

# Zum Problem der Embryopathia rubeolosa

Autor(en): **Töndury, Gian**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **7 (1951)**

Heft 3-4

PDF erstellt am: **08.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307015>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

**Wissenschaftliche Sitzung vom 20. September 1950  
in Basel**

D. K. 616.053.31:616.916.1

Aus dem anatomischen Institut der Universität Zürich

**Zum Problem der Embryopathia rubeolosa**

Untersuchungen an menschlichen Keimlingen  
verschiedener Entwicklungsstadien

Von **Gian Töndury**

*Gregg* hat 1941 über ein gehäuftes Auftreten von *Cataracta congenita* bei Kindern berichtet, die im Dezember 1939 und im Januar 1940 geboren worden waren. Die große Ähnlichkeit der Linsentrübungen, ihre häufige Kombination mit einer Herzstörung und ihre weite geographische Streuung legten die Vermutung nahe, daß eine gemeinsame Ursache toxischer oder infektiöser Art vorliegen könnte. In der Anamnese ließ sich nachweisen, daß die Mütter dieser Kinder im Verlaufe der ersten Monate der Gravidität an einer exanthematösen Erkrankung litten, die als *Rubeola* diagnostiziert worden war. *Gregg* beobachtete damals 78 Kinder, von denen 44 gleichzeitig ein Herzvitium hatten. 62mal war die Katarakt doppelseitig, 16mal einseitig und 11mal kombiniert mit Mikrophthalmie.

1944 berichtet *Gregg* auch über Beobachtungen von kongenitaler Taubheit. Gleichzeitig wurden seine Angaben durch großangelegte Untersuchungen von *Swan* und Mitarb. bestätigt, erweitert und ergänzt. Es folgten Publikationen aus Amerika, England, Holland und der Schweiz, auf die ich hier im einzelnen nicht eingehen kann. Ich verweise auf die zusammenfassenden Arbeiten von *Bourquin* (1948) und von *Bamatter* (1949), die auch die Literatur zusammengestellt haben, so daß dort alle wünschbaren Aufklärungen entnommen werden können.

Eine der wichtigsten Feststellungen, die aus allen Veröffentlichungen hervorgeht, ist die Tatsache, daß für die Entstehung einer *Embryopathia rubeolosa* nicht die Schwere der Erkrankung der Mutter, sondern der Zeitpunkt des Eintrittes der Erkrankung ist. Es hat sich gezeigt, daß der Embryo besonders in den ersten drei Monaten der Gravidität sehr empfindlich ist. Nach dem vierten Monat nimmt die Frequenz der Krankheitsfälle rapid ab und ist bei Erkrankungen der Mutter in der zweiten Hälfte der Gravidität sehr selten. *Bourquin* hat ein eigent-

liches «Horaire embryopathique» aufgestellt, welches sich zwar nur auf 146 Fälle stützt, aber trotzdem die Verhältnisse in sehr klarer Weise illustriert. Danach häufen sich die Fälle kongenitaler Katarakt, wenn die Mutter in der 5., von Taubheit, wenn sie in der 8.–9., und von Herzstörungen, wenn sie in der 6.–7. Woche der Schwangerschaft erkrankt. Vor und nach diesem Zeitpunkt sind die Fälle seltener. Katarakt wurde z. B. bei Erkrankungen nach der 12. Woche nicht mehr beobachtet.

Für das Verständnis dieser Zusammenhänge müssen Entwicklungsgrad und Verhalten der befallenen Organe im Moment der Erkrankung der Mutter bekannt sein. Außerdem ist es sehr wünschenswert, den Krankheitsprozeß schon in seinen Anfangsstadien zu erfassen und möglichst viele Entwicklungsstufen desselben zu untersuchen, um den Werdegang der Störung richtig beurteilen zu können. In der Literatur wurden bis jetzt erst vereinzelte Befunde beschrieben, die an menschlichen Embryonen erhoben wurden. Es fehlen aber noch systematische Reihenuntersuchungen. Es war deshalb für mich besonders wertvoll, daß mir durch das Entgegenkommen der Frauenkliniken Basel und Zürich die Untersuchung von fünf menschlichen Keimlingen von 2,1 bis 49 cm Länge ermöglicht wurde. In der folgenden Beschreibung werde ich ausschließlich über die Augenbefunde berichten, das Verhalten des Innenohres, des Herzens und anderer Organe wird in einer besonderen Studie dargestellt werden.

Wie aus der Zusammenstellung von *Bourquin* entnommen werden kann, häufen sich die Fälle von kongenitaler Katarakt, wenn die Mutter zwischen der 4.–6. Woche der Gravidität erkrankt. Es ist deshalb unumgänglich, eine genaue Anamnese zu besitzen, aus welcher diese zeitlichen Zusammenhänge klar hervorgehen. Diese Voraussetzung erfüllen alle fünf Fälle, die mir zur Verfügung standen. Die Diagnose auf Rubeolen wurde nicht nur auf Grund des Exanthems, sondern auch auf Grund des Blutbildes gestellt. Die Erkrankung der Mutter trat zwischen dem 35. und 51. Tag nach der letzten Menstruation auf.

Ich charakterisiere zuerst den Stand der Augenentwicklung in diesem Zeitpunkt.

Das Auge entsteht sehr frühzeitig als Ausstülpung aus dem Prosencephalon. Seine erste Anlage ist beim menschlichen Keimling zu sehen, noch bevor das Nervenrohr geschlossen ist. Die Augenblase wächst gegen die Epidermis vor und unterlagert sie. Die Linse entsteht als Induktionsprodukt der Augenblase zuerst als einfache Verdickung der Epidermis. Mit Beginn der Umwandlung der Augenblase in den Augenbecher stülpt sich die Linsenplakode zum Linsengrübchen ein und löst sich zwischen dem 21. und 28. Tag der Gravidität von ihrer Matrix ab.

Im Anschluß an die Bildung des Linsenbläschens beginnt die Differenzierung der primären oder embryonalen Linsenfasern, indem die Epithelzellen der Hinterwand des Linsenbläschens auswachsen und nach und nach die Lichtung des Bläschens vollkommen ausfüllen. Diese erste Faserdifferenzierung ist zwischen dem 30. und 45. Tag nachweisbar. Die Untersuchung der mir zur Verfügung gestandenen Feten hat ergeben, daß diese ersten Formbildungsvorgänge normal abgelaufen sind und daß die Störungen, die den weiteren Verlauf der Entwicklung beeinträchtigten, mit Ausnahme des Feten B<sub>ü</sub>. nur die Linsenfasern betrafen, Retina und mesenchymale Augenhäute aber unberührt ließen. Beim Fetus B<sub>ü</sub>. konnten wir auch Veränderungen an der Cornea nachweisen.

### *Untersuchungsbefunde<sup>1</sup>*

#### *1. Embryo K. M., 21 mm SSL.*

Aus der Anamnese führe ich folgende Daten an:

letzte Menses 21. Febr. 1949;

Rubeola 13. April 1949;

Interruptio 30. April 1949;

Alter des Fetus bei Ausbruch der Rubeolen: 51 Tage post menstruationem;

Alter des Fetus bei Interruptio: 68 Tage post menstruationem.

Der Embryo entspricht seiner Größe nach etwa normalen gleichaltrigen Keimlingen. Makroskopisch war außer dem etwas kleinen Kopf nichts besonderes aufgefallen. Der Embryo wurde in eine Frontalschnittserie zerlegt, Schnittfärbung HE. Die genaue Durchsicht der vollständigen Schnittserie ergab nur an den beiden Augen sichere Anhaltspunkte für eine bestehende Störung.

Die *Augenlider* sind als wulstförmige Anlagen vorhanden, bedecken aber den Bulbus noch nicht. Am Bulbus fällt zunächst die starke Füllung der Blutgefäße, die in der späteren Chorioidea liegen, auf. Aber auch an andern Stellen, besonders in der mesenchymalen Gehirnhülle sind zahlreiche, strotzend gefüllte Gefäße zu sehen, die stellenweise geplatzt sind und zur Bildung von Extravasaten führten.

