abb. 3 dargestellten Mole dauerte die Lösung und Ausstoßung 16 Tage, bei der zweiten trat sie innerhalb weniger Stunden ein. Mit dieser und vielen anderen Beobachtungen können wir erneut darauf hinweisen und an Hand der Molen den Nachweis erbringen, *daß das Trauma als auslösende Abortusursache nur dann wirkt, wenn entweder eine hormonale oder vegetativ-neurale Insuffizienz oder Übererregbarkeit vorliegt oder das Schwangerschaftsprodukt primär entwicklungsschwach ist.* Der Nachweis oder die Angabe eines die Fehlgeburt auslösenden Traumas gibt zusammen mit der Feststellung: „es sei keine Frucht abgegangen", der Diagnose Molenabortus einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit.

Die blasenmolenartige, besser hydropische Degeneration der Zotten findet sich aber nicht nur peripher, sondern es kann auch zum Vordrängen der Chorionplatte gegen das Eilumen kommen, wobei mehrere Zottenstämme hydropisch entarten.

K. B., 251/40. Blasenmolenartige Degeneration der Chorionzotten mit Vordrängen gegen die Eihöhle bei einer Embryonalmole. 29jährige IIpara. Vor 11 Jahren

Normalpartus, jetzt Abortus am 87. Tag p. m. spontan. Eigröße 47 : 32 : 28 mm, mit 8 mm l. mißbildetem Embryo an dicker, kurzer Nabelschnur. Im unteren Eipol fingergliederlanger Chorionbuckel, der hier im Schnitt wiedergegeben ist. Unter dem anliegenden Amnion war der Buckel makroskopisch wie von kleinen Cysten durchsetzt. Zotten hydropisch verändert, zum Teil blasenmolenartig. *Langhans*- und Syncitiumschicht unregelmäßig. Zotten vollkommen gefäßlos (Abb. 5).

Wir finden auch hier wieder die typische, schwere hydropische Degeneration an den meisten Zotten. Andere Zotten vom Typ der Sekundärzotte sind ebenso gefäßlos wie die degenerierten. Grundschicht und Syncytium sind deutlich. Häufig wie in der Abb. 2 finden sich Syncytiotrophoblastinseln mit Riesenzellen oder wie hier mit starken fibrinoiden Veränderungen dieser Inseln und einzelner Zotten. Wir sehen, wie das auch später immer wieder zum Ausdruck kommen wird, die Eigröße wenig hinter Normalverhältnissen zurückbleiben, die Zottenentwicklung aber auf der Entwicklungsphase vor dem 40. Tag p. m. stehen geblieben, während die Größe der Frucht sogar eine weitere Entwicklung anzeigt als der Zottenreife entspricht. Da das Amnion dem Chorion anliegt, können wir das Entwicklungsalter dieser Molen auf mindestens 70 Tage p. m. festlegen. Derartige Chorionveränderungen besitzen 19,2% unserer Molen, wobei in 18 Fällen eine Embryonalmole, in 48 Fällen eine Windmole Trägerin dieser Abart war.

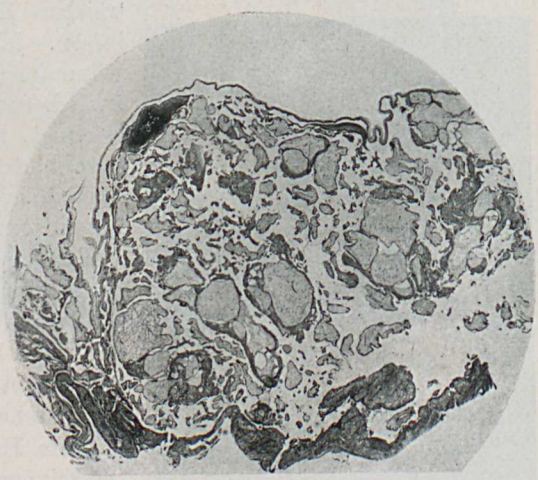

Abb. 5.

Außerdem beobachteten wir noch sehr häufig die ödematöse Quellung der Zotten bei Molen. Wir sind durch die Geschlossenheit dieser Befunde gezwungen, alle diese Veränderungen als einen Ausdruck der Entwicklungsschwäche dieser Eier aufzufassen. Es handelt sich dabei nur insofern um einen sekundären Vorgang, als die Chorionzotten auf Grund des primären allgemeinen Entwicklungsschadens, durch den die Zottenentwicklung nicht bis zur vollen hämotrophischen Phase (Tertiärzotten) gelangt, hydropisch degenerieren oder auch in Einzelfällen bei längerer Eiretention fibrinoid entarten. Mit dieser Feststellung erweitern wir die Befunde von *Mall*, der in 85% seiner abortiven Eier Chorionmißbildungen sah und die Beobachtungen von *Adrian* und *Keller*, die in 6,8% ihres Abortusmateriales derartige Veränderungen nachwiesen.

Der Vergleich mit Chorien normaler junger Eier gibt uns aber auch die Möglichkeit, die Ansicht *P. Meyers*, es handle sich hierbei um physiologische Variationen der Chorionzotten, zu korrigieren, da wir bei gesunden Eiern nie derartige Veränderungen der Zotten in dieser Ausdehnung nachweisen konnten.

b) Windmolen.

Unter diesen Namen fasse ich die von *Grosser* als Windeier bezeichneten pathologischen Schwangerschaftsprodukte zusammen, die als hervorstechendes Merkmal keinen Embryo und auch keine mikroskopisch nachweisbare Embryonalanlage erkennen lassen. Makroskopisch sind diese Windmolen durch das Fehlen von Zwischenzottenblutungen gekennzeichnet, so daß sie sich aus der durchbluteten Decidua leicht ausschälen lassen oder häufig auch als komplettes Ei ohne Decidua zur Ausstoßung gelangen. Die Zotten sind oft sehr lang, das Chorion weist Kahlstellen auf. Das Innere des Eies ist entweder bei sehr jungen Formen von einem flüssigen Magma erfüllt, dann sehen wir das Amnion als schlaffe Haut an irgendeiner Stelle im Eiinneren oder wir finden selbst das Amnion nicht vorhanden. Bei älteren Windmolen dagegen kann das Amnion schon dem Chorion innig anliegen, dann ist die Mole prall mit Fruchtwasser gefüllt. Im mikroskopischen Bild sind ausnahmslos gefäßlose Zotten vom Typ der Sekundärzotten zu sehen, bei älteren Molen kann hier und da eine Gefäßanlage in einzelnen Zotten nachgewiesen werden, ohne daß je Blutelemente vorhanden sind. Hydropische Degeneration oder ödematöse Quellung sind, wie wir schon früher festgestellt haben, häufige Begleitbefunde.

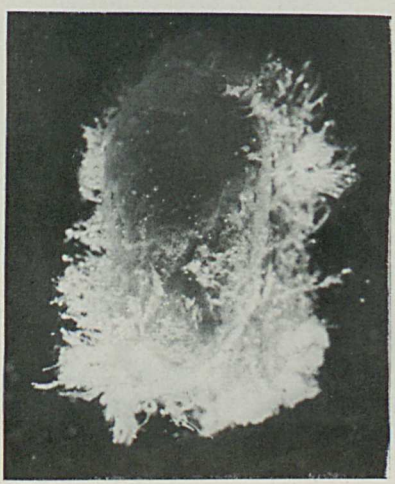

Abb. 6.

Die Windmolen betragen in unserem Erfassungsgut 22,7%. Sie stellen damit eine sehr häufige Form des Molenabortus dar.

P. M., 81/39. Windmole mit großer Kahlfläche. 26jährige IIpara, 1 Spontanabortus (Windmole Ml II—III). Vor 3 Monaten eine Menses, dann wieder gravid, wobei prophylaktisch Vitamin E und Flavolutan gegeben wurde, außerdem peroral Proluton C. Abortus am 72. Tag p. m. spontan. Eigröße 22 : 9 : 10 mm. Im Inneren verflüssigtes Magma. Mikroskopisch kein embryonales Gewebe zu finden. Zotten gefäßlos (Abb. 6).

K. E., 342/41. Windmole mit langen büschelförmigen Zotten (bis 4 mm). 33jährige VII-para, 4 Normalgeburten, dann hintereinander jedes Jahr ein Abortus. Jetzt Abortus 79. Tage p. m. nach Autofahrt. Eigröße 35 : 30 : 25 mm. Im

Inneren verflüssigtes Magma, am Grunde des Chorion eine kleine Amnionblase. Kein embryonales Gewebe nachweisbar. Zotten vollkommen gefäßlos (Abb. 7).

