

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. W. DOERR)

Über terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie der Pränatalzeit*

Von

KLAUS GOERTTLER

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. August 1956)

I. Einleitung

Diese Untersuchung behandelt die Pathologie der Pränatalperiode, die sich als eine in vier verschiedene Phasen aufzuteilende Zeitspanne durch zahlreiche formale und funktionelle Besonderheiten auszeichnet. Eine Abgrenzung von der Pathologie der Postnatalzeit ist infolge abweichender Reaktion des ungeborenen Organismus möglich und berechtigt. Die bisher gegebene Gliederung ist unvollständig. Darüber hinaus sind wichtige Begriffe in ihrer Bedeutung nicht eindeutig festgelegt, eine Neugliederung ist auch deshalb erforderlich. In einem besonderen Abschnitt werden Vorkommen und Wesen entzündlicher Veränderungen während der Pränatalzeit diskutiert. Da ich mich besonders mit formal-genetischen Fragen der sog. angeborenen Herzfehler beschäftigt habe, werden die Bedeutung „fetaler Entzündung“, aber auch die begriffliche Läuterung embryonaler und fetaler „entzündlicher“ Reaktionen für die Gestaltwerdung der mißgebildeten Herzen als dem mir einigermaßen vertrauten Modell diskutiert.

II. Die Begriffsbildung der Pathologie der Pränatalzeit

Mit der Entdeckung der *Virusembryopathien* nach mütterlicher Infektion gewann die Pathologie der Pränatalperiode für den Kliniker, besonders für den Pädiater stark an Bedeutung. Schon vor 50 Jahren hatte ERNST SCHWALBE (1906) seine Konzeption der „Mißbildungen des Menschen und der Tiere“ entwickelt, die sich auf zahlreichen kasuistischen Beschreibungen, zusammenfassenden Darstellungen und Ergebnissen der experimentellen Teratologie gründete. Die von SCHWALBE entworfene Aufteilung ist in ihrer gedanklichen Klarheit auch heute noch unübertroffen. Einzelne Ansichten SCHWALBES mußten später korrigiert oder ergänzt werden. So modifizierte SCHWALBE seine ursprüngliche Definition der „Mißbildung“ in der 5. Auflage von ASCHOFFS

* Herrn Prof. R. RÖSSLE zur Vollendung des 80. Lebensjahres verehrungsvoll zugeeignet.

Lehrbuch (1921), da die „während der Entwicklung entstehenden und außerhalb der Variationsbreite der Art gelegenen Veränderungen“ auch postfetal angelegt werden können¹.

THALHAMMER (1952) hält „die vor 50 Jahren gegebene und bisher gültige Begriffsbildung dem heute vorliegenden und sich rasch erweiternden Wissen auf diesem Gebiete nicht mehr angepaßt“, was aber

berichtigt werden muß: Es hat bisher noch keine klarere und allgemeine gültige Begriffsbildung gegeben. SCHWALBE wollte zunächst eine „Allgemeine Mißbildungslehre“ aufstellen, vorwiegend mit Ergründung der *formalen* Genese, und im Anschluß daran eine systematische Gliederung nach der Schwere und dem Orte der Mißbildung in den einzelnen Organen bzw. Organ-systemen. Eine Aufteilung mit Aufzählung der fakultativen oder zwangsläufig gekoppelten Mißbildungen während verschiedener Peri-

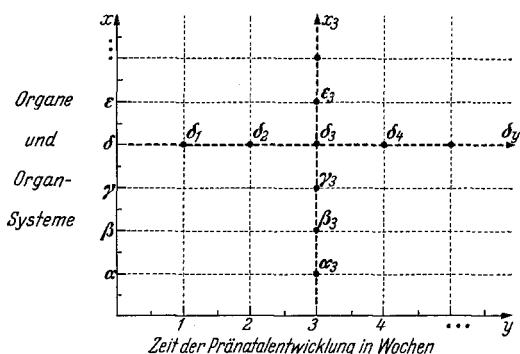


Abb. 1. Graphische Darstellung der Bezugssysteme der Teratologie. Auf der Abszisse x eines Koordinatenkreuzes seien die einzelnen Organe ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) eingebracht, während die Ordinate y die Zeitspanne der pränatalen menschlichen Entwicklung in Wochen von der Befruchtung der Eizelle ab angeben soll. Trägt man die Mißbildungen jedes Organs entsprechend dem Zeitpunkt seiner Entwicklung ein, so stellt die parallel der Ordinate y durch den Punkt δ der Abszisse gelegte, aus der Verbindung der Punkte $\delta_1, \delta_2, \delta_3, \dots$ entstandene Gerade δ_y die spezielle Teratologie des Organs δ (z. B. des Herzens) dar. Legt man aber eine Parallele x_3 zur Abszisse durch den Punkt 3 der Ordinate, erhält man die Teratologie der 3. Entwicklungswoche ($\alpha_3, \beta_3, \gamma_3, \delta_3$). Die Ausfüllung des Koordinatensystems mit gesicherten Daten spiegelt unser Wissen von der Teratologie!

oden der intrauterinen Entwicklung menschlicher Früchte mit den zahlreichen mehr oder weniger abhängigen, kombinierten Fehlgestaltungen steht noch aus (s. auch TÖNDURY 1954). Schreibt man in einer Tabelle die einzelnen Organe untereinander und fügt anschließend von links nach rechts die Mißbildungen jedes Organes von den formal höchstgradigen bis zu den leichteren Anomalien hinzu, dann hat man die *spezielle Teratologie der Organe bzw. Organ-systeme* nach dem Zeitpunkt der Entstehung der Mißbildungen gegliedert. Ordnet man aber alle Mißbildungen nach dem Zeitpunkt ihrer Entstehung, erhält man eine *Teratologie der Entwicklungsphasen*. SCHWALBE leistete hier wichtige Vorarbeit. In Abb. 1 soll dieser Sachverhalt graphisch erläutert werden.

SCHWALBE (1906) hat auch die schon früher bekannte Phasenabhängigkeit der Entstehung von Mißbildungen als „teratogenetische Deter-

¹ Siehe auch die Beiträge von PECKERT (1911) und DIETRICH (1911) in SCHWALBES Werk.

minationsperiode“ klar als die Zeitspanne, innerhalb deren eine bestimmte Entwicklungsstörung angelegt sein mußte, definiert. Von ihm stammt auch die in dieser Form allerdings nicht mehr vertretbare Aufteilung angeborener Schädigungen in Mißbildungen und Fetalerkrankungen.

Kliniker und Pathologen sind an einer Aufteilung der Teratologie nach den Entwicklungsphasen besonders interessiert. Sie erleichtert die Aufklärung der Genese der Mißbildungen wesentlich. Es ist für den Arzt von Bedeutung zu wissen, ob eine während der Entwicklung der Frucht entstandene Formabweichung durch exogene Faktoren verursacht wurde, oder ob auf Angehörigen einer Familie, in der eine Mißbildung geboren wurde, das Odium der „Erbkrankheit“ ruht (THALHAMMER 1952).

In Zusammenhang mit der jüngst versuchten unterschiedlichen Definierung kam es zu dem von THALHAMMER mißbilligten Zustand der Nomenklatur, „daß das Wort nicht mehr den Begriff bezeichnet, sondern daß gut bekannt sein muß, welcher Begriff gerade gemeint ist, um zu wissen, was das Wort an dieser Stelle bedeuten will“. Für diese Unsicherheit sind einerseits historische Nachlässigkeit der Morphologen, dann aber auch embryologische Unkenntnis der Kliniker verantwortlich zu machen. Die Begriffe „Embryo“ und „Fetus“ werden einmal synonym, ein andermal für Keimlinge verschiedener Altersstufen verwendet.

Solange die „Embryologie“ alleiniges Forschungs- und Interessengebiet der Morphologen war, spielte die verschiedene Benennung eine untergeordnete Rolle, da in der Regel das jeweilige Keimalter mitgenannt wurde oder sich sinngemäß aus dem Zusammenhang ergab. Als man aber durch Anfügung des Wortes -pathie unter „Fetopathie“ bzw. „Embryopathie“ teilweise gleiche, teils aber verschiedenartige Folgezustände nach einer während der Pränatalzeit entstandenen Störung verstand und dies dann noch durch eine auf die kausale Genese hinweisende Anfügung (z. B. „Virusembryopathie“) komplizierte, war eine allgemeine Verständigung über die tatsächlich vorliegende oder vermutete teratogenetische Determinationsperiode nicht mehr möglich. Noch unübersichtlicher gestaltete sich die Terminologie, als Entwicklungsstörungen Embryopathien, Erkrankungen ohne Entwicklungsstörungen aber „Fetose“, „Fetalerkrankung“, „Fetopathie“ oder „angeborene Krankheit“ genannt wurden. Im Anschluß an die Erkennung dieser Mißstände trägt THALHAMMERS recht willkürliche Begriffsbestimmung aber zu weiterer Unsicherheit bei, indem dieser z. B. die bisherige Anzahl der Ansichten über die Dauer der Embryonalperiode von drei auf vier vermehrte, einzig einer besseren „Plazierung“ der Embryopathie zuliebe! — Die Überzahl medizinischer Fachausdrücke zwingt zu klarer, sachlich, historisch und möglichst auch philologisch einwandfreier Begriffsbestimmung. THALHAMMERS Aufgliederung erfüllt diese

Bedingungen nicht. Die Unterteilung pränataler Erkrankungen in *Blastematosen*¹, *Embryopathien*, *Fetalerkrankungen* und angeborene *Krankheiten* mit einem Nebeneinander unterschiedlicher Wortendigungen, die einmal einen vorwiegend degenerativen Prozeß („-ose“), ein Leiden als Endzustand („-pathie“), einen abnormen Vorgang („Erkrankung“) oder einen abnormen Zustand („Krankheit“) zum Inhalt haben, ist auch sachlich anfechtbar. Man vergleiche hierzu die Stellungnahme von MARCHAND (1924), RÖSSLE (1921) und SCHWALBE (1921). Hinzu kommt, daß in diesem Schema die Beeinflussungen von Placenta und Eihäuten nicht erwähnt werden, und daß auch die Einordnung — besser gesagt Ausgliederung — der „Mißbildungen“ mit Einschränkung auf Erbleidens selbst dann unzweckmäßig erscheint, wenn man die Tendenz des Klinikers verstehen kann, einen Begriff zu vermeiden, der häufig einseitig „genetisch“ interpretiert wird. Da wir heute recht gut über die Möglichkeit der Kopie eines Erbleidens durch exogen oder endogen entstandene Fehlbildungen (Phänokopien) orientiert sind (HADORN 1954, LEHMANN 1955, WEERTHEMANN 1955), müßte man nach THALHAMMER bei äußerlich ein und derselben Entwicklungsstörung einmal von Mißbildung, dann von Fehlbildung oder von Bildungshemmung sprechen. Diese, schon im deutschen Sprachgebrauch kaum gegeneinander abgrenzbaren Worte sind im internationalen Gespräch irreführend.

Jede Verwendung alter Begriffe hat deren historischen Werdegang zu berücksichtigen. Zur Erleichterung einer Verständigung soll im folgenden ihr bisheriger Gebrauch im Schrifttum genannt werden, damit sie dann an Hand eines einfachen Schemas für die menschliche Entwicklung festgelegt werden können (Abb. 2). Dies ist notwendig für die anschließende Aufstellung von Begriffen zur Bestimmung abnormer Zustände, Vorgänge oder Folgen während verschiedener Perioden der Pränatalzeit.

Die *Progenese* oder Vorentwicklung beginnt mit Ausbildung und Ausreifung der Geschlechtszellen (Gameten) und endigt mit der Befruchtung durch Vereinigung der Gameten zur Zygote (s. auch GROSSER 1945). Diese Periode ist nur zur befruchteten Eizelle hin scharf abgrenzbar, während die andere Grenze theoretisch bis in die Embryonalzeit der Erzeuger zu dem Zeitpunkt zurückreichen kann, an welchem sich die Keimzellen von den Körperzellen schieden!

Der Progenese folgt die *Blastogenese* (*βλαστάνειν* = wachsen, keimen; *τὸ βλάστον* = der Keim). Die gleichfalls mögliche Bezeichnung Blaste-

¹ In THALHAMMERS Schema hat sich ein bedauerlicher Druckfehler eingeschlichen, indem dort Blastomatose zu lesen ist, bei richtiger Bezeichnung im Text. Dies hatte zur Folge, daß GREBE (1954) Blastomatose übernahm, eine im Hinblick auf die echten Tumoren sehr unglückliche und irreführende Benennung.

matogenese von $\tau\delta\beta\lambda\alpha\sigma\tau\eta\mu\alpha$ (= der Keim) ist weniger gebräuchlich. Diese Entwicklungsphase ist nur eiwärts scharf abgrenzbar, während der Zeitpunkt des Überganges zur *Embryogenese* nicht einheitlich festliegt. GROSSER (1945) versteht unter Blastogenese die gesamte Zeitspanne der Entwicklung von der Zygote bis zur Organentwicklung, also auch die Embryogenese und die Entwicklung der Placenta, während KURT GOERTTLER (1950) die Blastogenese als „Frühentwicklung“ gegen die eigentliche Embryogenese absetzt und sie damit auf eine

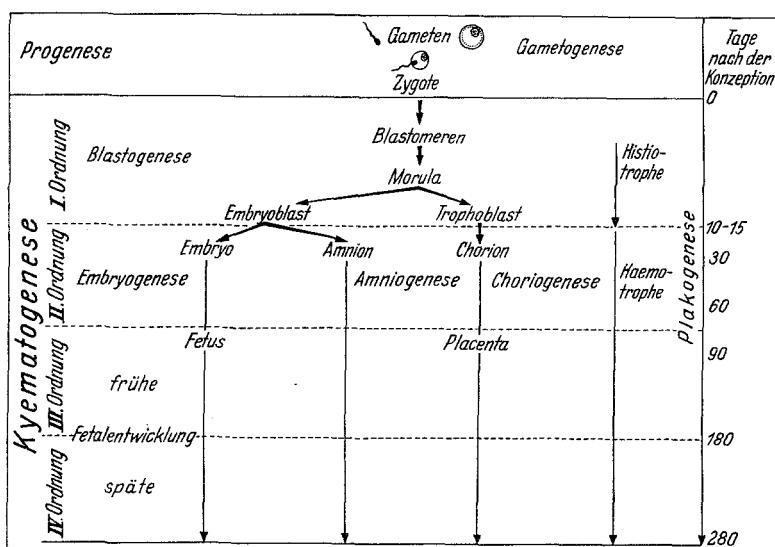


Abb. 2. Die terminologische Gliederung der pränatalen Entwicklung des Menschen

Zeitspanne bis zu (10)—15 Tagen nach der Befruchtung einschränkt. Ich halte diese Interpretation für zweckmäßiger, denn sie umfaßt ein formal annähernd einheitliches Stadium und bezieht sich auf Embryoblast und Trophoblast. Allerdings sind die Zellen der Morula (= Maulbeere) in Embryonalzellen und Trophoblastzellen schon determiniert, wobei die größeren Embryoblastzellen eine hohe prospektive Potenz länger behalten als die Zellen der Keimernährung dienenden Trophoblasten ($\tau\varrho\epsilon\varphi\epsilon\nu$ = ernähren; $\eta\tau\varrho\varphi\eta$ = Nahrung, Speise), zumindest bis zur Ausbildung der Markamnionhöhle und Anlage des Keim- oder Embryonalschildes, womit die Embryogenese im engeren Sinne eingeleitet wird. Diese Abtrennung der Blastogenese hat einen weiteren Vorteil: Durch Beschränkung auf die ersten 10—15 Tage nach der Befruchtung ist sie auf den Eitransport durch Tuben und Uterus einschließlich der provisorischen Nidation in die Uterusschleimhaut festgelegt, solange die Beziehungen zwischen Keim und mütterlichem

Organismus denkbar lose sind und von einer der späteren Periode auch nur annähernd vergleichbaren Ernährung des Keimes nicht die Rede sein kann.

Embryonal- und *Fetalentwicklung* zusammen bilden den Hauptteil der Intrauterinentwicklung menschlicher Früchte. In der Abgrenzung beider Begriffe bestehen erhebliche Differenzen. HYRTL (1880) macht keinen Unterschied zwischen Embryo ($\tau\delta\ \xi\nu\tau\varsigma\ \tau\eta\varsigma\ \gamma\alpha\sigma\tau\varrho\delta\varsigma\ \beta\varrho\upsilon\varsigma$; $\xi\nu$ und $\beta\varrho\upsilon\omega$ = wachsen, sprossen, gedeihen, sich vergrößern; also das im Leibe Wachsende) und F(o)etus (feo (altlat.) = zeugen, befruchten; fetus = voll, ausgefüllt, befruchtet, Frucht, Bürde; feta = die Mutter), „der Sprachgebrauch hält sich aber an keine strikte Regel und behandelt Embryo und Fetus ganz promiscue“ (HYRTL). HIS (1880, 1882, 1885) nennt auf S. 46 der „Anatomie menschlicher Embryonen II“ den wachsenden Organismus Embryo, „solange derselbe noch eine provisorische und zur Einleitung der definitiven dienende Gliederung besitzt“ und von Laien noch nicht als „menschlich“ angesehen werden kann. „Der Übergang vom Embryo zum Fetus fällt demnach beim Menschen schon ungefähr in die Entwicklungsstufe von 13—16 mm“ (HIS), was aber einem Keimalter von 5—6 Wochen entspricht!

Im Hinblick auf HIS setzt KEIBEL (1910) den Übergang vom Embryo auf den Fetus auf das Ende des 2. Entwicklungsmonats fest, also etwas später [Keimlängen zwischen 20 und 30 (35) mm], während HIS' Schüler MALL (1910) mit einer klaren Stellungnahme zurückhält. Aus den von ihm veröffentlichten Tabellen (Fig. 145 und 147) werden Keime bis zu 90 mm als Embryonen, in der Fig. 146 Keime von einer Mindestlänge von 40 mm als Feten bezeichnet. Im Text kommt einmal die Benennung Embryo für einen 80 mm langen Keim vor. Eine Keimlänge von 90 mm hätten menschliche Früchte etwa gegen Ende des 3. Entwicklungsmonats erreicht.

Im deutschen Sprachgebrauch hat sich in den folgenden Jahren unter der Autorität von HIS und KEIBEL die Errichtung einer Grenze zwischen dem 2. und 3. Entwicklungsmonat eingebürgert, so auch angegeben in medizinischen Wörterbüchern (DORNBLÜTH-PSCHYREMBEL 1936, VOLKMANN 1947) und Lexika (Großer Brockhaus 1953, 1954) und merkwürdigerweise auch in E. POTTERS „Pathology of the Fetus and the Newborn“ (1952), während sonst im anglo-amerikanischen Schrifttum — vermutlich auf der Autorität von MALL basierend — erst ein menschlicher Keimling vom 4. Entwicklungsmonat ab Fetus genannt wird. Auch WERTHEMANN (1955) folgt dieser Interpretation. In einer Terminologie (STEDMAN 1954) ist der Fetus zwar „the product of conception from the end of the third month to the moment at birth“, aber direkt daneben ist eine schematische Zeichnung, die menschliche *Embryonen* in der Entwicklung der äußeren Körperform bis zur 8. Woche zeigt

und als Überschrift trägt: „The human *fetus*, development up to the 8. week.“ BOENIG (1952) kennt — wie 70 Jahre früher HYRTL — keinen Unterschied zwischen beiden Bezeichnungen, und im allgemeinen Sprachgebrauch redet man z. B. von einem *Embryo* im 2. *Fetalmonat* und von einem noch *embryonalen* Organ bei einem Fetus. Das jüngst erschienene Lehrbuch zur Entwicklungsgeschichte von STARCK (1955) trägt den Titel „*Embryologie*“ und behandelt die gesamte Intrauterinzeit.

Wie man erkennt, ist die Festlegung einer zeitlichen Grenze eine Frage der Übereinkunft und weder aus der Gestalt des Keimes, noch aus dem bisherigen Sprachgebrauch klar ableitbar. Der fließende Übergang von einer Phase der Pränatalzeit in die andere rechtfertigt nach unserer Auffassung keinen Verzicht auf eine Unterteilung, da außerhalb einer „Indifferenzphase“, in welcher am häufigsten Überschneidungen vorkommen (3. Entwicklungsmonat) im allgemeinen klar verstanden wird, was mit *Embryo* und *Fetus* gemeint ist. Kriterien sind nicht nur die *Menschenähnlichkeit*, sondern auch der *Differenzierungszustand* der wichtigsten bleibenden Organe, indem diese nach ihrer Anlage „gestaltet“, d. h. formal und funktionell differenziert werden, also der Übergang von der Primitiventwicklung im weiteren Sinne zur Organogenese. Von größter Bedeutung ist der Entwicklungszustand der Placenta (= flacher Kuchen; griechische Parallelbezeichnung $\pi\lambda\alpha\zeta o\nu\varsigma$, Kurzform $\pi\lambda\acute{a}\xi$). Diese ist nach Ablauf des 3. Entwicklungsmonats fest im Uterus „verankert“ (geringere Abortgefahr), und die Ernährung des Keimes ist nach Maßgabe der Möglichkeiten optimal (GROSSER 1945, KURT GOERTTLER 1950). — In der Festlegung einer Grenze zwischen der Embryonal- und Fetalzeit schließen wir uns der „gleitenden“ Handhabung der Terminologie durch MALL an, indem wir ganz generell einen Keimling jenseits der 80 mm-Grenze (d. h. gegen Ende des 3. Entwicklungsmonats) als *Fetus* bezeichnen. Die von THALHAMMER (1952) vorgeschlagene Erweiterung der Embryonalperiode bis einschließlich des 4. *Fetalmonats* ist sachlich, formal und historisch bedenklich.

