

# Der pränatale Organismus als reagierendes Subjekt

Autor(en): **Goerttler, K.**

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: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307571>

## **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.

## Der pränatale Organismus als reagierendes Subjekt

Von Kl. Goerttler, Heidelberg

### 1. Einleitung

Bei der Erforschung deformativer Entwicklungsstörungen richtet sich das Hauptinteresse gewöhnlich auf den Nachweis der auslösenden Ursache, d. h. auf die Ätiologie. Viel zu wenig wird berücksichtigt, daß im Gefolge einer Schädigung reaktive und regenerative Prozesse im embryo-fetalen Organismus ablaufen. Diese können das weitere Schicksal der induzierten Erkrankung entscheidend beeinflussen. Das vorgelegte Referat stellt den pränatalen Organismus in den Mittelpunkt, soll einen «zeitlichen Längsschnitt» durch das Geschehen der pränatalen Krankheit geben, die eine aktive Auseinandersetzung mit schädigenden Einwirkungen aus der mittelbaren und unmittelbaren Umgebung darstellt. Eingangs ist das begriffliche Grundgerüst der Pathologie der pränatalen Periode zu erläutern. Es folgt eine Besprechung der Grundlagen für die differente Empfindlichkeit einzelner Organe und Blasteme während der Frühperiode der Entwicklung. Im Hauptteil des Referates sollen die histopathologischen Phänomene in embryo-fetalen Geweben anhand von Beispielen aus der experimentellen und humanen Pathologie einschließlich der möglichen Folgen einer Schädigung behandelt werden.

### 2. Das begriffliche Grundgerüst der Pathologie der pränatalen Periode

«Krankheit ist Physiologie mit Hindernissen.» Diese von *Rudolf Virchow* (1871) geprägte Formulierung gilt gleichermaßen für die vorgeburtliche und postnatale Phase unserer menschlichen Existenz. Wir müssen somit alle Abweichungen vom normalen Entwicklungsablauf und Störungen des labilen Fließgleichgewichtes mit dem für jede Phase typischen Erscheinungsbild vergleichen. Die Analyse der Pränatalpathologie setzt detaillierte Kenntnisse der normalen Entwicklung von der Befruchtung der Eizelle bis zur Geburt voraus.

Die befruchtete menschliche Eizelle teilt sich bereits auf ihrem Wege durch den Eileiter und implantiert sich in der zweiten Entwicklungswoche im Endometrium. Es

folgt die Aufteilung in Embryoblast und Trophoblast. Am Ende der 3. Woche setzen rhythmisch-peristaltische Kontraktionen in einem kaudo-kranial orientierten Herzschlauch ein, und wenige Tage später hat sich ein primitiver embryonaler Blutkreislauf organisiert. Damit ist der Übergang von der histotropen zur hämotropen Keimesernährung vollzogen. Gegen Ende des 1. Entwicklungsmonats (gerechnet vom Zeitpunkt der Befruchtung, d. h. Ovulationsalter) wird der etwa 7 mm große und 100 Milligramm schwere Embryo säugetierähnlich. Er versiebenfacht in den folgenden 14 Tagen sein Körpergewicht und erreicht nach 2 ½–3 Monaten volle Menschenähnlichkeit. Er wird dann konventionell als Fetus bezeichnet (s. auch Abb. 2).

Die überwiegende Zahl aller deformativen Entwicklungsstörungen wird während der Embryogenese angelegt. Dies bedeutet aber keineswegs, daß jeder in diese Phase fallende Krankheitsprozeß zu einer Mißbildung führt. Abb. 1 gibt eine Übersicht über mögliche Folgen einer Schädigung. Diese stört das organismische Gleichgewicht der Orthobiose und leitet den krankhaften Zustand der «entgleisten Norm» ein. Danach können verschiedene Phasen durchlaufen werden: Die *Allobiose* als funktionelle Alteration, die *Pathobiose* mit morphologisch faßbarem Substrat, dann die *Nekrobiose*, die irreversibel in den örtlichen und allgemeinen Tod

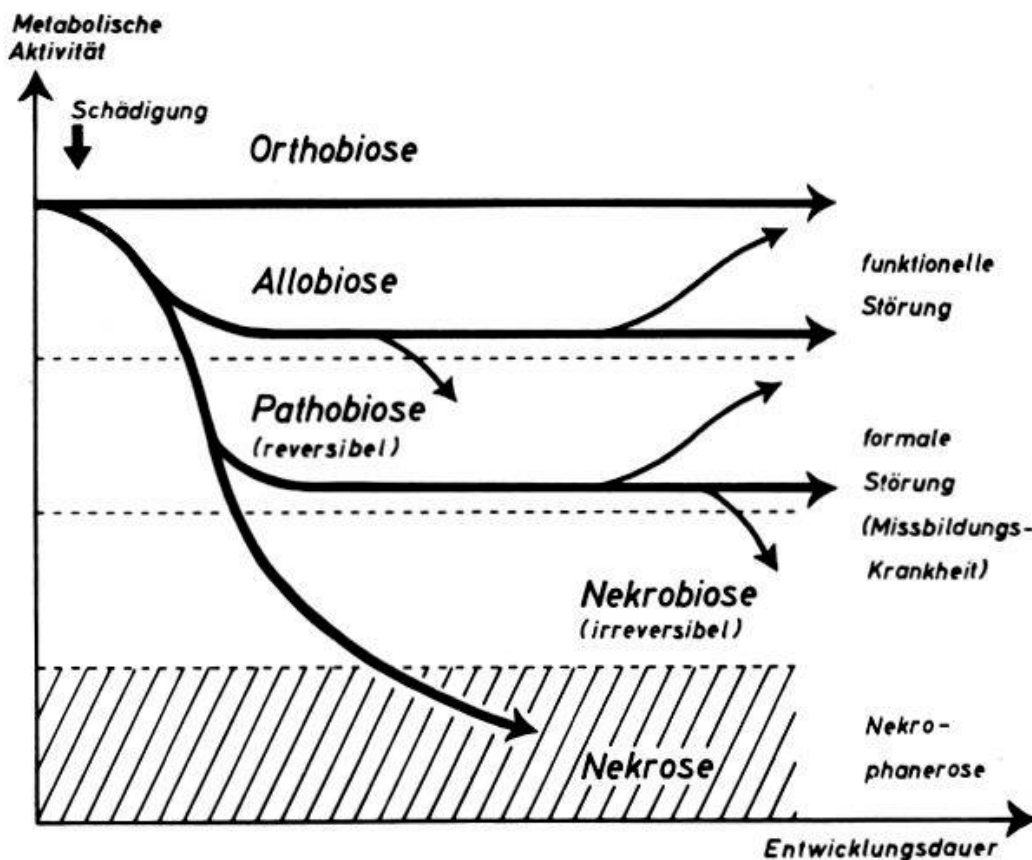


Abb. 1. Stufen der intravitalen Gleichgewichtstörung im Gefolge einer Schädigung (abwärts gerichteter Pfeil). Schematische Darstellung des prä- und postnatalen Krankheitsgeschehens. Je nach Ausmaß der Beeinträchtigung und Fähigkeit des Organismus zu Regeneration und Abwehr kann entweder eine nur funktionelle oder eine mit morphologischer Methodik faßbare, reversible oder irreversible Alteration resultieren. Weiteres s. Text. (Aus Kl. Goertler: «Die Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße» in «Das Herz des Menschen», hrsg. von Bargmann und Doerr; G. Thieme, Stuttgart 1963).

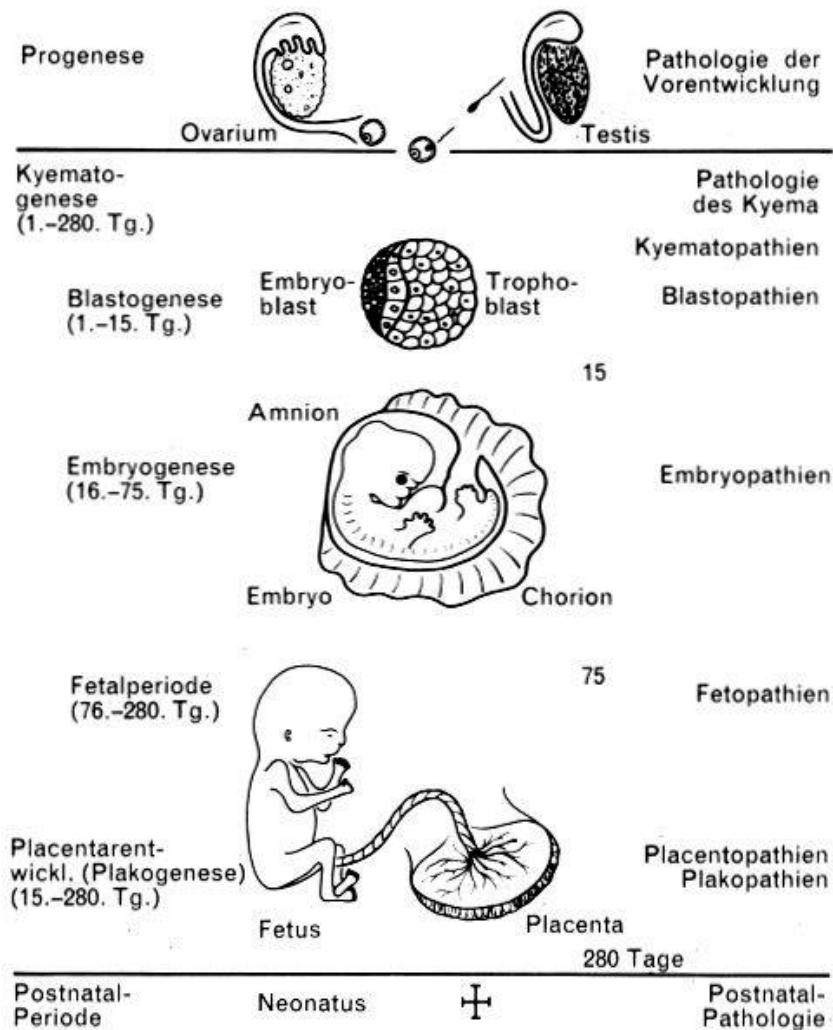


Abb. 2. Das begriffliche Grundgerüst der Orthologie und Pathologie der pränatalen Periode in halbschematischer Darstellung. Weiteres s. Text. (Leicht abgeändert aus Kl. Goertler: «Die Ätiopathogenese angeborener Entwicklungsstörungen vom Standpunkt des Pathologen». Anat. Anz. **109**, 35 [1960/61]).

mündet. Der Krankheitsablauf wird von den örtlichen und allgemeinen Reaktionen entscheidend beeinflusst. Diese können eine vollständige Wiederherstellung, eine Restitutio ad integrum herbeiführen, bei der das alte Niveau der Orthobiose wieder erreicht wird. Falls ein stationärer Restschaden bestehen bleibt, sprechen wir von einer Pathie, von einem Leiden. Es kann sich dabei um eine reine Funktionseinbuße handeln oder um eine bleibende oder sich allmählich noch verändernde formale Abweichung. Mögliche Folgen pränataler Erkrankungen sind intrauteriner Fruchttod, Mißbildung, Lebensschwäche bzw. Unreife oder völlige Ausheilung. Die Teratologie umfaßt somit nur einen schmalen Sektor der Pränatalpathologie und läßt sich nur unscharf gegen die Gruppe der nicht-deformativen Entwicklungsstörungen abgrenzen.