Der *Augenbecher* hat sich normal entwickelt (Abb. 1). Die Retina zeigt hinten den ersten Beginn ihrer geweblichen Differenzierung und vorne die erste Andeutung der Pars iridica. Der Glaskörper ist in den nasalen, hintern Partien blasenartig von seiner Unterlage abgehoben, zeigt aber im übrigen keine Abweichungen. Die A. hyaloidea ist prall gefüllt und entläßt viele Äste, die in der gut entwickelten hintern Partie der Tunica vasculosa lentis eingelagert sind. Die vordere Augenkammer ist als schmale Spalte bereits vorhanden. Die Cornea verhält sich dem Alter entsprechend.

Die *Linsen* haben sich schlecht schneiden lassen (Abb. 2). Das vordere Linsenepithel ist gut differenziert, einschichtig und geht am Äquator in die zu Fasern ausgewachsenen Zellen über, die das rechte Linsenbläschen ganz füllen, während links, in der Umgebung des vorderen

---

<sup>1</sup> Die Fälle 1-3 verdanke ich Herrn P.-D. *E. Glatthaar*, damaligem stellvertretendem Direktor der Universitätsfrauenklinik Zürich, der darüber in einem Vortrag kurz berichtet hat (*E. Glatthaar* und *G. Töndury*, 1949). Die Feten 4 und 5 wurden mir in verdankenswerter Weise von Herrn Prof. *Koller*, Direktor des Frauenspitals Basel, überlassen. Beiden Herren sei herzlich gedankt.

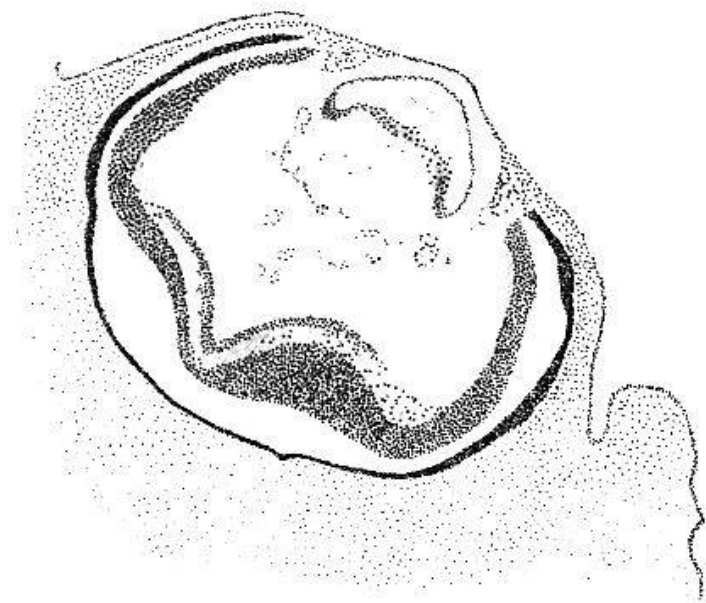


Abb. 1. Schnitt durch das Auge des Embryo K. M.

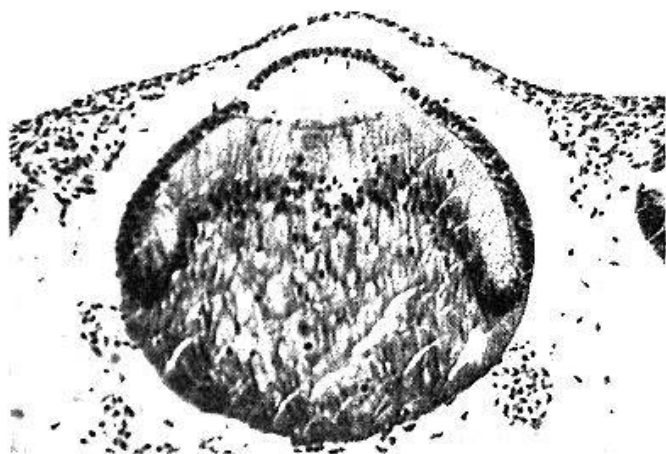


Abb. 2. Wie Abb. 1. Mittlerer Schnitt durch die Linse. Beachte schlechte Schneidbarkeit und Tröpfchen in den Linsenfasern.

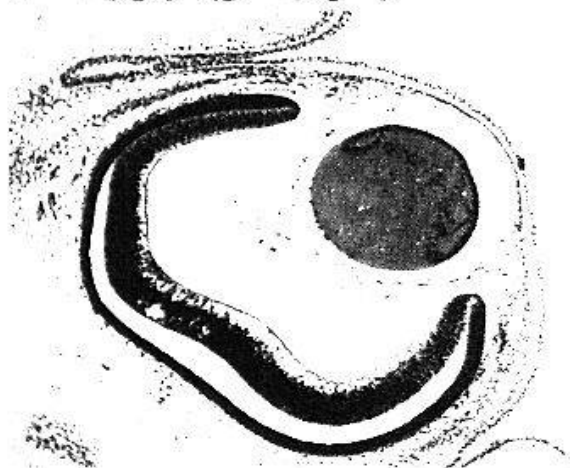


Abb. 3. Schnitt durch das Auge eines normalen menschlichen Embryo von etwa 20 mm SSL.

Linsenpoles, eine kleine Blase sichtbar ist, in deren Bereich das Linsenepithel gegen die vordere Augenkammer vorgewölbt ist. Die Linsenfasern haben sich schlecht färben lassen und zeigen schon bei schwacher Vergrößerung Einlagerung vieler Tröpfchen, die hinten größer sind als

vorne und den Fasern ein eigenartiges vakuolisiertes Aussehen verleihen. Der Vergleich mit Linsenfasern normaler, gleichaltriger Embryonen zeigt, daß hier die Fasern homogen sind und sich mit HE sehr gut und gleichmäßig anfärben lassen (Abb. 3). Die Zellkerne sind überall erhalten und gut färbbar.

Von der Linsenkapsel ist kaum etwas zu sehen, von der Tunica vasculosa lentis nur die seitlichen und hintern Teile; die vordern fehlen noch ganz.

Dieser Befund ist im ganzen noch so geringfügig, daß ich ihn bei der ersten Durchmusterung der Schnittserie als negativ angesehen habe. Erst der Vergleich mit mehreren normalen Embryonen und mit den Beschreibungen von Befunden an Rubeolakeimlingen, die in der Literatur zu finden waren, zeigte, daß die gefundenen Veränderungen in den primären Linsenfasern als Degenerationsprozeß interpretiert werden müssen. Diese Degeneration hätte schließlich, die Weiterentwicklung des Embryo vorausgesetzt, zur Bildung einer zentralen Katarakt geführt.

Im Schrifttum finden sich bisher nur vier brauchbare Beschreibungen über das Verhalten der Linsen von Embryonen annähernd gleichen Alters, in deren Anamnese eine Rubeolaerkrankung der Mutter sicher nachgewiesen werden konnte. *Cordes* und *Barber* (1946) beschrieben die Augen eines Embryo, der zur Zeit der Interruptio etwa 60 Tage alt war. Die Mutter erkrankte am 38. Tag post conceptionem an Rubeolen, die Schwangerschaft wurde drei Wochen später unterbrochen. Die Augen besaßen normale Form, die fetale Augenspalte war geschlossen, der Glaskörper ausgebildet und die blutgefüllte A. hyaloidea vorhanden. Die Retina hatte hinten ihre Differenzierung eingeleitet. Die vordere Augenkammer fehlte noch, die Tunica vasculosa lentis war seitlich und hinten normal, vorne hingegen auffallend schwach ausgebildet.

Das Linsenepithel wird beschrieben als «distortion and desorientation of the cells of the anterior pole». Die primären Linsenfasern erreichten das vordere Linsenepithel nicht, waren geschwollen, schlecht gefärbt und an ihrem vorderen Ende vakuolisiert. Die Kerne waren ungleich gefärbt. Aus dem Vergleich mit normalen Embryonen von 18–24 mm schlossen die Autoren, daß die Entwicklung des hinteren Teiles der Augen dem 24-mm-Embryo entspreche, während die Linse einen deutlichen Entwicklungsrückstand zeige.