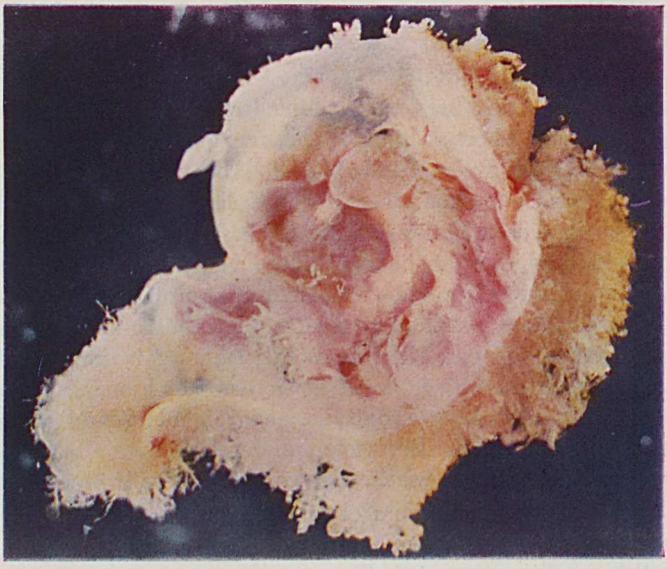

Abb. 7.

K. E., 342/41. Gefäßlose Zotten vom Typ der Sekundärzotten, zum Teil angedeutet hydropisch verändert. Reichlich Syncitiotrophoblastinseln, die zum Teil fibrionide Degeneration zeigen. Dazwischen Zotten mit dichtem zelligen Mesoderm. Deutliche *Langhans*sche Grundschicht, die in den leicht hydropischen Zotten unregelmäßig ist, und hier fast kein Syncitium aufweist, während die zelligen Mesodermzotten ein schönes Syncitium mit Bürstenbesatz zeigen (Abb. 8).

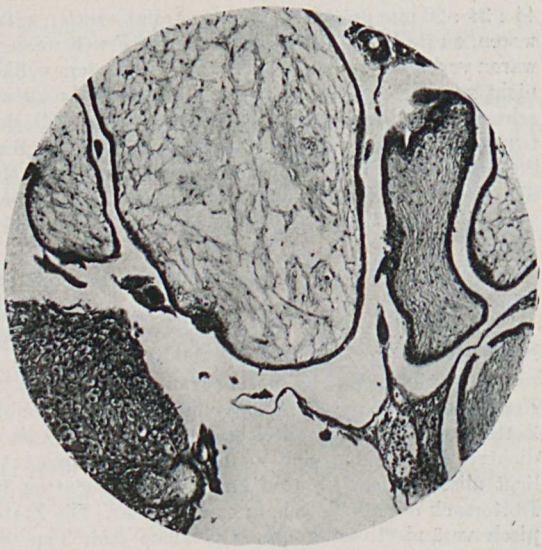

Abb. 8.

Sowohl die makroskopische wie die mikroskopische Untersuchung bestätigt die angeführten Feststellungen. Wir dürfen demnach diese Windmolen als frühe und auch als schwere Mißbildungen des Eies auffassen, wobei sich die Störung schon vor der Nidation durch ein Versagen der Differenzierung zwischen

dem Trophoblast und dem Embryoblast ausdrückt. Bemerkenswert ist dabei, daß scheinbar der Embryoblast, soweit er überhaupt angelegt wird, seine Entwicklung bald einstellt, während vor allem der Trophoblast sich größenmäßig differenzierend weiterentwickelt, bis auch seine Wachstumskraft erschöpft ist.

Anamnestisch war bei diesen Molenträgerinnen häufig ein kurz vorhergegangener Abortus oder Menstruationsunregelmäßigkeiten zu erheben. Viele Fälle waren als habituelle Aborte zu zählen. Eine Frau hatte eine akute Gonorrhöe, die mit der Kohabitation akquiriert wurde. Es fragt sich in diesen Fällen, ob die Fehlgeburten sowie die Menstruationsunregelmäßigkeiten nicht auf eine Disfunktion der Ovarien hinweisen, während die Gonorrhöe vielleicht toxisch die Zygote geschädigt haben könnte. Diese Deutung ist zwingender als ein Erklärungsversuch mit einer auch möglichen Nidationsschwierigkeit, da die Manifestation der Eischädigung schon vor der Nidation anzunehmen ist. Außerdem zeigen die habituellen Aborte, daß hier tiefgreifende Schädigungen vieler Follikel vorhanden sind. Bei vielen anderen Frauen fanden sich die Molenschwangerschaften zwischen normalen Graviditäten.

2 Fälle verdienen besonders erwähnt zu werden:

Eine 25jährige Ipara abortierte am 155. Tage p. m. eine Windmole. Am 82. Tage war eine Polyomyelitis aufgetreten. Sie wurde mit Strychnin, Cortiron und 8 Tage vor dem Abortus mit einer Malariakur behandelt. Im „Placentarest" war ein 44 : 24 : 20 mm großes Ei, das nur Äquatorzotten aufwies, die vollkommen gefäßlos waren, zu finden. Das Ei war prall mit Fruchtwasser gefüllt, Amnion und Chorion waren verklebt, embryonale Reste waren in dem vollkommen spiegelglatten Amnion nicht zu sehen, gleichwie weder Reste oder Anlagen von Dotterblase oder Nabelschnur zu finden waren. — Ich führe diesen Fall, den wir als Abortus auf Grund toxischer Schädigungen der Schwangerschaft vor Besichtigung des Eies erklärten, deswegen an, weil hier die Polyomyelitis oder die Malariakur nur die Ausstoßung der Mole verursachte, nicht aber deren Bildung beeinflußte.

Der 2. Fall betraf eine 46jährige IIIpara, die von 3 Männern je eine Gravidität hatte.

1. Gravidität mit Vater I führte zur spontanen Geburt eines gesunden Kindes.

2. Gravidität mit Vater II bei vorher akquirierter Lues zu einer Totgeburt. Nach antiluischer Behandlung seit Jahren Wa.R. negativ.

3. Gravidität mit Vater III (Frau und Mann Wa.R. negativ). Die nun 46jährige Frau abortierte am 72. Tage p. m. eine 56 : 28 : 18 mm große Windmole. Die Zotten umgaben noch allseitig das Ei, sind aber an einer Stelle schon länger und dichter, hier finden sich auch blasenmolenartige Veränderungen. Das Amnion liegt allseitig dem Chorion an. Im spiegelglatten Eiinneren weder Frucht noch Dottersack oder Nabelschnur nachweisbar. Die Zotten sind mikroskopisch hydropisch verändert, vollkommen gefäßlos vom Typ der Sekundärzotten. Amnioncyste. Hier ist sicher nicht die Lues Ursache der Molenbildung, sondern entweder das Alter der Frau, wie wir das an ähnlichen Beispielen oft sehen, oder die Ursache muß beim Manne gesucht werden.

Die Windmolen werden mit nur wenigen Ausnahmen um den 70. Tag p. m. ausgestoßen.

Die Eigröße schwankt zwischen 14 : 8 : 10 mm und 60 : 35 : 20 mm. Einzelne Eier sind größer, andere kleiner, obwohl die Tragezeit gleich ist. Mit der Beobachtung, daß das Ei beinahe an die Sollgröße heranreicht, während es seine Differenzierung längst eingestellt hat, treffen wir auf die oft diskutierte Frage, ob die Placenta unabhängig vom Vorhandensein oder vom Leben des Fetus weiterwachsen kann. Eine Gruppe von Autoren bejaht dies *(Mall, Giacomini, v. Schäffer)*, während die Mehrzahl (*Mertens, v. Fraqui, Taussig, L. Seitz* u. a.) nur von einem Weiterleben (Vegetieren) sprechen.

Aus unseren Befunden geht hervor, daß auch das auf früher Entwicklungsstufe stehen gebliebene Chorion sehr lange weiter vegetieren kann und dem Ei Nährstoffe zuleitet. So ist es zu verstehen, daß bei einzelnen Molen eine so starke Fruchtwasserproduktion vorhanden ist, daß das Ei fast die Sollgröße erreicht (bis 70 ccm Fruchtwasser). Auch der Embryo kann noch weiterwachsen. Sichere Wachstumsvorgänge finden sich am Amnion, wie das *v. Brücke* zeigen konnte.

Von den älteren Untersuchern wurde für derartige Molen eine Resorption der Embryonalanlage angenommen. Wir glauben, daß diese Resorption, die nach *Hinselmann* durch die gewebslösende Eigenschaft des Fruchtwassers zu erklären wäre, kaum vorkommt, sondern daß bei den Windmolen primär die Embryonalanlage nicht voll ausdifferenziert wurde.

Die Frage nach den Ursachen dieser Fehlbildungen kann vorläufig nicht beantwortet werden.