Anhand der Abb. 2 soll die Terminologie der pränatalen Orthologie und Pathologie kurz erläutert werden. In der linken Spalte sind von oben

nach unten die typischen Entwicklungsphasen der menschlichen, auch als Kyema bezeichneten Leibesfrucht mit ihren Partialphasen der Blasto- und Embryogenese sowie der frühen und späten Fetalperiode aufgeführt. Da die Placenta eine partielle Selbständigkeit besitzt, muß auch eine Plakogenese abgegrenzt werden. Wir haben scharf zwischen einer floriden Erkrankung und dem mehr oder weniger stationären Defektzustand zu unterscheiden. Da wir das Schwangerschaftsprodukt im allgemeinen erst nach der Geburt sehen, erfassen wir meist nur die Pathien des Kyema, die je nach der betroffenen Initialphase in Blasto-, Embryo- und Fetopathien bzw. auch Plakopathien unterteilt werden müssen. Eine ätiologische Differenzierung ist mit diesen Bezeichnungen nicht verbunden, für die Entstehung z. B. einer Embryopathie können endogene wie auch exogene Faktoren verantwortlich sein.

### *3. Grundlagen der differentiellen Empfindlichkeit einzelner Organe und Blasteme*

Bekanntlich sind schnellwachsende Blasteme mit intensivem Stoffwechsel auch besonders empfindlich gegenüber Alterationen jedwelcher Art. Die relative Wachstumsgeschwindigkeit eines Organes ist in der Zeitspanne von der Anlage bis zum Abschluß der Primitiventwicklung am größten. In dieser Phase kann eine Alteration die stärksten Formabweichungen induzieren, und dementsprechend werden auch die «teratogenetischen Determinationsperioden» in diese Zeitspanne datiert (*Schwalbe* 1906). Insgesamt ist die Irritabilität des pränatalen Organismus während der Embryogenese am größten.

Wir können durch eine vergleichende Betrachtung wohl die Phasen mutmaßlicher Empfindlichkeit für jedes Organ einigermaßen sicher festlegen, nicht aber die unterschiedliche Gefährdung verschiedener Organe bei gleichen Determinationsperioden auf diese Weise erklären. Ich habe mit meinen Mitarbeitern *Kuse*, *Grohmann* und *Wegener* die mitotische Aktivität einzelner Organe des embryo-fetalen Hühnchens für die wichtigsten Entwicklungsphasen ermittelt. Das Ergebnis dieser langjährigen Untersuchungen ist in Abb. 3 und Tabelle 1 zusammengestellt. Die am Hühnchen gewonnenen Werte dürfen mit der erforderlichen Kritik auch für die Berechnung der Irritabilität menschlicher Organe und Blasteme Anwendung finden, da die Entwicklung des Menschen in den frühen Entwicklungsstadien im wesentlichen gleichartig abläuft. Die eingezeichneten Kurven lassen uns z. B. die höhere Empfindlichkeit von Gehirn und Rückenmark gegenüber der Leber verstehen. Sie zeigen außerdem, daß Linse und Retina nur teilweise hinsichtlich der mitotischen Aktivität übereinstimmen, und daß Linse und Rückenmark



Tabelle 1

<b>Gehirn</b>											
Pros-											
Telencephalon		++	++	+	+	+	-				
Mesencephalon		++	++	++	(+)	-	-				
Rückenmark		++	++	+	(+)	-	-	-	-		
<b>Auge</b>											
Retina		++	++	+	+	++	(+)	-	-		
Linse		+	++	+	-	-					
<b>Ohr</b>											
		++	+	+	+	++	+	-	-		
<b>Herz</b>											
Myokard											
atrial		+	+	+	(+)	-	-	-	(+)	-	-
ventrikulär, parietal		+	+	++	+	+	+	(+)	(+)	(+)	-
ventrikulär, septal				-	-	-	-	(+)	(+)	-	-
Endokard		+	+	+	(+)	-	-	-	-	-	-
<b>Leber</b>											
			-	+	(+)	(+)	-	-	-	-	-
<b>Lunge</b>											
Entoderm			-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mesoderm			-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Oesophagus (Entod.)</b>											
			-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Magen (Entod.)</b>											
			-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Tage (d. Bebrütung)</b>											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Vereinfachte Zusammenstellung der Ergebnisse bisheriger Untersuchungen der mitotischen Aktivität einiger Organe bzw. Blasteme des embryo-fetalen Hühnchens  
 ++ = Höchste Wachstumsaktivität bei Mitosequoten über 3%,  
 + = Hohe Wachstumsaktivitäten bei Indices über 2%,  
 (+) = Relative Aktivität; Indexwerte über 1,5%, aber unter 2%,  
 - = Fehlende Wachstumsaktivität bei Indexwerten unter 1,5%.

Phasen besonders starken Wachstumes sind durch Einrahmung hervorgehoben, dementsprechend liegen auch die jeweiligen «teratogenetischen Determinationsperioden». (Aus Kl. Goertler und K. Wegener: Z. Zellforsch. 59, 771 [1963]; unter Mitverwertung der von Kl. Goertler 1956, Grohmann 1961 und Kuse 1962 ermittelten Daten).

nur eine kurze Zeitspanne hochempfindlich sein dürften; das ventrikuläre Myokard weist demgegenüber einen breiten Sockel starken Teilungswachstumes auf. In Tabelle 1 sind alle von uns festgestellten Werte übersichtlich zusammengestellt. Mitosequoten über 3% wurden mit ++ bezeichnet, Werte über 2% mit +. Bei Indexwerten über 1,5%, aber unter 2% darf man bestenfalls von einer relativen Aktivität sprechen, die mit (+) eingesetzt wurde. Unter 1,5% liegende Werte bedeuten fehlende Aktivität und sind mit - markiert. Einrahmungen sollen Phasen mit besonders intensivem Wachstum hervorheben. Diese dürften im wesentlichen den «sensiblen Phasen» bzw. teratogenetischen Determinationsperioden» der jeweiligen Organe bzw. Blasteme entsprechen.

Wir besitzen mit diesen Daten eine brauchbare Grundlage für die Bestimmung der quantitativen Empfindlichkeit eines Organes oder

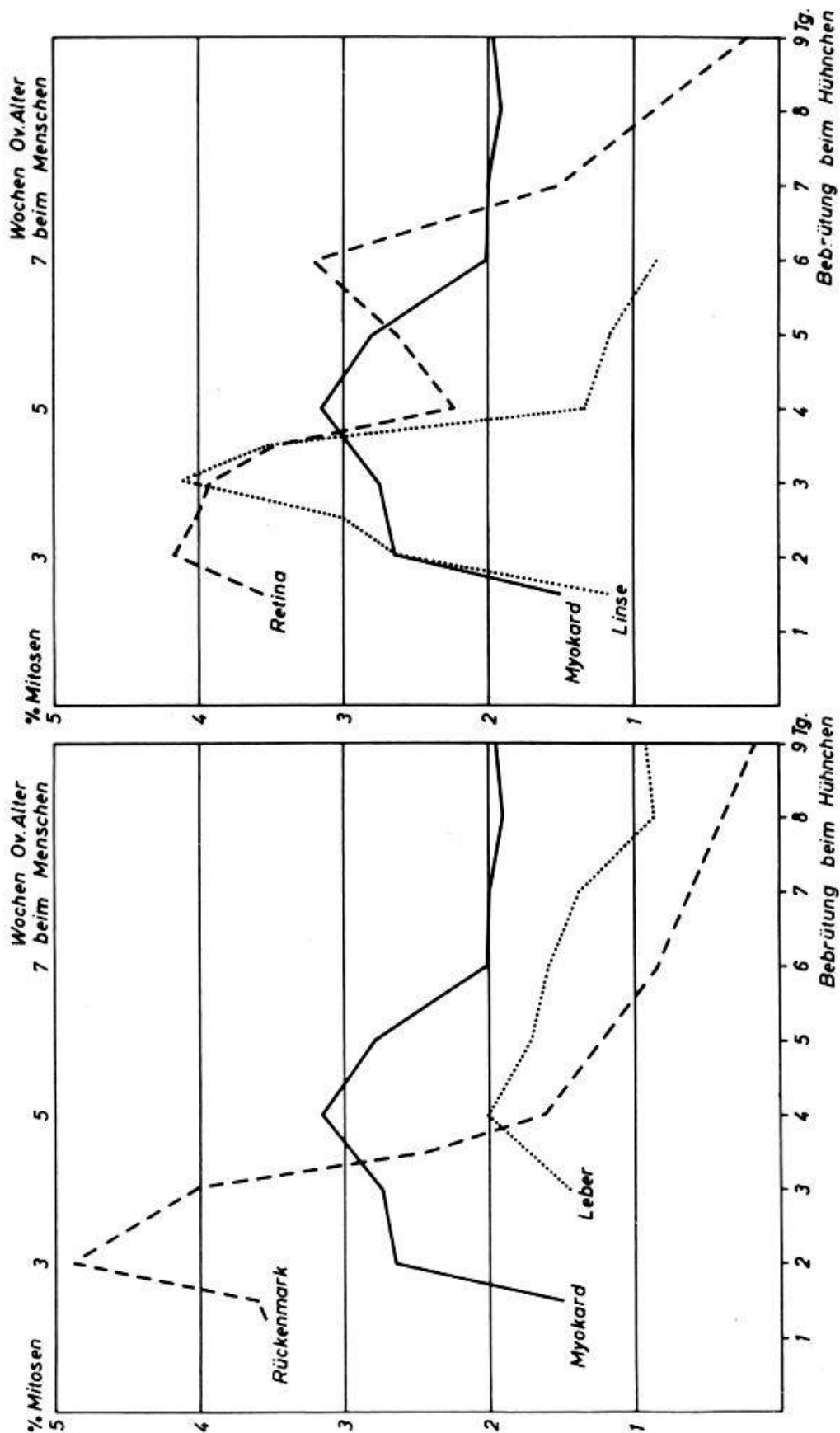


Abb. 3. Mitotische Aktivitäten einiger Organe des bebrüteten Hühnchenkeimes; entsprechende Zeitangaben für die menschliche Embryogenese am oberen Abbbildungsrand. Aus den Kurvenbildern lassen sich die Zeitspannen möglicher Alterabilität und die Wahrscheinlichkeiten einer realisierten Störung ebenso ableiten wie die jeweils möglichen Fehlbildungskombinationen verschiedener Organe bzw. Blasteme. (Aus Kl. Goertler und K. Wegener: *Z. Zellforsch.* **59**, 771 [1963]).