Die *Fetalzeit* ist die längste Periode der intrauterinen Keimentwicklung. Der werdende Organismus hat ein typisch menschliches Aussehen und reift schnell. Zwei weniger tiefe, indessen bedeutsame Zäsuren erlauben die Untergliederung in eine frühe und eine späte Fetalperiode, die Grenze liegt zwischen dem 2. und 3. Drittel der Intrauterinzeit.

1. Ältere Feten sind potentiell, d. h. unter günstigen äußeren Bedingungen auch extrauterin lebens- und Entwicklungsfähig, die „Frühgeburten“ zeichnen sich durch dieses erste primitive Reifezeichen aus.

2. Etwa in der gleichen Zeitspanne verliert auch die Placenta infolge „physiologischer“ Degeneration einen größeren Teil ihrer Schutzfunktion, indem sie unter bestimmten Voraussetzungen den Übertritt

von Mikroorganismen ohne weiteres gestattet. Gleichzeitig ist die Abwehrfähigkeit des Keimlings durch Möglichkeit zu leukocytärer (granulocytärer) Reaktion verbessert.

Unzweifelhaft ist die Geburt die entscheidende Zäsur im „Leben“ des sich entwickelnden Menschen. Die weitere Ausreifung einzelner Organe läßt aber eine entsprechende Grenze zwischen pränatal und postnatal oft nicht erkennen (Gehirn, Zähne, Pankreas, Niere); man hebt die engen Zusammenhänge am besten hervor, wenn man von der *postfetalen* im Gegensatz zur fetalnen Entwicklung spricht.

„Embryo“ und „Fetus“ beziehen sich nur auf den Keim, ohne dessen Hüllen und Anhangsorgane. Das Fehlen einer die gesamte „Frucht“ charakterisierenden Bezeichnung veranlaßte MALL, von „Conceptus“ zu sprechen¹. Dieser Ausdruck ist sprachlich unschön und in Wortverbindungen fast unbrauchbar, wenn man z. B. in Analogie zu den mit „Embryo“ kombinierten Bildungen etwa von „Conceptologie“, „-genese“ oder „-pathie“ sprechen würde.

Durch die Fülle des neu hinzugekommenen Wissens über die Pränatalpathologie ist jetzt eine den Keim *und* dessen Anhangsorgane erfassende Benennung dringend notwendig. Es ist DE RUDDER und GREBE (1954) zu danken, den im klassischen Griechisch geläufigen, von ARISTOTELES und GALEN benutzten und auch noch HYRTL (1880) bekannten Ausdruck „Kyema“ wiedereingeführt zu haben. (*κύω, κύεω* = befruchten; *τὸ κύημα* = Frucht im Mutterleibe, Bürde, Fetus; *ἡ κύησις* = Schwangerschaft, conceptio.) Im Altertum sind Embryo, Fetus und Kyema synonym gebraucht worden. Nachdem aber seit HIS mit Embryo und Fetus Keime in verschiedenen Entwicklungsphasen benannt werden, was durchaus sinnvoll erscheint, keine dieser Bezeichnungen aber Hüllen und Anhangsorgane umfaßt, schlagen wir vor, unter *Kyema die gesamte Leibesfrucht samt Hüllen und Anhangsorganen vom Zeitpunkt der Befruchtung der Eizelle bis zur Abnabelung des Neugeborenen und der vollständigen Ausstoßung der Placenta zu verstehen*. Damit besitzen wir einen — auch historisch korrekten — übergeordneten Begriff, der jegliche Fehldeutung ausschließt. Dementsprechend muß die gesamte intrauterine Entwicklungsphase des Keimes einschließlich der Wanderung des befruchteten Eies durch den Eileiter *Kyemogenese* genannt werden. Zur sinnvollen Unterteilung der gesamten Zeitspanne eignen sich als Untergruppen Blastogenese, Embryogenese und frühe bzw. späte Fetalentwicklung. Im Sinne der Vereinheitlichung der Terminologie, und um Differenzen in der Grenzziehung zwischen

¹ Zitiert nach POTTER (1952); infolge unzureichender Quellenangabe war mir der Originaltext unzugänglich; in den beiden von MALL (1910) im Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen (KEIBEL-MALL) bearbeiteten Kapiteln (deutsche Ausgabe 1910) ist „Conceptus“ nicht erwähnt.

Embryogenese und Fetalentwicklung zu umgehen, erscheint uns Kyematogenese I., II., III. und IV. Ordnung weniger mißverständlich (Abb. 2). Zugleich ist damit auch die Entwicklung der Hüllen und Anhangsorgane miteinbezogen.

Im Sinne einer philologisch einheitlichen Wortbildung möchten wir gemischtsprachige Termini vermeiden. Deshalb haben wir anstelle der lateinischen Bezeichnung Placenta die griechische Kurzform *πλάξ* (statt des gleichfalls möglichen, aber umständlicheren *πλακοῦς*) eingeführt und sprechen nicht von „Placentogenese“, sondern von *Plakogenese* (Abb. 2).

Die vorstehende Gliederung der Pränatalperiode des Menschen kann als Grundlage für die Bezeichnung abnormer oder gestörter intrauteriner Entwicklung gelten. Dem Sammelbegriff *Dysontogenese* ist grundsätzlich jede vor oder nach der Geburt an dem sich entwickelnden Organismus bzw. dessen Organen auftretende Störung unterzuordnen (SCHWALBE 1921). Daher muß eine intrauterine Fehlentwicklung oder Entwicklungsstörung *Dyskyematogenese* genannt werden. Die Antwort des Keimlings und seiner Anhangsorgane auf eine Schädigung hängt weniger von der Natur des schädigenden Agens ab (d. h. von der kausalen Genese), als vielmehr von der Reife oder Unreife der Gewebe und der Ausbildung der „Funktionen“ zum Zeitpunkte der Beeinflussung! Der jeweils erreichte „Reifegrad“ wird durch das Verhältnis von formaler und funktioneller Differenzierung, sowie der (prospektiven) Fähigkeit der Gewebe zu Wachstum und Regeneration bestimmt: Jeder lebende Organismus beantwortet einen „Reiz“ im weitesten Sinne immer nur mit den ihm zu verschiedenen Zeitpunkten in der Ontogenese innerwohnenden Reaktionsmöglichkeiten, also nach Maßgabe seiner jeweiligen „aktuellen“ Angepaßtheit.

Aus diesem Grunde gibt es keinen logischen Unterschied zwischen „Krankheit“ und „Mißbildung“. Die Fehlbildung eines Individuums ist vielmehr *ein möglicher Folgezustand nach Erkrankung zu einem Zeitpunkte während der Entwicklung, in welchem der Organismus eine außerordentliche Plastizität besaß*. Dies ergibt sich auch aus der Krankheitsdefinition von MARCHAND (1924), welche „die Gesamtheit der durch schädigende Einwirkungen veränderten und in Abhängigkeit voneinander am Organismus ablaufenden Lebensvorgänge“ umfaßt. Es besteht kein Grund, die tatsächlich durch exogene Schädigung bzw. Störung der Entwicklung oder durch „endogenen“, „krankhaften“ Wachstumsverzug abgeänderten Vorgänge aus dem Krankheitsbegriff auszuklammern. Wenn nach Virusinfektion oder Vitaminmangel, nach Einwirkung toxischer Substanzen, Strahlenschädigung oder nach Sauerstoffmangel an einer Organanlage bzw. an einem zelligen Blastem „nachweisbare morphologische Veränderungen bestehen, die nach ihrer

Natur geeignet sind, den Bestand des Organismus zu gefährden“ (MARCHAND 1924), dann ist dieser Körperteil erkrankt, gleichgültig, ob daraus eine Mißbildung oder Bildungshemmung wird, oder ob post natum die typischen Zeichen einer Entzündung nachweisbar sind. Auch in der Pränatalzeit kann eine Erkrankung „ausheilen“ (Restitutio ad integrum) oder zu einem „Leiden“ führen.

Ein Erbleiden ist die Folge einer irgendwann, vielleicht vor Generationen in den Keimzellen der Vorfahren (d. h. in der Progenese im weitesten Sinne) entstandenen krankhaften, fixierten Zustandsänderung. Auch hier ist ungewiss, ob eine äußerlich feststellbare Mißbildung besteht, ob innere Organe abgewandelt, oder ob „funktionelle“ Abweichungen vorhanden sind, deren organisches Substrat noch nicht gefunden wurde.

Diese Vorstellung nähert sich am meisten derjenigen von RIBBERT (1909): „Krankheit ist die Folge einer ungenügenden oder gänzlich fehlenden Anpassung an die schädlichen Einwirkungen. Sie kann erworben, angeboren oder ererbt sein.“ Auch DOERR (1947) ist der Ansicht, daß die Grenze zwischen Mißbildung und Krankheit „nicht nur nicht immer aufrechterhalten werden kann, sondern in vielen praktischen Fragen verdient, eingerissen zu werden“.

Je jünger der Organismus zum Zeitpunkt der Beeinflussung ist, um so schwerer kann deren Ausmaß später erkannt, es muß vielmehr indirekt erschlossen werden. Der ehemals geschädigte Bezirk ist mit Sicherheit um ein Mehrfaches größer als selbst durch eingehende Analyse nachträglich erschließbar. Die Narbe ist das Reaktionsprodukt, der Zustand nach Defektheilung des differenzierten und damit nur noch wenig plastischen Organismus. Die verminderte Anpassung kann durch wirkungsvolle Abwehr „kompensiert“ werden, indem der „differenzierte“ Organismus in der Lage ist, durch „Training“, humorale und lokale Abwehrmaßnahmen ganz erhebliche Belastungen und Beeinflussungen zu verhindern, zu kompensieren und eliminieren, oder zu lokalisieren; hierunter fällt auch die Fähigkeit zu entzündlicher „Abwehrreaktion“.

Die Kurve der Abb. 3 soll einen Überblick über die gegenseitige Abhängigkeit von Keimalter, Differenzierungshöhe und den zugehörigen bzw. möglichen Mißbildungstypen vermitteln. Bei einer bestimmten Mißbildung lassen sich aus dem Schnittpunkt zweier aufeinander senkrecht stehender Geraden des Koordinatenkreuzes mit der Kurve die zugehörige teratogenetische Determinationsperiode, für eine bestimmte Pränatalzeit die in dieser nach Beeinträchtigung des Keimes möglichen Schädigungen ablesen. Je niedriger die Differenzierung, um so stärker die Abweichung von der Norm und um so früher die Determinationsperiode (s. auch SCHWALBE 1906, FISCHER-WASELS 1927, LEHMANN 1955, WERTHEMANN 1955). Nach der ersten Furchung der befruchteten Eizelle sind beide Tochterzellen totipotent: werden sie durch irgendeine

einwirkende Kraft getrennt, so entsteht als Folge dieser „Schädigung“ die formal korrekte (eineige) Doppel- bzw. Mehrlingsbildung, welche damit eine vollständig komensierte „Mißbildung“ trotz Verlustes der Hälfte bzw. $\frac{2}{3}$ oder $\frac{3}{4}$ des Anlagematerials genannt werden darf. Immerhin handelt es sich um den Verlust der *Individualität*, denn aus der befruchteten Eizelle ist ein *Dividuum* entstanden! — Am anderen Ende der Skala steht die Narbe als zwar unvollkommenes Regenerat, das aber organisch eingepaßt ist, im Gegensatz zu dem autonomen, das Gesetz des Organismus durchbrechenden anaplastischen Fehlregenerat, das als „Abnormalität“ während jeder Phase der Organogenese entstehen kann.

Eine scharfe Grenze zwischen „Mißbildung“ und „Defektbildung“ ist nicht zu ziehen, und wir verzichten im Gegensatz zu TÖNDURY (1952) auf eine Unterteilung. Werden Zellen einer Organanlage oder — noch früher — deren präsumptives Material derart geschädigt, daß abnorme nekrobiotische Vorgänge ablaufen, dann führt die durch „Defekt“ nach Zell- bzw. Materialverlust entstandene Änderung des „inneren Milieus“ naturgemäß zu ganz anderer Formabweichung, als wenn Zellen eines ordnungsgemäß angelegten Organes zerstört werden. Bei der unterschiedlichen zeitlichen Determination von Organen oder ihrer Teile infolge einer Schädigung können hochgradige Umgestaltungen eines Körperteiles neben mäßig starker „Defektbildung“ eines anderen und leichter „Anomalie“ eines weiteren Organes bestehen. Wir sprechen z. B. auch dann von „mißgebildeten“ Früchten, wenn nur ein Organ verändert, der übrige Körper aber anscheinend normal gestaltet wurde.

Es kommen längst nicht alle schädigenden Faktoren am Keime selbst zur Einwirkung. Vielmehr hängt es davon ab, 1. welche Schädigungen *nicht* vom mütterlichen Organismus aufgefangen werden können; 2. ob „an sich sinnvolle“ Abwehrmaßnahmen der Mutter gegen eine Schädigung nicht ihrerseits die Frucht sekundär beeinträchtigen; 3. welche schädigenden Faktoren *nicht* durch die Anhangsorgane des Keimplings, also durch Amnion und Chorion bzw. die Placenta abgehalten werden können.

Diese zum Teil schon von B. FISCHER (1911) erkannten Möglichkeiten variieren während der Intrauterinentwicklung und sind daher

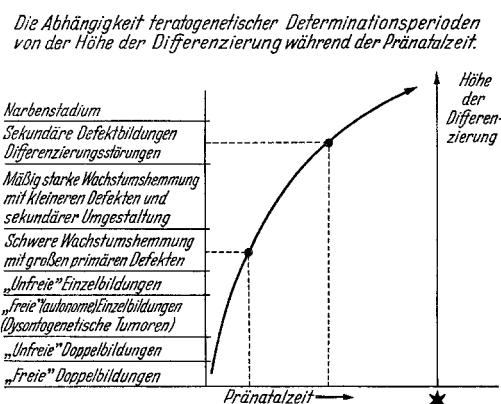


Abb. 3. (Siehe Text)

nicht in jeder Entwicklungsperiode gleich bedeutsam. Da die einzelnen als Noxe wirksamen Faktoren selten direkt einwirken, sondern „gefiltert“ werden, ist eine Einteilung der Pränatalpathologie nach kausal-terato-genetischen Gesichtspunkten weniger dringend. Allgemein entstehen gleiche formale Umbildungen, wenn die Wachstums- und Differenzierungsfähigkeit der Frucht in der jeweils gleichen Bildungsphase notleidet. Die Antwort des Keimes ist im wesentlichen von der aktuellen inneren Struktur abhängig¹.

Jede logische Gliederung der Pathologie der Pränatalzeit, einschließlich der Progenese, muß eine Unterscheidung zwischen dem abartigen *Vorgang* und dessen Folge, dem abartigen *Zustand* ermöglichen, entsprechend der allgemein üblichen und notwendigen Unterscheidung zwischen Krankheit und Leiden. Wünschenswert ist auch für den pränatalen Organismus eine weitere Differenzierung mit Aussagemöglichkeiten, ob es sich um einen mit den morphologischen Zeichen der *Entzündung* verbundenen oder mehr *degenerativen* Prozeß handelt; die Grenzen sind hier fließend.

Ich leitete für jedes Entwicklungsstadium die für eine korrekte Begriffsbildung notwendigen, brauchbaren oder möglichen Bezeichnungen aus den für die Normalentwicklung in Abb. 2 verwendeten Ausdrücken ab und bevorzugte dabei rein griechische Wortbildungen². Die Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der Begriffe. Besonders wichtig erscheinende Ausdrücke wurden durch Fettdruck, nächstwichtige durch Kursivdruck hervorgehoben. Punktierte Linien sollen andeuten, daß eine Bezeichnung zwar möglich, jedoch überflüssig erscheint, eingeklammerte Worte sind sprachlich unschön und besser zu vermeiden. Verschiedene Spalten wurden dann nicht ausgefüllt, wenn Aussagen nach der Natur der Dinge nicht möglich sind, oder wenn die Diskussion noch im Fluß ist. Dies gilt in besonderem Maße für die Spalte „*Entzündung*“ (-itis). Eine kritische Betrachtung soll im folgenden Abschnitt angeschlossen werden.

Die Tabelle bedarf im einzelnen keiner näheren Erläuterung. Gerade für die Definierung pathologischer Zustände sind Wortbildungen mit „*Kyema*“ vorteilhaft. Da wir in der Regel End- bzw. Folgezustände nach „*kyemataler*“ Beeinflussung, d. h. den Organismus post natum zu beurteilen haben, ist der Ausdruck *Kyematopathie* geeignet, Zustände nach Entwicklungsstörung innerhalb der gesamten Periode für Keim

¹ Die Möglichkeit, daß unterschiedliche „Tropismen“ schädigender Agentien (z. B. bei Viren) nicht doch bei Einwirkung während der gleichen Entwicklungsperiode verschiedene Blasteme beeinträchtigen und damit unterschiedliche Mißbildungen auslösen können, ist indessen so lange nicht völlig von der Hand zu weisen, bis der sichere Gegenbeweis experimentell erbracht wurde.

² Herrn Prof. Dr. G. ROHDE, Ordinarius für klassische Philologie an der Freien Universität Berlin, habe ich für freundliche Beratung herzlich zu danken.

Tabelle 1. Die terminologische Gliederung der pränatalen Pathologie

Bezeichnung	Typische Entwicklung Ontogenese	Atypische Entwicklung Dysontogenese	Krankheit bzw. Erkrankung -nose	Vorwiegend degenerativer Prozeß -ose	Vorwiegend entzündlicher Prozeß -itis	Dauerzustand, Endzustand -pathie	Entstehung exogen	Neue Klassifizierung
Gamete Spermium Ovum Zygote	Progenese Gametogenese Spermiose Oogenese	Dysprogenese Dysgametogenese Dyspermogenese Dysoogenese (Dyszygotie)	(Gametose) (Spermiose) (Oonose)			Gametopathie	?	+
Kyema	Kyemogenese	Dyskyemogenese	Kyematoose	Kyematoose	Kyematoose	Kyematoose	+	+
Blaston Blastema Morula Embryoblast Trophoblast	Blastogenese Blastematogenese	Dysblastogenese Dysblastematogenese	Blastonose Blastematoose	Blastonose Blastematoose	Blastonose Blastematoose	Blastopathie Blastemopathie	+	Kyemopathie I. Ordnung
Embryo Amnion Chorion	Embryogenese Amnigenese Chorogenese	Dysembryogenese Dysamnigenese Dyschorogenese	Embryonose (Amnione) (Choriose)	Embryonose (Amnione) (Choriose)	Embryonose (Amnione) (Choriose)	Embryopathie Amniopathie Choriopathie	+	Kyemopathie II. Ordnung
Fetus Placenta Plax Plakous	Fetalentwicklung Plakogenese Plakontogenese	(Dysfetogenese) Dysplakogenese Dysplakontogenese	Fetale Erkrankung Plakonose Plakontonose	(Fetose) Plakonose Plakontonose	Fetale Entzündung (Placentitis) Plakose Plakontitis	Fetopathie Plakopathie Plakontopathie	— — —	Kyemopathie III. und IV. Ordnung

und Anhangsorgane zu umfassen. Die allgemeine und nicht nach „Ordnungen“ unterteilte Bezeichnung ist notwendig, wenn praktizierender Arzt oder Pathologe nicht in der Lage sind, den Zeitpunkt der Einwirkung einer oder mehrerer (anamnestisch nur selten präzise zu erfassender) Schädigungen, deren Folgen sie zu beurteilen haben, genau festzulegen. Häufig sind es ja nicht allein die Folgen der primären Schädigung, sondern sekundäre Umgruppierungen von Keimmaterial bzw. Reaktionen, die über Leben und Leiden entscheiden (*a potiori fit denominatio!*). Ist die Einengung auf eine bestimmte teratogenetische Determinationsperiode möglich, dann kann mit Vorteil von

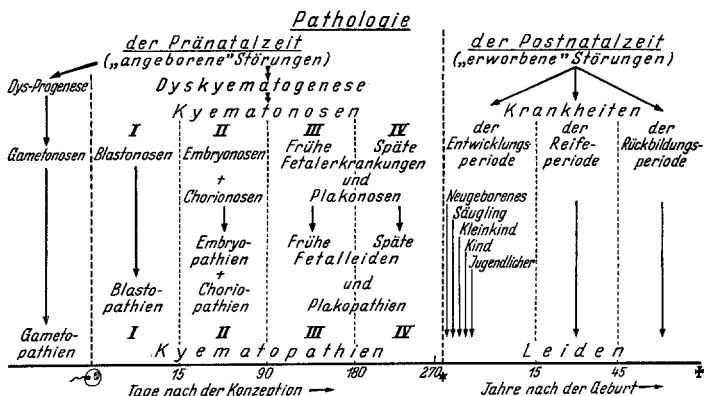


Abb. 4. Die zeitliche Gliederung der Pränatalpathologie und ihre Einordnung in die Pathologie der Lebensalster

einer der normalen Entwicklung entsprechenden Gliederung der Kyematopathien in vier zeitlich aufeinanderfolgende „Ordnungen“ Gebrauch gemacht werden, unter Umgehung der Bezeichnung Embryopathie oder „Fetopathie“¹ bzw. Fetalleiden.

