

# DER STOFFAUSTAUSCH ZWISCHEN MUTTER UND FRUCHT DURCH DIE PLACENTA

VON

**H. SCHLOSSMANN**

PRIVATDOZENT AM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT  
DER MEDIZINISCHEN AKADEMIE DÜSSELDORF

MIT 8 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1933

# DER STOFFAUSTAUSCH ZWISCHEN MÜTTER UND FRUCHT DURCH DIE PLACENTA

VON

H. SCHLOSSMANN

PRIVATDOZENT AM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT  
DER MEDIZINISCHEN AKADEMIE DÜSSELDORF

MIT 8 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1933

ERWEITERTE SONDERAUSGABE ·  
DES GLEICHNAMIGEN BEITRAGES  
IN ERGEBNISSE DER PHYSIOLOGIE  
BAND 34

ISBN 978-3-662-31729-7      ISBN 978-3-662-32555-1 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-32555-1

ALLE RECHTE, INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1933 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG  
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI J. F. BERGMANN, MÜNCHEN 1933  
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1933

## **Vorwort.**

Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht ist ein Problem, das den Physiologen in gleicher Weise interessieren sollte wie den Gynäkologen. Trotzdem ist wenigstens in Deutschland die Frage in den letzten Jahrzehnten fast ausschliesslich von gynäkologischer Seite bearbeitet worden. Vielleicht kommt es daher, dass sich in manchen Punkten Auffassungen entwickelt haben, die dem theoretischen Mediziner nicht ausreichend begründet erscheinen. Auch sind mehrfach die Ergebnisse experimenteller Arbeiten, die methodisch nicht einwandfrei durchgeführt worden sind, ohne die notwendige Kritik verwertet worden.

In der vorliegenden Zusammenstellung habe ich versucht, das sehr grosse Material kritisch zu sichten und unter Berücksichtigung meiner eigenen experimentellen Untersuchungen eine einheitliche Vorstellung von dem Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Placenta zu gewinnen. Die Literatur ist ungefähr bis Ende 1932 berücksichtigt.

Herrn Dr. FERDINAND SPRINGER bin ich zu besonderem Dank verpflichtet, dass er die in den Ergebnissen der Physiologie in fast gleicher Form erschienene Arbeit auch als Monographie herausgebracht hat.

Düsseldorf, im März 1933.

**HANS SCHLOSSMANN.**

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Vorbemerkungen . . . . .	1
1. Morphologie der Placenta und Übersicht über die Wege, die für einen Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht in Frage kommen . . . . .	1
2. Der Eigenstoffwechsel der Placenta . . . . .	4
3. Die Reaktion der Gefäße der Placenta und der Nabelschnur auf Reize . . . . .	9
4. Die experimentellen Methoden zur Erforschung des Stoffaustausches durch die Placenta . . . . .	12
B. Der Stoffaustausch durch die Placenta . . . . .	18
5. Der Gasaustausch zwischen Mutter und Frucht und der Sauerstoffverbrauch des Fetus . . . . .	18
6. Der Übergang von Kohlehydraten durch die Placenta . . . . .	23
7. Der Übergang von Eiweiss durch die Placenta . . . . .	29
8. Der Übergang von Lipoiden und Fett durch die Placenta . . . . .	32
9. Die Durchlässigkeit der Placenta für Hormone und Vitamine . . . . .	35
10. Die Durchlässigkeit der Placenta für Salze . . . . .	43
11. Die Durchlässigkeit der Placenta für sonstige Substanzen, die normalerweise im Blute von Mutter und Frucht enthalten sind . . . . .	47
12. Die Durchlässigkeit der Placenta für körperfremde Substanzen . . . . .	54
13. Zusammenfassende Betrachtung über den Stoffaustausch durch die Placenta . . . . .	60
Literatur . . . . .	65
Sachverzeichnis . . . . .	73

## A. Vorbemerkungen.

Den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht vermittelt beim Säugetier die Placenta. Es ist eine alte und bis heute noch nicht völlig geklärte Streitfrage, ob die Placenta hierbei nur als passive Trennungsschicht zwischen mütterlichem und fetalem Blutkreislauf aufzufassen ist, oder ob sie hinsichtlich des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht aktive Funktionen irgendwelcher Art hat, die erst den Übergang bestimmter Substanzen aus dem mütterlichen in das fetale Blut und umgekehrt ermöglichen. Was man sich unter den „aktiven Funktionen“ des Chorionepithels jeweils vorstellte oder heute noch vorstellt, zeigen die einzelnen Kapitel dieser Arbeit. Es handelt sich um sekretorische Leistungen, um Fermenteinwirkungen, um Spaltungs- und Aufbauprozesse.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, das Wichtigste aus den zahlreichen experimentellen Arbeiten besonders der letzten Jahre zusammenzustellen, und die eingangs gestellte Frage zunächst für einzelne Substanzen, im Schlusskapitel aber im allgemeinen zu beantworten.

Das Literaturverzeichnis ist keineswegs vollständig. Die älteren Arbeiten finden sich in den Übersichten von KEHRER (1907) und L. ZUNTZ (1908). Neuere umfassende Darstellungen der Biologie der Placenta mit reichen Literaturangaben stammen von DIETRICH (1925), GUGGISBERG (1926), L. ZUNTZ (1927), MAYER (1929) und J. NEEDHAM (1931).

### **1. Morphologie der Placenta und Übersicht über die Wege, die für einen Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht in Frage kommen.**

*Bau und Entwicklung der Placenta* sind bei den einzelnen Säugetieren verschieden. Die Unterschiede beziehen sich sowohl auf die Anordnung der Gefäße wie auf die Zahl der Gewebsschichten, die mütterliche und fetale Blutbahn trennen. Nur soweit soll im Anschluss an GROSSER auf diese Verhältnisse eingegangen werden, als es zum Verständnis des Stoffaustausches durch die Placenta erforderlich ist.

Bei der Anlagerung des fetalen Chorions an die Uterusschleimhaut wird in mehr oder weniger ausgedehntem Umfang mütterliches Gewebe zerstört. Bei der am höchsten ausgebildeten Placenta haemochorialis umspülen schliesslich die eröffneten mütterlichen Gefäße direkt das Chorionepithel. Die

Zerstörung der mütterlichen Gewebsschichten und die Entwicklung der Placenta und der Eihüllen bedarf natürlich einer gewissen Zeit. Erst gegen die Mitte der Schwangerschaft wird der Endzustand und damit die völlige Ausbildung der Placenta erreicht.

Die nachstehende Tabelle von GROSSER (1927, S. 81) zeigt in übersichtlicher Weise die wichtigsten Arten der Placenta auf Grund der noch vorhandenen Trennungsschichten zwischen mütterlicher und fetaler Blutbahn.

Bezeichnung		Scheidewände zwischen mütterlichem und fetalem Blut							Makroskopische Placentarform	Typische Vertreter	Einteilung nach Verhalten der Schleimhaut
nach STRAHL	nach GROSSER	mütterlich (Uterusschleimhaut)			Uteruslumen	fetal (Chorion)					
		Endothel	Bindegewebe	Epithel		Epithel	Bindegewebe	Endothel			
Semi-placenta	Placenta epithelio-chorialis	+	+	+	+	+	+	+	diffusa	Schwein, Pferd	Adeciduata
	Placenta syndesmo-chorialis	+	+	—	—	+	+	+	multiplex (z. T.)	Wiederkäuer (z. T.)	Übergangsformen
Placenta vera	Placenta endothelio-chorialis	+	—	—	—	+	+	+	zonaria	Raubtiere	Deciduata
	Placenta hämo-chorialis	—	—	—	—	+	+	+	discoidalis	Nager, Insektenfresser (z. T.), Fledermäuse, Affen, Mensch	

Beim Säugetierembryo ist der *Vorrat an Nährmaterial* nur gering. Die Ernährung erfolgt zunächst durch *Abbau und Ausnützung mütterlichen Gewebes*. Je weiter die Gravidität fortschreitet, um so mehr wird diese primitive Form der Ernährung durch den *Übertritt der zum Aufbau der Frucht erforderlichen Substanzen direkt aus dem mütterlichen in den fetalen Kreislauf* ersetzt. Mit der Vollendung des Aufbaues der Placenta — spätestens also etwa gegen die Mitte der Gravidität — kommt die letztere Art der Ernährung des Feten praktisch allein in Betracht.

GROSSER (1927, S. 83) unterscheidet:

*Embryotrophe* = Gesamtheit der übertretenden Nährstoffe.

- |   |  |
|---|--|
| <p>a) <i>Histiotrophe</i>, aus den Geweben der Mutter stammend.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Histiopoetische Stoffe</i>, wie Sekrete, Transsudate.</li> <li>2. <i>Histiolytische Stoffe</i>, zerfallendes Gewebe, Leukocyten, extravasiertes Blut.</li> </ol> | <p>b) <i>Hämotrophe</i>, aus dem strömenden Blute der Mutter.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Diffusionsprodukte</i>, Krystalloide, Blutgase, Wasser.</li> <li>2. <i>Resorptionsprodukte</i>, die unter Zerfall und Wiederaufbau übergehen, wie die meisten Kolloide und Fett.</li> </ol> |
|---|--|

Die Unterscheidung zwischen *Histiotropen* einerseits, soweit hierunter „Sekrete und Transsudate“ aus lebendem mütterlichen Gewebe (histiopoetische Stoffe) verstanden werden, und *Hämotropen* andererseits ist aber wohl von GROSSER zu sehr schematisiert. Auch bei den primitiveren Placenten und selbst bei der Placenta epithelio-chorialis kommen doch die „Histiotrophe“ im wesentlichen direkt aus dem strömenden mütterlichen Blute, wie auch GROSSER (l. c. S. 84) annimmt. Sie haben nur eine oder einige Gewebsschichten mehr zu durchdringen als bei den höher entwickelten Placenten. Ob man diesen Vorgang als Transsudation, Filtration oder als Diffusion bezeichnet, ist belanglos. Im übrigen zeigen ja auch die Versuche über den Durchtritt verschiedener Substanzen von der Mutter zur Frucht, auf die später ausführlich eingegangen wird, dass die Art der Placenta keinen wesentlichen Unterschied hinsichtlich des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht bedingt. Das müsste aber der Fall sein, wenn das Vorhandensein einer oder mehrerer mütterlichen Gewebsschichten einen erheblichen Einfluss auf den Mechanismus des Durchtrittes haben würde. Wir finden aber immer nur sehr geringe zeitliche Unterschiede in Abhängigkeit vom Bau der Placenta, die sich eben aus der Notwendigkeit der Durchdringung einer grösseren Anzahl von Gewebsschichten von selbst erklären.

Logischerweise kann man unter Hämotropen entweder nur solche Substanzen verstehen, die aus dem mütterlichen Blute ohne Passage irgendwelcher mütterlicher Gewebsschichten in das Chorion bzw. in den fetalen Kreislauf gelangen; das ist ausschliesslich bei der Placenta haemochorialis der Fall, und nur für diese dürfte dann der Ausdruck Hämotrophe gebraucht werden. Oder aber man fasst den Begriff der Hämotrophe weiter unter Einbeziehung auch derjenigen Substanzen, die auf dem Wege vom mütterlichen zum fetalen Kreislauf neben den fetalen auch eine oder mehrere mütterliche Gewebsschichten zu durchdringen haben. Diese Auffassung der Hämotrophe ist schon auf Grund des funktionellen Verhaltens der Gewebsschichten beim Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht sicher richtiger; sie wird ja auch von GROSSER geteilt. Dann liegen aber die Verhältnisse so, dass die Histiotrophe für die Ernährung der Frucht höchstens bis zur völligen Ausbildung der Placenta von Bedeutung sind. Später aber sind es wohl ausschliesslich aus dem strömenden, mütterlichen Blute stammende Stoffe, die für den weiteren Aufbau der Frucht verwendet werden. Dass daneben noch Histiotrophe eine irgendwie in Betracht kommende Rolle spielen, ist selbst für die wenig entwickelten Placenten sehr unwahrscheinlich.

Neben dem Stoffaustausch durch die Placenta ist theoretisch noch die Möglichkeit eines *paraplacentaren Stoffaustausches* durch die Eihäute und das Fruchtwasser gegeben. Die wenigen brauchbaren Versuche über die Durchlässigkeit der Eihäute (Literatur vgl. MAYER, S. 41) deuten darauf hin, dass unter gewissen Bedingungen z. B. Farbstoffe auch unter Umgehung des

Feten bzw. des Placentarkreislaufes in das Fruchtwasser gelangen können. Jedoch kann praktisch nach Ausbildung der Placenta von einem paraplacentaren Stoffaustausch, der für Ernährung und Stoffwechsel des Feten von Bedeutung wäre, nicht die Rede sein. Es ist auch unwahrscheinlich und durch nichts bewiesen, dass die Verhältnisse bei dem epithelbedeckten primären Chorion laeve anders liegen als bei dem epithellosen sekundären Chorion laeve der höchstentwickelten Placenten. Für die verhältnismässig geringe Durchlässigkeit der Eihäute spricht im übrigen auch die Zusammensetzung des Fruchtwassers. Selbst wenn aber zum Aufbau des Feten brauchbare Stoffe in grösserer Menge durch die Eihäute hindurch in das Fruchtwasser gelangen würden, wäre immer noch unklar, in welcher Weise der Fet sich diese Stoffe nutzbar machen könnte. In Frage käme nur die Aufnahme durch Verschlucken. Der Beweis fehlt aber, dass der Fet schon in frühen Stadien der Gravidität Fruchtwasser in erheblichen Mengen verschluckt. Ferner zeigen auch Fälle mit angeborenem Ösophagusverschluss, dass die Resorption aus dem Darm ohne Schaden für die Entwicklung der Frucht fehlen kann [DIETRICH (1925)].

Nach Ausbildung der Placenta bleibt daher als einzig wesentlicher Weg für den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht der Übertritt aller Substanzen, die der Fet zu seinem Aufbau braucht und die er als Schlacken seines Stoffwechsels abgibt, aus dem mütterlichen in den fetalen Kreislauf und umgekehrt. Die Möglichkeit hierfür ist durch die besondere anatomische Struktur der Placenta und die Strömungsverhältnisse gegeben. Je höher entwickelt die Placenta ist, um so leichter und um so schneller kann der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht vor sich gehen. Nicht zulässig ist es aber, aus den verschiedenen Entwicklungsgraden der Säugetierplacenten auf prinzipielle Unterschiede im Stoffaustausch zu schliessen. Eine gewisse Anpassung scheint insoweit vorhanden zu sein, als im allgemeinen Beziehungen zwischen Grösse und Entwicklung der Placenta und Dauer der Trächtigkeit bestehen.

Die funktionsfähige Oberfläche der Placenta ist infolge der Zottenanordnung verhältnismässig sehr gross. Das Durchschnittsgewicht der ausgetragenen menschlichen Placenta beträgt etwa 500 g, die Oberfläche ohne Berücksichtigung der Zotten 260 cm<sup>2</sup> [HINSELMANN (1925)]. Die Grösse der Zottenoberfläche der menschlichen Placenta und damit die Kontaktfläche zwischen mütterlichem und fetalem Kreislauf wird dagegen von DODDS (1923) mit 65 000, von RECH (1924) mit 64 000 cm<sup>2</sup> angegeben.

## 2. Der Eigenstoffwechsel der Placenta.

Bekanntlich steht der Sauerstoffverbrauch der einzelnen Organe des Körpers in einem gewissen Verhältnis zur funktionellen Leistung. Die Kenntnis des *Eigenverbrauches der Placenta an Sauerstoff* ist deshalb schon im Hinblick auf die Frage wichtig, ob die Placenta bzw. das Chorionepithel hochwertige, sekretorische Leistungen zu vollbringen haben.

a) **Messung des Sauerstoffverbrauches bei Durchströmungsversuchen an der isolierten menschlichen Placenta.** Zuerst hat RECH (1924) den *Sauerstoffverbrauch der Placenta* in der Weise untersucht, dass er die Placenta mit einem Gemisch aus gleichen Teilen defibriniertem Rinderblut und Ringerlösung bei 38° durchströmte und nach BARCOFT den Sauerstoff im zuströmenden und abströmenden Blute bestimmte. Er fand in 25 Versuchen Werte zwischen 0,36 und 0,91 ccm Sauerstoff pro Kilogramm und Minute, im Durchschnitt 0,574 ccm. Da nach RECH  $\frac{1}{5}$  des Placentargewichtes auf mütterliche Bestandteile entfällt und dieses im wesentlichen aus Blut im intervillösen Raume besteht, kommt er durch Multiplikation mit  $\frac{5}{4}$  auf einen Mittelwert von 0,71 ccm Sauerstoff pro Kilogramm und Minute, bezogen auf die ausgetragene, frische Placenta fetalis. ADLER (1930) nimmt die Trockensubstanz der Placenta mit 15% des Frischgewichtes an und hat, um vergleichbare Werte zu erhalten, aus der von RECH angegebenen Zahl einen Sauerstoffverbrauch von 4,73 ccm pro Kilogramm Trockengewicht und Minute errechnet.

In späteren Untersuchungen wurde der Sauerstoffverbrauch der isolierten Placenta wesentlich höher angegeben. KÜSTNER und SIEDENTOPF (1929) durchströmten die Placenten mit arteigenem (menschlichem) Citratblut und Ringerlösung 1:1 unter einem Druck von 110—190 mm Hg. Sie berichten über einen Sauerstoffverbrauch zwischen 4,9 und 18,7, im Mittel von 12,07 ccm pro Kilogramm Placenta und Minute. Die Zahlen von KÜSTNER und SIEDENTOPF sind aber zunächst unbrauchbar, weil der Sauerstoffverbrauch auf die Placenten nach 12stündiger Lufttrocknung bezogen ist. Hierdurch wird ein konstantes Gewicht und damit ein vergleichbarer Zahlenwert natürlich nicht erreicht. Aus den Angaben von KÜSTNER und SIEDENTOPF errechnet sich ein Sauerstoffverbrauch von 1,9—12,7 ccm pro Kilogramm Placentafrischgewicht und Minute oder 10,4—69,5 ccm pro Kilogramm Placentatrockengewicht und Minute. Die Streuung in den 10 verwertbaren Versuchen ist also sehr gross. Der Sauerstoffverbrauch im Mittel beträgt für die frische Placenta 6,0, für die getrocknete 40,0 ccm pro Kilogramm und Minute.

BUDELMANN (1929) schloss die isolierte menschliche Placenta an ein Herz-Lungenpräparat nach STARLING an, um die störenden Wirkungen vasoconstrictorischer Substanzen aus dem defibrinierten Blute auszuschalten. In 6 Versuchen ergab sich ein Sauerstoffverbrauch von 1,695—7,92, im Mittel von 3,67 ccm pro Kilogramm frische Placenta und Minute. Dies entspricht 24,5 ccm Sauerstoff pro Kilogramm Trockengewicht und Minute.

Bei allen Versuchen über den Sauerstoffverbrauch der isolierten, durchströmten Placenta wird über Undichtwerden des Gefässsystems und über Verluste an Durchströmungsflüssigkeit berichtet. Ob arteigenes oder artfremdes Blut für die Durchströmung verwendet wird, scheint weniger wichtig zu sein als die Vermeidung gefässverengernder Blutzerfallsprodukte durch Einschaltung eines Herz-Lungenpräparates.

Die Feststellung, dass der Sauerstoffverbrauch der „ruhenden“ Placenta bestimmt wurde, ist deshalb belanglos, weil sich ja auch der zum Vergleich heranzuziehende Sauerstoffverbrauch anderer Organe auf das ruhende Organ bezieht. Dies gilt im besonderen auch für die im folgenden mitzuteilenden Versuche.

**b) Messung des Sauerstoffverbrauches von Placentagewebe mittels der WARBURGschen Methode.** In den letzten Jahren sind eine Reihe von Bestimmungen des Sauerstoffverbrauches von Placentagewebe nach der Methode von WARBURG (1926) durchgeführt worden. Hierbei wird durch  $Q_{O_2}$  — der Sauerstoffverbrauch in Kubikmillimetern pro Milligramm Trockensubstanz und pro Stunde angegeben.

MURPHY und HAWKINS (1925) fanden im Mittel aus 7 Versuchen bei Rattenplacenten  $Q_{O_2}$  — 7,3. Ähnliche Ergebnisse erhielt FUJITA (1928) an Mäuseplacenten.  $Q_{O_2}$  lag bei jüngeren Placenten zwischen — 7,7 und — 6,6, sank aber in den späten Stadien der Gravidität auf niedrigere Werte ab (z. B.  $Q_{O_2}$  — 2,7).  $Q_{O_2}$  des Chorions allein wird für Rattenembryonen von WARBURG und KUBOWITZ (1927) mit — 18,0 angegeben.

Der Sauerstoffverbrauch von zwei reifen menschlichen Placenten wurde von BLAIR BELL, CUNNINGHAM, JOWETT, MILLET und BROOKS (1928) mit  $Q_{O_2}$  — 2,3 und — 1,8, nach Entfernung des Chorionepithels mit — 4,0 bestimmt. ADLER (1930) fand bei Ratten für junge Placenten (Gewicht 2,5 mg)  $Q_{O_2}$  — 7,65 bis — 9,6 und mit dem Fortschreiten der Gravidität allmählich abfallende Werte. Für die reife Rattenplacenta (Gewicht 75,4 mg) betrug  $Q_{O_2}$  nur noch — 1,2. Für eine reife Meerschweinchenplacenta war  $Q_{O_2}$  — 0,9, für eine reife Mäuseplacenta — 4,2. Der Sauerstoffverbrauch der ausgetragenen menschlichen Placenta wurde von ADLER im Durchschnitt aus 12 Versuchen mit  $Q_{O_2}$  — 0,73 in Ringerlösung, mit  $Q_{O_2}$  — 1,98 in arteigenem Serum ermittelt. Über ähnliche Werte berichtet LOESER (1932). Bei 7 menschlichen Placenten von Aborten innerhalb der ersten 3 Monate war  $Q_{O_2}$  — 1,7 bis — 8,9, im Mittel — 3,8, bei 12 reifen Placenten — 0,3 bis — 3,0, im Mittel — 1,5.

**c) Besprechung der Versuche über den Sauerstoffverbrauch der Placenta.** In der folgenden Tabelle ist der von den verschiedenen Autoren angegebene Sauerstoffverbrauch der überlebenden Placenta zusammengestellt. Um einen Vergleich zu ermöglichen, sind alle Werte auf Kubikzentimeter Sauerstoff pro Kilogramm Placentatrockengewicht und Minute umgerechnet.

Die Versuche ergeben also insoweit eine recht gute Übereinstimmung, als der Sauerstoffverbrauch bei jungen Placenten erheblich höher ist als bei älteren. Wenn die Placenta eine aktive Funktion beim Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht besäße, wäre diese Tatsache sehr erstaunlich. Denn gerade gegen Ende der Gravidität ist ja die Grössen- und Gewichtszunahme der Feten absolut am bedeutendsten und damit auch der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht. Dagegen ist es einleuchtend, dass der Eigenstoffwechsel

## Sauerstoffverbrauch der überlebenden Placenta.

Autor	Methode	Art der Placenta	Alter der Placenta	Sauerstoffverbrauch in ccm pro Kilogramm Trockengewicht und Minute
RECH (1924) . . . . .	Isolierte Placenta durchströmt	Mensch	reif	4,7
KÜSTNER und SIEDENTOPF (1929) . . . . .	Isolierte Placenta durchströmt	Mensch	reif	40,0
BUDELMANN (1929) . . . . .	Isolierte Placenta am Herz-Lungenpräparat	Mensch	reif	24,5
MURPHY und HAWKINS (1925)	WARBURG	Ratte	reif	122,0
BLAIR BELL und Mitarbeiter (1928) . . . . .	WARBURG	Mensch	reif	34,0
FUJITA (1928) . . . . .	WARBURG	Maus	reif	45,0
		Maus	jung	102,0
ADLER (1930) . . . . .	WARBURG	Ratte	reif	20,0
		Ratte	jung	140,0
		Maus	reif	70,0
		Meerschweinchen	reif	15,0
		Mensch	reif	33,0
LÖSER (1932) . . . . .	WARBURG	Mensch	reif	25,0
		Mensch	bis 3 Monate	63,0

der Placenta solange gross sein muss, wie die Placenta selbst noch sich entwickelt und wächst.

Der Sauerstoffverbrauch der reifen Placenta liegt unter Berücksichtigung der brauchbaren Angaben übereinstimmend für Mensch und Tier bei etwa 20—45 ccm pro Kilogramm Trockengewicht und Minute. Er ist im Vergleich mit den sekretorisch tätigen Organen des Körpers recht gering<sup>1</sup>. Aus diesem Grunde lehnen z. B. RECH (1924), RUNGE (1929) und ADLER (1930) eine aktive Funktion der Placenta ab.

**d) Der Spaltungsstoffwechsel der Placenta.** Normale Gewebe des Körpers haben nach den Untersuchungen von WARBURG bei Sauerstoffabschluss in geringem Grade die Fähigkeit, durch Zuckerspaltung anaerob Milchsäure zu bilden. Ist aber genügend Sauerstoff vorhanden, unterbleibt die Milchsäurebildung und der ganze Stoffwechsel wird durch Oxydation gedeckt. Milchsäurebildung von normalem Gewebe bei genügender Sauerstoffversorgung (aerobe

<sup>1</sup> Zum Vergleich seien einige Werte für den Sauerstoffverbrauch anderer Organe des Körpers nach WARBURG (1927) angeführt, wobei wieder auf Kubikzentimeter Sauerstoff pro Kilogramm Trockengewicht und Minute umgerechnet ist. Retina 517, Niere 350, Schilddrüse 217, Leber 200, Darmschleimhaut 200, Milz 200, Hoden 200, Hirnrinde 183, Pankreas 67.

Gärung) ist immer der Ausdruck einer Atmungsstörung bzw. Schädigung des Gewebes [WARBURG (1929)]. Dagegen ist der Stoffwechsel von Tumorzellen dadurch gekennzeichnet, dass die anaerobe Glykolyse sehr gross ist, und dass auch unter optimalen Verhältnissen die Atmung zu klein ist, um den ganzen Spaltungsstoffwechsel zu beseitigen. Infolgedessen ist bei Tumorzellen im allgemeinen auch aerob eine erhebliche Milchsäureproduktion vorhanden. Das embryonale, wachsende Gewebe unterscheidet sich von dem normalen dadurch, dass es einen hohen Sauerstoffverbrauch und bei Sauerstoffabschluss auch die Fähigkeit hat, grosse Mengen von Milchsäure zu bilden. Dagegen ist aerob kein Spaltungsstoffwechsel vorhanden, wenn die Lebens- bzw. Untersuchungsbedingungen günstig sind [NEGELEIN (1925)].

Für die *Placenta* der Ratte wurde von MURPHY und HAWKINS (1925) eine sehr erhebliche aerobe Glykolyse gefunden und hieraus geschlossen, dass der Stoffwechsel der Placenta sich verhalte wie der Stoffwechsel maligner Tumoren. Auch LOESER (1932) gibt an, dass die Atmung des Placentargewebes die Milchsäuregärung nicht ganz zu beseitigen vermöge, und dass auch in vivo die Placenta dauernd Milchsäure produziere.

Demgegenüber darf aber festgestellt werden, dass die Schlussfolgerungen von MURPHY und HAWKINS wie von LOESER auf der Verknennung des Umstandes beruhen, dass es sich in ihren Versuchen um geschädigtes Gewebe handelt. Misst man nämlich den Stoffwechsel der Placenta statt in Ringerlösung in Serum, so sinkt die aerobe Glykolyse ab oder wird gleich Null. Solche Versuche liegen von NEGELEIN (1925), FUJITA (1925), WARBURG und KUBOWITZ (1927), BLAIR BELL, CUNNINGHAM, JOWETT, MILLET und BROOKS (1928), ADLER (1930) sowie DICKENS und SIMER (1931) vor. Der Stoffwechsel der Placenta unterscheidet sich also nicht von dem des normalen wachsenden Gewebes. Wie bei diesem so ist besonders bei der jungen Placenta die anaerobe Glykolyse verhältnismässig gross. Damit steht auch in Einklang, dass die anaerobe Glykolyse bei Rattenplacenten nach den Versuchen von ADLER (1930) mit fortschreitender Gravidität und entsprechender Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit der Placenta stark abnimmt. Aerob ist dagegen beim ungeschädigten Gewebe und in vivo eine Milchsäureproduktion nicht vorhanden.

Bei malignen Tumoren ist der Spaltungsstoffwechsel auch im lebenden Tier daran erkenntlich, dass der Zuckergehalt im zuführenden arteriellen Blute sehr viel höher als im abführenden venösen ist, und umgekehrt der Milchsäuregehalt im venösen Blute des Tumors hoch über dem Gehalt des arteriellen liegt [WARBURG, WIND und NEGELEIN (1926)]. Das gleiche gilt auch für die malignen Tumoren des Menschen [MAURIAC, SERVANTIE und RIOUX (1931)]. Für die Placenta ist eine ähnliche dauernde Milchsäureabgabe von LOESER (1929, 1932) behauptet worden. Er fand im Mittel bei trächtigen Kaninchen in der Arteria uterina 26,0, in der Vena uterina 31,4 mg-% Milchsäure. Bei Katzen waren die entsprechenden Werte 17,9 und 22,8 mg-%. Nach allen übrigen

Untersuchungen aber kann von einer solchen regelmässigen Milchsäureabgabe der Placenta nicht die Rede sein. WARBURG, WIND und NEGELEIN (1926) fanden bei der Ratte, WIND und v. OETTINGEN (1928) bei Meerschweinchen, JEBSEN (1928) beim Menschen den Milchsäuregehalt der Vena uterina nicht höher als im arteriellen Blute. Die Versuche LÖSERs sind deshalb nicht beweisend. Vielleicht waren die Feten durch die Operation asphyktisch und geschädigt, so dass dort die Quelle der Milchsäureabgabe zu suchen ist. Der intakte Fet gibt allerdings im Gegensatz zum asphyktischen, wie später noch zu erörtern ist, kaum Milchsäure in die Placenta bzw. in das mütterliche Blut ab.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass bei der am Ende der Gravidität wenigstens beim Menschen vorhandenen Erhöhung des Milchsäuregehaltes im Blute [LÖSER (1926), BOKELMANN (1927)] die Milchsäure im wesentlichen wohl aus der Muskulatur stammt [ANSELMINO und HOFFMANN (1930)].

e) **Die Fermente der Placenta.** In der Placenta sind zahlreiche Fermente [Literatur bei A. MAYER (1929) und J. NEEDHAM (1931)] nachgewiesen worden. Es wäre überflüssig, diese Tatsache besonders zu erwähnen, wenn sich nicht auf Grund der Arbeiten von HOFBAUER (1905) gerade in der deutschen Literatur die Auffassung durchgesetzt hätte, dass die Fermente der Placenta für den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht notwendig wären.

Ich habe auf diesen Irrweg der Gedanken schon früher hingewiesen [SCHLOSSMANN (1930)]. Man findet z. B. in der Placenta einen Lipasegehalt, der fast so gross ist wie der Lipasegehalt der Niere. Niemand behauptet, dass die Niere wegen ihres hohen Lipasegehaltes eine besondere Rolle im Fettstoffwechsel spielt; aber der Lipasegehalt der Placenta soll für den Übergang von Fett zur Frucht von ausschlaggebender Bedeutung sein! Entsprechendes gilt in gleicher Weise auch für alle anderen Fermente der Placenta.

Es muss deshalb mit aller Entschiedenheit betont werden, dass die Anwesenheit eines Fermentes in einer Zelle in gar keiner Beziehung zu der spezifischen Zellfunktion zu stehen braucht. Fermente aller Art findet man ja doch eigentlich in allen Zellen, in denen man sie sucht und so auch in denen der Placenta. Das Vorhandensein eines Fermentes in einer Zelle oder in einem Organ besagt zunächst nur, dass die Zelle oder das Organ das Ferment für den *eigenen* Stoffwechsel gebrauchen. Alle Schlussfolgerungen über die Funktion der Placenta, die sich nur darauf gründen, dass ein bestimmtes Ferment in der Placenta gefunden worden ist, müssen deshalb als völlig unbegründet abgelehnt werden.

### 3. Die Reaktion der Gefäße der Placenta und der Nabelschnur auf Reize.

Ehe der eigentliche Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht besprochen werden kann, soll noch in Kürze auf die *Reaktionsfähigkeit der Gefäße der Placenta und der Nabelschnur auf Reize* eingegangen werden. Theoretisch

muss natürlich mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass bestimmte Stoffe die Gefäße der Placenta zur Kontraktion bringen und damit auch den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht beeinflussen können.

Für die Untersuchung dieser Frage ist die durchströmte menschliche Placenta geeignet. Zum Teil wurden auch herausgeschnittene Gefäßstreifen verwendet. Bei Zusatz von *Adrenalin* zur Durchströmungsflüssigkeit sahen SCHMITT (1922) sowie YUNOKI (1928) (Kaninchenplacenta) keine gefäßverengernde Wirkung auf die Placentargefäße. Demgegenüber scheint aber auf Grund neuerer Arbeiten doch sicher zu sein, dass Adrenalin in entsprechenden Dosen die Gefäße der Placenta und der Nabelschnur verengert. In diesem Sinne sprechen die Versuche von KOSAKAÉ (1927), BAUR, RUNGE und HARTMANN (1929), BUDELMANN (1929), KÜSTNER und SIEDENTOPF (1930), KUZNECOW und NORICYN (1931), UEDA (1931) und MURAKAMI (1931). Nach MURAKAMI (1931) ist die Adrenalinkontraktion durch Ergotamin hemmbar, während KUZNECOW und NORICYN (1931) eine solche Wirkung des Ergotamins an den Placentargefäßen nicht sahen. In einigen der zitierten Arbeiten wird ausdrücklich angegeben, dass das Adrenalin auf die Gefäße von Placenta und Nabelschnur in den gleichen Konzentrationen wirksam ist wie bei anderen Gefäßgebieten.