*Swan* (1944) beschrieb einen 2½ Monate alten Embryo, dessen Mutter im zweiten Graviditätsmonat an Rubeolen erkrankt war, mit Mikrophthalmus, persistenter fetaler Augenspalte und Katarakt am rechten, bei ganz normalem linkem Auge.

*Helweg-Larsen* und *Nielsen* (1948) untersuchten einen 25 mm langen Embryo mit unterentwickelter Linse. Die Fasern füllten den Linsenraum nicht ganz aus und waren leicht vakuolisiert.

*Cordes* (1949) konnte vier Embryonen untersuchen, von denen aber nur einer, der in der 11. Woche abortiert wurde, Störungen der Linse zeigte. Die Mutter war während des zweiten Embryonalmonates erkrankt. Bei vollkommen normaler Entwicklung der Augenhäute zeigte die Linse beider Augen viele primäre und sekundäre Fasern in Degeneration und Zerfall. Die Kerne der sekundären Fasern waren intakt, diejenigen der primären pyknotisch.

Der Vergleich mit unsern Befunden zeigt eine weitgehende Übereinstimmung mit den eben erwähnten Beschreibungen. Außerdem ist auch der Unterschied gegenüber normalen Keimlingen so augenfällig, daß man berechtigt ist von den ersten Veränderungen an der Linse zu sprechen, die durch das Rubeolenvirus erzeugt werden.

## 2. Fetus B. M., 64 mm SSL.

Auch in diesem Falle wurde die Rubeola der Mutter durch den behandelnden Arzt einwandfrei festgestellt.

Letzte Menses: 15. März 1949;

Rubeola florid: 19. April 1949;

Interruptio: 3. Juni 1949;

Alter des Fetus bei florider Rubeola: 35 Tage post menstruationem;

Alter des Fetus bei Interruptio: 80 Tage post menstruationem.

Äußerlich waren keine Mißbildungen zu sehen, hingegen bestand in diesem Falle eine sichere Mikrokephalie. Die Augenlider bedeckten die Augen und waren miteinander verwachsen. Der Kopf wurde in eine Frontal-, der Rumpf in eine Querschnittserie zerlegt. Schnittfärbung mit Azan.

Die Augen sind kleiner als diejenigen eines gleichaltrigen normalen Keimlings (Abb. 4.); es besteht also eine ausgesprochene Mikrophthalmie (Abb. 5). Die mesenchymalen Augenhäute sind normal, ebenso das Pigmentepithel und die Retina. Die Iris ist dem Alter entsprechend differenziert, gut durchblutet und an zwei Stellen mit der Linsenkapsel verklebt. Die vordere Augenkammer ist vorhanden.

Die *Linse* (Abb. 5) war schlecht schneidbar. Das Linsenepithel ist einschichtig, kubisch und im Bereiche des vorderen Linsenpoles leicht verletzt. Die Linsenkapsel, die überall zu sehen ist, zeigt wenigstens stellenweise eine Zweiseichtung und ist hinten dicker als vorn. Auch die Tunica vasculosa lentis ist vorhanden. Wie bereits erwähnt, ist die Linsenkapsel dort, wo sie der Iris direkt anliegt, mit dem Irisepithel verklebt. Dies ist besonders deutlich an Stellen zu sehen, an welchen diese Verbindung eingerissen ist. Durch den Riß sind die Zellen der Pars iridica retinae teils an der Linsenkapsel, teils am Pigmentepithel hängen geblieben.

Die Linse zeigt eine deutliche Dreischichtung. Die zentrale Masse, die aus den primären Fasern besteht, ist mehr oder weniger amorph,

Abb. 4. Schnitt durch das Auge eines normalen menschlichen Keimlings von 64 mm SSL.

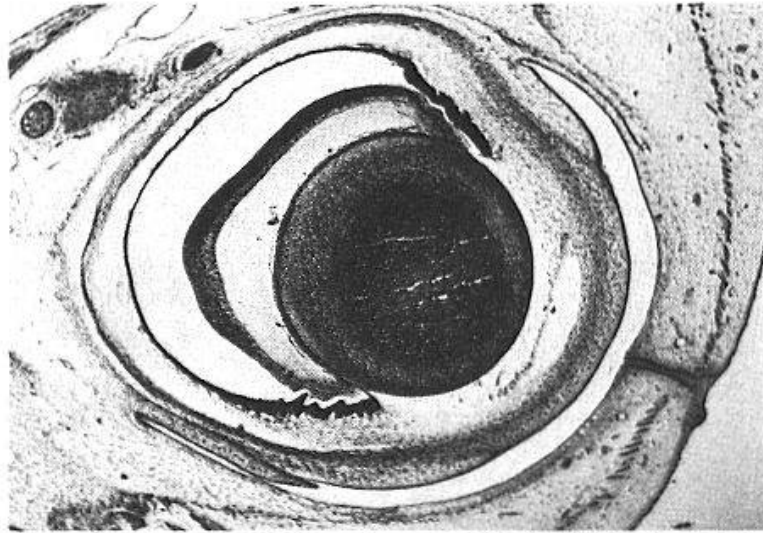
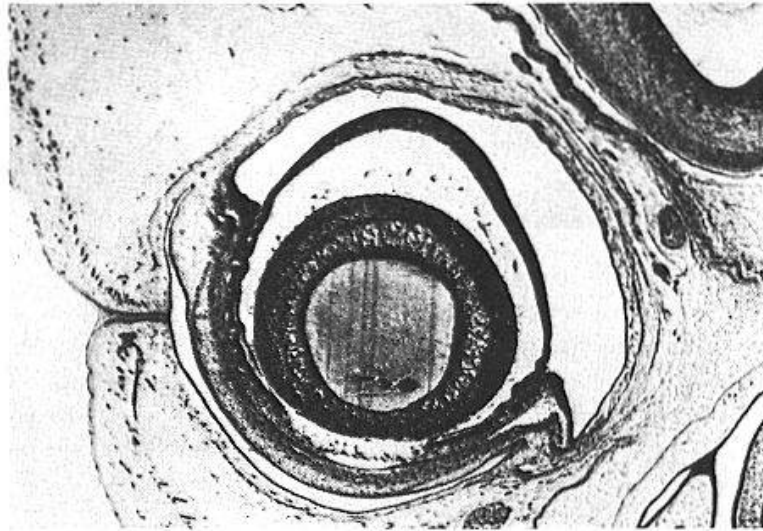


Abb. 5. Schnitt durch das Auge des Fetus B. M., 64 mm SSL. Beachte Mikrophthalmie, zentrale Katarakt und in Auflösung begriffene sekundäre Linsenfasern.



schlecht schneidbar und kaum gefärbt. Es sind nur noch Überreste einzelner Linsenkonturen zu erkennen, im übrigen ist der ganze Kern, der bis nahe an den vorderen Linsenpol reicht, aus degenerierten und zerfallenen Linsenfasern aufgebaut (Abb. 6a und b). An diesen Kern schließt sich eine Zone an, in welcher stark geschwollene, aber deutlich voneinander getrennte Fasern enthalten sind. Die Faserquerschnitte sind verschieden groß, stellenweise erhält man den Eindruck, daß benachbarte Fasern zu größeren Einheiten zusammengeflossen sind. Diese Zone unterscheidet sich in beiden Linsen, indem sich der Degenerationsprozeß im linken Auge offenbar noch nicht so weit ausgebreitet hat wie im rechten Auge. Die Grenze zwischen Kern und mittlerer Zone wird durch eine intensiv gefärbte fädige Struktur betont. In der äußersten Zone schließlich folgen Faserquerschnitte, die auch verschieden groß sind, aber nur wenig von den corticalen Fasern einer normalen Linse abweichen.