Die hier gegebene Aufteilung der Pränatalpathologie stellt eine Art von „Verteilersystem“ dar. Hier ist zur Ausführung und Vervollständigung des von SCHWALBE (1906) in den Grundzügen schon Durchdachten für den Kliniker, Pathologen, experimentellen Teratologen und Biologen noch viel Arbeit zu leisten.

Eine in teilweiser Anlehnung an THALHAMMERS Schema angefertigte Übersicht (Abb. 4) soll das in der Tabelle Zusammengestellte mit Berücksichtigung der teratogenetischen Determinationsperioden in den großen Rahmen der Pathologie einfügen.

¹ Laut WARKANY (nach GREBE 1954) lässt sich dieser Ausdruck in die anglo-amerikanische Terminologie wegen des Anklanges an „Fußleiden“ (foot-feet) schlecht einführen. Zudem ist er ein unschönes griechisch-lateinisches Mischwort. Der kürzlich von GIORDANO, GRAMPA und GULI (1956) gemachte Vorschlag „Kyematopathie“ an Stelle von „Fetopathie“ zu verwenden, und „pränatale Erkrankungen“ bzw. „Pränatopathien“ als übergeordneten Begriff zu gebrauchen, erscheint uns wenig vorteilhaft.

III. Vorkommen und Bedeutung entzündlicher Vorgänge im pränatalen Organismus

Im vorigen Abschnitt wurde eine Gliederung der menschlichen Pränatalpathologie entworfen. Jede Störung während der durch intensive Wachstums- und Entwicklungsvorgänge gekennzeichneten Pränatalperiode führt danach zu einer manifesten oder latenten Störung der Entwicklung, d. h. zu einer Dysontogenese. Diese erreicht naturgemäß bei jüngeren Keimlingen eine höhere formale Abartigkeit als bei älteren Früchten; immer aber werden im Prinzip ähnliche Vorgänge der Postnatalzeit übertroffen.

Über das *Vorkommen* der während der Intrauterinzeit ablaufenden entzündlichen Vorgänge bestehen ebenso viele Unklarheiten und Meinungsverschiedenheiten wie über ihre *Bedeutung* für den wachsenden Keim: *es fehlt eine Definition, welche Vorgänge im in utero befindlichen Organismus „entzündliche“ genannt werden dürfen.*

Weder Pathologen noch praktizierende Ärzte verzichten trotz theoretischer und praktischer Schwierigkeiten bei der Abgrenzung des Entzündungsbegriffes auf seine Verwendung, da er im Rahmen einer allgemeinen Konvention über seinen Geltungsbereich ein vortreffliches Mittel der Verständigung darstellt, geeignet, einen bestimmten Sachverhalt zu umreißen. Dies gilt auch für die Pränatalzeit.

1923 stellte RÖSSLÉ in seinem Referat auf der 19. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Göttingen die „*Phylogenie der Entzündung*“ dar und nahm im gleichen Jahre auch zur „*Ontogenie der Entzündung*“ Stellung. Auch wenn Einzelheiten schon früher bekannt waren (MARCHAND 1897, B. FISCHER 1911), hat RÖSSLÉ damit eine im ganzen neue und weitreichende Einsicht in einen biologischen Elementarvorgang eröffnet. Das komplexe Geschehen bei der Entzündung des „reifen“ Organismus steht am (vorläufigen) Ende einer Reihe fortschreitender Differenzierung organismischer Abwehrvorgänge während der Phylogenie, d. h. der hochdifferenzierte Organismus des Menschen verfügt über „entsprechende“, also verfeinerte und wirkungsvolle Reaktionsmöglichkeiten. Andererseits läßt sich aber mit dem gleichen Recht behaupten, daß der spezialisierte Säugetierorganismus — und besonders der Mensch — mit seiner geringen, d. h. mangelhaften Regenerationsfähigkeit im Vergleich mit weniger differenzierten Organismen seine Fähigkeit zum Überleben bei einer außerordentlichen Gefährdung nur seiner hochgezüchteten Reaktionsfähigkeit verdankt.

Die „Abwehrfähigkeit“ einschließlich der „entzündlichen“ Reaktionen ist ein Teilphänomen der An- bzw. Einpassung des Organismus in seine Umwelt (v. UEXKÜLL 1920, 1921), welches die Erhaltung der Art ermöglicht bzw. — teleologisch gesehen — auf deren Erhaltung „ausgerichtet“ ist, zwei verschiedene Betrachtungsweisen ein und desselben Phänomens. Naturhistorisch gesehen ist jeder mehrzellige

Organismus zur cellulären (intra- und extracellulären) Reaktion („Abwehrreaktion“) befähigt, und es wäre wahrscheinlich möglich, in der Hierarchie des zoologischen Systems jedem Stamm bzw. jeder Klasse eine einigermaßen charakterisierbare „Entzündung“ zuzubilligen, entsprechend der Höhe der jeweiligen Differenziertheit.

Wenn auch die menschliche Entwicklung keine abgekürzte Rekапитulation der Phylogенese darstellt, bestehen bei menschlichen Keimen umgekehrt proportionale Beziehungen zwischen Differenzierung und der Fähigkeit zur Regeneration und Parallelen zwischen dem erreichten Grad seiner morphischen und funktionellen Reife und damit der Differenziertheit der Reaktionen. Nach unserer Ansicht ist ein Vergleich zwischen den ontogenetisch entwickelten menschlichen „Abwehrreaktionen“ mit der Reaktionsfähigkeit in der (unbekannten!) Phylogенese nicht allzu ertragreich. Erlaubt wäre höchstens der Vergleich zwischen den Embryonalformen. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß das Milieu extérieur z. B. für die Embryonen von Frosch und Mensch ein recht unterschiedliches ist!

Unter Zugrundelegung der gerechtfertigten Vorstellung von einer Ontogenese der Entzündung, d. h. ihrer allmählichen Reifung während der intrauterinen und postnatalen Entwicklung und unter Berücksichtigung der Vorstellung der jeweiligen Angepaßtheit des Organismus an „seine“ Umwelt ist selbst die unreife und der späteren Reaktionsform unähnliche Antwort des embryonalen Organismus auf eine Schädigung mit dem Ziele der Beseitigung des Schadens „entzündlich“, nicht aber im Sinne der für den erwachsenen, ausgereiften Organismus verwendeten Definierung. In gleicher Weise, wie man von charakterisierbaren Entzündungen für jede Tierklasse im Rahmen einer Phylogенese der Entzündung sprechen darf, wären wir berechtigt, innerhalb der Ontogenese eine Entzündung des Embryoblasten, des Embryo, des jungen und des älteren Feten anzunehmen, müßten dies dann natürlich auch auf den Neugeborenen, den Säugling, das Kleinkind, den Erwachsenen und den Greis übertragen und hätten damit einen vielleicht gar für das ärztliche Handeln brauchbaren Entzündungsbegriff gewonnen.

Dieses Vorgehen ist aber mit der Hypothek belastet, daß der konventionelle Entzündungsbegriff stark ausgeweitet wird und damit Gefahr läuft, für die Definierung konkreter Zustandsbilder unbrauchbar zu werden. Es wäre notwendig, nicht allein die Art der „aktuellen“ — mit anatomischer oder physiologischer Methodik erfassbaren — entzündlichen *Reaktionsform*, sondern gleichzeitig auch die altersbedingte *Reaktionslage* des betroffenen Organismus zu berücksichtigen, nachdem bereits dessen unterschiedliches (normergisches oder pathergisches) Verhalten in die Charakterisierung einzbezogen werden mußte. — Ich halte eine neuerliche Ausweitung für wenig aktuell, weil erst in diesem Jahre

durch EHRICH (1956) und LETTERER (1956) der „Inhalt“ des Entzündungsbegriffes dem derzeitigen Stand unseres Wissens angepaßt wurde. Dies kommt im Vergleich mit der — ebenfalls für ein „Handbuch der allgemeinen Pathologie“ bearbeiteten — Monographie von MARCHAND (1924) deutlich zum Ausdruck. Bei der starken Akzentverschiebung gilt das morphologische Substrat wohl noch als Äquivalent für das Vorhandensein entzündlichen Geschehens, aber die „prämorphischen“, physikalischen und biochemischen Phänomene stehen im Vordergrund der Betrachtung. Die von MARCHAND (1924) vorgenommene und von EHRICH (1956) in der Konzeption übernommene definitorische Zweiteilung hat nach meiner Ansicht den Vorzug, die Fülle des Bekannten nicht *nebeneinander* aufzureihen, sondern *übereinander* zu schichten: diese Gliederung bietet die Möglichkeit, mit „weit offener Blende“ des Gesichtsfeldes das Phänomen der allgemeinen Reaktionsfähigkeit des tierischen (und pflanzlichen ?) Organismus unter unphysiologischen oder physiologischen Bedingungen gedanklich zu erfassen, wie mit „enger Blende“ (und großer Tiefenschärfe) die zumeist mit morphologischer Methodik erschließbare „Abwehrfähigkeit“ des hochdifferenzierten Säugetierorganismus und besonders des Menschen unter Ausnahmebedingungen abgegrenzt wird. Hier spiegelt sich offenbar das Janusgesicht der Pathologie, das einerseits den Naturwissenschaften (Allgemeine Pathologie), andererseits dem kranken Menschen (Spezielle pathologische Anatomie) zugewendet ist. Es ist dabei bemerkenswert, daß MARCHAND alle Phänomene, denen er die Bezeichnung „entzündlich“ versagt (z. B. auch die „physiologische“ Entzündung RÖSSLERS und die „unreifen“ entzündlichen Reaktionen), de facto doch in der biologischen Definition des Entzündungsbegriffes wieder aufnimmt. Es fehlt der Hinweis, daß der untergeordnete „symptomatische“ oder „Realbegriff“ nur den Sonderfall einer Abwehrreaktion des hochspezialisierten Organismus, oder noch enger: nur eines „ausgereiften“, d. h. erwachsenen Organismus einer hochspezialisierten Gattung umfaßt und nur dann zur Beschreibung bestimmter Tatbestände verwendet wird, wenn der betreffende Organismus befähigt ist, das Vollbild der Entzündung zu produzieren, auch wenn dies im Einzelfall nicht geschieht.

Man hat damit das gleiche vollzogen, was auch sonst allgemein üblich ist: Die Definierung von Begriffen im Rahmen eines bestimmten Geltungsbereiches und Bezugsystems. Ebenso wie „Krankheit“ im juristischen Sinne etwas anderes darstellt als was der Mediziner, Psychologe oder Laie darunter versteht (SCHELLWORTH 1956), unterscheidet sich der „Entzündungsbegriff“ des praktischen Arztes von dem des Naturwissenschaftlers im engeren Sinne. *Die zu beiden Bezugsystemen orientierte Pathologie hat darauf Rücksicht zu nehmen.*

Unsere Diskussion wäre einseitig, wenn wir nicht versuchten, die am „Modell“ des erwachsenen Organismus gewonnene Erkenntnis der Zweischichtigkeit des Entzündungsbegriffes auf die Pathologie der

Pränatalzeit zu übertragen, d. h. welche Phänomene in „biologischer“ Sicht als entzündlich interpretiert werden dürfen, und welche Vorgänge im pränatalen Organismus in der Sprache der speziellen Pathologie und der praktischen Medizin als entzündliche im engeren, „realen“ Sinne zu gelten haben. Aus konventionellen Gründen sahen wir im allgemeinen von einer Gliederung des Entzündungsbegriffes nach der altersbedingten Reaktionsfähigkeit ab (s. S. 50), und haben damit die Möglichkeit, uns nach den für die Pathologie der Postnatalzeit aufgestellten Normen zu orientieren. (Dennoch betreffen entzündliche Vorgänge des pränatalen Organismus eine bestimmte Altersgruppe menschlicher Keime, worauf weiter unten eingegangen wird.) — Zur besseren Verständigung soll zunächst der für den praktisch-ärztlichen Gebrauch verwendbare „Realbegriff der Entzündung“ für die Pränatalzeit diskutiert werden. Wenn von Entzündungen bei menschlichen Keimen die Rede ist, wird allgemein eine Reaktion verstanden, welche im morphischen und funktionellen Erscheinungsbild den Kriterien der postnatalen Entzündung entspricht, aber in annähernd gleicher Weise schon beim Fetus abläuft.

Diese im Schrifttum stillschweigend vertretene (wenn auch nicht näher begründete) Auffassung bietet 2 Vorteile:

1. Allgemein als „entzündlich“ angesehene und als solche erfaßbare Veränderungen werden von Vorgängen abgetrennt, über deren Genese Meinungsverschiedenheiten bestehen, oder wo ein mit anatomischer bzw. physiologischer Methodik erkennbarer Hinweis bisher nicht gefunden wurde.

2. Im Sinne dieser Definition kann nur der schon weitgehend ausgereifte Keim mit hoher „Reaktionsfähigkeit“ antworten, dem also die Mehrzahl der Reaktionen des postnatalen Organismus auf Entzündungsreize schon zur Verfügung steht.

Die „*fetale*“ Entzündung ist danach eine differenzierte Reaktion und entspricht der Realdefinition der Entzündung von EHRICH (1956, S. 245):

„Jede Entzündung beginnt mit einleitenden, durch physikalisch-chemische und (oder) chemische Eigenschaften der Entzündungsursache erzeugten unmittelbaren und (oder) mittelbaren Gewebsveränderungen teils physikalisch-chemischer und teils chemischer Natur. Auf diese als entzündliche Alteration bekannte Störungsphase folgt eine direkte und (oder) durch Nervenreizung bedingte, durch Hyperämie und Stase gekennzeichnete Reaktion der örtlichen Blutgefäße (entzündliche Kreislaufstörung). Diese gipfelt in dem Austritt von Blutflüssigkeit (entzündliche Exsudation) und von Granulozyten und Makrophagen (entzündliche Infiltration). Auf diese funktionell durch Neutralisierung und Abbau der Entzündungsursache und der durch sie erzeugten Alterationsprodukte gekennzeichnete Überwindungsphase folgt, wie beson-

ders bei chronischen Entzündungen deutlich ist, eine Ansammlung und Wucherung von Plasmazellen und Lymphocyten (entzündliche Proliferation). Diese sowohl auf dem Entzündungsfelde (als kleinzellige Infiltration), als auch in den regionären Lymphknoten (als lymphoide Hyperplasie) und gelegentlich auch in den entfernteren Provinzen (als mesenchymale Reaktionen) sich abspielenden Vorgänge gipfeln in der Bildung von Antikörpern (Anpassungsphase). Am Ende dieser Kettenreaktion steht schließlich die Reparation (Heilungsphase).“

Im Sinne dieser Definition kann nur der ältere Keim, d. h. der Fetus, vom 7. Entwicklungsmonat an reagieren; *die Möglichkeit zu „fetaler Entzündung“ ist damit auf die Zeitspanne zwischen dem 7. Fetalmonat und der Geburt beschränkt.* Nur Früchte dieser Altersgruppe haben nach bisher vorliegenden experimentell (WOHLWILL und BOCK 1933, SCHEIDEgger 1952) und kasuistisch begründeten Ansichten die Fähigkeit zur Lokalisierung bei der Überwindung krankhafter Prozesse (L. MEYER 1880, B. FISCHER 1908¹, 1911¹ [dort weitere Literatur], KOCKEL 1908, WOHLWILL 1928, WOHLWILL und BOCK 1930, AMSCHLER 1943, ORSÓS 1956, ZOLLINGER 1956). In den Organismus gelangte Fremdkörper belebter (Toxoplasmen, Spirochäten, Bakterien) oder unbeflebter Natur einschließlich der infolge von Kreislaufstörungen (z. B. bei Placentalerkrankungen) innerhalb des Organismus entstandenen autochthonen Zelltrümmer können örtlich gebunden und mikroskopisch erkennbar unschädlich gemacht werden. Auch die serologische „Abwehr“ ist ausgebildet. Der Organismus kann mit leukocytärer Reaktion antworten, Absceßbildung ist beobachtet, während eine solche bei jungen Keimen nicht vorkommt (SCHWALBE 1906, MALL 1910, RÖSSLE 1923b, MARCHAND 1924, GRUBER 1928, WOHLWILL 1928, WOHLWILL und BOCK 1930, 1933). Als Ausnahme gilt scheinbar der Befund von R. MEYER (1906), daß er bei einem Fetus von 9 cm Länge mit Rachischisis einen Absceß vor dem Pankreas beobachtet habe. Nähere Angaben fehlen. Auch in einer Arbeit von ENGEL (1900) wird über „Rundzellen“ im Gewebe abgestorbener, sehr junger Früchte berichtet (dort auch weitere Literatur). Indessen waren diese — wie aus dem Text und den beigefügten Bildern mikroskopischer Schnitte entnehmbar — so weitgehend autolytisch zerfallen, daß es sich bei den „Rundzellen“ mit großer Wahrscheinlichkeit entgegen der Auffassung ENGELS um abgestorbene Parenchymzellen und nicht um Elemente des Blutes handelt; dies um so mehr, als nach gesicherten Angaben (STERBERG 1924, WARNINGHOFF und HAUSMANN 1955) eine nennenswerte Produktion weißer Blutzellen erst in bedeutend späteren Entwicklungsstadien stattfindet.

Die Fähigkeit zum Wiederersatz zerstörter Strukturen ist bei den menschlichen Früchten vom 7. Entwicklungsmonat bis zur Geburt

¹ Es handelt sich um den gleichen Fall.

größer als in der Postnatalperiode. Eine vollkommene Restitution einzelner Gewebe scheint indessen nicht mehr möglich zu sein; im Anschluß an Zellgewebszerfall dürfte es in dieser Phase zu mehr oder weniger starker *Vernarbung* kommen.

Bei den im mittleren Drittel der intrauterinen Entwicklungsperiode ablaufenden Reaktionsvorgängen sind leuko-lymphocytäre Reaktionen weder zu erwarten (WARNINGHOFF und HAUSMANN 1955), noch waren sie selbst nach massiver Infektion beim Menschen oder nach experimenteller Infizierung des Meerschweinchens (WOHLWILL und BOCK 1933) nachweisbar; über physiko-chemische „Abwehrmaßnahmen“ ist recht wenig bekannt, und auch die nervale Komponente scheint unentwickelt zu sein. Die Regenerationsfähigkeit ist aber offensichtlich besser als im letzten Drittel der Fetalzeit. Wahrscheinlich werden bestimmte, hochdifferenzierte Strukturen nicht mehr vollständig erneuert, sondern durch eine mehr oder weniger differenzierte Narbe ersetzt.

Im Vergleich der Reaktionsfähigkeit dieser noch sehr unreifen Früchte mit Anforderungen, die wir laut Realdefinition auch der „fetalen“ Entzündung an die „Abwehrmöglichkeiten“ des fetal Organismus stellen, darf der Begriff der definierten fetal Entzündung bei Keimen der Altersgruppe vom 4.—7. Entwicklungsmonat keine Anwendung finden.

Bei den jüngsten Keimen während der Blasto- und Embryogenese bzw. der Kyematogenese I. und II. Ordnung entstehen selbst nach schwerer Schädigung keine Narben, und es kommt bei Überleben des Keimes je nach Verfügbarkeit des noch vorhandenen Anlagematerials zu einem quantitativ mehr oder weniger ausreichenden, qualitativ aber vollwertigen Gewebsersatz¹. Die Reaktionen dieser Keime sind nicht nur noch unreifer — entsprechend der niedrigeren Differenzierung —, sondern es können auch die stärksten Umgestaltungen von Körperteilen nachfolgen. Diese gestaltlichen Veränderungen menschlicher Früchte der Blasto- und Embryogenese sind bei der Orientierung des Entzündungsbegriffes an der Realdefinition EHRICHS nicht entzündlicher Genese.