Die Versuche über die Adrenalinempfindlichkeit sind etwas ausführlicher wiedergegeben worden, weil sie für die *Frage der nervösen Versorgung und Beeinflussung der Placenta- und Nabelschnurgefäße* von Interesse sind. Auf Grund ihrer Beobachtungen sehen BAUR, RUNGE und HARTMANN (1929) sowie KUZNECOW und NORICYN (1931) den Angriffspunkt des Adrenalins an der glatten Muskulatur der Gefäße. Dagegen halten YUNOKI (1928), BUDELMANN (1929), MURAKAMI (1931) sowie UEDA (1931) das Vorhandensein eines, wenn auch nur gering ausgebildeten Gefäßnervensystems für wahrscheinlich. Es muss auch erwähnt werden, dass ARGAUD (1923) an den Arterien der Nabelschnur und MABUCHI (1924) in Placenta und Nabelschnur des Menschen vom dritten Fetalmonat an Nervenfasern nachgewiesen haben wollen. Zu dem gleichen Ergebnis kommt DANAZ (1932); STÖHR (1932) hält allerdings die angeblichen Nervenfasern für Kunstprodukte oder für kollagene Fasern! Für eine nervöse Versorgung der Nabelschnurarterien spräche schliesslich auch noch die Empfindlichkeit dieser Gefäße gegenüber taktilen Reizen [SCHLOSSMANN (1932)], die am Ende des nächsten Kapitels erwähnt wird. SCHMITT (1929) hat ferner rhythmische Eigenbewegungen der Placentargefäße nachgewiesen.

Die Versuche über die *Reaktion der Placenta- und Nabelschnurgefäße auf andere Gifte* sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, dass die einzelnen Autoren zum Teil ganz verschiedene Konzentrationen bei der Durchströmung haben einwirken lassen. In der Rubrik „wechselnd“ sind diejenigen Versuche angeführt, bei denen

## Reaktion der Gefäße von Placenta und Nabelschnur auf Gifte.

Substanz	Kontraktion	Erschlaffung	Wechselnd	Wirkungslos
Atropin . . . . .	—	—	—	BAUR, RUNGE und HARTMANN KÜSTNER und SIEDENTOPF, MU- RAKAMI, ORDYNS- KIJ, UEDA
Cholin . . . . .	—	—	—	BAUR, RUNGE und HARTMANN
Acetylcholin . . . . .	—	BAUR, RUNGE und HARTMANN	MURAKAMI	—
Pilocarpin . . . . .	—	MURAKAMI, OR- DYNSKIJ, UEDA	BAUR, RUNGE und HARTMANN	—
Physostigmin . . . . .	BAUR, RUNGE und HARTMANN MURAKAMI ORDYNSKIJ	—	—	—
Secale, Ergotamin . . . . .	BAUR, RUNGE und HARTMANN KÜSTNER und SIEDENTOPF	—	MURAKAMI	—
Histamin . . . . .	SCHMITT BAUR, RUNGE und HARTMANN	—	—	—
Nicotin . . . . .	—	BAUR, RUNGE und HARTMANN MURAKAMI	—	—
Hypophysenhinterlappen- präparate . . . . .	SCHMITT	—	KOSAKAÉ BAUR, RUNGE und HARTMANN MURAKAMI	YUNOKI KÜSTNER und SIEDENTOPF
Thyroxin . . . . .	—	—	—	KÜSTNER und SIEDENTOPF
Coffein . . . . .	—	KÜSTNER und SIEDENTOPF	—	BAUR, RUNGE und HARTMANN
Chinin . . . . .	BAUR, RUNGE und HARTMANN	MURAKAMI	—	—
Papaverin . . . . .	—	MURAKAMI	—	—
Cocain . . . . .	—	—	—	BAUR, RUNGE und HARTMANN
Strychnin . . . . .	—	—	—	BAUR, RUNGE und HARTMANN
Natriumnitrit . . . . .	—	KUZNECOW und NORICYN	—	—
Calcium . . . . .	—	MURAKAMI	UEDA	—
Bariumchlorid . . . . .	SCHMITT BAUR, RUNGE und HARTMANN MURAKAMI KUZNECOW und NORICYN, OR- DYNSKIJ, UEDA	—	—	—

der gleiche Autor Kontraktion und Erschlaffung der Gefässe in Abhängigkeit von der Konzentration der geprüften Substanz oder aber bei einer bestimmten Konzentration Erschlaffung der Gefässe nach vorgängiger Kontraktion beobachtete. Die Placenta des Menschen reagiert übrigens auf die meisten Gifte erst in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft [UEDA (1932)].

SCHMITT (1922) fand, dass die Gefässe der durchströmten Placenta sehr empfindlich gegenüber dem *Sauerstoffgehalt der Durchströmungsflüssigkeit* sind. Bei reichlichem Sauerstoffangebot kontrahieren sie sich, bei Sauerstoffmangel erweitern sie sich. Von RECH (1925), von BAUR, RUNGE und HARTMANN (1929), von BUDELMANN (1929), sowie von UEDA (1932) wurde diese Beobachtung bestätigt und von RECH noch dahin ergänzt, dass durch Kohlensäure die Placentargefässe erweitert werden. Nach UEDA (1932) werden die Placentargefässe durch Kohlensäure in kleinen Dosen erweitert, in grossen verengert. SCHMITT (1924) nimmt an, dass auch im lebenden Organismus die Durchblutung der Placenta und die fetale Atmung durch den Sauerstoffgehalt (und daneben noch durch die Wasserstoffionenkonzentration) reguliert werden. Ähnlich glaubt RECH (1925), dass der physiologische Verschluss der Nabelarterien nach der Geburt durch den erhöhten Sauerstoffgehalt des fetalen Blutes bedingt sei.

#### 4. Die experimentellen Methoden zur Erforschung des Stoffaustausches durch die Placenta.

Die Erkenntnis der Vorgänge beim Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht ist nur möglich bei Anwendung geeigneter Untersuchungsmethoden. Es ist notwendig, auf diesen Punkt hinzuweisen, weil sich in der Literatur Arbeiten mit unzweckmässigen Methoden finden, die dann zu abwegigen Resultaten und Schlussfolgerungen geführt haben. Auf die Untersuchungen der Placenta auf Fermente, die im vorigen Abschnitt erwähnt wurden, sei in diesem Zusammenhange nochmals hingewiesen.

Bei den technischen Schwierigkeiten, die sich für die experimentelle Untersuchung des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht insbesondere beim Menschen ergeben, ist es verständlich, dass man auch Versuche an der *überlebenden, durchströmten Placenta* angestellt hat. Hierbei wird die Placenta von den Gefässen der Nabelschnur aus durchströmt und die Durchlässigkeit für die zugesetzten Substanzen durch Bestimmung in der die Placenta umgebenden Flüssigkeit oder durch Differenzbestimmungen in der einfliessenden und ausfliessenden Durchströmungsflüssigkeit ermittelt.

Diese Versuchsanordnung liefert jedoch nur in sehr beschränktem Masse brauchbare Resultate. Es wurde bereits erwähnt, dass die Gefässe der überlebenden Placenta stets undicht werden und mehr oder weniger beträchtliche Mengen der Durchströmungsflüssigkeit hindurchtreten lassen. RUNGE und HARTMANN (1929) haben z. B. 30 menschliche Placenten mit Ringerlösung

unter Zusatz von Patentblau durchströmt und stets nach einiger Zeit aus feinsten, sonst nicht erkennbaren Öffnungen den Austritt von Farbstoff in die umgebende Ringerlösung beobachtet. Schon aus diesem Grunde ist die überlebende, durchströmte Placenta als Untersuchungsobjekt für den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht ungeeignet. Es kommt weiter hinzu, dass bei der Durchströmung der Placenta die Flüssigkeit kontinuierlich und ziemlich schnell die fetalen Gefäße durchläuft. Hierdurch wird natürlich der Stoffaustausch erschwert, denn in vivo ist beim Menschen der Blutdurchfluss durch die intervillösen Räume, welche die Chorionzotten umgeben, stark verlangsamt. Auch bei den weniger entwickelten Placenten sind nach MOSSMAN (1926) Strömungsverhältnisse vorhanden, die an der isolierten Placenta nicht nachgeahmt werden können. Es ist also, wie schon RUNGE und HARTMANN (1929) betont haben, die Durchströmung der isolierten Placenta nicht mit den normalen Verhältnissen im trächtigen Uterus vergleichbar. Dass der Stoffaustausch bei der durchströmten, überlebenden Placenta im allgemeinen einseitig nur in der Richtung von der Frucht zur Mutter erfolgt, ist von untergeordneter Bedeutung, sofern man den Übertritt der zu untersuchenden Substanzen nicht auf aktive Leistungen der Placenta zurückführt. In diesem Falle würden sich allerdings für das Verständnis des Stoffaustausches ausserordentliche Schwierigkeiten ergeben, die später bei der Besprechung des Kohlehydratstoffwechsels ausführlich erörtert werden sollen.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass die überlebende, durchströmte Placenta mit Sicherheit eigentlich nur für die Klärung der Frage verwertbar ist, ob ein Stoff *nicht* durch die Placenta hindurchzutreten vermag. Für quantitative Untersuchungen ist sie auf jeden Fall unbrauchbar.

Nicht versucht ist bisher der Anschluss eines trächtigen Uterus mit lebendem Fet an ein Herz-Lungenpräparat oder die Durchströmung der noch am Uterus haftenden Placenta gleichzeitig von der Arteria uterina und der Arteria umbilicalis. Mit einer dieser Methoden wäre es vielleicht möglich, auch am isolierten Organ einen Stoffaustausch durch die Placenta zu erreichen, der den wirklichen Verhältnissen entspricht.

Einstweilen bleibt daher nur der zweite Weg, die experimentelle *Untersuchung des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht am lebenden, trächtigen Organismus*. Das einfachste Verfahren besteht darin, dass der Mutter während der Gravidität die zu untersuchenden Substanzen zugeführt und die Feten nach der Geburt darauf untersucht werden. Für eine ganze Reihe von Fragestellungen ist diese Methode durchaus brauchbar. Es sei nur an die Versuche über die Durchlässigkeit der Placenta für Farbstoffe, für körperfremde Fette, für Bakterien, Antikörper, Agglutinine usw. erinnert. Im Tierversuch hat man auch bestimmte Stoffe durch den Tragsack in die Feten injiziert, die man dann im Blute oder im Harn der Mutter nachzuweisen versuchte. Eine solche Versuchsanordnung vermag natürlich nur darüber Auskunft zu geben,

ob eine Substanz überhaupt durch die Placenta hindurchgeht. Über die Art und den zeitlichen Ablauf des Durchtrittes sagt sie dagegen nichts aus, sofern es sich nicht beispielsweise um Stoffe handelt, die blutdruckwirksam sind und durch fortlaufende Messung des mütterlichen Blutdruckes erfasst werden können.

Soweit es sich um die Untersuchung des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht *beim Menschen* handelt, wurde in einer grossen Zahl von Arbeiten so vorgegangen, dass *unmittelbar nach der Geburt Blut aus den noch pulsierenden Gefässen der Nabelschnur und gleichzeitig aus einer mütterlichen Vene entnommen wurde*. Auf diese Weise wurde für viele Substanzen der Gehalt im mütterlichen und fetalen Blute bestimmt und miteinander verglichen. Es war weiterhin möglich, durch experimentelle Steigerung des Gehaltes bestimmter Stoffe im Blute der Mutter den Übergang auf die Feten durch einen entsprechenden Anstieg auch im fetalen Blute nachzuweisen.

Die Methode ist jedoch mit einer sehr erheblichen Fehlerquelle behaftet, die den Wert der erhaltenen Resultate in vielen Fällen stark beeinträchtigt. Trotz einzelner gegenteiliger Behauptungen ist es sicher, dass durch die Kontraktionen des Uterus während der Geburt und besonders während der Austreibungsperiode die Zirkulationsverhältnisse in der Placenta stark verändert werden. Dadurch wird der diaplacentare Stoffaustausch gestört oder doch zum mindesten gegenüber den normalen Bedingungen verlangsamt. Interessant sind in dieser Beziehung die Untersuchungen von BRANDSTRUP (1929). Er fand beim Menschen während der Geburt selbst für eine so gut diffundierende Substanz wie Harnstoff nach peroraler Eingabe von 10 g nur einen ganz allmählichen Ausgleich im Harnstoffgehalt des mütterlichen und fetalen Blutes. Dagegen erfolgte der Ausgleich in einem Versuch am Kaninchen sehr viel schneller, da hier die Versuchsbedingungen günstiger lagen. Es sei weiter auf die Besprechung des Gasaustausches und des Durchtrittes von Milchsäure durch die Placenta verwiesen.

Infolge der ja immer mehr oder weniger vorhandenen Störung der Sauerstoffversorgung des Feten während der Austreibungsperiode treten weiter gewisse Stoffwechselstörungen (z. B. Vermehrung der Milchsäure im fetalen Blute) auf, die unter normalen Verhältnissen nicht vorhanden sind. HASELHORST (1929) hält deshalb vergleichende Untersuchungen des mütterlichen und fetalen Blutes beim Menschen nur dann für einwandfrei, wenn die Blutentnahme aus der Nabelschnur bei Schnittentbindungen am wehenlosen Uterus erfolgen kann. Dieses Verfahren ist unter anderen auch von JEBSEN (1928) sowie von ABUREL und ORNSTEIN (1930) angewendet worden.

Zu erwähnen sind hier noch die Versuche von REVOLTELLA (1927), von SIEDENTOPF (1928) und von RECH (1931), die durch *Beobachtung von Frequenzänderungen der kindlichen Herztöne* den Übergang kreislaufwirksamer Substanzen von der Mutter zur Frucht feststellen konnten. Im Tierversuch haben HANSEN

und RECH (1932) mit Hilfe von Nadelelektroden gleichzeitig das Elektrokardiogramm von Mutter und Fet geschrieben.

Bei der Untersuchung im Augenblick der Geburt erhält man nur ein einmaliges Zustandsbild über den Gehalt des mütterlichen und fetalen Blutes an einem bestimmten Stoff. Selbst bei einem Stoffaustausch unter optimalen Bedingungen wie beim Kaiserschnitt am wehenlosen Uterus ist es nicht möglich, an einem einzelnen Individuum den zeitlichen Ablauf des Überganges durch die Placenta zu erkennen. Für die ganze Frage des Stoffaustausches durch die Placenta ist es aber gerade von ausschlaggebender Bedeutung, den zeitlichen Ablauf eines Konzentrationsausgleiches nach experimenteller Belastung des mütterlichen oder fetalen Blutes zu erfassen. Nur ein unzureichender Notbehelf ist es, wenn Kurven für den Konzentrationsausgleich so gewonnen werden, dass die Ergebnisse von Einzeluntersuchungen bei verschiedenen Müttern und Feten zusammengestellt werden.

Besser verwertbare Resultate gibt ein Verfahren, das von COHNSTEIN und ZUNTZ (1888) und später von SHIMIDZU (1920), BRANDSTRUP (1928), ANSELMINO (1929) und BRITTON (1930) angewendet wurde. Hierbei wird der Uterus des trächtigen Tieres freigelegt und *in bestimmten Abständen ein Fet nach dem anderen aus dem Uterus zur Untersuchung herausgenommen*. Jeder Kurvenpunkt bezieht sich

also auf einen anderen Feten der gleichen Mutter. Die Voraussetzung, dass der Stoffaustausch durch die Placenta bei den im Uterus zurückbleibenden Feten ungestört weitergeht, ist bei geeigneter Versuchsanordnung im allgemeinen wohl als gegeben anzusehen. Natürlich hat aber jeder Fet seine

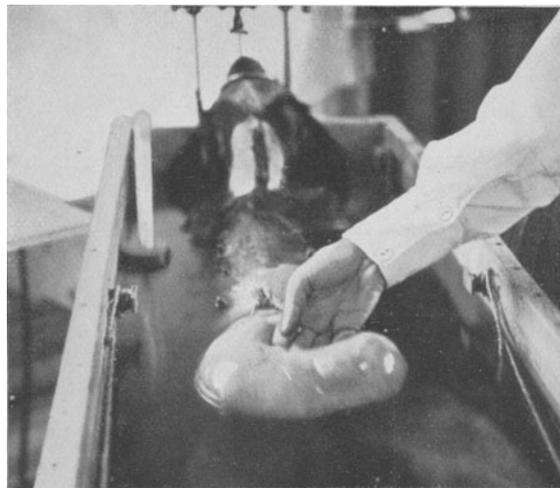


Abb. 1. Trächtiger Hund in Pernoktonnarkose nach Eröffnung des Abdomens in der Wanne fixiert. Der Uterus ist aus der Bauchhöhle herausluxiert und wird zur Verdeutlichung in der Abbildung etwas angehoben.



Abb. 2. Das eine Uterushorn ist nahe der Mitte eröffnet worden. Ein Fet ist gerade aus dem Uterus in die Wanne geschlüpft und wird noch am Schwanz festgehalten. Der Uterus ist auch hier wieder etwas angehoben. Die Nabelschnur ist nicht deutlich erkennbar, da sie von den Eihautfetzen, die aus der Eihöhle heraushängen, verdeckt wird.

eigenen Regulationen, wie schon aus dem verschiedenen Gehalt des Blutes der einzelnen Feten eines Muttertieres an Zucker oder anderen Substanzen auch bei gleichzeitiger Herausnahme aus dem Uterus hervorgeht. Daher können bei dem geschilderten Verfahren nur solche Ausschläge verwertet werden, die deutlich ausserhalb der vorher festzustellenden normalen Variationsbreite liegen.

Wirklich vergleichbare Werte für den zeitlichen Ablauf des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht gibt nur eine Methode, die *mehrmalige Bestimmungen im mütterlichen und fetalen Blut bei den gleichen Individuen* zulässt. Eine solche Methode haben ZWEIFEL (1876) und ZUNTZ (1877) angegeben. Sie findet sich später freilich nur in wenigen Arbeiten wieder [BOHR (1900),

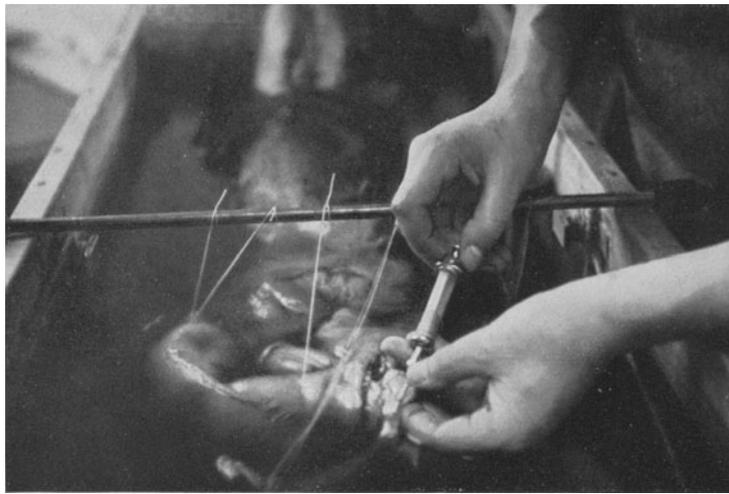


Abb. 3. Laufender Versuch. An jedem Faden hängt ein Fet. Punction einer Vena umbilicalis.

HUGGETT (1927), SCHLOSSMANN (1930, 1931, 1932), BICKENBACH und RUPP (1932)]. Da das Verfahren nach ZUNTZ sicher das beste ist, das wir zur Zeit kennen, sei es im folgenden auf Grund eigener Erfahrungen dargestellt.

Das trächtige Muttertier wird narkotisiert. Für die Narkose eignen sich flüchtige Narkotika wegen der langen Versuchsdauer nicht. Ich habe mit sehr befriedigenden Erfolgen Pernokton intravenös verwendet, für Hunde etwa 0,3 ccm der 10%igen Lösung pro Kilogramm Körpergewicht, für Ziegen etwa 0,25 ccm. Dem Muttertier wird dann auf dem Operationstisch das Abdomen eröffnet. Nunmehr wird das Tier in eine entsprechend grosse, mit 0,9%iger Kochsalzlösung gefüllte und auf 38° gehaltene Wanne versenkt. Nur der gut fixierte Kopf ragt aus der Wanne heraus, während die Extremitäten an Haken an der Innenseite der Wanne festgebunden werden. Jetzt wird der Uterus aus der Bauchhöhle herausgewälzt (Abb. 1) und jeder Fruchtsack an einer gefässarmen Stelle und ohne Verletzung der Placenta eröffnet (Abb. 2). Eine etwa doch auftretende Blutung wird durch Unterbindung zum Stehen gebracht. Dieser Teil der Operation wird bereits unter Wasser ausgeführt. Die Feten schlüpfen aus dem Uterus in die Wanne und hängen lose an der Nabelschnur. Um einen Zug an der Nabelschnur zu vermeiden und um die einzelnen Feten gut auseinander halten zu können, ist es zweckmässig, jedem Feten einen Faden um den Hals zu binden und die Fäden der Reihe nach an einer quer über der Wanne liegenden Stange zu befestigen (Abb. 3). Um unter gleichen Bedingungen zu arbeiten, ist es im allgemeinen vorteilhaft, die sämtlichen im Uterus befindlichen Feten auf einmal zu entbinden.

Die Zirkulation in den Nabelschnurgefäßen und der Stoffaustausch durch die Placenta wird durch die Entbindung der Feten in die Wanne nicht gestört. Zum mindesten gilt dies ohne Einschränkung für den Hund. Ich habe in der Wanne ohne erkennbare Schädigung lebende Hundefeten bis zu 16 Stunden beobachtet. Die beginnende Störung der Sauerstoffversorgung ist im übrigen an Atembewegungen und Unruhe der Feten leicht festzustellen. Es kommt dann auch zum Ansteigen des Milchsäuregehaltes im fetalen Blute. Bei anderen Tieren, z. B. bei der Ziege, scheinen leichter und früher partielle Ablösungen der Placenta und damit Störungen des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht aufzutreten als beim Hunde, der deshalb gerade für diese Versuchsanordnung besonders geeignet ist.

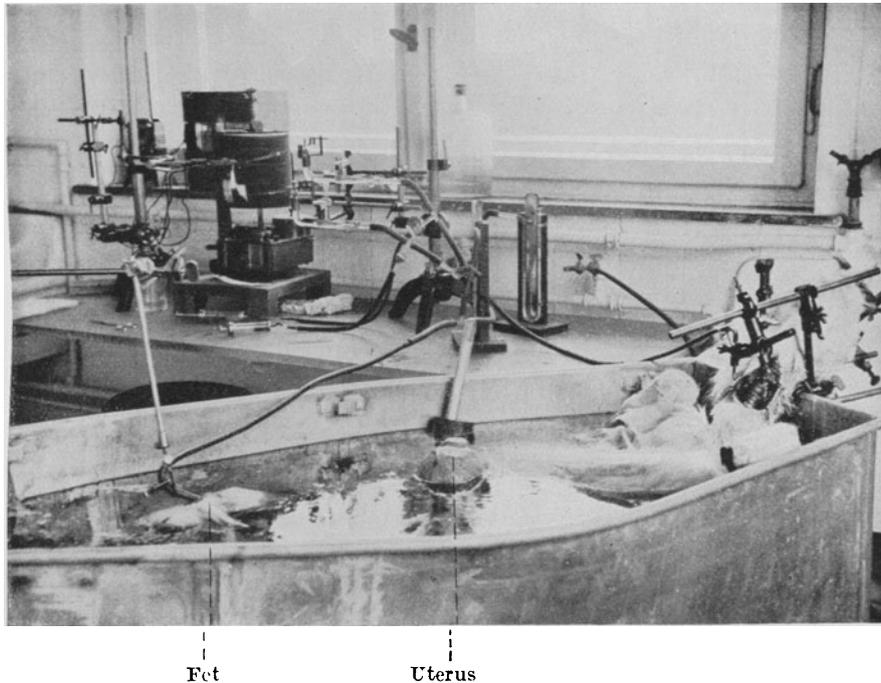


Abb. 4. Trächtige Ziege, deren Kopf rechts fixiert ist. Uterus und Fet sind etwas angehoben. Die Gummischläuche verbinden mütterliche und fetale Carotis mit den Blutdruckmanometern auf dem Tische. [Aus SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. 166. 74 (1932).]

Die Methode gestattet nun, beliebig oft und in beliebigen Zeitabständen Blut aus Venen oder Arterien der Nabelschnur einerseits und aus Venen und Arterien der Mutter, z. B. des Uterus, andererseits zu entnehmen. Nachblutungen aus der Einstichstelle treten bei Verwendung entsprechend feiner Kanülen (Rekord Nr. 20 mit kurzer Spitze) nicht auf. Für die Punktion der Nabelschnurgefäße wird die Nabelschnur an einer Stelle mit dem Zeigefinger eben aus der Kochsalzlösung herausgehoben (Abb. 3). Der Fet bleibt dabei natürlich unter Wasser. Jeder Zug oder Druck an der Nabelschnur muss vermieden werden, weil sich die Nabelschnurarterien sonst sofort kontrahieren und zeitweise kein Blut mehr hindurchlassen. Bei schonender Behandlung aber kann man bei *einem* Feten eine grosse Anzahl von Blutentnahmen vornehmen.

Abb. 4 zeigt schliesslich noch, dass es mit Hilfe dieses Verfahrens auch möglich ist, den Blutdruck eines in der Wanne befindlichen und von der Mutter durch die Placenta versorgten Feten neben dem der Mutter zu registrieren [SCHLOSSMANN (1932)].

## B. Der Stoffaustausch durch die Placenta.

### 5. Der Gasaustausch zwischen Mutter und Frucht und der Sauerstoffverbrauch des Fetus.

a) **Der Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt des fetalen Blutes.** Der *Nachweis von Oxyhämoglobin im fetalen Blute* mittels des Spektroskopes gelang zuerst SCHMIDT (1874) und bald darauf auf Veranlassung von HOPPE-SEYLER auch ZWEIFEL (1875).

Die ersten *quantitativen Untersuchungen über den Gehalt des Nabelvenen- und Nabelarterienblutes an Sauerstoff und Kohlensäure* stammen von COHN-STEIN und ZUNTZ (1884). Sie fanden bei einem Schaffeten bei gleichzeitiger Blutentnahme aus Nabelvene und Nabelarterie in der ersteren 41,8 Vol.-% CO<sub>2</sub> und weniger als 11,3 Vol.-% O<sub>2</sub>, in der letzteren 46,5 Vol.-% CO<sub>2</sub> und 6,67 Vol.-% O<sub>2</sub>. Aus der Gesamtheit ihrer Versuche ergibt sich für das Nabelvenenblut 40—42 Vol.-% CO<sub>2</sub> und 6,3 Vol.-% O<sub>2</sub> und für das Nabelarterienblut 46 bis 49 Vol.-% CO<sub>2</sub> und 0—2,3 Vol.-% O<sub>2</sub>. Im wesentlichen sind diese Werte in den späteren Jahren und mit verfeinerten Untersuchungsmethoden bestätigt worden. So fand HUGGETT (1927) bei Ziegenfeten im Mittel im Nabelvenenblut 7,96 Vol.-% O<sub>2</sub> und 29,9 Vol.-% CO<sub>2</sub>, im fetalen Carotisblut 5,9 Vol.-% O<sub>2</sub> und 36,6 Vol.-% CO<sub>2</sub> und im Nabelarterienblut 2,94 Vol.-% O<sub>2</sub> und 41,5 Vol.-% CO<sub>2</sub>. Ähnliche Ergebnisse erhielten STANDER (1927) und EASTMAN (1930) beim Menschen, KELLOGG (1930) beim Hunde. Etwas höhere Werte für den Sauerstoffgehalt des Nabelvenenblutes geben BLAIR BELL, CUNNINGHAM, JOWETT, MILLET und BROOKS (1928) mit 5,85 Vol.-% und EASTMAN (1932) mit 7,3 Vol.-% an. Der Befund von BIDONE (1931) von 14,9 Vol.-% O<sub>2</sub> in dem Nabelvenenblut und von 12,59 Vol.-% O<sub>2</sub> im Nabelarterienblut dürfte dagegen nicht verwertbar sein. Hervorzuheben ist noch die Beobachtung von EASTMAN (1932), dass bei schwer asphyktischen Neugeborenen der Kohlensäuregehalt im Nabelvenenblut 37,5 Vol.-%, im Nabelarterienblut 36—38,5 Vol.-%, der Sauerstoffgehalt im Nabelvenenblut im Mittel 1,3 Vol.-%, im Nabelarterienblut 0,1 Vol.-% betrug.

Besonders wichtig sind die *Bestimmungen des Gasgehaltes im fetalen Blute des Menschen bei Kaiserschnitten am wehenlosen Uterus*. HASELHORST und STROMBERGER (1932) fanden im Mittel von 8 Fällen:

	Art. epi-gastrica	Vene des Uterus	Art. umbilicalis	Vena umbilicalis
Vol.-% Sauerstoff . . . .	14,45	9,91	0,94	3,53
Vol.-% Kohlensäure . . . .	39,16	42,74	46,84	44,84

Diese Werte sind deshalb interessant, weil die gleichen Autoren in früheren Arbeiten einen erheblich höheren Sauerstoffgehalt im fetalen Blute bei normalen

Geburten angegeben haben [HASELHORST (1929), HASELHORST und STROMBERGER (1930, 1931)]. Sie nehmen an, dass der erhöhte Sauerstoffgehalt im Nabelvenenblute am Ende einer normalen Geburt einerseits durch den schnelleren Blutaustausch im intervillösen Raume, andererseits durch die verlangsamte Blutströmung in der fetalen Placenta bedingt sei. Sie fanden weiter, dass der Sauerstoffgehalt im Nabelvenenblut um so höher ist, je langsamer die Geburt erfolgt. Damit dürften sich die Differenzen der einzelnen Untersucher hinsichtlich des Sauerstoffgehaltes des fetalen Blutes zum grössten Teil erklären.

Unter besonderer Berücksichtigung der Werte von HASELHORST und STROMBERGER (1932), die den wirklichen Verhältnissen wohl am nächsten kommen, ergibt sich also, dass der Kohlensäuregehalt des fetalen Blutes von dem des mütterlichen nicht wesentlich verschieden ist, dass dagegen der Sauerstoffgehalt im Nabelvenenblut und noch viel mehr im Nabelarterienblut ausserordentlich gering ist.

**b) Der Mechanismus des Gasaustausches.** „Wenn aber jemand geneigt wäre, in ähnlicher Weise, wie man dies früher für die Kohlensäureausscheidung der Lunge gedacht hatte, eine spezifische, sekretorische Funktion, welche den Sauerstoff aus dem mütterlichen in das fetale Blut herüberschaffe, anzunehmen, so würde sich diese Idee ohne weiteres durch die vielfach von mir gemachte Beobachtung widerlegen, dass der Sauerstoffstrom sofort seine Richtung umkehrt, wenn die Spannung im Blute des Fetus höher ist als in dem der Mutter“ [ZUNTZ (1877)].

Diesen Worten von N. ZUNTZ wäre eigentlich nichts hinzuzufügen, wenn nicht auf Grund der Arbeiten von HOFBAUER (1905) sich andere Anschauungen entwickelt hätten, die gerade in der deutschen Literatur bis in die jüngste Zeit vertreten worden sind. HOFBAUER wandte sich gegen einen rein physikalischen Sauerstoffaustausch zwischen mütterlichem und fetalem Blute. Er nahm an, dass erst durch die Einwirkung von Fermenten der Placenta (Oxydasen) die Abspaltung des Sauerstoffes aus dem mütterlichen Hämoglobin und der Übertritt durch die Placenta in das fetale Blut ermöglicht werde. Dabei stützte er sich zum Teil auf die unterdessen als irrig erkannte Behauptung, dass auch das Lungenepithel hinsichtlich des Gasaustausches sekretorische Funktionen habe.

Wir dürfen heute allerdings als sicher annehmen, dass für Bindung und Abspaltung des Sauerstoffes von Zellbestandteilen Katalysatoren notwendig sind. Aber darum handelt es sich bei HOFBAUER nicht. Seine Behauptung geht vielmehr dahin, dass die Placenta bei der Sauerstoffübertragung eine besondere Leistung als selbsttätiges Organ vollbringt, wie sie nicht ohne weiteres jeder Zelle des Körpers eigen ist.

In den späteren Arbeiten ist dies teilweise noch deutlicher ausgesprochen als bei HOFBAUER selbst. Während L. ZUNTZ (1908) in seiner zusammen-

fassenden Betrachtung über den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht eine aktive Tätigkeit der Placenta bei der Sauerstoffübertragung ablehnt und anführt, was gegen die Meinung von HOFBAUER spricht, wird in den Darstellungen der Biologie der Placenta von DIETRICH (1925) und MAYER (1929) die Frage offengelassen. Während sonst wenigstens für die Kohlensäure eine Diffusion durch die Placenta angenommen wurde, glaubt ZANGEMEISTER (1927) den Durchtritt des Sauerstoffes wie der Kohlensäure nur unter Annahme einer vitalen Tätigkeit des Chorionepithels erklären zu können. KÜSTNER (1928) behauptet auf Grund von Beobachtungen bei Kaiserschnitten 2 und 5 Minuten nach klinisch manifestem Tode der Mutter, wobei die Kinder noch nicht einmal asphyktisch waren, dass infolge der aktiven Funktion der Placenta beim Gasaustausch kein Sauerstoff vom Fet zur Mutter übertreten könne. Wie erwähnt ist schon 1877 das Gegenteil von N. ZUNTZ gezeigt worden!

