

Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut der Städtischen  
Krankenanstalten Karlsruhe (Vorstand: Prof. Dr. BÖHMIG)

## **Zur Pathogenese der angeborenen valvulären Pulmonalstenose (Eine kritische Studie)**

Von

**KARL-HEINZ KAMP**

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. September 1957)

### **Einleitung**

Unter den Herzmißbildungen nehmen die Stenosen der arteriellen Ostien eine Sonderstellung ein, und zwar einmal wegen ihres isolierten oder zum andern wegen ihres gemeinschaftlichen Auftretens mit anderen Herzmißbildungen. Morphologisch bestehen häufig Ähnlichkeiten mit postnatal erworbenen entzündlichen Stenosen, die den Gedanken einer fetalen Endokarditis nahelegen. An der Möglichkeit einer fetalen Endokarditis, die zum erstenmal von KREYSIG (1816) erwähnt wurde, kann heute nicht mehr gezweifelt werden. Ob aber eine fetale Endokarditis zu einer angeborenen Klappenmißbildung führen kann, ist bis in die jüngste Zeit immer wieder diskutiert worden. BREDT weist darauf hin, „daß der Beweis einer Entwicklungshemmung, die für die Lokalisation der Entzündung verantwortlich gemacht werden könnte, sehr schwer zu führen sein dürfte“ (BREDT 1936). BREDT hebt weiter hervor, daß bei den spärlichen mikroskopisch untersuchten Fällen ausschließlich die Klappen des linken Herzens und bevorzugt die Aortenklappen betroffen waren. Mit der vorliegenden Arbeit wollen wir an Hand eines Erkrankungsfalles einer angeborenen Pulmonalstenose versuchen, einen Beitrag zur Klärung dieser Frage zu geben.

### *I. Morphologie, Pathophysiologie und Pathogenese der angeborenen Pulmonalstenose*

Die Pulmonalstenose ist die häufigste angeborene Mißbildung des Herzens. Heute dürften weit über 1000 Beschreibungen bekannt sein (DOERR 1950). Nach ihrer Morphologie kann die Pulmonalstenose 1. die Lungenarterie allein betreffen, im Extremfall als aortaler Pseudotruncus (Pulmonalishypoplasie bzw. -atresie). Die Stenose kann 2. nur durch eine Verdickung oder Verwachsung der Klappen entstehen, im Extremfall als Atresie (valvuläre Stenose). 3. kann der Klappenring oder Annulus zu eng bleiben (Annulusstenose) und 4. der Conus pulmonalis an beliebiger Stelle stenosierte sein (Conusstenose oder Infundibulumstenose).

Diese Veränderungen können isoliert vorkommen. Man spricht dann von reiner Pulmonalstenose (MAUDE E. ABBOTT 1936, GREENE et al. 1949, 68 Fälle der

Weltliteratur). Die oben angeführten Stenoseformen können auch miteinander kombiniert sein oder sich anderen Mißbildungen des Herzens beigesellen (Ventrikel-septumdefekt 70—80% KATZ und LEHR 1930; Fallotsche Tetralogie 77% ABBOTT 1936, Fallotsche Trilogie, BROWN 1939, SELLORS und BELCHER 1950, BROCK 1952). Die statistische Auswertung von 178 Fällen ergibt eine prozentuale Häufigkeit der valvulären Stenose bei der Fallotschen Tetralogie von 39%. Nach HEGGLIN (1955) ist bei etwa 50% der valvulären Stenosen die A. pulmonalis erweitert. Die Ursachen dieser poststenotischen Dilatation sollen nach ALLANBY-CAMPBELL (1949) sowie Dow (1950) unbekannt sein, sind jedoch physikalisch erklärbar (s. später).

Bezüglich der *Pathogenese* kann die Mehrzahl der Herzfehler, hier Stenosen der arteriellen Ostien, als Mißbildung aufgefaßt werden. Aus Raumersparnisgründen können wir hier nur hinweisen auf die noch lebendigen Lehren von v. ROKITANSKY, SPITZER, SHANER und BREDT sowie deren vielfacher Neubearbeitung durch DOERR und KL. GOERTTLER (1938, 1943, 1950, 1952), die es erstmalig möglich machten, typische Entwicklungsstörungen (Stenosen, Transposition, Truncus) als Hemmungsmißbildung zu verstehen. Dagegen sind unsere Erfahrungen und Erkenntnisse über die Entstehung valvulärer konnataler Stenosen noch sehr gering, wie sich aus dem Studium der einschlägigen Weltliteratur ergibt.