Fetale Entzündung ist nicht mit fetaler Infektion gleichzusetzen (B. FISCHER 1911). So kann eine *frühembryonale* Virusinfektion ohne Folgen bleiben (SCHEIDECKER 1952) oder zum Zelltod führen (SCHEIDECKER 1952, TÖNDURY 1954), wobei das Virus nach TÖNDURY (s. auch DUSPIVA 1955) der Zelle die zum Aufbau notwendigen Substanzen entzieht, ohne daß charakteristische Gewebsbilder erkennbar sind, während der ältere *Fetus* z. B. nach Masern oder Pockeninfektion der Mutter (L. MEYER 1880) mit echter entzündlicher Reaktion antworten kann. MARCHAND (1882) beobachtete die intrauterine Übertragung einer Pneumonie, während KOCKEL (1908) und FISCHER (1911) von einer intra-

¹ Siehe auch die wichtigen Experimente von STÖHR jr. (1927) an embryonalen Amphibienherzen.

uterinen Infektion nach fieberhafter Bronchitis bzw. Influenza der Mutter berichten. Das gleiche gilt auch für andere Infektionskrankheiten (Literatur bei B. FISCHER 1911), falls ihre Erreger die Placentarschranke überwinden. Wenn ein junger Keim dagegen eine bakterielle oder Virusinfektion nicht übersteht, stirbt er, ohne vorher eine örtliche Defensivreaktion aufgebracht zu haben (MALL 1910); er ist Infektionen gegenüber machtlos (B. FISCHER 1911, WOHLWILL und BOCK 1933), während er gleichzeitig einen erheblichen Ausfall von Zellen nach passagerer Schädigung ertragen und durch ein hochwertiges Regenerat ersetzen kann. Vermehren sich Bakterien im embryonalen Körper, dann ist der Organismus nicht fähig, diese zu vernichten; überwiegen gar die Zellverluste die Regenerationsquote, geht die Frucht zugrunde.

B. FISCHER (1911) nahm eine „Immunität“ der Embryonen gegenüber Infektionen an und verwies dabei auf die Seitenkettentheorie PAUL EHRLICH'S: Die einfach gebauten embryonalen Zellen böten den Toxinen mit streng spezifischen Affinitäten keine Haftpunkte. So wäre es verständlich, daß bestimmte Gifte im Experiment zu Entwicklungsstörungen und Mißbildungen führen, nicht aber die spezifischen Toxine, weil der notwendige hochkomplizierte Bau des Eiweißmoleküls in den frühen Stadien der Entwicklung noch nicht vorhanden und damit die Möglichkeit der Giftwirkung ausgeschlossen wäre; teleologisch gesehen ein sehr zweckmäßiger Vorgang, um die Embryonen früher Stadien vor Schädigungen zu schützen. MARCHAND (1924) spricht von hoher Fähigkeit zu geweblicher *Reaktion* bei fehlender *Abwehrreaktion*, während RÖSSELE (1923 b) die „*Anergie*“ junger Keime aus einem Vergleich mit der Abwehrleistung des postfetalen Organismus erschließt. SCHEIDEGGER (1952) überimpfte Rabies-Virus auf Hühnerembryonen, die sich in den meisten Fällen normal weiterentwickelten. Histologisch erkennbare Veränderungen fehlten. Wurde aber Gewebssaft dieser „normalen“ Tiere intracerebral auf die weiße Maus überimpft, so entwickelte sich das typische Bild der Virusencephalitis.

Diese Befunde und Ansichten ergänzen einander. Trotz starker Erweiterung unseres Wissens (DUSPIVA 1955) können die angeschnittenen Fragen noch nicht ausreichend beantwortet werden. Bei der heutigen verfeinerten experimentellen und biochemischen Methodik darf aber eine Klärung erwartet werden.

Der Schutz der Frucht durch die fetalen Anhangsorgane und Hüllen gegen belebte Erreger mikroskopischer Dimensionen ist bis etwa zum 7. FetEMONAT sehr wirksam, während im letzten Drittel der Intrauterinzeit — bei Fähigkeit zu „fetaler“ Entzündung im engeren Sinne — Infektionen leichter möglich sind. In den ersten 3 Entwicklungsmonaten stehen bei dem sich erst ausbildenden, anfänglich noch sehr unvollkommenen Anschluß an den mütterlichen Saft- und Blutstrom die indirekten Schädigungen (Sauerstoffmangel jeglicher Genese) im Vordergrund (BÜCHNER 1950, RÜBSAAMEN 1954, RÜBSAAMEN und LEDER 1955).

Während der bisherigen Erörterung wurden unter dem Gesichtswinkel einer ärztlich brauchbaren Kennzeichnung pränataler Entzündungsvorgänge die „unreifen“ Reaktionen abgetrennt. „Öffnen wir

jetzt aber die Blende“ zu einer biologischen und vergleichend physiologischen Betrachtung, dann steht bei zahlreichen Vorgängen die entzündliche Genese im weiteren Sinne außer Frage. Bei klarem Wissen um die „Schichtung“ des Entzündungsbegriffes werden sich Meinungsverschiedenheiten infolge der Benutzung des gleichen Wortes ebenso vermeiden lassen, wie jeder Arzt in gegebenem Zusammenhange weiß, was er z. B. unter „Icterus sine ictero“ zu verstehen hat. Einen „morphologischen Entzündungsbegriff“ gibt es nicht, sondern nur sichtbare oder erschließbare Hinweise auf einen Reaktionsablauf mit den Kardinalphänomenen der entzündlichen Störungsphase, der Überwindungsphase und der Anpassungsphase (EHRICH 1956). Es handelt sich um einen biologischen Elementarvorgang, der im Anschluß an eine durch Fremdkörperwirkung (im weitesten Sinne) entstandene Gleichgewichtsstörung abläuft. Er hat die Beseitigung des Fremdkörpers und die Wiedererrichtung eines neuen Gleichgewichtes — das nicht das alte zu sein braucht — zum Ziel. Morphologisch faßbare Zustandsänderungen sind häufig vorhanden, aber nicht obligatorisch!

Wenn beim Zusammenfügen zweier Chemikalien die Farbe des Produktes nicht aus der Eigenfarbe der ursprünglichen Substanzen erklärliech ist, haben diese offensichtlich miteinander reagiert. Niemand wird aber behaupten, daß beim Ausbleiben einer Farbänderung *keine* chemischen Umsetzungen stattgefunden hätten. Ebensowenig kann man mit Sicherheit allein aus dem Fehlen morphologischer Äquivalente die Existenz als „entzündlich“ zu bezeichnender (Abwehr)-Reaktionen im Organismus ausschließen.

Nach gesonderter Betrachtung der „reifen“ und damit im Sinne der Realdefinition als entzündlich zu bezeichnenden Vorgänge, die nur von älteren menschlichen Keimlingen realisiert werden können, sind nunmehr die unreifen und unvollständigen Reaktionsabläufe zu diskutieren. Die Abtrennung ist hier mit besonderen gedanklichen Schwierigkeiten verbunden, was bereits aus der von RÖSSLÉ (1923 a) geprägten, umstrittenen Bezeichnung „physiologische Entzündung“ hervorgeht. Normale und abnorme Prozesse können das gleiche Erscheinungsbild aufweisen, und das „negative Vorzeichen“ ist häufig nur aus dem Endergebnis ableitbar. Zu diesem Phänomen gehören die „Morphallaxie“ (Umordnung und Umdifferenzierung von Zellen ohne deren Neubildung bei Wirbellosen; MORGAN 1900, GOLDZIEHER 1913, LÜSCHER 1955), die Reaktionen des Cölenteratenorganismus (RÖSSLÉ 1923 a), die Histolyse während des Formwandels des Insektenkörpers, die Einschmelzung während der Metamorphose bei Amphibien, die Rückbildung der Embryonalorgane im Säugetierorganismus *und* die im Anschluß an Schädigungen junger Keime ablaufenden Reaktionen. Das morphologische Substrat derartiger Vorgänge ist häufig weniger aufschlußreich. RÖSSLÉ (1923 a, 1933) bezeichnet die Maßnahmen der „Gewebsreinigung“ mit den dabei in Szene gehenden fermentativ gesteuerten Stoffwechselvorgängen als

flüssig-fermentative, humorale Form der Entzündung; weitere Untersuchungen stammen von BREDT (1933) und V. DOLJANSKI (1933). Die strukturellen und funktionellen Änderungen der Membranverhältnisse lassen auch an den Dysoriebegriff im Sinne von SCHÜRMANN und MACMAHON (1933) denken.

Über die Phänomene des natürlichen Zelluntergangs während der normalen Entwicklung der Wirbeltiere liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor (s. auch MASSHOFF 1955). Bei der Eliminierung der Primitivorgane, der Resorption von Gangsystemen und dem physiologischen Verschluß der Lumina überflüssig gewordener Gefäßstrecken entstehen mit der gleichen Gesetzmäßigkeit Nekrosen wie bei der Demarkation des Kaulquappenschwanzes. FROBOSSE (1926) konnte beobachten, daß die Rückbildungsvorgänge bei Embryonen häufig mit Verfettungen gepaart sind. BRACHET (1950) sieht eine milde Hydrolyse geradezu als Stimulans für die weitere Organisation an, indem die beim Zellzerfall freiwerdenden Stoffe (Nucleinsäuren) in die Umgebung diffundieren und Organisatoreigenschaften haben (s. auch LINZBACH 1955). MAX ERNST (1926) hat in sehr sorgfältigen Untersuchungen der Schnittserien von Embryonen vieler Wirbeltierarten festgestellt, daß es besonders in der Anlage des Zentralnervensystems und dort, wo gleichartige antimere Gewebe miteinander verschmelzen (Nahtlinien), zu zahlreichen Einzellnekrosen kommt. Sein Literaturverzeichnis umfaßt nahezu 200 Arbeiten. — Bemerkenswert sind die Nekrosen der dotterreichen Entodermzellen in der Urdarmwandung bei Amphibienembryonen kurz nach der Gastrulation. Diese Zellen lösen sich aus dem Zusammenhang, werden in den Urdarm abgestoßen, dort verdaut und dienen dem Keim gewissermaßen als „Nahrung“. Dieser Vorgang läuft aber auch dann ab, wenn z. B. bei experimentell erzeugter Exogastrulation (HÖRTRETER 1933) das Darmepithel die äußere Körperdecke bildet. Die Zellen werden jetzt aber nach außen sequestriert und gehen damit dem Keim verloren.

In eigenen Untersuchungen konnte ich bei der Betrachtung zahlreicher Schnittserien von Hühnerembryonen verschiedener Altersgruppen die Beobachtungen von MAX ERNST (1926) bestätigen. In frühen Entwicklungsstadien sind in bestimmten Regionen mit Regelmäßigkeit Nekrosen zu beobachten, bei Methylgrün-Pyroninfärbung zunächst mit stärkerer Rotfärbung des Protoplasmas und Kerndeformierung, dann mit Zellzerfall und Karyorrhexis verbunden. Endlich sieht man im Gewebe methylgrün-farbbarer Kerentrümmer, vereinzelt auch eine Pyronin-Tingierung der Umgebung. Manchmal hat man den Eindruck einer stärkeren „Durchsaftung“ des ohnedies flüssigkeitsreichen Interstitiums (interstitielles Ödem?), und mit einer gewissen Regelmäßigkeit (durchaus nicht immer!) lagern sich den Nekrosen undifferenzierte Mesenchymzellen aus der Nachbarschaft an, die vereinzelt auch Kerentrümmer phagocytieren haben. Auffallenderweise häufen sich derartige „physiologische Nekrosen“ aus endogener Ursache im lockeren Mesenchym und auch im „Aorten-“ und „Lungenfeld“ sowie inmitten der noch völlig undifferenzierten Endokardkissen des Herzens kurz vor der Kammerseptierung. Man findet sie seltener (bei Hühnerembryonen) an der ehemaligen Nahtlinie der Herzschlauchantimeren im Sinus-Vorhofabschnitt, während sie im Myokard der anderen Herzschlauchabschnitte nur ausnahmsweise vorkommen.

Dieser Zellzerfall ist auf Keimstadien beschränkt, in denen die Gewebe nur gering oder noch gar nicht vascularisiert sind, was bereits MAX ERNST beobachtete. Es erweckt den Anschein, als ob der „Anreiz“ zur Capillarisierung von den nekrotischen Zellen „zum Zwecke der Abräumung durch ein gefäßreiches Granulationsgewebe“ ausgeht, nach Art einer „proliferativen Entzündung“. Den Schluß auf eine direkte Abhängigkeit zwischen Capillarisierung, Sauerstoffmangel und Zelltod

zu ziehen, halten wir aber bei diesen Vorgängen noch für voreilig. Im frühembryonalen Rückenmark liegen die Zellen in dichten Reihen übereinander, eine Capillarisierung ist nicht vorhanden, und doch kommt es nur selten zu Nekrosen. Allerdings ist zu beobachten, daß diese Zellen nur wenig Protoplasma mit geringer Pyroninfärbbarkeit — also wenig Ribonucleinsäuren — enthalten. Die Zellen in „nekrose-anfälligen“ Bezirken haben häufig besonders große Kerne, die Pyroninfärbbarkeit des Protoplasmas ist indessen uneinheitlich.

Die Reaktionen des unreifen pränatalen Organismus sind bis zum 7. Entwicklungsmonat grundsätzlich die gleichen wie die beim physiologischen Abbau der Zellen und Gewebe erkennbaren Prozesse. Sie werden im Schrifttum als *degenerativ* bezeichnet. WOHLWILL (1928) und WOHLWILL und BOCK (1930) beobachteten diese Reaktionen bei jungen menschlichen Früchten nach (artefiziellem, anscheinend kriminellem) Abort und ebenso nach Schädigung von Meerschweinchenfeten durch experimentelle Infizierung mit Bakterien oder Injektion entzündungserregender Substanzen (Terpentinöl) (WOHLWILL und BOCK 1933). Diese Autoren berichteten auch über vorwiegend „histiozytäre Abwehrmaßnahmen“. K. BAUER (1935a und b) untersuchte Hühnerkeime nach Vergiftung mit Benzol, Benzol-Paraffin und Anilin, SCHEIDECKER (1952) nach experimenteller Virusinfektion, und TÖNDURY (1952, 1954) sah gleiche Veränderungen bei menschlichen Keimen verschiedenen Alters, deren Mütter im Verlaufe des 2. Schwangerschaftsmonats an Röteln erkrankt waren. Ähnliche Befunde sind auch aus der älteren Literatur (HIS 1882, MALL 1910, s. auch B. FISCHER 1911) bekannt: Alle Untersucher betonen den nichtentzündlichen Charakter dieser Vorgänge. Sie haben sich nach der „reifen“, differenzierten „Abwehrreaktion“ des postnatalen Organismus und nach dem Fehlen morphologischer Äquivalente für entzündliches Geschehen im engeren Sinne gerichtet.

Die „Einplanung“ des natürlichen Zelltodes in das Entwicklungsgeschehen scheint mir besonders bedeutsam. Hier ist der Zellzerfall gleichsam das Signal für den Beginn eines vorher determinierten Formbildungsvorganges (s. auch DUSPIVA 1955). Ein andermal wird — ebenfalls nach Zerstörung von Zellen — ein abartiger Bildungsprozeß „organisiert“, der den Bauplan des Individuums entweder durchbricht oder sich ihm unterordnet. Daß es dem Embryo anscheinend gelingt, zwischen natürlichem und pathologischem Zellzerfall beim Fehlen morphologisch faßbarer Kriterien zu „unterscheiden“, darf vielleicht als Beweis für eine hohe Fähigkeit in der „Wertung“ von Reizen gelten, falls man es nicht als „Zeitproblem“ auffaßt: Ist der entscheidende Zeitpunkt (der *καιρός* der Griechen) noch nicht gekommen oder bereits verstrichen, und erfolgt die Reizung an falscher Stelle, so scheitert auch die Ausführung des „Planes“.

Die Einschränkung des Realbegriffes der pränatalen Entzündung erfolgte aus historischen Rücksichten und mit sachlicher Begründung.

Dies hat zur Folge, daß eine besondere Bezeichnung für alle „ausgeklammerten“ pränatalen Reaktionen auf eine Schädigung gefunden werden muß, für Vorgänge, die nach einem durch Schädigung entstandenen Zellzerfall einsetzen und das Ziel haben, die entstandenen Stoffwechsel- und Zellschlacken zu entfernen, sowie eine Regeneration einzuleiten. Dabei unterscheiden sich diese Reaktionen nur quantitativ von den Bildern nach „natürlichem“ Zellzerfall, zeigen weder das morphische Bild der Entzündung noch besteht über das Ablauen der sicher vorhandenen humoralen Regulationen eine genaue Kenntnis. Die histologischen Bilder sind unmittelbar auf die ursprüngliche Schädigung zurückzuführen, und es kommt bei der hohen Regenerationsfähigkeit des Organismus nicht zur Narbenbildung, sondern zu narbenloser Ausheilung, selbst wenn bei Fehlen von Anlagematerial durch „Wachstumsarrestierung“ eine Mißbildung die Folge ist.

Angesichts der Notwendigkeit, eine brauchbare Bezeichnung zu besitzen, schlage ich vor, *alle nicht unter unseren Begriff der „fetalen Entzündung“ fallenden, mit Gewebsverlust und Regeneration einhergehenden, krankhaften, also pathologischen Vorgänge durch Anhängen der Wortendigung „-ose“ an die dem Alter der Frucht zum Zeitpunkt der Schädigung entsprechende Keimbezeichnung zu benennen*. Nach meiner Ansicht bestehen bei der weiten Fassung des biologischen Entzündungsbegriffes keine logischen Bedenken, neben den extracellulären auch die intracellulären Reaktionen zu erfassen. Sollte es sich herausstellen, daß die Zelle selbst nicht nur nach dem gleichen „Entwurf“, sondern auch unter Zuhilfenahme der gleichen fermentativ gesteuerten Stoffwechselvorgänge auf Schädigungen antwortet, so müßte die „parenchymatöse Entzündung“ wieder entdeckt werden!

Sowohl die „fetale Entzündung“ wie auch die vorwiegend primitiven, „degenerativen“ Erkrankungen münden — falls es nicht zur Restitutio ad integrum kommt — in einen als „Pathie“ zu bezeichnenden Zustand, dessen Erscheinungsbild im wesentlichen vom Reifegrad des pränatalen Organismus während der Beeinflussung und der daraus entstehenden mehr oder weniger vollständigen „Reparation“, dann aber auch von den auf diese Formabweichung aufgepropfteten Sekundärschäden abhängt.

Die Aufteilung der Kyematopathien in 4 Untergruppen mit aufeinanderfolgenden Determinationsperioden spiegelt neben dem Grad der Differenzierung auch die wachsende Fähigkeit zu differenzierter Abwehrleistung. Im folgenden sollen für jede Phase der Keimentwicklung nach der Befruchtung der Eizelle die für ein Verständnis der „aktuellen“ Situation unter normalen und abnormen Bedingungen wichtigen Gegebenheiten zusammengestellt werden.

*a) Kyematogenese I. Ordnung (Blastogenese):
Befruchtung bis etwa zum 15. Entwicklungstag¹*

Außerordentliche Regenerationsfähigkeit bei gleichzeitiger hoher Empfindlichkeit der stoffwechselaktiven Keimbezirke infolge ungünstiger Ernährungsbedingungen (Histiotrophe). Völlige Schutzlosigkeit gegenüber Infizierung mit Erregern mikroskopischer Dimension. Ob eine Infektion mit submikroskopischen Erregern überstanden werden kann, erscheint zumindest fraglich. Bei großem Verlust von Anlagematerial kommt es zu schweren Fehlbildungen (Vitia primae formationis; Störungen der Ausbildung der Körperachse, Fehlen von Körperteilen und Organen, große Spaltbildungen). — Innerhalb der Krankheiten dieser Phase sind derartige Störungen als Kyematosen I. Ordnung bzw. als Blastosen zu bezeichnen, die entsprechenden Endzustände als Kyemopathien I. Ordnung bzw. Blastopathien (Abb. 4).

*b) Kyematogenese II. Ordnung (Embryogenese und Choriogenese):
15.—(75.)—90. Entwicklungstag*

Gute Regenerationsfähigkeit beim Ausgleich von Verlusten, hohe Empfindlichkeit bei erheblichem Wachstumstempo, hoher Stoffwechselaktivität und noch nicht optimalem Anschluß an die mütterlichen Nährstoffquellen. Reaktionsarmut gegenüber Infektionen belebter, mikroskopischer Erreger; Virusbefall kann toleriert werden. Ein hierbei (oder durch Schädigung mittels anderer Faktoren) bedingter Gewebezerfall wird in gleicher Weise eliminiert wie die gerade in diesem Stadium häufigen „physiologischen“ Einzelzellnekrosen, d. h. im Sinne der „physiologischen Entzündung“ RÖSSLER, nicht aber einer „Abwehrreaktion“, die mit anatomisch-physiologischer Methodik als entzündlich im engeren Sinne deutbar ist. Ersatz des zugrunde gegangenen Materials durch gleiches Gewebe, das für die Ausbildung der typischen Form des in Bildung begriffenen Organs bzw. Körperteils jedoch nicht immer ausreicht; der Erfolg sind Mißbildungen der einzelnen Organe bei im wesentlichen typischer Keimgestalt. Teilweise kann es auch schon zur sekundären Degeneration frühzeitig gebildeter Organteile (z. B. Linse) kommen: Vitia secundae formationis; Organmißbildungen, Embryopathien bzw. Kyemopathien II. Ordnung als Folge einer mehr degenerativen Erkrankung (Abb. 4).