Neuerdings hat HUGGETT (1927) den Gasaustausch durch die Placenta bei Ziegen, die nach ZUNTZ in eine Wanne mit Kochsalzlösung versenkt waren, untersucht. Das normale Kohlensäuregefälle von der Frucht zur Mutter kehrte sich bei Asphyxie der Mutter um. Da die Feten unter Wasser nicht atmen konnten, war natürlich auch während der Asphyxie der Mutter der Sauerstoffgehalt im mütterlichen Blute immer noch höher als in der Nabelarterie (2,94 Vol.-%). HUGGETT kommt zu dem Ergebnis, dass der Gasaustausch durch die Placenta ausschliesslich durch Diffusion zu erklären ist. Der gleichen Meinung sind auch HASELHORST (1929) bzw. HASELHORST und STROMBERGER (1931).

Zusammenfassend ist also auf Grund besonders der Arbeiten von N. ZUNTZ und HUGGETT zu sagen, dass unter normalen Verhältnissen stets ein Sauerstoffgefälle von der Mutter zur Frucht und ein Kohlensäuregefälle von der Frucht zur Mutter vorhanden ist. *Der Gasaustausch erfolgt durch Diffusion* ohne eine aktive Beteiligung der Placenta oder des Chorionepithels, denn das normale Gefälle kehrt sich um, sobald experimentell die hierfür notwendigen Bedingungen geschaffen werden. Die Annahme einer sekretorischen Funktion des Chorionepithels, die ja notwendigerweise gerichtet sein müsste, ist hiermit nicht vereinbar.

**c) Der Sauerstoffverbrauch des Fetus.** Die Bestimmung des Gasstoffwechsels des Feten hat BOHR (1900) in der Weise vorgenommen, dass er bei hochträchtigen Meerschweinchen in einer Wanne den Uterus eröffnete. Es wurden bei der Mutter dann Respirationsversuche von je 10 Minuten Dauer angestellt, wobei die Nabelschnur eines der Feten abwechselnd abgeklemmt und geöffnet wurde. Aus der Differenz der Bestimmungen ergab sich für den Embryo eine Kohlensäureproduktion von 509 ccm pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde gegen 462 ccm für die Mutter. Demnach wäre die Kohlensäureproduktion für Mutter und Fet etwa von der gleichen Grösse. Auch bei Hühnerembryonen fanden BOHR und HASSELBALCH (1900) eine Kohlensäure-

produktion, die auf Kilogramm und Stunde umgerechnet der eines erwachsenen Huhnes entsprechen würde. Einen ähnlich hohen Wert ermittelte NEEDEDHAM (1932) für den Sauerstoffverbrauch von Hühnerembryonen. Aber die Verhältnisse liegen natürlich beim bebrüteten Hühnerei anders wie bei Säugetierembryonen, und auch gegen die Beweiskraft der Versuche von BOHR lassen sich Einwände erheben. Messungen des fetalen Gasstoffwechsels mit besseren Methoden sind denn auch zu anderen Ergebnissen gekommen.

Der Sauerstoffverbrauch des Fetus kann berechnet werden, wenn man einerseits die Differenz des Sauerstoffgehaltes in Nabelvenen- und Nabelarterienblut und andererseits die Menge der in der Zeiteinheit durch die Placenta hindurchfliessenden Blutmenge kennt.

Die *arteriovenöse Sauerstoffdifferenz* ergibt sich aus den Werten, die in Abschnitt a dieses Kapitels mitgeteilt wurden. Sie beträgt nach COHNSTEIN und ZUNTZ (1884) etwa 4 Vol.-%, nach HUGGETT (1927) 5 Vol.-%, nach HASELHORST und STROMBERGER (1931) bei normalen Geburten 5,7 und bei Kaiserschnitten 2,6 Vol.-%. Ähnlich lauten die übrigen Angaben, so dass man die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz für Nabelvene und Nabelarterie mit etwa 3—4 Vol.-% ansetzen kann. Es sei auch darauf hingewiesen, dass in dieser Beziehung Unterschiede zwischen Mensch und Tier nicht vorhanden sind.

Die *Strömungsgeschwindigkeit in den Nabelschnurgefässen* ist zuerst von COHNSTEIN und ZUNTZ (1884) bestimmt worden. Sie banden bei Schaffeten in eine der beiden Nabelvenen oder Nabelarterien eine Stromuhr ein. Bei allerdings sehr erheblicher Streuung fanden sie im Mittel der Maximalwerte der einzelnen Versuche einen Durchfluss von etwa 0,3 ccm pro Kilogramm und Sekunde. Da beim Schaffeten zwei Nabelarterien vorhanden sind, errechnet sich hieraus ein Blutdurchfluss durch die gesamte Placenta fetalidis von 36 ccm pro Kilogramm Fet und Minute. Der höchste Wert für die Durchblutung, den COHNSTEIN und ZUNTZ überhaupt gefunden haben, entspricht einem Durchfluss von 58 ccm pro Kilogramm und Minute.

Die Versuche von COHNSTEIN und ZUNTZ sind wegen der methodischen Schwierigkeiten nie wiederholt worden. Sie haben erst in allerletzter Zeit auf anderem Wege eine Bestätigung gefunden.

COREY (1932) injizierte Rattenfeten, die nach Vorlagerung und Eröffnung des Uterus aus diesem hervorgezogen waren, Tusche in das Herz und beobachtete die Zeit bis zum Erscheinen der Tusche in der Arteria umbilicalis. Er fand eine durchschnittliche *Blutumlaufgeschwindigkeit* von 15 mm pro Sekunde. Mangels weiterer Angaben lassen sich hieraus allerdings Schlüsse auf den Blutdurchfluss der Placenta nicht ziehen.

Wichtiger sind deshalb die schönen Untersuchungen von HASELHORST und STROMBERGER (1932) am menschlichen Neugeborenen. Sie injizierten in 50 Fällen mit guter Pulsation der Nabelschnur sofort post partum 1 ccm

einer 1%igen Kongorotlösung in die Nabelvene und stellten durch Blutentnahmen an der gleichen Stelle fest, nach welcher Zeit der gesamte fetale Kreislauf passiert und der Farbstoff wieder zur Injektionsstelle zurückgekehrt war. Die Umlaufszeit betrug im Augenblicke der Geburt etwa 60 Sekunden. Noch interessanter ist eine zweite Versuchsreihe von HASELHORST und STROMBERGER, die 21 Kaiserschnittfälle bei stehender Blase am wehenlosen Uterus umfasst. Hier war das Kongorot bereits nach durchschnittlich 30 Sekunden wieder an der Injektionsstelle angelangt. Dieser letztere Wert ist natürlich der zuverlässigere. Im übrigen zeigen auch diese Versuche von HASELHORST und STROMBERGER wieder, wie sehr durch den Vorgang der Geburt die Zirkulationsverhältnisse und damit der Stoffaustausch in der Placenta beeinflusst werden.

Aus der Blutumlaufszeit von 30 Sekunden, aus der gemessenen Länge der fetalen Gefäßbahn (180 cm) und aus dem sorgfältig bestimmten Radius der Nabelarterien (0,3 cm für beide zusammen) und der Nabelvene (0,43 cm) errechnen HASELHORST und STROMBERGER, dass beim ausgetragenen menschlichen Feten durchschnittlich 150,6 ccm Blut in der Minute die Placenta durchlaufen. Bei einem Durchschnittsgewicht des menschlichen Neugeborenen von 3200 g ergibt sich ein *Blutdurchfluss durch die Placenta von 48,8 ccm pro Kilogramm Gewicht des Feten und Minute*, der recht gut mit den Angaben von COHNSTEIN und ZUNTZ (1884) (36 bzw. 58 ccm pro Kilogramm und Minute) übereinstimmt.

Der *Sauerstoffverbrauch des Fetus* wird auf Grund der eben besprochenen Werte für die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz und den Blutdurchfluss durch die Placenta von COHNSTEIN und ZUNTZ (1884) mit 1,5—2,3 ccm pro Kilogramm und Minute, von HASELHORST und STROMBERGER (1932) mit 1,25 ccm pro Kilogramm und Minute für die Kaiserschnittfälle, mit 1,50 ccm für normal geborene Kinder am Ende der Austreibungsperiode angegeben. Damit sind also die alten Untersuchungen von COHNSTEIN und ZUNTZ voll bestätigt worden. Im Vergleich zum Erwachsenen und noch mehr zum Säugling mit seiner relativ grossen Körperoberfläche ist der Sauerstoffverbrauch des Fetus gering. Er darf auf etwa  $\frac{1}{3}$  gegenüber dem Erwachsenen und auf etwa  $\frac{1}{5}$  gegenüber dem Neugeborenen in den ersten Lebenstagen angesetzt werden.

Trotz des geringen Sauerstoffgehaltes im fetalen Blute ist die Sauerstoffkapazität hoch [EASTMAN (1930), GOLDBLOOM und GOTTLIEB (1930)].

Der geringe Sauerstoffverbrauch des Feten im Uterus erklärt weitgehend die hochgradige Resistenz gegen Sauerstoffmangel. Nach ZUNTZ (1877) verträgt der Fet das Abklemmen der Nabelschnur viermal länger als den Verschluss der Trachea nach der Geburt. Weiter ist längst bekannt, und von KÜSTNER (1928) wieder betont worden, dass der Fet oft auch schwerste Asphyxien der Mutter erstaunlich gut übersteht.

Nur angedeutet werden soll hier die Frage, wieweit der Fet bei Sauerstoffmangel seinen Energiebedarf durch Spaltung von Kohlehydraten zu decken

vermag. REISS und HAUROWITZ (1929) bzw. REISS (1932) haben gezeigt, dass neugeborene Mäuse und Ratten gegen Kohlenoxyd, Blausäure und überhaupt jede Art von Erstickung ausserordentlich resistent sind, und dass hierbei der Milchsäuregehalt im Blute schnell ansteigt. Ferner sei auf Untersuchungen von ANSELMINO und HOFFMANN (1931) sowie von NÜRNBERGER (1931) und BUZZI (1932) hingewiesen, die im fetalen Blute einen durchschnittlich um 40% höheren *Glutathiongehalt* als im mütterlichen fanden. Auch der Katalasegehalt war im fetalen Blute grösser.

Anhangsweise soll noch kurz der *Blutdruck des Fetus* besprochen werden. Beim Kinde unmittelbar nach der Geburt fand RIBEMONT (1879) in der Nabelarterie einen Druck von 64 mm Hg, HASELHORST (1929) durchschnittlich 75 mm Hg. SEITZ und BECKER (1920) geben für das Neugeborene am ersten Lebensstage einen Blutdruck von 43 mm Hg nach RIVA-ROCCI an. COHNSTEIN und ZUNTZ (1884) massen bei ausgetragenen Schaffeten 83 mm Hg in der Nabelarterie, etwa 30 mm Hg in der Nabelvene. Der Carotisdruck von annähernd ausgetragenen Ziegenfeten liegt nach SCHLOSSMANN (1932) zwischen 50 und 60 mm Hg. Unwahrscheinlich und wohl durch methodische Fehler bedingt sind die Angaben von CLARC (1932), nach dem bei Katzenfeten der Druck in der Carotis 25—30 mm Hg beträgt, und von COREY (1932), der bei weissen Ratten mittels eines um die Nabelarterie gelegten Gummimanometers nur einen Druck von 10 mm Hg fand.

Der arterielle Druck des ausgetragenen Feten ist demnach im Mittel etwa 60—70 mm Hg. Der Unterschied der Drucke in Nabelarterie und Nabelvene ist im Vergleich zu dem sonst im Körper vorhandenen Unterschied zwischen Arterien- und Venendruck verhältnismässig gering [COHNSTEIN und ZUNTZ (1884), RUNGE, BAUR und HARTMANN (1928)].

## 6. Der Übergang von Kohlehydraten durch die Placenta.

Die Ernährung und der Aufbau des Feten erfolgt in der Hauptsache durch Kohlehydrate, die durch die Placenta von der Mutter zum Feten übertreten. Dass der Fet fast ausschliesslich Kohlehydrate verbrennt, geht aus dem *respiratorischen Quotienten* hervor, der nach den Untersuchungen von BOHR (1904) beim Tier und von STANDER (1927) beim Menschen annähernd gleich 1 ist.

Auch der Übergang von Kohlehydraten von der Mutter zur Frucht ist mit aktiven Leistungen der Placenta erklärt worden. Es ist deshalb notwendig, zunächst die Tatsachen zusammenzustellen, die über den Glykogengehalt der Placenta und über den Zuckergehalt des fetalen Blutes im Vergleich zum mütterlichen bekannt sind.

a) **Der Glykogengehalt der Placenta.** Dass in der Placenta Glykogen vorhanden ist, hat schon CLAUDE BERNARD (1859) gezeigt. Beim Kaninchen enthält die unreife Placenta am 21. Tage der Gravidität nach HUGGETT (1929)

im Mittel 3,1 % Glykogen. KESSLER (1930) fand in menschlichen Placenten im 4. bis 8. Monat 0,05—0,15 % Glykogen, in reifen Placenten nach normaler Geburt im Durchschnitt 0,062 %, während nach RABE (1930) der Glykogengehalt der reifen menschlichen Placenta sehr konstant etwa 0,1 %, nach FELIX und v. OETTINGEN (1925) 0,1—0,2 % beträgt. WERTHEIMER (1930) stellte in Placenten von weissen Ratten 0,02—0,25 % Glykogen fest. Von KESSLER (1930) wie auch von RABE (1930) und zuletzt von EUFINGER (1932) wird die schon längst bekannte Tatsache unterstrichen, dass der Glykogengehalt der Placenta mit zunehmender Dauer der Gravidität auf einen sehr kleinen Wert absinkt. Ähnlich wie bei der Besprechung des Sauerstoffverbrauches der Placenta wird man auch hier allein aus dieser Tatsache den Schluss ziehen müssen, dass das Glykogen in der Placenta nur für den Eigenverbrauch und den Kohlehydratstoffwechsel der Placentarzellen selbst in Betracht kommen kann. Denn gerade dann, wenn der Kohlehydratverbrauch des Feten am grössten wird, ist der Glykogengehalt der Placenta nur noch ganz gering.

Weiterhin ist das *Glykogen der Placenta* gegenüber Eingriffen, die sonst den Glykogengehalt zum Beispiel der Leber oder des Muskels schnell und ausgiebig zu beeinflussen vermögen, in sehr bemerkenswerter Weise *unempfindlich*. So wird weder durch Zuckerfütterung der Mutter [HUGGETT (1929), KESSLER (1930), RABE (1930)] der Glykogengehalt der Placenta wesentlich erhöht, noch durch Adrenalin [HUGGETT (1929), WERTHEIMER (1930)] oder Kälteeinwirkung [WERTHEIMER (1930)] in einem dem sonstigen Glykogenschwund bei der Mutter auch nur entfernt entsprechenden Ausmass vermindert.

Unwesentlich für die Frage des Kohlehydratdurchtrittes durch die Placenta sind die mehrfach ausgeführten *histologischen Untersuchungen auf Glykogen* [Literatur bei H. A. DIETRICH (1925)]. Es ist damit zwar gezeigt worden, an welchen Stellen und Zellen der Plazenta sich Glykogen findet. Was aber weiter damit geschieht, vermögen diese Untersuchungen natürlich nicht zu entscheiden.

Durchströmt man die *überlebende menschliche Placenta* mit traubenzuckerhaltiger Lösung, so wird nach v. OETTINGEN und FELIX (1924) weder Zucker gespalten noch Glykogen in der Placenta gebildet. Von dem zugesetzten Traubenzucker wurde allerdings immer nur ein Teil (62—82 %) wiedergefunden, wie es ähnlich auch in den Versuchen von LIEPMANN und SCHULZ (1921) der Fall gewesen war. Während diese aber einen Zuckerabbau in der Placenta durch ein glykolytisches Ferment annahmen, erklären v. OETTINGEN und FELIX (1924) den Zuckerverlust mechanisch durch Ödembildung und Retention in der Placenta. Auf Grund umfangreicher Durchströmungsversuche vertritt neuerdings DELLEPIANE (1926) wieder die Meinung, dass die Placenta Glykogen und Traubenzucker zu spalten und andererseits auch Glykogen aus Traubenzucker aufzubauen vermöge. Dass die Möglichkeit hierzu vorhanden ist, muss schon im Hinblick auf den eigenen Kohlehydratstoffwechsel der

Placenta angenommen werden; dass der Aufbau oder Abbau erheblich ist, scheint dagegen auch wegen der negativen Resultate von v. OETTINGEN und FELIX (1924) unwahrscheinlich. Sicher aber ist, dass weder ein positives noch ein negatives Ergebnis zu irgendwelchen Schlussfolgerungen über die Art des Kohlehydratdurchganges durch die Placenta berechtigt.

**b) Vergleich des Zuckergehaltes im fetalen und mütterlichen Blut.** Alle neueren Untersuchungen ergeben übereinstimmend einen geringeren Zuckergehalt im fetalen Blute als im Blute der Mutter. Dies gilt auch für die Beobachtungen nach normaler Geburt beim Menschen, ganz abgesehen davon, dass durch die Wehen einerseits der Blutzucker bei der Mutter ansteigt, andererseits der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht beeinträchtigt werden kann. Damit erklärt es sich, dass die Differenzen im fetalen und mütterlichen Blutzuckergehalt bei den einzelnen Fällen sehr verschieden sind.

Einen geringeren Zuckergehalt im Blute des Feten als im Blute der Mutter fanden beim Menschen MERLETTI (1905), MORRIS (1917), HOWE und GIVENS (1923) und HELLMUTH (1926), beim Kaninchen und Meerschweinchen ARON (1923, 1924), ANSELMINO (1929) und BRANDSTRUP (1930), bei Ratten COREY (1932). Schon diese Versuche zeigen, dass *unter normalen Verhältnissen stets ein Blutzuckergefälle von der Mutter zur Frucht* vorhanden ist. Diese Tatsache wird noch deutlicher, wenn man die Untersuchungen betrachtet, bei denen der Blutzucker in Nabelvene und Nabelarterie getrennt bestimmt wurde. Dabei ergab sich wiederum ganz regelmässig, dass im Nabelarterienblut weniger Zucker enthalten ist als im Nabelvenenblut [RÉVÉSZ und TUROLT (1926), DAHL (1928), NAESLUND (1928), RUNGE und HARTMANN (1929), VÖGE (1931), ABE (1932) sowie LEVY (1932)]. BLAIR-BELL und Mitarbeiter (1928) haben schliesslich beim Menschen, SCHLOSSMANN (1932) beim Hund den Zuckergehalt in Arteria und Vena uterina, Nabelvene und Nabelarterie bestimmt und hierbei das zu erwartende Gefälle bestätigt gefunden. Die durchschnittlichen Blutzuckerwerte von BELL-BLAIR und Mitarbeitern (1928) waren für die Arteria uterina 112 mg-%, für die Vena uterina 106 mg-%, für die Nabelvene 84 mg-% und für die Nabelarterie 75 mg-%.

Damit ist sichergestellt, dass der Fet Kohlehydrate in Form von Traubenzucker aus der Placenta durch die Nabelvene zugeführt bekommt, und dass er einen Teil des Traubenzuckers aus dem Blute entnimmt und verbraucht. Wie gross der *Verbrauch an Traubenzucker* beim Feten ist, lässt sich schwer sagen, da die Differenzen im Zuckergehalt von Nabelvenen- und Nabelarterienblut zwar unter den meist üblichen Untersuchungsbedingungen (Ende der Austreibungsperiode beim Menschen) ziemlich gross sind, aber möglicherweise unter normaleren Verhältnissen kleiner werden. L. ZUNTZ (1927) berechnet auf Grund des Umstandes, dass für die Oxydationen im Fet als Brennmaterial nur der Zucker in Frage kommt, für den menschlichen Embryo im letzten Schwangerschaftsmonat einen Traubenzuckerverbrauch von 0,017 g pro Minute.

Der dauernde Zuckerstrom von der Mutter zur Frucht hört mit dem Augenblick der Geburt auf. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass der Blutzucker des Neugeborenen — besonders deutlich bei Frühgeburten — zunächst noch absinkt [GREENWALD und PENNELL (1930), HAASS (1931), LEVY (1932), KÖHLER (1932)]. Allerdings besitzt auch der Fet bereits eine eigene *Blutzuckerregulation* [ARON (1924)], wie besonders auch aus einem Versuch von BRITTON (1930) hervorgeht. Er injizierte einer Katze in der Geburt 2 Einheiten Insulin. Bei den Feten, die nach einigen Stunden geboren wurden, war der Blutzucker absolut niedrig, aber höher als bei der Mutter und stieg nach der Geburt noch weiter an. Umgekehrt sah DAHL (1930) in einem Falle von Diabetes in der Schwangerschaft den Blutzucker des Neugeborenen, der unmittelbar nach der Geburt 136 mg-% in der Nabelvene und 125 mg-% in der Nabelarterie betragen hatte, im Laufe von  $3\frac{1}{2}$  Stunden auf 59 mg-% absinken.

Der *Glykogengehalt* liegt am Ende der Schwangerschaft im mütterlichen Blute etwas höher als im fetalen [EUFINGER (1932), MAINZER (1932)]. Eine besondere Bedeutung kommt diesem Befunde nicht zu, da sich das Glykogen fast ausschliesslich in den geformten Bestandteilen des Blutes findet.

**c) Der Zuckergehalt im fetalen Blute nach Glucosebelastung der Mutter.**

Die bisher besprochenen Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Traubenzuckergefälle vom mütterlichen zum fetalen Blute vorhanden ist, und dass der Fet dauernd Glucose verbraucht. Sie machen es zwar wahrscheinlich, beweisen aber noch nicht, dass der Traubenzucker auch als solcher aus dem mütterlichen in das fetale Blut ohne aktive Mitwirkung der Placenta übertritt. Ehe diese Frage erörtert werden kann, müssen noch die Versuche geschildert werden, bei denen durch Glucosebelastung der Mutter der Konzentrationsunterschied im mütterlichen und fetalen Blut erhöht und damit die Austauschbedingungen verändert worden sind.

Gibt man der Mutter kurz vor der Geburt eine grössere Menge *Traubenzucker per os*, so ist der Blutzucker der Feten schon kurze Zeit nach der Einnahme erhöht und nähert sich dem Blutzucker der Mutter um so mehr an, je längere Zeit seit der Zuckerfütterung verstrichen ist [DAHL (1928), BRANDSTRUP (1929), NAESLUND (1928)]. Gegen die Versuchsanordnung müssen allerdings die Bedenken erhoben werden, die in Kap. 3 besprochen worden sind. Beweisend ist hier nur der Tierversuch, der den *zeitlichen Ablauf des Konzentrationsausgleiches* genau zu erfassen erlaubt.

COHNSTEIN und ZUNTZ (1888) zeigten, dass im Tierversuch nach intravenöser Traubenzuckerinfusion bei der Mutter schon nach einer Minute der Zuckergehalt im fetalen Blute vermehrt war. Später haben BRANDSTRUP (1928, 1930) und ANSELMINO (1929) ebenfalls wenige Minuten nach Beendigung der Infusion den Übergang von Glucose in das fetale Blut feststellen können. Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, wobei für jede Blutzuckerbestimmung ein Fet aus dem Uterus entnommen wurde. Ein völliger Kon-

zentrationausgleich in mütterlichem und fetalem Blute trat erst nach längerer Zeit oder überhaupt nicht ein. Ein anderes Bild bekommt man allerdings, wenn die Methode von ZWEIFEL und ZUNTZ (vgl. Kap. 3) angewendet wird. In den Versuchen von SCHLOSSMANN (1930) an Hunden war nach intravenöser Traubenzuckerinfusion der Konzentrationsausgleich zwischen mütterlichem und fetalem Blute nach spätestens 35 Minuten erreicht. Dann lag im Gegensatz zu dem normalen Verhalten der Blutzucker der Feten über dem der Mutter, weil die Mutter sich schneller des zugeführten Traubenzuckers entledigen kann als der Fet. Daher fließt nunmehr Zucker vom Fet zur Mutter zurück und dementsprechend ist auch der Zuckergehalt im Nabelarterienblut jetzt höher als im Nabelvenenblut. Einen solchen Versuch zeigt Abb. 5.

BRANDSTRUP (1928, 1930) wie auch ANSELMINO (1929) haben neben dem Traubenzucker auch noch die Durchlässigkeit der Placenta für eine Anzahl anderer Zuckerarten untersucht. Beide Autoren stimmen darin überein, dass alle Zucker bis zur Molekülgröße des Traubenzuckers ohne weiteres die Placenta zu passieren vermögen, während sie für Disaccharide nicht mehr durchlässig ist.

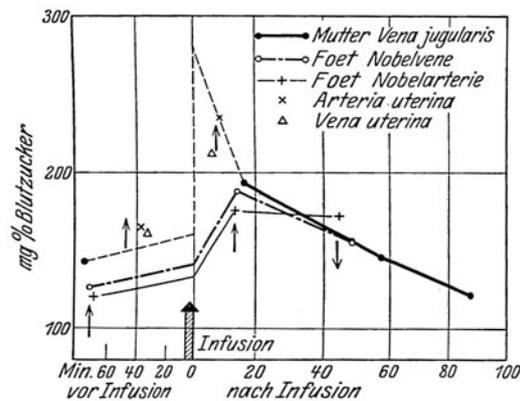


Abb. 5. Hochträchtiger Dackel in Wanne mit Kochsalzlösung. 4 g Glucose intravenös. ↑ bedeutet normales Zuckergefälle von der Nabelvene zur Nabelarterie bzw. von der Arteria uterina zur Vena uterina; ↓ deutet die Umkehr des normalen Zuckerstromes an. [Aus H. SCHLOSSMANN: Z. exper. Med. 72, 408 (1930).]

#### d) Der Mechanismus des Glucoseaustausches zwischen Mutter und Frucht.

Die Frage nach dem Mechanismus des Kohlehydratüberganges von der Mutter zur Frucht lässt sich nunmehr klar beantworten. Die Kohlehydrate gelangen in Form von Traubenzucker aus dem mütterlichen in das fetale Blut, da infolge des ständigen Zuckerverbrauches der Frucht ein Gefälle von der Mutter zur Frucht vorhanden ist. Wird aber im Tierexperiment das Gefälle umgekehrt, so fließt sofort und entgegengesetzt dem normalen Verhalten Traubenzucker von der Frucht zur Mutter.

Mit einer aktiven Mitarbeit der Placenta beim Traubenzuckeraustausch, in welcher Form man sie sich auch vorstellen möge, ist dies nicht vereinbar. Weder von Fermenten noch von sekretorischen Leistungen des Chorionepithels kann der Übergang der Glucose durch die Placenta abhängen. Zunächst erfolgt der Konzentrationsausgleich des Traubenzuckers im mütterlichen und fetalen Blute bei entsprechenden Versuchsbedingungen so schnell, und es treten in kurzer Zeit solche Mengen Glucose durch die Placenta, dass es sich nur um eine Diffusion oder Filtration handeln kann. Noch mehr aber spricht gegen eine aktive Leistung der Placenta beim Durchtritt der

Glucose der Umstand, dass der Zuckerstrom von der Mutter zur Frucht umkehrbar ist.

Keine einzige Tatsache spricht dafür, dass neben der Diffusion von Traubenzucker noch irgendeine aktive Funktion des Chorionepithels am Kohlehydrattransport durch die Placenta in vivo beteiligt ist. Ebenso unbewiesen wie unwahrscheinlich ist auch die Auffassung, dass die Placenta etwa auf der mütterlichen Seite Glykogen aus Traubenzucker aufbaut, um dann auf der fetalen Seite das Glykogen wieder zu Traubenzucker zu spalten.

Für eine aktive Leistung der Placenta beim Übergang des Traubenzuckers ist angeführt worden, dass der Zuckergehalt im mütterlichen Blute besonders nach Glucosebelastung sehr viel höher sein kann als der Blutzucker des Feten. Der Unterschied ist jedoch gar nicht so erheblich, wenn man nur die tierexperimentellen Befunde betrachtet. Die Versuche am Menschen sind wegen der Störungen im placentaren Stoffaustausch während der Geburt für quantitative Wertungen unbrauchbar, und dasselbe gilt natürlich auch für den Tierversuch, wenn aus irgendeinem Grunde die Zirkulation in der Placenta leidet. Ein völliger Konzentrationsausgleich zwischen mütterlichem und fetalem Blute kann unter normalen Bedingungen infolge des Zuckerverbrauches der Feten natürlich niemals eintreten.

Seit COHNSTEIN und ZUNTZ (1888) ist der Kohlehydrataustausch zwischen Mutter und Frucht immer wieder so betrachtet worden, wie es eben geschehen ist [MORRISS (1917), SLEMONS (1919), HOWE und GIVENS (1923), L. ZUNTZ (1927), BRANDSTRUP (1928), RUNGE und HARTMANN (1929), KESSLER (1930), SCHLOSSMANN (1930), ABE (1932)]. Aber noch in den letzten Jahren haben sich unter anderen HELLMUTH (1926) und v. OETTINGEN (1928) für eine aktive Leistung der Placenta beim Durchgang der Kohlehydraten eingesetzt. Ganz besonders findet sich diese Auffassung auch in den Übersichten von DIETRICH (1925) und MAYER (1929). DIETRICH schreibt: „Wir müssen demnach anscheinend auch für die Aufnahme der Kohlehydrate auf vitale Prozesse im Chorionepithel zurückgreifen“, und nach MAYER ist eine „reine Diffusion wegen der sehr verschiedenen Konzentration des Glykogens (?) im mütterlichen und kindlichen Blut schwerlich anzunehmen“. Begründet werden diese Sätze mit Argumenten, die nach dem, was in diesem Kapitel gesagt worden ist, nicht als stichhaltig angesehen werden können. Ebenso wie für den Gasaustausch durch die Placenta *kann auch für den Traubenzucker- und damit für den Kohlehydrataustausch zwischen Mutter und Frucht mit Sicherheit behauptet werden, dass es sich um einen Übergang aus dem mütterlichen in das fetale Blut durch die Placenta allein auf Grund physikalischer Vorgänge ohne aktive Leistungen von Zellen der Placenta handelt.*

## 7. Der Übergang von Eiweiss durch die Placenta.

Die Frage, wie der Fötus das zum Aufbau notwendige Eiweiss erhält, hat dem Verständnis früher besondere Schwierigkeiten bereitet. Schon seit langem war bekannt, dass Eiweissmoleküle die Placenta nicht zu passieren vermögen. Auch Peptone [WERTHEIMER und DELEZENNE (1895)] gehen nicht durch die Placenta. Zwar hat ZUNTZ (1877) vorausahnend schon mit der Möglichkeit gerechnet, „dass nicht Blutalbumin, sondern andere leichter diffundierende Verbindungen in das fetale Blut eintreten“. Jedoch handelte es sich hierbei zunächst nur um eine Hypothese, und so war es verständlich, dass HOFBAUER (1905) auf Grund der Entdeckung eiweisspaltender Fermente in der Placenta zu der Annahme kam, dass die Placenta den Übergang von Eiweiss aus dem mütterlichen in das fetale Blut durch eine aktive Leistung des Chorionepithels vermittele. Er fand weder im Blute der Mutter noch in dem des Fötus Albumosen, dagegen in der Placenta, und glaubte, dass die Placenta auf der mütterlichen Seite Bluteiweiss bis zu Albumosen abbaut und auf der fetalen Seite wieder Eiweiss aus den Albumosen aufbaut. In der isolierten durchströmten Placenta will DELLEPIANE (1927) sowohl einen Aufbau von höheren Eiweisspaltprodukten aus Aminosäuren wie auch eine Eiweisspaltung unter Bildung von Aminosäuren festgestellt haben. Besonders die erstere Behauptung erscheint kaum glaubhaft. Über die Frage des Eiweissdurchtrittes durch die Placenta sagen aber diese Versuche an der isolierten Placenta aus den schon mehrfach erörterten Gründen nichts aus. Nach YAMASAKI (1923) vermag die überlebende Placenta nicht Histidin in Histamin umzuwandeln. Aminosäuren werden, wie KREBS (1932) gezeigt hat, in der Rattenplacenta nicht desamidiert.

RUPP und BICKENBACH (1932) konnten neuerdings zeigen, dass die Placenta *in vivo* aus bromierten Eiweissverbindungen Brom nicht abzuspalten und damit das in den intervillösen Räumen kreisende Bluteiweiss nicht fermentativ zu zerlegen vermag.