Fälle über das Zusammentreffen von Hemmungsmißbildung und fetaler Endokarditis sind beschrieben von LETULLE (1914), ABBOTT (1923), SCHÖNLEBE (1939) und PLACHTA (1953). SCHOENMACKERS und ADEBAHR (1955) trennen ausdrücklich Fehl- oder Unterentwicklungen bzw. mangelnde Ausdifferenzierung von Herzklappenfehlern als Endokarditisfolge.

Zeichen einer *frischen fetalen Endokarditis* der Pulmonalis hat bisher nur CAPELLI (1932—1933) beschrieben. Allerdings können die von ihm bei 62 unausgesuchten Feten angeführten „entzündlichen“ Manifestationen der Herzklappen heute als solche nicht mehr anerkannt werden, wie z. B. valvuläre Hämatome, Klappenfensterung. Auch bezüglich dessen, was CAPELLI unter Degeneration und Proliferation einordnet, kann man sich heute keine eindeutige Vorstellung machen. In stärkerem Maße verändert waren in seinem Material: 13mal die Pulmonalklappen, 9mal die Aortenklappen, 7mal die Tricuspidalklappen und 5mal die Mitralklappen. Im einzelnen beschreibt und bildet CAPELLI 10 Beispiele ab mit cellulärer, d. h. histiocytärer und lymphocytärer Reaktion des Subendothels. Darunter befinden sich 2 Feten mit thrombotischen Auflagerungen auf der Pulmonalklappe. Die Beweiskraft dieser Befunde wurde wegen der unwahrscheinlichen Häufigkeit von 75,8% am unausgesuchten Material stark angezweifelt (GROSS). Unsere eigenen Zweifel gelten der Deutung dessen, was von CAPELLI als „Entzündung“ gewertet wurde.

MCDONALD (1950) berichtete über einen hyalinen unorganisierten Thrombus der Tricuspidalis. BÖHMIG (1953) fand unter 21 Neu-, Früh- und Totgeborenen, von denen die ersten nur Stunden oder bis zu 2 Tagen gelebt hatten, 8mal eine seröse Endokarditis. SCHOENMACKERS und ADEBAHR (1955) konnten bei der histologischen Untersuchung von 10 Feten, 39 Frühgeborenen, 36 Säuglingen und 7 Kleinkindern (92 Fälle) nur 8 Herzklappen finden, die normal waren. Bei 84 fand sich eine seröse Endokarditis. Das entspricht 91,3% am unausgesuchten Material.

Durchsuchen wir das Schrifttum nach weiteren Befunden einer fetalen Endokarditis, so finden wir folgende Einzelbeobachtungen: GANEFF (1910): Verruköse Endokarditis der Mitrals bei einem 1½ Std alten Säugling; PLAUT und SHARNOFF (1935): Frischere Thrombendokarditis der Mitralklappe; PLAUT (1939): Fibrinöse Endokarditis der Tricuspidalis; PÜSCHEL (1938): bei angeborener Aortenstenose dunkelgraurote Knötchen auf Mitrals und Tricuspidalis; DONAT (1939): bei Mitralsstenose ähnliche Knötchen auf Tricuspidalis und Mitrals.

Die Entstehung angeborener Herzfehler durch eine fetale Endokarditis wird angenommen v. BARDELEBEN, BECK, BINGEL, BÖHMIG, BORN, BROCK, DOERR, FISCHER, VON HANSEMAN, HERXHEIMER, LETULLE, MÖNCKEBERG, NAGEL, PANNINI, RAHN-SCHENETTEN, RAUCHFUSS, ROKITSKY, SCHOENMACKERS-ADEBAHR, SCHÖNLEBE, SCHOLLMAYER, STERNBERG, THOREL, TOTH, WERTHEMANN, WILLERBECK, WÖRDEHOFF und v. ZALKA.

Vergleichen wir die als fetal-entzündlich gedauteten Befunde mit denen der Autoren, die für ihre Mißbildung eine andere, nicht entzündliche Genese annehmen, so ergibt sich nebenstehende interessante Zusammenstellung (nach GROSS).