*c) Kyematogenese III. Ordnung (frühe Fetalentwicklung):
(75.)—90.—180. Entwicklungstag*

Nach Abschluß von Primitiventwicklung und regelrechter Anlage der Organe, aber noch während ihrer feineren Differenzierung hat die

¹ Die Entwicklung ganz junger Keime variiert in weiten Grenzen, eine genaue Festlegung ist daher nicht möglich.

Fähigkeit zum Gewebsersatz stark nachgelassen. Bei optimaler Ernährung durch engen Anschluß an die mütterlichen Nahrungsquellen (Hämotrophe) ist die Gefährdung geringer als in jeder anderen Phase (dichtes Placentarfilter, verminderte Abortgefahr). Nach Gewebszerstörung kommt es naturgemäß bei unvollkommener Leuko-Lymphopoese zu histiocytärer Abräumung; es folgen teils typischer Ersatz, teils Narbenbildung, allenfalls Differenzierungsstörungen, sowie sekundärer Verlust bereits gebildeter Strukturen: Vitia tertiae formationis. Vorwiegend noch degenerative Prozesse: Kyematosen III. Ordnung, frühe Fetal- und Placentalerkrankungen bzw. „Fetosen“ und Plakosen; Endzustand: Kyematopathien III. Ordnung.

*d) Kyemagenese IV. Ordnung (späte Fetalentwicklung):
180. Entwicklungstag bis zur Geburt der Frucht*

Feinere Differenzierung der Organe; nur noch geringe Möglichkeit zur Regeneration (verglichen mit früheren Stadien). „Narbenbildung.“ Fähigkeit zu echter entzündlicher Reaktion im Sinne des Realbegriffes der Entzündung der Postnatalperiode, d. h. mit anatomisch-physiologischer Methodik eindeutig nachweisbare Zustandsänderungen. Stärkere Gefährdung durch mangelnde Abdichtung des Placentarfilters und der Embryonalhüllen. Günstige Ernährungsbedingungen bei allerdings erheblichem Nährstoff- und Sauerstoffverbrauch. Sekundäre Zerstörung primär typisch gebildeter Strukturen, mit Ausnahme von Großhirn und Zähnen, bei denen noch Bildungsstörungen möglich sind. Bei offensichtlichem Vorkommen reifer entzündlicher Reaktionen sind vielleicht auch noch „degenerative“ Erkrankungen möglich (bei „unterschwelligem“ Zellzerfall?). Die späten Fetalerkrankungen (Kyematonosen IV. Ordnung) können also Kyematosen oder Kyematitiden sein, bzw. Fetal- und Placentalentzündungen (Plakitiden), aber auch Plakosen. Endzustände sind die Kyematopathien IV. Ordnung.

IV. Angeborene Herzfehler und fetale Endokarditis als Modell und Prüfstein für die pathologische Leistung sog. fetaler Entzündung

Die soeben entwickelte Terminologie der Pränatalpathologie soll auf entwicklungsgeschichtlicher Grundlage eine einwandfreie und auch für die Praxis brauchbare Begriffsbildung erlauben. Dabei wurden die als entzündlich zu charakterisierenden Veränderungen auf solche Vorgänge beschränkt, die dem Realbegriff der Entzündung des postnatalen Organismus in den wesentlichen Punkten entsprechen. Nur solche menschlichen Keimlinge können in diesem Sinne „entzündlich“ reagieren, die auf Grund ihrer höheren Differenzierung zu einer mehrphasigen und komplexen Entzündungsreaktion befähigt sind.

Die alte Streitfrage über die Entstehung von Mißbildungen — besonders des Herzens — nach fetaler Entzündung ist oft durch eine unterschiedliche Auslegung des Entzündungsbegriffes bedingt, wenn nicht Entwicklungsgeschichtliche Unkenntnis vorliegt. Erst nach einer klaren Definition der verwendeten Begriffe oder bei deren allgemeiner konventioneller Anerkennung ist eine tragfähige Diskussionsbasis gegeben und eine Stellungnahme erlaubt.

Wir möchten die von uns durchgeführte begriffliche Neufassung der Pränatalpathologie durch Einordnung der angeborenen Herz- und Gefäßfehler praktisch demonstrieren. Gerade bei diesen hat die These ihrer Entstehung durch fetale Endokarditis in den letzten 100 Jahren immer wieder Zustimmung und Ablehnung erfahren, ohne daß ihre Befürworter entscheidende neue Argumente für ihre Ansicht angeführt hätten. SCHOENMACKERS und ADEBAHR (1955) halten weit mehr als die Hälfte aller angeborenen Herzfehler (einschließlich der „Herzmißbildungen“) für entzündlich entstanden. Wir werden in der Diskussion dieser Ansichten entwickeln, daß auch für die angeborenen Herz- und Gefäßfehler die Alternativfrage Entwicklungsstörung — Herzmißbildung oder fetale Endokarditis — angeborener Herzfehler falsch gestellt ist.

Auch die fetale Endokarditis ist Folge einer vorausgegangenen Gewebsschädigung und daher selbst nicht ohne weiteres für Veränderungen verantwortlich zu machen, indem eine bestimmte, durch die Entzündung repräsentierte Gewebsveränderung ihrerseits Ursache der Mißbildung sei. Denn „daß der Mechanismus der Entzündung selbst die Schädigung vermehre und die Gefahr für den Gesamtorganismus vergrößere, dafür werden wir sehr selten den Beweis zu erbringen vermögen“ (RÖSSLE 1923 b), auch wenn dies durchaus denkbar wäre.

Wir haben nunmehr die spezielle Alterations- und Entzündungsfähigkeit des Herzens in jeder Entwicklungsphase zu erörtern, um zu einer Aussage über den Modus der Entstehung angeborener Herz- und Gefäßfehler zu kommen.

*a) Kyomatogenese I. Ordnung (Blastogenese):
Befruchtung bis etwa zum 15. Entwicklungstag¹*

Frühestens gegen Ende dieser Phase entsteht aus der visceralen und ventral der vorderen Darmbucht gelegenen Mesodermplatte, deren ursprünglich getrennter antimeraler Aufbau für den Menschen nicht sichergestellt ist (GROSSE 1945), die einheitliche Myoepikardanlage. Das antimeral gegliederte entsprechende Gewebe der embryonalen Hühnerherzanlage ist reich an Mitosen, das Protoplasma erfüllt mit pyroninpositiver Substanz, und der Stoffumsatz besonders an Nucleinsäuren erscheint bedeutend (KL. GOERTTLER 1956a). Es ist damit zu

¹ Siehe auch Anmerkung S. 60.

rechnen, daß ähnliche Verhältnisse bei der embryonalen Herzanlage des Menschen bestehen.

Bei einer Schädigung des Keimes kann es nur zur Nekrose von Zellen kommen, die bei großer Regenerationsfähigkeit der Gewebe weitgehend ersetzt werden können. Nicht zu kompensierende Gewebsverluste müssen, da es sich um das Anlagematerial selbst handelt, zu starker Formabweichung des späteren Herzschlauches führen, der infolge Substanzmangels zu kurz wird, damit die typische Schleifenbildung verhindert und eine abnorme, zumindest unvollständige Myokardseptierung zur Folge hat. Prototyp für mögliche Mißbildungen dieser Phase sind *Situs inversus cordis* (*et viscerum*) (KL. GOERTTLER 1956 b) bzw. das primitive, zweikammige Herz („Froschherz“, MECKEL 1812). In diesem Stadium fehlt jede „sichtbare“ und erschließbare, als entzündlich im engeren Sinne zu bezeichnende Reaktion.

*b) Kyematogenese II. Ordnung (Embryogenese):
15.—(75.)—90. Entwicklungstag*

Eine schnelle Entwicklung des Herzens ist für den dotterarmen menschlichen Keim von ausschlaggebender Bedeutung, da die Zirkulation frühzeitig in Gang kommen muß, um die in der mütterlichen Uterusschleimhaut und später im mütterlichen Blut vorhandenen Nährstoffe für den Keim nutzbar zu machen. Nach Ausbildung eines primitiven Herzrohrs erfolgen bereits die ersten, zunächst regellosen, dann rhythmischen Kontraktionen des Myokards, nur wenig später wird das Blut aus dem Herzen ausgeworfen und beginnt zu zirkulieren.

Zahlreiche Mitosen und eine starke Pyroninfärbbarkeit lassen das Myokard des embryonalen Hühnerherzens als besonders empfindlich erscheinen (KL. GOERTTLER 1956 a), was von HYMAN (1927) experimentell gesichert wurde. Außerdem ist von Experimenten mit Amphibien- und Hühnerembryonen bekannt, daß eine Schädigung der Herzanlage sehr häufig den Tod des Keimes unter den Zeichen allgemeiner Wassersucht zur Folge hat (STÖHR jr. 1924, K. BAUER 1935 a und b, NICHOLAS 1937/38, Goss 1937/38). Im Myokard auch älterer normaler Herzanlagen sind beim Hühnerembryo nur vereinzelt (s. S. 57) „physiologische Nekrosen“ aufzufinden, häufiger in den undifferenzierten und zunächst zellarmen, amorphen Endokardpolstern, -kissen oder -wülsten.

Kommt es zu ausgedehnten Zellverlusten, ist bestenfalls mit einer primitiven histiocytären Reaktion zu rechnen, während bei guter Regenerationsfähigkeit der Defekt im muskulären, besonders stoffwechselaktiven und funktionstüchtigen Myoepikardmantel vom Epikard aus verringert oder ausgeglichen wird. Bei dem unterschiedlichen Wachstum einzelner Herzabschnitte wird bei ungleicher Wachstumsverzögerung die Herzschleife umgeformt und dadurch mißgebildet, also auf der

Grundlage des Wachstumsverzuges bzw. der Wachstumshemmung nach Schädigung, einem regressiven, nicht eigentlich entzündlichen Vorgang im engeren Sinne. Der Veränderung der Herzgestalt folgt unmittelbar eine Umlagerung der Blutströme im Herzen mit Beeinflussung der Lage des zunächst noch plastischen Endokardmaterials: Die fehlerhafte oder fehlende Septierung der großen Gefäße und das Ausbleiben der abschließenden endokardialen Kammerseptierung (*Pars membranacea*) ist unmittelbar blutstromabhängig. Die Verengung oder Obliteration eines arteriellen Ostiums bei offenem Kammerseptum ist *Folge* einer abartigen Blutstromrichtung, nicht deren *Ursache* (KL. GOERTTLER 1956 b).

Die noch völlig ungestalteten Endokardkissen sind für die Herzbildung selbst weitgehend bedeutungslos (DOERR 1955 b, KL. GOERTTLER 1955 a). Das Gewebe ist mitosenarm. Alle Zellen innerhalb der plastisch-gelatinösen Sulze der Endokardkissen sind undifferenzierte, faserarme Mesenchymzellen, für eine Narbenbildung besteht keine Grundlage.

Die Anlagen der späteren Herzkappen sind erst zum Zeitpunkt der abschließenden Septierung von Herzkammer, Truncus und Bulbus cordis als unscharf abgrenzbare, zellreichere Bezirke innerhalb der durch mäßig starke Faserbildung verdichteten Endokardkissen erkennbar, aber erst *nach* Abschluß der Septierung deutlich abgegrenzt. Im übrigen wird der Truncus beim Menschen nur wenige Tage vor der vollständigen Trennung auch der Herzkammern durch die *Pars membranacea septi ventriculorum* in Aorta und Pulmonalarterie aufgeteilt. Klappenentzündungen sind ebenso unwahrscheinlich wie eine Beeinflussung der Weite der Ostien oder des Verschlusses der *Pars membranacea* durch eine Schädigung des amorphen Materials an den Ostien. Kommt es in dieser Phase der Keimentwicklung zu einer Schädigung, wird diese in erster Linie das Myokard und nicht das viel weniger stoffwechselaktive Endokard treffen; dabei entstehen Herzmißbildungen aller Schweregrade und Formen, je nachdem, welcher Gestaltungsvorgang gerade unterbrochen wurde. Prototyp ist eine der häufigsten Herzmißbildungen, die Fallotsche Tetrade. Nach der 7. Entwicklungswoche ist die Entstehung von Kammerseptumdefekten nicht mehr möglich. — Bis zum Ende des 2. Embryonalmonats dürften auch Abnormitäten im Aorten- und Lungenfeld entstehen, indem zahlreichere Zelluntergänge in dem strukturarmen Gewebe zu Verlaufsänderungen der großen Gefäße führen, die zunächst bei fehlender Möglichkeit der Abgrenzung einer Gefäßwand wie einfache, aus dem Mesenchym gestanzte Löcher aussehen.

Bis zum Ende der Embryogenese ist auch die Klappendifferenzierung im wesentlichen vollzogen. Wenn der Keim dann noch geschädigt wird, ist niemals mit isolierten Klappenveränderungen, sondern zumindest

mit gleichzeitiger diffuser Myokardschädigung zu rechnen. Nach dem Ausmaß des Wachstums möchte ich eher eine Beeinflussung der rechten als eine solche der linken Herzkammer erwarten. Die Folge ist eine Wachstumsverlangsamung mit entsprechender geringerer Füllung des betreffenden Kammerteiles. Indem Blut über das Foramen ovale in die linke Kammer übertreten kann, und Füllungsdifferenzen während der Intrauterinzeit ohne Bedeutung sind, fehlt der „funktionelle Reiz“. Es entsteht zunächst eine relative, dann eine absolute Hypoplasie, und damit ist ein relatives, endlich auch absolutes Zurückbleiben der Weite der Ostien und der abhängigen Gefäßstrecken zu erwarten. Falls ein solcher Prozeß vor Ausbildung einzelner Klappenindividuen und nach der abschließenden Herzseptierung abläuft, werden möglicherweise nur zweiklapige Ostien angelegt. — Im Sinne der begrifflichen Gliederung der Pränatalpathologie läßt sich gegen die Bezeichnung „embryonale Myokardose“ für den nach Schädigung des Herzens in dieser frühen Phase folgenden krankhaften Zustand kein logischer Einwand erheben.

c) *Kyematogenese III. Ordnung (frühe Fetalentwicklung):*
(75.)—90.—180. Entwicklungstag

Diese Periode ist am Herzen mit keinen wesentlichen Umgestaltungen verbunden, indessen vergrößert sich das Organ ganz erheblich. Die Herzkappen haben sich aus dicken, unförmigen, fibrocytenreichen Gebilden zu strukturierten, schmalen bindegewebigen Häutchen umgewandelt. Bei ganz sicher vorhandener stärkerer histiocytärer Reaktion nach Zellzerfall ist auch schon mit der Möglichkeit der Insudation von Flüssigkeit in die Klappen zu rechnen. Gleichzeitige Schäden am Myokard sind wahrscheinlich, dessen Fähigkeit zum Ersatz des verlorengegangenen Gewebes durch gleichartiges Material im Abnehmen begriffen ist: es beginnt die Periode der Ersatzregeneration, d. h. die Ausbildung eines funktionell unterwertigen Narbengewebes. Eine Schädigung mit Beeinträchtigung der Funktion, geringerer Durchblutung und schlechter Sauerstoffversorgung vorwiegend der nichtcapillarisierten subendothelialen Abschnitte kann zu der als *Fibroelastose* des Endokards bezeichneten angeborenen Herzerkrankung führen, die ja immer auch auf das ganze innere Wanddrittel der Kammern übergreift, zuweilen mit Kalksalzeinlagerung. Höhergradige Fibroelastosen sind häufig mit Klappenanomalien, aber auch mit erheblichen Formveränderungen verbunden, ein Zeichen, daß der pathologische Prozeß bis in die Embryonalperiode zurückreichen kann (SCHÖNLEBE 1939, STRESEMANN 1955 u. a.). Ein Insudat, vorwiegend in den Klappen der stärker geschädigten Herzkammer (anfänglich die rechte, dann aber vermutlich sehr bald die linke [s. auch RAUCHFUSS 1878] mit ihrer dichter gefügten Kammerwand) kann bei längerem „Liegenbleiben“ der Flüssigkeit gewebsfeindlich

wirken und eine Fibrosierung zur Folge haben. Prototypen der angeborenen Herzerkrankungen dieser Phase sind isolierte Stenosen bzw. Atresien der stärker geschädigten Herzkammern mit Fibroelastose des Endokards.

Von einer typischen Endo-Myokarditis im engeren Sinne darf noch nicht gesprochen werden, eher von *Endo-Myokardose*, nachdem die Bezeichnung Fibroelastose bereits eingeführt ist, deren „entzündliche“ Genese immer wieder Gegenstand von Meinungsverschiedenheiten wurde (MÖNCKEBERG 1907, 1924, DISSMANN 1932, LOH 1938, SCHÖNLEBE 1939, WÖRDEHOFF 1950, DOERR 1955a).

*d) Kyematogenese IV. Ordnung (späte Fetalentwicklung):
180. Entwicklungstag bis zur Geburt*

Die feinere gewebliche Differenzierung des Herzens ist im wesentlichen beendet. Noch vor der Geburt wachsen besonders die linksseitigen Herzteile (Vorhof und Kammer), vermutlich in Zusammenhang mit einem stärkeren Blutrückfluß aus den Lungenvenen und einer pränatal schon einsetzenden Verkleinerung der Weite des Ductus arteriosus Botalli. Damit vermindert sich die Größendifferenz zwischen beiden Herzkammern, nachdem die rechte bisher „führte“. Man darf — gestützt auf eine Reihe von Beobachtungen (BALLANTYNE 1894, MÖNCKEBERG 1907, 1924, B. FISCHER 1908, 1911, KOCKEL 1908, STERNBERG 1909, HANSEMANN 1909, AMSCHLER 1943, GRUENWALD 1947) — eine erhöhte Empfindlichkeit dieser Herzteile annehmen. Größere Defekte mit Verlust von spezifischem Muskelgewebe sind nicht mehr vollständig ersetzbar, Narbenbildung und Verkalkung sind hierfür der beste Beweis (B. FISCHER 1911, SCHOENMACKERS und ADEBAHR 1955). Die Fähigkeit zur Abwehr schädigender Einflüsse ist bedeutend „verbessert“, und die Reaktionsfähigkeit des Herzklappengewebes hat eine Reife erreicht, wie sie auch bei Neugeborenen vorkommt und daher als entzündlich im Sinne der Realdefinition gelten kann. RAUCHFUSS (1878), MÖNCKEBERG (1924), GRUENWALD (1947) und viele andere, neuerdings auch SCHOENMACKERS und ADEBAHR (1955), haben Klappenveränderungen gesehen und beschrieben, die von der „serösen“ oder „fibrösen“ bis zur „verrukösen“ Endokarditis reichen, wobei auch das innere Myokard mitbetroffen war. Da in diesen Pränatalstadien bei mangelnder Funktion einer Herzkammer das einfließende Blut „umgeleitet“ werden kann, sind bei längerer Dauer des Prozesses sekundäre Verklebungen der Klappenränder, Verwachsungen und selbst hochgradige Einengung der Lumina im Klappenniveau möglich, vielleicht sogar einmal die Atresie eines arteriellen Ostiums.

Die Veränderungen des Endokards können bakteriell, aber auch abakteriell bedingt sein (AMSCHLER 1943). Hier geraten wir wieder in termino-

logisches „Niemandsland“, indem Klappeninsudationen durch vorübergehende Einlagerung von eiweißarmer Flüssigkeit einmal der „serösen“ Endokarditis zugesprochen werden, während andererseits von Klappenoedem die Rede ist. Nach RÖSSLE (1944) ist das Kriterium der serösen Endokarditis die einwandfreie Erkennung histolytischer Vorgänge. Der Arzt kann verständlicherweise erst eine Endokarditis diagnostizieren, wenn eine bestimmte Symptomatik, besonders aber die functio laesa darauf hinweist, also erst bei der fibroblastischen und verrukösen Endokarditis.

BÖHMIG und KLEIN (1953) fassen unter Einbeziehung der serösen Entzündung den Endokarditisbegriff sehr weit, was logisch berechtigt ist. Aber hier werden Verständigungsschwierigkeiten zwischen dem Pathogenen und dem praktizierenden Arzte sichtbar. Wenn z. B. in 95 % aller Sektionsdiagnosen eines pathologischen Institutes eine frische oder längst abgelaufene Endokarditis jeglicher Art aufgeführt würde, während in einer anderen Prosektur — bei gleichartiger Zusammensetzung des Sektionsgutes — nur in 5 % aller Fälle eine Endokarditis in der Diagnose erscheint, dann ist verständlicherweise ein Schluß auf die allgemeine Häufigkeit der Herzklappenerkrankungen nicht möglich und der Beweis einer unterschiedlichen Begriffsbildung erbracht. In der Diagnostik der Endokarditis spielt häufig das Moment der „Gefährdung“ eine Rolle. Jeder Erwachsene hat im Laufe seines Lebens die anatomische Integrität seines Herzkloppenapparates eingebüßt, und SCHOENMACKERS und ADEBAHR fanden bereits an den Herzklappen von 84 unter 92 Feten, Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern ohne angeborene Herzfehler eine seröse Endokarditis. Sie meinen damit das gleiche, was auch Endokardverquellung, Klappenoedem oder Klappeninsudation genannt wird. Die rein beschreibende Bezeichnung „Klappenverquellung“ hat den „Vorteil“, daß der Endokarditisbegriff nicht unnötig „strapaziert“ wird. Wir sprechen im übrigen von seröser Endokarditis um so lieber, wenn auch an anderen Organen eine seröse Entzündung erschließbar ist.