Später gelang dann der Nachweis, dass sämtliche für den Aufbau des Eiweissmoleküls notwendigen Aminosäuren im strömenden Blute vorhanden sind. Damit schien auch das Problem des Überganges von Eiweiss durch die Placenta in ähnlicher Weise gelöst wie für die Kohlehydrate. Allerdings ergaben sich einige Schwierigkeiten durch die Beobachtung, dass regelmässig der *Gehalt des fetalen Blutes an Aminosäuren* höher ist als der Gehalt des mütterlichen Venenblutes. Beim Menschen fanden nach Beendigung der Geburt den Aminosäuregehalt im Nabelschnurblut höher als im Armvenenblut der Mutter RABINOVITCH (1914), MORSE (1917) in 70% der untersuchten Fälle, HELLMUTH (1924) in 56 von 63 Fällen, PLASS und MATTHEW (1925), v. OETTINGEN (1926), SHIBAYAMA (1927), NAESLUND (1931) und HEYNEMANN (1931). Nach LICHTENSTEIN (1931) ist übrigens der Aminosäuregehalt des Blutes bei Neugeborenen um so höher, je geringer das Geburtsgewicht ist. Bei getrennter

Bestimmung der Aminosäuren im Nabelvenen- und Nabelarterienblut fanden HEYNEMANN (1931) sowie NAESLUND (1931) ein Gefälle Nabelarterie-Nabelvene. In den Versuchen von NAESLUND (1931) war der Unterschied allerdings so gering, dass er wohl innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode liegt. Nur in 5 von 9 Fällen war der Aminosäuregehalt im Nabelarterienblut höher als im Nabelvenenblut und betrug im Mittel 8,7 gegen 8,3 mg-%. SHIBAYAMA (1927) stellte fest, dass im Retroplacentarblut der Aminosäuregehalt höher ist als im Armvenenblut, allerdings immer noch niedriger als im Nabelschnurblut.

Mit diesen Untersuchungen stimmen die Ergebnisse des Tierversuches überein. Beim Kaninchen fanden SNYDER und HOSKINS (1926) sowie BRANDSTRUP (1928, 1931) einen höheren Aminosäuregehalt im Nabelschnurblut als bei der Mutter, und die gleiche Beobachtung machte SCHLOSSMANN (1932) bei Hunden; zwischen Aminosäuregehalt von Nabelvenen- und Nabelarterienblut war praktisch kein Unterschied vorhanden. Dagegen waren die absolut allerdings ausserordentlich hohen Aminosäurewerte, über die BICKENBACH und RUPP (1931) berichten, im Blute der Nabelvene und einer Vene des Uterus bei Kaninchen und Hunden gleich. Dieser Befund ist vielleicht für die folgende Besprechung der Art des Durchganges der Aminosäuren durch die Placenta von Bedeutung.

Experimentell ist die Frage des Überganges niederer Eiweisspaltprodukte durch die Placenta von POLITI (1912) sowie von BUGLIA (1913) in der Weise angegangen worden, dass sie trächtigen Hunden tryptisch verdaute Witte-Peptonlösungen intravenös injizierten. Sie fanden bei den Feten einen deutlichen Anstieg des Reststickstoffes im Blute, den sie auf den Übergang von Eiweisspaltprodukten aus dem mütterlichen Blute bezogen. LUCK und ENGLE (1929) gaben trächtigen weissen Ratten Glycin oder Alanin und sahen eine Zunahme des Aminosäuregehaltes der ganzen Feten. In neueren Versuchen [BRANDSTRUP (1928, 1931), BICKENBACH und RUPP (1931, 1932), SCHLOSSMANN (1932)] wurden trächtigen Kaninchen oder Hunden Aminosäuren intravenös injiziert und die Veränderungen des Aminosäuregehaltes im mütterlichen und fetalen Blute beobachtet. Der Übergang der Aminosäuren durch die Placenta konnte in allen Fällen einwandfrei erwiesen werden. Niedere Polypeptide, wie zum Beispiel Glycyl-Glycin, gehen nach BICKENBACH und RUPP (1932) in gleicher Weise durch die Placenta wie einfache Aminosäuren. Die Grenze der Passierfähigkeit ist durch die Grösse des Moleküls gegeben.

Bei einer intravenösen Aminosäureinfusion bei der Mutter ist schon nach wenigen Minuten ein deutlicher Anstieg im Aminosäuregehalt des Nabelvenenblutes zu sehen. Der Ausgleich mit dem mütterlichen Blute erfolgt zwar etwas langsamer, aber prinzipiell genau so wie beim Traubenzucker (Abb. 6). Mit der Abb. 6 stimmen übrigens die kürzlich von BICKENBACH und RUPP (1932) veröffentlichten Kurven genau überein.

Der *Eiweissbedarf des Feten* wird also in der Weise gedeckt, dass *Aminosäuren* durch die Placenta aus dem mütterlichen in das fetale Blut *übertreten*. Man darf wohl annehmen, dass im Organismus des Feten der Eiweissaufbau aus den Aminosäuren des Blutes in der gleichen Art vor sich geht wie im extrauterinen Leben. Eine aktive Tätigkeit der Placenta im Sinne eines Abbaues von Eiweiss auf der einen Seite und Wiederaufbau auf der anderen, wie es HOFBAUER (1905) vermutet hatte, kann als ausgeschlossen gelten. Auch nur für einen Aufbau von Eiweiss aus Aminosäuren des mütterlichen Blutes auf der fetalen Seite der Placenta, mit dem MAYER (1929) noch rechnen zu müssen glaubt, liegen keinerlei Beweise vor. Schon 1919 schrieb SLEMONS: „At present, there is not the slightest excuse for assuming that the placenta synthesizes protein for the fetus“. Dem ist auch heute nichts hinzuzufügen.

Es kann weiter mit grösster Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass auch der *Durchtritt der Aminosäuren durch die Placenta* ohne aktive Mitwirkung des Chorionepithels genau wie beim Traubenzucker nur auf Grund physikalischer Vorgänge vor sich geht. Diese Auffassung wurde bereits von SLEMONS (1919) ausgesprochen, und sie wird besonders von allen geteilt, die experimentell über die Durchlässigkeit der Placenta für Aminosäuren gearbeitet haben [LUCK und ENGLE (1929), BRANDSTRUP (1931), BICKENBACH und RUPP (1932), SCHLOSSMANN (1932)]. Denn es ist sicher, dass sie bei Herstellung

eines grösseren Aminosäuregefälles von der Mutter zur Frucht diffundieren. Nur so kann eine Kurve, wie Abb. 6 sie zeigt, erklärt werden. Es ist aber nicht anzunehmen und keine bekannte Tatsache spricht dafür, dass unter normalen Verhältnissen der Durchgang der Aminosäuren durch die Placenta anders erfolgt wie unter den Bedingungen der geschilderten Versuche.

Zu besprechen bleibt nur noch der immer wieder erhobene Befund, dass der *Aminosäuregehalt im Nabelschnurblut höher zu sein scheint als im mütterlichen Blute*. Hierzu ist zunächst zu sagen, dass im allgemeinen peripheres Venenblut der Mutter zum Vergleich herangezogen wurde. SHIBAYAMA (1927) hat aber gezeigt, dass im Retroplacentarblut mehr Aminosäuren enthalten sind als im Armvenenblut, und nach BICKENBACH und RUPP (1932) soll sogar ein Unterschied im Aminosäuregehalt von Uterusvenen- und Nabelschnurblut überhaupt nicht vorhanden sein. Auf jeden Fall scheint es sicher, dass sich die Differenz im Aminosäuregehalt des mütterlichen und fetalen Blutes erheblich verringert, wenn mit Blut aus den Venen des Uterus verglichen wird.

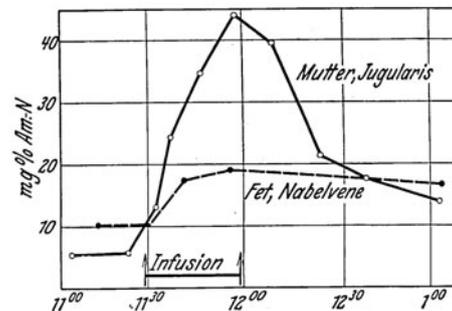


Abb. 6. Hochträchtiger Dobermann, 18,7 kg. Wanne mit Kochsalzlösung. Gewicht des Feten 170 g. Infusion einer 10 %igen Alaninlösung in die Jugularis der Mutter von 11 Uhr 29 Min. bis 11 Uhr 59 Min., insgesamt 158 cem = 15,8 g Alanin. Bestimmung der Aminosäuren nach FOLIN. [Aus H. SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. 166, 83 (1932.)]

Hierauf kommt es aber an. Vielleicht werden Aminosäuren im mütterlichen Teil der Placenta auf irgendeine Weise (Adsorption?) angereichert.

Zur Erklärung des noch verbleibenden Unterschiedes könnte man daran denken [SLEMONS (1919)], dass der höhere Gehalt des fetalen Blutes an Aminosäuren mit der grösseren Zahl der Erythrocyten und der Adsorbierbarkeit der Aminosäuren an die roten Blutkörperchen zusammenhängt. Nach einer Berechnung von BRANDSTRUP (1931) wird jedoch die Differenz damit nicht voll erklärt. Ebenso fanden PLASS und MATTHEW (1925) im Mittel von 20 Versuchen 6,1 mg-% Aminosäurestickstoff im Gesamtblut der Mutter gegen 8,2 mg-% des fetalen Blutes, dagegen 9,1 bzw. 10,3 mg-% bei den roten Blutkörperchen der Mutter bzw. der Frucht. Das Volumen der mütterlichen Erythrocyten betrug dabei 34,4%, der fetalen 47,2%.

Weiter kommt noch in Frage, dass infolge der kolloidchemischen Unterschiede im mütterlichen und fetalen Blute die Adsorption von Aminosäuren an Kolloide im fetalen Blute grösser sein kann als im mütterlichen [BRANDSTRUP (1931)]. Es wäre ferner möglich, dass ein Teil der Aminosäuren im fetalen Blute in einer Form polymerisiert ist, dass er zwar mit den üblichen Methoden zur Bestimmung der Aminosäuren erfasst wird, andererseits aber osmotisch keine Rolle mehr spielt.

Welche dieser Möglichkeiten zutrifft, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden; vielleicht treffen manche Umstände zusammen. Jedenfalls aber dürfte sich früher oder später der scheinbar mit einer Diffusion der Aminosäuren durch die Placenta im Widerspruch stehende etwas höhere Aminosäuregehalt des fetalen Blutes in einer Weise erklären lassen, der auch den letzten Zweifel an einem rein physikalischen Durchtritt der Aminosäuren durch die Placenta behebt.

## 8. Der Übergang von Lipoiden und Fett durch die Placenta.

Die Untersuchungen von HERRMANN und NEUMANN (1912), von SLEMONS und STANDER (1923) sowie von HELLMUTH (1926) zeigen, dass beim Menschen das fetale Blut viel weniger *Neutralfette* enthält als das mütterliche. Auch der *Cholesteringehalt des fetalen Blutes* wird nur mit einem Bruchteil des Gehaltes im Blute der Mutter angegeben [CHAUFFARD, LAROCHE und GRIGAUT (1911), HERRMANN und NEUMANN (1912), KLINKERT (1913), SLEMONS und STANDER (1923), GYÖRGY (1924), HORNUNG (1926), HELLMUTH (1926), ARSTAMIANZ (1926), HINGLAIS und GOVAERTS (1930)]. Das gleiche gilt für den Gehalt des mütterlichen und fetalen Blutes an lipoidgebundenem Phosphor [PLASS und TOMPKINS (1923), GYÖRKY (1924), HELLMUTH (1926)]. CORDA (1931) fand entsprechend im fetalen Teil der Placenta weniger Cholesterin als im mütterlichen. Im Nabelarterienblut ist nach GRIGAUT (1913) weniger Cholesterin enthalten als im Nabelvenenblut, und nach ARSTAMIANZ (1926) soll das Nabelarterienblut sogar fast frei von Cholesterin sein. Jedenfalls scheint sicher,

dass beim Menschen Cholesterin in nicht unerheblichen Mengen in Feten zurückgehalten wird.

Diesen Beobachtungen widersprechen allerdings zwei Befunde bei Nagern. KREIDL und DONATH (1910) fanden im Serum von Meerschweinchenfeten einen höheren Fettgehalt als bei der Mutter, und BAUMANN und HOLLY (1926) bei Kaninchen mehr Cholesterin und Lipoidphosphor im fetalen als im mütterlichen Blute. Im Gegensatz zum Menschen ist übrigens beim Kaninchen, das überhaupt hinsichtlich seines Blutlipoidgehaltes Besonderheiten zeigt [BANG (1918)], der Cholesteringehalt des mütterlichen Blutes in der Gravidität gegenüber der Norm erniedrigt.

Für die *Art des Durchganges von Fett und Lipoiden durch die Placenta* gelten die gleichen Erwägungen, die in den letzten beiden Kapiteln hinsichtlich der Kohlehydrate und des Eiweisses angestellt worden sind. HOFBAUER (1905) vergleicht die Fettaufnahme des Chorionepithels mit der des Darmepithels. Er nimmt an, dass in der Placenta das Fett resorbiert wird, und dass auch die Fettaufnahme eine aktive Leistung der Placenta darstellt. Zu dieser Auffassung kam er zum Teil durch *histologische Untersuchungen*, welche die Verteilung des Fettes in der Placenta aufklärten, und die später besonders von GOLDMANN (1912) bestätigt und ergänzt wurden. Zuletzt wollen MIGLIAVACCA (1929) und PIANESE (1930) den Durchtritt von Fetttropfen in die fetalen Capillaren gesehen haben. Aber mit histologischen Methoden ist sicher nicht die Entscheidung der Frage möglich, ob es sich bei dem Fett in der Placenta um „Resorptionsfett“ oder um „stabiles Fett“ [BALLERINI (1912)] handelt, und ob überhaupt Fett aus der Placenta in den fetalen Kreislauf übergeht. Noch viel weniger vermögen diese Untersuchungen etwas über den Mechanismus des Fettdurchtrittes durch die Placenta auszusagen. Es sei auf die kritische Besprechung dieses Themas durch RUPP und BICKENBACH (1932) verwiesen.

HOFBAUER (1905) nahm weiter als wahrscheinlich an, dass das Fett beim Durchgang durch die Placenta gespalten werde. Er selbst fand in der Placenta Enzyme, die Salol zu spalten vermögen. Lipasen sind in den folgenden Jahren in der Placenta reichlich gefunden worden, neuerdings von ANSELMINO und HOFFMANN (1929) sowie von ABE (1930), wobei sich zeigte, dass die Lipasen der Placenta im Gegensatz zu den Darmlipasen sehr empfindlich gegen Atoxyl und unempfindlich gegen Chinin sind. Der Gehalt an Lipasen ist im übrigen im mütterlichen und fetalen Blute, wie es auch für andere Fermente gilt, ein ganz verschiedener [MIZUHARA (1926), HELLMUTH (1926), NÜRNBERGER (1929)].

Die Frage, ob Fette die Placenta ungespalten zu passieren vermögen, ist kürzlich durch BICKENBACH und RUPP (1931) einwandfrei gelöst worden. Sie injizierten trächtigen Kaninchen intravenös Ölsäuremethylester oder Palmitinsäureamylester. Findet in der Placenta eine Spaltung der Fette statt, so mussten im fetalen Organismus die injizierten Fettsäuren an Glycerin

gebunden sein, wie es aus entsprechenden Versuchen bei der Darmresorption von Fetten, die mit anderen Alkoholen wie mit Glycerin verestert waren, bekannt ist. Das Vorkommen von Methyl- oder Amylfetten im Feten konnte nur so gedeutet werden, dass die injizierten Fette in der Placenta nicht gespalten werden; trat eine Spaltung der Fette in der Placenta ein, konnten Methyl- oder Amylalkohol im Blute des Feten nur in freier Form oder überhaupt nicht vorhanden sein. In den Versuchen von BICKENBACH und RUPP (1931) zeigte sich nun, dass nach der Injektion grösserer Mengen der genannten Fette bei der Mutter das fetale Blut zunächst frei von Methyl- und Amylalkohol war, dass aber beide Alkohole nach Verseifung des Blutes und Aufspaltung der Neutralfette nachweisbar wurden. Damit ist *sichergestellt, dass Fette die Placenta ohne vorherige Spaltung zu passieren vermögen*. Aus den Kontrollversuchen von BICKENBACH und RUPP (1931) ist noch zu erwähnen, dass die Lipasen der Placenta im Reagensglas Methyl- bzw. Amylester von Fettsäuren genau so aufspalten wie jedes andere Fett. Damit ist wieder ein Beweis geliefert, dass die in der Placenta vorhandenen Fermente nichts mit funktionellen Leistungen der Placenta hinsichtlich des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht zu tun haben.

Die in der Literatur ebenfalls vertretene Auffassung, dass die Placenta die Fähigkeit oder Aufgabe habe, aus Kohlehydraten des mütterlichen Blutes Fett zu bilden und dieses dann an den Feten weiterzugeben, braucht nicht erst ernsthaft diskutiert zu werden [vgl. RUPP und BICKENBACH (1932)].

DIETRICH (1925) sowie MAYER (1929) glaubten in ihren Übersichten über die Biologie der Placenta noch mit aktiven Leistungen der Placenta beim Durchgang der Fette in irgendeiner Form rechnen zu müssen. Demgegenüber muss darauf hingewiesen werden, dass auf Grund des kritisch verwerteten Tatsachenmaterials nicht der geringste Beweis für eine solche Auffassung vorliegt. Im Gegenteil *spricht alles dafür, dass auch für den Durchgang von Fetten und Lipoiden die Placenta nichts anderes darstellt als eine trennende Membran zwischen mütterlichem und fetalem Blute ohne eigene aktive Funktion*. Beim Menschen zum mindesten ist ja auch ein sehr erhebliches Gefälle von der Mutter zur Frucht vorhanden. Bei den Fetten und Lipoiden muss man natürlich auch daran denken, dass der Durchgang durch eine Schicht lebender Zellen anders erfolgt als etwa beim Traubenzucker oder bei den Aminosäuren. Diese Frage sei hier nur angedeutet, da sie im Zusammenhang im letzten Kapitel besprochen werden soll.

Wenn somit die Art des Durchtrittes von Lipoiden und Fetten durch die Placenta klargestellt ist, bleibt noch zu erörtern, *in welchem Ausmasse ein solcher Durchgang stattfindet*. Von einigen Autoren wird die Meinung vertreten, dass das fetale Fett gar nicht oder nur zum kleineren Teile aus dem mütterlichen Blute stammt, sondern dass der Fetus sein Fett im wesentlichen aus Kohlehydraten bildet [BALLERINI (1912), SLEMONS (1919), NÜRNBERGER

(1930)]. Es ist aber sicher, dass im Tierversuch bei reichlichem Angebot körperfremder Fette an die Mutter diese auch bei den Feten nachgewiesen werden können. Schon HOFBAUER (1905) fand bei Fütterung trächtiger Meer-schweinchen mit Cocosfett die dort vorkommende Laurinsäure im Körperfett der Feten wieder. RUPP und BICKENBACH (1932) fütterten Kaninchen über längere Zeit mit Leinsamen; nicht nur die Jodzahl des mütterlichen Fettes war entsprechend erhöht, sondern auch die des fetalen Fettes. Ähnliche Ergebnisse erhielt SINCLAIR (1933) bei Fütterung trächtiger Ratten mit un-gesättigten Fettsäuren des Lebertrans. Einige der Versuche von RUPP und BICKENBACH (1932) gibt die nachstehende Tabelle wieder:

Jodzahlen des Fettes der etwa 7 Wochen mit Leinsamen ernährten Muttertiere und ihrer Jungen.

	Kontrolltiere mit nor- malem Futter	Kaninchen 106	Kaninchen 150	Kaninchen 153	Kaninchen 152
Fett des Futters (Lein- samen) . . . . .	—	163,8	163,8	163,8	163,8
Fett des Muttertieres (Depotfett)					
a) Halsfett . . .	57,6	138,0	120,4	130,0	114,8
b) Bauchfett . .	61,7	141,9	132,2	146,2	113,8
Depotfett der Feten . . .	70,5	120,0	123,4	136,5	115,0
Gesamtfett der Feten . .	79,9	118,5	121,0	126,5	114,0

Damit ist gezeigt, dass zum mindesten unter bestimmten experimentellen Bedingungen fast das gesamte fetale Depotfett aus dem Bestande der Mutter stammt. Allerdings ist nicht sicher, ob nicht unter normalen Verhältnissen doch ein mehr oder weniger grosser Teil des fetalen Fettes aus Kohlehydraten vom Feten gebildet wird. Es ist auch möglich, dass hierbei graduelle Unter-schiede bei den einzelnen Säugetieren vorkommen. Endgültig entscheiden lässt sich diese Frage heute noch nicht.

## 9. Die Durchlässigkeit der Placenta für Hormone und Vitamine.

a) **Insulin.** Die Frage nach der Möglichkeit eines Überganges von Insulin durch die Placenta hat ein gewisses praktisches Interesse im Hin-blick auf den Verlauf des Diabetes in der Schwangerschaft. Die klinischen Angaben sind allerdings widersprechend. Der Diabetes verschlimmert sich in der Schwangerschaft im allgemeinen nach OFFERGELD (1908), UMBER und ROSENBERG (1928), NOTHMANN und HERMSTEIN (1932) u. a. Auch nach SCHUR (1928) ist die Schwangerschaft beim Diabetes eine schwere Komplika-tion. Eine Besserung gegen Ende der Schwangerschaft oder Verschlim-merung sofort nach der Geburt beschreiben unter anderen LAMBIE (1927),

STANDER und PECKHAM (1927), HOLZBACH (1926, 1929), DAHL (1930) sowie NEVINNY und SCHRETTNER (1930) (hier auch Angabe der neueren Literatur). Es lag nahe, bei diesen Fällen an einen Schutz der Mutter durch das fetale Pankreashormon zu denken. Besonders HOLZBACH (1926, 1929) hat sich für diese Auffassung auf Grund der Beobachtung eingesetzt, dass in einem Falle von Diabetes in graviditate nach dem intrauterinen Fruchttod der Blutzucker der Mutter steil anstieg. Jedoch kann eine günstige Einwirkung der Schwangerschaft auf einen bestehenden Diabetes ebensogut wie mit einem Übergang von fetalem Pankreashormon auf die Mutter durch den Zuckerabfluss zum Feten hin erklärt werden [STANDER und PECKHAM (1927), LAMBIE (1927), HANSEN (1928), NEVINNY und SCHRETTNER (1930)]. Nur angedeutet sei, dass auch die Einflüsse der Schwangerschaft auf die weiblichen Genitalhormone und das Hypophysenvorderlappenhormon hinsichtlich eines Diabetes in graviditate von Bedeutung sein könnten [KAUFMANN (1929) u. a.]. Ob Insulin durch die Placenta hindurchgeht, kann jedenfalls durch die klinische Beobachtung des Diabetes in der Schwangerschaft nicht entschieden werden.

Auf Grund von Tierversuchen ist der Übergang von Insulin durch die Placenta zuerst von CARLSON und Mitarbeitern (1911, 1914, 1915) behauptet worden. Sie exstirpierten bei trächtigen Hunden das Pankreas. Da der Diabetes ausblieb oder doch geringer war als sonst nach der Pankreasexstirpation, nahmen sie an, dass das fetale Pankreashormon die Mutter zu erreichen und zu schützen vermag. ALLEN (1921) sah bei einem Hunde, dem das Pankreas teilweise exstirpiert war, eher eine Verschlimmerung des Diabetes durch die Trächtigkeit und bestritt deshalb den Übergang von Pankreashormon durch die Placenta. Bestätigt wurden dagegen die Versuchsergebnisse von CARLSON durch PITIMADA (1923) sowie durch SIMON, STULZ und ARON (1923), die sich auch den Schlussfolgerungen CARLSONS anschlossen, und durch LAFON (1913). LAFON hielt aber damit den Übergang von Pankreashormon vom Feten zur Mutter nicht für zwingend erwiesen, da die günstige Wirkung der Trächtigkeit auf den Diabetes auch durch Zuckerverbrennung im Feten erklärt werden könne. Ähnlich hat auch ARON (1924, 1929) später die Versuche von SIMON, STULZ und ARON (1923) gedeutet. Er kam durch Beobachtung des Blutzuckers bei Mutter und Feten nach Pankreasexstirpation und Insulininjektionen zu der Auffassung, dass die Placenta bis zum Eintritt der Geburt für Insulin undurchlässig ist.

Wird der Mutter Insulin injiziert, so sinkt auch der Blutzucker der Feten, jedoch nicht so stark wie bei der Mutter [ARON (1929), COREY (1932)]. Es kann dann, wie Versuche von BRITTON (1930) zeigen, der Blutzucker der Feten erheblich über dem der Mutter liegen und Zucker von den Feten zur Mutter abströmen. Dass hierdurch die Mutter weitgehend vor der Insulinwirkung geschützt wird, geht ebenfalls aus den Versuchen von BRITTON (1930) hervor.

Er sah, dass bei einer Katze unmittelbar vor dem Wurf nach zwei Einheiten Insulin der Blutzucker ohne hypoglykämische Symptome auf 43 mg-% abfiel, während einige Wochen später die gleiche Insulindosis einen schweren hypoglykämischen Shock bei einem Blutzucker von 29 mg-% hervorrief.

Zur experimentellen Entscheidung der Frage, ob die Placenta für Insulin durchlässig ist, injizierten SNYDER und HOSKINS (1927) bei trächtigen Kaninchen in die Feten intraperitoneal Insulindosen, die bei der Mutter Krämpfe hervorgerufen hätten. Hierbei trat eine Hypoglykämie bei der Mutter nicht auf. Dass aber der Blutzucker der Mutter doch beeinflusst wird, wenn den Feten genügend grosse Insulindosen gegeben werden, zeigen übereinstimmend einige neuere Versuche. PACK und BARBER (1928, 1930) sahen bei Ziegen, RUPP (1930) bei Kaninchen, MACCHIARULO (1930) bei Meerschweinchen, COREY (1932) bei Ratten, nach Insulinisierung der Feten eine ausgesprochene Senkung des mütterlichen Blutzuckers besonders dann, wenn er vorher durch Traubenzuckerzufuhr oder durch Äthernarkose künstlich erhöht worden war. Sie schlossen aus ihren Versuchen, dass ein Teil des in die Feten injizierten Insulins durch die Placenta auf die Mutter übergeht. OLOW (1930), der genau die gleichen Versuchsergebnisse an Kaninchen erhielt, denkt bereits an die Möglichkeit, dass die Senkung des mütterlichen Blutzuckers auch durch Zuckerabfluss zum Feten erklärt werden könnte.

Dass diese Erklärung tatsächlich die richtige ist, zeigen die Versuche von SCHLOSSMANN (1931) an trächtigen Hunden. Die Feten, die nach der in Kapitel 3 beschriebenen Methode in einer Wanne mit Kochsalzlösung entbunden waren, erhielten bis zu 280 Einheiten Insulin. Trotzdem sank der Blutzucker der Mutter niemals unter eine gewisse Grenze, die für Hunde etwa bei 80 mg-% liegt. Auch aus den Kurven und Zahlen der vorstehend genannten Autoren geht hervor, dass der Blutzucker der Mutter ganz unabhängig von der Insulindosis, welche die Feten erhalten hatten, immer nur bis zu einem Punkte absinkt, an dem offenbar regulatorisch die Zuckermobilisation der Mutter einsetzt. Wenn Insulin durch die Placenta hindurchginge, müsste wenigstens eine gewisse Beziehung zwischen der Senkung des Blutzuckers bei der Mutter und der den

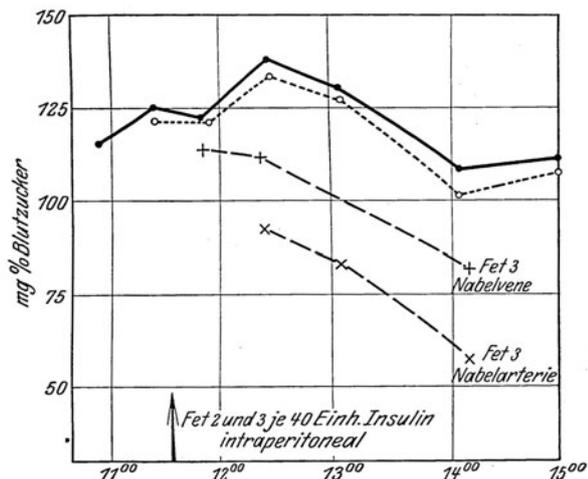


Abb. 7. Zuckerabstrom von der Mutter zur Frucht nach Insulininjektion in die Feten. Schäferhündin, hochträchtig, 32,2 kg Gewicht, Pernoktonnarkose. 4 Feten, die in Wanne mit Kochsalzlösung entbunden wurden. Fet 2 und 3 erhielten je 40 Einheiten Insulin Höchst intraperitoneal. ● Blut aus Vena jugularis der Mutter; ○ Nabelvenenblut der Kontrollfeten 1 und 4. [Aus H. SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. 159, 213 (1931).]

Feten injizierten Insulinmenge vorhanden sein. Es geht also *nicht Insulin vom Feten zur Mutter, sondern Zucker von der Mutter zum Feten* über. Weiter spricht gegen eine Durchlässigkeit der Placenta für Insulin, dass der Blutzucker der Mutter in dem Augenblick wieder zu steigen beginnt, in dem der placentare Kreislauf bei dem letzten der mit Insulin behandelten Feten unterbrochen wird [vgl. im einzelnen SCHLOSSMANN (1931)].

Wie erheblich der Zuckerabfluss von der Mutter zur Frucht unter solchen Versuchsbedingungen ist, zeigt Abb. 7. Die Differenz im Zuckergehalt von Nabelvenen- und Nabelarterienblut beträgt hier etwa 25 mg in 100 ccm. Nimmt man den Blutdurchfluss durch den fetalen Teil der Placenta nach den Berechnungen aus Kapitel 5 mit etwa 50 ccm pro Kilogramm Fet und Minute an, so ergibt sich für einen Hundefeten von 300 g ein stündlicher Abfluss von 225 mg Traubenzucker von der Mutter zur Frucht. Das Absinken des mütterlichen Blutzuckers im Laufe einiger Stunden erklärt sich damit ohne weiteres, zumal in den meisten Versuchen mehrere Feten Insulin erhielten und der stündliche Zuckerabfluss von der Mutter zur Frucht dann noch entsprechend zu multiplizieren ist.

Aus alledem geht wohl mit Sicherheit hervor, dass *Insulin die Placenta nicht zu passieren vermag*. Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass selbst nach sehr hohen Insulindosen, welche die Feten erhielten, der Blutzucker der Mutter nicht schneller und nicht tiefer absinkt als auf Grund des Zuckerabflusses von der Mutter zu den hypoglykämischen Feten zu erwarten war. Der Übergang auch nur eines kleinen Teiles der injizierten Insulinmenge hätte dagegen bei der Mutter einen hypoglykämischen Shock hervorrufen müssen.

Auch für den Diabetes des Menschen wird man die Annahme einer Schutzwirkung des fetalen Pankreas in dem Sinne, dass fetales Insulin in den mütterlichen Organismus gelangt, aufgeben müssen [THOMAS (1926)]. Hier liegen die Dinge wohl ebenfalls so, dass ein Schutz der Mutter durch die Frucht höchstens insoweit vorhanden ist, als die Frucht sehr viel mehr Zucker als unter normalen Verhältnissen erhält. Was mit diesem Zucker im menschlichen Embryo geschieht, muss offen bleiben. Wir wissen dagegen, was aus dem Zucker wird, den die Feten im Tierversuch nach Insulininjektion in so erheblichem Masse erhalten. Er wird nach unveröffentlichten Versuchen von SCHLOSSMANN nahezu quantitativ in Form von Milchsäure wieder durch die Placenta an die Mutter abgegeben. Ob ähnliche Stoffwechselanomalien auch bei der Frucht einer diabetischen Mutter vorkommen, ist unbekannt. Es sei schliesslich noch darauf hingewiesen, dass gerade bei Diabetikerinnen häufig besonders grosse Kinder vorkommen, was vielleicht mit dem Überangebot von Traubenzucker zusammenhängen könnte.

**b) Adrenalin.** Die *doppelseitige Nebennierenextirpation* wird nach NOVAK (1914) von trächtigen Ratten besser vertragen als von nichtträchtigen.

Auch ROGOFF und STEWART (1927) geben das gleiche für trächtige Hunde an; sie betonen jedoch, dass hieraus nicht auf einen Schutz der Mutter durch fetale Nebennierenhormone geschlossen werden dürfe, weil auch nach der Entleerung des Uterus die Überlebenszeit der Hunde gegenüber den Kontrollen noch verlängert sei. Sie halten eine Schutzwirkung auf die Mutter durch das Corpus luteum für möglich. Andere Autoren haben dagegen hinsichtlich der Folgen einer doppelseitigen Nebennierenexstirpation keinen Unterschied zwischen trächtigen und nichtträchtigen Tieren gefunden [GRANZOW (1927), COREY (1928), NISHIZAKI (1929), CATTANEO (1931 a)].

Versuche mit doppelseitiger Nebennierenexstirpation bei trächtigen Tieren besagen natürlich nichts über die Durchlässigkeit der Placenta für Adrenalin. Sie sind jedoch von Interesse für die Frage nach dem Übergang von lebenswichtigen Substanzen der Nebennierenrinde durch die Placenta. An dieser Stelle sind die Versuche nur deshalb schon angeführt worden, weil aus ihnen zum Teil auch Schlüsse auf den Übergang von Adrenalin gezogen worden sind.

Keinen Aufschluss über die Durchlässigkeit der Placenta für Adrenalin geben ferner Versuche, bei denen *Veränderungen des fetalen Blutzuckers* nach Injektion von Adrenalin in die Mutter festgestellt wurden [SHIMIDZU (1920), BRITTON (1930)]. Denn wenn der Blutzucker der Mutter ansteigt, nimmt ohne weiteres auch der Blutzuckergehalt der Feten zu. SHIMIDZU (1920) hat aus der Beobachtung, dass nach Adrenalininjektion in die Mutter der Blutzucker der Feten nur solange ansteigt, wie der placentare Kreislauf erhalten ist, aber nach der Entbindung sofort abfällt, gefolgert, dass die Placenta für Adrenalin undurchlässig ist. Für die Versuchsanordnung von SHIMIDZU trifft es wohl zu, dass von den 0,5 mg Adrenalin, die der Mutter subcutan injiziert wurden, nichts durch die Placenta hindurchtritt. Eine Verallgemeinerung ist aber schon deshalb nicht berechtigt, weil bei den besonderen pharmakologischen Eigenschaften des Adrenalins der Übergang von *subcutan* der Mutter gegebenem Adrenalin auf die Feten von vornherein ausserordentlich unwahrscheinlich ist.

