

Dissemination von Syncytiotrophoblastzellen im mütterlichen Blut während der Gravidität

Autor(en): **Iklé, F.A.**

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): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **15.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307558>

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.

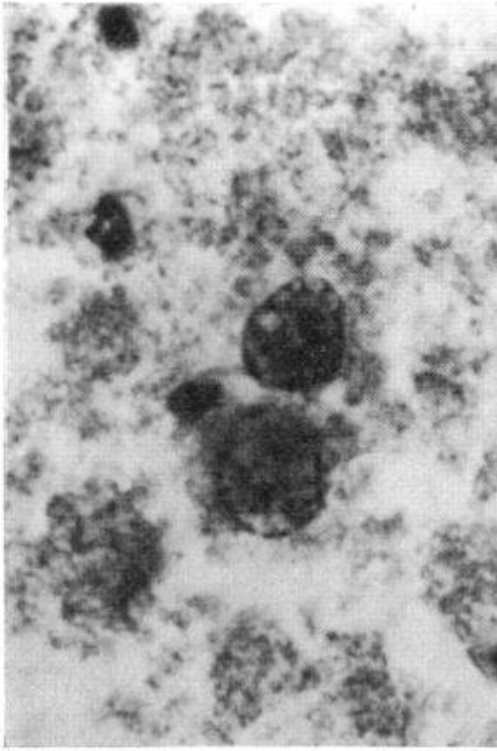
Dissemination von Syncytiotrophoblastzellen im mütterlichen Blut während der Gravidität

Von F. A. Iklé, Oberarzt, Kantonsspital St. Gallen

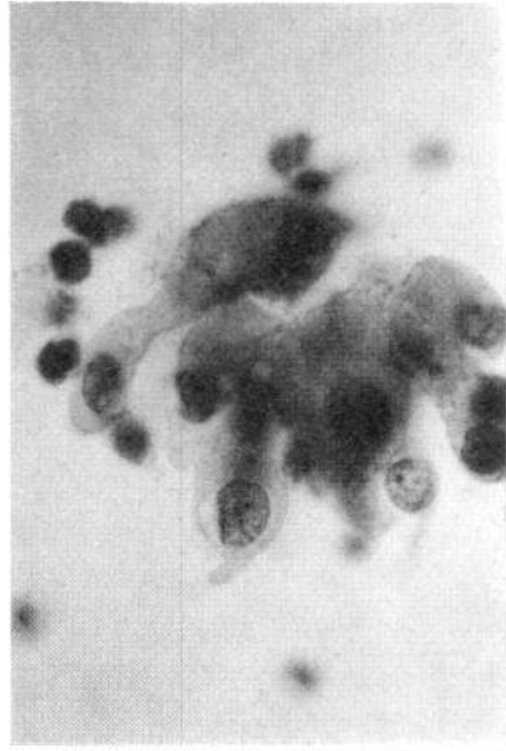
Seit der Zeit, da uns die Arbeiten von *Roberts* u. Mitarb. [18, 25, 26, 27] über den direkten cytologischen Nachweis von Tumorzellen bei Genitalkarzinomen im Blut der Vena cava inferior bekannt geworden sind, haben wir uns an der Frauenklinik St. Gallen bemüht, ähnliche Untersuchungen durchzuführen. Auf Grund unserer Erfahrungen bei der Beckenphlebographie [14] sowie ebenfalls in Anlehnung an *Roberts* haben wir die Blutentnahmen mit dem femoral eingeführten Hohlvenenkatheter vorgenommen. Der heparinisierte Plastikkatheter kann durch spezielle Nadeln direkt percutan oder von einer kleinen inguinalen Incision aus durch die Femoral- und Iliakalvene in die Vena cava hochgeschoben werden. Wie vielen anderen Untersuchern [10–12, 19, 20, 23, 26, 31, 34, 35] ist es uns gelegentlich gelungen, Geschwulstzellen im Hohlvenenblut nachzuweisen. Als Beispiele dienen Abb. 1–3.

Es war uns jedoch nicht möglich, die aufsehenerregenden Kurven von *Roberts* u. Mitarb. (26), welche die massive Zelleinschwemmung während diagnostischen und operativen gynäkologischen Eingriffen zeigten, nachzuprüfen. Die Gründe dafür gehen aus den heutigen Referaten von *Bouvier* und besonders von *Herbeuval* hervor, so daß darauf nicht mehr eingetreten werden muß. Mitteilungen über Tumorzellen im strömenden Blut werden heute mit größerer Vorsicht und Kritik beurteilt als noch vor wenigen Jahren [21]. Trotzdem ist es sicher das Verdienst von *Roberts*, seine ersten Beobachtungen in etwas suggestiver Form veröffentlicht zu haben. Eine große Zahl von Untersuchern wurde dadurch zu neuen Arbeiten über die traumatische Tumorzell dissemination angeregt.