Blastemes, dürfen aber die Tragfähigkeit dieser Basis nicht überschätzen. Neben der Alterabilität eines Organes spielt dessen Fähigkeit, einen erlittenen Schaden durch Regeneration zu ersetzen, eine große Rolle. Vielleicht differieren auch die «regenerativen Kapazitäten».

Wir kennen Mißbildungen in jenen Organen, die auf Grund ihrer niedrigen Mitosequote kaum «mißbildungsfähig» sein dürften. Vermutlich gibt es neben der mitotischen Aktivität noch andere, die Schädigungsbereitschaft eines Organes bestimmende Faktoren. Möglicherweise kommt auch eine Anreicherung von Fermenten in Betracht. Fermentgifte könnten gezielte Schäden während Phasen hoher Fermentaktivität auch in langsam wachsenden Organen induzieren. Wir wissen noch recht wenig über Auftreten und Verteilungsmuster von Fermenten während der Pränatalzeit, obgleich die «Biochemie der pränatalen Periode» einen steilen Aufschwung erlebte (*Needham* 1931, 1942; *Duspiva* 1955; s. auch die Symposien in Utrecht 1952 über die biochemische und strukturelle Basis der Morphogenese und das 13. Mosbacher Symposion, 1963 über Induktion und Morphogenese).

#### *4. Histopathologische Phänomene in embryofetalen Parenchymen und Geweben sowie mögliche Folgen einer Schädigung*

Wir müssen Veränderungen an den Zellen und den Geweben unterscheiden. Vor wie nach der Geburt ist das Spektrum der feingeweblich faßbaren Schäden das gleiche (Abb. 4). Entzündliche Prozesse in der uns am postnatalen Organismus bekannten Prägung sind für die erste Hälfte der Pränatalzeit nicht nachgewiesen worden. Erst später ist der Organismus zu jener hochdifferenzierten und komplexen Abwehrreaktion fähig. Allerdings kommen während der Embryogenese primitivere Reaktionen vor, die man als «Entzündung des unreifen Organismus» interpretieren kann. Nur dürfen diese nicht mit der fetalen oder gar postnatalen Entzündung gleichgesetzt werden. Es überwiegen Regenerationen und – nach Erschöpfung der regenerativen Kapazität – die Bildung reaktionsloser Narben. Gerade die letzteren können Ausmaß und Richtung des Heilungsprozesses beeinflussen und somit indirekt an der Entstehung einer Mißbildung beteiligt sein. Im folgenden sollen Beispiele für die in Abb. 4 aufgeführten Veränderungen genannt werden; gleichzeitig ist auch der zeitliche Ablauf einer pränatalen Erkrankung zu schildern, wie er rekonstruiert werden kann, wenn man zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer experimentell gesetzten Schädigung untersucht.

Das Bild der *hydropisch-vakuolären* Entartung ist an der embryo-



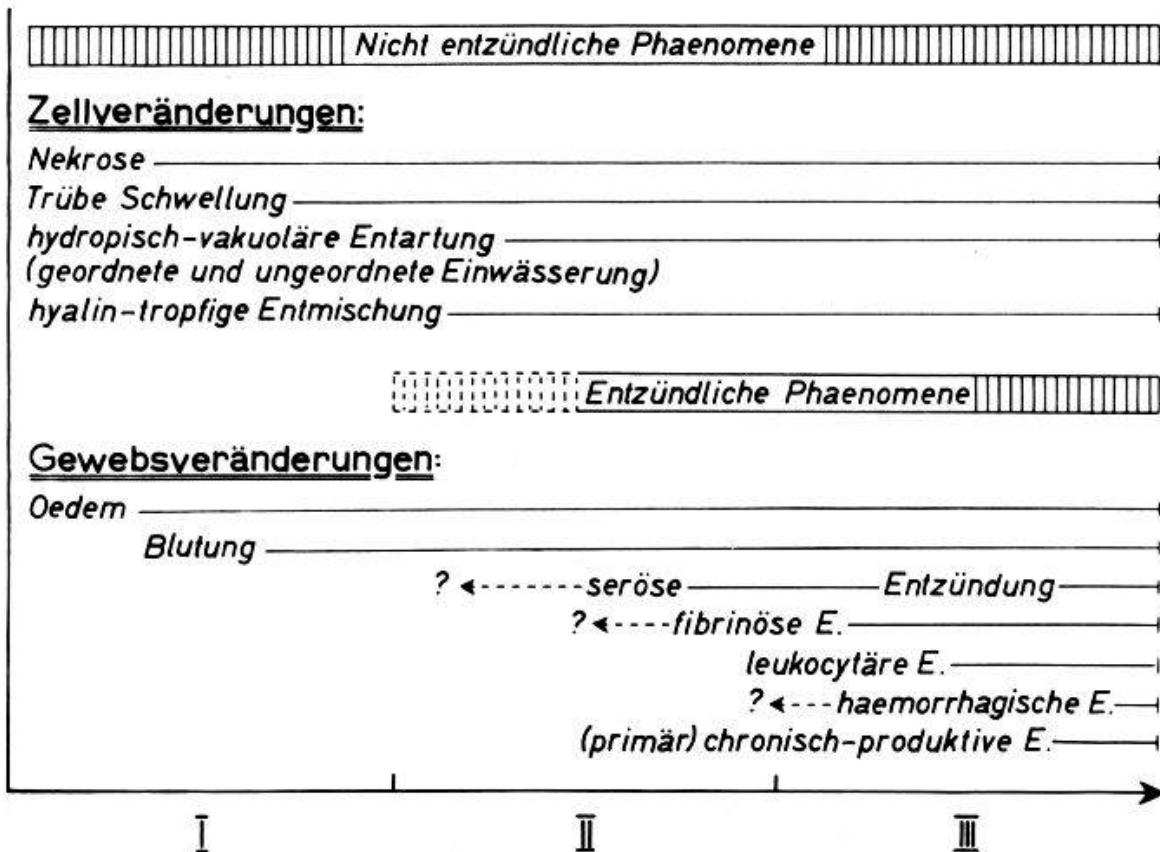


Abb. 4. Weiteres s. Text.

nalen Linse besonders deutlich zu beobachten (Abb. 5 a). Flüssigkeitsgefüllte Bläschen sind perlschnurartig in den unregelmäßig aufgetriebenen Linsenfaser angeordnet. Diese «geordnete Einwässerung» kann reversibel sein. Nach dem Einreißen der Zellwände geht die Zelle zugrunde. Die nekrotischen Elemente werden in das Innere des Linsenbläschens abgestoßen, wo eine Verflüssigung einsetzt. Die Regeneration geht von den am wenigsten geschädigten Epithelien aus. Dabei dürften kleine Zerstörungen recht vollkommen ausgeglichen werden. Bei schweren Alterationen auch der Grundstruktur bilden sich irreguläre Proliferationsknospen zu mehr oder weniger ungeformten Zellhaufen (Abb. 5 b). Damit ist eine *deformative Entwicklungsstörung* entstanden. Ich sehe keinen prinzipiellen Unterschied zwischen einer Mißbildung durch Beeinträchtigung der Anlage eines Organes oder im Gefolge einer sekundären Zerstörung des primitiv differenzierten Blastemes. Wir sind vielfach gar nicht in der Lage, zwischen diesen beiden Modi zu unterscheiden, zumal das Endresultat das gleiche sein kann. Der Ablauf der Regeneration läßt sich besonders eindrucksvoll am embryonalen Rückenmark verfolgen. Wenige Stunden nach gesetzter Röntgenshädigung trifft man auf ausgedehnte Nekrosen in allen Abschnitten. Der Grundplattenbereich ist immer am stärksten betroffen (Abb. 6 a). Wartet man mit der Entnahme bei anderen, in gleicher Weise geschädigten Keimen, dann