Durch Injektion von Adrenalin in die Feten wird der Blutzucker der Mutter nicht beeinflusst [SNYDER und HOSKINS (1927), MACCHIARULO (1930), RUPP (1930)]. Auch aus diesen Versuchen wird man auf die Durchlässigkeit der Placenta für Adrenalin keine Schlüsse ziehen dürfen.

Die Versuche von REVOLTELLA (1927) sind ebenfalls nicht beweisend für den Übergang von Adrenalin durch die Placenta. Er injizierte Schwangeren intravenös 0,025—0,075 mg Adrenalin und beobachtete teils eine Verlangsamung, teils eine Beschleunigung der kindlichen Herztöne. Hierbei kann es sich ebensowohl um die Folgen der Störung im mütterlichen Kreislauf, wie um eine direkte Adrenalinwirkung auf die Feten handeln.

Eine einwandfreie Methode für den Nachweis der Durchlässigkeit der Placenta für Adrenalin ist die *Feststellung der typischen Blutdrucksteigerung*,

die das Adrenalin nach dem Durchtritt durch die Placenta hervorrufen würde. WICHELS (1925) hat diesen Weg zuerst beschritten. Er injizierte Kaninchenfeten intraperitoneal bis zu 1 mg Adrenalin, konnte allerdings eine Blutdrucksteigerung bei der Mutter nicht finden. Auch RUPP (1930), der das Adrenalin durch den Tragsack in den Rücken von Kaninchenfeten einspritzte, sah keine Veränderung des mütterlichen Blutdruckes. Da er aber unter gleichen Versuchsbedingungen durch Ephedrin und Ephetonin eine allerdings sehr geringe Steigerung des mütterlichen Blutdruckes erhielt, nimmt er trotzdem an, dass Adrenalin an sich die Placenta zu passieren vermöge. Nur sei es wegen der schnellen Zerstörung des Adrenalins nicht möglich, seinen Durchgang durch die Placenta bei der gewählten Injektionsart im Blutdruckversuch zu zeigen. CLARC (1932) beobachtete bei Ratten nach intravenöser Adrenalininjektion in die Mutter ein Absinken des fetalen Blutdruckes; dies trat aber in seinen Versuchen nach allen Substanzen ein, die eine Kontraktion des Uterus hervorrufen.

Der *sichere Nachweis des Überganges von Adrenalin durch die Placenta* gelang CATTANEO (1931 a) und SCHLOSSMANN (1932). CATTANEO injizierte Kaninchenfeten intrakardial Adrenalin. Schon nach 0,01 mg war eine geringe und kurzdauernde Blutdrucksteigerung bei der Mutter festzustellen. Je grösser die Adrenalindosis war, die der Fet erhielt, um so stärker und anhaltender war auch die Blutdruckwirkung bei der Mutter. SCHLOSSMANN (1932) registrierte bei trächtigen Ziegen gleichzeitig den Blutdruck von Mutter und Fet (vgl. Abb. 4). Aus den Blutdruckveränderungen beim Feten lässt sich kein sicherer Schluss auf den Übergang von Adrenalin von der Mutter zur Frucht ziehen, wenn der Mutter intravenös Adrenalin injiziert wird. Ebensowenig ändert sich der Blutdruck der Mutter, wenn der Fet Suprarenin in die Nabelvene erhält. Dagegen ist eine deutliche Wirkung auf den mütterlichen Blutdruck vorhanden, wenn dem Feten Adrenalin in die Nabelarterie gespritzt wird (Abb. 8).

Es lässt sich also bei geeigneter Versuchsanordnung zeigen, dass die Placenta für Adrenalin durchlässig ist. Wenn der Nachweis bisher nur in der Richtung vom Feten zur Mutter gelungen ist, so liegt dies zum Teil an den quantitativen Verhältnissen. Von der Adrenalinmenge, die der Mutter intravenös injiziert wird und die ja nicht unbegrenzt gesteigert werden kann, gelangt natürlich nur ein kleiner Teil in die Placenta. Hier wird noch ein weiterer Teil festgehalten oder zerstört [KUBOTA (1931)]. Was dann noch in den fetalen Kreislauf gelangen könnte, reicht bei der Unempfindlichkeit der Feten gegenüber dem Adrenalin [SCHLOSSMANN (1932)] zu einer messbaren Blutdruckwirkung nicht aus. Trotzdem wird man wohl als sicher annehmen dürfen, dass die Placenta an sich genau so in der Richtung von der Mutter zur Frucht für Adrenalin durchlässig ist wie umgekehrt.

**c) Nebennierenrindenhormon.** Beweisende Untersuchungen, ob Hormone der Nebennierenrinde durch die Placenta hindurchgehen, liegen noch nicht vor. Wie schon erwähnt, ist von den meisten Autoren, die bei trächtigen Tieren

die Nebennieren doppelseitig extirpiert haben, festgestellt worden, dass die Überlebenszeit der Tiere gegenüber nichtträchtigen Kontrollen nicht verlängert war. Man könnte aus diesen Versuchen folgern, dass fetales Nebennierenrindenhormon jedenfalls nicht in solchen Mengen durch die Placenta hindurchgeht, dass der Ausfall des mütterlichen Hormones ersetzt wird.

Andererseits ist aber nicht bekannt, in welchem Umfang die fetale Nebennierenrinde bereits Hormone bildet. CATTANEO (1931, b) hat gefunden, dass Extrakte aus fetalen Nebennieren eine ausgesprochene Blutdrucksenkung hervorrufen, und er glaubt, dass diese Wirkung durch einen hohen Gehalt an Cholin oder cholinartigen Substanzen in der Rinde bedingt wird. Er nimmt ferner an, dass im fetalen Leben die Tätigkeit des Nebennierenmarkes hinter

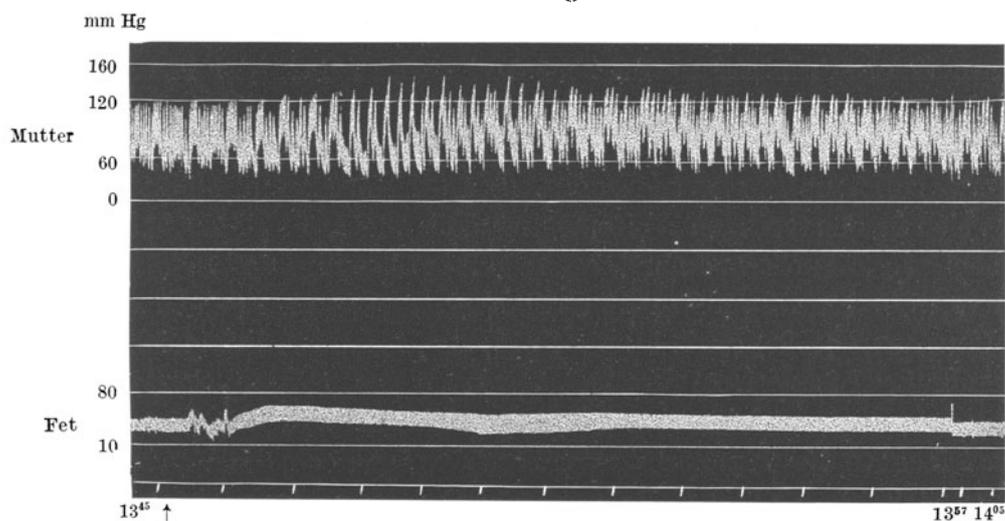


Abb. 8. Trächtige Ziege, 25,5 kg Gewicht. 2 Tage vor dem berechneten Geburtstermin. Pernoktonarkose. Gewicht des Feten 2580 g. Oben Blutdruck der Mutter aus der Carotis geschrieben, unten Blutdruck des Feten ebenso. Zeitmarken = 60 Sekunden. Bei ↑ Injektion von 1 mg Suprarenin in die Nabelarterie. [Nach H. SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. 166, 74 (1932).]

die Rinde zurücktritt. Es sei hier auch auf andere Untersuchungen [THOMAS (1926)] verwiesen, aus denen schon bekannt war, dass die fetale Nebenniere nur wenig Adrenalin enthält, und dass in der Nebenniere des Feten makroskopisch kaum Marksubstanz zu sehen ist. Nach THOMAS (1926) sind auch für die Funktion der fetalen Nebennierenrinde unter normalen Verhältnissen keine Anhaltspunkte vorhanden. Die wirksamen Substanzen der fetalen Nebennierenrinde, die vielleicht von denen des extrauterinen Lebens etwas verschieden seien, da ja die Überlebenszeit der Mutter bei Nebennierenextirpation nicht verlängert wird, gehen nach CATTANEO durch die Placenta hindurch. Bei kritischer Beurteilung der Versuche CATTANEOs wird man allerdings sagen müssen, dass die Frage nach dem Hormongehalt der fetalen Nebennierenrinde und nach der Durchlässigkeit der Placenta für das Hormon nicht gelöst ist, weil auf einen Gehalt an wirksamem Hormon nur aus der Tatsache geschlossen wird, dass die fetale Nebennierenrinde reichlich cholinartige Substanzen enthält.

**d) Schilddrüsenhormon.** Es ist schon lange bekannt, dass Kinder mit Schilddrüsenaplasien normal geboren werden, und dass sich die Ausfallserscheinungen erst nach der Geburt entwickeln [Lit. vgl. THOMAS (1926)]. Von einigen Autoren [HALSTED (1896), GAUTHIER (1900), EDMUNDS (1901), HUNT (1907)] ist nach einer Schilddrüsenexstirpation bei der Mutter eine Hyperplasie der fetalen Schilddrüse beschrieben worden. Aus diesen Versuchen, die auch nicht unwidersprochen geblieben sind [TANBERG (1922), SEITZ und LEIDENIUS (1925)], geht allerdings nicht hervor, ob es sich nur um einen Schutz der Feten durch eigene Hormonbildung handelt, oder ob auch Hormone zur Mutter übergehen. Ebenso besagen die Beobachtungen von LEHMANN (1914), der an einem Kaninchen eine Verkürzung der Tragzeit bei Fütterung mit Thyreoidin fand, und von UKITA (1912) über Verlängerung der Tragzeit von thyreoidektomierten Tieren zunächst nichts über die Durchlässigkeit der Placenta für Schilddrüsenhormon.

COURRIER und ARON (1929) fütterten Hunde und Meerschweinchen mit Schilddrüsensubstanz in grossen Dosen. Die Schilddrüsen der Mütter veränderten sich in der typischen Weise, während die fetalen Schilddrüsen unverändert blieben. Sie nehmen deshalb an, dass kein Übergang von Schilddrüsenhormon von der Mutter zur Frucht stattfindet. Dagegen fanden TAKAHASHI (1930), CENTANNI (1930) sowie UJIE (1932) an Kaninchen bei gleicher Versuchsanordnung histologische Veränderungen an den fetalen Schilddrüsen, aus denen sie auf einen Hormonübergang schliessen. Für die Durchlässigkeit der Placenta für Thyroxin sprechen schliesslich noch die Versuche von DÖDERLEIN (1928). Er behandelte hochträchtige Meerschweinchen mit Thyroxin und fand bei den Jungen in den ersten Lebenstagen einen erhöhten Grundumsatz.

Nach Untersuchungen von ANSELMINO und HOFFMANN (1930, 1931) ist während der Gravidität der Gehalt des Blutes an Schilddrüsenhormon vermehrt. Sie sahen nach Injektion von Schwangerenserum im Tierversuch bestimmte, für Schilddrüsenhormon charakteristische Wirkungen (Steigerung des Grundumsatzes, Vermehrung der Acetonkörper, Schwund des Leberglykogens), die bei Injektion von fetalem Serum stets ausblieben.

Bei Auswertung des vorliegenden Materiales spricht jedenfalls die grössere Wahrscheinlichkeit dafür, dass das an Eiweiss gebundene Schilddrüsenhormon nicht durch die Placenta hindurchgeht. Für Thyroxin scheint sie dagegen durchlässig zu sein.

**e) Hypophysenhormone.** Das blutdruckwirksame *Hypophysenhinterlappenhormon* geht durch die Placenta hindurch. Zwar sahen SNYDER und HOSKINS (1927) nach Injektion von Pituitrin in Kaninchenfeten keine Einwirkung auf die Muskelkontraktionen bei der Mutter. Aber RUPP (1930) sowie CATTANEO (1931, a) wiesen an der Blutdruckwirkung bei der Mutter einwandfrei die Durchlässigkeit der Placenta für Hypophysenhinterlappen-

hormon (Hypophysin, Tonephin) nach, wenn diese den Feten in ausreichender Dosis injiziert worden waren.

Über die übrigen Hormone des Hypophysenhinterlappens liegen entsprechende Untersuchungen nicht vor.

Auch über die Durchlässigkeit der Placenta für die *Hypophysenvorderlappenhormone* ist nur wenig bekannt. Nach ARON (1930) geht das auf die Schilddrüse wirksame Hypophysenvorderlappenhormon nicht durch die Meer-schweinchenplacenta.

Das brunstauslösende Hypophysenvorderlappenhormon findet sich nach ZONDEK (1926, 1929), FELS (1927), BRÜHL (1929), PHILIPP (1929), SIEGERT (1930) stets auch im Nabelschnurblut, nur ist fraglich, ob dieses „Hypophysenvorderlappenhormon“ nicht in der Placenta gebildet wird.

**f) Weibliches Sexualhormon.** Weibliches Sexualhormon (Follikulin) ist im fetalen Blute ausser von den eben genannten Autoren, die auch das brunstauslösende Hypophysenvorderlappenhormon beim Feten fanden, noch von COURRIER (1924, 1930) sowie von LOEWE (1926) nachgewiesen worden. Für das im Blute des Feten vorkommende Follikulin ist es allerdings ebenfalls zweifelhaft, ob es aus dem Blute der Mutter durch die Placenta auf den Feten übergeht, oder ob es ein Produkt der Placenta selbst ist.

**g) Nebenschilddrüsenhormon.** Das Nebenschilddrüsenhormon (COLLIP) scheint nicht durch die Placenta hindurchzugehen. HOSKINS und SNYDER (1928) injizierten Parathyreoideaextrakt in die im Uterus befindlichen Feten. Bei diesen stieg der Calciumgehalt des Blutes entsprechend an, während bei der Mutter Veränderungen nicht auftraten. Zu gleichen Ergebnissen kam MACCHIARULO (1932). HOFFMANN (1932) gelang es zwar aus dem Blute der Mutter, nicht aber aus dem Blute der Feten Nebenschilddrüsenhormon zu isolieren. Versuche an parathyreoidektomierten Kaninchen, aus denen SAITO (1930) und UJIE (1932) auf einen Übergang von Nebenschilddrüsenhormon durch die Placenta schliessen, scheinen demgegenüber nicht beweisend.

**h) Vitamine.** Nach den zahlreichen experimentellen und klinischen Erfahrungen, die von VOGT (1929) zusammengestellt worden sind, ist die Placenta für sämtliche Vitamine durchlässig. Obwohl reichlich Vitamin A auf den Feten übergeht und in der fetalen Leber gespeichert wird, enthält die Placenta selbst nach Untersuchungen von VOGT (1932) höchstens Spuren von Vitamin A.

## 10. Die Durchlässigkeit der Placenta für Salze.

Während in den älteren Übersichten, zuletzt noch von DIETRICH (1925), der Durchgang von Salzen durch die Placenta durch Diffusion erklärt wurde, glaubt MAYER (1929) auch für den Transport von Salzen eine aktive Betätigung des Chorionepithels annehmen zu müssen. Das soll im besonderen für den Kalk gelten, weil der Kalkgehalt im fetalen Blute höher sei als im mütterlichen.

Vorausgeschickt seien deshalb die Untersuchungen, bei denen der Salzgehalt im mütterlichen und fetalen Blute bestimmt wurde.

**a) Kalium.** Es handelt sich hier wie auch im folgenden, soweit es nicht ausdrücklich anders vermerkt ist, um Untersuchungen am Menschen unmittelbar nach der Geburt, wobei mütterliches Armvenenblut und Nabelschnurblut miteinander verglichen werden. EDELSTEIN und YLPPÖ (1921) fanden im Mittel von 11 Versuchen im mütterlichen Serum 0,04%  $K_2O$  gegen 0,053% im fetalen. Die Werte schwankten sehr, und der Serumkaliumgehalt war trotz der grossen Differenz der Mittelwerte nur in 8 von den 11 Fällen beim Feten höher als bei der Mutter. Auch nach BAKWIN und RIVKIN (1927) sowie nach VOZZA (1932) ist der Kaliumgehalt des fetalen Serums erheblich höher als der des mütterlichen. Dagegen fanden v. OETTINGEN (1926), RODECOURT, KÖNIG und REGENSBURGER (1928) sowie SPIEGEL (1930) nur eine kleine Differenz zugunsten des Feten, während nach KRANE (1930) praktisch ein Unterschied nicht vorhanden ist.

**b) Natrium.** In 9 von 11 Fällen war nach Untersuchungen von EDELSTEIN und YLPPÖ (1921) der Gehalt an  $Na_2O$  höher im fetalen als im mütterlichen Serum. Die Mittelwerte waren 0,385 gegen 0,356%. v. OETTINGEN (1926) fand ungefähr gleich viel Natrium im Serum von Mutter und Kind. Nach RODECOURT, KÖNIG und REGENSBURGER (1928) ist im Nabelschnurblut erheblich mehr Natrium enthalten als im Blute der Mutter, jedoch wurden diese Ergebnisse durch Untersuchung des Blutes nicht zusammengehöriger Mütter und Kinder erhalten. An trächtigen Kaninchen zeigte BRANDSTRUP (1928), dass nach Kochsalzinfusion bei der Mutter  $NaCl$  bis zum Konzentrationsausgleich durch die Placenta zu den Feten übertritt, wie auch schon nach den Versuchen von COHNSTEIN und ZUNTZ (1888) anzunehmen war.

**c) Chlor.** Der Chloridgehalt ist nach den alten Untersuchungen von UBBELS (1901) und ZANGEMEISTER und MEISSL (1903) sowie nach den neueren von HELLMUTH (1925, 1929), BAKWIN und RIVKIN (1927) und FÜTH und WIRZ (1929) im Blute von Mutter und Feten annähernd gleich. Höher als im mütterlichen Blute soll der Chlorgehalt im Nabelschnurblut nach v. OETTINGEN (1925) sowie nach KRATER, RAFALKES und KAGANOVÍÉ (1930) sein.

**d) Magnesium.** BOGERT und PLASS (1923) fanden im Mittel aus 23 Untersuchungen annähernd den gleichen Magnesiumgehalt im mütterlichen und fetalen Blute (2,0 gegen 2,1 mg-%).

**e) Anorganischer Phosphor.** Übereinstimmend ergeben alle Untersuchungen, dass das Nabelschnurserum erheblich mehr anorganischen Phosphor enthält als das Serum der Mutter [PLASS und TOMPKINS (1923), HOWLAND und KRAMER (1921), HESS und MATZNER (1922), GYÖRGY (1923), v. OETTINGEN (1925), TIMPE (1931), MULL und BILL (1932)]. Umgekehrt zeigt sich allerdings bei Bestimmung des Gesamtphosphors, vom Lipoidphosphor abgesehen, ein

wesentlich höherer Gehalt im mütterlichen Blute [PLASS und TOMPKINS (1923), TIMPE (1931)].

**f) Calcium.** Über den Kalkgehalt von mütterlichem und fetalem Blute liegen verhältnismässig zahlreiche Untersuchungen vor. Sie ergeben übereinstimmend, dass beim Menschen im allgemeinen der Calciumgehalt des fetalen Blutes höher ist als der des mütterlichen Armvenenblutes [HOWLAND und KRAMER (1921), HESS und MATZNER (1922), BOGERT und PLASS (1923), GYÖRGY (1923), v. OETTINGEN (1926), BAKWIN und RIVKIN (1927), SCHOENIG (1928), BOKELMANN und BOCK (1928), KRANE (1930), SPIEGEL (1930), ABUREL und ORNSTEIN (1930) (diese auch bei 5 Kaiserschnittfällen), TIMPE und HELLMUTH (1931), MULL und BILL (1932) sowie VOZZA (1932)]. Nach KRANE (1930) ist im Gegensatz zu den Untersuchungen an Serum im Gesamtblut der Kalkgehalt bei der Mutter höher als bei der Frucht; TIMPE und HELLMUTH (1931) haben diese Angabe aber nicht bestätigen können. Auch das „ultrafiltrable“ und „dialysable“ Calcium ist, wie RODECOURT, KÖNIG und REGENSBURGER (1928), BOKELMANN und BOCK (1928), ABUREL und ORNSTEIN-CERNANTIANU (1930) sowie TIMPE und HELLMUTH (1931) gezeigt haben, im fetalen Blute in grösserer Menge vorhanden als im mütterlichen. Jedoch ist der Unterschied wesentlich geringer als beim Gesamtkalk. Nach McISAAC (1928) ist beim Kaninchen bis kurz vor dem Wurf der Calciumgehalt im mütterlichen Blut höher als im fetalen; erst wenige Tage vor der Geburt wird der Gehalt des fetalen Blutes höher. Das Nabelarterienblut enthält nach HETÉNYI und LIEBMANN (1925) (in 5 von 8 untersuchten Fällen) sowie BOKELMANN und BOCK (1928) weniger Calcium als das Nabelvenenblut.

Die eben besprochenen Untersuchungen besagen freilich nicht sehr viel über den *Mechanismus des Salzdurchganges durch die Placenta*. Der Gehalt an Natrium, Magnesium und Chlor ist scheinbar der gleiche im mütterlichen und fetalen Blute, während für Kalium und Calcium und noch mehr für Phosphor ein höherer Gehalt im fetalen Blute gefunden wurde. Aber diese Befunde sind fast ohne Ausnahme bei Frauen unmittelbar nach der Geburt durch Vergleich des mütterlichen Armvenenblutes mit dem Nabelschnurblut erhoben worden. Störungen des diaplacentaren Stoffaustausches durch die Geburt spielen bei den Salzen vielleicht keine grosse Rolle, aber eine wesentliche Fehlerquelle liegt darin, dass mit dem fetalen Blute nicht Blut aus der mütterlichen Seite des Uterus, sondern Armvenenblut verglichen wurde. So ist ohne weiteres klar, dass schon ein sehr geringer Zerfall von Erythrocyten in den intervillösen Räumen, wie er von manchen Autoren für möglich oder wahrscheinlich gehalten wird, die Differenz im Kaliumgehalt von mütterlichem und fetalem Blute ausgleichen würde.

Die aufgezählten Untersuchungen sind natürlich untereinander nicht gleichwertig. Ein Teil stützt sich nur auf wenige Fälle; andere sind methodisch nicht ganz einwandfrei und meist hinsichtlich der Mittelwerte ohne genaue

Fehlerberechnung. Eine weitere Fehlerquelle ist dadurch gegeben, dass die Bestimmung der einzelnen Elektrolyte in den meisten Arbeiten je nach der gangbarsten Methode nur im Serum oder nur im Plasma oder nur im Vollblut vorgenommen wurde. Welche Unterschiede hierdurch bedingt werden, soll an dem nachstehenden Beispiel aus den sehr sorgfältigen und methodisch einwandfreien Untersuchungen von HELLMUTH erläutert werden. HELLMUTH (1929) bestimmte den Chloridgehalt im Armvenen- und Nabelschnurblut und fand (s. Tabelle):

Während das Vollblut eher für ein Chloridgefälle von der Mutter zur Frucht sprechen würde, sind die Werte im Plasma die gleichen.

Chlorid ausgedrückt als mg-% NaCl.

	Vollblut	Serum	Plasma	Blutkörperchenbrei
Mutter . . .	531	644	642	378
Kind . . .	507	629	644	369

Unter diesen Umständen ist es nicht berechtigt, nur aus dem höheren Gehalt des fetalen Serums an Calcium und Phosphor ohne weiteres den Schluss zu ziehen, dass ein Übergang von der Mutter zur Frucht nur infolge einer aktiven Mitwirkung des Chorionepithels möglich sei. Für den Übertritt durch die Placenta durch Diffusion kommt zunächst der ionisierte Kalk in Frage. Bestimmt wurde in den meisten Versuchen der Gesamtkalk, der für diese Frage unwesentlich ist. Eine exakte Bestimmung des ionisierten Calciums im Blute aber ist kaum möglich, und das, was als ultrafiltrabler oder dialysabler Kalk bezeichnet wird, ist nur ein Notbehelf. Denn wahrscheinlich ist zwischen ionisiertem und nichtionisiertem Calcium im Blute ein gewisses Gleichgewicht vorhanden, so dass man bei der Ultrafiltration oder der Dialyse zu hohe Werte erhalten wird, weil das Gleichgewicht gestört und aus Calciumverbindungen ionisierter Kalk frei wird. Im übrigen ist auch hier wieder der Calciumgehalt des Blutes im intervillösen Raum bzw. in der Placenta, auf den es allein ankommt, nicht bekannt. Entsprechendes gilt auch für den Phosphor, wobei noch zu bedenken ist, dass der Gesamtphosphorgehalt im Blute der Mutter an sich schon höher ist als bei dem Kinde.

Diese Ausführungen sollen nur zeigen, dass es eine ganze Reihe von Möglichkeiten gibt, die auch ohne die mystische Annahme einer Resorption in der Placenta den Übergang von Calcium und Phosphor von der Mutter zur Frucht zu erklären vermögen. Man darf ferner die Tatsachen nicht vergessen, die ganz eindeutig dafür sprechen, dass der Übergang von Salzen durch die Placenta auf Grund physikalischer Vorgänge ohne aktive Mitwirkung des Chorionepithels erfolgt. Die Versuche von COHNSTEIN und ZUNTZ (1888) und von BRANDSTRUP (1928) wurden schon erwähnt. Hierher gehört auch, dass die Gefrierpunktniedrigung im mütterlichen und kindlichen Blute die gleiche ist [KRÖNIG und FÜTH (1901), UBBELS (1901), ZANGEMEISTER und MEISSL (1903), GRÜNBAUM (1905) und neuerdings entgegen der Beobachtung

von CHAPPAZ (1927) wieder FÜTH und WIRZ (1929) sowie PAVLOVA (1931)]. Schliesslich ist es auch wenig wahrscheinlich, dass die Placenta sich gerade nur an denjenigen Elektrolyten aktiv betätigen sollte, für die angeblich ein Gefälle von der Frucht zur Mutter vorhanden ist.

Für den Übertritt von Salzen durch die Placenta gilt also, dass eine Reihe von Tatsachen und Überlegungen dafür sprechen, dass der Übergang aller Elektrolyte durch die Placenta allein auf Grund physikalischer Vorgänge vor sich geht. Umgekehrt ist keine einzige Tatsache bekannt, die zwingend für eine aktive Tätigkeit des Chorionepithels hierbei spricht.

### **11. Die Durchlässigkeit der Placenta für sonstige Substanzen, die normalerweise im Blute von Mutter und Frucht enthalten sind.**

Bei der Besprechung des Stoffaustausches durch die Placenta wird sonst meistens zwischen der Aufnahme von Nährmaterial von der Mutter zur Frucht einerseits, und der Abgabe der fetalen Stoffwechselschlacken von der Frucht zur Mutter andererseits unterschieden. Von dieser Einteilung weiche ich ab, weil vom Standpunkt der Durchlässigkeit der Placenta eine solche Unterscheidung nicht berechtigt scheint. Schon mehrfach wurde auf Beobachtungen hingewiesen, nach denen unter bestimmten experimentellen Bedingungen „Nährstoffe“ auch von der Frucht zur Mutter übertreten (Traubenzucker, Sauerstoff); das gleiche gilt umgekehrt auch für solche Stoffe, die unter normalen Verhältnissen von der Frucht an die Mutter abgegeben werden (Kohlensäure). Im folgenden werden deshalb ohne Rücksicht auf die normale Richtung des Durchtrittes durch die Placenta eine Reihe von Substanzen besprochen, die regelmässig im mütterlichen und fetalen Blute vorkommen.

**a) Eisen.** Dass die Besprechung des Eisens an dieser Stelle und nicht bei den Salzen erfolgt, geschieht aus historischen Gründen. Es wird nämlich angenommen [vgl. A. MAYER (1929)], dass das fetale Eisen im wesentlichen aus dem Hämoglobin der Mutter stammt. Diese Auffassung ist in der Hauptsache von HOFBAUER (1905) ausgebaut und vertreten worden. Er fand bei jungen menschlichen Placenten einen dichten Saum von Eisenkörnchen in den Basalteilen des Chorionepithels. Je mehr man sich den fetalen Blutgefässen nähert, um so geringer wird die Zahl der mit bestimmten Färbemethoden sichtbar zu machenden Eisenkörnchen. Auf Grund dieser histologischen Beobachtungen nahm HOFBAUER an, dass zunächst im intervillösen Raume Erythrocyten der Mutter zerfallen. In fester organischer Bindung, so wie es im Hämoglobin angetroffen wird, soll das Eisen vom Syncytium resorbiert werden. Bei dem weiteren Transport wird dann die Bindung des Eisens an das Albuminat oder Eiweisspaltprodukt eine lockere, so dass es färbbar wird und mittels der angewandten Methode sichtbar gemacht werden kann, am deutlichsten an der Grenze zwischen Epithel und Stroma der Zotten. Auf

dem weiteren Wege durch die Zotte aber wird das Eisen schon wieder in feste organische Bindung gebracht, und in dieser Form tritt es dann in die fetalen Capillaren über!

Es handelt sich hier, wie man sieht, um eine ausserordentlich komplizierte Hypothese, der in der deutschen Literatur bis heute kaum widersprochen worden ist. Das muss um so merkwürdiger erscheinen, als die weitgehenden Schlussfolgerungen HOFBAUERS eigentlich gar nichts mit seinen histologischen Befunden zu tun haben. HOFBAUER (1905) berichtet nämlich, dass bei Placenten in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft Eisenkörnchen in der beschriebenen Art nur noch ganz vereinzelt nachzuweisen sind. Gerade dann also, wenn der absolute Eisenbedarf der Frucht auf erheblichere Mengen zu steigen beginnt, versagen die Unterlagen der HOFBAUERSchen Theorie. Wie schon früher, muss auch an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, wie gefährlich es ist, wenn man aus histologischen Befunden auf den Ablauf funktionellen Geschehens im Organismus zu schliessen versucht.

Zu fragen ist zunächst, *woher das fetale Eisen stammt*. Möglich ist, dass in den frühen Stadien der Gravidität (Phase der Histiotrophe, vgl. Kapitel 2) der Fet Eisen durch Abbau mütterlichen Hämoglobins erhält. Aber nichts beweist, dass auch nach Ausbildung der Placenta und der normalen placentaren Durchblutung das Hämoglobin der Mutter, das durch Zerfall von Erythrocyten im mütterlichen Teil der Placenta frei wird, die alleinige oder auch nur eine wesentliche Eisenquelle für den Feten ist, wenn auch nach KOTTMANN (1919) Schwangerenserum leichter Eisen abzuspalten vermag als normales Serum. Was sich früher für eine solche Auffassung anführen liess, war im wesentlichen die Unsicherheit, ob auch, abgesehen vom Hämoglobin, Eisen im strömenden Blute vorhanden ist. Seitdem wir aber wissen, dass in jeder Zelle und stets auch im Blute freies Eisen vorhanden ist, scheint es doch das Nächstliegende, wenn man für *dieses* Eisen auch den Übergang durch die Placenta von der Mutter zur Frucht annimmt. Mehr wird sich bei dem heutigen Stande unseres Wissens über die Herkunft und die Form des Eisens, das der Fet durch die Placenta erhält, nicht sagen lassen.

Ganz unbewiesen und ganz unwahrscheinlich sind, wie schon ausgeführt wurde, die Ansichten HOFBAUERS über den *Durchtrittsmechanismus des Eisens durch die Placenta*. Die wenigen vorliegenden Versuche sprechen jedenfalls dafür, dass die Eisenverbindungen nach den gleichen Gesetzen durch die Placenta hindurchgehen, wie sie für Salze usw. bekannt sind. Den Übergang von Eisenverbindungen durch die Placenta haben im Tierversuch CUNNINGHAM (1920) und BRUNSCHWIG (1927) beschrieben. Auch die Versuche von FETZER (1913) sprechen dafür, dass der Durchgang von Eisen durch die Placenta eine Frage des Konzentrationsgefälles ist; wurden trächtige Tiere reichlich mit Eisen gefüttert, so stieg ganz entsprechend auch der Eisengehalt der Feten als Folge des grösseren Angebotes. Nicht der geringste Beweis ist dafür vor-

handen, dass die Placenta in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft irgendeine aktive Funktion hinsichtlich des Durchtrittes von Eisen besitzt.