Mehrere Beobachtungen verweisen auf Letalgene oder auf Keimschädigungen, die wohl die Befruchtung, nicht aber die normale Eientwicklung zulassen. So finden sich mehrere Fälle, bei denen einer Ehe mit dem 1. Mann 2 Kinder entsprossen, während ein 2. Mann nur Windeier oder andere Molen zeugte.

c) Die Blutmole.

Diese Bildung wird als ein allseitig durchblutetes Ei, das gewöhnlich längere Zeit retiniert bleibt und später zur Fleischmole werden kann, beschrieben. Die Fruchthöhle (Chorionhöhle) ist gewöhnlich durch die Blutung eingeengt. Ein Embryo ist nicht nachzuweisen, da er resorbiert worden sein soll. Diese Blutmolen sind jedoch keine gesunden Eier, die durch die Blutung zugrunde gegangen sind, sondern es sind primäre Fehleier, bei denen es vielleicht über besondere Begleitumstände oder erschwerte Nistbedingungen zur charakteristischen Umblutung kommt.

Die Entwicklungshemmung betrifft vor allem die Embryonalanlage, die ähnlich wie bei der Windmole nicht nachweisbar ist.

Die diffuse allseitige Durchblutung erfaßt die Decidua und das ganze Chorion. Einen Anhaltspunkt für eine Resorption der embryonalen Teile haben wir nicht finden können. Ich halte die Resorption, die

Hinselmann u. a. für abortive Eier ohne Frucht annehmen, für nicht wahrscheinlich. Sehen wir doch in einzelnen Fällen den Embryo selbst aus frühester Entwicklung vorhanden, wenn auch das Ei monatelang als Mole retiniert lag.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt in weiten Blutfeldern vereinzelt Zotten vom gefäßlosen Typ, z. T. oft erstaunlich gut erhalten, zum Teil hyalin degeneriert. Die Zotten sind durch die massive Blutung weit auseinandergedrängt. Das Chorion ist bei den Blutmolen, zum

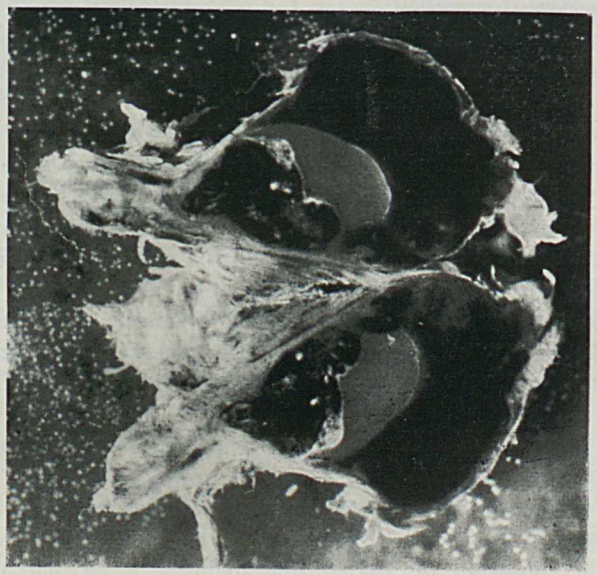

Abb. 9.

Unterschied von anderen Molen mit Retentionsneigung, nicht verdickt, sondern gewöhnlich zugrunde gegangen.

Die Häufigkeit der Blutmolen beträgt in unserem Erfassungsgut 19,7%. Unter ihnen finden sich fast ausschließlich frühe Formen, die keinen Embryo und kein Amnion zeigen. Diese Formen sind als frühe, schwerste Störung der Eientwicklung aufzufassen, die zur Zeit vor der Nidation manifest wird und kein Differenzierungsvermögen für den Embryoblast haben dürfte. Es findet sich oft ein fadenförmiger, krümeliger Inhalt in der durch die Blutung eingeengten kleinen Chorionhöhle, die von Linsen- bis Kirschengröße beobachtet wird. Ich halte diesen Inhalt für Reste des Magma reticulare. Die Blutung ist oft in Schüben erfolgt, da wir in der Molenwand eine deutliche Schichtung sehen können. Häufig wird diese Mole im 2. oder 3. Schwangerschaftsmonat ausgestoßen. Sie kann aber auch bis in den 4. oder 5. Schwangerschaftsmonat retiniert bleiben.

Eine Ursache für die eigenartige Form der Blutung konnte noch nicht gefunden werden. Das Alter der Frau spielt keine ausschlaggebende Rolle, obwohl wir viele ältere Frauen (über 40 Jahre) finden. Hier kann eine retinierte Mole einen Uterus myomatosus vortäuschen. Aber auch jüngere Frauen, Mehrgebärende mit normalen lebenden Kindern, auch habituell abortierende Frauen finden sich unter diesen Molenträgerinnen.

J. Th., 475/40. Junge Blutmole. 42jährige Vpara, 3 normale Geburten. Nach dem 3. Kind fieberhaftes Wochenbett. Jetzt Molenabortus am 65. Tag p. m. Zur

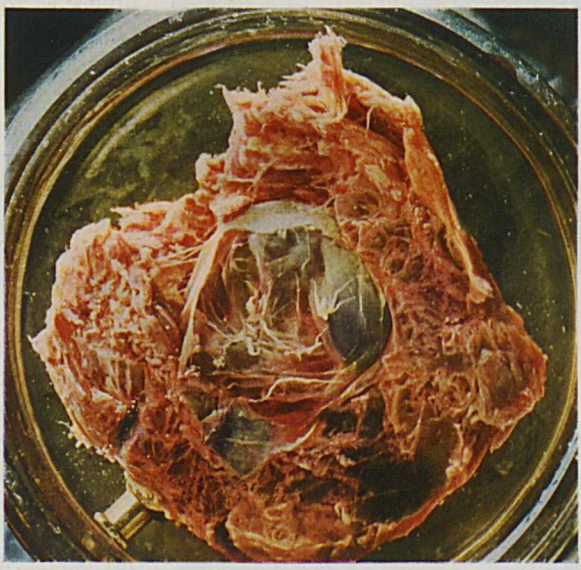

Abb. 10.

Erhaltung der Gravidität 3 Prolutoninjektionen, 3 Tage vor der Ausstoßung war trotz der weitgehenden Umblutung die Schwangerschaftsreaktion positiv (Abb. 9).

S. A., 87/40. Blutmole. 28jährige IIIpara, 2 Normalgeburten. Jetzt Abortus 66 Tag p. m. Eihöhle 22 : 19 : 15 mm. Im Inneren Reste eines fädigen Magma. Frucht oder embryonale Anteile auch mikroskopisch nicht nachweisbar (Abb. 10).

J. Th. (mikroskopisch), 475/40 (s. Abb. 9). Junge Blutmole: Das Chorion hat nur an einer umschriebenen Stelle Zotten entwickelt, die sich im Stadium der Sekundärentwicklung befinden. Eine Embryonalanlage war trotz Stufenschnitten nicht zu finden. Randständige Zotten weit auseinander gedrängt (zottenarmes Ei) (Abb. 11).

J. F., 82/39. Blutmole (mikroskopisch). 35jährige IVpara, 3 Normalgeburten. Jetzt 109. Tag p. m. Abortus. Eihöhle 12 : 8 : 6 mm, eingeengt durch eine massive Blutschale. Zum Teil hydropische Zotten, sehr zellarmes Grundgewebe, deutliche *Langhans*sche Grundschicht, Syncitium als fibrinoider Saum erkennbar, Syncitiotrophoblast vollkommen fibrinoid degeneriert, dazwischen massive Blutungsherde (Abb. 12).

Wir finden an diesen Zotten jene Befunde, die für die Molen im allgemeinen typisch sind. Je nach dem Retentionsalter sind die zum Teil

auch hydropischen Zotten fibrinoid degeneriert, so daß sie nur mit Mühe noch in den gleichförmigen alten Blutungsherden nachzuweisen sind.

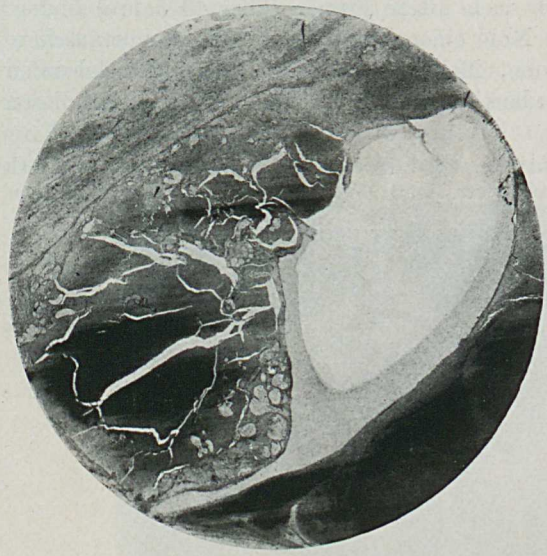

Abb. 11.