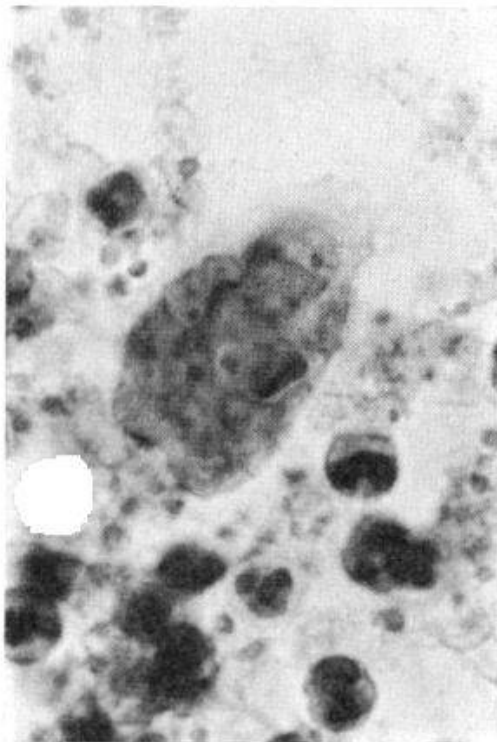
Bei zwei der von uns untersuchten Fälle handelte es sich um Collumkarzinome mit gleichzeitiger Gravidität; einmal um eine Schwangerschaft von 6 Wochen, ein zweites Mal um eine solche von 20 Wochen. Zwar konnten wir bei diesen Fällen keine Tumorzellen finden, jedoch



1



2



3

Abb. 1. Tumorzellen bei Ca. colli Stad. III. Zellsolierung aus dem Hohlvenenblut nach der Silikon-Flottation-Methode von Seale [31]. Verwendung von Millipore-Filtern.

Abb. 2. Tumorzellenkomplex (clump) im Cavablood bei einem fortgeschrittenen Ca. corporis uteri. Zellsolierung nach der Fibrinogen-Albumin-Flottation-Methode von McGrew u. Mitarb. [25].

Abb. 3. Tumorzellkomplex bei einem Plattenepithelkarzinom der Vulva. Zellsolierung aus dem Hohlvenenblut während der Operation nach der Methode von Herbeuval [11].

zahlreiche, sehr große mehrkernige Riesenzellen. Auf Grund der Arbeiten von *Douglas* und *Thomas* [8] mit ihren ausgezeichneten Abbildungen war es uns sofort klar, daß es sich um Syncytiotrophoblastzellen handeln mußte.

Wir haben später bei Interruptio-Fällen (es handelte sich um Schwangerschaften von 2 bis 3 Monaten) vor der Hysterotomie jeweils einen Venenkatheter in die Vena ovarica eingenäht und Blutproben vor, während und nach der Ausräumung untersucht. Wir konnten daraus nach der Methode von Herbeuval sehr gut erhaltene Trophoblastzellen isolieren [15] (Abb. 4 a–4 d).

Die Gebilde sind kugelig, herz-, nieren- oder häufig tropfenförmig (tear drop). Einzelne haben pseudopodiumartige Haftstellen. Oft ist der charakteristische Bürstensaum (brush border) noch sichtbar (Abb. 4c und 4d). Der Bürstensaum gilt als eine Struktur für selektive Permeabilität. Die Syncytien sind außerordentlich groß, Durchmesser 50–250 μ . Sie enthalten 30–150 Kerne. Mitosen lassen sich nicht nachweisen. Wahrscheinlich kommen amitotische Kernteilungen vor. Sowohl das Protoplasma wie die Kerne zeigen bei der Papanicolaou-Färbung eine homogene Struktur. Kernkörperchen oder das Barrsche Sexchromatin konnten wir nicht erkennen. Eine pränatale Geschlechtsbestimmung aus den Syncytien ist somit schwierig [39].

Wenn man sich die anatomischen Verhältnisse vor Augen hält, so ist es sehr leicht einzusehen, daß Syncytiotrophoblastzellen in das Blut eingeschwemmt werden. Die nachfolgenden Abbildungen orientieren kurz über diese Verhältnisse (Abb. 5, 6, 7 a und 7 b).

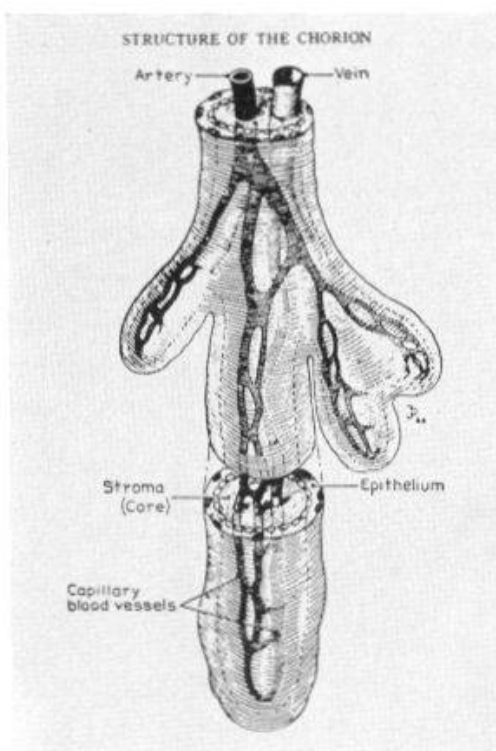
Auf die komplexen Funktionen der Trophoblastzellen soll nur summarisch hingewiesen werden.