**b) Stickstoffhaltige Bestandteile des Blutes.** Vorausgeschickt seien einige Bemerkungen über die *Eiweisskörper* im mütterlichen und fetalen Blute. Der *Serumeiweissgehalt* ist im Nabelschnurblut geringer als bei der Mutter [ZANGEMEISTER und MEISSL (1903), v. OETTINGEN (1926), ACHARD, BARIÉTY und CODOUNIS (1929), NEVINNY (1931), NAESLUND (1931)]. Das gleiche gilt auch für den Eiweissgehalt des Plasmas [STANDLER und TYLER (1920), RUNGE (1925), RUNGE und KESSLER (1925), PLASS und MATTHEW (1926)]. Beim Vergleich von Nabelvenen- und Nabelarterienblut fanden NAESLUND (1931) sowie NEVINNY (1931) einen etwas höheren Serumeiweissgehalt in der Nabelvene; jedoch war der Unterschied nur ganz gering und NAESLUND (1931), auf dessen sorgfältige Arbeiten zu den Fragen dieses Kapitels besonders hingewiesen sei, lehnt es ab, hieraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Den Befunden über den geringeren Eiweissgehalt des fetalen Blutes entsprechend ist beim Feten der *Wassergehalt* im Serum [EDELSTEIN und YLPPÖ (1921), v. OETTINGEN (1926), NAESLUND (1931)], im Plasma [STANDLER und TYLER (1920)] und im Gesamtblut [KRANE (1930)] gegenüber dem Blute der Mutter vermehrt. Eine Wasserretention im Feten, auf die auch NEVINNY (1931) hinweist, sah NAESLUND (1931) an einer freilich nur sehr geringen Abnahme des Wassergehaltes im Nabelarterienblut gegenüber dem Nabelvenenblut.

Im fetalen Blute ist im Vergleich zum mütterlichen verhältnismässig mehr *Albumin* als *Globulin* vorhanden [PLASS und MATTHEW (1926), ACHARD, BARIÉTY und CODOUNIS (1929), NEVINNY (1931)]. Der *Fibrinogengehalt* ist im fetalen Blute beträchtlich niedriger als im Blute der Mutter [LANDSBERG (1910), PLASS und MATTHEW (1926), NAESLUND (1931), NEVINNY (1931)]. Letzterer fand im Nabelvenenblut weniger Fibrinogen als im Nabelarterienblut, während NAESLUND (1931) keinen Unterschied sah. Auch die Viscosität des Plasmas ist beim Feten geringer als bei der Mutter [RUNGE (1925)].

Mütterliches und fetales Blut zeigen also hinsichtlich des Gehaltes an Eiweisskörpern erhebliche Unterschiede. Schon ZUNTZ (1877) nahm an, dass die Placenta für Eiweisskörper undurchlässig ist, und dass der Fet sein Eiweiss aus diffundierenden Spaltprodukten selbst aufbaut (vgl. Kapitel 7). Wieweit durch serologische Untersuchungen etwa doch eine Durchlässigkeit der Placenta für Spuren von artfremdem Eiweiss aufgedeckt werden kann, wird später besprochen.

Die Undurchlässigkeit der Placenta für rote und weisse *Blutkörperchen* ist schon seit langem bekannt und für Leukocyten durch MOSSMAN (1926) und GRIMARD-RICHARD (1932) wieder bestätigt worden. Nur bei schwersten Schädigungen der Placenta (Nekrosen) können unter Umständen vereinzelte Leukocyten aus dem mütterlichen in den fetalen Kreislauf gelangen [GRIMARD-RICHARD (1932)]. Die Zahl der roten Blutkörperchen steigt beim Feten

während der Gravidität allmählich an [COHNSTEIN und ZUNTZ (1884)], um zum Zeitpunkt der Geburt die Zahl der mütterlichen erheblich zu übertreffen [UBBELS (1901), ZANGEMEISTER und MEISSL (1903), ALLUMBAUGH (1929)]. Entsprechend ist auch der Hämoglobingehalt im fetalen Blute höher. Die Verschiedenheit der mütterlichen und fetalen Erythrocyten geht unter anderem auch aus den Unterschieden der osmotischen Resistenz [HORNUNG (1926), v. OETTINGEN (1926), ANSELMINO und HOFFMANN (1930)] hervor.

Erwähnt sei schliesslich noch, dass das *Kohlensäurebindungsvermögen* des fetalen Blutes ganz unabhängig von dem der Mutter ist [WILLIAMSON (1923), MALFATTI und BURTSCHER (1930)]; das zeigt sich besonders schön unter bestimmten experimentellen Bedingungen (SCHLOSSMANN). Die Wasserstoffionenkonzentration scheint im Nabelvenenblut etwas höher zu sein als im mütterlichen Blute [BLAIR-BELL und Mitarbeiter (1928), SIEDENTOPF und EISSNER (1928)], und im Nabelarterienblut wieder höher als im Nabelvenenblut [EASTMAN (1932), SCHLOSSMANN]. Bei schweren Asphyxien während der Geburt kommt es zu weiterem starken Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration im fetalen Blute.

c) **Die Reststickstoffsubstanzen des Blutes.** Besprochen werden hier der Reststickstoffgehalt des mütterlichen und fetalen Blutes und seine einzelnen Fraktionen mit Ausnahme der Aminosäuren (vgl. Kapitel 7). Soweit in diesem Abschnitt Arbeiten von HELLMUTH und von NAESLUND zitiert werden, verdienen sie wegen der Fülle des Materials und der Sorgfalt der Bestimmungen besondere Beachtung.

Der *Reststickstoffgehalt* des fetalen Blutes sollte nach den ersten Untersuchungen von ZANGEMEISTER und MEISSL (1903) und von LANDSBERG (1910), die sich aber nur auf wenige Fälle erstreckten, etwas kleiner sein als im mütterlichen Blute. Spätere Autoren [MOREL und MOURIQUAND (1913), SLEMONS und MORRIS (1916), CALDWELL und LYLE (1921), HOVE und GIVENS (1923)] fanden gleichen Reststickstoffgehalt bei Mutter und Kind. Alle neueren Untersuchungen aber ergeben übereinstimmend, dass im allgemeinen der *Reststickstoffgehalt im fetalen Blute etwas höher ist als bei der Mutter* [HELLMUTH (1924), PLASS und MATTHEW (1925), v. OETTINGEN (1926), SNYDER und HOSKINS (1929) (bei Kaninchen), NAESLUND (1931)]. Damit ist für den Reststickstoff ein Gefälle von der Frucht zur Mutter vorhanden, und der Durchtritt der fetalen stickstoffhaltigen Stoffwechselschlacken durch die Placenta erklärt sich ohne weiteres durch Diffusion. NAESLUND konnte ferner durch getrennte Bestimmungen im Nabelvenen- und Nabelarterienblut die Abgabe der Reststickstoffsubstanzen durch den Feten zeigen, denn der Gehalt in der Nabelarterie war der grössere.

Im Einklang mit der Annahme einer Diffusion durch die Placenta stehen die tierexperimentellen Befunde, nach denen es zu einer Umkehr des normalen Gefälles und zu einem Übergang von Reststickstoffsubstanzen von der Mutter

zur Frucht kommt, wenn bei der Mutter der Reststickstoffgehalt im Blute entsprechend erhöht wird [POLITI (1912), BUGLIA (1913)].

Von den Fraktionen des Reststickstoffes ist nach Menge wie auch nach Bedeutung als Stoffwechsellendprodukt am wichtigsten der *Harnstoff*. Im Blute von Mutter und Frucht ist der Harnstoffgehalt praktisch gleich, wie die Untersuchungen von SLEMONS und MORRIS (1916), CALDWELL und LYLE (1921), HOWE und GIVENS (1923), HELLMUTH (1924), PLASS und MATTHEW (1925), v. OETTINGEN (1926), SNYDER und HOSKINS (1929) (diese an Kaninchen) ergeben. Zum Teil wird allerdings auch über grössere Unterschiede in einzelnen Fällen berichtet, wobei der höhere Harnstoffgehalt bald im Armvenenblut der Mutter, bald im Blute der Feten zu finden war. Da es sich um Untersuchungen am Ende der Geburt handelt, sind solche Differenzen leicht erklärlich.

Auch die experimentellen Untersuchungen zeigen, dass der Harnstoff leicht durch die Placenta hindurchtritt. BRANDSTRUP (1928, 1929) belastete sowohl Frauen in der Geburt wie auch trächtige Kaninchen mit Harnstoff und fand schon nach kurzer Zeit den Harnstoffgehalt im fetalen Blute erhöht. In einem Versuch von ANSELMINO (1929), der einem trächtigen Kaninchen 2 g Harnstoff intravenös gab, war nach 50 Minuten der Konzentrationsausgleich zwischen mütterlichem und fetalem Blute unter Anstieg des fetalen Blutharnstoffgehaltes von 40 auf 80 mg-% erreicht. Auch LUCK und ENGLE (1929) sahen bei Ratten nach Harnstoffbelastung der Mutter einen schnellen Übergang des Harnstoffes zu den Feten.

An der *Diffusion des Harnstoffs durch die Placenta* kann demnach kein Zweifel sein. Bei der geringen Grösse des Harnstoffmoleküls erfolgt der Konzentrationsausgleich zwischen mütterlichem und fetalem Blute so leicht, dass im allgemeinen Unterschiede im Harnstoffgehalt nicht gefunden werden.

HOWE und GIVENS (1923) fanden im Durchschnitt einen etwas höheren *Harnsäuregehalt* für das fetale Blut. Alle anderen Untersucher [SLEMONS und BOGERT (1917), KINGSBURY und SEDGWICK (1917), CALDWELL und LYLE (1921), HELLMUTH (1924), PLASS und MATTHEW (1925), v. OETTINGEN (1926), NAESLUND (1931)] geben dagegen an, dass mütterliches Armvenenblut und Nabelschnurblut, von kleinen Schwankungen abgesehen, gleiche Harnsäuremengen enthalten. Auch beim Übergang der Harnsäure durch die Placenta handelt es sich um eine Diffusion. Experimentell hat NAESLUND (1931) die Durchlässigkeit der Placenta für Harnsäure beim Menschen durch Injektion von Mononatriumureat zu prüfen versucht; die 4 Fälle, über die er verfügt, geben aber kein klares Bild. Im Nabelarterienblut fand NAESLUND einen etwas höheren Harnsäuregehalt als im Nabelvenenblut; der Unterschied liegt jedoch noch innerhalb der Fehlergrenzen der Methode.

Der *Kreatininingehalt* ist nach PLASS (1917), HUNTER und CAMPBELL (1918), CALDWELL und LYLE (1921), HELLMUTH (1924) und v. OETTINGEN (1925)

gleich hoch im mütterlichen und fetalen Blute, wobei die Übereinstimmung der Werte meist eine recht gute ist. Soweit Differenzen vorhanden sind, scheint der Kreatiningehalt im fetalen Blute höher zu sein. Regelmässig enthält nach NAESLUND (1931) das fetale Blut mehr Kreatinin als das Armvenenblut der Mutter, wenn auch im einzelnen Falle der Unterschied nur ganz unbedeutend sein kann. Er fand ferner im Nabelarterienblut gewöhnlich etwas mehr Kreatinin als im Nabelvenenblut. NAESLUND (1931) injizierte einige Male der Mutter kurz vor der Geburt Kreatininlösung intramuskulär. Der Kreatiningehalt des mütterlichen Blutes stieg mehr oder weniger an. In einem Falle, in dem der Zeitpunkt der Injektion und der Geburt 2 Stunden auseinander lagen, war auch der Kreatiningehalt des fetalen Blutes erheblich erhöht, ohne aber den der Mutter ganz zu erreichen. Auch für das Kreatinin scheint der Übertritt durch die Placenta infolge Diffusion aus dem fetalen in den mütterlichen Kreislauf sicher.

Der *Indicangehalt* ist nach HENSEL (1930) im Nabelschnurblut stets erheblich höher als im Armvenenblut der Mutter. SHIBAYAMA (1927) fand fallende Werte für den Indicangehalt in der Reihenfolge Nabelschnurblut, Retroplacentarblut, Armvenenblut. Hier seien noch die Untersuchungen von NAESLUND (1931) und von EUFINGER (1932) erwähnt, welche sich auf diejenigen Substanzen des Blutes beziehen, die mittels der Xanthoproteinreaktion [BECHER (1924)] nachgewiesen werden können. Auch hierbei ist der Gehalt im fetalen Blute erheblich höher als im mütterlichen. NAESLUND kommt ebenso wie HENSEL zu dem Ergebnis, dass es sich bei den xanthoproteinreaktiongebenden aromatischen Körpern bzw. beim Indican um Abbauprodukte des fetalen Stoffwechsels handelt, die vom Feten an die Mutter abgegeben werden.

**d) Milchsäure.** Der Milchsäuregehalt des fetalen Blutes ist nach Versuchen von WIND und v. OETTINGEN (1928) bei Meerschweinchen etwa 2—4mal so hoch als im mütterlichen Blute. Auch BLAIR-BELL, CUNNINGHAM, JOWETT, MILLET und BROOKS (1928), VITALI (1930) sowie LOESER (1932) fanden bei Frauen in der Geburt, SCHLOSSMANN bei Hunden mehr Milchsäure beim Feten als bei der Mutter. So gross wie bei WIND und v. OETTINGEN waren die Unterschiede allerdings nicht. EASTMAN und McLANE (1931) geben gleiche Blutmilchsäurewerte bei Mutter und Kind nach Geburten an, bei denen das Kind nicht asphyktisch wurde. Da bei einem Kaiserschnitt am wehenlosen Uterus der Milchsäuregehalt bei Mutter und Kind sehr viel niedriger war als nach normalen Geburten, glauben sie an eine Diffusion von Milchsäure von der Mutter zur Frucht während des Geburtsablaufes. Bei asphyktisch geborenen Kindern lag dagegen der Milchsäuregehalt des Nabelschnurblutes hoch über dem des mütterlichen Blutes.

Bei getrennter Untersuchung des Nabelvenen- und Nabelarterienblutes fanden bei normalen Geburten EASTMAN und McLANE (1931), bei Meerschweinchen WIND und v. OETTINGEN (1928) (wenige Versuche mit ausserordentlich

hohen Milchsäurewerten) und in einigen Versuchen an Katzen LOESER (1932) einen annähernd gleichen Milchsäuregehalt. Nach BLAIR-BELL und Mitarbeitern (1928) ist in dem Nabelarterienblut mehr Milchsäure enthalten als im Nabelvenenblut. Die gleiche Beobachtung wurde immer dann, wenn der Fet asphyktisch war, von VITALI (1930), EASTMAN und McLANE (1931) sowie von SCHLOSSMANN gemacht.

Aus diesen scheinbar sich widersprechenden Befunden ergibt sich jedoch bei kritischer Auswertung der einzelnen Beobachtungen ein ganz *klares Bild über Herkunft und Schicksal der Milchsäure im fetalen Blute*.

Offenbar ist unter den normalen Verhältnissen der Schwangerschaft die Abgabe von Milchsäure als Abbauprodukt des Stoffwechsels vom Feten an das Blut und weiter von dem fetalen Blute durch die Placenta an das mütterliche Blut nur sehr gering. Dafür spricht auch, dass der Milchsäuregehalt in der Vena uterina nicht erhöht ist, und dass das ganze System Fet-Placenta-Uterus Milchsäure nur in ganz unbedeutlicher Menge an die Mutter abgibt (vgl. Spaltungsstoffwechsel der Placenta in Kapitel 2, dort auch die Literatur). Wir sehen daher in der normalen Schwangerschaft bzw. beim Kaiserschnitt am wehenlosen Uterus annähernd den gleichen Milchsäuregehalt im Blute der Mutter sowie im Nabelarterien- und Nabelvenenblute.

Während der Geburt und besonders in der Austreibungsperiode steigt infolge der Muskelarbeit der Milchsäuregehalt des mütterlichen Blutes langsam an [BOKELMANN (1927)]. Nunmehr diffundiert Milchsäure von der Mutter zur Frucht. Solange der diaplacentare Stoffaustausch nicht wesentlich gestört ist, erfolgt der Konzentrationsausgleich so schnell, dass keine erheblichen Differenzen im Milchsäuregehalt des mütterlichen und fetalen Blutes auftreten [Versuche von EASTMAN und McLANE (1931)].

Leidet die Sauerstoffversorgung des Feten, so kommt es in ganz kurzer Zeit zu einem ausserordentlichen Anstieg des Milchsäuregehaltes im fetalen Blute. Die Ursache ist die Milchsäurebildung aus Traubenzucker bei Sauerstoffmangel, die eine Besonderheit des fetalen Stoffwechsels darstellt [REISS (1931), vgl. auch Kapitel 5, Abschnitt c]. Die im Feten entstehende Milchsäure erscheint zunächst im Nabelarterienblut. Da ein Teil der Milchsäure in der Placenta an das mütterliche Blut abgegeben wird, ist beim asphyktischen Feten der Milchsäuregehalt im Nabelarterienblut regelmässig höher als im Nabelvenenblut. Allerdings kommt es bei schwereren Asphyxien nicht mehr zum völligen Konzentrationsausgleich zwischen mütterlichem und fetalem Blute, obwohl die Milchsäure an sich leicht durch die Placenta diffundiert. Das liegt aber nur daran, dass der Stoffaustausch durch die Placenta gestört ist; die Asphyxie des Feten ist ja auch nichts anderes als der Ausdruck einer solchen Störung. Die Höhe der Differenz im Milchsäuregehalt von Mutter und Frucht ist geradezu ein Massstab für die Schwere der Asphyxie und der Störung im diaplacentaren Stoffaustausch. Auch bei tierexperimentellen Untersuchungen bekommt man

den Eindruck (SCHLOSSMANN), dass das Ansteigen des Milchsäuregehaltes im fetalen Blute das erste und sicherste Anzeichen für das Nachlassen der normalen Durchlässigkeit der Placenta ist. Die hohen Milchsäurewerte, die WIND und v. OETTINGEN (1928) bei Meerschweinchenfeten erhielten, dürften sich wohl so erklären.

**d) Sonstiges.** Die Durchlässigkeit der Placenta für *Histamin* sowie für *Acetylcholin* hat CATTANEO (1931) an der Wirkung auf den Blutdruck der Mutter nach Injektion in das Herz von Kaninchenfeten gezeigt.

Den Übergang von *Vagusreizstoff* durch die Placenta behaupten HANSEN und RECH (1932). Sie reizten den Vagus trächtiger Meerschweinchen am Halse und beobachteten elektrokardiographisch bei den Feten eine Pulsverlangsamung, die etwa 10 Sekunden nach Reizbeginn einsetzte, und die nicht etwa durch Sauerstoffmangel bedingt war.

Für *Urobilin* ist die Placenta nach Untersuchungen von WINTERNITZ (1926) sowie ROYER (1929) durchlässig.

## 12. Die Durchlässigkeit der Placenta für körperfremde Substanzen.

**a) Pharmaca.** Teils durch Tierexperimente, teils durch klinische Beobachtungen ist die Durchlässigkeit der Placenta für eine grosse Zahl organischer und anorganischer Verbindungen nachgewiesen worden, die DIETRICH (1925) zusammengestellt und MAYER (1929) mit einigen Ergänzungen übernommen hat. Auf diese Arbeiten sei verwiesen; hier sollen nur die neueren Untersuchungen angegeben werden neben einigen älteren Befunden, die von DIETRICH nicht erwähnt worden sind. Ausserdem bedürfen einige Substanzen mit grossen Molekülen, wie die organischen Arsen- und Wismutverbindungen einer besonderen Erörterung wegen ihrer Bedeutung für die Frage der Durchlässigkeit der Placenta im allgemeinen.

Von Metallen ist die Durchlässigkeit der Meerschweinchenplacenta für *Mangan* [VIGNES (1924)] zu erwähnen. *Urannitrat* ging in Versuchen von RAUBITSCHKE (1914) an trächtigen Ratten nicht auf die Feten über.

Bei einer tödlich verlaufenden *Sublimat*vergiftung einer Schwangeren konnte SOLI (1920) leichte Vergiftungssymptome auch bei der Frühgeburt feststellen. Ebenso fand er bei Meerschweinchen einen allerdings nur geringen Übergang von Sublimat auf die Feten, da offenbar die Placenta, die Nekrosen des Zottenepithels zeigte, einen grossen Teil des Sublimats abfängt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam BECCADELLI (1923) bei sublimatvergifteten trächtigen Kaninchen. Auch ROSENLOECHER (1931) beschreibt bei einer tödlichen Sublimatvergiftung den Übergang von Sublimat auf den Feten, der Veränderungen an den Nieren aufwies.

Nach LOMHOLT (1928) ist bei Schmierkuren mit grauer Salbe der Übergang von *Quecksilber* auf den Feten beträchtlich. Er fand nach 34 Ein-

reibungen bei der Mutter bei einem Abort im 4. Monat 0,34 mg Hg im Feten, 0,4 mg in der Placenta und 0,18 mg im Fruchtwasser.

Nach Behandlung schwangerer Frauen mit Bismogenol fanden KRAUL und BODNAR (1926) *Wismut* im Nabelschnurblut und in den Organen der Frucht. Entsprechende Untersuchungen von ABRUZZESE (1930) verliefen nach intramuskulärer Injektion beim Menschen negativ, dagegen ging nach intravenöser Injektion bei Kaninchen Wismut auf die Feten über. LEONARD und LOVE (1928) sowie PACK, SCHARNAGEL und VEAL (1930) sahen bei Katzen, Kaninchen und Ratten nur dann einen Übergang von Wismut durch die Placenta, wenn die Muttertiere tödliche Dosen erhielten. STERN, LOKCHINA und FALK (1927) geben an, dass nach Kohlenoxydinhalaion die Placenta von Kaninchen und Ratten für Wismut besser durchlässig wird. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen muss es demnach zweifelhaft erscheinen, ob organische Wismutverbindungen ohne Schädigung der Placenta auf die Feten überzugehen vermögen.

Einen langsamen Übergang von *Arsen* durch die Kaninchenplacenta beschreibt BECCADELLI (1923). Nach einer tödlichen Arsenvergiftung einer Schwangeren fand ZIEMKE (1929) 195,5 mg  $As_2O_3$  bei der Mutter, 1,62 mg bei der 38 cm langen Frucht und 2,2 mg in der Placenta. Er nimmt an, dass bei Verabreichung therapeutischer Dosen kaum Arsen von der Mutter auf die Frucht übergeht, da es von der Placenta zurückgehalten wird. Dass auch organische Arsenverbindungen (Salvarsane), wenn auch meist nur in ganz geringen Mengen durch die Placenta hindurchgehen, berichten UNDERHILL und AMATRUDA (1923), KRAUL und BODNAR (1926) sowie CANDELA (1930) [ältere Literatur bei MEYER (1915)]. Dabei enthält nach DEJUST und VIGNES (1925) sowie nach EASTMAN (1931) nach Salvarsanbehandlung schwangerer Frauen der fetale Teil der Placenta erheblich mehr Arsen als der mütterliche. Erwähnt sei, dass bei stillenden Frauen nach Behandlung mit organischen Arsenverbindungen in der Milch sowie in Blut und Harn der Säuglinge Arsen nachzuweisen ist [FORDYCE, ROSEN und MYERS (1924)]. Nach MEYER (1915) ist die gesunde Placenta für Arsen undurchlässig, die luetische vielleicht durchlässig. Jedenfalls ist es in Anbetracht der sehr geringen Arsenmengen, die günstigsten Falles in den Feten gefunden worden sind, fraglich, ob Arsen durch die intakte Placenta in den fetalen Kreislauf übergeht. Eine Schädigung der fetalen Gefäßwand, die erst den Übergang ermöglichen würde, wäre sowohl durch die Einwirkung des Arsens selbst als auch durch bestehende Krankheiten (Lues) denkbar.

*Blei* tritt nach Untersuchungen von BEHRENS (1933) ausserordentlich schnell durch die Placenta auf die Feten über. Die Eihäute waren nur nach Absterben der Feten für Blei durchlässig.

Der Übergang *flüchtiger Inhalationsnarkotica* durch die Placenta ist auf Grund klinischer Beobachtungen schon längst bekannt und für Chloroform

und Äther von NICLOUX (1906, 1908) beim Meerschweinchen auch quantitativ untersucht worden. Es kommt unter Berücksichtigung des verschiedenen Lipoid- und Fettgehaltes und den entsprechend unterschiedlichen Verteilungsbedingungen offenbar zu einem Konzentrationsausgleich zwischen mütterlichem und fetalem Blute. Über den Durchtritt von *Alkohol* durch die Placenta, ebenfalls zuerst von NICLOUX (1899) durch Alkoholbestimmungen im fetalen Blute festgestellt, liegen genaue Untersuchungen von OLOW (1923) vor. Er gab Frauen in der Geburt 20 g Alkohol per os und sah nach 40 Minuten völligen Ausgleich des Alkoholgehaltes im mütterlichen und fetalen Blute. Der Ausgleich wird nach OLOW durch die Wehen verlangsamt und dürfte wohl in der Schwangerschaft noch viel schneller erfolgen.

*Barbitursäurederivate* können nach den Erfahrungen beim geburtshilflichen Dämmer Schlaf ebenfalls durch die Placenta hindurchgehen, wenn auch die asphyktischen Erscheinungen viel geringer sind als etwa nach Morphin. Nach RUPP (1928) und KOBES (1930) ist bei Pernoktonarkosen der Mutter Brom und Barbitursäure im Nabelschnurblut, im Fruchtwasser und im Harn des Neugeborenen nachzuweisen. Dagegen bestreiten FRETWURST und RÜDER (1931) den Übergang zum mindesten von unverändertem Pernokton durch die Placenta. Ebenso tritt nach Versuchen an Ratten von BOUCEK und RENTON (1931) Amytal nicht in nennenswerter Menge von der Mutter zur Frucht über; umgekehrt wurde allerdings die Mutter schnell narkotisiert oder getötet, wenn den Feten entsprechende Amytaldosen injiziert wurden. Die Durchlässigkeit der Placenta für Barbitursäurederivate ist demnach wenigstens dann sicher, wenn sie in hohen Dosen gegeben werden.

Der Übergang von *Morphin* durch die Placenta ist bekannt. Hier sollen nur zwei Beobachtungen an Neugeborenen von Morphinistinnen erwähnt werden. LANGSTEIN (1930) sah, dass solche Kinder nach der Geburt sehr unruhig sind, gelegentlich kollabieren und offenbar durch den Morphinabusus der Mutter schwer geschädigt sind. WEISS (1930) hat die Befunde LANGSTEINS als Abstinenzerscheinungen des an Morphin gewöhnten Feten gedeutet. Im Gegensatz hierzu steht ein Fall von BALÁZS (1932). Eine Frau injizierte sich täglich während der Schwangerschaft intravenös 1,8 g Morphin, am Tage der Geburt noch 0,54 g. Das Kind wurde ganz normal geboren, zeigte keinerlei Ausfallserscheinungen und gedieh gut.

Für *Ephedrin* und *Ephetonin* ist die Placenta nach RUPP (1930) durchlässig. Der Übergang von *Pilocarpin* durch die Placenta ist von REVOLTELLA (1927), von *Atropin* durch REVOLTELLA (1927), SIEDENTOPF (1928) sowie STERN (1928) gezeigt worden. *Amylnitrit*, das die Mutter einatmete, bewirkte in Versuchen von SIEDENTOPF (1928) teilweise, in Versuchen von RECH (1931) regelmässig nach 20—30 Sekunden auch beim Feten eine erhebliche Pulsbeschleunigung.

*Ferrocyankalium* war die erste Substanz, für die überhaupt im Tierversuch der Übergang von der Mutter auf die Frucht nachgewiesen worden ist [MAYER (1817)]. Es geht nach CUNNINGHAM (1920, 1922) langsam durch die Placenta von Katzen hindurch. Dagegen soll nach STERN, LOKCHINA und FALK (1927) die Kaninchen- und Rattenplacenta für Ferrocyanatrium wenigstens in der Richtung von der Mutter zur Frucht undurchlässig sein. Eisenammonziträt geht auch nach Untersuchungen von CUNNINGHAM (1920, 1922) nicht von der Mutter auf die Frucht über.

Jod durchdringt die Placenta nach einer russischen Arbeit von STERN (1928) nur in der Richtung von der Frucht zur Mutter, nicht aber umgekehrt. Diese Angabe ist sicher unrichtig, da ja die fetale Schilddrüse bereits Jod enthält. Ausserdem ist aber neben den bereits bei Besprechung der Durchlässigkeit der Placenta für Schilddrüsenhormon erwähnten Tatsachen der Durchgang von Jodnatrium durch die Placenta nach beiden Richtungen von COPPER (1905) gezeigt worden. Neuerdings sah HUDSON (1931) nach Fütterung trächtiger Kaninchen mit Jodkalium eine Verdoppelung des Jodgehaltes der fetalen Schilddrüsen.

HINSELMANN (1925) hat eine Reihe von Substanzen zusammengestellt, die beim Durchgang durch die Placenta Blutungen und Nekrosen hervorrufen. Hierher gehören in erster Linie Phosphor, Antimon und Quecksilber, ferner angeblich auch Alkohol. Auch für Arsen und Blei liegen ähnliche Angaben vor.

*Zusammenfassend* ergibt sich, dass die Durchlässigkeit der Placenta für die meisten Alkaloide erwiesen ist. Bei der Lipidlöslichkeit der Alkaloide ist dies ohne weiteres verständlich. Für die übrigen Substanzen besteht offenbar ein Zusammenhang zwischen Molekülgrösse und der Möglichkeit des Überganges von der Mutter zur Frucht und umgekehrt. Bei anderen Stoffen wie etwa den Arsen- und manchen Schwermetallverbindungen scheint der Durchtritt durch die Placenta mit Läsionen des Chorionepithels verbunden oder nur bei pathologischen Veränderungen der Placenta möglich zu sein.

**b) Farbstoffe.** Seit der Beobachtung von HOFBAUER (1905), dass die Placenta für Sudan und Alkannarot durchlässig ist, sind zahlreiche Farbstoffe darauf untersucht worden, ob sie nach Injektion in die Mutter beim Feten nachgewiesen werden können. Erwähnt seien die Arbeiten von ZARETZKY (1910), MENDEL und DANIELS (1912), WISLOCKI (1921), SHIMIDZU (1922), JÜLICH (1925), STERN, LOKCHINA und FALK (1927), STERN (1928), SHI (1929), ARON (1929), HARTMANN (1930), LELL, LIBER und SNYDER (1932), BOUCEK und RENTON (1932).

Wasserlösliche Farbstoffe mit niedrigeren Molekulargewichten gehen leicht durch die Placenta hindurch. Für hochmolekulare Farbstoffe, z. B. für Trypanblau oder Kongorot, ist die intakte Placenta nicht durchlässig. Aus der grossen Reihe von Farbstoffen, die SHIMIDZU (1922) an trächtigen Ratten

und Mäusen untersucht hat, ergibt sich, dass alle basischen (lipoidlöslichen) Farbstoffe, die der Mutter injiziert worden waren, auch in den Feten nachgewiesen werden konnten. Dagegen war die Placenta für saure Farbstoffe nur zum Teil durchlässig. Saure, lipoidlösliche Farbstoffe wie Bordeauxrot und Orange G gingen ebenfalls durch die Placenta. Nach SHIMIDZU besteht für alle untersuchten Farbstoffe ein absoluter Parallelismus zwischen der Eindringungsfähigkeit in Gelatine und der Durchlässigkeit durch die Placenta. Die Placenta wirke wie ein Ultrafilter, und es bestehe „no mysterious function as a special selector of materials in favor of the fetus“!

Zur Erklärung einiger Widersprüche, die sich in der Literatur hinsichtlich der Durchlässigkeit der Placenta für Farbstoffe finden, sei noch auf zwei Tatsachen hingewiesen. Es scheint, dass Farbstoffe unter Umständen auch direkt durch das Amnion in das Fruchtwasser übertreten können [SAKUMA (1927)]. Durch Verschlucken von Fruchtwasser ist dann wenigstens theoretisch die Möglichkeit gegeben, dass kleine Mengen von Farbstoffen in die Feten gelangen können, ohne die Placenta zu passieren. Weiter gibt es Farbstoffe, welche bei ihrem Durchgang durch die Placenta Schädigungen hervorrufen [ZARETZKY (1910)]. Sobald die Placenta aus irgendwelchen Gründen nicht mehr intakt ist, können überhaupt Farbstoffe von der Mutter zum Feten gelangen, die normalerweise nicht durch die Placenta hindurchtreten. So hat ARON (1929) gezeigt, dass die Kaninchenplacenta während der Geburt für Trypanblau durchlässig wird.

Für *Kolloide*, zu denen ja auch einige der untersuchten Farbstoffe gehören, ist die intakte Placenta undurchlässig, ebenso auch für feste Teilchen in Suspension (Tusche).

**e) Bakterien.** Für eine grosse Zahl von Bakterien ist der Übergang von der Mutter auf die Frucht erwiesen, und nach HINSELMANN (1925) ist das Chorion fast durchweg den Mikroorganismen gegenüber ein schlechter Schutz für das Kind.

HINSELMANN (1925), der das ganze bis 1925 vorliegende Material kritisch zusammengestellt hat, unterscheidet hinsichtlich des Durchtrittsmechanismus durch die Placenta drei Gruppen von Krankheitserregern. Bakterien mit Eigenbeweglichkeit gehen teils unter grober Epithelschädigung (z. B. *Spirochaeta pallida*), teils mit nur geringen oder flüchtigen Epithelveränderungen (z. B. *Bacterium thyphi*, *Plasmodium malariae*) durch die Placenta hindurch. Unbewegliche Keime gelangen im allgemeinen nur unter Nekrotisierung (z. B. Tuberkelbacillen, Eiterkokken) oder Nekrotisierung und Durchwachsung des Chorionepithels (z. B. Milzbrandbacillen) aus der mütterlichen in die fetale Blutbahn. Für eine dritte Gruppe von filtrierbaren Keimen (Pocken, Varicellen, Tollwut, Mumps) nimmt HINSELMANN eine „Art Adsorption mit Ultrafiltration“ in der Placenta an. HINSELMANN drückt sich hier sehr vorsichtig aus, denn gerade bei dieser dritten Gruppe sind nur sehr wenige Fälle von intrauteriner

Infektion bekannt, bei denen die Placenta nicht einmal genau untersucht worden ist. Es muss jedenfalls die Frage offen bleiben, wie diese noch unbekanntes Krankheitserreger die Placenta passieren.