Abb. 12.

Besonders wichtig erscheint mir für den Nachweis der Zugehörigkeit der Blutmolen zur pathologischen Eibildung der Fall Abb. 11, da wir hier ein ganz junges Ei vor uns haben (22.—26. Tag, Befruchtungsalter), das nur an einer umschriebenen Stelle Zotten entwickelt hat. Die typische Form der allseitigen Umblutung spricht für eine hormonale Störung, die wir allerdings nicht fassen können. Vielleicht sind hier auch besondere deciduale Verhältnisse als Folge einer Gelbkörperdegeneration maßgebend, was im Zusammenhang mit dem fehlgebildeten Ei wieder auf eine Störung des Corpus folliculare deuten könnte. Ob primäre Uterusveränderungen eine Rolle spielen, kann nicht entschieden werden, da wir nur in 2 Fällen von Blutmolen myomatöse Uteri finden konnten. Auf an sich schwere Nistbedingungen als Blutungsursache deutet der häufige Nachweis der Blutmolen bei der Tubargravidität, obwohl wir gerade in diesem Zusammenhang unsere Anschauung über die Verhältnisse bei der ektopischen Schwangerschaft revidieren müssen, wie ich an anderer Stelle berichtet habe *(Bayer)*.

d) Die Breussche Hämatommole.

Diese Molen, die wir mit einer Häufigkeit von 11,8% beobachten, sind durch 4 Befunde vor allen anderen Molen charakterisiert:

1. finden wir sie klinisch fast immer unter Diagnose „verhaltene Fehlgeburt";

2. geben sie biologisch, trotzdem sie längst ihre Weiterentwicklung eingestellt haben, bis knapp vor der Ausstoßung eine positive Schwangerschaftsreaktion (*Ehrhardt*);

3. imponieren sie durch die auffallenden tuberösen, subchorialen Blutungen;

4. beinhalten sie einen schwer mißbildeten Fet, der nach Größe und Körperentwicklung beurteilt, am Ende der 4.—5. Entwicklungswoche steht und neben äußeren Hemmungsbildungen schwere Störungen des Kreislaufes aufweist.

Die *Breuss*chen Hämatommolen haben weit über ihre Bedeutung eine Flut von Arbeiten ausgelöst, die das Zustandekommen der eigenartigen Blutungsherde zu erklären versuchten. Die bei den Embryonen auffällig kurze und dicke Nabelschnur oder deren Torsion, wurde als Blutungsursache angenommen.

Abhebungen der Chorionplatte und Blutung in die Zwischenzottenräume glaubte man anschuldigen zu müssen, bis letzten Endes *Reis* die schweren Kreislaufentwicklungshemmungen beim Embryo und das Ausbleiben der Gefäßeinsprossung in das Zottenmesoderm mit dem Erscheinungsbild in Beziehung gebracht hat.

Wir glauben auf Grund unserer Befunde, daß es sich hier um chromosomale oder displasmatisch bedingte Entwicklungshemmungen handelt. Die Frucht stirbt durch die schweren Entwicklungsstörungen, die vor allem die Herzkreislaufanlage betrifft, ab. Amnion und Chorion leben noch trotz Fehlen von Choriongefäßen weiter. So entstehen bis faustgroße Eier, die die Amnion-Chorionverklebung zeigen, mit Fruchtwasser prall gefüllt sind und den eigenartig mißbildeten Fet mit der typisch kurzen Nabelschnur beinhalten. Die Ursache für das Zustandekommen der eigenartigen Blutungen ist vorläufig unklärbar. Daß die Störungen der gesamten fetalen Kreislaufanlage nicht für die Blutungsart verantwortlich gemacht werden kann, lehrt uns eine Beobachtung, die ich bereits veröffentlicht habe.

Hier fanden wir alle embryonalen und klinischen Merkmale einer *Breuss*chen Hämatommole, nur die subchorialen Blutungen nicht. Der Embryo wies die kurze Nabelschnur, den vollkommenen Defekt der Herzanlage auf, der Trophoblast war an der faustgroßen Eiblase (70 ccm Fruchtwasser) im Sinne der zweiten Zytotrophoblastgeneration entwickelt.

Überraschend war der Befund, der bei der Curettage spärlich gewonnenen Schleimhaut. Diese wies den Befund einer Schleimhaut auf, wie wir sie in den ersten Tagen nach den Menses finden.

Auffallend ist bei den *Breus*schen Hämatommolen, daß die Blutungsherde in Schüben zu verschiedenen Zeiten aufzutreten scheinen und daß andererseits trotz anscheinend vollkommener Umblutung der mütterliche Organismus noch die positive Schwangerschaftsreaktion gibt.

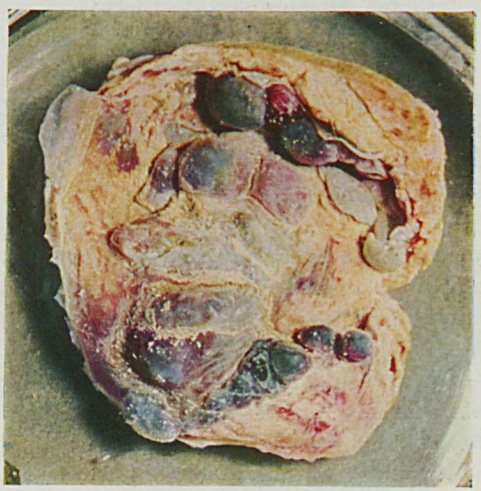

Abb. 13.

Ob besondere hormonale Verhältnisse der Form der Blutung zugrunde liegen, wissen wir nicht. Daß an der Uterusschleimhaut cyclische Veränderungen ablaufen können, trotz retiniertem abgestorbenem Ei, bestätigen mehrere eigene Beobachtungen und eine gleichlautende Mitteilung *Schäffers*. Ja *Lasset* teilte sogar einen Fall erneuter Gravidität bei retiniertem Ei mit.

Als besonderen Befund finden wir hier auch noch eine Zellhypertrophie am Amnion als Zeichen, daß dem Ei noch Nährstoffe über

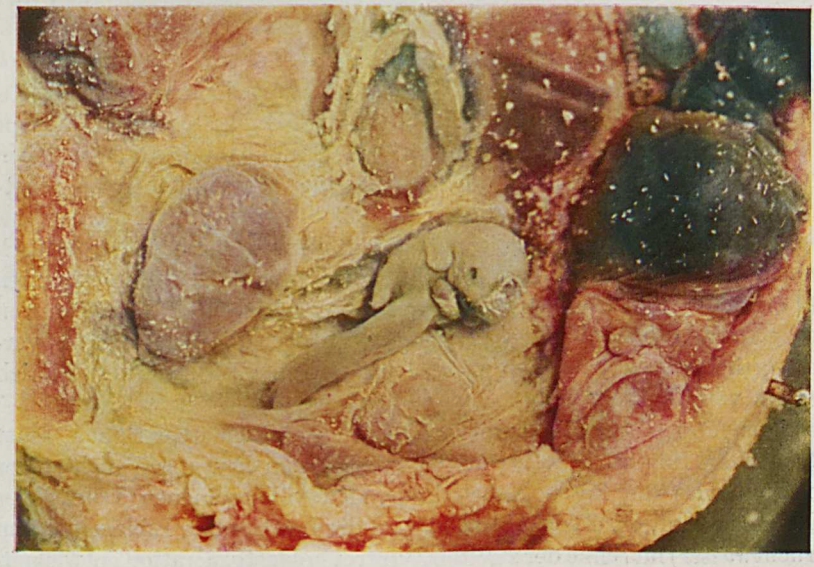

Abb. 14.

histiotrophische Vermittlung haftender Zotten zugeleitet wurden und damit Amnionwachstum und Funktion erfüllt werden konnten. Auch

dieser Befund spricht sowohl hier wie in anderen Fällen gegen den Erklärungsversuch, daß es sich um ein primäres akutes Hydramnion als Ursache des frühzeitigen Aufhörens der intrauterinen Entwicklung handle. Mit diesen Befunden wird auch endgültig der Beweis eines vom Fruchtwachstum unabhängigen selbständigen Wachstums des Amnion erbracht.