1. Fermentativer Abbau der mütterlichen Decidua (cytolytische, proteolytische Fermente), um das gesteuerte Einwachsen der fetalen Zotten zu ermöglichen [22].
2. Beeinflussung der Placentarschranke, d. h. des Stoffaustausches zwischen mütterlichem und kindlichem Blut. Der Stoffaustausch wird nicht nur passiv durch Diffusion und Osmose geregelt, sondern es finden in den Trophoblastzellen aktive sekretorische und resorptive Vorgänge statt [32, 38].
3. Funktion als Drüse mit innerer Sekretion. Choriongonadotropin vorwiegend in der ersten Schwangerschaftshälfte, vorwiegend durch die Langhansschen Zellen gebildet [16, 33]. Östrogen und Progesteron exponentiell ansteigend bis zum Termin, vorwiegend durch Syncytiotrophoblastzellen [40].
4. Immunologische Funktion noch nicht näher bekannt.

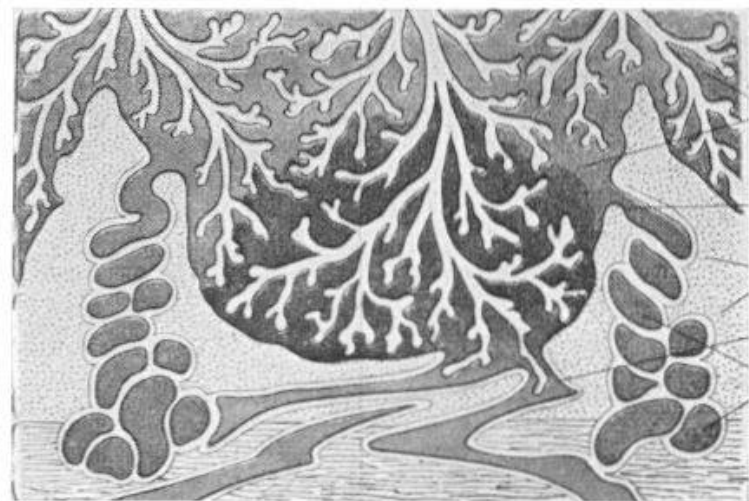
Die Abgrenzung der Trophoblastzellen gegenüber Megakariocyten, die im Schwangerenblut vermehrt vorkommen, ist nicht schwierig. Eine aktive Penetration dieser Zellen durch andere Gewebsstrukturen er-

achten wir als sehr unwahrscheinlich. An ein Einwandern in den fetalen Kreislauf glauben wir nicht. Wir halten die von *Salvaggio* [29] abgebildeten Zellformen, in Übereinstimmung mit *Töndury* [24, 37], für Megakaryocyten oder für Riesenzellen endothelialen Ursprungs. Wir haben 12 Nabelschnurblutproben nach der Methode von *Herbeuval* untersucht. Alle waren negativ bzw. enthielten lediglich Megakaryocyten (vgl. Abb. 8 a u. b) [13].

Da die Trophoblastzellen im uterinen Abflußblut zahlreicher und leichter nachzuweisen sind als die Geschwulstzellen, sind quantitative Schätzungen zulässig. Wir sind zu ähnlichen Zahlen gekommen wie andere Autoren [36]: 3–10 Zellen pro 5 cm^3 Uterusvenenblut. Dies sind ca. 150 000 eingeschwemmte Zellen pro Tag. Die Einschwemmungsrate



5



6

Abb. 5. Das bekannte Zottenschema von *G. W. Corner* [6]. Zentral die fetalen Kapillaren in einem lockeren Bindegewebe, dem Zottenstroma, verankert. An der Oberfläche eine doppelte epitheliale Zellschicht, das funktionell sehr wichtige Parenchym der Placenta, mit einer inneren Lage aus Einzelzellen, den Langhansschen Zellen, und darüber als Abschluß die durch Zellverschmelzung entstandenen Syncytien.

Abb. 6. Das ebenfalls klassische Placentarschema von *Bumm* [3], das zwar nicht mehr ganz den heutigen Auffassungen entspricht [2, 9]. Es zeigt jedoch sehr anschaulich die Strömungsverhältnisse im intervillösen Raum. Das Einströmen aus den Spiralarterien, die turbulente Strömung um die Zotten und der Blutabfluß in die zahlreichen Uterinvenen der Basalplatte. Es ist klar, daß die Zottenspitzen hydromechanisch besonders exponiert sind. Sie gelangen leicht in den Sog der zahlreichen Venenöffnungen am Grund des intervillösen Raumes und werden durch die Strömung in starke Vibration versetzt.

nimmt mit fortschreitender Schwangerschaft zu, dies in Übereinstimmung mit dem sukzessive ansteigenden Trophoblastzellindex im Lungenparenchym [1]. Durch mechanische Manipulationen am Uterus, durch Kontraktionen und Wehen wird die Zelldissemination erhöht. Die Lebensdauer der Zellen ist kurz. *Thomas* konnte nachweisen, daß sie stark trypsin- aber auch plasminempfindlich sind. In den Lungenkapillaren werden Trophoblastzellen bei Autopsien jedoch auch dann noch gefunden, wenn der Tod mehrere Tage nach der Geburt bzw. nach der Ausstoßung der Placenta erfolgt ist [1] (die ersten derartigen Beobachtungen gehen auf *Schmorl* 1893 zurück [30]). Im peripheren Blut wurden bis anhin nie Trophoblastzellen nachgewiesen.

Welches ist die biologische Bedeutung der Trophoblastzelldissemination (TZD)?