Es handelt sich also hier um eine *Cataracta centralis*, die die Tendenz



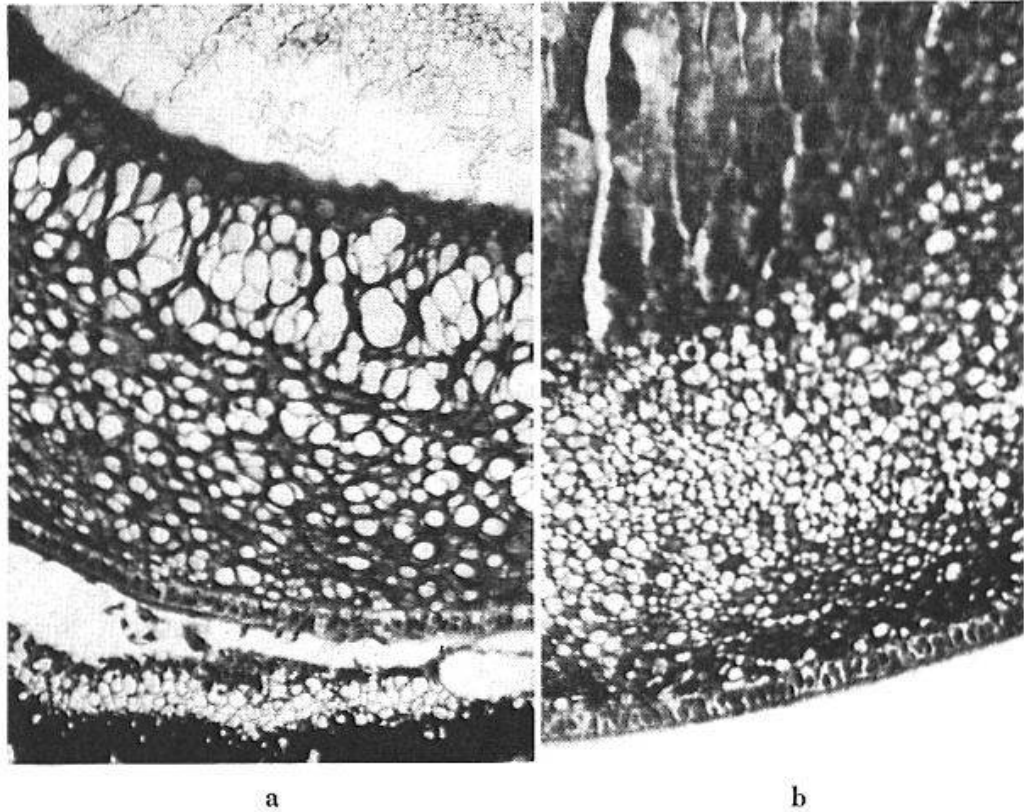


Abb. 6. a) Ausschnitt aus der Linse des Fetus B. M., starke Vergrößerung. Befolgende Schichtenfolge: Linsenkapsel, Linsenepithel, Zone mit mehr oder weniger gleichkalibrigen Fasern, Zone mit breiten geblähten Faserquerschnitten, die ein intensiv gefärbtes Band von der zentralen, nekrotischen Masse abgrenzen.  
 b) Ausschnitt aus der Linse eines gleichaltrigen normalen Keimlings.

besitzt, peripherwärts weiterzugreifen. Wäre der Keimling am Leben geblieben, so hätte sich vermutlich eine totale Katarakt entwickelt. Besonders hervorgehoben sei nochmals die vordere Synchie, die die Lage nach dem späteren vorderen Rand der Iris entspricht. Irigendwelche Zeichen für eine an dieser Stelle abgelaufene Entzündung sind nicht vorhanden.

### 3. Fetus R. V., 140 mm SSL.

Der Anamnese können folgende Daten entnommen werden:

Letzte Menses: 19. Jan. 1949;

floride Rubeola: 1. März 1949;

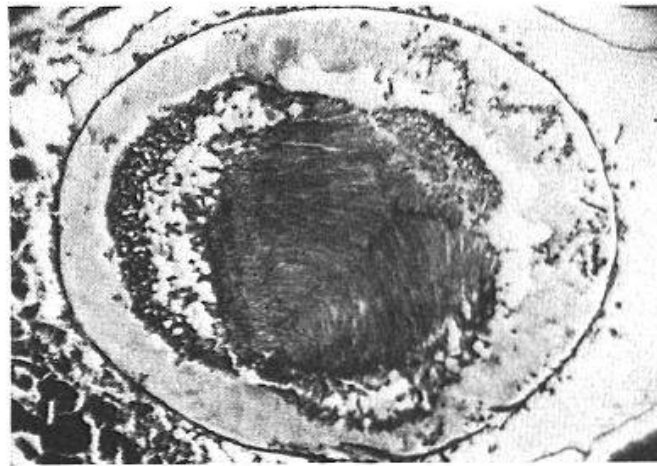
Spontanabort: 5. Juni 1949;

Alter des Fetus zur Zeit der Erkrankung: 41 Tage post menstruationem;

Alter des Fetus zur Zeit des Abortes: 137 Tage post menstruationem.

Da der Fetus bereits Macerationserscheinungen zeigte, konnte nur die Linse einwandfrei verwertet werden. Sie wurde genau in der Äquatorebene geschnitten und zeigt eine *periphere* Katarakt (Abb. 7). Die Linsenkapsel ist überall erhalten; Einrisse müssen als Kunstprodukt angesehen werden. Subcapsulär findet man eine krümelige Masse, die

7. Frontalschnitt durch die Linse des Fetus R.V., 140 mm SSL. Die Linse ist intakte Linsenkapsel, außen Kapillaren der Tunica albuginea, nach innen Zone vollkommen zerfallenen Fasern. Die zentralen Fasern sind intakt, in der Linsennaht vereinigen sich die anschließenden Fasern in verschiedenen Zerfallsstadien.



Die Linse gefärbt hat und Linsenfaserreste einschließt. Daran schließt sich der Linsenkern an, der eine gut sichtbare Naht erkennen läßt. Die inneren Fasern sind intakt, d. h. normal in Form und Kaliber und inserieren in der Linsennaht. Die mehr oberflächlich gelegenen Fasern hingegen sind gequollen und lassen alle Zeichen der Auflösung erkennen. Die Verhältnisse sind in beiden Linsen dieselben und müssen als *periphere Katarakt* interpretiert werden. Diese hat die Tendenz, sich auszuweiten, so daß der Fetus zur Zeit der Geburt wohl eine totale Katarakt gehabt hätte.

*Kind Schi., 32 cm, 800 g.*

Aus der Krankengeschichte kann folgendes Wissenswerte angeführt werden: Es handelt sich um das erste Kind gesunder Eltern. Die Mutter hatte 1948 einen Abort im vierten Monat und erkrankte im zweiten Graviditätsmonat an Rubeolen.

Letzte Menses: 18. April 1949;

rechnerischer Geburtstermin: 28. Jan. 1950;

Rubeolen: Ende Mai;

Alter des Embryo zur Zeit der Rubeolen: etwa 42 Tage post menstruationem.

Im Anschluß an die Rubeolen wurde die Patientin wegen eines Abortus imminens mit leichter Blutung behandelt. Spätere Nachkontrollen zeigten ein auffallendes Mißverhältnis zwischen Fundusstand des Uterus und Dauer der Gravidität. Drei Wochen vor dem Termin stand der Uterus erst auf Nabelhöhe. Da keine Kindsbewegungen gemeldet wurden, wurde angenommen, daß das Kind abgestorben sei. Am 7. Jan. 1950 wurde die Geburt eingeleitet; die Spontangeburt des noch lebenden Kindes erfolgte am gleichen Tag. Das Kind lebte 40 Minuten lang. Die Nachgeburt war normal, auch histologisch-anatomische Untersuchung der Placenta ergab keine Besonderheiten. Das Kind wurde mir zur genauen Untersuchung überlassen. Es war 32 cm lang, 800 g, zeigte im übrigen alle Zeichen der Reife.