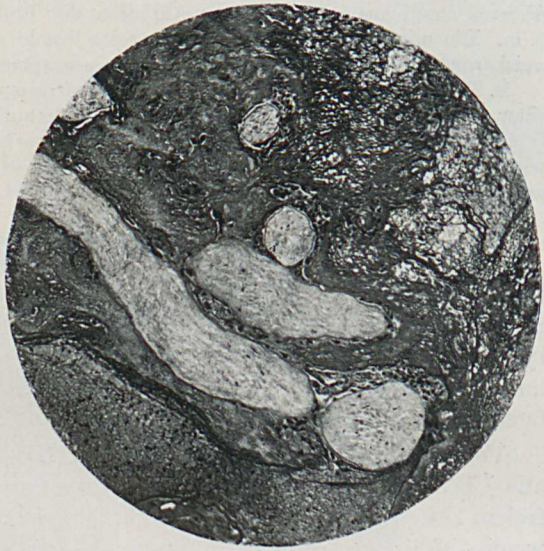

Abb. 15.

M. G., 109/40. *Breus*sche Hämatommole. 29jährige IIIpara, 2 Normalgeburten. Jetzt Abortus am 226. Tag p. m. Uterus kindskopfgroß, entsprechend einer Gravidität Ml. IV. Bis Ml IV Emesis und Gefühl des Brustwachstums, dann Gefühl des Einschießens der Milch, aber auch Uteruswachstumsstillstand. Eigröße 105 : 80 : 38 mm. Größe der Fruchthöhle 92 : 62 : 39 mm, Embryo 10 mm. Histologisch schwere Herzmißbildung, schwere subchoriale Blutungsherde (Abb. 13).

M. G., 109/40. Fetus mit kurzer Nabelschnur (s. Abb. 14).

M. G., 109/40 (mikroskopisch) (s. Abb. 13/14). Die Zotten sind hyalin entartet und liegen in fibrinoid degeneriertem Gewebe, dessen Zugehörigkeit kaum mehr feststellbar ist. Auch hier sehen wir das frühe Aufhören

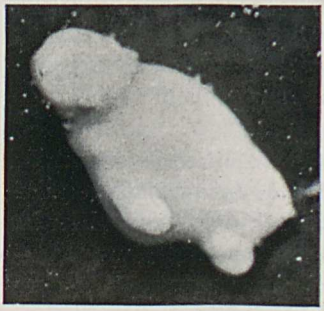

Abb. 16.

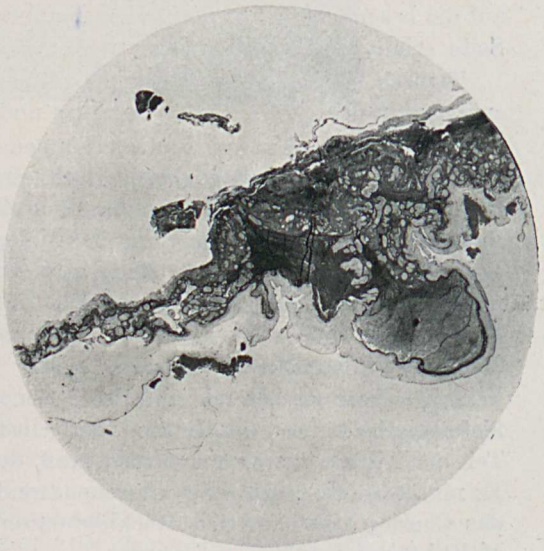

Abb. 17.

des Fruchtwachstums, wobei immer schwere Mißbildungen der Fruchtanlage selbst zu finden sind, während die Eihüllen zum Teil noch längere Zeit weiterwachsen

Ärztliche Bibliothek
des städtischen
Krankenhauses

und wie im Falle *Garber* bis in den 5. Monat eine hormonale Aktivität zeigen (Abb. 15).

A. M., 64/39. Frucht einer *Breus*schen Hämatommole. 34jährige Ipara, Ml. III Abortus imminens. Auf Proluton Aufhören der Blutung. Abortus am 161. Tag p. m. Die mikroskopische Untersuchung der Frucht ergab außer dem noch nachweisbaren Augenpigment nur einen nahezu amorphen Zellhaufen (Abb. 16).

P. Th., 60/39 (mikroskopisch). Wir finden ein verdicktes plattiges Amnion einer fast fibrinoid degenerierten Chorionplatte aufsitzen, die Zotten sind alle gefäßlos, zum Teil hydropisch und fibrinoid degeneriert. Die subchoriale Blutung scheint zwischen den Zotten sich vorzuwühlen und so das Chorion vor sich herzudrängen (Abb. 17).

e) Embryonalmolen.

Unter Embryonalmolen fasse ich alle Fehleier zusammen, bei denen wir fehlgebildete Embryonalanlagen nachweisen können, die im Mißverhältnis zu Schwangerschaftsdauer und Chorionentwicklung stehen und die einen typischen Blutungsbefund wie bei der *Breus*schen Hämatommole vermissen lassen. Wir finden sie mit 38,5% Häufigkeit in unserem Erfassungsgut absolut führend.

Von weniger als 1 mm Größe bis zur Länge von 22 mm finden wir alle Übergänge. An den kleinen Embryonen sieht man oft schon mit freiem Auge schwere äußere Mißbildungen. Vom undifferenzierten wenige Millimeter großen Klumpen, an dem oft nur die Pigmentflecke der Augenanlage sichtbar sind, bis zu den größeren Embryonen sind fließende Übergänge festzustellen.

Es würde über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausführen, auf die besonderen embryologischen Befunde einzugehen, die von anderer Seite erfaßt und veröffentlicht werden.

Typisch für diese Molenform ist auch wieder das Mißverhältnis zwischen Fruchtgröße, Größe des Eies und der Schwangerschaftsdauer.

Bei weiteren Untersuchungen können wir immer ein Fehlen der Dotterblase und des Dotterstieles feststellen. Das Amnion ist je nach Schwangerschaftsdauer entsprechend groß, und häufig, als sicherer Faktor für die Altersbestimmung der Mole, dem Chorion eng anliegend. Bei den Fällen die jünger sind, gibt uns der Zustand des Magma reticulare, das leicht gallertig sein soll, in pathologischen Fällen jedoch flüssig oder fadenreich gefunden wird, einen Hinweis für die Zugehörigkeit zu den Molen.

Am sichersten, besonders in den seltenen Grenzfällen, ist wieder der histologische Befund des Chorion, der selbstverständlich immer von dem Teil der Eiblase gewonnen werden muß, der der Frucht benachbart ist. Es muß also die Region des Chorion frondosum untersucht werden, da das Chorion laeve an sich Rückbildungserscheinungen zeigt, die einen Molenbefund vortäuschen können.

Am Chorion frondosum finden sich Zotten entweder ausnahmslos gefäßlos oder wir sehen an einzelnen Zotten den Versuch einer Tertiär-

zottenbildung, der jedoch nur unvollkommen gelang. Untersuchen wir die Nabelschnur, die sehr häufig Anomalien zeigt (*Velpeau*, *Breus*, *Mall*, *K. W. Schultze*), so finden wir Gefäßbildungsfehler oder Anzeichen von Kreislaufstörungen.

Diese Molen neigen im Gegensatz zu den *Breus*schen Hämatommolen oder den Blutmolen nicht zur Retention.

Die decidual-chorialen Blutungen sind unregelmäßig, gewöhnlich seitlich oder auch am oberen Eipol gelegen, oft auch massiv. An Besonderheiten konnten 2 Fälle des Beginnes amniotischer Strangbildung

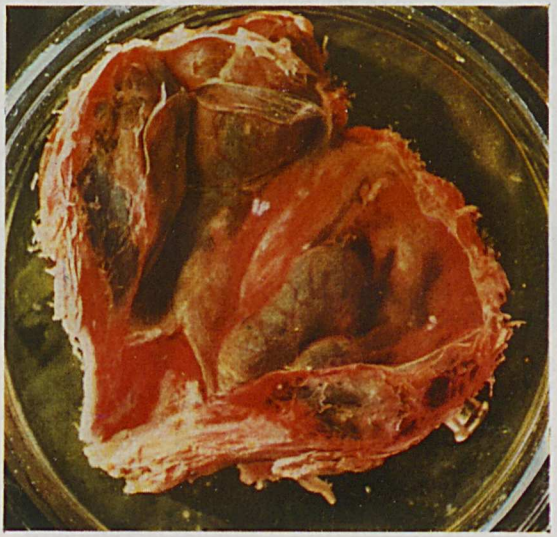

Abb. 18.

bei klumpenförmiger, undifferenzierter Fetmißbildung gesehen werden. 3mal war der ebenfalls schwer mißbildete Embryo extraamnial gelagert und ebensooft sahen wir gleich den von *K. W. Schultze* beschriebenen Molen, am Ende eines kurzen gequollenen Nabelstranges, schwerste embryonale Mißbildungen, die einige Male macerierte, undifferenzierte linsengroße Platten darstellten.

Auffallend ist bei diesen Embryonalmolen, die älter als 40 Tage p. m. sind, daß in den spärlich entwickelten Gefäßen keine Megaloblasten oder gar Normoblasten, trotz vorhandener normaler Kreislaufanlage beim Embryo nachgewiesen werden können.