Schmorl [30] vermutete einen Zusammenhang mit der Eklampsie. *Douglas* und *Thomas* haben einen immunologischen Zweck diskutiert. Die kontinuierliche Zelldissemination könnte nach ihrer Auffassung eine immunologische Toleranz gegenüber dem Konzeptionsprodukt erzeugen. Die Placenta wird mit einem Transplantat verglichen. Dies ist jedoch nur bedingt richtig. Genetisch ist das Placentargewebe zwar gegenüber dem mütterlichen Gewebe zu 50% heterolog. Es handelt sich jedoch nicht um ein verpflanztes Gewebstück, sondern um ein Organ des fetalen Organismus, welches in bezug auf seinen Stoffwechsel gegenüber dem Wirt, d. h. gegenüber der Mutter, weitgehend autonom ist. Wir glauben mit *Attwood, Coombs* [1, 5] u. a., daß die immunologische Bedeutung dieser Zelldissemination irrelevant sei. Die Tatsache, daß Hauttransplantationen von der Mutter auf das Kind besser halten als von Geschwistern oder vom Vater, läßt sich ohne TZD erklären [28]. Onkologisch muß die TZD von einer Geschwulstzelleinschwemmung selbstverständlich getrennt werden, denn die gesunde Placenta ist keine Geschwulst. Sie verfügt nicht über ein autonomes Wachstum. Bei Trophoblastkrankheiten, d. h. bei Blasenmolen, invasiven Blasenmolen und vor allem bei Choriokarzinom (Chorionepitheliom) sind Vergleiche möglich. Beim Choriokarzinom wurden auch Metastasen im fetalen Kreislauf beobachtet [7]. Dies sind jedoch die einzigen Fälle, bei denen Trophoblastzellen die Zottenwandung durchbrechen können. Es ist durchaus möglich, daß die TZD keine besondere Bedeutung hat. Es kann sich um eine harmlose, physiologische Zelldesquamation und Zellexfoliation, wie sie an jeder äußeren oder inneren Körperoberfläche vorkommt, handeln. Jedes Organ hat einen gewissen Umsatz (turnover) von verbrauchten Zellen. Die Placentaroberfläche ist am Termin sehr groß. Sie beträgt 11–14 m² [4]. Die hohen Einschwemmungsraten sind somit nicht er-