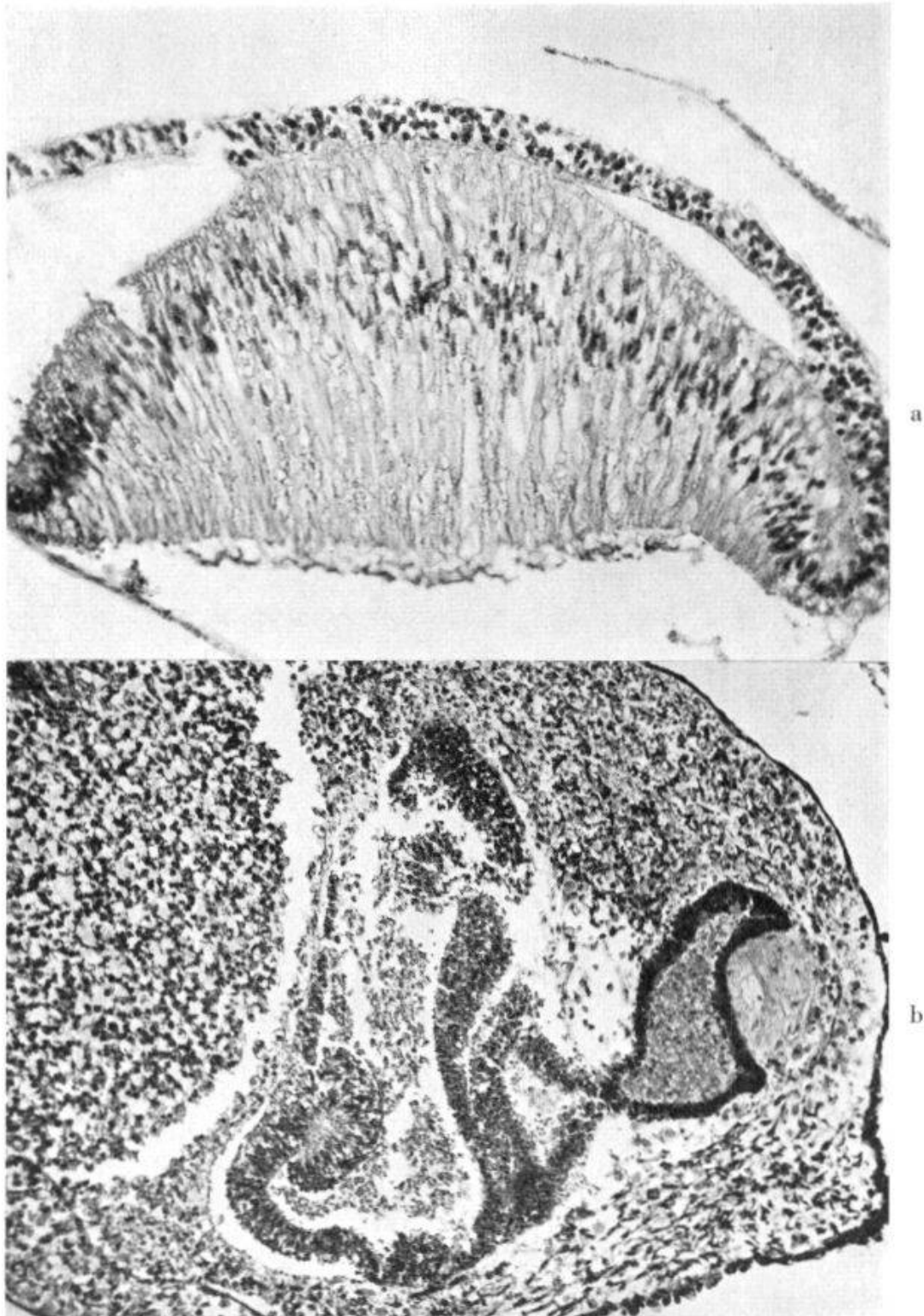


Abb. 5. – a) Hydropisch-vakuoläre Entartung der embryonalen Linsenfasern. Be-träufelung eines Hühnchenembryo nach 48 Bebrütungsstunden mit 0,2 E Insulin; Lebendentnahme im Alter von 150 Bebrütungsstunden. – b) Zerstörungen im Kopf-bereich. Applikation eines Cytostaticum nach 48 Bebrütungsstunden; Entnahme des kurz zuvor abgestorbenen Keimes im Alter von 120 Stunden. Rechts im Bild: Augen-becher mit Linse; völlige Desorganisation der Linsenstruktur, einige wenige atypische Linsenfasern. Schrumpfung des gesamten Augenbechers. In Bildmitte der 3. Ventrikel mit nekrotischen Wandungen und amorphem Detritus. Links: Blutung in das Mesenchym des Kopffortsatzes.

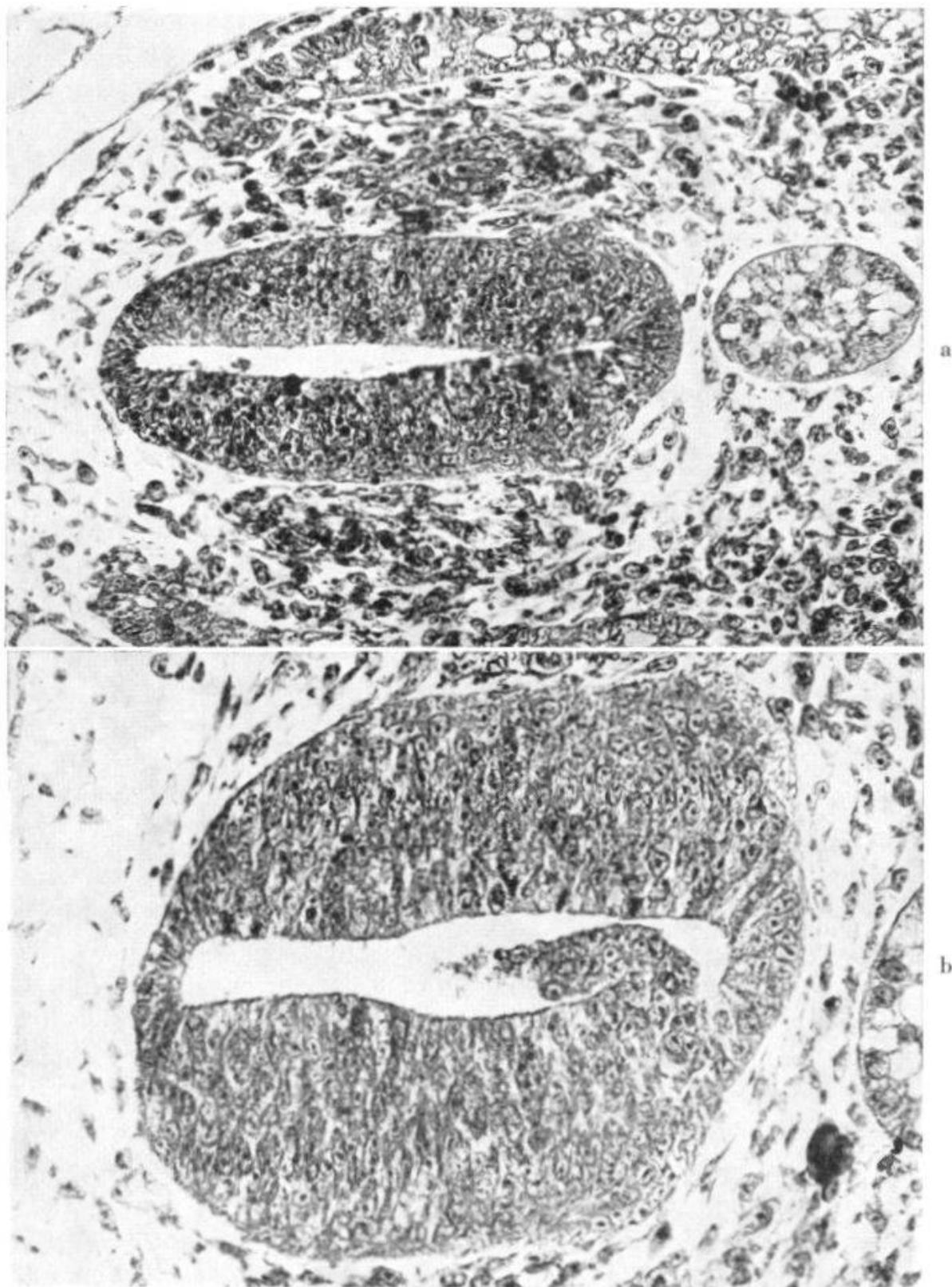


Abb. 6. - Morphologische Äquivalentbilder einer Röntgenschädigung des Neuralrohres (400 r weiche Röntgenstrahlen; Applikation nach 48 Bebrütungsstunden). - a) Ausgedehnte Nekrosen in allen Abschnitten der Wandung des Neuralrohres, besonders im Bereiche der Grundplatten (schwarze Flecken = abgestorbene Zellen). Chorda dorsalis rechts im Bild; oben bzw. unten sind die gleichfalls betroffenen Ursegmente zu erkennen; dorsal = links im Bild. - b) Proliferationspilz, vom Grundplattenbereich ausgehend, bei etwas späterer Entnahme eines lebenden Keimes. Nur noch vereinzelte Nekrosen nachweisbar.



ist der Befund gewöhnlich viel weniger eindrucksvoll; nur vereinzelt werden Nekrosen nachgewiesen, die sich locker über die gesamte Wandung des Neuralrohres verteilen. Im Grundplattenbereich findet man am ehesten pilzförmige, gegen das Lumen vorgestülpte Prolifere (Abb. 6b), die das nunmehr deformativ Geschehen einleiten. Wenn sich zwei derartige Regenerate von beiden Seiten vereinigen, können taillenförmige Einschnürungen des an dieser Stelle auffallend zellarmen Neuralrohres zustandekommen. Ich konnte aber auch Erweiterungen des Zentralkanals bei Verringerung der Gesamtzellzahl beobachten.

Wenn man versucht, aus der fertigen Mißbildung das Ausmaß des ursprünglichen Schadens zu rekonstruieren, dann unterschätzt man diesen meist beträchtlich. Möglicherweise hängt das Produkt einer Fehlbildung mehr von der regenerativen Potenz eines Blastemes ab als vom Ausmaß des ursprünglichen Schadens und könnte außerdem genetisch «gesteuert» sein.

In allen Zellen sind die patho-histologischen Phänomene im wesentlichen die gleichen. Dies gilt für die experimentelle Pathologie und die menschliche Teratologie. Ich konnte flüssigkeitsgefüllte Hohlräume in der Linse eines unreifen, mikrophthalmen Neugeborenen mit Cheilognathopalatoschisis und Herzkammerseptumdefekt beobachten; alle Schäden dürften in der gleichen Entwicklungsphase, d. h. zu Beginn des 2. Entwicklungsmonats angelegt worden sein. Danach muß das verflüssigte nekrotische Linsenmaterial viele Monate an Ort und Stelle «liegendeblieben» sein, ohne daß eine Resorption erfolgte. Bei einem anderen totgeborenen Kind mit gleichen Begleitmißbildungen fehlte die Linse, und der viel zu kleine Augapfel war hochgradig vernarbt. Auch hier muß der Prozeß der Narbenbildung in der gleichen frühen Periode begonnen haben, in der die anderen Mißbildungen entstanden, falls man nicht annimmt, daß ein Frühschaden als Basis für einen in der Fetalzeit abgelaufenen zweiten Krankheitsprozeß gedient hat.