K. M., 77/40. Embryonalmole durchblutet. 38jährige IVpara. 2 lebende Kinder, dann 1 Abortus Ml I—II, jetzt Abortus am 97. Tag p. m. spontan. Eihöhle 48 : 28 : 27 mm. Kein Amnion nachweisbar, in der Chorionhöhle dünnes, flüssiges Magma. In der Mitte des Präparates eine 0,8 mm lange Zwillingsanlage, mißbildet und zum Teil undifferenziert. Decidua und Chorion durchblutet. Mikroskopisch frische Blutung zwischen den Zotten, die ausnahmslos gefäßlos sind (Abb. 18).

M. K., 73/39. Embryonalmole. 28jährige IIpara, 1 Abortus mit Frucht, jetzt Abortus am 95. Tag p. m. Pat. hatte immer Regelblutungen, die schwächer als

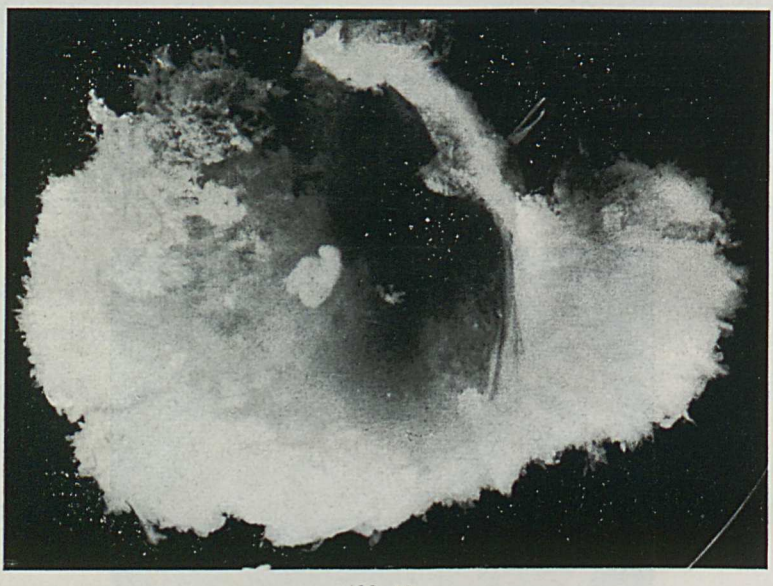

Abb. 19.

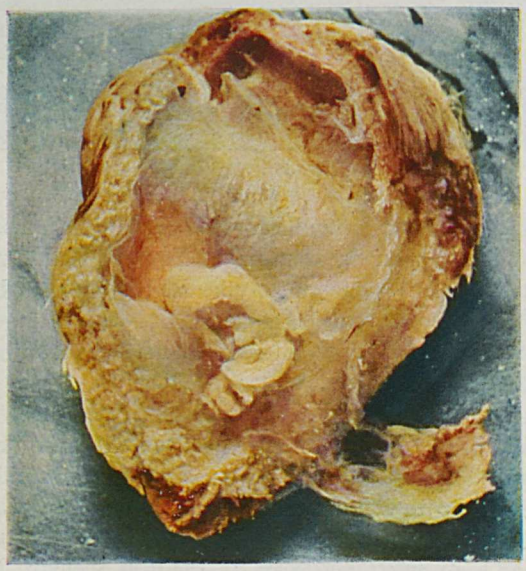

Abb. 20.

sonst waren. Ei 33 : 28 : 15 mm, noch fast allseitig lange, büschelförmige Zotten. Embryo 3,5 mm, fädiges Magma, Zotten gefäßlos. Embryo zeigt makroskopisch und mikroskopisch nur ungeregelte Entwicklung (Abb. 19).

L. M., 80/40. Embryonalmole. 21jährige Ipara. Intersex. Typus, sehr unregelmäßige Menses, bis 8wöchentliche Intervalle. Abortus am 70. Tag p. m. spontan.

Abb. 21.

Eihöhle 38 : 22 : 18 mm. Amnion fast dem Chorion anliegend, Embryo mißbildet (Bauch-Brustspalte-Herzeventeration), 12 mm. Zotten zum größten Teil gefäßlos, einige zeigen beginnende Gefäßsprossung. Keine Blutelemente in den Zotten (Abb. 20).

G. M., 175/40, Embryonalmole. 24jährige IIpara. Zyklus 3wöchentlich von 12—14 Tagen Dauer. Sterilität. Zyklusverschiebung durch Follikelhormon auf 27—29 Tage und 4—6 Tagen Dauer. Nun Konzeption! Am 76. Tag p. m. Abortus spontan. Eigröße 64 : 42 : 17 mm. Amnion dem Chorion anliegend. Frucht mißbildet, 17 mm, geringe deciduale Umblutung. Zotten größtenteils gefäßlos (Abb. 21).

Abb. 22.

B. M. 309/40 (mikroskopisch). Vollkommen gefäßlose Zotten, trotz Vorhandensein eines 16 mm langen Embryo, der mißbildet ist. An einigen Stellen außerhalb des Schnittes angedeutete Gefäßsprossung (Abb. 22).

Aus den Anamnesen anderer Embryonalmolenträgerinnen konnten wir in mehreren Fällen einen schweren akuten Gelenkrheumatismus vor Anfang der habituellen Fehlgeburten feststellen. 3mal war auch eine Gonorrhöe ätiologisch mit dem Molenabortus in Zusammenhang zu bringen. Bei allen diesen Frauen waren vor der Erkrankung eine oder mehrere Schwangerschaften erfolgt, während nach der Erkrankung, die klinisch abgeheilt war, eine oder mehrere Fehlgeburten auftraten. Die Untersuchung der letzterfolgten Fehlgeburten ergab Embryonalmolen und Windmolen. Die Untersuchung des Nachcurettements sowie

Abb. 23.

der Decidua ergab keinen Anhaltspunkt für einen pathologischen Schleimhautbefund. Diese Zusammenhänge, die bisher ausschließlich durch Implantationsschwierigkeiten erklärt wurden, dürften aber doch wohl so zu deuten sein, daß hier Keimschädigungen durch toxische Noxen erfolgt sind. Um den Vergleich mit normalen Schwangerschaftsprodukten zu ermöglichen, sei das makroskopische Bild eines Eies, das am 68. Tag p. m. ausgestoßen wurde und ein Mikrophotogramm der Chorionzotten angeschlossen. Dieses normale Ei, das auf Grund einer kriminellen Maßnahme in toto zur Ausstoßung kam, ist entwicklungsmäßig jünger als die hier bildmäßig wiedergegebenen Molen mit Ausnahme der Blutmolen von Abb. 9 und 10.

H. A., 298/40. Normale Frucht. 31jährige IVpara, 3 Kinder (3 verschiedene Väter), jetzt Abortus am 68. Tag p. m. (Schwangerschaft von einem 4. Vater). Amnion eben noch nicht dem Chorion anliegend, prall mit Fruchtwasser gefüllt.

Normaler Embryo, Placentation schon weitgehendst ausgeprägt. Embryo Scheitelsteißlänge 27 mm. Chorionhöhle 28 : 25 : 17 mm (Abb. 23).

H. A., 298/40. Normalzotten. Interr. 60. T. p. m. Mäßig zellreiches Stroma mit reichlichen weiten Gefäßen. Schöne deutliche Grundschicht mit deutlichem Syncytium (Abb. 24).

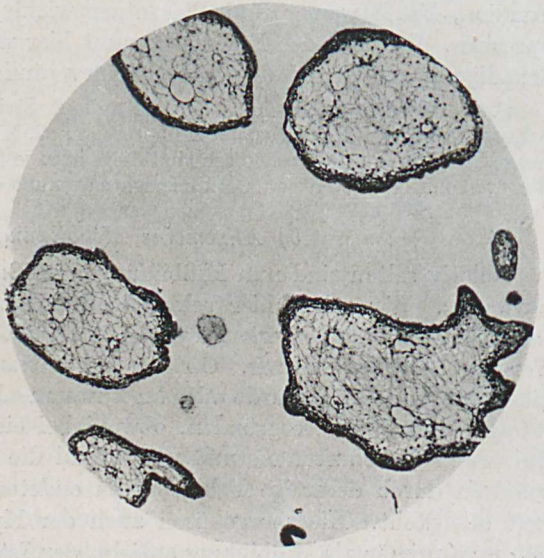

Abb. 24.

XII. Mißbildung älterer Früchte.

a) Nabelschnur.

Haben wir an den Molenfrüchten gesehen, daß nie ein weiteres Wachstum als bis 22 mm, das entspricht ungefähr einem Menstruationsalter von rund 7 Wochen, erreicht wird, so können wir noch an

Abb. 25.