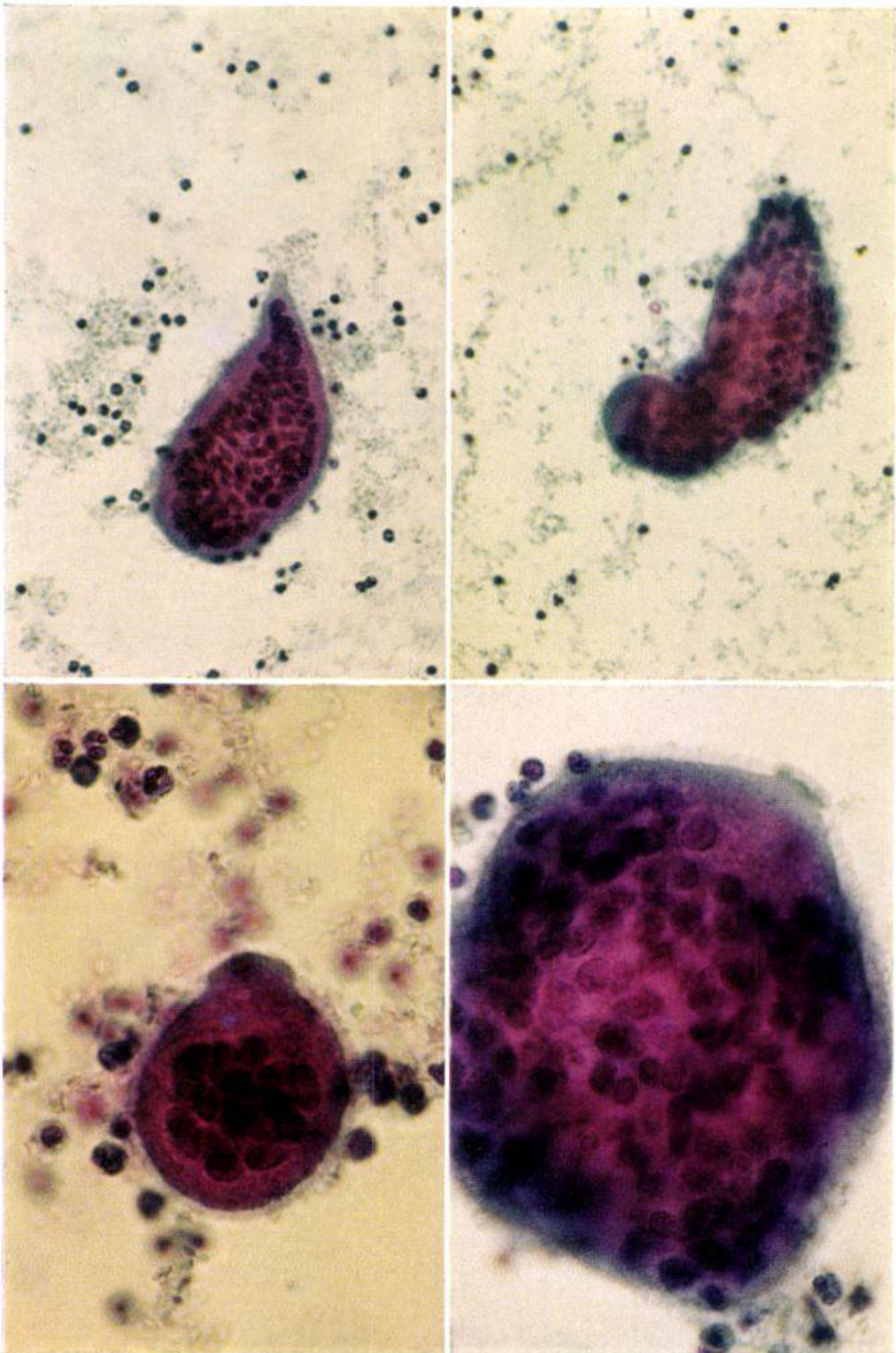
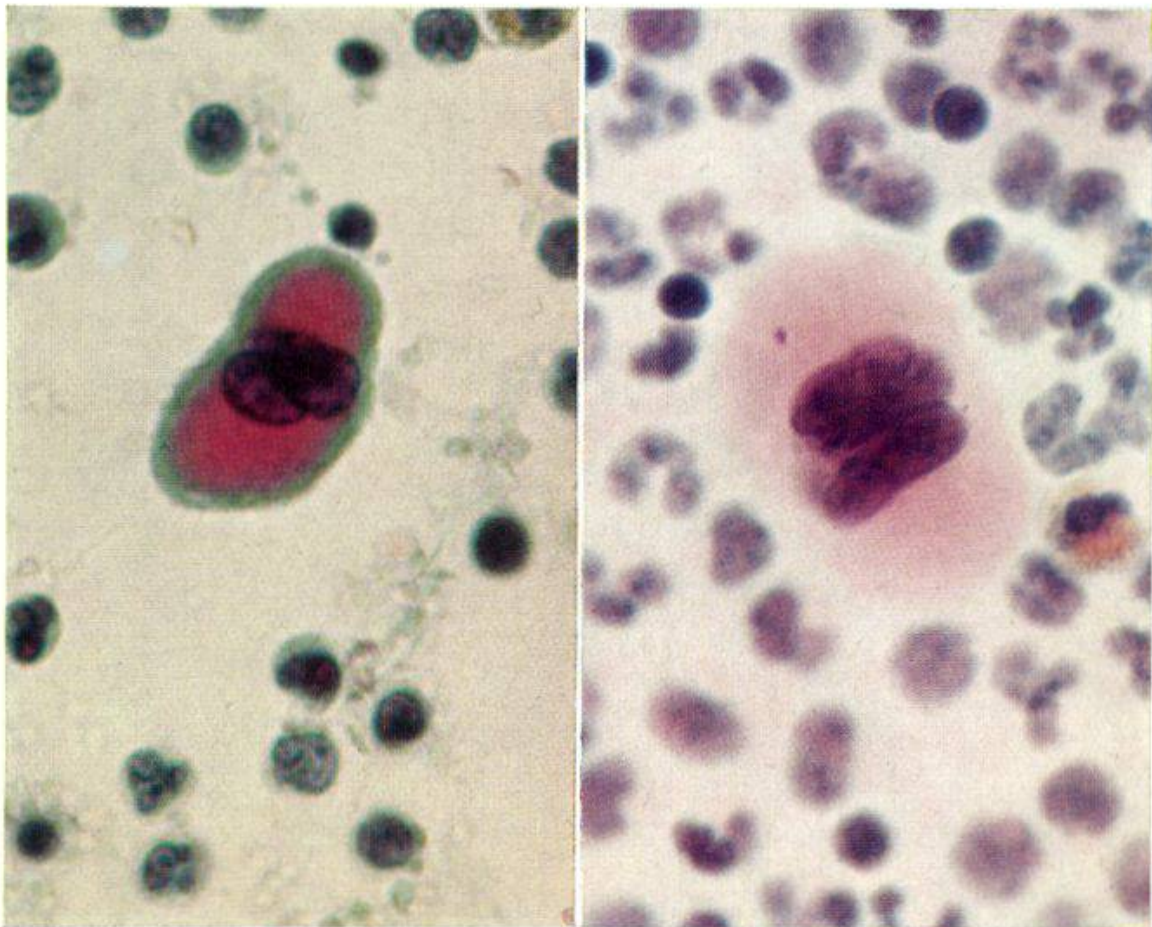
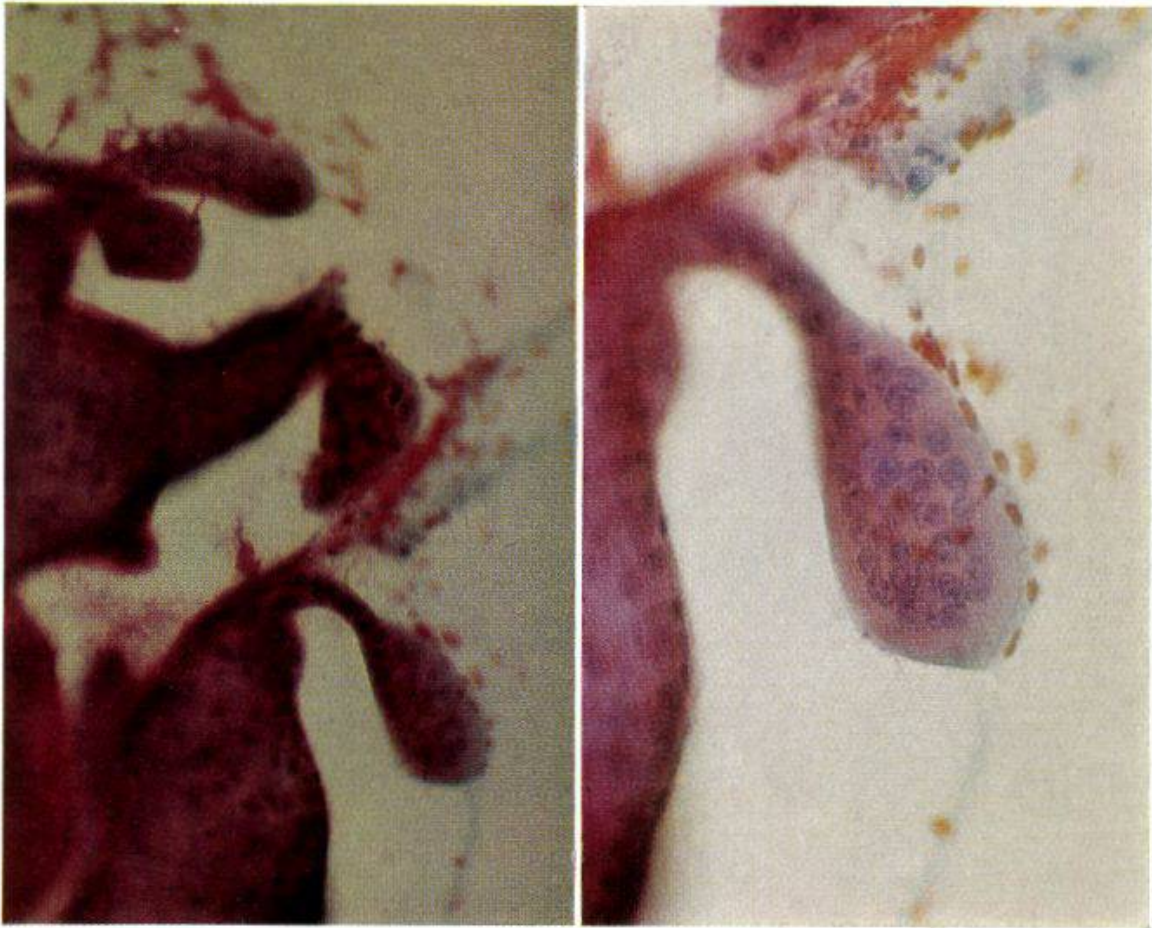