Bei der Beurteilung menschlicher Embryonen und Feten ist besondere Vorsicht geboten. Vielfach werden bereits autolytische Keime eingesandt, und es bedarf großer Erfahrung, den noch zu Lebzeiten der Frucht entstandenen Krankheitsprozeß gegen das subvitale und postvitale Geschehen abzugrenzen. Als weitere Fehlerquelle müssen die «physiologischen Nekrosen» bedacht werden. Man trifft in jeder Entwicklungsphase zugrundegehende Zellen, meist in Regionen mit stärkerem Formwandel. Sie müssen als unerläßlicher Bestandteil der normalen Histogenese angesehen werden. Der anscheinend spontan einsetzende Zellzerfall läßt Stoffe mit Organisatoreigenschaften freiwerden, die den nachfolgenden Gestaltungsvorgang wesentlich beeinflussen.

Unter den am Gefäßbindegewebsapparat nachweisbaren Schäden gilt uns der *Hydrops fetus universalis* (Abb. 7 a) als Zeichen des unmittelbar bevorstehenden Herzversagens. Wie ich aus teratologischen Experimenten beobachten konnte, ist mit der Ausheilung eines Myokardschadens auch eine Resorption der Ödemflüssigkeit möglich; ich konnte den «Erholungsprozeß» durch Lebendbeobachtung geschädigter Hühnchenkeime verfolgen. Aus der Humanpathologie kennen wir als Beispiele für gewebliche Flüssigkeitseinlagerungen die Blasenmole (Abb. 7 b) und den *Hydrops universalis fetus* bei Rh-Inkompatibilität.

Neben dem Ödem sind oft *Blutungen* und maximal dilatierte Blutgefäße nach einer Schädigung zu beobachten; sie bilden einen konstanten Befund nach der Einwirkung strahlender Energie. Liegen prall erweiterte Blutgefäße in unmittelbarer Nachbarschaft nekrotischer Wandungen des Zentralkanals oder eines Hirnventrikels, dann kommt es gar nicht selten zu Ventrikelblutungen mit *Haematocephalus internus*. Ich konnte einen entsprechenden Befund bei einem 90 mm großen menschlichen Fetus erheben, dessen Mutter im Alter von 20 Jahren an den Folgen einer Leukoencephalitis verstorben war. Im Stammganglienbereich fand ich kleine kapilläre Blutaustritte vom Typus der Kugelblutung; wahrscheinlich handelte es sich um asphyktische Blutungen. Eine zweite Beobachtung betraf den 5 Monate alt gewordenen Fetus einer 17jährigen, an *Poliomyelitis anterior acuta* verstorbenen Frau.

Es stellt sich die Frage nach dem Schicksal kleinerer Blutungen, die überlebt werden. Ich konnte einige mißgebildete menschliche Embryonen in lückenlosen Schnittserien untersuchen und dabei neben ausgedehnten Nekrosen und Proliferationen auch ältere und frische Blutungen beobachten. In einigen histiocytären Elementen fand ich Pigmenteinlagerungen mit positiver Eisenreaktion. Damit ist der Beweis erbracht, daß bereits im 2. Entwicklungsmonat eine Resorption des nekrotischen Materials mit Aufspaltung der ausgetretenen Blutkörperchen und Speicherung des freigewordenen Eisens möglich ist. Der kleinste Embryo mit positiver Eisenreaktion war 8 mm lang und an Kopf und Körper mißgebildet. Er befand sich im Operationspräparat einer wegen Tubargravidität entnommenen Tube und ließ einen vom Kopffortsatz zum Bauchstiel reichenden, sehr zarten Verbindungsstrang erkennen, der als sog. amniotische Schnürfurche in *statu nascendi* gedeutet werden muß (Abb. 8 a und b). Der in kompletter Schnittserie untersuchte Embryo zeigte neben diesem Strang mehrfache kleinste Epithelbürzel mit unregelmäßigen Epithelregeneraten und erweiterten Blutgefäßen sowie eisenpositiven Zellen. Es handelte sich sicher nicht um *amniogene* Residuen, sondern um *embryogene* Defekte mit nachfolgender Regene-



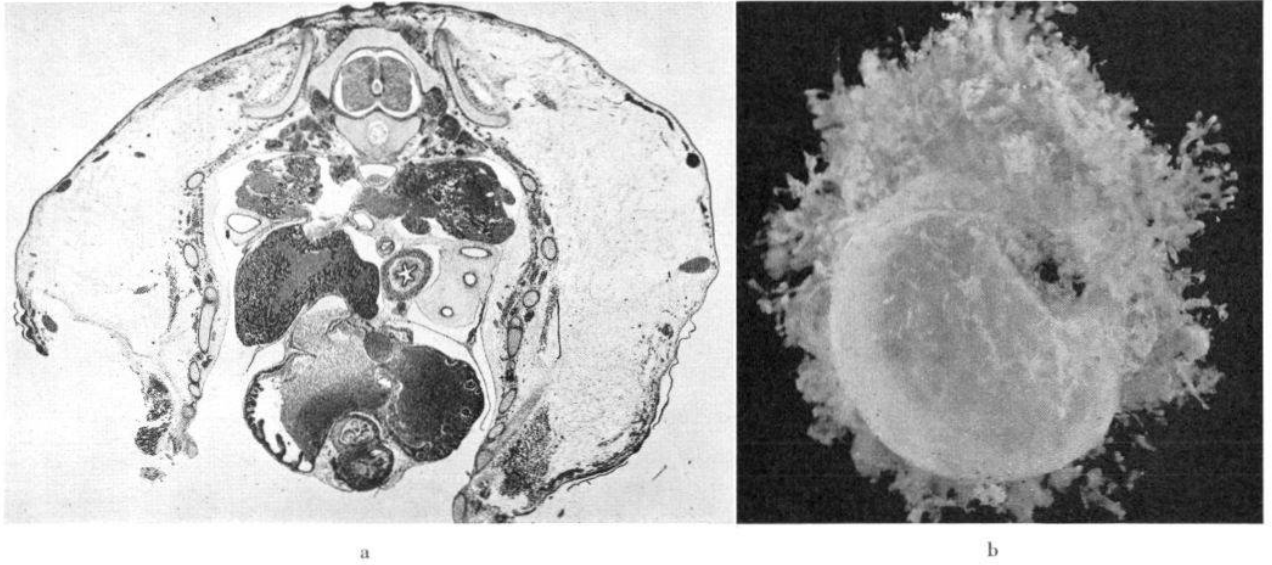


Abb. 7. – a) Ödem eines 10 Tage alten Hühnerkeimes, der nach 48 Bebrütungsstunden mit 0,5%iger Lösung von Natrium-Malonat beträufelt wurde; erneute Applikation nach weiteren 4 Tagen. Querschnitt in Höhe beider Herzvorhöfe (Herzanlage unten im Bild, darüber die Leber und die beidseitigen Nierenanlagen). Monströse Auftreibung des Unterhautzellgewebes durch die Flüssigkeit (zwischen Epidermis und den schräg angeschnittenen Rippen). – b) Menschliches Abortivum aus dem 2. Entwicklungsmonat; beginnende ödematöse Auftreibung der Zotten im Sinne einer Blasenmole; Embryo im Inneren des Fruchtsackes schon weitgehend zerstört. Die schwarzen Flecken entsprechen der Lage des Haftstieles der Allantois.

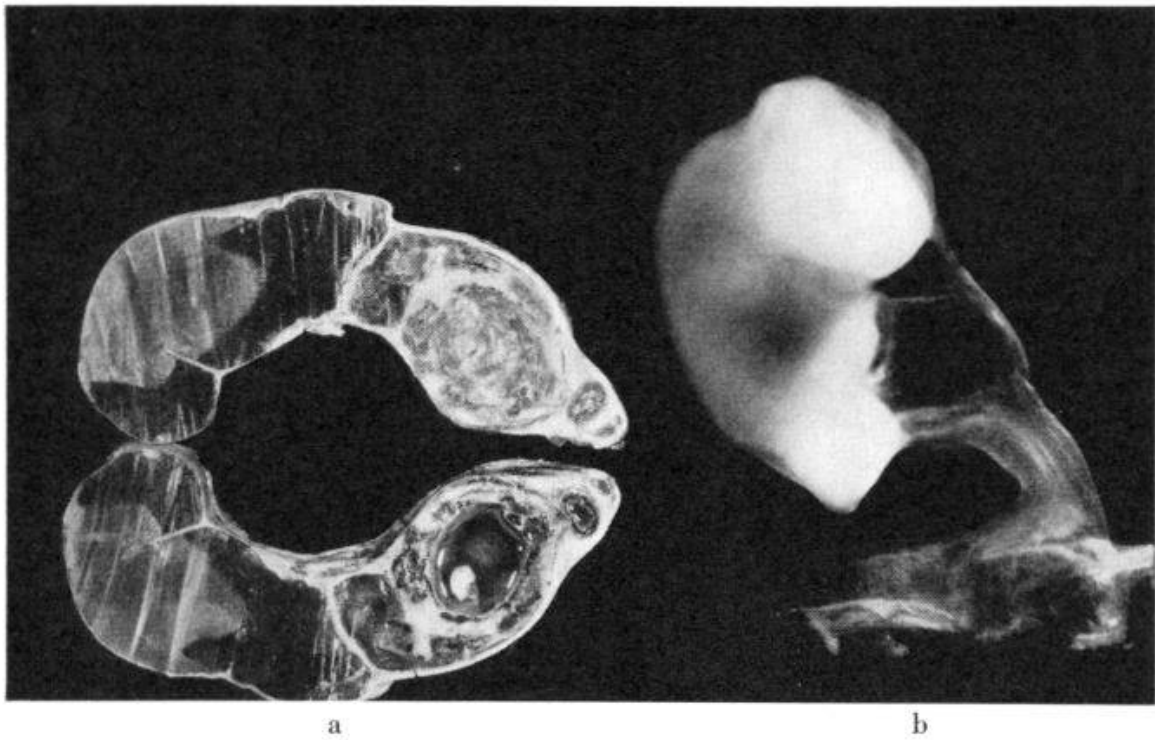


Abb. 8. – a) Eröffnetes Operationspräparat einer  $12 \times 5 \times 3,8$  cm messenden Tube, Zustand nach mehrfachen älteren Blutungen (Hämatosalpinx). Tubargravidität mit 8 mm großem, mißgebildetem Embryo. – b) Detailphotogramm, Lupenaufnahme. Deutlich erkennbarer Strang zwischen Kopffortsatz und Bauchstiel des mißgebildeten menschlichen Embryo. – (E. Nr. 1222/62. Patholog. Institut der Universität Kiel).

ration. Wahrscheinlich haben die meisten Strangbildungen nichts mit dem Amnion zu tun, sind vielmehr Reste einer Schädigung der Körperdecke. Bleiben diese unvollkommenen Regenerate bei weiterem Wachstum des Keimes hinter demjenigen der Körperdecke zurück, dann können sie als tiefe Schnürfurchen u. U. sogar die Amputation ganzer Glieder verursachen oder tief in das weichplastische Gewebe des Kopfes einschneiden und dadurch groteske Verunstaltungen induzieren. Es ist natürlich auch möglich, daß eine Schädigung den Embryo und das Anhangsorgan Placenta mit Häuten in gleicher Weise getroffen hat. Dann könnten zwischen Amnion und Embryo ausgespannte Fäden ebenfalls Abschnürungen verursachen. Dies dürfte aber vergleichsweise selten sein. Gewöhnlich sind auch Organmißbildungen vorhanden, die nicht auf äußere direkte Schnürwirkung zurückgeführt werden können.