30—60 mm langen Früchten schwere Nabelschnurbildungsfehler finden wie sie *Velpeau* beschrieben hat. Derartige Früchte stellen vielleicht auch

Produkte chromosomaler Schädigungen dar, haben aber mit den früher aufgezählten Molen nichts Gemeinsames, da hier Fruchtgröße sowie Amnion, Fruchtwasser und Placentaentwicklung der Tragedauer entsprechen. Der Tod des Embryo kommt hier wohl durch die Kreislaufschädigung auf Grund der Nabelschnurveränderungen zustande.

P. A., 107/40. Nabelschnuranomalie mit 2 Strikturen. 33jährige IXpara. 5 Normalgeburten, 3 Abortus. Jetzt Abortus am 83. MT. — Frucht (Länge 68 mm), normal gebildet. — Mikroskopisch sind die Zotten voll von zarten Gefäßanlagen, die prall mit kernlosen roten Blutelementen gefüllt sind (Abb. 25).

b) Allgemeine Mißbildungen.

Relativ selten sind nun Mißbildungen größerer Früchte (von 90 mm aufwärts). Wir sehen hier schwere amniotische Verwachsungen oder multiple Mißbildungen wie Polydaktilie an allen Extremitäten und alle Formen der Spaltbildung. Ob hier der intrauterine Fruchttod durch ein Letalgen bedingt wurde oder im Zusammenhang mit der Mißbildung erfolgt, ist nicht zu ergründen, obwohl bei einer IV. Gravida, bei der die ersten 3 Geburten normal waren und die 3 folgenden Schwangerschaften durch derartige Fehlgeburten endeten, diese erstere Möglichkeit offensteht. Hierher gehören auch der Hydrops fetus universalis, den man primär als Mißbildung ansieht, der Icterus gravis, die Erythroblastose und vielleicht auch Fälle von Nabelschnurbrüchen, sowie andere von uns nicht beobachtete und an sich seltene Nabelschnuranomalien sowie die kurze Nabelschnur und die Insertio velamentosa.

Stöckel gibt in seinem Lehrbuch ein Beispiel von *Fritsch*, das richtungweisend für diese Auffassung sein kann. Jede der normal gebildeten Früchte wies eine pathologische Nabelschnurtorsion auf. *Debrunner* sah zweimal eine kurze Nabelschnur mit schwerer Mißbildung kombiniert.

Damit hätten wir die verschiedenen keimbedingten Entwicklungsstörungen von schwersten bis zu leichten Graden durchbesprochen.

Inwieweit Letalfaktoren, nicht vererbbare Genschädigungen oder plasmatische Schädigungen der männlichen oder weiblichen Keimzelle hierfür im Einzelfall verantwortlich sind, können wir derzeit noch nicht feststellen.

Über diese Mißbildungen verschiedener Formen hinaus müssen wir noch eine Anzahl von Fehlgeburten auf Grund erbbiologischer Hinweise als letalgen bedingt ansehen. Diese Gruppe, die in unserem Material 5,2% des Gesamtabortus beträgt, zeigt anatomisch vollkommen normale, wohlgebildete Früchte zwischen Ml III bis Ml VII. Wir finden sie klinisch häufig unter der Gruppe der habituellen Aborte, die weder prophylaktisch noch therapeutisch beeinflußbar sind.

Überschauen wir an 1000 Abortusfällen die Größe der Fehlgeburtenrate auf Grund primärer Keimschädigungen, so können wir sie mit 52% als führend bezeichnen.

Vollkommen abzutrennen von diesen Fällen sind die Fehlgeburten auf Grund einer neurovegetativen Übererregbarkeit und der Corpus

luteum-Insuffizienz. Hier ist morphologisch Fetus und Placenta ohne Fehl. Funktionell können wir hier eine zu geringe Gelbkörperproduktion annehmen, wobei sehr oft eine neurovegetative Überreregbarkeit mitvergesellschaftet ist. Sehen wir doch sehr häufig bei leicht thyreotoxischen Frauen einen Abortus imminens in Erscheinung treten, wobei als auslösende Ursache psychische Momente (Schreck, seelische Erschütterung) oder physische Ursachen (Überanstrengung) oder beide (Coitus!) gefunden werden. Es wäre wichtig, in derartigen Fällen über die Pregnandiolausscheidung Hinweise für die engere Natur dieser Verhältnisse zu erhalten, da z. B. an unserem Erfassungsgut die Abortusgefährdung 16,4% beträgt.

XIII. Schlußbetrachtung.

Während die Mechanik bei Fehlgeburten auf Grund lokaler mütterlicher Erkrankungen, bei intrauterinem Fruchttod durch toxische Schädigungen oder bei erschwerter Eihaft durch lokale Bedingungen bekannt ist, konnten wir für die Molen und späteren Mißbildungen, für deren Entstehungen hauptsächlich Keimschädigungen verantwortlich zu machen sind, Hinweise auf beigeordnete hormonale Beziehungen finden.

Die Untersuchungen mit dem Keimgift „Röntgenstrahlen" können für uns Beispiele genischer oder chromosomaler Schädigungen sein, wobei durch Mutationen Letalgene entstehen, wie sie auch recessiv vererbbar beim Menschen vorkommen dürften. Das Vorhandensein normaler Geburten bei einer Frau schließt das Vorhandensein eines recessiven Letalfaktors nicht aus, da er ja nach den Erbregeln im ungünstigsten Falle nur in 25% homozygot wird.

Andererseits gibt uns die Semisterilität der Ratte bei Vitamin E-freier Ernährung ein Beispiel für eine an sich auch wieder tiefgreifende Keimschädigung, die sich sogar biologisch identisch den durch Röntgenstrahlen erzeugten verhält (früher Eitod, intrauteriner Frühtod, Totgeburtenrate usw.). Diese Schädigung ist jedoch nicht vererbbar. Wir haben hier also Keimschäden vor uns, die ziemlich sicher displasmatischer Genese sind.

Aus den bisherigen klinischen Erfahrungen scheint beim Menschen die E-Avitaminose als Abortusursache, das heißt in diesem Falle als Ursache der Molenentstehung, keine besondere Rolle zu spielen. Der tierexperimentelle Nachweis zeigt uns jedoch, daß ein weitgehender Entzug eines akzessorischen Nährstoffes derartige Folgen nach sich ziehen kann.

Außer diesen Beispielen für eine Keimschädigung lenkt die Beziehung zu verschiedenen Infekten unsere Aufmerksamkeit auf mögliche Zusammenhänge (Gc., Malaria, Typhus).

Auch auf die Wichtigkeit des Anteiles der väterlichen Komponente einer Keimschädigung, die analog den Röntgenversuchen entweder chromosomal-genetisch verankert sein kann oder vielleicht displamatisch gedeutet werden könnte, möchte ich verweisen.

Therapeutisch wird mit Ausnahme der rein hormonal bedingten Störungen für die wir die Substitutionstherapie durch das Corpus luteum-Hormon zur Verfügung haben, unser Hauptaugenmerk auf die Ausschaltung interkurrenter Erkrankungen, soweit sie ursächlich mit diesem Geschehen in Beziehung stehen, richten. Da der Schaden durch Letalgene unbeeinflußbar ist, so wird eine weitere Senkung der Abortusrate nur durch die Ausschaltung des kriminellen Abortus möglich sein.

Haben wir an einem geschlossenen Untersuchungsgut die große Bedeutung der primären Entwicklungsstörungen des Eies als Abortusursache nachweisen können, so liegen durch die Untersuchungen von *Reichart* Hinweise vor, daß diese Verhältnisse sich auch schon statistisch erfassen lassen. *Reichart* weist darauf hin, daß wohl ein erheblicher Rückgang des kriminellen Abortus in den letzten Jahren nachweisbar geworden ist, daß aber der Gesamtabortus nur eine bescheidene Senkung, ja in Großstädten fast eine Zunahme erfahren habe. Die Ursache ist ihm *(E. Meier* und *H. Schultze)* unklar.

Wir glauben durch den Nachweis der zahlenmäßigen Bedeutung des Molenabortus diese offene Frage beantwortet zu haben. Muß doch mit steigender Geburtenzahl auch die Molenzahl sich erhöhen, wobei die Senkung des kriminellen Abortus durch den Molenabortus ausgeglichen wird.

Inwieweit das gehäufte Vorkommen der Molenaborte einen Rückschluß auf die Erbgesundheit der Eltern zuläßt, kann vorläufig noch nicht beurteilt werden. In diesem Zusammenhang wird sich gerade die erbbiologische Forschung dieser Frage annehmen müssen, da die Erscheinung des genisch verankerten Abortus, soweit man diese Diagnose überhaupt wird stellen können, zum Test für die Beurteilung der Fertilitätserwartung werden kann und außerdem einen Hinweis auf das Vorhandensein einer Erbschwäche zu geben vermag.