Allein für die späte Fetalzeit ist die Bezeichnung fetale Endokarditis im engeren Sinne gerechtfertigt. Es sind „reife“ entzündliche Abwehrreaktionen des differenzierten Herzkloppengewebes, einschließlich der bindegewebigen Interstitien des Herzmuskels.

Vor kurzem haben SCHOENMACKERS und ADEBAHR (1955) ihre Beobachtungen nach histologischer Untersuchung der Herzklappen von 162 angeborenen Herz- und Gefäßfehlern veröffentlicht. Danach messen diese Autoren der (nicht näher definierten) „fetalen“ Endokarditis eine wesentliche teratogenetische Bedeutung bei. Diese soll nicht nur die Entstehung der „isolierten“ Stenose oder Atresie einzelner Ostien, sondern häufig auch eine „Persistenz der embryonal vorhandenen interventrikulären Kommunikation“ verursachen, d. h. auch den Kammerseptumdefekt, der dann von SCHOENMACKERS und ADEBAHR „Foramen interventriculare“ genannt wird: Er sei die hämodynamische Folge einer fetal Endokarditis. Für die Entstehung einer Fallotschen Tetradie seien 3 Wege gangbar, darunter nur eine Deutung auf entwicklungsgeschichtlicher Grundlage. Ich habe bereits auf S. 43

erläutert, daß im Grunde keine Alternative zwischen Mißbildung und Erkrankung bzw. zwischen Entwicklungsschaden und Entzündung besteht, wohl aber ein Unterschied in der Folge einer frühembryonalen, vorwiegend regressiven und einer spätfetalen, häufig mit den sichtbaren Zeichen einer Entzündung von Endokard und Myokard ablaufenden Reaktion.

Wäre die Vorstellung von SCHOENMACKERS und ADEBAHR richtig, dann müßte ein hoher Prozentsatz angeborener Herzmißbildungen auf dem Boden einer Entzündung im Sinne der Realdefinition entstanden sein, denn nach Text und Bildmaterial ist trotz fehlender Definition die reife entzündliche Reaktion gemeint, nicht aber die „entzündliche Phagocytose“ bzw. eine primitive, indessen in den „biologischen Entzündungsbegriff“ einzuordnende Reaktion. Daraus ist zu folgern, daß SCHOENMACKERS und ADEBAHR über die Hälfte aller angeborenen Herzfehler erst in der späten Fetalzeit entstanden denken, auch wenn sie dies nicht ausdrücklich hervorheben.

Bei einer derartigen Auffassung sind gesicherte entwicklungsgeschichtliche Tatsachen übersehen worden. Wir müssen die Ansichten von SCHOENMACKERS und ADEBAHR daher weitgehend ablehnen. Auch wir sehen an den Herzkappen der zahlreichen Mißbildungen unserer Sammlung fast regelmäßig mit bloßem Auge erkennbare entzündliche Veränderungen, die aber sicher sekundärer Natur sind, eine seit langem bekannte und in den Darstellungen von KUSSMAUL (1866), HERXHEIMER (1910) und MÖNCKEBERG (1924) ausführlich gewürdigte Korrelation, ein erneutes Eingehen erübrigt sich daher. Wir vertreten aber mit aller Bestimmtheit die Meinung, daß nicht nur die meisten Mißbildungstypen, sondern auch die Mehrzahl aller angeborenen Herz- und Gefäßfehler ihre Entstehung einem frühembryonalen Entwicklungsschaden und nicht einer spätfetalen Endokarditis verdanken.

Die folgende Aufstellung enthält zunächst eine Anzahl von Herz- und Gefäßmißbildungen, die sowohl von SCHOENMACKERS und ADEBAHR wie auch von uns als frühembryonale Entwicklungsschäden aufgefaßt werden.

1. Mißbildungen mit grober Abänderung des Bauplanes. Hierzu gehören das Cor biloculare oder triloculare und die subtotalen, zumindest hochgradigen Defekte in Vorhof- und Kammerseptum mit Ostium atrioventriculare commune (Kyematopathien I. und II. Ordnung).
2. Ursprungsanomalien der großen, aus dem Herzen entspringenden Gefäße (Transpositionsformen; „korrigierte“ und konventionelle Transpositionen, Kyematopathien II. Ordnung).
3. Truncus arteriosus (communis), Isthmusstenose der Aorta, persistierender Ductus arteriosus Botalli, wenn dieser nicht mit Atresie

oder hochgradiger Stenose eines arteriellen Ostiums kombiniert ist (Ductus arteriosus „functionalis“ im Sinne von SCHOENMACKERS und ADEBAHR), Gefäßmißbildungen im engeren Sinne (Kyematopathien II. Ordnung).

4. Isolierter Kammerseptumdefekt *ohne* Atresie oder Stenose eines arteriellen Ostiums. Spätester „teratogenetischer Determinationspunkt“ (SCHWALBE 1906), d. h. letzter Termin für die Ausbildung dieser Abnormalität ist die Mitte des 2. Entwicklungsmonats (Kyematopathien II. Ordnung).

5. Ebsteinsche Anomalie der Tricuspidalklappen. Entstehungszeit Ende des 2. bis Mitte des 3. Entwicklungsmonats (KL. GOERTTLER 1955 b).

6. Herzmißbildungen, die in Kombination mit eventuell auch primär „entzündlich“ deutbaren Klappenveränderungen eine oder mehrere der unter 1—5 aufgeführten Veränderungen zeigen.

7. Möglicherweise auch „entzündlich“ deutbare Herzklappenveränderungen, falls diese mit frühembryonalen Entwicklungsstörungen anderer Organe verbunden sind.

Dieser Aufstellung seien die nach Ansicht von SCHOENMACKERS und ADEBAHR in der Mehrzahl nach fetaler Endokarditis entstandenen Mißbildungen bzw. konnatalen Klappenfehler gegenübergestellt, eine Ansicht, die von uns nicht völlig geteilt wird.

1. Gruppe des *Fallot*. Wie aus der Arbeit von SCHOENMACKERS und ADEBAHR entnehmbar, muß es sich um die *Fallotsche Tetrade* mit Kammerseptumdefekt, „reitender“ Aorta, Pulmonalklappenstenose (Pulmonalstenose) und Rechtshypertrophie des Herzens handeln.

2. Kammerseptumdefekte mit typischem Ursprung der großen Gefäße, jedoch Stenosierung oder Atresie eines Ostiums.

3. Der durch sekundäre Perforation des Kammerseptum *nach* Atresie bzw. Stenose eines Ostiums entstandene Kammerseptumdefekt.

4. Der Ductus arteriosus Botalli mit „funktioneller“ Bedeutung infolge Atresie oder Stenose eines arteriellen Ostiums. (Sinngemäß damit auch der „aortale“ und „pulmonale“ Pseudotruncus arteriosus im Sinne von DOERR 1950.)

5. Die Stenosen oder Atresien eines arteriellen (oder venösen) Ostiums ohne Kammerseptumdefekt, d. h. die konnatalen Herzklappenfehler im engeren Sinne.

Vereinfacht ausgedrückt, geht die Diskussion um die Frage, ob a) Kammerseptumdefekte die *Folge* einer vorausgegangenen Klappenvnarbung bzw. -verklebung mit Stenosierung oder Atresie des betreffenden arteriellen Ostiums sein können, und ob b) bei allen isolierten Stenosen oder Atresien der Klappenprozeß als solcher am Anfang des Geschehens steht.

Die Kammerseptumdefekte werden von SCHOENMACKERS und ADEBAHR als „Foramen interventriculare“ bezeichnet, wenn sie funktionell notwendig seien, also gewissermaßen ein „Notausgang“ für das Blut in einer Kammer, wenn das zugehörige Ostium nur wenig oder gar kein Blut hindurchlasse. Es handelt sich um die Genese einer zahlenmäßig bedeutenden Gruppe von 121 Fällen = 74,6% unter den 162 von SCHOENMACKERS und ADEBAHR zur Begründung ihrer Ansichten angeführten Fällen, besonders um die Genese der Fallotschen Tetrade.

Nach Ansicht von SCHOENMACKERS und ADEBAHR kann der Kammerseptumdefekt bei der Fallotschen Tetrade auf 3 Arten entstehen:

1. Durch Entwicklungsstörung (Fallot II nach SCHOENMACKERS und ADEBAHR). Hier ist also die frühembryonale Genese gemeint. Da wir bei diesem Entstehungsmodus mit SCHOENMACKERS und ADEBAHR übereinstimmen, erübrigt sich eine Diskussion (DOERR 1955, KL. GOERTTLER 1956).

2. Durch eine primäre fetale Endokarditis mit Stenosierung bzw. Atresie eines arteriellen Ostiums *vor Abschluß* der Kammerseptierung werde die Schließung des Kammerseptums durch Übertritt von Blut in der Kammersystole verhindert (Fallot Ia nach SCHOENMACKERS und ADEBAHR). „Danach muß man zwischen primären Ventrikelseptumdefekten mit sekundärer endokarditischer Klappenstenose (Fallot II) und primärer Stenose mit sekundärem Kammerseptumdefekt = Foramen interventriculare unterscheiden“ (SCHOENMACKERS und ADEBAHR).

3. Durch sekundäre Perforation eines primär typisch gebildeten Kammerseptums infolge Stenose oder Atresie eines arteriellen Ostiums, „damit die Abflußbehinderung aus dem rechten Ventrikel kompensiert wird“ (SCHOENMACKERS und ADEBAHR) (Fallot Ib nach SCHOENMACKERS und ADEBAHR).

Die Vorstellungen zu den Punkten 2 und 3 sind bereits in der älteren Literatur zu finden. HERXHEIMER (1910) befaßt sich auf den S. 413—417 ausführlich mit den Ansichten zahlreicher Autoren (HUNTER 1783, DITTRICH 1849, DORSCH 1855, PEACOCK 1858, H. MEYER 1857, KUSSMAUL 1866), die sich für eine fetale Endokarditis als Ursache des Kammerseptumdefektes aussprachen. H. MEYER hat eine ganz präzise Vorstellung. Nach Untersuchung der Herzen von 19 Embryonen im Alter zwischen etwa $2\frac{1}{2}$ und 6 Monaten kommt er, wie übrigens auch schon MECKEL (1812) vor ihm (zitiert nach H. MEYER) zu dem Schluß, daß die Kammerscheidewand in der letzten Hälfte des 2. Embryonalmonats vollendet wird, ein Kammerseptumdefekt daher *vorher* angelegt sein müsse! Dies entspricht ungefähr dem, was nach zahlreichen, hierauf gerichteten Untersuchungen auch heute als gesichert gilt¹. MEYER schreibt weiter:

¹ Die Differenz von etwa 7 Tagen ist vielleicht durch die Unsicherheit in der Bestimmung des Befruchtungstermins bedingt.

„Ziehen wir die Ergebnisse der ganzen, bisher geführten Untersuchung zusammen, so können wir den Satz aufstellen, daß in allen Fällen, in welchen Unvollständigkeit der Kammerscheidewand und Enge (oder Obliteration) der Lungenarterie als Bildungsfehler nebeneinander vorkommen, die letztere immer das Primäre ist, und daß in ihrem Vorhandensein nicht nur die Unvollständigkeit der Kammerscheidewand begründet ist, sondern auch die übrigen, gleichzeitig beobachteten Bildungsfehler in bezug auf den Ursprung der Aorta, das Foramen ovale, den Ductus Botalli und die Arteriae bronchiales . . .“ „. . . Wir müssen also bei dem Satze bleiben, daß in all den Fällen, in welchen das Septum ventriculorum eine seiner Pars membranacea entsprechende Öffnung zeigt, die Erkrankung der Lungenarterienbahn vor der Vollendung des Septum (also wahrscheinlich in der 2. Hälfte des 2. Monats) stattgefunden habe . . .“ „. . . In allen diesen Fällen ist der Zustand der Lungenarterie ohne Zweifel Folge einer Entzündung ihrer Wandung, denn auf andere Art können wir die Obliteration nicht ableiten. Außer der Entzündung kennen wir ja nur noch eine Ursache der Obliteration von Gefäßen, nämlich den Mangel an Strömung durch dieselben; daß ein solcher primär in einer Lungenarterie stattfinden könne, ist indessen gewiß nicht anzunehmen und somit bleibt die Annahme einer Entzündung in der Wandung als einzige Möglichkeit, um die Obliteration derselben zu erklären . . .“

Gerade das letzte Zitat ist bedeutsam, zeigt es doch, daß für H. MEYER die fetale Endokarditis als Ursache des Kammerseptumdefektes eine Hilfs- und Verlegenheitsannahme war; daß er sich weiterhin mit der Frage der unterschiedlichen Stärke zweier Stromfäden in einem „offenen“ System auseinandersetzte, auch wenn er diese — ebenso wie auch KUSSMAUL (1866) — ablehnen zu müssen glaubte. Nach unserer (durch Durchströmungsversuche an Glasmodellen von normal und abnorm gestalteten embryonalen Herzanlagen gestützten) Ansicht ist die Atresie bzw. Stenose eines Ostium tatsächlich als Folge einer zunehmend verminderten Durchströmung nach Deformierung des Herzschlauches aufzufassen, auch wenn zum Zeitpunkt der Beeinflussung keine Scheidewand zwischen linker und rechter Herzkammer vorhanden war (KL. GOERTTLER 1955a, 1956b).

H. MEYER (1857) führte bereits 82 Fälle von Herzmißbildungen aus der Literatur mit tabellarischer Angabe der wichtigsten Befunde zur Begründung seiner Ansichten auf, die jedoch nicht allgemein anerkannt wurden. 1866 diskutierte KUSSMAUL den Fragenkomplex ausführlich mit zahlreichen Literaturhinweisen. Danach soll HUNTER (1783) als erster die Entstehung von Kammerseptumdefekten auf eine Stenose der Pulmonalarterie bezogen haben. KUSSMAUL erörtert vor allem die sehr präzisen Einwände von HEINE (1861) und HALBERTSMA (1862) gegen die Stauungstheorie H. MEYERS, um anschließend einen vermittelnden Standpunkt einzunehmen. — Die auch damals umstrittene Theorie der entzündlichen Genese der Veränderungen am Pulmonalostium wird gleichzeitig ausführlich begründet. KUSSMAUL hält eine Endo-Myokarditis für einen Teil der (nicht auf entwicklungs geschichtlicher Grundlage zu klarenden) Mißbildungen für gesichert. Er bezieht sich dabei auf Angaben von ROKITANSKY (1844), DITTRICH (1849), DORSCH (1855), v. DUSCH (1857/58), MANNKOPFF (1863) und STOELKER (1865). — Auch die Möglichkeit sekundärer Endokarditis nach primärer dysontogenetischer Fehlbildung wird von KUSSMAUL erörtert, im übrigen fehlen naturgemäß Aussagen über das morphologische oder physiologische Substrat der entzündlichen Veränderungen.

Die „Stauungstheorie“ und die Theorie der entzündlichen Genese, besonders der mit Kammerseptumdefekt verbundene, angeborene Herzfehler, verloren mit der Zunahme entwicklungsgeschichtlicher Kenntnisse stark an Bedeutung. Seit der klassischen Arbeit von ROKITANSKY (1875) wird der Kammerseptumdefekt als auf dem Boden einer Entwicklungshemmung und nicht nach einer primären Entzündung entstanden gedeutet (SCHWALBE 1906, HERXHEIMER 1910, MÖNCKEBERG 1924, GRUENWALD 1947, DOERR 1955, KL. GOERTTLER 1956 b). Schon durch die zeitlichen Verhältnisse der Septierung, bekannt seit den Arbeiten von HIS (1880, 1882, 1885), BORN (1889), SPITZER (1923), PERNKOPF und WIRTINGER (1933), ODGERS (1938/39) und KRAMER (1942) ist die „Stauungstheorie“ einwandfrei abzulehnen. Der Vorgang der Septation ist an dem sich im wesentlichen in gleicher Weise wie bei den Säugetieren schließenden Kammerseptum im Herzen von 5 bis 7 Tagen bebrüteten Hühnerembryonen leicht anhand von Serienschnitten zu verfolgen (s. auch LILLIE 1919, PATTEN 1929).

Die abschließende Septierung des Herzens durch Endokardmaterial ist ein einheitliches Geschehen, das beim Menschen hauptsächlich zu Beginn des 2. Embryonalmonats (33.—46. Tag nach der Befruchtung, nach TÖNDURY 1954) abläuft. Die undifferenzierten Endokardkissen bestehen zu diesem Zeitpunkt aus faserarmen Mesenchymzellen inmitten einer gallertigen Sulze. Der Truncus wird erst kurz vor der Kammerseptierung aufgeteilt, so daß eine interventrikuläre Kommunikation nach Trennung des Truncus in Aorta und Pulmonalarterie im Klappenniveau (also das „Foramen interventriculare“ von SCHOENMACKERS und ADEBAHR) höchstens 3—5 Tage besteht, eine Zeitspanne, in der eine Stenosierung bzw. Atresie eines Ostium (gegen die Pumpkraft des pulsierenden Herzens!) nicht einmal dann entstehen kann, wenn dieses Gewebe zur Narbenbildung *fähig* wäre, was aber sicher nicht der Fall ist. Damit ist der 2. Annahme von SCHOENMACKERS und ADEBAHR zur Genese des Kammerseptumdefektes (Fallot Ia) die Grundlage entzogen. Wir sind — gestützt auf Ergebnisse bei der Bestimmung stoffwechselaktiver Bezirke am embryonalen Hühnerherzen — der Überzeugung, daß nur eine Wachstumsstörung des myoepikardialen Herzmantelrohres nach Stoffwechseldepression infolge exogener oder endogener Beeinflussung zugrunde liegen kann (1956 a und b).

Die 3. Annahme zur Genese der Fallotschen Tetrade von SCHOENMACKERS und ADEBAHR (Fallot Ib) muß gleichfalls abgelehnt werden, wobei ich mich auf H. MEYER (1857) beziehe, und dessen vor 99 Jahren gegen diese Vorstellung gerichteten Argumente ich nahezu wörtlich übernehme¹. Es widerspricht morphologischen und funktionellen Mög-

¹ Nach KUSSMAUL (1866) ist diese Möglichkeit auch von ROKITANSKY (1844), WHITLEY (1857) und v. DUSCH (1857/58) diskutiert worden.

lichkeiten, daß ein bereits gebildetes Kammerseptum während, vor oder nach der Geburt perforieren kann, „damit die Abflußbehinderung aus dem rechten Ventrikel (beim Fallot) kompensiert wird“ (SCHOENMACKERS und ADEBAHR). Die Perforation einer nicht nekrobiotischen Pars muscularis oder der Pars membranacea des Kammerseptums ist unwahrscheinlich. Sie müßte zum Zeitpunkt der Kammersystole erfolgen, also ausgerechnet während einer kräftigen Kontraktion auch des muskulären Kammerseptums, das zumindest so dick ist wie ein freier Kammerwandabschnitt, und über die Festigkeit der Pars membranacea schreibt H. MEYER (1857):

„Nach den Untersuchungen von ALBINI ist nämlich das Septum membranaceum sehr fest gebaut, d. h. eine feste, sehnige Membran, deren einzelne Sehnenbündel mit den Muskelfasern des Septum in Kontinuität stehen. An Stellen von solcher Beschaffenheit müßte jedenfalls vor der Sprengung bedeutendere Ausdehnung entstehen und ein Aneurysma partiale gebildet werden, und es wäre zu erwarten, daß alsdann die Fetzen des zerrissenen Aneurysma noch um die Öffnung herum gefunden würden. Nirgend findet sich aber etwas dieser Art erwähnt... Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß eine solche Meinung sich werde durchführen lassen, scheint mir indessen sehr gering...“

Aber selbst wenn eine derartige Perforation möglich wäre, müßte zumindest ein erhebliches Druckgefälle zwischen beiden Herzkammern bestehen. Dies ist in der Fetalzeit nicht der Fall und nach der Geburt dürfte es — wie es SCHOENMACKERS und ADEBAHR für den Fallot Ib voraussetzen — selbst bei Atresie, geschweige denn bei Stenose nicht zur Perforation in eine Herzkammer mit 120 mm Hg Überdruck in Systole kommen.