Es sind nunmehr die *komplexen embryo-fetalen Reaktionen* zu besprechen. Der Pathologe *Robert Rössle* hat vor genau vier Jahrzehnten hier in Basel (1923) in seiner akademischen Antrittsvorlesung dem menschlichen Embryo jede Fähigkeit zu entzündlicher Reaktion abgesprochen. Er dachte dabei aber an ein der Pathologie der Postnatalzeit vergleichbares Phänomen. Ich konnte bisher zeigen, daß nekrotisches Material histolytisch beseitigt wird, und daß neben Regenerationen auch

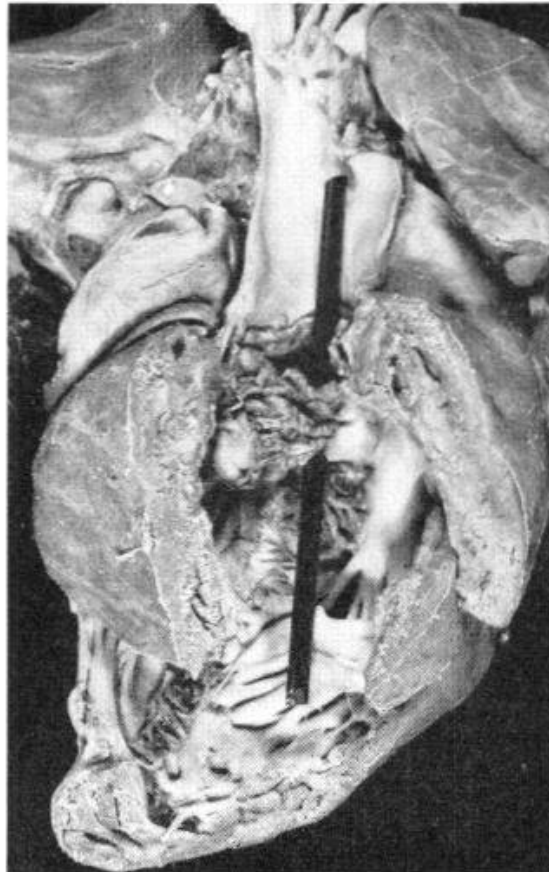


Abb. 9. *Fetale Endocarditis* bei gleichzeitig vorhandenen schweren Mißbildungen der äußeren Körperform, des kardiovaskulären Systemes und des Urogenitaltraktes. Blick auf die eröffnete rechte Herzkammer. Dextropositio aortae, Kammerseptumdefekt. Rings um das Aortenostium ausgedehnte Proliferationen entzündlicher Genese. (Unreifes weibliches Neugeborenes; SN 201/63; Patholog. Institut der Universität Kiel).

Narbenheilungen vorkommen. Die «seröse Entzündung» ist kaum gegen das interstitielle Ödem abzugrenzen. Experimente mit entzündungserregenden Stoffen (Terpentinöl) beim Hühnchenkeim ergaben, daß erst bei etwas älteren Feten Fibrinausscheidungen auf dem Kammerendokard nachweisbar waren, wo ich bei jüngeren Keimen nur vereinzelt Nekrosen und ein subendokardiales Ödem beobachtete. Falls derartige fibrinöse Exsudate nicht völlig resorbiert werden, könnte eine Verdickung der Herzinneuhaut zustandekommen, wie wir sie bei der Fibroelastose des parietalen Endokard antreffen. Die entzündliche Pathogenese dieser Erkrankung ist fraglich; möglicherweise münden areaktive Vernarbung wie entzündliche Narbenheilung in ein und dasselbe Krankheitsbild.

Ich konnte auch ausgeprägte entzündliche Reaktionen bei menschlichen Neugeborenen beobachten, die sicher während der Fetalperiode einsetzten. Meist waren Herzklappen bei gleichzeitig vorhandener Herzmißbildung betroffen, wobei die Entstehung der Fehlbildung in die Embryogenese und der Endocarditis in die Fetalperiode datiert werden mußte. Wahrscheinlich sind die Herzklappen bei deformativer Ent-

wicklungsstörung für den sekundären Erwerb entzündlicher Reaktionen prädestiniert. Andererseits kann der entzündliche Prozeß den weiteren Ablauf richtunggebend beeinflussen, indem eine allmähliche Einengung durch Narbenschumpfung einen zusätzlichen Klappenfehler erzeugt. In Abb. 9 sind ausgedehnte Proliferationen am Eingang in das Aortenostium bei *Dextropositio aortae* (neben Mißbildungen anderer Organe) erkennbar.

Bei einem 18 cm großen Fetus aus dem 5. Entwicklungsmonat, dessen 29jährige Mutter an einer Pneumonie bei hochgradiger rachitischer Thoraxdeformität verstorben war, fand ich die Zeichen der fetalen Peritonitis. Es handelte sich um ein trübes Exsudat neben fibrinösen Auflagerungen und aus histiocytären Elementen bestehende Granulome. Die Form der chronisch-granulomatösen, mesenchymalen Entzündungsreaktion kann somit früher auftreten als die leukocytäre Exsudation, die erst bei 25–30 cm langen Feten beschrieben wurde und ist vielleicht auch phylogenetisch älter. Angaben über abszedierende Entzündungen bei jüngeren Keimen beruhen auf Beobachtungsfehlern, indem nekrotische Zellen mit Leukocyten verwechselt wurden. Eine granulomatös-septische Entzündung treffen wir bei der konnatalen Listeriose.

Bisher wurden die Reaktionen embryonaler und fetaler Blasteme auf eine Schädigung und deren mögliche Folgen erörtert, die Teratogenese als Sonderform der Pathogenese aber nur gestreift. Der Weg zur Mißbildung führt über die genannten Reaktionen, ist die Resultante aus reaktiven und regenerativen Prozessen im Gefolge einer Schädigung oder primär unvollkommener Anlage von Blastemen. Neben der differentiellen Irritabilität spielen formale Besonderheiten jedes Organes eine große Rolle. Es sind daher für jedes Organ teratologische Reihen zu konstruieren, wobei die oben geschilderten Grundmechanismen berücksichtigt werden müssen. Ich möchte einige teratogene Möglichkeiten an zwei Blastemen erläutern.

In Abb. 10 sei eine bilateralsymmetrische Organanlage dargestellt, die sich in Richtung des horizontalen Pfeiles differenziert, etwa zu einem Wirbelkörper. Dann entspräche der schraffierte Bezirk der Spongiosa. Kommt es zu einer Schädigung, dann trifft man – in der nächstfolgenden unteren Figur eingezeichnet – Nekrosen (schwarze Flecken). Bei vollständiger Resorption und Regeneration ist eine *Restitutio ad integrum* möglich (schräg aufwärts gerichteter, gestrichelter Pfeil). Das Organ kann auch nur äußerlich normal aussehen, innerlich aber textuelle Störungen aufweisen, vielleicht auch nur etwas lockerer gefügt sein (horizontaler Pfeil, Figur rechts Mitte), so daß hier ein *Locus minoris resistentiae* entsteht, indem das Organ den Belastungen des späteren