Schrifttum.

Adrian u. *Keller:* Gynéc. et Obstétr. **1938**, 3, 332. — *Ahlfeld:* Arch. Gynäk. **10**, 168; **13**, 161 (1876). — *Arvay, v.:* Zbl. Gynäk. **1937**, 2900. — *Astel* u. *Weber:* Die unterschiedliche Fortpflanzung. München-Berlin: J. F. Lehmann 1939. — *Bacharach, A. L., E. Allhorne* and *H. E. Glynn:* Chem. Ind. **57**, 19, 600. — *Bayer, R.:* Geburtsh. u. Frauenheilk. **12**, 641 (1940). — Münch. med. Wschr. **1941 II**, 904. — Klin. Wschr. **1941**, 1093. — *Becher:* Anat. Anz. **55**, 417 (1922). — *Breus:* Das tuberöse subchoriale Hämatom der Occidua. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1892. — Zbl. Gynäk. **1897**, 473. — *Borras* u. *Pineda:* Zit. Ber. Gynäk. **32**, 298 (1936). — *Brücke, H. v.:* Arch. Gynäk. **162** (1936). — *Delbrück, Z.:* Z. Abstammungslehre **1936**, 71. — *Döring, H.:* Biol. Zbl. **1937**, 57. — *Ehrhardt, K.:* Zbl. Gynäk. **1936**, 14, 788. — Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1838. — Zbl. Gynäk. **1941**, 12. — *Eengle:* Arch. Gynäk. **166**, 131 (1938). — *Engelhart:* Klin. Wschr. **1930 II**, 2114; **1935 II**, 1068. — Zbl. Gynäk. **1937**, 1098. — *Essen-Möller, Polano, Miller:* Zit. nach *Nürnberger*, Handbuch Biologie und Pathologie des Weibes von *Halban-Seitz*, Bd. VII/1. — *Evans* and *Burr:* Mem. Univ. Calif. **8** (1927). — *Eymer:* Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 887. — *Fränkel, E.:* Zbl. Gynäk. **1888**, 331. — *Fränkel, L.:* Zbl. Gynäk. **1907**, 865. — Arch. Gynäk. **91**, 705; **68**, 462. — *Fritsch, v. Fraqui, Taussig:* Zit. nach *Stoeckel*, Handbuch Biologie und Pathologie des

Weibes von *Halban-Seitz*, Bd. VII/1, S. 424. — *Gaethgens:* Geburtsh. u. Frauenheilk. **1940**, H. 6. — *Giacomini:* Erg. Anat. **4**, 617 (1894). — *Göhlert:* Zit. nach *P. Hertwig*, l. c. — *Grandel:* Anorg. Chem. **1939**, 52. — *Granville:* Zit. nach *Keibel* u. *Mall*, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 1910. — *Grosser, O:* Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen usw. München: J. F. Bergmann 1927. — *Guggisberg:* Die Bedeutung der Vitamine für das Weib. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1935. — *Halban:* Münch. med. Wschr. **1922 II**, 1314; **1923 I**. — *Hammand:* Zit. nach *Fränkel*, ebenso *Riedl*, *Peters*, *Hofstätter*. — *Hartmann:* Amer. J. Physiol. **63**, 423. — *Hegar, H.:* Mschr. Geburtsh. **21**, Suppl. (1863). — *Hertwig, P.:* Fortschr. Erbpath. **1938**, H. 3, 175. — Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. 1, S. 250. 1940. — *Hertwig* u. *Brennecke:* Zit. Z. Abstammungslehre **72** (1937). — *Hinselmann:* Arch. Gynäk. **114**, H. 1. — Mschr. Geburtsh. **55** (1921). — *His:* Festschrift für *R. Virchow*, Bd. 1. 1891. — Anatomie menschlicher Embryonen, Bd. I. Leipzig 1880. Bd. II, Leipzig 1882. Bd. III, Leipzig 1885. — *Hohlfelder, H.: A. Vogts* Fortschr. Erbpath. **1938**, H. 3. — *Jollos, V.:* Z. Abstammungslehre **62** (1932). — *Juhasz-Schäffer:* Virchows Arch. **281** (1931. — *Kehrer:* Arch. Gynäk. **122**, 600. — *Knapp* u. *Schreiber:* Strahlenther. **1936**, 55. — *Krieger:* Mschr. Geburtsh. **24**, 241 (1864). — *Kunz* u. *Joung:* Rev. méd. del Rosario **1934**, 24. — *Küstner, O.:* In *Döderleins* Handbuch der Geburtshilfe, Bd. II, S. 85. — *Lasset:* Zit. nach *Stoeckel*, Lehrbuch der Geburtshilfe, S. 517. Jena: Gustav Fischer 1938. — *Lehmann:* Arch. Gynäk. **101** (1914). — Dtsch. med. Wschr. **1893 I**, 200; **1894 I**, 601, 646. — *Ley, L.:* Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1814. — *Madsurglinski:* Zit. Ber. Gynäk. (russ.) **29**, 406 (1935). — *Mall: A. W. Meyer*, Carnegie contrib. to embryo 12. 1921, Nr 56. — Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, Bd. 1. 1910. — *Masson:* J. of exper. Zool. **45**, 159 (1926). — *Martius* u. *Kröning:* Dtsch. med. Wschr. **1936**, 264. — *Mayer, R.:* Arch. Gynäk. **122**, 600. — *Meier, P.* u. *H. Schultz:* Reichsgesundh.bl. **18** (1940). — *Mertens:* Dtsch. med. Wschr. **1901 I**. — *Meyer, P.:* Arch. Gynäk. **1924** 22. — *Müller, C.:* Arch. Gynäk. **109**, 483 (1939). — *Naujoks, H.:* Strahlenther. **32** (1929). — Arch. Gynäk. **1937**. — *Nevinny-Stoeckel:* Med. Klin. **1940 II**. — *Nürnberger, L.:* Handbuch Biologie und Pathologie des Weibes von *Halban-Seitz*, Bd. VII/1. — *Offergeld:* Arch. Gynäk. **68**, 160 (1908). — *Patek, R.:* Arch. Gynäk. **98**, 38 (1912). — *Pfaundler:* Z. Kinderheilk. **57**, 185 (1935). — *Philipp:* Zbl. Gynäk. **1940**, 295. — *Philipp* u. *Huber:* Zbl. Gynäk. **1940**, Nr 2. — *Pickhahn-Schubert:* Fortschr. Röntgenstr. **49** (1932); **53** (1936). — *Plough* and *Ives:* Proc. Acad. natur. Cei. Philad. **1934**. — *Regaud* & *Labassagne* u. *Schinz:* Zit. nach *P. Hertwig*, l. c. — *Reichart, F.:* Dtsch. Ärztebl. **49** (1940). — *Reiss, W.:* Zbl. Gynäk. **1940**, 64. — *Reyuold-Macomber:* Boston, med. J. **193**, III (1925). — *Schäffer:* Zit. nach *Nürnberger*, Handbuch Biologie und Pathologie des Weibes von *Halban-Seitz*, Bd. VII/1, S. 51, 517. — *Schultze, K. W.:* Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1753. — Z. Geburtsh. **121**, 242 (1940). — Zbl. Gynäk. **1941**, 161. — *Seitz, L.:* Wachstum, Geschlecht und Fortpflanzung. Berlin: Springer 1939. In *v. Winckel* Bd. II/2. — *Siegel:* Sonderh. zu Wissenschaft u. Statistik **1935**, Nr 15. — *Snell, C. D.:* Genetics **20** (1935). — *Stähler, E. Hebestreit* u. *K. Fladung:* Arch. Gynäk. **170** (1940). — *Stieve, H.:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **48**, H. 2 (1940). — *Stöckel:* Lehrbuch der Geburtshilfe. Jena: Gustav Fischer 1938. — In *v. Winckel*, Bd. II/3. — *Timoffeff-Ressovsky:* Z. Abstammungslehre **70** (1935). — Biol. Zbl. **57** (1937). — Experimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. Dresden: Theodor Steinkopff 1937. — *Timofeeff-Zimmer:* Strahlenther. **54**, **55** (1936; **59** (1937). — *Velpeau:* Die Embryologie und Orologie des Menschen. Ilmenau: Voigt-Verlag 1834. — *Verschuer, v.:* Medizinische Praxis, Bd. 18. Dresden: Theodor Steinkopff — *Vignes, H.:* Progr. méd. **55** (1927). — *Vogt-Möller:* Klin. Wschr. **1936 II**, 1883. — *Weber, E.:* Arch. Bevölkerungswiss. **1939**, H. 2. — *Westmann:* Arch. Gyn. **150**, 550 (1934).