Es sind aber Fälle bekannt, in denen nach ulceropolypöser Endokarditis der Aortenklappen eine Perforation entstand, aber nicht etwa in die rechte Herzkammer, sondern — entsprechend den topographischen Beziehungen — in den rechten Vorhof! Auch hier kann ich mich auf MEYER beziehen, der selbst zwei derartige Fälle beschreibt, ohne sie allerdings deuten zu können:

Fall 1. 24jähriger Mann, der am 45. Tage eines „ziemlich räthselhaften Krankseins“ verstarb. Sektion: Vergrößertes und stark erweitertes Herz ohne Zunahme der Dicke und Dichtigkeit der Wände. Bedeutend verdickter rechter Vorhof, „der mit dem linken durch das eirunde Loch und eine zweite, sehr unregelmäßig von gelblichen häutigen Fransen umgebene Öffnung im unteren Teile der Scheidewand der Vorhöfe und dem unteren und hinteren Teile der Scheidewand der Kammern zusammenhing, wodurch alle 4 Höhlen verbunden waren. — Die Beschaffenheit der Öffnung erweckte die Vermutung, daß sie nicht angeboren, sondern eine Folge der Zerstörung einer in diesem Falle bloß durch zwei aneinander liegende Membranen gebildeten Scheidewand sei...“ Es sei „kein Fall bekannt, in welchem das Loch des Septum ventriculorum in den rechten Vorhof offen gefunden wurde, und so lange ein Befund dieser Art nicht vorliegt, was nach unseren Kenntnissen aus der Entwicklungsgeschichte nicht zu erwarten ist, kann man jenes Loch nicht für die mehrbesprochene Hemmungsmissbildung des Septum ventriculorum halten.“

Fall 2. 14jähriges Mädchen, seit Geburt cyanotisch. Linker Vorhof von geringer Kapazität, linke Kammer etwas vergrößert, Muskelsubstanz der oberen breiteren Partie des Septum ventriculorum in dichtes, sehniges Gewebe umgewandelt, stellenweise verdünnt. In der Mitte von oben abwärts gerichtete ovale, $1\frac{1}{4}$ cm lange und $\frac{1}{2}$ cm breite Öffnung mit starrem knorpelartigem Ringwulst, welche gerade oberhalb der Insertion der Tricuspidalis in den rechten Vorhof mündet, Lumen der Lungenarterie normal, dasjenige der Aorta um die Hälfte enger.

Wir gehen wohl nicht fehl in der Annahme, daß es sich im 1. Fall um eine frische ulceropolypöse Endokarditis der Aortenklappen handelte, vielleicht bei angeborener Wandschwäche der Pars membranacea septi ventriculorum, während das 14jährige Mädchen des 2. Falles an einer chronisch rezidivierenden und früher auch exulcerativen und perforierenden Endokarditis der Aortenklappen auf dem Boden einer angeborenen Aortenstenose gelitten haben muß, wobei die Umgebung der Perforationsstelle sekundär vernarbte und verkalkte.

Nach Ablehnung der Entstehung eines Kammerseptumdefektes nach Endokarditis (Fallot Ia und b) bleibt einzig die gut gesicherte Annahme der Entstehung in früher Embryonalzeit zurück (Fallot II im Sinne von SCHOENMACKERS und ADEBAHR). Von den 162 Fällen von SCHOENMACKERS und ADEBAHR ist nach Ausscheidung der Fälle mit Kammerseptumdefekt die Genese von 41 zurückbleibenden Fällen zu überprüfen. Unter diesen befinden sich 27 „reine“ Gefäßfehler, wobei SCHOENMACKERS und ADEBAHR betonen, daß die seröse Endokarditis „keinen Einfluß auf Entstehung und Entwicklung des Gefäßfehlers“ hat, eine Ansicht, die auch von MEESSEN (1954) und uns vertreten wird. Sie sind vielleicht mit Ausnahme von 2 Fällen von Ductus arteriosus als frühembryonale Entwicklungshemmung aufzufassen.

Allein für die noch zur Diskussion stehenden 16 Fälle von SCHOENMACKERS und ADEBAHR besteht die Möglichkeit einer Entstehung nach spätfetaler Endokarditis: es sind isolierte Klappenfehler ohne Kammerseptumdefekt und 2 Fälle von Ductus arteriosus Botalli, der vielleicht im Sinne einer Ausgleichsversorgung „funktionell“ wichtig war und deshalbpersistierte. Möglicherweise sind aber auch einzelne dieser Fälle während der Embryogenese entstanden. Wir halten in diesem Zusammenhang eine Unterteilung in Fälle mit offener und solche mit verschlossener Vorhofscheidewand für zweckmäßig; die „reinen“ konnatalen Klappenfehler sind mit größerer Wahrscheinlichkeit erst in der späten Fetalzeit entstanden.

Als Beleg für die Möglichkeit frühembryonaler Entstehung oder spätfetaler entzündlicher Genese für Fälle mit Stenose eines arteriellen Ostium und Vorhofseptumdefekt sollen 3 Sektionsdiagnosen von *Fallotscher Trilogie* (Vorhofseptumdefekt, Pulmonalstenose, Rechtshypertrophie des Herzens) mitgeteilt werden, die sich dennoch stärker von einander unterscheiden.

Fall 1. SN. 142/55, 14jähriger Knabe. Weitoffener, 23 mm im Durchmesser haltender Vorhofseptumdefekt, grobmaschige, stark durchbrochene Kulisse des Septum primum. In Mittelstellung „arretierte“ Einmündung der unteren Hohlvene mit „Reiten“ über dem Vorhofseptumdefekt (bei Betrachtung entgegen der Blutstromrichtung). Relative Tricuspidalstenose und -insuffizienz. Hypertrophie der Muskulatur von rechtem Vorhof und rechter Herzkammer. Ringförmige Conuseingangsstenose (Umfang 40 mm), trichterförmige Infundibulumstenose (Umfang 30 mm), valvuläre Pulmonalostiumstenose (Umfang 26 mm; nach operativer Klappensprengung) bei einem Umfang des Aortenostiums von 45 mm. Allgemeiner Unterwuchs, beidseitige Leistenhoden.

Fall 2. SN. 151/55, 28jährige Frau, Schneiderin. Ostiumstenose der Pulmonalarterie, schlitzförmig offenes, kulissemartiges, 10 mm im Durchmesser haltendes Foramen ovale. Geringe Aortenisthmusstenose des Erwachsenentypus. Frische, feinwarzige Endokarditis der Pulmonalklappen auf dem Boden einer alten fibroblastischen Klappenentzündung, ringförmige weitere Einengung des Ostiums auf 3—4 mm im Durchmesser. Starke Hypertrophie der rechten Herzkammerwandung bis zu einer Wanddicke von 25 mm, Herzgewicht 400 g, Körpergewicht 45 kg. Cyanose, Trommelschlegelfinger, Status lacunaris der Hirnstammganglien mit je einem linsengroßen, gereinigten Erweichungsherd im Caput nuclei caudati der rechten und im Thalamus der linken Großhirnhalbkugel. Kindlicher Habitus, allgemeine Hypoplasie. Tiefstand der rechten Niere in Höhe der Darmbeinschaufel, Lobus pyramidalis der Schilddrüse.

Fall 3. SN. 938/53, 5 Monate alter weiblicher Säugling¹. Toxoplasmose cerebri. Zahlreiche feinkörnige xanthochrome subependymale Granulome in beiden Hirnseitenventrikeln. Bohnen- bis kirschgroße, teils narbige, teils pseudocystisch umgewandelte und verkallte Herde in den Großhirnhemisphären. Seröse Meningitis. Hydrocephalus internus und externus. Weit klaffende große Fontanelle. 1 cm im Durchmesser haltender Defekt im Vorhofseptum mit Unterteilung durch eine sternförmige Endothelbrücke. Relative Stenose des zweiklapigen Tricuspidalostium. Polypöse endotheliale Verquellungen der Pulmonalklappen mit Verwachsung am Klappenursprung und leichter Einengung des Ostium. Umfang von Pulmonalarterie und Aorta am Klappenursprung jeweils 23 mm. Hypertrophie der Muskulatur der rechten Herzkammer.

Stand im Falle 1 der Vorhofseptumdefekt im Vordergrund, war im 2. Falle die hochgradige Pulmonalstenose wichtigste Formabweichung. Im Falle 3 spielten Veränderungen am Vorhofseptum und den Pulmonalklappen neben der Toxoplasmose als Hauptkrankheit nur eine Nebenrolle. Im 1. Falle erschien die Mündung der unteren Hohlvene medianwärts „arretiert“, d. h. in einer normalerweise während der Herzentwicklung durchlaufenen Position. BÜHLMANN und KÄLIN (1955) beobachteten bei einem 27jährigen, seit Geburt leicht cyanotischen Patienten nach Herzkatheterismus eine angebliche Einmündung der unteren Hohlvene in den linken Vorhof, was der physiologischen Situation zweifellos entspricht (interatrialer Rechts-Links-Shunt). Formal dürfte es sich aber — wie auch in unserem Falle — um die Einmündung in den prospektiven rechten Vorhofteil handeln, der durch Ausbleiben der Septierung funktionell teilweise dem Lungenvenenvorhof „zugeschlagen“ wurde. Ich habe bereits früher diese veränderte Mündungs-

¹ Dieses Herz wurde ausführlich von TIBURTIUS (1955) beschrieben.

situation analysiert (1955 b). Fälle mit „echter“ Einmündung der unteren Hohlvene in den Lungenvenenvorhof sind in der Regel von weitaus schwereren Herzmißbildungen, zumeist Cor biloculare begleitet. Auch im 2. Falle kann eine sehr zarte, filigranartig durchbrochene rechte Venenklappe an der Einmündung der unteren Hohlvene am ehesten während der Herzentwicklung, d. h. im 1. Drittel der Intrauterin-entwicklung entstanden sein, und auch hier läßt die gleichfalls medianwärts „Arretierung“ der unteren Hohlvene auf Persistenz embryonaler Verhältnisse schließen. — Im Falle 3 muß dagegen eine sekundäre Rarefizierung der Fossa ovalis, gleichzeitig mit der „entzündlichen“ Verklebung der Pulmonalklappen angenommen werden.

Der 1. Fall darf als sichere frühembryonale Entwicklungsstörung gelten. Auch für Fall 2 lassen relative Isthmusstenose, filigranartige Venenklappe, medianwärts Hohlvenenverlagerung, Tiefstand der rechten Niere und Lobus pyramidalis der Schilddrüse eine gleiche Deutung zu. Die Toxoplasmose des 3. Falles dürfte dagegen erst in der späten Fetalzeit ein — vermutlich hypoxämisch bedingtes — chronisch inveteriertes Klappenödem mit sekundärer Klappfibrose verursacht haben (fibroblastische Endokarditis), das vorwiegend auf die Pulmonalklappen beschränkt war. Sicherlich wäre es bei längerem Überleben zu stärkerer Stenosierung des Ostiums nach chronisch rezidivierender Endokarditis gekommen.

Allein aus der Betrachtung der Herzklappen ist damit die Entstehungszeit des Klappenfehlers nicht ersichtlich, sie ergibt sich vielmehr erst aus einer sorgfältigen Analyse des ganzen Falles und ist wohl oft nur autoptisch möglich, wenn sonstige Zeichen frühembryonaler Entwicklungshemmung fehlen.

Wir halten bei dieser Gruppe von Herzfehlern mit offener interatrialer Kommunikation (Fallotsche Trilogie) eine embryonale Entwicklungshemmung für gesichert, wenn folgende Punkte dafür sprechen: a) Form und Größe des Vorhofseptumdefektes. b) Mündungsposition der unteren Hohlvene. c) Vorkommen von Anomalien oder Varietäten, die nur in der Embryonalzeit angelegt werden konnten (Lappungsanomalien der Lungen, atypische Bronchusverzweigungen, Varietäten des Arterien- und Venenverlaufes einschließlich der Lungenfisteln, Unregelmäßigkeiten der Nierenform, Hufeisenniere, Nierenverlagerung und Ureteranomalien, Multiplicitas der Milz bzw. Nebenmilzen, Finger- und Zehenmißbildungen).

Nach unseren Beobachtungen scheint der größere Teil der Mißbildungen dieser Gruppe während der Frühentwicklung entstanden zu sein, als noch keine Gelegenheit zu „fetaler Endokarditis“ gegeben war.

Für die letzte Gruppe der „reinen“ Stenosen eines Ostium, weniger für die Atresien, sind wir der Auffassung, daß in den meisten Fällen

eine schwere Allgemeinerkrankung der Frucht während der späten Fetalzeit mit gleichzeitiger Schädigung von Herzmuskel- und Klappengewebe zugrunde lag. Bei genauer histologischer Untersuchung findet man immer Narben im Myokard (B. FISCHER 1911, SCHOENMACKERS und ADEBAHR 1955), im übrigen steht die Klappenvernarbung nach chronischer Klappenverquellung (seröse Endokarditis) im Vordergrund, die dann ihrerseits einen Circulus vitiosus durch allgemeine Resistenzminderung infolge stärkerer Funktionseinschränkung einleitet. In seltenen Fällen dürften aber auch isolierte konnatale Klappenfehler früher entstanden sein, wenn z. B. ein Ostium nur zweiklappig angelegt wurde, ohne daß es sich um Sekundärverwachsungen zweier getrennter Klappen handelt. Für einzelne Fälle ist auch daran zu denken, daß z. B. bei Aortenstenosen eine Klapenerkrankung in der Neugeborenen- oder Säuglingsperiode in Frage kommt.

In der frühen Embryonalzeit, d. h. in der 5. Fetalwoche, führt der später zur linken Herzkammer werdende Herzteil in Wachstum und Differenzierung und ist auch — nach Beobachtungen von PATTEN und KRAMER (1933) an Hühnerherzen gleicher Entwicklungshöhe — der funktionell stärker „belastete“. Bereits vor Abschluß der Septierung, aber noch in der anschließenden Periode verringert ein stärkeres Wachstum der rechten Herzkammer den Vorsprung, nachdem diese über den rechten Vorhof einen „Direktanschluß“ an den Herzeingang erhielt. Damit darf man auch mit einer zunehmenden Funktionstüchtigkeit rechnen. Bald kommt es sogar zu einem „Überwiegen“ der rechten Herzkammer, während der linke Kammerteil bei geringem Blutrückfluß aus den Lungen im Nebenschluß, d. h. über das Foramen ovale durchblutet wird. Nach Kontrastmitteldurchströmungen von BARCLAY, FRANCLIN und PRICHARD (1944) an Lammfeten wird wahrscheinlich mehr Blut durch die rechte Herzkammer gepumpt. HORT (1955) und KEEN (1955) konnten unabhängig voneinander nach Wägung der einzelnen Herzteile ein deutliches Überwiegen der rechten Herzkammer feststellen, während HIFFELSHIEM und ROBIN (1864) für die rechte Herzkammer noch bei Neugeborenen ein größeres Fassungsvolumen berechneten. — Bei zunehmendem Lungendurchfluß — mit Verringerung der Lumenweite des Ductus arteriosus Botalli — dürfte schon vor der Geburt die Minderdurchblutung der linken Herzkammer ausgeglichen werden, während unmittelbar nach der Geburt die „Anforderungen“ an diese Kammer steil ansteigen. Die Massen- und Gewichtsverhältnisse ändern sich grundlegend, was schon MÜLLER (1883) erkannt hatte, nunmehr bestätigt und teilweise korrigiert durch HORT (1955) und KEEN (1955). Bei Allgemeinerkrankungen der Neugeborenen und Säuglinge ist die stark belastete linke Herzkammer und das Aortenostium ein „locus minoris resistentiae“, was Ursache einer in der frühen

Postnatalzeit erworbenen Aorten- und Mitralklappenstenose werden kann, wie allgemein die funktionell stärker belasteten Herzklappen eher erkranken. (In diesem Zusammenhang denke man auch an das Lutembacher-Syndrom!) Ist dieser Analogieschluß auf Verhältnisse der Postnatalzeit berechtigt, dann müßten die isolierten Pulmonalstenosen früher entstanden sein als die Aortenstenosen, deren teratogenetische Determinationsperiode bei mehreren Fällen der Literatur aber recht weit in die Fetalzeit zurückreicht (RAUCHFUSS 1878, MÖNCKEBERG 1924). Sichere Aussagen sind noch nicht möglich.

Wir müssen danach die ursächliche Bedeutung angeborener und zur Vernarbung der Klappen mit Stenosierung der Ostien führender entzündlicher Erkrankungen für die Entstehung kongenitaler Herzfehler im weiteren Sinne auf einen recht bescheidenen Prozentsatz einschränken, der bereits bei dem von SCHOENMACKERS und ADEBAHR zur Stützung ihrer Ansichten verwendeten, ausgelesenen Material höchstens 5% beträgt. Die Entstehungszeit dieser kleinen Gruppe ist in das letzte Drittel der Intrauterinperiode zu verlegen. Demgegenüber ist die Veränderung der arteriellen Ostien bei Schädigung der Frucht während der Embryonalperiode sekundärer Natur, d. h. abhängig von der Auswirkung einer vorgeschalteten Schädigung des stoffwechselaktiven Myoepikardmantelrohres mit Verlust von Anlagematerial und Funktionseinschränkung.

Es wurde versucht, eine logisch einwandfreie Nomenklatur der Pränatalpathologie zu entwickeln, die den Besonderheiten dieser Periode gerecht wird und sowohl für den Pathologen wie auch für den praktizierenden Arzt brauchbar ist. Im Gegensatz zu der Pathologie der Postnatalzeit ist eine Gliederung nach der Ätiologie der Erkrankungen kaum durchführbar und vorläufig auch wenig sinnvoll, denn bei der Unreife des pränatalen Organismus nach Beeinträchtigungen verschiedener Natur sind die Reaktionen wahrscheinlich einheitlich und unspezifisch¹. Eine Aufteilung nach dem Sitz der Krankheit im Rahmen einer „speziellen Pränatalpathologie“ vertieft wohl die Kenntnis für die möglichen Formabweichungen eines bestimmten Organes, ohne aber das Verständnis für die ontogenetischen Zusammenhänge mit der ganzen Hierarchie der gegenseitigen Abhängigkeiten zu fördern. Nach meiner Überzeugung werden gerade diese Zusammenhänge in einer Gliederung nach Altersgruppen leichter faßbar, die von der menschlichen Frucht als Organismus ausgeht, dessen Aktions- und Reaktionspotential sich während der verschiedenen Phasen der Entwicklung ändert, wie ja auch in der Postnatalzeit. Die Kenntnis grundlegender Zusammenhänge ist allerdings unerlässlich, wobei folgende Mahnung von TÖNDURY (1954) zu berücksichtigen ist:

¹ Siehe aber Fußnote 1 S. 46.

„So möchte ich allen Pathologen und allen Klinikern dringend ans Herz legen: Gehen Sie nicht an die Analyse von Mißbildungen und an Erklärungen heran, ohne daß Sie sich vorher genau orientiert haben über den normalen Gang der Entwicklung. Es müßte für die allgemeine Entwicklung eines jeden Organs bis zur Beendigung der histologischen Differenzierung ein Fahrplan aufgestellt werden. Dann würde es nicht vorkommen, daß bei einer Frau, die im 8. Monat eine Hepatitis durchgemacht hat, das mißgebildete Kind mit Hasenscharte als „Hasenscharte durch Hepatitis“ gedeutet wird, während die Hasenscharte bei Keimlingen von 12 mm und nicht im 7. Monat determiniert wird.“

Zusammenfassung

1. Es wird auf entwicklungsgeschichtlicher Grundlage eine terminologische Neugliederung der Pränatalpathologie vorgenommen. Dabei wird die von GREBE (1954) wiedereingeführte, indessen alte Bezeichnung *Kyema* für die menschliche Frucht samt Anhangsorganen verwendet. Alle abnormen Wachstums- und Entwicklungsvorgänge werden als Erkrankungen aufgefaßt, die in frühen Entwicklungsstadien bei niederer Differenzierung der Früchte zu Mißbildungen führen, während es in späteren Stadien zu Veränderungen der bereits ausgebildeten und differenzierten Organe im Sinne der Postnatalpathologie kommt. Auch für die Pränatalpathologie ist eine begriffliche Trennung von Krankheit bzw. Erkrankung und Leiden notwendig und sinnvoll.

2. Die Reaktionsfähigkeit menschlicher Keime in der Folge von Schädigungen belebter oder unbelebter Natur wird diskutiert. Bei weitester Fassung des Entzündungsbegriffes innerhalb einer allgemeinbiologischen Betrachtung lassen sich diese Vorgänge auch entzündlich interpretieren. Aus praktisch-ärztlichen und historischen Erwägungen und damit im Sinne konventioneller Verständigung wird aber die „Entzündung des pränatalen Organismus“ als die „fetale Entzündung“ im Sinne der Realdefinition der Entzündung des postnatalen Organismus interpretiert. Danach ist nur der ältere Keim in der Lage, mit einer komplexen und mit morphologisch-physiologischer Methodik erfaßbaren, d. h. reifen Abwehrreaktion zu antworten. Reaktionen junger Keime mit hoher Regenerationsfähigkeit bei fehlender oder geringer „Abwehr“ (z. B. von Mikroorganismen), bei denen einer Schädigung mit Zellzerfall bzw. -degeneration unter Umgehung reifer, entzündlicher Gewebsreaktionen unmittelbar die Regeneration folgt, werden in einer besonderen Gruppe zusammengefaßt.

3. Am Beispiel der angeborenen Herz- und Gefäßfehler wird die ursächliche Bedeutung der in der Fetalzeit entstandenen Veränderungen an den Herzklappen für die Genese der Klappenfehler diskutiert: Ihr

Anteil beträgt höchstens 5%, ist also neben den frühembryonal „angelegten“ Herzfehlern mit andersartigem Bildungsmechanismus sehr gering. Es ist sachlich nicht möglich, daß Kammerseptumdefekte nach Klappenerkrankung, -verklebung und -vernarbung entstehen können. Die entzündliche Genese der „isolierten“ Klappenfehler wird diskutiert.