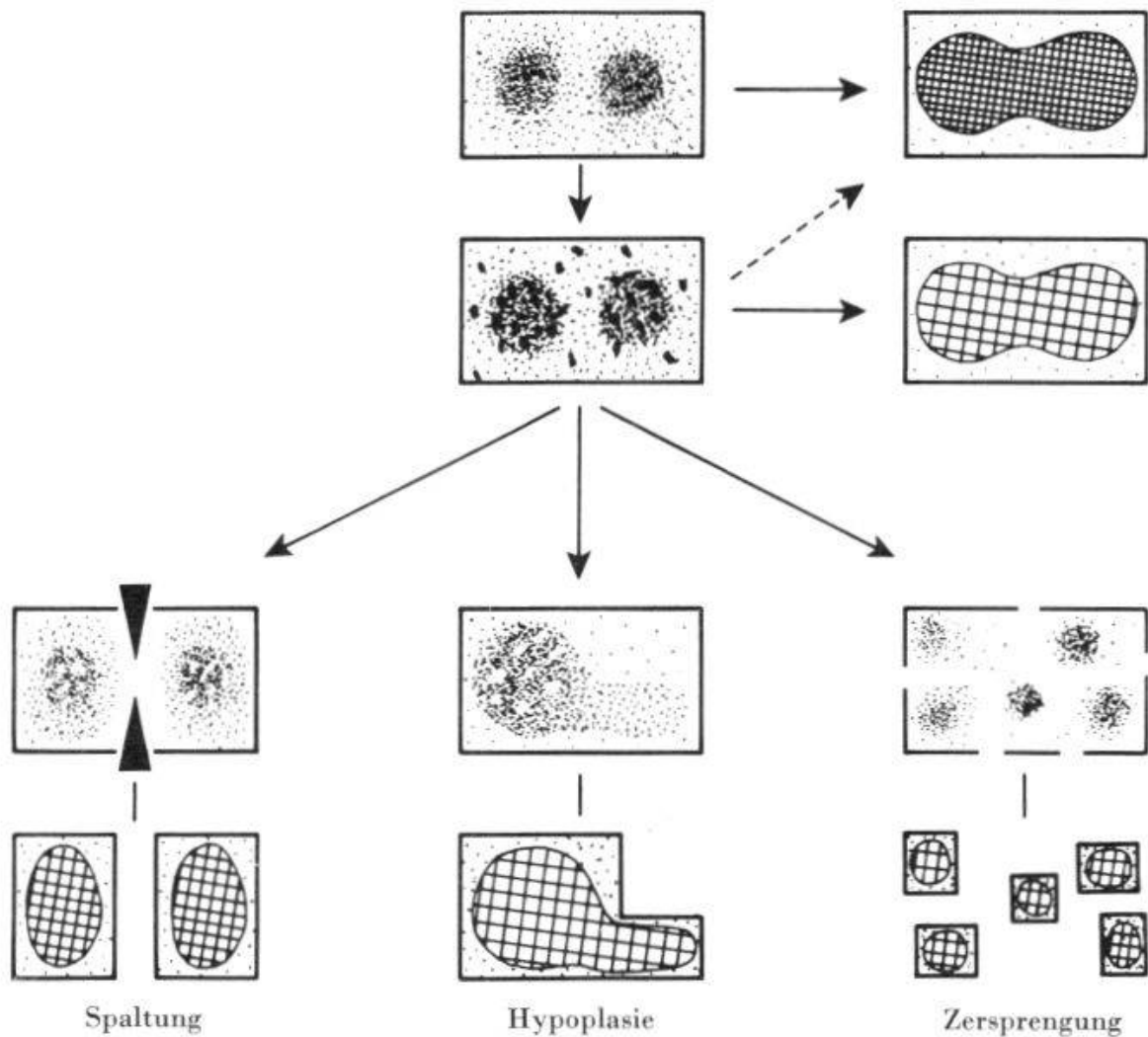


Abb. 10. Formale Möglichkeiten nach Schädigung einer bilateralsymmetrischen Anlage. Weiteres s. Text.

Lebens nicht ausreichend gewachsen ist. Erst wenn die regenerative Kapazität eines geschädigten Blastemes derart reduziert wurde, daß eine normale Formbildung nicht mehr möglich ist, können Spaltbildung, Hypo- und Aplasie sowie Zerspaltung der Anlage in Einzelteile resultieren, wie sie über ein Zwischenstadium in den Figuren der beiden unteren Reihen dargestellt sind. Einige der theoretisch erörterten Möglichkeiten sind in Abb. 11 an einigen Körpern der Lendenwirbelsäule eines Hühnchenkeimes realisiert, der nach zwei Bebrütungstagen mit Röntgenstrahlen geschädigt und erst nach dem Schlupf getötet wurde. Man erkennt neben unregelmäßigen Auflockerungen der Spongiosa mehr oder weniger ausgeprägte Hypoplasie einzelner Wirbelkörper, Spaltung sowie auch unregelmäßige Vereinigung.

Weitere Beispiele möglicher Störungen sollen am Beispiel eines schematischen Schnittes durch die Hirnanlage erläutert werden (Abb. 12). Die gestrichelt eingezeichnete neuroektodermale Hirnkammerwandung





Abb. 11. Deformative Entwicklungsstörung der Lendenwirbelsäule eines nach 2 Bebrütungstagen röntgengeschädigten Hühnerkeimes; Tötung kurz nach dem Schlupf. Rarefizierung der Spongiosa einiger Wirbelkörper, Hypoplasie, unregelmäßige Verschmelzung und Spaltung. Durchlicht-Photogramm, Lupenaufnahme.

ist vom – punktiert dargestellten – Mesenchym des Kopffortsatzes umgeben. Im Gefolge einer Schädigung auftretende Nekrosen wurden in der mittleren Figurenfolge schwarz markiert. Die Ventrikelwand kann einreißen und sich wieder schließen, wobei Flüssigkeit austritt. Es können Proliferationen auftreten, die gegen das Lumen vorgestülpt werden, oder die sich als sog. Rosetten selbständig machen. Diese Gebilde sehen wir auch beim kindlichen Retinogliom: Zwischen Geschwulstentstehung und Teratogenese finden wir innige Beziehungen! Falls größere Abschnitte der Hirnkammerwandung zerstört sind, kann der Hirnmantel einreißen, wobei sich das noch intakte neuroektodermale Gewebe blumenkohlartig nach außen umstülpt und ungeordnet zu wuchern beginnt. Daraus resultiert das Bild der Exencephalie. Meist gehen derart wachsende Blasteme bald zugrunde, so daß nur noch basale Teile zurückbleiben. Ich gelangte in den Besitz eines hochgradig deformierten, 25 mm großen menschlichen Embryo, der in Abb. 13 a wiedergegeben ist. Es handelt sich um einen sog. Iniencephalus (inion = griechisch: Genick). Die Abb. 13 c und d

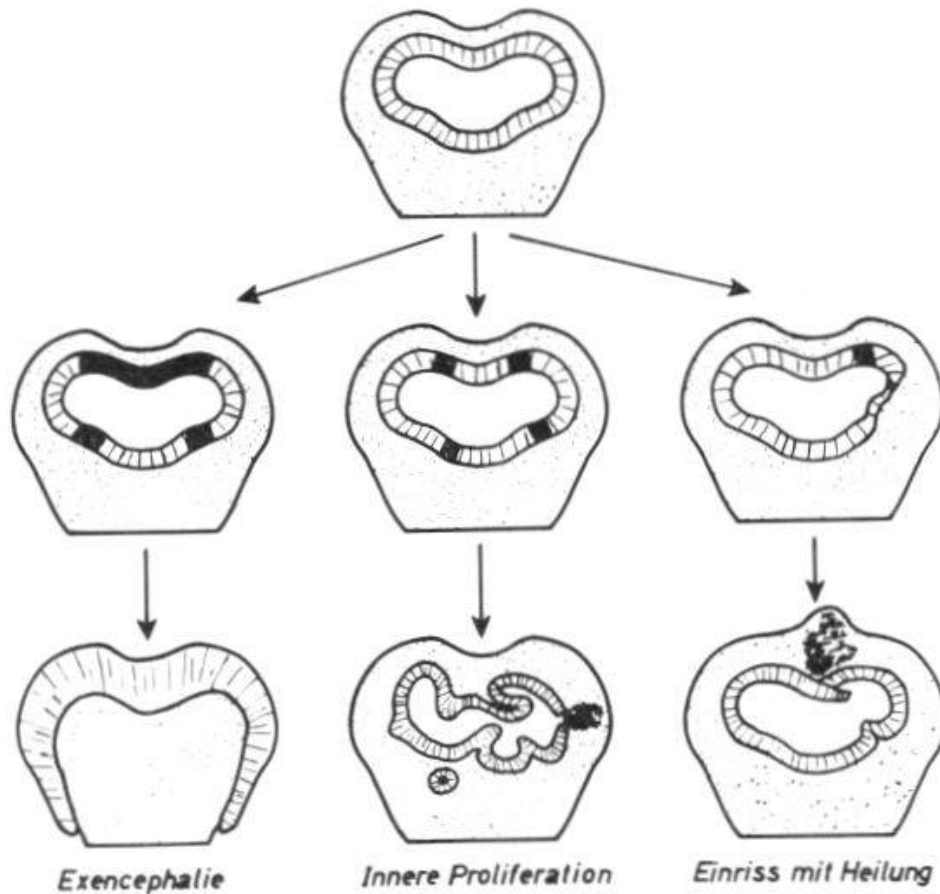


Abb. 12. s. Text.

zeigen das gleiche Gebilde nach Aufhellung in Methylbenzoat und Durchlichtphotographie mit kurzer (Abb. 13c) und längerer (Abb. 13d) Belichtung. Hierdurch lassen sich der schlaffwandige Sack des schwer zerstörten Großhirnes und die gleichfalls vorhandene Knickbildung der Schädelbasis gut darstellen. Ich glaube, mit dieser Mißbildung das lange gesuchte Zwischenglied zur Anencephalie gefunden zu haben: Diese kann nicht die bisher angenommene frühe Determinationsperiode haben: es wären andere als die beobachteten Begleitmißbildungen zu erwarten. Viel wahrscheinlicher wurde eine primär gehörig gestaltete Organanlage sekundär zerstört und heilte mit bleibendem Defekt aus. Dieses Beispiel zeigt besonders instruktiv, daß man keinen Unterschied zwischen Schädigung der Anlage und der primitiv differenzierten Struktur machen sollte: Beide münden in eine deformative Entwicklungsstörung, falls eine normale Formbildung nicht mehr möglich ist. Wir müssen heute fragen, ob man den embryo-fetalen Erkrankungsprozeß nicht positiv beeinflussen kann, indem wir den mütterlichen Organismus therapieren, sei es durch hormonelle Substitution oder durch andersartige wirksame Behandlung. Hier werden Fragen der Präventivmedizin angeschnitten.



Abb. 13. – a) Iniencephalus; 25 mm großer menschlicher Embryo. – b) Anencephalus. Totgeburt. – c) und d) Durchlicht-Photogramme des Iniencephalus der Abb. 13a) nach Aufhellung des Embryo in Methylbenzoat, c) mit kurzer, d) mit längerer Belichtung zur Darstellung der Wirbelsäule. Hochgradige Abwinkelung der knöchernen Schädelbasis, erkennbar an der gerade angelegten wie auch bei der fertigen Mißbildung.