Außerlich waren keine Mißbildungen wahrzunehmen. Das Kind war normal proportioniert. Die Sektion des Rumpfes ergab das Bestehen eines Caecumhochstandes. Das Herz hatte normale Dimensionen und wurde durch einen Frontalschnitt eröffnet. Hier zeigte sich ein offenes Foramen ovale, eine Entwicklungshemmung, die auf einen Embryonalrückstand des Septum secundum zurückzuführen ist. Die Sektion des Kopfes ergab das Bestehen sehr stark durchbluteter Hirnhäute. Die Dura ließ sich nur schwer von der Schädelkalotte lösen. Das Gehirn wurde in toto entnommen und wird demnächst zur histologischen Untersuchung vorbereitet.

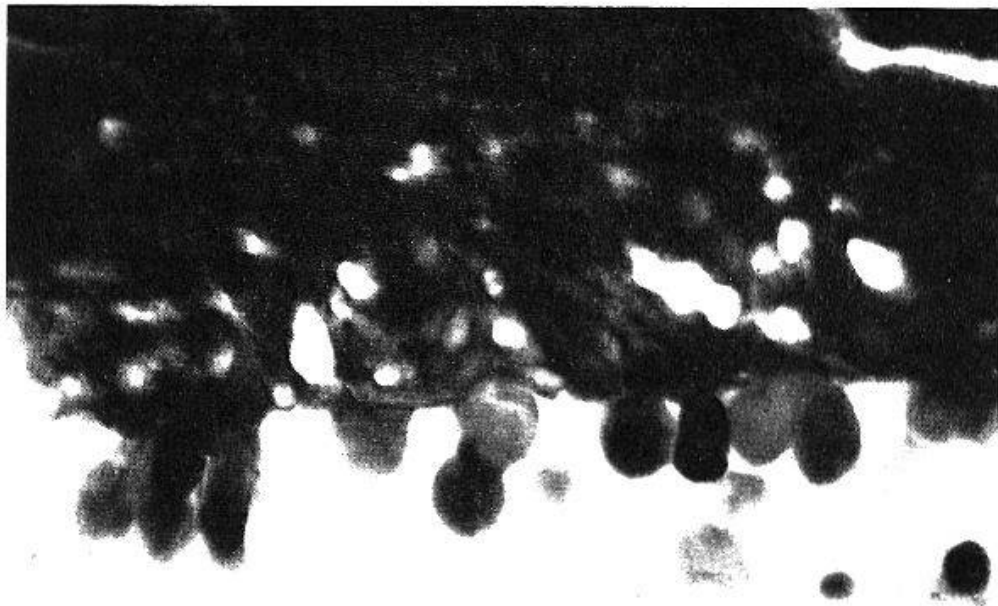
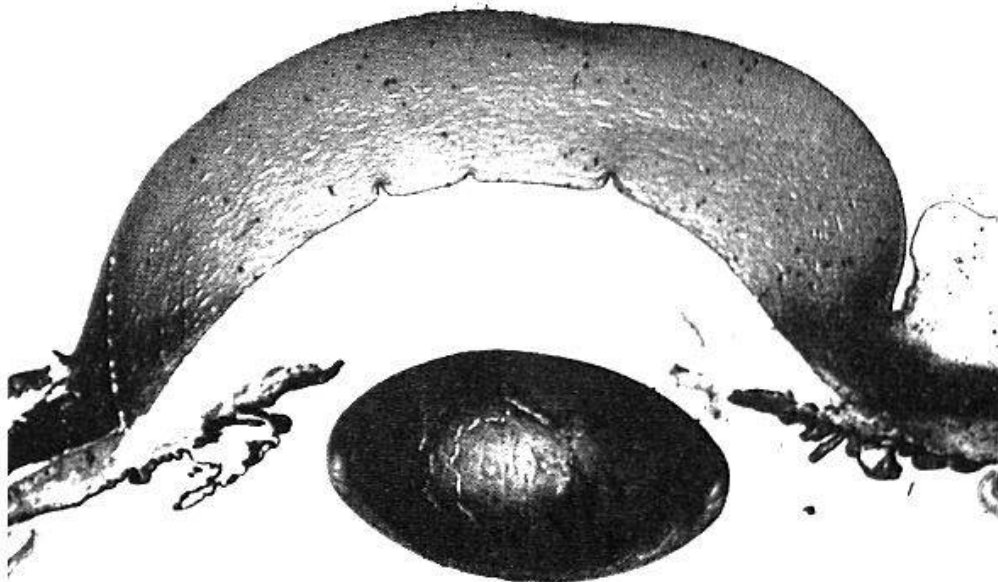


Abb. 8. Sagittalschnitt durch die vorderen Teile des Auges beim Kinde Schi. Beachte die stark verdickte Cornea, die kurze Iris, Zentrale Katarakt nur angeschnitten.

Abb. 9. Wie Abb. 8. Ausschnitt aus der Gegend des hinteren Linsenpoles, starke Vergrößerung. Beachte die aus den Linsenfasern austretenden dicken, homogen gefärbten Tropfen.

Die beiden Augen wurden in Paraffin bzw. Celloidin eingebettet. Wir beschreiben hier die Befunde, die wir am linken Auge erheben konnten (Abb. 8). Die Cornea ist abnorm stark gekrümmt und etwa auf das Doppelte verdickt. Cornea-Epithel, Substantia propria, Basalmembran und

Endothel sind normal differenziert, ebenso die übrigen Augenhäute. Die Retina ist normal gegliedert, weist aber an einzelnen Stellen eine abnorm dichte Lagerung der Müllerschen Stützzellen auf. Die Iris ist auffallend kurz und überlagert nur die dem Äquator zunächst gelegenen Teile der Linse. Ihre Gefäße sind maximal gefüllt. Dasselbe gilt auch für die Chorioidea und die Kapillaren der Lamina capillarium chorioideae.

Die Tunica vasculosa lentis ist zurückgebildet, die Linsenkapsel stellenweise bis auf das Doppelte verdickt. Das Linsenepithel ist einschichtig, kubisch und gut gefärbt. Auf einem mittleren Schnitt durch die Linse sieht man im Zentrum einen mehr oder weniger amorphen Kern, der sich schlecht färben ließ und, ähnlich wie beim jüngeren Fetus B. M., keine Fasergrenzen mehr zeigt. Die sekundären Linsenfaser hingegen sind zum großen Teil erhalten und in der Nähe des Äquators auffallend hell und granuliert. Die Kerne sind schlecht gefärbt, die Faserkonturen wellig. Gegen den hintern Pol sehen die Fasern wie gequollen aus und enthalten zum Teil große homogene Tropfen. Besonders in den mittleren Schnitten beobachtet man im mit Azan gefärbten Präparat violette Tropfen, die aus den Fasern heraustreten und sich direkt unter der Kapsel ansammeln (Abb. 9). Sie vereinigen sich zu einer zusammenhängenden homogenen Masse, die in der Gegend des hinteren Linsenpoles gut sichtbar ist.

Außer der zentralen Katarakt, in deren Bereich die primären Linsenfaser vollständig zerfallen sind, bietet sich also in diesem Falle das Bild einer fortschreitenden tropfigen Auflösung auch der sekundären Linsenfaser. Dies ist im Bereiche des hinteren Pols besonders ausgesprochen, kann aber auch in der Nachbarschaft des vordern Pols nachgewiesen werden.

##### *5. Kind B., 49 cm, 2790 g.*

Aus der Anamnese interessiert uns folgendes: Es ist das erste Kind gesunder Eltern, die Mutter hatte im Februar 1949 einen Abort im zweiten Monat und machte im zweiten Monat der hier in Betracht kommenden Gravidität eine durch den Arzt diagnostizierte Rubeola durch. Letzte Menses am 17. April 1949, Rubeola ungefähr Ende Mai, also zur gleichen Zeit wie bei der Mutter des Kindes Schi. (Alter des Embryo zur Zeit der Rubeolen etwa 43 Tage post menstruationem.) Die Schwangerschaft verlief im übrigen bis zwei Wochen vor dem Termin ohne Komplikationen, dann stellten sich Präeklampsieanfälle und in der Nacht vom 15. auf den 16. Januar 1950 Eklampsieanfälle ein. Die Spontangeburt des toten, reifen Knaben erfolgte am 18. Januar 1950. Der Knabe war 49 cm lang und wog 2790 g. Er wurde in Basel sezirt, und wir entnehmen dem Sektionsprotokoll, daß äußerlich keine Mißbildungen sichtbar waren. Aufgefallen sind nur hirse- bis reiskorngroße, nicht erhabene, blaß livide Effluoreszenzen, die über den ganzen Körper ausgebreitet waren und wie frische Varicellennarben aussahen. Die Kopfsektion ergab eine Falx- und Tentoriumblutung, Blutungen in die Seitenventrikel und unter das Ependym des rechten Seitenventrikels ebenso in beide Großhirnhemisphären, besonders in die Stirnlappen. Brust und Bauchorgane zeigten keine pathologischen Veränderungen, insbesondere keine Mißbildungen.