Wir möchten meinen, daß jeder Unvoreingenommene erstaunt sein

wird, bei wesentlichen pathologischen Veränderungen nur quantitative Unterschiede zu finden; unter der Gruppe „Mißbildung“ höhere Prozentsätze von Myokardnarben, Klappenexkreszenzen und Endokardsklerosen als Charakteristica aufgeführt zu sehen. Hier wird die ganze Problematik und Diskrepanz der „Deutung“ der Befunde einerseits, die der Kombination an sich wesensverschiedener Vorgänge andererseits offensichtlich.

Das Wesentliche der fetalen Endokarditis soll nach RAHN und SCHENETTEN (1948) ein Zurücktreten der leuko- und lymphocytären Entzündung und ein Vorherrschen der mesenchymalen Abwehrreaktionen sein. BÖHMIG (1953) beschrieb bei Frühgeburten und Neugeborenen ausschließlich eine seröse Endokarditis. Nach WOHLWILL und BOCK (1930) ist der Fet in den ersten Entwicklungsstadien

Tabelle

Befund	Deutung	
	53 Fälle entzündlich	23 Fälle nicht entzündlich
Myokardnarben, Myokardfibrose . . . . .	78 %	38 %
Veränderungen im Papillarmuskel <sup>1</sup> . . . . .	5mal	1mal
Kalk im Myokard . . . . .	44 %	13 %
Vacuolige fettige Degeneration des Herzmuskels . . . . .	4mal	3mal
Fokale Myokardnekrose . . . . .	2mal	
Muskelfibrillen mit Riesenkernen . . . . .	1mal	
Lymphocyten . . . . .	5mal	3mal
Capillaren (vermehrt, neugebildet) . . . . .	5mal	
Leukostase . . . . .	1mal	
Komplette oder partielle Myokardgefäßobliteration . . . . .	2mal	
Klappenexkreszenzen . . . . .	20,8 %	17,4 %
Lymphocyteninfiltrat in der Klappe . . . . .	1mal	
Endokardsklerose . . . . .	70 %	70 %
Hyaline bzw. fibröse Klappenverdickung . . . . .	2mal	
Endokardverkalkung, intracelluläres Hämosiderin . . . . .	1mal	

<sup>1</sup>Nach GROSS (berichtigt).

vollkommen anergisch gegenüber Entzündungsreizen. Ab Ende des 2. Monats können Reaktionen ortsständiger Mesenchymzellen beobachtet werden. Später sind Reaktionen des myeloischen Systems zwar möglich, werden aber offenbar nur selten verwirklicht. Die Reaktionsweise der Erwachsenen dürfte bei der Geburt nach normaler Schwangerschaft noch nicht erreicht sein.

Über die Ätiologie der fetalen Endokarditis ist bislang nichts Sicheres bekannt. In Erwägung gezogen werden akute Infektionskrankheiten der Mutter während der Schwangerschaft (FISCHER, KOCKEL, FARBER-HUBBARD, WOHLWILL-BOCK); Gelenkrheumatismus der Mutter (FEHLAUER, BINGEL), toxische Faktoren (CAPPELLI, ABBOTT) und Änderungen der Hämodynamik und Hämochemie (SCHOENMACKERS und ADEBAHR). RAHN und SCHENETTEN nehmen eine besondere vegetative Ausgangslage des Feten und ein Antigen als reizauslösendes Moment an. WOHLWILL und BOCK (1930) berichteten, daß von 565 untersuchten Abortplacenten, von denen nicht alle bakteriologisch untersucht wurden, 238 = 42% mit Bakterien infiziert waren. Sicherlich wäre diese Zahl größer, wenn alle Mutterkuchen untersucht worden wären. Die Placenta kann heute nicht mehr als unüberwindbare Schranke angesehen werden. Das Chorion bietet nur einen relativen Schutz (WERTHEMANN 1955).