Seit der Zusammenstellung von HINSELMANN sind die dort niedergelegten Beobachtungen hinsichtlich der Streptokokken und der Milzbrandbacillen von PHILIPP (1929), der Tuberkelbacillen von MCCORD (1930) bestätigt worden. Trypanosomen gehen nach PHILIPP (1928) nicht durch die Placenta (Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Mäuse). Für Bartonellen scheint die Placenta nach Versuchen von BERGEL und FLAUM (1932) undurchlässig zu sein; zum mindesten erkranken die Feten nicht an einer Bartonellenanämie.

**d) Toxine, Antikörper, artfremdes Eiweiss.** Auch hier sei im wesentlichen auf die Zusammenstellungen von DIETRICH (1925) und MAYER (1929) verwiesen.

Für Bakterientoxine ist die Placenta scheinbar kaum durchgängig, jedenfalls erheblich weniger als für die entsprechenden Antitoxine. Nach NATTAN-LARRIER, RAMON und GRASSET (1927) gehen Tetanustoxin und Diphtherietoxin nicht durch die Placenta, die aber die Antitoxine hindurchlässt. Das Toxin der Tuberkelbacillen soll nach MADRUZZA (1929) die Placenta passieren.

Die Durchlässigkeit der Placenta für Antitoxine geht schon daraus hervor, dass das Neugeborene gegenüber einer Reihe von Infektionskrankheiten eine ausgesprochene passive Immunität besitzt. Der Übergang der Antitoxine erfolgt langsam, wie NATTAN-LARRIER und RICHARD (1929) gezeigt haben.

Für Bakteriophagen ist die Placenta nach Versuchen von GRASSET (1927) und von NATTAN-LARRIER, ELIAVA und RICHARD (1931) undurchlässig. Zu gegenteiligem Ergebnis kamen BLAIR und REEVES (1928). KLIENEBERGER (1931) sah bei Meerschweinchen keinen Übergang der intrakardial der Mutter injizierten Colibakteriophagen auf die Feten, glaubt aber trotzdem, dass die Placenta zwar ein dichtes, aber vermutlich nicht absolut undurchlässiges Filter gegenüber Bakteriophagen darstellt.

Über die Durchlässigkeit der Placenta für Agglutinine, Hämolyse usw. liegen neuere Beobachtungen vor, die sich zum Teil widersprechen [GUYER und SMITH (1924), BOUCEK (1928), LIEBERG (1929), NATTAN-LARRIER und RICHARD (1929), RUPP (1930), HOLFORD (1930), NATTAN-LARRIER und GRIMARD-RICHARD (1932) u. a.]. Wie auch MAYER (1929) betont hat, kommt es offenbar sehr auf die Versuchsbedingungen (Zeitpunkt der Gravidität, Höhe der Dosis usw.) an. Jedenfalls ist sicher, dass unter gewissen Umständen auch Agglutinine und ähnliche Substanzen durch die Placenta hindurchgehen. Wie der Durchtritt dieser teilweise hochmolekularen Stoffe erfolgt, ist unklar. Gerade bei den verschiedenen Versuchsergebnissen der einzelnen Autoren wird man daran denken müssen, dass vielleicht nur dann ein Übergang erfolgen kann, wenn

Läsionen der Placenta vorhanden sind. NATTAN-LARRIER und GRIMARD-RICHARD (1932) haben allerdings bei Versuchen an Meerschweinchen gefunden, dass Eieralbumin durch die Placenta hindurchgeht und diese auch für heterologe Sera durchlässig macht, ohne dass es zu nachweisbaren Läsionen kommt. Nach NATTAN-LARRIER, NOYER und RICHARD (1931) geht Pferdeserum, für das die Placenta an sich undurchlässig ist, übrigens auch nach Zusatz von Natriumoleat durch die Placenta hindurch, ebenso auch nach intrakardialer Vorbehandlung der trächtigen Meerschweinchen mit Natriumtaurocholat [NATTAN-LARRIER und GRIMARD-RICHARD (1933)].

Eine ausführliche Besprechung würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. Es war nur der Hinweis erforderlich, dass hier noch ungeklärte Fragen gerade im Hinblick auf den Mechanismus des Durchtrittes durch die Placenta vorhanden sind. Bei der Unsicherheit über die chemische Zusammensetzung und selbst darüber, was von den Antikörpern usw. nun eigentlich durch die intakte Placenta hindurchtreten kann, ist eine Beantwortung heute nicht möglich.

### 13. Zusammenfassende Betrachtung über den Stoffaustausch durch die Placenta.

Überblickt man die Fülle der Arbeiten, über die in den vorstehenden Kapiteln berichtet worden ist, so lassen sich folgende Tatsachen feststellen:

1. *Es gibt viele Substanzen, für welche der Übergang von der Mutter zur Frucht und umgekehrt durch Diffusion oder Filtration erwiesen ist. Es gibt keine einzige Substanz, deren Durchtritt durch die Placenta nur unter Annahme einer vitalen Funktion des Chorionepithels erklärt werden könnte.*

2. *Die Entwicklungsstufe der Placenta beeinflusst den Stoffaustausch höchstens hinsichtlich des zeitlichen Ablaufes.*

*Die logische Schlussfolgerung ist die Annahme, dass der gesamte Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Placenta auf Grund physikalischer Vorgänge ohne vitale Mitwirkung des Chorionepithels erfolgt. Nur von den physikalischen Bedingungen hängt es ab, ob irgendeine Substanz durch die Placenta des Menschen und der Säugetiere hindurchgehen kann oder nicht.*

So aner kennenswert die Arbeiten von HOFBAUER (1905) in bezug auf ihre tatsächlichen Untersuchungsergebnisse auch sind, so verhängnisvoll sind sie doch in ihrer Wirkung für die Auffassung der Tätigkeit des Chorionepithels beim Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht geworden. Es ist schon betont worden, dass HOFBAUER im wesentlichen durch den Nachweis von Fermenten in der Placenta zu der irrigen Meinung gekommen ist, die vorhandenen Fermente hätten Beziehungen zur Funktion der Placenta. Seit über 25 Jahren steht gerade die deutsche Literatur unter dem Einfluss der Hypothesen von HOFBAUER. In den Übersichten über die Biologie der Placenta

und des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht von DIETRICH (1925), GUGGISBERG (1926) und MAYER (1929) ist immer wieder von der aktiven Funktion des Chorionepithels die Rede, und erst in der letzten Zeit kommen in einzelnen Arbeiten wieder andere Auffassungen zum Ausdruck [z. B. RUNGE und HARTMANN (1929)]. Von amerikanischen Autoren [z. B. SLEMONS (1919)] ist dagegen der Stoffaustausch durch die Placenta im wesentlichen stets als Diffusionsvorgang angesehen worden.

Der Übergang durch die Placenta auf Grund physikalischer Vorgänge ist sichergestellt für Gase, für Traubenzucker, für eine Reihe von Mineralstoffen sowie für die fetalen Stoffwechselschlacken. In den einzelnen Kapiteln dieser Arbeit ist dargelegt worden, aus welchen Gründen ein entsprechendes Verhalten auch für die Aminosäuren, die Fette und Lipide sowie für Calcium und Phosphor anzunehmen ist. Nochmals sei betont, dass für keine dieser Substanzen auch nur der geringste Beweis für eine vitale Funktion der Placenta beim Übergang aus dem mütterlichen in das fetale Blut erbracht ist. Es ist zwar sehr einfach, das zunächst noch nicht mit Sicherheit Erklärbare mit dem Ausdruck „vital“ zu belegen, aber bei näherem Zusehen ist die „aktive Funktion des Chorionepithels“ doch nichts als ein Schlagwort, unter dem sich jeder etwas anderes vorstellt. Die Auffassung HOFBAUERS, dass das Chorionepithel dem Darmepithel gleichzusetzen sei, liess man zwar fallen, aber der Begriff der aktiven Funktion wurde beibehalten!

Gelegentlich findet sich auch die Behauptung, dass zwar unter bestimmten experimentellen Bedingungen der Stoffaustausch durch die Placenta für eine Substanz durch Diffusion vor sich gehen könne. Es sei aber damit noch nicht gesagt, dass der Durchtritt unter den Verhältnissen einer normalen Schwangerschaft ebenso erfolge. Dieser Einwand ist zum mindesten solange ganz unberechtigt, als nicht der Beweis erbracht ist, dass das Chorionepithel hinsichtlich des Stoffaustausches durch die Placenta überhaupt einer aktiven Funktion fähig ist. Ausserdem ist der Einwand aber auch in Analogie zu anderen physiologischen Vorgängen im Organismus abzulehnen. Die Aufnahme von Traubenzucker vom Darm aus erfolgt doch auch bei grossem Angebot und damit grossem Gefälle nicht anders wie bei kleinem.

Gegen eine aktive Funktion des Chorionepithels spricht die Tatsache, dass für manche Substanzen sich die Richtung des Stoffaustausches sofort umkehrt, wenn experimentell das normale Gefälle von der Mutter zur Frucht oder von der Frucht zur Mutter verändert wird. Bei der Besprechung des Überganges von Traubenzucker durch die Placenta wurde hierauf schon hingewiesen. Es gibt praktisch kein Organ des Körpers mit sekretorischen Funktionen, das je nach den experimentellen Bedingungen die normale Richtung der Sekretion ohne weiteres umkehrt. Soweit Ausnahmen im Organismus bekannt sind (Zuckerabgabe in den Darm [KELLER (1932)], Wasser und Farbstoffabgabe in die Harnkanälchen [ELLINGER und HIRT (1929, 1930)]), handelt es sich um

Organe, die normalerweise die betreffenden Substanzen hoch zu konzentrieren haben. Die erwähnten Ausnahmen kommen dabei nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen zustande und erklären sich aus ganz verschiedenen Gründen. Für die Placenta und für das Chorionepithel, das hinsichtlich des Traubenzuckers eine sekretorische Funktion haben müsste, ebenfalls eine Ausnahme von der Regel anzunehmen, liegt nicht der geringste Grund vor. Damit ist aber auch gesagt, dass für Stoffe, die je nach dem Gefälle von der Mutter zur Frucht oder von der Frucht zur Mutter durch die Placenta hindurchtreten, eine aktive Funktion des Chorionepithels kaum in Frage kommen kann.

Es war bisher stets die Rede von der Placenta schlechthin, ohne zwischen Mensch und Tier zu unterscheiden. In vielen Arbeiten wird aber dieser Unterschied betont, und MAYER (1929) hat im Schlusswort zu seinem Referat auf dem Gynäkologenkongress in Leipzig einer weitverbreiteten Ansicht Ausdruck gegeben, wenn er ausführte:

„Wir müssen uns davor hüten, an der *Tierplacenta* gesammelte Erfahrungen auf den *Menschen* zu übertragen. Herr GROSSER hat ja mit grosser Deutlichkeit auf die wichtigen Unterschiede im Bau der Placenta zwischen Mensch und Tier hingewiesen, wir sind daher für das Studium der Biologie der Placenta auf die Menschenplacenta selbst angewiesen.“

Richtig ist allerdings, dass vielfach kritiklos Erfahrungen aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen worden sind; aber unberechtigt ist eine generelle Ablehnung, wie MAYER sie für die Placenta ausspricht. Man wird alle Schlussfolgerungen sorgfältig abwägen müssen, die aus Beobachtungen über die Wirkung einer Substanz am *gesunden* auf den *kranken* Organismus gezogen werden. Aber bei der Frage nach der Durchlässigkeit der Placenta handelt es sich um ein allgemein-physiologisches Problem, und dabei sind nach allen vorliegenden Erfahrungen die Ergebnisse des Tierversuches weitgehend auf den Menschen übertragbar. Atmung, Verdauung, Nierenfunktion usw. unterscheiden sich prinzipiell in keiner Weise bei Mensch und Säugetier, und das gleiche wird man mit gutem Recht auch für den Stoffaustausch durch die Placenta in Anspruch nehmen dürfen.

Diese theoretische Erkenntnis wird voll bestätigt durch die praktischen Erfahrungen. In den einzelnen Kapiteln dieser Arbeit ist immer angegeben, ob die Untersuchungen beim Menschen oder bei Tieren ausgeführt worden sind. Dabei zeigt sich, dass bei brauchbarer Versuchsanordnung im allgemeinen übereinstimmende Resultate ganz unabhängig von der Art der Placenta erhalten worden sind. Im einzelnen sei auf die betreffenden Abschnitte verwiesen, aus denen immer wieder hervorgeht, dass die Entwicklungsstufe der Placenta ohne Einfluss auf den Mechanismus des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht ist. Das gleiche ist auch aus der Tabelle 243 des Werkes von J. NEEDHAM (1931) zu ersehen, in der die Angaben der Literatur unter diesem Gesichtspunkt zusammengestellt sind.

Die Unterschiede im Bau der Placenta sind in Kapitel 2 besprochen worden. Sie sind zwischen Mensch und Affen viel geringer als etwa zwischen

Affen und Pferd. Im ganzen sehen wir, dass offenbar die Entwicklungsstufe der Placenta den Bedürfnissen des Feten angepasst ist. Denn wenn auch bei den einzelnen Placenten kein prinzipieller Unterschied in bezug auf den Mechanismus des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht vorhanden ist, so ist doch der zeitliche Ablauf bis zu einem gewissen Grade von der Zahl der zu durchdringenden Gewebsschichten abhängig. Das Tierexperiment zeigt allerdings, dass auch die weniger entwickelten Placenten sehr erheblichen Anforderungen hinsichtlich der Schnelligkeit des Stoffaustausches und des Konzentrationsausgleiches zwischen mütterlichem und fetalem Blute gewachsen sind.

Es bleibt nunmehr noch kurz zu erörtern, wie wir uns den Stoffaustausch durch die Placenta auf Grund physikalischer Vorgänge vorzustellen haben. Für eine Reihe von Substanzen erfolgt der Übergang aus dem mütterlichen in den fetalen Kreislauf ohne Zweifel durch Diffusion oder Filtration, bei anderen aber reicht dieser Begriff zur Erklärung des Durchtrittsmechanismus nicht aus.

ANSELMINO (1929) hat für die Placenta die HÖBERSchen Definitionen der physikalischen und der physiologischen Permeabilität herangezogen:

„HÖBER hat die Durchlässigkeit lebender Zellen in zwei grosse Kategorien geteilt, in die sog. „physikalische“ und die sog. „physiologische Permeabilität“, wobei als „physikalische Permeabilität“ diejenige bezeichnet wird, die sich auf einfache physikalische bzw. physikalisch-chemische Gesetzmässigkeiten zurückführen lässt, und die in einer besonders gearteten Struktur der Zellmembran begründet liegt, ohne dass dafür eine vitale Tätigkeit der Zelle angenommen zu werden braucht. Demgegenüber verlangt die „physiologische Permeabilität“ besondere aktive Leistungen, die an die Unversehrtheit der lebenden Zelle geknüpft sind, und deren Mechanismus wir nicht kennen.“

Bei der Placenta handelt es sich um eine physikalische Permeabilität im Sinne HÖBERS. Dabei würden nichtlipoidlösliche Substanzen durch die Poren zwischen den einzelnen Zellen der Membran hindurchtreten, während lipoidlösliche Stoffe von den lipoiden Phasen der Zellmembran aufgenommen werden können. ANSELMINO (1929) hat die Durchlässigkeit der Kaninchenplacenta für eine Reihe von Anelektrolyten untersucht und gefunden, dass die Grenze der Permeabilität zwischen den Molekülen des Traubenzuckers und des Rohrzuckers liegt. Die Erfahrungen mit den verschiedensten Substanzen, über die in den vorstehenden Kapiteln berichtet worden ist, stehen hiermit im Einklang. Es sei nur daran erinnert, dass die Durchlässigkeit der Placenta für Insulin, die vielfach behauptet worden war, nur wegen der Grösse des Moleküls angezweifelt wurde, und dass der Tierversuch diesen Zweifel auch bestätigt hat [SCHLOSSMANN (1931)].

Für die Elektrolyte wie für alle Stoffe, soweit sie dissoziiert sind, liegen die Verhältnisse etwas anders infolge der elektrischen Ladungen der Zellen und der Zellgrenzflächen [HÖBER, KELLER (1932)]. Hierdurch kann der Stoffaustausch beschleunigt oder verlangsamt werden. Unter Umständen kann auch eine Permeabilität nur in einer bestimmten Richtung möglich sein, ohne dass

deshalb eine aktive Funktion der Zellen vorzuliegen braucht. Inwieweit hiermit bei der Placenta zu rechnen ist, wissen wir nicht.

Gerade wenn man an die Untersuchungen über die elektrischen Vorgänge in den Zellen (KELLER) denkt, verwischt sich überhaupt der scharfe Unterschied zwischen aktiver Aufnahme und passiver Durchlässigkeit lebender Zellen und Membranen etwas. Manches von dem, was man früher als „aktive Zelleistung“ bezeichnet hat, scheint nichts anderes als die Folge bestimmter Potentialdifferenzen zu sein. Damit werden Vorgänge im Organismus einer physikalischen Erklärung zugänglich, die man bisher als vitale gedeutet hat. Untersuchungen über die Potentialdifferenzen in der Placenta liegen, wie schon erwähnt, noch nicht vor. Nach allem bisher Bekanntem ist aber mit Sicherheit anzunehmen, dass Unterschiede zwischen menschlicher und tierischer Placenta kaum vorhanden sind. Wenn erst die entsprechenden Untersuchungen für die Placenta vorliegen, wird wahrscheinlich manches von dem, was heute noch schlagwortartig „vitale Funktion des Chorionepithels“ genannt wird, als rein physikalischer Vorgang erkennbar sein.

Bezeichnet man etwa die statischen Potentiale in den Zellen als vitale Funktion, so kommt sie natürlich auch der Placenta zu. Nur dagegen wendet sich diese Arbeit, dass den Zellen der Placenta und besonders des Chorionepithels hinsichtlich des Stoffaustausches zwischen Mutter und Frucht Kräfte zugeschrieben werden, die nicht *jede* Zellschicht des Organismus besitzt.

Nur von der Rolle der Placenta beim Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht war in dieser Arbeit die Rede, und nur in dieser Beziehung ist jede aktive Funktion bestritten worden. Nicht berührt wird davon die Frage, ob und in welchem Ausmass der Placenta etwa als innersekretorischem Organ eine vitale Tätigkeit zukommt.

# Literatur.

## *Vorbemerkungen.*

- DIETRICH: Anatomie und Physiologie des Fetus und Biologie der Placenta. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, S. 163. Berlin u. Wien 1925.
- GUGGISBERG: Sammelreferat. Ber. Gynäk. **9**, 625 (1926).
- KEHRER: Würzburg. Abh. **7**, 17 (1907).
- MAYER: Biologie der Placenta. Kongressref. Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929).
- NEEDHAM, J.: Chemical Embryologie. Cambridge 1931.
- ZUNTZ, L.: Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht. Erg. Physiol. **7**, 403 (1908). — Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. 7, S. 132. 1927.

## *1. Morphologie der Placenta und Übersicht über die Wege, die für einen Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht in Frage kommen.*

- DIETRICH, H. A.: Anatomie und Physiologie des Fetus und Biologie der Placenta. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, S. 163. Berlin u. Wien 1925. DODDS: Anat. Rec. **24**, 287 (1923).
- GROSSER, O.: Vergleichende und menschliche Placentationslehre. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, S. 1. Berlin u. Wien 1925. — Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. München 1927.
- MAYER, A.: Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929).
- RECH: Z. Biol. **80**, 349 (1924).

## *2. Der Eigenstoffwechsel der Placenta.*

- ADLER: Arch. Gynäk. **140**, 338 (1930). ANSELMINO u. HOFFMANN: Arch. Gynäk. **142**, 289 (1930).
- BLAIR BELL, CUNNINGHAM, JOWETT, MILLET and BROOKS: Brit. med. J. **1928**, Nr 3499, 126. BOKELMANN: Arch. Gynäk. **129**, 726 (1927). BUDELMANN: Z. exper. Med. **67**, 731 (1929).
- DICKENS and SIMER: Biochemic. J. **25**, 985 (1931).
- FUJITA: Biochem. Z. **197**, 175 (1928).
- HOFBAUER: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien u. Leipzig 1905.
- JEBSSEN: Zbl. Gynäk. **52**, 2406 (1928).
- KÜSTNER u. SIEDENTOPF: Arch. Gynäk. **138**, 131 (1929).
- LOESER: Zbl. Gynäk. **50**, 3326 (1926); Arch. Gynäk. **148**, 118 (1932).
- MAYER: Arch. Gynäk. **137**, 67 (1929). MAURIAC, SERVANTIE et RIOUX: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 791 (1931). MURPHY and HAWKINS: J. gen. Physiol. **8**, 115 (1925).
- NEEDHAM, J.: Chemical Embryologie, Bd. 3, S. 1481. Cambridge 1931. NEGELEIN: Biochem. Z. **165**, 122 (1925).
- RECH: Z. Biol. **80**, 231 (1924). RUNGE: Arch. Gynäk. **137**, 758 (1929).
- SCHLOSSMANN: Z. exper. Med. **72**, 401 (1930).
- WARBURG: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1926. — Biochem. Z. **184**, 484 (1927); **204**, 482 (1929). — u. KUBOWITZ: Biochem. Z. **189**, 242 (1927). — WIND u. NEGELEIN: Klin. Wschr. **5**, 829 (1926). WIND u. v. OETTINGEN: Biochem. Z. **197**, 170 (1928).

## 3. Die Reaktion der Gefäße der Placenta und der Nabelschnur auf Reize.

- ARGAUD: C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 673 (1922).  
 BAUR, RUNGE u. HARTMANN: Arch. Gynäk. **136**, 319 (1929). BUDELMANN: Z. exper. Med. **67**, 731 (1929).  
 DANAZ: Z. Anat. **96**, 543 (1932).  
 KOSAKAÉ: Jap. J. Obstetr. **10**, 2 (1927). KÜSTNER u. SIEDENTOPF: Arch. Gynäk. **140**, 298 (1930). KUZNECOW u. NORICYN: Ref. Ber. Physiol. **57**, 308 (1931).  
 MABUCHI: Ref. Ber. Physiol. **31**, 869 (1925). MURAKAMI: Ref. Ber. Physiol. **60**, 817 (1931); **61**, 555 (1931).  
 ORDYNSKIJ: Ref. Ber. Physiol. **64**, 823 (1932).  
 RECH: Z. Biol. **82**, 487 (1925).  
 SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. **166**, 74 (1932). SCHMITT: Z. Biol. **75**, 19 (1922); Zbl. Gynäk. **48**, 489 (1924); **53**, 1282 (1929). STÖHR: Z. Anat. **96**, 661 (1932).  
 UEDA: Jap. J. Obstetr. **14**, 225 (1931); **15**, 264 (1932).  
 YUNOKI: Jap. J. Obstetr. **11**, 243 (1928).

## 4. Die experimentellen Methoden zur Erforschung des Stoffaustausches durch die Placenta.

- ABUREL et ORNSTEIN: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 193 (1930). ANSELMINO: Arch. Gynäk. **138**, 710 (1929).  
 BICKENBACH u. RUPP: Arch. Gynäk. **144**, 304 (1931); Z. Geburtsh. **103**, 170 (1932).  
 BOHR: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **10**, 413 (1900). BRANDSTRUP: Klin. Wschr. **7**, 2340 (1928); Acta obstetr. scand. (Stockh.) **8**, 490 (1929). BRITTON: Amer. J. Physiol. **95**, 178 (1930).  
 COHNSTEIN u. ZUNTZ: Pflügers Arch. **42**, 342 (1888).  
 HANSEN u. RECH: Z. Biol. **92**, 191 (1932). HASELHORST: Arch. Gynäk. **137**, 731 (1929).  
 HUGGETT: J. of Physiol. **62**, 373 (1927).  
 JEBSEN: Zbl. Gynäk. **52**, 2406 (1928).  
 MOSSMAN: Amer. J. Anat. **37**, 433 (1926).  
 RECH: Arch. Gynäk. **145**, 714 (1931); **147**, 82 (1931). REVOLTELLA: Ref. Ber. Gynäk. **12**, 787 (1927). RUNGE u. HARTMANN: Z. Geburtsh. **96**, 324 (1929).  
 SCHLOSSMANN: Z. exper. Med. **72**, 401 (1930); Arch. f. exper. Path. **159**, 213 (1931); **166**, 74 (1932). SHIMIDZU: Amer. J. Physiol. **52**, 377 (1920). SIEDENTOPF: Zbl. Gynäk. **52**, 3122 (1928).  
 ZUNTZ: Pflügers Arch. **14**, 605 (1877). ZWEIFEL: Arch. Gynäk. **2**, 291 (1876).

## 5. Der Gasaustausch zwischen Mutter und Frucht und der Sauerstoffverbrauch des Fetus.

- ANSELMINO u. HOFFMANN: Arch. Gynäk. **143**, 505 (1931).  
 BIDONE: Ref. Ber. Physiol. **62**, 392 (1931). BLAIR BELL, CUNNINGHAM, JOWETT, MILLET and BROOKS: Brit. med. J. **3499**, 126 (1928). BOHR: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **10**, 413 (1900). — u. HASSELBALCH: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **10**, 149 (1900). BUZZI: Ref. Ber. Gynäk. **22**, 459 (1932).  
 CLARC: J. of Physiol. **74**, 391 (1932). COHNSTEIN u. ZUNTZ: Pflügers Arch. **34**, 173 (1884); **42**, 342 (1888). COREY: Amer. J. Physiol. **101**, 304 (1932).  
 DIETRICH, H. A.: Anatomie und Physiologie des Fetus und Biologie der Placenta. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, S. 163 (1925).  
 EASTMAN: Bull. Hopkins Hosp. **47**, 221 (1930); **50**, 39 (1932).  
 GOLDBLOM and GOTTLIEB: J. clin. Invest. **9**, 139 (1930).  
 HASELHORST: Arch. Gynäk. **137**, 731 (1929); Z. Geburtsh. **95**, 32, 224, 400 (1929). — u. STROMBERGER: Z. Geburtsh. **98**, 49 (1930); **100**, 48 (1931); **102**, 16 (1932). HOFBAUER, J.: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien u. Leipzig 1905. HUGGETT: J. of Physiol. **62**, 373 (1927).  
 KELLOGG: Amer. J. Physiol. **90**, 637 (1930). KÜSTNER: Zbl. Gynäk. **52**, 350 (1928).  
 MAYER, A.: Biologie der Placenta. Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929).  
 NEEDHAM: Proc. roy. Soc. Lond. B **110**, 46 (1932). NÜRNBERGER: Arch. Gynäk. **144**, 519 (1931).

REISS: Z. exper. Med. **79**, 345 (1932). — u. HAUROWITZ: Klin. Wschr. **8**, 743 (1929).  
RIBEMONT: Zit. nach HASELHORST (1929). RUNGE, BAUR u. HARTMANN: Arch. Gynäk. **134**,  
626 (1928).

SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. **166**, 74 (1932). SCHMIDT: Zit. nach ZUNTZ (1908).  
SEITZ, A. u. BECKER: Zbl. Gynäk. **44**, 1338 (1920). STANDER: Amer. J. Obstetr. **13**, 39 (1927).

ZANGEMEISTER, W.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Leipzig 1927. ZUNTZ, L.: Stoffaus-  
tausch zwischen Mutter und Frucht. Erg. Physiol. **7**, 403 (1908). ZUNTZ, N.: Pflügers Arch.  
**14**, 605 (1877). ZWEIFEL: Arch. Gynäk. **9**, 291 (1876).

#### 6. Der Übergang von Kohlehydraten durch die Placenta.

ABE: Jap. J. Obstetr. **15**, 289 (1932). ANSELMINO: Arch. Gynäk. **138**, 710 (1929). ARON:  
C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 187 (1923); Arch. internat. Physiol. **22**, 273 (1924).

BERNARD, CL.: J. Physiol. Homme et Animaux **2**, 336 (1859). BLAIR-BELL, CUNNING-  
HAM, JOWETT, MILLET and BROOKS: Brit. med. J. **1928**, Nr 3499, 126. BOHR: Skand. Arch.  
Physiol. (Berl. u. Lpz.) **15**, 23 (1904). BRANDSTRUP: Klin. Wschr. **7**, 2340 (1928); Acta obstetr.  
scand. (Stockh.) **8**, 490 (1929); **10**, 251 (1930). BRITTON: Amer. J. Physiol. **95**, 178 (1930).

COHNSTEIN u. ZUNTZ: Pflügers Arch. **42**, 342 (1888). COREY: Ref. Ber. Physiol. **67**,  
161 (1932).

DAHL: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **7**, 363 (1928); **10**, 410 (1930). DELLEPIANE: Ref.  
Ber. Gynäk. **10**, 501 (1926); **11**, 401 (1927). DIETRICH, H. A.: Anatomie und Physiologie des  
Fetus und Biologie der Placenta. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6,  
S. 163. 1925.

EUFINGER: Mschr. Geburtsh. **92**, 272 (1932).

FELIX u. v. OETTINGEN: Hoppe-Seylers Z. **144**, 190 (1925).

GREENWALD and PENNELL: Amer. J. Dis. Childr. **39**, 281 (1930).

HAASS: Z. Kinderheilk. **51**, 400 (1931). HELLMUTH: Arch. Gynäk. **128**, 11 (1926).  
HOWE and GIVENS: Amer. J. Dis. Childr. **25**, 63 (1923). HUGGETT: J. of Physiol. **67**, 360 (1929).

KESSLER: Z. Geburtsh. **98**, 487 (1930). KÖHLER: Arch. Gynäk. **149**, 421 (1932).

LEVY: Ref. Ber. Physiol. **65**, 253 (1932). LIEPMANN u. SCHULZ: Dtsch. med. Wschr.  
**47**, 1417 (1921).

MAINZER: Diss. Frankfurt 1932. MAYER, A.: Biologie der Placenta. Arch. Gynäk. **137**,  
1 (1929). MERLETTI: Ref. Jber. Geburtsh. **1905**, 589. MORRIS: Bull. Hopkins Hosp. **28**,  
140 (1917).

NAESLUND: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **7**, 25 (1928).

OETTINGEN, v.: Klin. Wschr. **7**, 1449 (1928). — u. FELIX: Mschr. Geburtsh. **67**, 41 (1924).

RABE: Diss. Kiel 1930. RÉVÉSZ u. TUROLT: Zbl. Gynäk. **50**, 985 (1926). RUNGE u.  
HARTMANN: Z. Geburtsh. **96**, 324 (1929).

SCHLOSSMANN: Z. exper. Med. **72**, 401 (1930). SLEMONS, I. M.: The nutrition of the  
fetus. New Haven. Yale Univ. Press **1919**. — STANDER: Amer. J. Obstetr. **13**, 39 (1927).

VÖGE: Diss. Kiel 1931.

WERTHEIMER: Pflügers Arch. **223**, 619 (1930).

ZUNTZ, L.: Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht. OPPENHEIMERS Handbuch der  
Biochemie, Bd. 7, S. 132. 1927.

#### 7. Der Übergang von Eiweiss durch die Placenta.

BICKENBACH u. RUPP: Arch. Gynäk. **144**, 304, 306 (1931) u. Z. Geburtsh. **103**, 170 (1932).  
BRANDSTRUP: Klin. Wschr. **7**, 2340 (1928); Acta obstetr. scand. (Stockh.) **11**, 85 (1931).  
BUGLIA: Biochem. Z. **48**, 362 (1913).

DELLEPIANE: Ref. Ber. Gynäk. **13**, 500 (1928).

HELLMUTH: Arch. Gynäk. **123**, 57 (1924). HEYNEMANN: Arch. Gynäk. **144**, 307 (1931).  
HOFBAUER, J.: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien u. Leipzig 1905.

KREBS: Klin. Wschr. **11**, 1744 (1932).

LICHTENSTEIN: Z. Kinderheilk. **51**, 748 (1931). LUCK and ENGLE: Amer. J. Physiol.  
**88**, 230 (1929).

- MAYER, A.: Biologie der Placenta. Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929). MORSE: Bull. Hopkins Hosp. **28**, 199 (1917).  
 NÄESLUND: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **11**, 474 (1931).  
 OETTINGEN, v.: Arch. Gynäk. **129**, 115 (1926).  
 PLASS and MATTHEW: Bull. Hopkins Hosp. **36**, 393 (1925). POLITI: Ref. Jber. Geburtsh. **26**, 505 (1912).  
 RABINOVITCH: C. r. Soc. Biol. Paris **76**, 457 (1914). RUPP u. BICKENBACH: Z. Geburtsh. **103**, 183 (1932).  
 SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. **166**, 81 (1932). SHIBAYAMA: Jap. J. Med. Sci., Trans. Biochem. **1**, 111 (1927). SLEMONS, J. M.: The nutrition of the fetus. New Haven. Yale Univ. Press **1919**. SNYDER and HOSKINS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 804 (1929).  
 WERTHEIMER et DELEZENNE: C. r. Soc. Biol. Paris **47**, 191 (1895).  
 YAMASAKI: Zbl. Gynäk. **47**, 1062 (1923).  
 ZUNTZ: Pflügers Arch. **14**, 605 (1877).