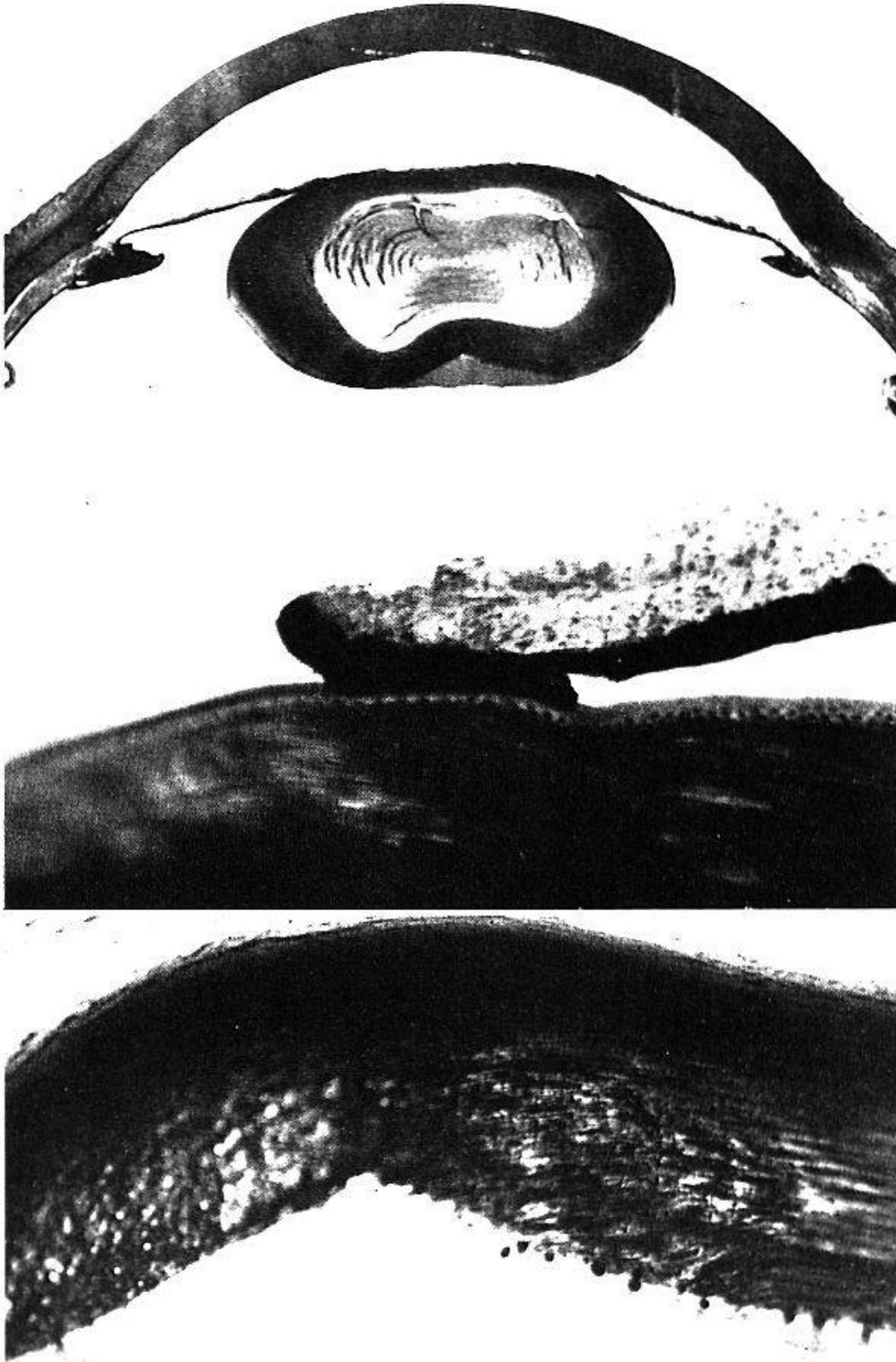


Abb. 10. Sagittalschnitt durch das Auge des Knaben Bū. Übersicht über die vordere Bulbushälfte. Beachte den zerfallenen Linsenkern und die stark verdickte Linsenkapsel in der Umgebung des hinteren Linsenpols.

Abb. 11. Ausschnitt der Linse im Berührungsbereich der Iris. Beachte die Synechie.

Abb. 12. Ausschnitt aus der Gegend des hinteren Linsenpols. Beachte die verdickte Linsenkapsel und die austretenden Tropfen, die sich zwischen Kapsel und intakten Linsenfaser ansammeln.

Uns wurden zur Untersuchung das rechte Auge und das rechte Felsenbein überlassen, die beide in Celloidin eingebettet und in lückenlose Serien geschnitten wurden.

Da mir keine Augen eines normalen Neugeborenen zur Verfügung stehen und ich nur das rechte Auge untersuchen konnte, ist es mir nicht möglich, Genaueres über die vergleichenden Augenmaße anzugeben. Die Linse ist aber sicher kleiner als normal. Nach den Angaben von *Lauber* beträgt der äquatoriale Linsendurchmesser eines Neugeborenen 6,77 bis 7,4 mm, gegenüber 5 mm in unserem Fall. Der sagittale Linsendurchmesser wird mit 3,76 mm angegeben. In dem von uns untersuchten Auge hat die Linse eine Dicke von nur 2,7 mm. Es darf also sicher angenommen werden, daß die Linse im Wachstum wesentlich zurückgeblieben ist. Sie ist entrundet und hat beinahe die Form eines Viereckes mit abgerundeten Kanten (Abb. 10).

Schon die Untersuchung von bloßem Auge ergibt das Bestehen einer zentralen Katarakt, welche  $\frac{2}{3}$  der Linse einnimmt und näher an den vorderen als an den hintern Pol heranreicht. Die Linsenkapsel ist besonders in der Umgebung des hinteren Poles stark verdickt. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte zunächst das Bestehen der Katarakt, in deren Bereich die Linsenfasern aufgelöst sind und eine amorphe, schlecht gefärbte Masse bilden. Das Linsenepithel ist auch in diesem Falle normal gebaut, die Linsenkapsel nur in den vorderen Abschnitten von normaler Dicke. Das hintere Irisepithel ist in der Nähe des Pupillarrandes mit der Linsenkapsel verklebt (Abb. 11). Diese Beobachtung erklärt vielleicht die Angabe vieler Ophthalmologen, daß die Pupillenerweiterung durch Atropin bei Kindern mit kongenitaler Katarakt nach durchgemachten Röteln nicht oder nur mangelhaft möglich ist. Die Untersuchung der Iris hat jedenfalls keinerlei Anhaltspunkte ergeben für ein eventuelles Fehlen der Fasern des *M. dilatator pupillae*. Die sekundären Linsenfasern sind, ähnlich wie beim Kinde *Schi.*, nur in der Gegend des Äquators normal. Im Bereiche der hinteren Linsenfront besitzen sie vergrößerte Konturen und weisen Degenerationserscheinungen auf, die im Auftreten der bereits auf S. 317 erwähnten dicken, violett gefärbten homogenen Tropfen bestehen. Diese treten aus den Fasern heraus und sammeln sich unter der Kapsel an (Abb. 12). Offenbar verschmelzen sie mit derselben. Dies erklärt die starke Verdickung der Linsenkapsel in der Umgebung des hinteren Linsenpales.