## II. Veröffentlichungen isolierter valvulärer Pulmonalstenose

ABBOTT, LEWIS und BEATTIE (1923), ARNETT und LONG (1931), HERTZ (1932), FARBER und HUBBARD (1933), CURRENS et al. (1945, 11 Fälle), LOWANCE (1948), GREENE et al. (1949, 8 Fälle), ENGLE und TAUSSIG (1950, 3 Fälle), DOERR (1950), BINGEL (1950), WHITE, FENNEL und HURST (1950), GENOVESE (1951), JOHNSON und JOHNSON (1952, 4 Fälle), BJÖRCK (1952), GERACI und BURCHELL (1953, 2 Fälle), PROVENZALE (1954, 3 Fälle). — Kombination mit Aortenatresie: BLACKFORD und PARKER (1941), RASSMANN (1942), SEELZER (1949). Pulmonalatresie: v. ZALKA (1924). Pulmonal- und Tricuspidalisatresie: TAUSSIG (1936), ROBERTS (1937), BARBERA (1941), BROWN (1939) und ELSTER (1950).

## III. Besprechung des Schrifttums und der bisher veröffentlichten Befunde — Kritik

Nach ABBOTT, LEWIS und BEATTIE soll die kleine Gruppe der angeborenen Herzfehler, in denen die Läsion nur die Klappe betrifft, auf Grund einer Endokarditis in der späten Fetalzeit entstehen, d. h. nachdem die Septen geschlossen sind. Es finden sich dann vorzugsweise an der Pulmonalis folgende Befunde: Verdickung und gewöhnlich Verwachsung der Klappen mit Ausbildung eines kleinen, meist trichterförmigen Pulmonalorificiums. Hypertrophie, aber sonst normaler Conus pulmonalis. Normal weite oder dilatierte Pulmonalarterie. Geschlossenes Interventricularseptum. Geschlossenes oder häufiger offenes Foramen ovale, häufig mit Fensterungen.

Da keine Theorie über die Entwicklungsgeschichte des Herzens befriedigend eine reine Pulmonalstenose ohne andere Dysplasien und Aplasien erklären könne, nimmt auch HERTZ für seinen Fall eine Entstehung durch eine intrauterin durchgemachte Endokarditis an. Zu gleichen Schlußfolgerungen kommt auch BINGEL. FARBER und HUBBARD

deuten die Befunde in ihrem Fall als alte ausgeheilte Endokarditis mit frischem Rezidiv. BJORCK vermutet einen kongenitalen, vielleicht auch endokarditischen Tricuspidalisfehler. Keine Deutung ihrer Fälle geben ARNETT-LONG, ENGLE-TAUSSIG, GENOVESE, GERACI-BURCHELL, JOHNSON-JOHNSON und WHITE mit Mitarbeitern.

DOERR vermutet für seinen Fall ein Zusammentreffen von lokaler geweblicher Überschußbildung mit ungewöhnlicher Blutstromwirkung. CURRENS lehnt eine fetale Endokarditis ab, da er keine Zeichen einer abgelaufenen Entzündung gefunden hat. ELSTER diskutiert nur die Möglichkeiten. ASCENZI und PROVENZALE nehmen eine Anlagestörung an und berufen sich auf das „Ausbleiben der Differenzierung der 3 Hauptschichten“ und das Vorherrschen von embryonalem und mukösem Bindegewebe. Auf Grund der Befunde von BÖHMIG (1950) kann es sich bei Kindern im 2. Lebensjahr nicht mehr um „embryonales“ Bindegewebe handeln, verunstaltet eine „seröse Entzündung“ sekundär die Klappenschichten. Bei der Durchsicht des Schrifttums fällt auf, daß nur wenige Autoren ihr Material histologisch untersuchten. Von 27 hier auszugsweise mitgeteilten Fällen valvulärer Stenose wurde nur 9mal eine histologische Untersuchung erwähnt, davon 6mal eine der Klappe.

Gefunden wurde dabei außer Myokardfibrose und Endokardverdickung 2mal eine bindegewebige Verdickung der Pulmonalis, 3mal Felder myxomatöser Degeneration (die vielleicht heute als Bezirke seröser Endokarditis bezeichnet würden), 3mal vascularisierte Pulmonalklappen mit fibröser Verdickung der Lungengefäße und 1mal in der Klappenbasis keine Veränderungen.

AMSLER (1943) fand im Schrifttum und bei eigenen Fällen eine *Endokardverdickung* immer im Bereich des Ventrikels, dessen arterielles Ostium verändert war. Nur in wenigen Fällen war auch das Endokard des anderen Ventrikels umschrieben gleichartig verdickt, d. h. die subendotheliale Schicht war durch mehr oder weniger zellreiches, kollagen- und elastinfaserreiches Gewebe verbreitert.