## Zusammenfassung

Das Referat behandelt anhand von Beispielen aus der experimentellen und Humanpathologie die mit morphologischer Methodik erfaßbare *Pathologie der pränatalen Periode*. Es berücksichtigt neben den deformativen auch nicht-deformative Entwicklungsstörungen und ausheilende pränatale Erkrankungen. Die Reaktionen des embryo-fetalen Individuum können stark von den uns am postnatalen Organismus bekannten Verhaltensweisen abweichen. – Teratogenetische Determinationsperioden und mitotische Aktivität laufen annähernd parallel; die differente Alterabilität einzelner Organe und Blasteme kann aber auch andere Ursachen haben (Fermentreichtum, substratspezifische Störungen)! Histopathologische Phänomene müssen gegen Artefakte, postmortale Veränderungen und physiologische Nekrosen abgegrenzt werden. Die im Gefolge einer Schädigung einsetzende starke Regeneration kann in eine «Restitutio ad integrum» münden und hierdurch die Rekonstruktion des ursprünglichen Ausmaßes eines Schadens unmöglich machen. – Der Abbau des nekrotischen Materials erfolgt bei Embryonen bzw. jungen Feten ohne sichtbare Zeichen einer Entzündung; nachweislich entzündliche Reaktionen wurden erst bei menschlichen Feten nach dem 5. Entwicklungsmonat beobachtet. Zu den unvollkommenen Ausheilungen gehören auch die «amniogenen Stränge»; bei ihnen handelt es sich um Narbenheilungen nach Schädigung der embryonalen Körperdecke. Anhand von Beispielen für einzelne Organsysteme wird gezeigt, daß die Teratogenese nur eine Sonderform der Pathogenese ist. Bei gleichen Grundreaktionen nach einer Schädigung bestimmen formale Besonderheiten eines jeden Organes das Spektrum möglicher Endzustände. Es wird darauf hingewiesen, daß die sekundäre Zerstörung eines bereits primitiv differenzierten Organes wahrscheinlich häufiger und wichtiger ist als eine Alteration der Anlage des betreffenden Blastemes.

## Résumé

Le rapport traite, au moyen d'exemples de la pathologie humaine et expérimentale, de la pathologie prénatale concevable avec la méthode morphologique. Il considère aussi, à côté des troubles déformants du développement, celui des troubles non déformants et des maladies prénatales guérissables. Les réactions de l'être embryo-fétal peuvent être très différentes du comportement de l'organisme postnatal. Les périodes de détermination tératogénétique et l'activité mitotique vont à peu près parallèlement, mais les différentes altérabilités d'organes seuls et de blastèmes peuvent avoir aussi d'autres causes (richesse en ferments,



troubles spécifiques du substratum). Des phénomènes histopathologiques doivent être différenciés des altérations post-mortelles artificielles et des nécroses physiologiques. La forte régénération, à la suite d'un dommage, peut produire une «*restitutio ad integrum*» et, de cette manière, rendre impossible la reconstruction de l'ampleur primitive d'un dégât. La destruction de la partie nécrosée se fait chez les embryons et les fœtus jeunes sans signe visible d'une inflammation. Des réactions inflammatoires visibles ne peuvent être observées que chez le fœtus humain, après le 5e mois du développement. Aux guérisons incomplètes appartiennent aussi les cordons amniogènes; il s'agit ici de la guérison cicatricielle des lésions du tégument de l'embryon. Par des exemples pour différents systèmes d'organes, il est démontré que la tératogénèse est une forme spéciale de la pathogénèse. Des particularités formelles de chaque organe déterminent par la même réaction fondamentale, après un dommage, le spectre des situations finales possibles. Il est ensuite démontré que la destruction secondaire d'un organe déjà primitivement différencié est vraisemblablement plus fréquente et plus importante qu'une altération de l'ébauche du blastème considéré.

### *Riassunto*

La conferenza tratta con esempi tratti dalla patologia umana ed esperimentale, la patologia del periodo prenatale, che può essere compresa da una metodica morfologica.

Considera accanto ai disturbi di sviluppo deformanti, anche quelli non deformanti e le malattie prenatali guaribili.

Le reazioni dell'individuo embrio-fetale, possono differire fortemente dal modo di comportamento dell'organismo post-natale a noi conosciuto.

I periodi di determinazione teratogenetici e l'attività mitotica, si svolgono approssimativamente paralleli: la differente alterabilità dei singoli organi e blastemi può anche avere altre cause (ricchezza di fermenti, disturbi specifici del substrato). I fenomeni istopatologici devono essere delimitati dagli artefatti, dalle alterazioni post-mortali e dalle necrosi fisiologiche.

La forte rigenerazione che avviene in seguito a un'alterazione, può sfociare in una «*restitutio ad integrum*», e rendere perciò impossibile la ricostruzione delle dimensioni primitive di un'alterazione. La decomposizione del materiale necrotico, avviene senza segni visibili di infiammazione presso gli embrioni e i feti immaturi. Reazioni infiammatorie sicure, vennero osservate nel feto umano dopo il V mese di sviluppo.



Alle guarigioni incomplete appartengono pure i «cordoni amniogeni»: in questo caso trattasi di guarigioni di cicatrici, dopo lesioni della tunica protettrice del corpo embrionale.

Si dimostra con esempi per singoli sistemi di organi, che la teratogenesi è una forma speciale della patogenesi.

Formali particolarità di ogni singolo organo, definiscono a stessa reazione di base ed a alterazione avvenuta, lo spettro delle possibilità finali.

Si precisa il fatto che la distruzione secondaria di un organo già primitivamente differenziato è probabilmente più importante e più frequente che non un'alterazione dell'«Anlage» del blastema che lo concerne.

### *Summary*

The paper deals, on the basis of examples from experimental and human pathology, with the *pathology of prenatal period* which is examined by the morphological method. It discusses both the deformative and also the non-deformative disorders of development and the self-healing prenatal diseases. The reactions of the embryo-fetal individual might differ considerably from the behaviour which is known to us in the post-natal organism. Teratogenetic determination periods and mitotic activity parallel each other; the different alterability of individual organs and blastema may however have other causes (high enzymatic activity, substrate-specific disturbances). Histopathological phenomena must be differentiated from artefacts, postmortal changes and physiologic necroses. The vigorous regeneration occurring as an effect of some kind of damage may result in a "restitutio ad integrum" and thereby hinders the reconstruction of the original degree of damage. Removal of necrotic material proceeds without any visible inflammatory signs in embryos and younger fetuses; demonstrable inflammatory reactions can only be detected in the human fetus beginning with the fifth month of development. Amongst cases of incomplete healing, there are some of "amniogenic cord", which represent scar healing after damage of the embryonic skin. According to a demonstration of some examples of alterations in organ systems, it is shown that teratogenesis is simply a special form of pathogenesis. With respect to similar basic reactions, formal peculiarities of each organ determine the spectrum of possible end stages after injury. It is outlined that secondary destruction of already primitively differentiated organs probably occurs more frequently and is of greater importance than alterations of the "Anlage" of the corresponding blastema.

a) Zitierte Literatur

- Duspiva F.*: Biochemie des Wachstumes und der Differenzierung. In *Büchner-Letterer-Roulet: Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, Bd. VI/1, p. 307, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.
- Goerttler Kl.*: Die Stoffwechselftopographie des embryonalen Hühnerherzens und ihre Bedeutung für die Entstehung angeborener Herzfehler. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **40**, 181 (1956).
- Goerttler Kl.*: Die Ätiopathogenese angeborener Entwicklungsstörungen vom Standpunkt des Pathologen. I. Europ. Anatomenkongr. Straßburg 1960. *Anat. Anz., Erg. z. Bd.* **109**, 35 (1960/61).
- Goerttler Kl.*: Kyematopathien. Embryo- und Fetopathien. In *Handbuch der Human-genetik*. Bd. II, p. 1, hrsg. von *P. E. Becker*. Thieme, Stuttgart 1964.
- Goerttler Kl. und Wegener K.*: Die mitotische Aktivität einzelner Abschnitte des Zentralnervensystems einschließlich Linse und Gehör-Gleichgewichtorgan beim embryofetalen Hühnchen. *Z. Zellforsch.* **59**, 771 (1963).
- Grohmann D.*: Mitotische Wachstumsintensität des embryonalen und fetalen Hühnchenherzens und ihre Bedeutung für die Entstehung von Herzmißbildungen. *Z. Zellforsch.* **55**, 104 (1961).
- Kuse R.*: Vergleichende Untersuchungen der mitotischen Wachstumsaktivität der Thorax- und Oberbauchorgane beim embryonalen und fetalen Hühnchen. *Z. Zellforsch.* **56**, 728 (1962).
- Needham J.*: *Chemical Embryology*. Cambridge University Press. London 1931.
- Needham J.*: *Biochemistry and Morphogenesis*. Cambridge University Press, London 1942.
- Rössle R.*: Die konstitutionelle Seite des Entzündungsproblems. *Schweiz. med. Wschr.* (53. Jahrg. d. Correspondenzblattes für Schweizer Ärzte) 1923, p. 1953.
- Schwalbe E.*: Allgemeine Mißbildungslehre (Teratologie). In *Schwalbe-Gruber, Handbuch d. Morphologie d. Mißbildungen des Menschen und der Tiere* Bd. I. Fischer, Jena 1906.
- Symposium on the Biochemical and Structural Basis of Morphogenesis. Utrecht 1952. (Suppl.) *Arch. neerl. Zool.* **10** (1953).
- Symposium über Induktion und Morphogenese. 13. Kolloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie in Mosbach/Baden. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1963.
- Virchow R.*: *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. 4. Aufl. Hirschwald, Berlin 1871.

b) Weitere wichtige Literatur mit umfangreichen Quellenangaben

- Dyban A. P.*: Grundriß der pathologischen Embryologie des Menschen. Deutsche Übersetzung der 1959 in Russisch erschienenen Monographie. Fischer, Jena 1962.
- Essbach H.*: Paidopathologie, Kyematopathien, Neogonopathien, Thelamonopathien. Thieme, Leipzig 1961.
- Flamm H.*: Die pränatalen Infektionen des Menschen. Thieme, Stuttgart 1959.
- Pliess G.*: Pränatale Schäden. *Erg. Inn. Med. u. Kinderheilk. N. F.* Bd. **17**, p. 263, Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1962.
- Töndury G.*: Embryopathien. Über die Wirkungsweise (Infektionsweg und Pathogenese) von Viren auf den menschlichen Keimling. In *Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen* Bd. IX, Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1962.
- Werthemann A.*: Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen. In *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, hrsg. von *Büchner-Letterer-Roulet*, Bd. VI/I, p. 58. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1955.
- Willis R. A.*: *The Borderland of Embryology and Pathology*. 2. Ed. Butterworths & Co. Publ., London 1962.
- Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. Kl. Goerttler, Pathologisches Institut der Universität. 69 Heidelberg, Voß-Straße 2, Deutschland