Zusammenfassend muß also auch für diesen Fall betont werden, daß die Schädigung, die in frühembryonaler Zeit die Degeneration der primären Linsenfasern verursachte, offenbar über das akute Krankheitsstadium hinaus wirksam blieb und auch die Verantwortung für die Auflösung der sekundären Linsenfasern trägt.

## *Epikrise*

Im beschreibenden Teil der vorliegenden Arbeit wurden die Befunde an den Augen von fünf menschlichen Keimlingen verschiedenen Alters beschrieben, deren Mütter im Verlaufe des 2. Schwangerschaftsmonates an einer Rubeola erkrankt waren. Allen fünf Fällen gemeinsam ist die klinisch gesicherte Diagnose der Rubeola der Mutter, die zwischen dem 35. und 51. Tag der Gravidität auftrat. Diese Daten beziehen sich auf den ersten Tag der letzten Menstruation. Nehmen wir als Ovulationstermin den 14. Tag nach Beginn der letzten Blutung an, dann schwankt das wahrscheinliche Alter der Keimlinge zwischen 21 und 37 Tagen. Bezogen auf den Entwicklungsgrad der Augen, müssen wir annehmen, daß beim jüngsten Keimling (E. B. M.) die Augenblase eben angelegt war, während beim ältesten (E. K. M.) im Moment der Erkrankung bereits der Augenbecher und eine in Differenzierung begriffene Linse vorhanden waren.

Bei allen fünf Keimlingen ist die Organentwicklung normal vor sich gegangen. Augenhäute und Linse unterscheiden sich nach ihrem grob anatomischen Verhalten kaum von solchen normaler Keimlinge. Immerhin fällt ein allgemeiner Wachstumsrückstand auf, der an der Linse des ältesten Fetus besonders augenfällig ist.

Die mikroskopische Durchmusterung der Schnittserien ergab nur an den Linsen gut definierbare Störungen. Bei den Keimlingen K. M., B. M., Schi. und Bü. wurde eine zentrale, beim Keimling R. V. eine periphere Katarakt festgestellt (Abb. 7). Embryo K. M. zeigt den ersten Beginn des Zerfallsprozesses der Linsenfaser, der im Auftreten von Tröpfchen in den sonst normal konturierten Fasern besteht (Abb. 2). Beim Fetus B. M. sind die zentralen Fasern zu einer amorphen, schlecht färbbaren Masse zerfallen, die peripheren, sekundären Fasern blasig aufgequollen und teilweise ohne deutliche Kontur, so daß benachbarte Fasern zu größeren Blasen zusammenfließen (Abb. 6a). Die Ursache für das abweichende Verhalten der Linse von E. R. V. ist uns unbekannt. Es wurden keine Anzeichen gefunden, die das abweichende Verhalten erklären könnten.

Wie die vergleichende Untersuchung der Linsen gezeigt hat, kommt die Degeneration der Linsenfaser mit dem Abheilen der Erkrankung der Mutter nicht zum Stillstand, sondern greift weiter um sich. Dies zeigen die Linsen der beiden Feten Schi. und Bü. ganz besonders eindringlich (Abb. 9 und 12). Hier sind die Fasern in der Umgebung des hinteren Linsenpoles gequollen, haben einen vergrößerten Querschnitt und befinden sich in tropfigem Zerfall. In der Umgebung des hintern Poles treten große, intensiv gefärbte Tropfen aus, die sich zwischen

Fasermassen und hinterer Linsenkapsel ansammeln und so den Anschein einer starken Verdickung der Linsenkapsel erwecken. Klinische Beobachtungen sprechen in gleicher Richtung (vgl. *Franceschetti* [1949]).

Der Erreger der Rubeola, für den das Chorionepithel der Placenta offenbar durchgängig ist, verursachte also in den *primär normal angelegten* und in Differenzierung begriffenen Linsenfasern der befallenen Embryonen *sekundäre, destruierende Wachstums- und Differenzierungsstörungen*. Die beschriebenen Linsentrübungen dürfen nicht als Mißbildung angesehen werden. Es handelt sich vielmehr um Folgen einer Erkrankung, deren Besonderheiten sich aus der Reaktionsweise embryonaler Zellen gegenüber eingedrungenen Krankheitserregern erklären. Während in adulten Organen eine reaktive Granulocytose erfolgt, phagozytieren die embryonalen Zellen selbst die Erreger und gehen dann daran zugrunde. Außerdem ist bekannt, daß ein Ultravirus, zu welchem auch der Erreger der Rubeolen zu zählen ist, nur in embryonalen Zellen wächst. Er ist ein obligater Parasit. Je intensiver der Stoffwechsel einer Zelle ist, einen um so günstigeren Nährboden bildet sie für ihn.

Wie erklärt sich die besondere Anfälligkeit der Linsenfasern gegenüber dem Rubeolavirus? Die embryonalen Linsenfasern zeichnen sich durch ihre besonders intensive Proliferations- und Wachstumstendenz aus. Für das Hühnchen wurde z. B. nachgewiesen, daß der Wachstumskoeffizient der embryonalen Linse größer ist als derjenige des ganzen Körpers. Untersuchungen an der wachsenden Amphibienlinse haben ergeben, daß die Linsenfasern einen ganz besonders intensiven Nucleoproteidstoffwechsel besitzen. Außerdem liegen ganz besondere Ernährungsbedingungen vor. Die embryonale Linse besitzt keine eigenen Gefäße, sondern wird durch die außerhalb der Kapsel, in der Tunica vasculosa lentis gelegenen Kapillaren versorgt. Vielleicht kommt auch diesem Umstand eine gewisse Bedeutung zu.

Ähnliche Störungen, wie sie die Linsen unserer Rubeolafeten zeigten, kommen auch im Anschluß an Röntgenbestrahlungen oder Naphthalinvergiftungen gravidierender Kaninchen vor. *Kaven* (1938) beobachtete die Entstehung einer kongenitalen Katarakt nach Röntgenbestrahlung am 18. Tag der Gravidität. Es scheint sich dabei um eine sekundäre toxische und keine direkte Strahlenwirkung zu handeln. Die ganz ähnlichen Bilder, die bei Naphthalinvergiftung des Muttertieres beobachtet wurden, sind darauf zurückzuführen, daß das Gift in die Blutbahn des Embryo eindringt und die Differenzierungsvorgänge in der Linse stört.

Die Linsen sind nur dann anfällig, wenn sie im Stadium der Proliferation und der Differenzierung von der Noxe betroffen werden. Dies



erklärt, daß eine Rubeola der Mutter nach der 12. Woche keine Linsenstörungen mehr zu erzeugen vermag.

In der Literatur werden die durch Rubeola der Mutter verursachten fetalen Störungen als Mißbildung bezeichnet. Nach der heute allgemein angenommenen Definition einer Mißbildung scheint mir dies aber nicht zulässig zu sein. Unter einer Mißbildung verstehen wir eine *primäre* während der embryonalen Entwicklung zustandgekommene, also angeborene Veränderung der Morphologie eines oder mehrerer Organe, Organsysteme oder des ganzen Körpers. In unseren Fällen ist die Morphogenese primär vollkommen normal abgelaufen. Die Störungen an den Linsen der untersuchten Keimlinge entstanden *sekundär* unter dem Einfluß des Ultravirus, das die Differenzierung der Linsenfasern störte und sie schließlich zum vollständigen Zerfall brachte. Es ist deshalb richtiger, mit *Bamatter* von einer *Embryopathia rubeolosa* zu sprechen und damit auszudrücken, daß es sich bei den beschriebenen Linsenstörungen um eine sekundäre Folgeerscheinung handelt in einem Organ, das primär normal angelegt war.