Daneben kennen wir die *Endokardfibroelastose* als selbständige Erkrankung des Säuglings und seltener auch des Erwachsenen. LOH (1938) nimmt eine Fehlbildung an. Mehr mechanische Faktoren werden vertreten von HÜBSCHMANN (1917), HERTEL (1924), BÖGER (1929), STRAUSS (1930). HAASE und WEBER (1952) vermuten ein Zusammentreffen von mechanischen, dispositionellen, idiopathischen und entzündlichen Komponenten. Für die entzündliche Genese sprachen sich auch aus: HERTEL, WINKLER, STOEBER, NAGAYO, FÖSSEL und FRÜHLING-ADAM (1956). Letztere fanden bei 15 Fällen eine Myokarditis, manchmal mit Beteiligung der Herzkranzgefäße aber niemals eine Vascularisation des Wandendokards. Sie nehmen deshalb an, daß eine unbekannte Noxe über den Weg der Coronarien — da die Herzklappen unbeteiligt sind — primär eine Myokarditis sekundär eine unspezifische Wandendokardverdickung hervorruft. Die Fibroelastose des Endokards kann also pränatal und postnatal entstehen. Sie ist nach KLAUS GOERTTLER (1956) aber keine Mißbildung im engeren Sinne, d. h. Anlagestörung, sondern entwickelt sich aus einem regelrecht gebildeten Endokard degenerativ oder entzündlich.

Beim Vorliegen so spärlicher histologischer Untersuchungen erscheint es bis heute unmöglich, bei den hier referierten 27 Fällen von valvulärer Pulmonalstenose eine Entscheidung wissenschaftlich zu begründen, ob und welche Fälle als „primäre Klappenmißbildung“ oder als „primäre fetale Endokarditis“ zu deuten sind. Wir bewundern den Mut der Autoren, die solche Entscheidung trafen, und können weder ihrer Abgrenzung noch ihrer Begründung folgen.

Im Falle ARNETT und LONG, den wir als Annulusstenose einordnen würden, dürfte wohl keine Endokarditis vorgelegen haben. Die Tatsache, daß der Patient Boxer war und erst mit 32 Jahren Unterschenkelschwellung und Dyspnoe bemerkte, läßt uns auch an einem kongenitalen Vitium zweifeln. Die Frage, ob eine angeborene Stenose oder ein schrumpfender Prozeß vorgelegen hat, bleibt völlig offen und läßt sich auf Grund der Beschreibung nicht beantworten.

Bei der Veröffentlichung von ABBOTT et al. zeigten die Tricuspidalis und ihre Sehnenfäden „Verdickungen“, die eher für eine entzündliche als für eine mechanische Ursache sprechen. Dasselbe gilt für die Tricuspidalveränderungen bei den Beobachtungen von CURRENS, GENOVESE, BINGEL, WHITE et al., BIÖRCK sowie GERACI und BURCHELL. In den angezogenen Veröffentlichungen wird unverständlichlicherweise dieses gemeinschaftliche Vorkommen von pathologischen Befunden an den Klappen der Pulmonalis wie auch der Tricuspidalis überhaupt nicht gewertet. Und es wird für die Tricuspidalveränderungen nach keiner Erklärung oder Deutung gesucht. Ist doch weder theoretisch noch erfahrungsgemäß gegeben, daß bei Stenose der Semilunarklappen ein pathologischer Befund an den hämodynamisch vorgeschalteten Atrioventricularklappen eintritt — vor allem nicht umschriebene Verdickung, Verwachsung oder Verkürzung von einzelnen Sehnenfäden.

Andere Bedenken gelten der Mitteilung von BINGEL. Die Pulmonalis bot eine Weite von 3,5 cm. Das entspräche etwa der Pulmonalis eines Neugeborenen. Hat der Klappenring diese Enge von Geburt an beibehalten, bestand auch hier ein schrumpfender Prozeß, oder war das Ostium primär noch enger und ist erst durch die treibende Kraft des Herzens erweitert worden? Die außerordentlich kleine Öffnung bei der diaphragmatischen valvulären Stenose läßt vermuten, daß eine solche Dehnung des Narbengewebes wie bei der Beobachtung von BINGEL nicht möglich ist. Da sich ferner keine exakte Beziehung zwischen Orificiumgröße und erreichtem Lebensalter aufstellen läßt, liegt die Annahme einer Schrumpfung näher. Somit wäre möglich, daß hier keine kongenitale Pulmonalstenose bestanden hätte, wohl aber ein angeborener Herzfehler. — Die Pulmonalklappen sind nicht verwachsen, ungleich befallen. Die übrigen 3 Herzklappen sind ebenfalls verändert. Wir erwägen darum eine rheumatische Vierklappenendokarditis, die möglicherweise von der rheumatischen Mutter auf den Fet übertragen wurde. Einen solchen Fall beschreibt KISANE (1935).