Literatur

- AMSCHLER, H.: Zur Frage der fötalen Endokarditis. Frankf. Z. Path. **57**, 84 (1943). — BALLANTYNE, J. W.: Teratologia. J. of antenatal Path. **1**, 182 (1894). Zit. nach MARCHAND. — BARCLAY, A. E., J. J. FRANKLIN and M. M. L. PRICHARD: The fetal circulation and cardiac vascular system and the changes that they undergo at birth. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 1944. — BAUER, K.: Wachstum und Differenzierung in der Ontogenese unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Verh. Dtsch. Path. Ges., Gießen 1935. Zbl. Path., Erg.-H. z. Bd. **63**, 85 (1935). — Über pathologische Reaktionen im embryonalen Organismus nach Einwirkung chemischer und physikalischer Mittel. Virchows Arch. **294**, 477 (1935). — BÖHMIG, R., u. P. KLEIN: Pathologie und Bakteriologie der Endokarditis. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — BOENIG, H.: Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen, 5. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1954. — BORN, G.: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Säugetierherzens. Arch. mikrosk. Anat. **33**, 284 (1889). — BRACHET, J.: Chemical embryology. New York: Interscience Publ. 1950. — BREDT, H.: Histologische Untersuchungen zur Wirkung des Thyroxins im Kaulquappenversuch. Roux' Arch. **129**, 573 (1933). — BROCKHAUS: Der große Brockhaus, 16. Aufl., Bd. 3 u. 4. Wiesbaden: Eberhard Brockhaus 1953 u. 1954. — BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie, 1. Aufl. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. — BÜHLMANN, A., u. R. KÄLIN: Einmündung der unteren Hohlvene in den linken Vorhof. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 1172. — DIETRICH, A.: Entwicklungsstörungen des postfötalen Lebens. In E. SCHWALBE, Morphologie der Mißbildungen, Teil 3, 6. Liefg. Jena: Gustav Fischer 1911. — DISSMANN, E.: Ein Fall von kongenitaler Aortenstenose und Endokardhyperplasie bei einem Neugeborenen. Frankf. Z. Path. **43**, 476 (1932). — DITTRICH: Die wahre Herzstenose. Vjh. prakt. Heilk. **1**, 157 (1849). Zit. bei HERXHEIMER u. KUSSMAUL. — DOERR, W.: Über den Krankheitsbegriff vom Standpunkt des Pathologen. Gutachten vom 3. 1. 1947, erstattet für das Med. Dekanat der Univ. Heidelberg. — Morphogenese und Korrelation chirurgisch wichtiger angeborener Herzfehler. Erg. Chir. **36**, 1 (1950). — Die Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. In Lehrbuch der speziellen Pathologie (KAUFMANN-STAEMLER), Bd. I/1, S. 381. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1955(a). — Die formale Entstehung der wichtigsten Mißbildungen des arteriellen Herzendes. Beitr. path. Anat. **115**, 1 (1955b). — DOLJANSKI, V.: Untersuchungen über die proteolytischen Fermente der *Rana temporaria* in verschiedenen Stadien der Metamorphose. Virchows Arch. **291**, 418 (1933). — DORNBLÜTH, O., u. W. PSCHYREMBEL: Klinisches Wörterbuch, 26. Aufl. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1936. — DORSCH: Die Herzmuskelentzündung als Ursache angeborener Herzcyanose. Inaug.-Diss. Erlangen 1855. Zit. bei HERXHEIMER u. KUSSMAUL. — DUSCH, V.: Verh. naturhist.-med. Ver. Heidelberg **1**, 185 (1857/58). Zit. bei KUSSMAUL. — DUSPIVA, F.: Biochemie des Wachstums und der Differenzierung. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1, S. 305. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — EHREICH, W. E.: Die Entzündung. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1, S. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — ENGEL, G.: Die Rückbildungsvorgänge an abortiven Embryonen. Ein Beitrag

über Untergang von Zellen während der normalen Entwicklung bei Wirbeltieren. *Z. Anat.* **79**, 228 (1926). — FISCHER, B.: Über foetale Endocarditis. 80. Verslg Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Köln 1908. Ref. *Zbl. Path.* **19**, 937 (1908). — Über foetale Infektionskrankheiten und fötale Endokarditis, nebst Bemerkungen über Herzmuskelverkalkung. *Frankf. Z. Path.* **7**, 83 (1911). — FISCHER-WASELS, B.: Allgemeine Geschwulstlehre. In *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. XIV/2, S. 1342. Berlin: Springer 1927. — FROBOESE, C.: Über das Vorkommen von Fett in jungen Embryonen. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **7**, 527 (1926). — GIORDANO, A., G. GRAMPA u. E. GULI: Erfahrungen bei den Embryopathien und Kyematopathien. Ref. *Dtsch. Ges. Path.*, 40. Tagg Düsseldorf 1956. Verh. *Dtsch. Ges. Path.* **40**, 151 (1956). — GOERTTLER, KLAUS: Über Blutstromwirkung als Gestaltungsfaktor für die Entwicklung des Herzens. *Beitr. path. Anat.* **115**, 33 (1955a). — Über die Mißbildungen des venösen Herzendes. Vortr. Berliner Pathologenver. am 18. Okt. 1955. Autoref. *Zbl. Path.* **94**, 536 (1956). — Die Stoffwechsel-topographie des embryonalen Hühnerherzens und ihre Bedeutung für die Entstehung angeborener Herzfehler. Vortr. *Dtsch. Ges. Path.*, 40. Tagg Düsseldorf 1956. Verh. *Dtsch. Ges. Path.* **40**, 181 (1956a). — Hämodynamische Untersuchungen über die Entstehung der Mißbildungen des arteriellen Herzendes. *Virchows Arch.* **328**, 420 (1956b). — GOERTTLER, KURT: Entwicklungsgeschichte des Menschen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. — GOLDZIEHER, M.: Regeneration. *Erg. Path.* **16**, 345 (1913). — GOSS, C. M.: The first contractions of the heart in rat embryos. *Anat. Rec.* **70**, 505 (1937/38). — GREBE, H.: Über Virusembryopathien. Vortr. *Dtsch. Ges. Path.*, 38. Tagg Hamburg 1954. Verh. *Dtsch. Ges. Path.* **38**, 136 (1955). — GROSSE, O.: Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Berlin: Springer 1945. — GRUBER, G. B.: Mißbildungen. In *Pathologische Anatomie*, Bd. 1, herausgeg. von L. ASCHOFF, 7. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1928. — GRUENWALD, P.: Mechanism of abnormal development. *Arch. of Path.* **44**, 398, 495, 648 (1947). — HADORN, E.: Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — HALBERTSMA: Nederl. Tijdschr. Geneesk **6**, 45 (1862). Ref. *SCHMIDTS Jb.* **119**, 158. Zit. bei KUSSMAUL. — HANSEMANN, D. v.: Diskussionsbemerkung zur pathologischen Embryologie. *Beitr. path. Anat.* **28**, 323 (1900). — ERNST, M.: zu einem Vortrag von C. STERNBERG; 13. Tagg *Dtsch. Path. Ges.*, Leipzig 1909. *Zbl. Path.*, Erg.-H. z. Bd. **20**, 205 (1909). — HEINE, C.: Angeborne Atresie des Ostium arteriosum dextrum. Tübingen 1861. Zit. bei KUSSMAUL. — HERXHEIMER, G.: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. In E. SCHWALBE, Morphologie der Mißbildungen, Teil 3, 3. Liefg. Jena: Gustav Fischer 1910. — HIFFELSHIMM, M., et CH. ROBIN: *J. Anat. et Physiol. Paris* **1**, 413 (1864). Zit. bei HORT. — HIS, W.: *Anatomie menschlicher Embryonen*, Teil I, II u. III. Leipzig: F. C. W. Vogel 1880, 1882, 1885. — HOLTGRETER, J.: Die totale Exogastrulation, eine Selbstablösung des Ektoderms vom Entomesoderm. *Roux' Arch.* **129**, 669 (1933). — HORT, W.: Morphologische Untersuchungen an Herzen vor, während und nach der postnatalen Kreislaufumschaltung. *Virchows Arch.* **326**, 458 (1955). — HUNTER, J.: Med. obs. and Enq., Bd. IV, S. 330 u. Bd. VI, S. 291, 299. 1783. Zit. bei HERXHEIMER u. KUSSMAUL (über PEACOCK). — HYRTL, J.: *Onomatologia anatomica*. Geschichte und Kritik der anatomischen Sprache der Gegenwart. Wien: Braumüller 1880. — HYMAN, L. H.: The metabolic gradients of vertebrate embryos. IV. The heart. *Biol. Bull.* **52**, 39 (1927). — KEEN, E. N.: The postnatal development of the human cardiac ventricles. *J. of Anat.* **89**, 484 (1955). — KEIBEL, F.: Überblick über die Gesamtentwicklung des Menschen und die Herausbildung seiner äußeren Körperform. In *Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen* (KEIBEL-MALL), Bd. I, S. 65. Leipzig: Hirzel 1910. — KOCKEL, R.: Beitrag zur Kenntnis der angeborenen Endokarditis. Verh. *Ges. Virchows Arch.* Bd. 330

Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 80. Verslg Köln 1908. Ref. Zbl. Path. **19**, 937 (1908). — KRAMER, TH. C.: The partitioning of the truncus and conus and the formation of the membranous portion of the interventricular septum in the human heart. Amer. J. Anat. **71**, 343 (1942). — KUSSMAUL, A.: Über angeborene Enge und Verschluß der Lungenarterienbahn. Z. ration. Med., Reihe 3 **26**, 99 (1866). — LEHMANN, F. E.: Die embryonale Entwicklung, Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1, S. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — LETTERER, E.: Die allergisch-hyperergische Entzündung. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1, S. 497. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — LILLIE, F. R.: The development of the chick, 2. Aufl. New York: Holt 1919. — LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1, S. 180. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — LOH, H.: Untersuchungen über die diffuse Endocardverdickung bei Säuglingen. Beitr. path. Anat. **101**, 253 (1938). — LÜSCHER, M.: Die Regeneration in der Zoologie. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1, S. 405. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — MALL, F. P.: Die Altersbestimmung von menschlichen Embryonen und Feten. In Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen (KEIBEL-MALL), Bd. I, S. 184. Leipzig: Hirzel 1910. — Die Pathologie des menschlichen Eies. In Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen (KEIBEL-MALL), Bd. I, S. 208. Leipzig: Hirzel 1910. — MANNKOPFF, C.: Über Stenose des Ostium arteriosum der rechten Herzkammer. Ann. Charité Krkhs. Berlin **11**, 42 (1863). Zit. bei KUSSMAUL. — MARCHAND, F.: Mißbildungen. In EULENBURG, Realencyclopädie der gesamten Heilkunde, 3. Aufl., Bd. 15. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1897. — Sitzgsber. der Oberhess. Ges. für Natur- u. Heilk. Gießen 1882. Zit. nach MARCHAND 1924. — Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der Entzündung). In Handbuch der allgemeinen Pathologie (MARCHAND-KREHL), Bd. IV/1, S. 78. Leipzig: Hirzel 1924. — MASSHOFF, W.: Die physiologische Regeneration. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1, S. 440. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — MECKEL, J. F.: Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1. Leipzig: C. H. Reclam 1812. — MEESSEN, H.: Pathologische Anatomie des Morbus caeruleus. Ref. 71. Tagg Dtsch. Ges. Chir., München 1954. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **279**, 474 (1954). — MEYER, H.: Über angeborene Enge oder Verschluß der Lungenarterienbahn. Virchows Arch. **12**, 497 (1857). — MEYER, L.: Zur Empfänglichkeit Neugeborener für das Pockenkontagium. Virchows Arch. **79**, 43 (1880). — MEYER, R.: Disk. Schlußwort nach Vortr. „Über heterotope Epithelwucherungen und Karzinom“. Verh. Dtsch. Path. Ges., Stuttgart 1906. Zbl. Path., Erg.-H. z. Bd. **17**, 26, 33, 34—35 (1906). — MÖNCKEBERG, J. G.: Demonstration eines Falles von angeborener Stenose des Aortenostiums. Verh. Dtsch. Path. Ges. Dresden 1907. Zbl. Path., Erg.-H. z. Bd. **18**, 224 (1908). — Die Mißbildungen des Herzens. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie (HENKE-LUBARSCH), Bd. II, S. 1. Berlin: Springer 1924. — MORGAN, T. H.: Regeneration in planarians. Arch. Entw.mechan. **10** (1900). Zit. bei GOLDZIEHER. — MÜLLER, W.: Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg u. Leipzig: Leopold Voß 1883. — NICHOLAS, J. S.: The development of rat embryos in a circulating medium. Anat. Rec. **70**, 199 (1937/38). — ODGERS, P. N. B.: The development of the atrioventricular valves in man. J. of Anat. **73**, 643 (1938/39). — ORSÓS, F.: Über Vitalreaktionen der Fetalzeit insbesondere des Muskel- und Nervensystems. Vortr. Dtsch. Ges. Path., 40. Tagg Düsseldorf 1956; Verh. Dtsch. Ges. Path. **40**, 166 (1956). — PATTEN, B. M.: The early embryology of the chick, 3. Aufl. Philadelphia u. Toronto: Blakiston Company 1929. — PATTEN, B. M., and TH. C. KRAMER: The initiation of contraction in the embryonic chick heart. Amer. J. Anat. **53**, 349

(1933). — PEACOCK, TH. B.: On malformations of the heart. London 1858. Zit. bei HERXHEIMER u. KUSSMAUL. — PECKERT, H.: Die Mißbildungen des Gebisses. In SCHWALBES Morphologie der Mißbildungen, Bd. III, 4. Liefg. Jena: Gustav Fischer 1911. — PERNKOFF, E., u. W. WIRTINGER: Die Transposition der Herzostien — ein Versuch der Erklärung dieser Erscheinung. *Z. Anat.* **100**, 563 (1933). — POTTER, E. L.: Pathology of the fetus and the newborn. Chicago: The Year Book Publishers 1952 (repr. 1953). — RAUCHFUSS, C.: Die angeborenen Entwicklungsfehler und die Fötalkrankheiten des Herzens und der großen Gefäße. In GERHARDTS Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. IV, S. 1. Tübingen 1878. — RIBBERT, H.: Die Lehre vom Wesen der Krankheiten. Bonn: Cohen 1909. — RÖSSELE, R.: Allgemeine Ätiologie (kausale Pathogenese). In Pathologische Anatomie, herausgeg. von L. ASCHOFF, 15. Aufl., Bd. I. Jena: Gustav Fischer 1921. — Referat über Entzündung. 19. Tagg Dtsch. Path. Ges., Göttingen 1923. *Zbl. Path. Erg.-H. z.* Bd. **33**, 18 (1923). — Die konstitutionelle Seite des Entzündungsproblems. *Schweiz. med. Wschr.* **1923**, 1053. — Bemerkungen zu vorstehender Arbeit von V. DOLJANSKI (Untersuchungen über die proteolytischen Fermente der *Rana temporaria* in verschiedenen Stadien der Metamorphose). *Virchows Arch.* **291**, 427 (1933). — Über die serösen Entzündungen der Organe. *Virchows Arch.* **311**, 252 (1944). — ROKITANSKI, C. v.: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie, Bd. 2. Wien: Braumüller 1844. — Die Defekte der Scheidewände des Herzens. Wien: Braumüller 1875. — RÜBSAAMEN, H.: Mißbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie. Vortr. 98. Verslg Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Freiburg 1954. *Naturwiss.* **42**, 319 (1955). — RÜBSAAMEN, H., u. O. LEDER: Zu den Ursachen menschlicher Mißbildungen. *Beitr. path. Anat.* **115**, 348 (1955). — SCHEIDECKER, S.: Entzündungen beim Embryo und Fötus bei experimentellen Virusinfektionen des Muttertieres. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 8, 346 (1952). — SCHELLWORTH, W.: Zum Krankheitsbegriff in medizinischer und juristischer Sicht. *Med. Sachverst.* **52**, 10 (1956). — SCHÖNLEBE, H.: Über Gefäßwandschäden des Lungenkreislaufes bei fetaler und frühkindlicher Endokarditis. *Virchows Arch.* **304**, 526 (1939). — SCHOENMACKERS, J., u. G. ADEBAHR: Die Morphologie der Herzkappen bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlern und die Bedeutung einer serösen Endokarditis für Form und Entstehung spezieller Herz- und Gefäßfehler. *Arch. Kreislaufforsch.* **23**, 193 (1955). — SCHÜRMANN, P., u. H. E. MACMAHON: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschanke. *Virchows Arch.* **291**, 47 (1933). — SCHWALBE, E.: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. I. Teil: Allgemeine Mißbildungslehre (Teratologie). Jena: Gustav Fischer 1906. — Mißbildungen. (Störungen des Formwechsels.) In Pathologische Anatomie, herausgeg. von L. ASCHOFF, 5. Aufl., Bd. I, S. 343. Jena: Gustav Fischer 1921. — SPITZER, A.: Über den Bauplan des mißgebildeten Herzens. *Virchows Arch.* **243**, 81 (1923). — STARCK, D.: Embryologie. Ein Lehrbuch auf allgemeinbiologischer Grundlage. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — STEDMAN: STEDMAN's medical dictionary, herausgeg. von N. B. TAYLOR, 18. Aufl. London: Ballière, Tindall & Cox 1954. — STERNBERG, C.: Beitrag zur Kenntnis der angeborenen Herzfehler. Verh. Dtsch. Path. Ges., Leipzig 1909. *Zbl. Path.*, Erg.-H. z. Bd. **20**, 198 (1909). — Blutkrankheiten. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie (HENKE-LUBARSCH), Bd. I/1, S. 1. Berlin: Springer 1924. — STÓHR jr., Ph.: Über Explantation und Transplantation embryonaler Amphibienherzen. *Naturwiss.* **12**, 337 (1924). — Experimentelle Studien am embryonalen Amphibienherzen IV. *Roux' Arch.* **112**, 696 (1927). — STOELKER,: Über angeborene Stenose der Arteria pulmonalis. Diss. Bern 1865. Zit. bei KUSSMAUL. — STRESEMANN, E.: Zur Kenntnis der Endokardfibrose im Säuglingsalter. *Arch. Kreislaufforsch.* **23**, 77 (1955). — THALHAMMER, O.: „Mißbildungen“. Vorschlag zu einer neuen Nomenklatur

84 KLAUS GOERTTLER: Terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie

angeborener Störungen. Arch. Kinderheilk. **145**, 100 (1952). — TIBURTius, H. F.: Beitrag zum Syndrom der großen Vorhoflücke. Inaug.-Diss. Berlin-West 1955. — TÖNDURY, G.: Diskussionsbemerkung zu einem Vortr. von S. SCHEIDEgger, Entzündungen beim Embryo und Fötus bei experimentellen Virusinfektionen des Muttertieres. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **8**, 355 (1952). — Entwicklungsstörungen durch chemische Faktoren und Viren. Vortr. 98. Tagg Ges. Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Freiburg 1954. Naturwiss. **42**, 312, 325, 326 (1955). — UEXKÜLL, J. v.: Theoretische Biologie. Berlin: Springer 1920. — Umwelt und Innenwelt der Tiere, 2. Aufl. Berlin: Springer 1921. — VOLKMANN, H.: Medizinische Terminologie, 33. Aufl. Berlin u. München: Urban & Schwarzenberg 1947. — WARNINGHOFF, G., u. K. HAUSMANN: Die Morphologie der embryonalen Hämatopoiese des Menschen im Vergleich zu postfetalen Blutbildungsstörungen. Acta haematol. (Basel) **14**, 273 (1955). — WERTHEMANN, A.: Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1, S. 58. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — WHITLEY: Guy's Hosp. Rep. **1857**. Zit. bei KUSSMAUL. — WÖRDEHOFF, H.: Angeborene Atresie des Aortenostiums. Zbl. Path. **86**, 62 (1950). — WOHLWILL, F.: Über Plazentaentzündung und fötale Sepsis. Verh. Dtsch. Path. Ges., 23. Tagg Wiesbaden 1928. Zbl. Path., Erg.-H. z. Bd. **43**, 531 (1928). — WOHLWILL, F., u. H. E. BOCK: Weitere Untersuchungen über Plazentaentzündung und fetale Sepsis. Verh. Dtsch. Path. Ges., 25. Tagg Berlin 1930. Zbl. Path. Erg.-H. z. Bd. **48**, 151 (1930). — Tierversuche zur Frage der fetalen Entzündung. Virchows Arch. **291**, 864 (1933). — ZOLLINGER, H.: Die pathologische Anatomie der Erythroblastose. Ref. Dtsch. Ges. Path., 40. Tagg Düsseldorf 1956. Verh. Dtsch. Ges. Path. **40**, 22 (1956).

Dr. KLAUS GOERTTLER, Pathologisches Institut der Universität Kiel,
Hospitalstraße 42