#### *Zusammenfassung*

Es wurden fünf Keimlinge beschrieben, die eine kongenitale Linsen trübung nach durchgemachter Rubeola der Mutter aufwiesen. Mit Ausnahme von E. R. V., der eine periphere Katarakt beider Linsen zeigte, handelte es sich um eine zentrale Katarakt, die die Tendenz zeigte, sich peripherwärts auszudehnen. Aus der Anamnese konnte entnommen werden, daß die Mütter dieser Keimlinge zwischen dem 35. und 51. Tag post menstruationem an Rubeola erkrankt waren. In der Epikrise wurde der Entstehungsmechanismus der Linsenveränderungen diskutiert und darauf hingewiesen, daß es sich bei den beobachteten Störungen nicht um eine Mißbildung, sondern um die Folge einer embryonalen Erkrankung handelt.

#### *Résumé*

Depuis les premières observations de lésions chez les enfants dont la mère avait été atteinte de rubéole au début de la grossesse, de nombreux autres cas ont été rapportés, qui tendent à montrer que, parmi les 46 variétés décrites, les lésions du cristallin, celles de l'organe de Corti et les malformations cardiaques sont les plus fréquentes. Selon une statistique de *Bourquin*, qui repose sur 146 observations, les cas de cataracte congénitale se présentent avec un maximum de fréquence lorsque la mère a été malade au cours de la 4<sup>e</sup> et de la 5<sup>e</sup> semaine de la grossesse. Lorsque la maladie a lieu plus tardivement, les cas deviennent plus rares, pour ne plus se présenter du tout après la 12<sup>e</sup> semaine. La

période critique pour la formation d'une cataracte congénitale coïncide avec les premiers processus de différenciation du cristallin embryonnaire. Quelques chiffres illustrent le développement du cristallin dans le temps:

Fin de la 4<sup>e</sup> semaine et début de la 5<sup>e</sup> (28<sup>e</sup>–30<sup>e</sup> jour) apparaît la plaque cristallinienne dans l'épiderme qui recouvre la vésicule oculaire. Entre le 30<sup>e</sup> et le 35<sup>e</sup> jour, la vésicule cristallinienne s'isole et à la fin de la 6<sup>e</sup> semaine (40<sup>e</sup>–42<sup>e</sup> jour), les premières fibres cristalliniennes commencent à se différencier.

Le plus jeune embryon – celui de 21 mm – avait des troubles des lentilles au premier degré. La disposition des lentilles était normale, mais les fibres en différenciation présentaient une déformation vacuolaire. Par l'examen d'embryons plus avancés on a pu juger que cette déformation aurait conduit à une destruction complète avec formation de cataracte centrale. Un embryon de 64 mm avait un pareil trouble central des lentilles; en plus on remarqua que ce procès de destruction atteint également les fibres de la lentille formées secondairement. Cette même dégénération des fibres de la lentille, qui progresse vers la périphérie, a pu être constatée chez un fœtus de 32 cm ainsi que chez un nouveau-né. Malgré la même anamnèse, un embryon de 140 mm présentait une cataracte périphérique et un noyau de lentille plus ou moins intacte. Chez tous les embryons les troubles de la lentille étaient accompagnés d'un retard remarquable de la croissance des yeux.

#### *Riassunto*

Dopo i primi casi di embriopatia descritti in neonati le cui madri avevano sofferto di rosolia all'inizio della gravidanza, numerosi altri casi furono comunicati. Le lesioni più frequenti, fra le 46 varietà descritte, sono quelle del cristallino, dell'organo di Corti e le malformazioni del cuore. *Bourquin* in una statistica di 146 casi da lui osservati, mostra che i casi di cataratta congenita insorgono con il massimo di frequenza nel periodo di gravidanza della 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> settimana, diminuendo progressivamente se la gravidanza è più avanzata. Dopo la 12<sup>a</sup> settimana la cataratta non insorse più in nessun caso. Il periodo critico per la lesione del cristallino coincide con i processi iniziali di formazione del cristallino embrionale. Le seguenti cifre illustrano lo sviluppo cronologico del cristallino: dalla fine della 4 all'inizio della 5<sup>a</sup> settimana (28<sup>o</sup>–30<sup>o</sup> giorno) appare la placca cristallina nell'epidermide che ricopre la vescicola oculare. Tra il 30<sup>o</sup> e il 35<sup>o</sup> giorno la vescicola cristallina si isola e alla fine della 6<sup>a</sup> settimana (40<sup>o</sup>–42<sup>o</sup> giorno) le prime fibre cristalline cominciano a differenziarsi.

Nell'embrione più giovane, quello di 21 mm, il cristallino mostrava lesioni di primo grado. Mentre la disposizione del cristallino era normale,

le fibre in via di differenziamento portavano segni di deformazione vacuolare. In base agli esami degli embrioni più in età, si deve ammettere che la deformazione vacuolare iniziale avrebbe portato, durante l'ulteriore sviluppo, alla distruzione completa del cristallino con formazione di cataratta centrale. Anche un embrione di 64 mm mostrava simili lesioni nella parte centrale del cristallino, in più si poteva constatare che il processo distruttivo raggiungeva pure le fibre di formazione secondaria. La medesima degenerazione delle fibre del cristallino progrediente verso la periferia, ha potuto essere trovata anche in un feto di 32 cm come pure in un neonato. Un embrione di 140 mm mostrava, malgrado la medesima anamnesi, una cataratta periferica mentre il nucleo del cristallino era più o meno intatto. In tutti gli embrioni con lesioni del cristallino, lo sviluppo dell'occhio era notevolmente ritardato.

### *Summary*

Since the first observations of lesions in infants whose mothers had acquired rubella at the beginning of the pregnancy, numerous other cases have been reported, which tend to show that, amongst the 46 varieties described, lesions of the crystalline lens and of the organ of Corti, and cardiac malformations are most frequent. According to the statistics of *Bourquin* based on 146 observations, the cases of congenital cataract are seen with a maximum frequency when the mother was ill during the fourth and fifth week of pregnancy. When the illness was later, the cases were more rare, and disappeared entirely after the 12th week. The critical period for the formation of a congenital cataract coincides with the first processes of differentiation of the embryonic crystalline lens. A few figures will illustrate the development of the crystalline lens.

At the end of the fourth week and the beginning of the fifth week (28th–30th day) the crystalline plate appears in the epidermis which covers the ocular vesicle. Between the 30th and 35th day, the crystalline vesicle becomes isolated and at the end of the 6th week (40th–42nd day), the first crystalline fibres begin to differentiate.

The youngest embryo, of 21 mm, showed disorders of the lens of the first degree. The disposition of the lens was normal, but the fibres during differentiation showed a vacuolar deformation. Judging by the examination of embryos of a more advanced stage, this deformation would lead to complete destruction with the formation of a central cataract. An embryo of 64 mm had a similar central disorder of the lens, and in addition it could be seen that this destructive process had reached the fibres of the lens which are formed secondarily. This same degeneration of the lens

fibres, which spreads out peripherally, has been ascertained in a foetus of 32 cm and also in a new born infant. In spite of the same anamnesia, an embryo of 140 mm showed a peripheral cataract while the nucleus of the lens was more or less intact. In all the embryos, these disorders of the lens were accompanied by a remarkable delay in the growth of the eye.

*Bamatter, F.*: Répercussion sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. Karger, Basel 1949. – *Bourquin, J. B.*: Les malformations du nouveau-né causées par des viroses de la grossesse et plus particulièrement par la rubéole. (Embryopathie rubéoleuse.) Thèse, Genève 1948. – *Cordes, F. C.*: Arch. ophthalm. **42**, 596 (1949). – *Cordes, F. C.*, und *Barber, A.*: Arch. ophthalm. **36**, 135 (1946). – *Franceschetti, A.*: Ophthalmologica **114**, 332 (1947). – *Glatthaar, E.*, und *Töndury, G.*: Gynaecologia **129**, 315 (1950). – *Gregg, N. M.*: Trans. ophthalm. Soc. Australia **3**, 35 (1941); Med. J. Australia **32**, 1, 313 (1945); **32**, 503 (1945). – *Helveg-Larsen* und *Nielsen*: zit. nach Cordes. – *Kaven, A.*: Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.lehre **22**, 238 (1938). – *Swan, C.*: Med. J. Australia **31**, 199 (1944); J. Path. a. Bacter. **56**, 289 (1944). – *Wertheimann, A.*: Ann. paed. **171**, 187 (1948).