SCHOENMACKERS und ADEBAHR entdeckten bei der systematischen histologischen Untersuchung der Herzklappen von 162 angeborenen Herz- und Gefäßfehlern schwere, z. T. chronisch-rezidivierende seröse Endokarditiden. Sie deuten diese als allein entstanden durch die geänderte Hämodynamik, manchmal auch zusammen mit der geänderten Blutchemie. — Auffällig bleibt, daß die seröse Endokarditis in der Vergleichsgruppe nicht zu funktionell wirksamen Klappenveränderungen, insbesondere nicht zu Klappenfehlern führte. Es muß also ein Unterschied bestehen zwischen beiden Untersuchungsgruppen. — Wir bedauern, daß SCHOENMACKERS und ADEBAHR das große Beobachtungsmaterial so cursorisch beschrieben haben. Wir können ihrer Auswertung, Deutung und Erklärung in den Abschnitten der Ätiologie der serösen Endokarditis (S. 213—216) in zahlreichen

Punkten nicht folgen. Der Haupteinwand gilt der Annahme, daß eine seröse Endokarditis zu Klappenverwachsungen führt. Das ist bis heute weder anzunehmen noch bewiesen. Das morphologische Erscheinungsbild einer „serösen Endokarditis“ wurde von BÖHMIG als eine „innergewebliche“ Desmolyse der Herzklappen bei erhaltenem Endothel im Sinne der von RÖSSLE und EPPINGER gefundenen „serösen Entzündung“ beschrieben. Eine solche führt *nie* zu Verwachsungen — ebensowenig wie bei anderen Lokalisationen derselben Erscheinung. Ferner führen hämodynamische Faktoren allein nicht, geschweige denn „regelmäßig, zur serösen Endokarditis, eventuell zum Klappenfehler“, wie die Autoren angeben.

Die oben angeführten Mitteilungen der Kombination von valvulärer Pulmonalstenose bzw. -atresie mit Tricuspidalatresie sind bis heute mit Entwicklungsstörungen nicht zu erklären, weil diese Kombination zwei verschiedene und getrennte und voneinander unabhängige Klappensysteme betrifft. Dieser Gesichtspunkt ist bislang im Schrifttum nicht berücksichtigt.

Bei der Kombination von Pulmonalstenose mit Kammerseptumdefekt können im Schrifttum angenommene ätiologische oder pathogenetische Faktoren der abgeänderten Hämochemie und Hämodynamik weder Entwicklungshemmung noch Verwachsung von Herzklappen erklären.

#### IV. Eigene Beobachtung

Nach dieser Übersicht und Einsicht, wie wenig mikroskopische Befunde bislang im WELTSCHRIFTUM vorliegen, folgt nun unsere eigene Beobachtung, die Anlaß zu dieser kritischen Untersuchung war.

D., Werner, geb. 12. 5. 44, gest. 5. 12. 55.

*Anamnese.* Angeblich keine Kinderkrankheiten. Erste stationäre Behandlung in der Städtischen Kinderklinik Karlsruhe (1949) wegen doppelseitiger Lungentuberkulose und angeborener Pulmonalstenose. 1949: schwerkranker Zustand mit Cyanose, Trommelschlagelfingern und -zehen, Hämoptoe. Lautes systolisches Geräusch über allen Ostien mit p. m. über der Pulmonalis. Keine Leber tastbar. Während des 5. stationären Aufenthaltes erfolgte der Exitus unter den klinischen Zeichen des Herzversagens bei vor der Klinikeinlieferung aufgetretenem Spontanpneu.