Abb. 4. Syncytiotrophoblastzellen aus strömendem Blut. Zellisolierung nach *Herbeval*, Papanicolaou-Färbung. – a) Tropfenförmige Trophoblastzelle, schwache Vergrößerung. – b) Wurst- oder schneckenförmige Zelle, schwache Vergrößerung. – c) Lampionförmige Zelle mit Haftfortsatz und Bürstensaum, mittlere Vergrößerung. – d) Herzförmige, große Zelle, starke Vergrößerung; Haftstelle rechts oben deutlich sichtbar, ebenso der Bürstensaum.

a

Abb. 7.

b



a

Abb. 8.

b

staunlich. Es wäre auch denkbar, daß die TZD für die Hormonabgabe der Placenta eine Rolle spielt. Sofern Östrogen und Progesteron in den Syncytien gespeichert werden, werden durch die Einschwemmung bzw. durch den raschen cytolytischen Zerfall der disseminierten Zellen zellständige Hormondepots freigesetzt. Der parallele Verlauf der Einschwemmungsrate mit dem Östrogenanstieg bzw. Progesteronanstieg im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft würde für diese Annahme sprechen. Es wurde auch der Gedanke geäußert, daß die TZD einen Einfluß auf die Gerinnungsaktivität des mütterlichen Blutes haben könnte. Die Placenta enthält viel Gerinnungsaktivatoren (Koller) [17].

Zusammenfassung

Demonstration von Trophoblastzellen im strömenden Blut. Die Zellen wurden in Blutproben aus der Vena cava, Vena ovarica und Vena uterina während der Schwangerschaft mit der Anreicherungsverfahren von *Herbeuval* isoliert. Im Cubitalvenenblut und im Nabelschnurblut sind sie nicht nachweisbar. Sie passieren somit weder das Lungenfilter noch die Placentarschranke. Für quantitative Untersuchungen gelten dieselben Einschränkungen, die für die Isolierung von Geschwulstzellen aus dem strömenden Blut geltend gemacht werden. Wahrscheinlich nimmt die Einschwemmungsrate während der Gravidität dauernd zu. Sie steigt während traumatisierender Eingriffe oder Untersuchungen am Uterus an. Eine eigene Schätzung ergibt Einschwemmungszahlen in der Größenordnung von 100 000 Trophoblastzellen pro Tag. Die biologische Bedeutung wird nach folgenden Gesichtspunkten diskutiert:

1. physiologische Desquamation ohne anderweitige funktionelle Leistung,
2. immunologische Wirkung,
3. endokrine Wirkung durch Freisetzung von Placentarhormonen aus den Trophoblastzellen,
4. gerinnungsphysiologische Wirkung; Freisetzung von Thrombo-kinase aus den Trophoblastzellen.