### 8. Der Übergang von Lipoiden und Fett durch die Placenta.

- ABE: Jap. J. Obstetr. **13**, 301 (1930). ANSELMINO u. HOFFMANN: Arch. Gynäk. **139**, 202 (1929). ARSTAMIANZ: Zbl. Gynäk. **50**, 3342 (1926).  
 BALLERINI: Arch. Gynäk. **98**, 156 (1912). BANG: Biochem. Z. **91**, 104 (1918). BAUMANN and HOLLY: Amer. J. Physiol. **75**, 618 (1926). BICKENBACH u. RUPP: Klin. Wschr. **10**, 63 (1931); Z. Geburtsh. **100**, 1 (1931).  
 CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT: C. r. Soc. Biol. Paris **70**, 568 (1911). CORDA: Ref. Ber. Physiol. **57**, 308 (1931).  
 DIETRICH, H. A.: Anatomie und Physiologie des Fetus und Biologie der Placenta. HALBANSEITZ: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, S. 163. 1925.  
 GYÖRGY: Klin. Wschr. **3**, 483 (1924). GOLDMANN: Beitr. klin. Chir. **78**, 1 (1912). GRIGAUT: Zit. nach HINGLAIS u. GOVAERTS.  
 HELLMUTH: Arch. Gynäk. **127**, 293 (1926). HERRMANN u. NEUMANN: Biochem. Z. **43**, 47 (1912). HINGLAIS et GOVAERTS: Gynéc. et Obstétr. **22**, 137 (1930). HOFBAUER, J.: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien u. Leipzig 1905. HORNING: Dtsch. med. Wschr. **52**, 1849 (1926).  
 KLINKERT: Berl. klin. Wschr. **50**, 820 (1913). KREIDL u. DONATH: Zbl. Physiol. **24**, 2 (1910).  
 MAYER, A.: Biologie der Placenta. Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929). MIGLIAVACCA: Ref. Ber. Physiol. **50**, 824 (1929). MIZUHARA: Ref. Ber. Gynäk. **11**, 559 (1926).  
 NÜRNBERGER: Arch. Gynäk. **139**, 1 (1929); **142**, 93 (1930).  
 PIANESE: Ref. Ber. Gynäk. **17**, 121 (1930). PLASS and TOMPKINS: J. of biol. Chem. **56**, 309 (1923).  
 RUPP u. BICKENBACH: Z. Geburtsh. **101**, 632 (1932).  
 SINCLAIR: Amer. J. Physiol. **103**, 73 (1933). SLEMONS: The nutrition of the fetus. New Haven. Yale Univ. Press **1919**. — and STANDER: Bull. Hopkins Hosp. **34**, 7 (1923).

### 9. Die Durchlässigkeit der Placenta für Hormone und Vitamine.

- ALLEN: Amer. J. Physiol. **54**, 451 (1921). ANSELMINO u. HOFFMANN: Arch. Gynäk. **143**, 310 (1930); **145**, 95, 104 (1931). ARON: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 189 (1923); **100**, 844 (1929); **103**, 151 (1930); Arch. internat. Physiol. **22**, 273 (1924).  
 BRITTON: Amer. J. Physiol. **95**, 178 (1930). BRÜHL: Klin. Wschr. **8**, 1766 (1929).  
 CARLSON and DRENNAN: Amer. J. Physiol. **28**, 391 (1911). — and GINSBURG: Amer. J. Physiol. **36**, 217 (1915). — and JONES: J. biol. Chem. **17**, 19 (1914). CATTANEO: Ann. Ostetr. **53**, 253, 407 (1931); Arch. ital. de Biol. (Pisa) **86**, 1, 33 (1931). CENTANNI: Ref. Ber. ges. Physiol. **56**, 128 (1930). CLARC: J. of Physiol. **74**, 391 (1932). COREY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 167 (1927); Physiologic. Zool. **5**, 36 (1932). Ref. Ber. Physiol. **67**, 161 (1932). COURRIER: C. r. Acad. Sci. Paris **178**, 2192 (1924); Ann. de Physiol. **6**, 393 (1930). — et ARON: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 839 (1929).

- DAHL: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **10**, 410 (1930). DÖDERLEIN: Arch. Gynäk. **133**, 680 (1928).
- EDMUNDS (1901): Zit. nach TANBERG.
- FELS: Arch. Gynäk. **130**, 606 (1927).
- GAUTHIER (1900): Zit. nach THOMAS. GRANZOW: Arch. Gynäk. **130**, 376 (1927).
- HALSTED (1896): Zit. nach TANBERG. HANSEN: Minnesota med. **11**, 803 (1928). HOFFMANN: Erscheint Arch. Gynäk. HOLZBACH: Zbl. Gynäk. **50**, 2610 (1926); **53**, 641 (1929). HOSKINS and SNYDER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 264 (1928). HUNT (1907): Zit. nach THOMAS.
- KAUFMANN: Dtsch. med. Wschr. **55**, 650 (1929). KUBOTA: Ber. Geburtsh. **19**, 781 (1931).
- LAFON: C. r. Soc. Biol. Paris **75**, 266 (1913). LAMBIE: Lancet **212**, 22 (1927). LEHMANN: Arch. Gynäk. **101**, 205 (1914). LOEWE: Z. Geburtsh. **90**, 380 (1926).
- MACCHIARULO: Ref. Ber. Geburtsh. **18**, 714 (1930); **22**, 272 (1932).
- NEVINNY u. SCHRETTER: Arch. Gynäk. **140**, 397 (1930). NISHIZAKI: Jap. J. Obstetr. **12**, 386 (1929). NOTHMANN u. HERMSTEIN: Arch. Gynäk. **150**, 287 (1932). NOVAK: Arch. Gynäk. **101**, 36 (1914).
- OFFERGELD: Arch. Gynäk. **86**, 160 (1908). OLOW: Biochem. Z. **217**, 475 (1930).
- PACK and BARBER: Amer. J. Obstetr. **16**, 115 (1928); Amer. J. Physiol. **92**, 271 (1930).
- PHILIPP: Zbl. Gynäk. **53**, 2386 (1929). PITIMADA: Ref. Ber. Geburtsh. **1**, 342 (1923).
- REVOLTELLA: Ref. Ber. Geburtsh. **12**, 787 (1927). ROGOFF and STEWART: Amer. J. Physiol. **79**, 508 (1927). RUPP: Arch. Gynäk. **143**, 80 (1930).
- SAITO: Tohoku J. exper. Med. **15**, 333 (1930). SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. **159**, 213 (1931); **166**, 74 (1932). SCHUR: Diabetes mellitus und Schwangerschaft. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5, Teil 4, S. 803. 1928. SEITZ u. LEIDENIUS: Z. Konstit.lehre **10**, 559 (1925). SHIMIDZU: Amer. J. Physiol. **52**, 377 (1920). SIEGERT: Arch. Gynäk. **143**, 72 (1930). SIMON, STULZ et ARON: C. r. Soc. Biol. Paris **89**, 371 (1923). SNYDER and HOSKINS: Anat. Rec. **35**, 23 (1927). STANDER and PECKHAM: Amer. J. Obstetr. **14**, 313 (1927).
- TAKAHASHI: Ref. Ber. Physiol. **53**, 389 (1930). TANBERG: Acta med. scand. (Stockh.) **56**, 33 (1922). THOMAS, E.: Die innere Sekretion in der ersten Lebenszeit vor und nach der Geburt. Jena 1926.
- UJIE: Tohoku J. exper. Med. **20**, 34 (1932). UKITA: Zit. nach MAYER. Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929). UMBER u. ROSENBERG: Z. klin. Med. **108**, 33 (1928).
- VOGT: Arch. Gynäk. **137**, 207 (1929) u. Med. Klin. **28**, Nr 39 (1932).
- WICHELS: Klin. Wschr. **4**, 1570 (1925).
- ZONDEK: Endokrinol. **5**, 425 (1929).

#### 10. Die Durchlässigkeit der Placenta für Salze.

- ABUREL et ORNSTEIN: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 193 (1930). — et ORNSTEIN-CERNANTIANU: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 286 (1930).
- BAKWIN and RIVKIN: Amer. J. Obstetr. **13**, 68 (1927). BOGERT and PLASS: J. of biol. Chem. **56**, 297 (1923). BOKELMANN u. BOCK: Arch. Gynäk. **133**, 739 (1928). BRANDSTRUP: Klin. Wschr. **7**, 2340 (1928).
- CHAPPAZ: Gynécol. et Obstétr. **15**, 39 (1927). COHNSTEIN u. ZUNTZ: Pflügers Arch. **42**, 342 (1888).
- DIETRICH, H. A.: Anatomie und Physiologie des Fetus und Biologie der Placenta. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, S. 163. 1925.
- EDELSTEIN u. YLPPÖ: Z. Kinderheilk. **27**, 79 (1921). FÜTH u. WIRZ: Arch. Gynäk. **135**, 612 (1929).
- GRÜNBAUM: Verh. physik.-med. Ges. Würzburg **27**, 67 (1905). GYÖRGY: Jb. Kinderheilk. **102**, 145 (1923).
- HELLMUTH: Zbl. Gynäk. **49**, 1382 (1925); Klin. Wschr. **8**, 1302 (1929). HESS and MATZNER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 75 (1922). HETÉNYI u. LIEBMANN: Med. Klin. **21**, 1929 (1925). HOWLAND and KRAMER: Amer. J. Dis. Childr. **22**, 105 (1921). Zit. nach GYÖRGY.

- KRANE: Z. Geburtsh. **97**, 22 (1930). KRATER, RAFALKES u. KAGANOVIÉ: Ref. Ber. Gynäk. **17**, 703 (1930). KRÖNIG u. FÜTH: Mschr. Geburtsh. **13**, 39, 177 (1901).
- MCISAAC: Brit. J. exper. Biol. **5**, 248 (1928). MAYER: Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929).
- MULL u. BILL: Amer. J. Obstetr. **23**, 807 (1932).
- OETTINGEN, v.: Zbl. Gynäk. **49**, 1614 (1925); Arch. Gynäk. **129**, 115 (1926).
- PAVLOVA: Ref. Ber. Geburtsh. **20**, 773 (1931). PLASS and TOMPKINS: J. of biol. Chem. **56**, 309 (1923).
- RODECOURT, KOENIG u. REGENSBURGER: Z. Geburtsh. **93**, 410 (1928).
- SCHOENIG: Mschr. Geburtsh. **78**, 32 (1928); Z. Geburtsh. **94**, 451 (1929). SPIEGEL: Arch. Gynäk. **143**, 248 (1930).
- TIMPE: Arch. Gynäk. **146**, 232 (1931). — u. HELLMUTH: Arch. Gynäk. **145**, 411 (1931).
- UBBELS: Zit. nach ZANGEMEISTER u. MEISSL.
- VOZZA: Ref. Ber. Gynäk. **22**, 303 (1932).
- ZANGEMEISTER u. MEISSL: Münch. med. Wschr. **50**, 673 (1903).

*11. Die Durchlässigkeit der Placenta für sonstige Substanzen, die normalerweise im Blute von Mutter und Frucht enthalten sind.*

- ACHARD, BARIÉTY et CODOUNIS: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 984 (1929). ALLUMBAUGH: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 814 (1929). ANSELMINO: Arch. Gynäk. **138**, 710 (1929). — u. HOFFMANN: Arch. Gynäk. **142**, 649 (1930); **143**, 505 (1931).
- BECHER: Münch. med. Wschr. **71**, 1677 (1924). BLAIR-BELL, CUNNINGHAM, JOWETT, MILLET and BROOKS: Brit. med. J. **1928**, Nr 3499, 126. BOKELMANN: Arch. Gynäk. **129**, 726 (1927). BRANDSTRUP: Klin. Wschr. **7**, 2340 (1928); Acta obstetr. scand. (Stockh.) **8**, 490 (1929). BRUNSCHWIG: Anat. Rec. **34**, 237 (1927). BUGLIA: Biochem. Z. **48**, 362 (1913).
- CALDWELL and LYLE: Amer. J. Obstetr. **2**, 17 (1921). CATTANEO: Arch. ital. de Biol. **86**, 1, 33 (1931). COHNSTEIN u. ZUNTZ: Pflügers Arch. **34**, 173 (1884). CUNNINGHAM: Amer. J. Physiol. **53**, 439 (1920).
- EASTMAN: Bull. Hopkins Hosp. **47**, 221 (1930); **50**, 39 (1932). — and McLANE: Bull. Hopkins Hosp. **48**, 261 (1931). EDELSTEIN u. YLPPÖ: Z. Kinderheilk. **27**, 79 (1921). EUFINGER: Arch. Gynäk. **149**, 414 (1932).
- FETZER: Z. Geburtsh. **74**, 542 (1913).
- GRIMARD-RICHARD: C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 777 (1932).
- HANSEN u. RECH: Z. Biol. **92**, 191 (1932). HELLMUTH: Arch. Gynäk. **123**, 57 (1924).
- HENSEL: Z. Geburtsh. **98**, 276 (1930). HOFBAUER, J.: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien u. Leipzig 1905. HORNUNG: Dtsch. med. Wschr. **52**, 1849 (1926).
- HOWE and GIVENS: Amer. J. Dis. Childr. **25**, 63 (1923). HUNTER u. CAMPBELL: Zit. nach SLEMONS: The nutrition of the Fetus. New Haven 1919.
- KINGSBURY and SEDGWICK: J. of biol. Chem. **31**, 261 (1917). KOTTMANN: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **49**, 433 (1919). KRANE: Z. Geburtsh. **97**, 22 (1930).
- LANDSBERG: Arch. Gynäk. **92**, 693 (1910). LOESER: Arch. Gynäk. **148**, 118 (1932).
- LUCK and ENGLE: Amer. J. Physiol. **88**, 230 (1929).
- MALFATTI u. BURTSCHER: Arch. Gynäk. **143**, 272 (1930). MAYER: Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929). MOREL et MOURIQUAND: C. r. Soc. Biol. Paris **75**, 643 (1913). MOSSMAN: Amer. J. Anat. **37**, 433 (1926).
- NAESLUND: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **11**, 393, 474 (1931). NEVINNY: Arch. Gynäk. **144**, 560 (1931).
- OETTINGEN, v.: Zbl. Gynäk. **49**, 1614 (1925); Arch. Gynäk. **129**, 115 (1926).
- PLASS: Bull. Hopkins Hosp. **28**, 137 (1917). — and MATTHEW: Bull. Hopkins Hosp. **36**, 393 (1925); Amer. J. Obstetr. **12**, 847 (1926). POLITI: Ref. Jber. Geburtsh. **26**, 505 (1912).
- REISS: Z. exper. Med. **79**, 345 (1932). ROYER: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 421 (1929).
- RUNGE: Arch. Gynäk. **125**, 621 (1925). — u. KESSLER: Arch. Gynäk. **126**, 45 (1925).
- SCHLOSSMANN: Noch nicht veröffentlichte Versuche. SHIBAYAMA: Jap. J. med. Sci. II. Biochem. **1**, 111 (1927). SIEDENTOPF u. EISSNER: Dtsch. med. Wschr. **54**, 2145 (1928).
- SLEMONS and BOGERT: J. of biol. Chem. **32**, 64 (1917). — and MORRIS: Bull. Hopkins Hosp.

27, 343 (1916). SNYDER and HOSKINS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 804 (1929). STANDLER and TYLER: Surg. etc. **31**, 276 (1920).

UBBELS: Zit. nach ZANGEMEISTER u. MEISSL.

VITALI: Ref. Ber. Geburtsh. **20**, 76 (1931).

WILLIAMSON: Amer. J. Obstetr. **6**, 263 (1923). WIND u. v. OETTINGEN: Biochem. Z. **197**, 170 (1928). WINTERITZ: Klin. Wschr. **5**, 988 (1926).

ZANGEMEISTER u. MEISSL: Münch. med. Wschr. **50**, 673 (1903). ZUNTZ: Pflügers Arch. **14**, 605 (1877).

*12. Die Durchlässigkeit der Placenta für körperfremde Substanzen.*

ABRUZZESE: Ref. Ber. Physiol. **55**, 117 (1930). ARON: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 842 (1929).

BALÁZS: Slg Vergiftsfälle **3**, A 254 (1932). BECCADELLI: Ref. Ber. Physiol. **18**, 543 (1923). BEHRENS u. BAUMANN: Erscheint Arch. Gynäk. **1933**. BERGEL u. FLAUM: Z. exper. Med. **79**, 281 (1932). BLAIR and REEVES: J. inf. Dis. **42**, 440 (1928). BOUCEK: Amer. J. Anat. **41**, 1 (1928). — and RENTON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 490 (1931); Surg. etc. **54**, 906 (1932).

CANDELA: Ref. Ber. Geburtsh. **17**, 695 (1930). COPPER: Ref. Jber. Tierchem. **35**, 580 (1905). CUNNINGHAM: Amer. J. Physiol. **53**, 439 (1920); **60**, 448 (1922).

DEJUST et VIGNES: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 314 (1925). DIETRICH: Anatomie und Physiologie des Fetus und Biologie der Placenta. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, Teil 1, S. 163. 1925.

EASTMAN: Amer. J. Obstetr. **21**, 60 (1931).

FORDDYCE, ROSEN and MYERS: Amer. J. Syph. **8**, 65 (1924). FRETWURST u. RÜDER: Mschr. Geburtsh. **88**, 179 (1931).

GRASSET: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 839 (1927). GUYER and SMITH: J. inf. Dis. **35**, 567 (1924).

HARTMANN: Z. exper. Med. **74**, 709 (1930). HINSELMANN: Normales und pathologisches Verhalten der Placenta und des Fruchtwassers. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, Teil 1, S. 241. 1925. HOFBAUER: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien u. Leipzig 1925. HOLFORD: J. of Immun. **19**, 177 (1930). HUDSON: J. Amer. med. Assoc. **97**, 1513 (1931).

JÜLICH: Klin. Wschr. **4**, 2337 (1925).

KLIENEBERGER: Arch. f. exper. Path. **161**, 485 (1931). KOBES: Zbl. Gynäk. **54**, 42 (1930). KRAUL u. BODNAR: Arch. Gynäk. **128**, 238 (1926).

LANGSTEIN: Med. Klin. **26**, 500 (1930). LELL, LIBER and SNYDER: Amer. J. Physiol. **100**, 21 (1932). LEONARD and LOVE: J. of Pharmacol. **34**, 347 (1928). LIEDBERG: Acta path. scand. (Københ.) **6**, 1 (1929). LOMHOLT: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 18, S. 1. Berlin 1928.

MADRUZZA: Ref. Ber. Geburtsh. **16**, 716 (1929); **18**, 786 (1930). McCORD: Amer. J. Obstetr. **19**, 826 (1930). MAYER: Biologie der Placenta. Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929). MENDEL u. DANIELS: Ref. Jber. Tierchem. **42**, 50 (1913). MEYER: Z. Geburtsh. **77**, 20 (1915).

NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET: Ann. Inst. Pasteur **41**, 848, 862 (1927); C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 241 (1927). — et GRIMARD-RICHARD: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 356, 1242 (1932); **112**, 437 (1933). — ELIAVA et RICHARD: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 794 (1931). — NOYER et RICHARD: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 14, 945 (1931). — et RICHARD: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 531 (1929); **102**, 564 (1929); **104**, 379 (1930); **106**, 897 (1931). NICLOUX: C. r. Soc. Biol. Paris **51**, 980 (1899); **60**, 373 (1906); **64**, 329 (1908).

OLOW: Biochem. Z. **134**, 407 (1923).

PACK, SCHARNAGEL and VEAL: Amer. J. Syph. **14**, 233 (1930). PHILIPP: Arch. Gynäk. **133**, 573 (1928); Z. Geburtsh. **95**, 234 (1929).

RAUBITSCHKE: Beitr. path. Anat. **57**, 345 (1914). RECH: Arch. Gynäk. **82**, 147 (1931). REVOLTELLA: Ref. Ber. Geburtsh. **12**, 787 (1927). ROSENLOCHER: Zbl. Gynäk. **55**, 354 (1931). RUPP: Zbl. Gynäk. **52**, 2936 (1928); Arch. Gynäk. **143**, 80 (1930).

SAKUMA: Jap. J. Obstetr. **10**, 34 (1927). SHI: Jap. J. Obstetr. **12**, 275 (1929). SHIMIDZU: Amer. J. Physiol. **62**, 202 (1922). SIEDENTOPF: Zbl. Gynäk. **52**, 3122 (1928). SOLI: Ref. Ber. Physiol. **2**, 266 (1920). STERN: Ref. Ber. Geburtsh. **13**, 42 (1928). — LOKCHINA et FALK: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 640 (1927).

UNDERHILL and AMATRUDA: J. amer. med. Assoc. **81**, 2009 (1923).

VIGNES: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 82 (1924).

WEISS: Med. Klin. **26**, 1192 (1930). WISLOCKI: Anat. Rec. **21**, 29 (1921); **22**, 267 (1921); Bull. Hopkins Hosp. **32**, 93 (1921).

ZARETZKY: Virchows Arch. **201**, 25 (1910). ZIEMKE: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **13**, 217 (1929).

### *13. Zusammenfassende Betrachtung über den Stoffaustausch durch die Placenta.*

ANSELMINO: Arch. Gynäk. **138**, 710 (1929).

DIETRICH: Anatomie und Physiologie des Fetus und Biologie der Placenta. HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, Teil 1, S. 163. 1925.

ELLINGER u. HIRT: Arch. f. exper. Path. **145**, 193 (1929); **150**, 285 (1930).

GUGGISBERG: Sammelref. Ber. Geburtsh. **9**, 625 (1926).

HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1926. HOFBAUER: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien u. Leipzig 1905.

KELLER: Die Elektrizität in der Zelle. Mährisch-Ostrau 1932.

MAYER: Arch. Gynäk. **137**, 1, 770 (1929).

NEEDHAM, J.: Chemical Embryologie. Cambridge 1931.

RUNGE u. HARTMANN: Arch. Gynäk. **139**, 51 (1929).

SCHLOSSMANN: Arch. f. exper. Path. **159**, 213 (1931). SLEMONS: The nutrition of the fetus. New Haven 1919.

## Sachverzeichnis.

- Acetylcholin 11, 54.  
Adrenalin 10, 38.  
Äther 56.  
Agglutinine 59.  
Albumin 49.  
Albumosen 29.  
Alkohol 56.  
Aminosäuren 29.  
Amylnitrit 56.  
Amytal 56.  
Antikörper 59.  
Arsen 55.  
Atropin 11, 56.
- Bakterien 58.  
Bakterientoxine 59.  
Bakteriophagen 59.  
Barbitursäure 56.  
Bariumchlorid 11.  
Bartonellen 59.  
Blei 55.  
Blutdruck 23.  
Blutkörperchen 49.  
Blutumlauftszeit 21.  
Blutzuckerregulation 26.
- Calcium 11, 45.  
Chinin 11.  
Chloride 44.  
Chloroform 55.  
Cholesterin 32.  
Cholin 11.  
Cocain 11.  
Coffein 11.
- Diabetes 36, 38.
- Eisen 47.  
Eisenammoncitrat 57.  
Eiweißgehalt im Serum 49.  
Ephedrin 40, 56.  
Erstickung 23.
- Farbstoffe 57.  
Ferrocyankalium 57.  
Fibrinogen 49.  
Folikulin 43.
- Gefrierpunktserniedrigung 46.  
Globulin 49.  
Glutathion 23.  
Glykogen 26.
- Hämoglobin 50.  
Hämotrophe 3.  
Harnsäure 51.  
Harnstoff 51.  
Histamin 11, 54.  
Histiotrophe 3.  
Hypophysenhinterlappen-  
hormon 11, 42.  
Hypophysenvorderlappen-  
hormon 43.
- Indican 52.  
Inhalationsnarkotica 55.  
Insulin 35.
- Jod 57.  
Jodzahl der Fette 35.
- Kalium 44.  
Kohlensäure 12, 18.  
Kohlensäurebindungsver-  
mögen 50.  
Kolloide 58.  
Kreatinin 51.
- Lipasen 33.  
Lipoidphosphor 32.
- Magnesium 44.  
Mangan 54.  
Milchsäure 52.  
Morphin 56.
- Nabelschnurgefäße:  
— Nerven 10.  
— Strömungsgeschwindigkeit  
21.
- Natrium 44.  
Natriumnitrit 11.  
Nebennierenrindenhormon 40.  
Nebenschilddrüsenhormon 43.  
Neutralfett 32.  
Nicotin 11.
- Papaverin 11.  
Paraplacentarer Stoffaus-  
tausch 3.  
Peptone 29.  
Permeabilität 63.  
Pernokton 56.  
Phosphor 44.  
Physostigmin 11.  
Pilokarpin 11, 56.  
Placenta:  
— Entwicklung 1.  
— Fermente 9.  
— Glykogengehalt 23.  
— Oberfläche 4.  
— Spaltungsstoffwechsel 7.  
— Sauerstoffverbrauch 5.
- Quecksilber 54.
- Respiratorischer Quotient 23.  
Reststickstoff 50.
- Salvarsan 55.  
Sauerstoff 12, 18.  
Sauerstoffverbrauch 5, 20.  
Schilddrüsenhormon 42.  
Secale 11.  
Sexualhormone 43.  
Strychnin 11.  
Sublimat 54.
- Thyroxin 11, 42.  
Traubenzucker 25.  
Trypanosomen 59.
- Urannitrat 54.  
Urobilin 54.
- Vagusreizstoff 54.  
Viscosität 49.  
Vitamine 43.
- Wassergehalt des Serums 49.  
Wasserstoffionenkonzentra-  
tion 50.  
Wismut 55.
- Xanthoproteinreaktion 52.

**Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere.** Von Dr. **Otto Grosser**, Professor an der Deutschen Universität in Prag, Vorstand des Anatomischen Instituts. („Deutsche Frauenheilkunde“, Band V.) Mit 297 Abbildungen im Text. VIII, 454 Seiten. 1927. RM 57.—\*

---

**Die Entwicklung des Menschen vor der Geburt.** Ein Leitfaden zum Selbststudium der menschlichen Embryologie von Professor Dr. med. **Ivar Broman**, Direktor des Anatomischen Instituts der Universität Lund (Schweden). Mit 259 Abbildungen im Text. XII, 351 Seiten. 1927. RM 24.—, gebunden RM 26.40\*

---

**Lehrbuch der Entwicklung des Menschen.** Von Dr. **Alfred Fischel**, o. Professor der Embryologie und Vorstand des Embryologischen Institutes der Wiener Universität. Mit 668 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 822 Seiten. 1929. RM 86.—, gebunden RM 88.80\*

---

**Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen.** Von Dr. **H. K. Corning**, o. ö. Professor der Anatomie und Vorsteher der Anatomischen Anstalt in Basel. Zweite Auflage. Mit 694 Abbildungen, davon 100 farbig. XII, 696 Seiten. 1925. Gebunden RM 36.—\*

---

**Fortpflanzung, Entwicklung und Wachstum.** (Bildet Band XIV vom „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“.)

Erster Teil: **Fortpflanzung. Wachstum. Entwicklung. Regeneration und Wundheilung.** Bearbeitet von A. Adler, A. Biedl, I. Broman, Rh. Erdmann, L. Fraenkel, W. v. Gaza, U. Gerhardt, E. Godlewski, J. W. Harms, G. Hertwig, R. Th. v. Jaschke, E. Korschelt, A. Kronfeld, S. Loewe, J. Meisenheimer, O. Pankow, M. v. Pfaundler, L. Portheim, H. Prziham, M. Reis, B. Romeis, R. Rössle, K. Sand, L. Seitz, H. Steudel, J. Tillmans, A. Weil, J. Zappert. Mit 440 zum Teil farbigen Abbildungen. XVI, 1194 Seiten. 1926. RM 96.—, gebunden RM 103.50\*

Zweiter Teil: **Metaplasie und Geschwulstbildung.** Bearbeitet von B. Fischer-Wasels und E. Küster. Mit 44 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 617 Seiten. 1927. RM 51.— gebunden RM 56.40\*

*Der Band ist nur geschlossen käuflich.*

---

**Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie.** Von **Paul Trendelenburg**, Professor an der Universität Berlin.

Erster Band: **Keimdrüsen. Hypophyse. Nebennieren.** Mit 60 Abbildungen. XI, 351 Seiten. 1929. RM 28.—, gebunden RM 29.60\*

Zweiter Band: **Schilddrüse. Nebenschilddrüse. Inselzellen des Pankreas. Epiphyse. Thymus. Darmschleimhaut.** In Vorbereitung.

---

**Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens.** Untersuchungen zur Biologie und Klinik der weiblichen Genitalfunktion. Von Dr. **Bernhard Zondek**, a. o. Professor für Geburtshilfe und Gynäkologie an der Universität Berlin. Mit einem Anhang: Die hormonale Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn bei Mensch und Tier. Mit 121 zum Teil farbigen Abbildungen. X, 343 Seiten. 1931. RM 38.—\*

---

**Die weiblichen Sexualhormone** in ihren Beziehungen zum Genitalcyclus und zum Hypophysenvorderlappen. Von Dr. **C. Clauberg**, Privatdozent an der Universitäts-Frauenklinik Königsberg i. Pr. Mit 103 Abbildungen. Etwa 240 Seiten. Erscheint im April 1933

---

## Handbuch der Gynäkologie.

Dritte, völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage des Handbuches der Gynäkologie von J. Veit. Herausgegeben von Dr. **W. Stoeckel**, Geh. Med.-Rat, o. ö. Professor an der Universität Berlin, Direktor der Universitäts-Frauenklinik. In 10 Bänden.

*Die Bände sind einzeln käuflich; jedoch verpflichtet die Abnahme eines Teilbandes zur Abnahme des ganzen Bandes.*

Bisher erschienen:

Erster Band:

Erste Hälfte: **Anatomie und topographische Anatomie. Entwicklungsgeschichte und Bildungsfehler der weiblichen Genitalien.** Bearbeitet von K. Menge-Heidelberg, J. W. Müller-Barmen, K. von Oettingen-Heidelberg, A. Spuler-Erlangen, J. Tandler-Wien. Mit 239 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XII, 723 Seiten. 1930. RM 98.—; gebunden RM 106.80\*

Zweite Hälfte: **Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes und seine Störungen.** Bearbeitet von R. Schröder-Kiel. Mit 193 teils farbigen Abbildungen im Text. XII, 551 Seiten. 1928. RM 62.50; gebunden RM 69.50\*

Zweiter Band: **Hygiene und Diätetik der Frau.** Von H. Sellheim-Leipzig. **Die Grundlagen der Vererbungslehre.** Von J. Meisenheimer-Leipzig. Mit 265 Abbildungen im Text. VII, 487 Seiten. 1926. RM 39.—; gebunden RM 45.—\*

Dritter Band: **Sterilität und Sterilisation. Bedeutung der Konstitution für die Frauenheilkunde.** Bearbeitet von F. Engelmann-Dortmund und A. Mayer-Tübingen. Mit 302 teils farbigen Abbildungen im Text. XII, 879 Seiten. 1927. RM 75.—; gebunden RM 82.50\*

Vierter Band:

Erste Hälfte: **Die physikalische Therapie in der Gynäkologie.** Bearbeitet von A. Laqueur-Berlin, W. Rump-Erlangen, H. Wintz-Erlangen. Mit 272 Abbildungen im Text. X, 476 Seiten. 1930. RM 69.—; gebunden RM 77.—\*

Fünfter Band:

Erste Hälfte: **Die Vulva und ihre Erkrankungen, Lage- und Bewegungsanomalien des weiblichen Genitalapparates.** Bearbeitet von E. Kehrer-Marburg und Rud. Th. von Jaschke-Gießen. Mit 469 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XII, 1041 Seiten. 1929. RM 138.—; gebunden RM 146.—\*

Zweite Hälfte: **Die Erkrankungen der Scheide.** Bearbeitet von L. Nürnberger-Halle a. S. Mit 271 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XII, 788 Seiten. 1930. RM 118.—; gebunden RM 127.—\*

Sechster Band:

Erste Hälfte: **Anatomie und Diagnostik der Carcinome, der Bindegewebsgeschwülste und Mischgeschwülste des Uterus, der Blasenmole und des Chorionepithelioma malignum.** Bearbeitet von O. von Franqué-Bonn, H. Hinselmann-Altona, R. Meyer-Berlin. Mit 698 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XVI, 1167 Seiten. 1930. RM 168.—; gebunden RM 176.80\*

Zweite Hälfte: **Die Klinik der Uterus-Tumoren.** Bearbeitet von P. Esch-Münster i. W., H. Martius-Göttingen, O. Pankow-Freiburg i. Br., H. v. Peham†-Wien, L. Schönholz-Köln. Mit 160 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. X, 838 Seiten. 1931. RM 139.—; gebunden RM 148.—

Siebenter Band: **Die Erkrankungen der Eierstöcke und Nebeneierstöcke und die Geschwülste der Eileiter.** Bearbeitet von F. Kermauner†-Wien und L. Nürnberger-Halle a. S. Mit 472 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. XI, 1014 Seiten. 1932. RM 180.—; gebunden RM 189.—

---

## Handbuch der Frauenheilkunde

für Ärzte und Studierende. Herausgegeben von **E. Opitz†**. Fünfte, umgearbeitete und erweiterte Auflage. In zwei Bänden. Mit 588 zum Teil farbigen Abbildungen und 1 farbigen Tafel. XX, 1127 Seiten. 1927. RM 96.—; gebunden RM 100.—\*

---

\* Auf die Preise der vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher wird ein Notnachlaß von 10% gewährt.