Abb. 7. – a) Plastische Ansicht der Trophoblastzottenspitzen. Es handelt sich nicht um einen Schnitt, sondern um ein Trophoblastfragment, das intrauterin bei einem Abort von 11 Wochen aspiriert wurde. Papanicolaou-Färbung. An den Zottenspitzen hängen typische syncytiale Knospen (sprouts), diese haften mit einer schmalen Protoplasma- brücke an der Zottenoberfläche. Die Tropfenform ist wahrscheinlich strömungsmecha- nisch bedingt. Der lange Stiel reißt ab, wenn er über die Elastizitätsgrenze hinaus be- ansprucht wird. – b) Dasselbe bei starker Vergrößerung. Frei flottierende Syncytio- trophoblastzellknospe. Papanicolaou-Färbung.

Abb. 8a und b. Megakaryocyten, welche aus dem Nabelschnurblut isoliert wurden. Zellanreicherung nach *Herbeuval*. Papanicolaou-Färbung.

Résumé

Démonstration de cellules de trophoblastes dans le sang circulant. Les cellules furent isolées dans des prises de sang de la vena cava, vena ovarica et vena uterina pendant la grossesse, selon la méthode d'*Herbeuval*. On ne peut pas les mettre en évidence dans le sang de la veine cubitale et de la veine ombilicale. Elles ne traversent, par conséquent, ni le poumon ni le placenta. Quant aux examens quantitatifs, les mêmes restrictions sont valables que celles que l'on fait valoir pour l'isolement de cellules tumorales dans le sang circulant. Probablement, le taux de dissémination dans le sang augmente continuellement pendant la gravidité. Il s'élève pendant des examens ou des interventions traumatisants à l'utérus.

Selon ma propre évaluation, le chiffre des cellules disséminées dans le sang s'avère d'un ordre de 100 000 cellules de trophoblastes par jour.

La signification biologique est discutée d'après les points de vue suivants:

1. Desquamation physiologique sans autre action fonctionnelle,
2. effets immunologiques,
3. effets endocriniens des hormones placentaires libérées des cellules de trophoblastes,
4. influence de coagulation par la thrombokinasé provenant des cellules de trophoblastes.

Riassunto

Dimostrazione di trofoblasti nel sangue circolante. Le cellule furono isolate da prelievi dalla vena cava, vena ovarica e vena uterina, durante la gravidanza col metodo di *Herbeuval*. Esse non sono determinabili nella vena cubitale e nel cordone ombelicale. Perciò esse non attraversano nè il filtro polmonare nè la barriera placentaria. Per l'analisi quantitativa valgono le stesse restrizioni vevoli per l'isolamento di cellule tumorali dal sangue circolante. Probabilmente la quota di infiltrazione aumenta durante la gravidanza. È alquanto maggiorata da interventi traumatizzanti o da esami dell'utero.

Una valutazione propria rivela cifre di infiltrazione della grandezza di 100 000 cellule trofoblastiche al giorno. L'importanza biologica ne è discussa secondo i seguenti punti di vista:

1. disquamazione fisiologica senz'altra potenza funzionale,
2. effetto immunologico,
3. effetto endocrino per emissione di ormoni placentari dalle cellule trofoblastiche,
4. effetto fisiologico di coagulazione; emissione di trombochinasi dalle cellule trofoblastiche.

Summary

Demonstration of trophoblast cells in the maternal blood stream.

The cells were separated in blood samples from draining veins of the uterus, i.e. the vena cava, vena ovarica and vena uterina during pregnancy. The isolation method of *Herbeuval* was used. In blood samples of the antecubital vein and the umbilical vein, the trophoblast cells could not be detected. Transpulmonary or transplacental migration can so far be excluded. For quantitation of the cells the same limitations are valid as for isolation of tumour cells from the circulating blood. Probably the inflow rate increases continually during pregnancy. It increases during bimanual palpation or traumatising operations of the uterus.

The author's own estimation is an inflow rate of roughly 100,000 trophoblast cells per day.

The biological significance is discussed under the following headings:

1. physiological desquamation without other functional performance,
2. immunological action,
3. endocrine action through liberation of placental hormones from the trophoblast cells,
4. influence of blood coagulation during pregnancy. Liberation of thrombokinase from the trophoblast cells.

1. *Attwood H. D. und Park W. W.*: Embolism to the lungs by trophoblast. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **68**, 611 (1961).
2. *Boyd J. D. und Hamilton W. J.*: Development of the human placenta in the first three months of gestation. J. Anat. (Lond.) **94**, 297 (1960).
3. *Bumm E.*: Grundriß zum Studium der Geburtshilfe. Bergmann, Wiesbaden, 1919.
4. *Clavero J. A. und Botella-Lensia J.*: Measurement of the villus surface in normal and abnormal placentas. Amer. J. Obstet. Gynec. **86**, 234 (1963).
5. *Coombs R. R. A.*: Diskussionsbemerkung. I. Internat. Conference on Congenital Malformations, London, July 18–22, 1960.
6. *Corner G. W.*: Ourselves unborn. Yale University Press, 1935.
7. *Daamen C. B., Gloem G. W. und Westerbeek A. J.*: Chorionepithelioma in mother and child. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **68**, 144 (1961).
8. *Douglas G. W., Thomas L. u. Mitarb.*: Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. **78**, 960 (1959).
9. *Hamilton W. und Boyd D.*: Observations on the human placenta. Proc. roy. Soc. Med. **44**, 489 (1951).
10. *Herbeuval R.*: Technique de concentration leucocytaire pour la mise en évidence des cellules anormales dans le sang. C. R. Acad. Sci. **250**, 3070 (1960).
11. *Herbeuval R., Herbeuval H., Cuny G. und Duheille J.*: Recherche des cellules cancéreuses dans le sang et les liquides d'exsudats. Presse méd. **69**, 149 (1961).
12. *Herbeuval R.*: Monographie. Masson, éditeur, Paris (im Druck).
13. *Iklé F. A.*: Diskussionsbemerkung. Ist Internat. Congress of exfoliative Cytology Wien, 1961.
14. *Iklé F. A.*: Punktionsbiopsie und Beckenphlebographie zur Diagnose von Recidiven nach Collumkarzinom. Gynaecologia (Basel) **152**, 103 (1961).

15. *Iklé F. A.*: Trophoblastzellen im strömenden Blut. Schweiz. med. Wschr. **91**, 943 (1961).
16. *Jones G. E. S., Gey G. O. und Gey M. K.*: Hormon production by placental cells maintained in continuous culture. Bull. Johns Hopk. Hosp. **72**, 26 (1943).
17. *Koller F.*: Mündliche Mitteilung.
18. *Long LeRoy, Roberts S., McGrath R. und McGrew E.*: Simplified technique for separation of cancer cells from blood. J. Amer. med. Ass. **170**, 1785 (1959).
19. *Moore G. E.*: Clinical and experimental observations of the occurrence and fate of tumour cells in the blood stream. Ann. Surg. **146**, 580 (1957).
20. *Moore G. E.*: Significance of cancer cells in the blood. Surg. Gynec. Obstet. **110**, 360 (1960).
21. *Members of the National Cancer Institute, NIH*: A cautionary Note to those concerned with circulating cancer cells in the blood. Acta Cytologica **7**, 70 (1963).
22. *Page E. W.*: Functions of human placenta. Zit. Year Book Obstet. Gynec. S. 233 (1960/61).
23. *Potter J. F., Longenbaugh G., Chu E., Dillon J., Romsdahl M. und Malmgren R. A.*: The relationship of tumor type and resectability to the incidence of cancer cells in blood. Surg. Gynec. Obstet. **110**, 734 (1960).
24. *Rickenbacher J. und Töndury G.*: Erkrankt der Fetus bei Grippe in graviditate? Biol. Neonat. **3**, 120 (1961).
25. *Roberts S., Watne A., McGrath R., McGrew E. und Cole W. H.*: Technique and results of isolation of cancer cells from the circulating blood. A. M. A. Arch. Surg. **76**, 334 (1958).
26. *Roberts S., Long L., Jonasson O., McGrath R., McGrew E. und Cole W. H.*: The isolation of cancer cells from the blood stream during uterine curettage. Surg. Gynec. Obstet. **111**, 3 (1960).
27. *Roberts S., McGrew E. et al.*: Relationship of cancer cells in the circulating blood to operation. Cancer **15**, 232 (1962).
28. *Rogers B. O.*: Vortrag. 2nd Congress Int. Soc. Plastic Surgeons, Edinburg 1960.
29. *Salvaggio A. T. u. Mitarb.*: Detection of trophoblast in cord blood and fetal circulation. Amer. J. Obstet. Gynec. **80**, 1013 (1960).
30. *Schmorl G.*: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über puerperale Eklampsie. Vogel, Leipzig, 1893.
31. *Seal S. H.*: A method for concentrating cancer cells suspended in large quantities of fluid. Cancer **9**, 866 (1956).
32. *Snoeck J.*: Le placenta humain. Masson, Paris, 1958.
33. *Soma H., Ehrmann R. L. und Hertig A. T.*: Human trophoblast in tissue culture. Obstet. and Gynec. **18**, 704 (1961).
34. *Soost H.-J. et al.*: Methoden zur Isolierung von Geschwulstzellen aus dem strömenden Blut. Krebsarzt **15**, 273–283 (1960).
35. *Streuli P.*: Persönliche Mitteilung.
36. *Thomas L.*: Studies on syncytial trophoblast of human placenta. Vortrag I. Internat. Conference on Congenital Malformations, London, July 18–22, 1960.
37. *Töndury G.*: Persönliche Mitteilung.
38. *Villee C. A.*: The placental and fetal membranes. Williams & Wilkins, Baltimore 1959.
39. *Wagner D. und Schunk R.*: Zum Nachweis von Trophoblastzellen im strömenden Blut der Frau. Vortrag 3. Bayerisch-Österreichisch-Schweizerische Gynäkologentagung, Luzern, 2.–4. Okt. 1963.
40. *Wislocki G. B., Dempsey E. W. und Fawcett D. W.*: Some functional activities of the placental trophoblast. Obstet. gynec. Surv. **3**, 604 (1948).