*Auszug aus der Sektionsdiagnose.* Hauptkrankheit: angeborene Pulmonalstenose; Lungenemphysem. Todesursache: Akute Rechtsinsuffizienz des Herzens; Spontanpneumothorax. Geplatzte Emphysemlase mit Spontanpneumothorax rechts, bullöses Emphysem des rechten Oberlappens, Atelektase des rechten Mittel- und Unterlappens, komplette Pleuraverwachsungen links, starke Verdrängung des Mediastinums nach links, schwerste Stauung von Leber, Milz und Nieren mit starker Gewichtsvermehrung, Stauung und fragliche Hyperplasie von Thymus und Schilddrüse, lipoidreiche Nebennieren, normales Genitale.

*Makroskopischer Herzbefund.* Herz etwa leichenfaustgroß, fast kugelig, Längsdurchmesser etwas kleiner als der Querdurchmesser, Gewicht vermehrt auf 240 g. Herzspitze vom rechten Ventrikel gebildet. Er ist auf das Zwei- bis Dreifache der Norm vergrößert. Linker Ventrikel wesentlich schwächer ausgebildet, liegt dem rechten schwalbennestähnlich an. Sulcus interventricularis ventralis deutlich.

Das *Epikard* ist glatt und spiegelnd. Nur an der dorsalen Seite des rechten Vorhofes findet sich ein etwa 1,0:1,5 cm großer, unregelmäßig begrenzter Herd

mit Aufrauung des Epikards. Hier scheinen verschieden dicht winzig kleine Wärzchen dem Epikard aufzuliegen. Das Epikard ist unregelmäßig fibrös verdickt, am stärksten an der Hinterwand. Im Bereiche des rechten Ventrikels ist diese Verdickung an der Hinterwand streifig. Der *linke Ventrikel* ist etwas erweitert. Der größte Längsdurchmesser beträgt (vom Ansatz der hinteren Aortenklappe zur Herzspitze) 6,2 cm, der größte Querdurchmesser 6,5 cm. Die mittlere Wandstärke beträgt 1,2 cm. Der *linke Vorhof* scheint erweitert, die Wand ist 0,1—0,2 cm stark. Der *rechte Vorhof* ist etwa zwei- bis dreimal so groß wie der linke. Muskulatur 0,2—0,3 cm. Im Bereiche des rechten Vorhofes sieht man zahlreiche lange, seidenfadendicke, fibröse Fäden an der Einmündung der Vena magna cordis. Der *rechte Ventrikel* ist stark erweitert und nach allen Seiten ganz erheblich ausgebuchet. Die Kammerscheidewand wölbt sich dadurch stark in den linken Ventrikel vor. Wanddicke 2,0 cm. In der linken Kammer ist das *Endokard* nur im Bereich der Ausflußbahn etwas verdickt. In der rechten Kammer ist das gesamte Endokard grauweißlich verdickt. Im rechten Vorhof finden sich diese Verdickungen nur auf der dem Lumen zugekehrten Seite der Muskelbälkchen.

Die *Mitralis* weist im Bereich von Schließungs- und Klappenrand beider Segel beetartige Verdickungen auf. Am stärksten betroffen sind die rechte Seite vom vorderen und das ganze hintere Segel. Sehnenfäden, besonders in der Gegend des Klappenansatzes, verwachsen und verdickt. Die Papillarmuskeln sind dick und rund. Es finden sich zahlreiche falsche Sehnenfäden. Die *Aorta* hat an ihrem Abgang einen Umfang von 6,3 cm. Ihre Taschenklappen sind zart, haben einen glatten Rand und sind frei beweglich. Die Noduli Arantii sind zart. Die Aortenintima zeigt einige feine, z. T. beetartige, gelbe Flecken. Das hintere Segel der *Tricuspidalis* geht mit breiter Verwachsung über in das mittlere Segel. Das hintere Segel hat eine Länge von maximal 1,5 cm. Durch Verwachsung des mittleren Segels ist etwa in der Mitte des Segels eine kleine rohrförmige Tasche entstanden. Am hinteren und mittleren Segel fehlen alle Schwimmhäute, am hinteren Segel, mit Ausnahme ihres längsten Zipfels, auch alle am Klappenrand ansetzenden Sehnenfäden. Am mittleren Segel ist der Klappenrand aufgeworfen, leistenartig verdickt und bildet anscheinend den Schließungsrand. Das hintere und mittlere Segel sind viel stärker verunstaltet als das vordere Segel. Bei ihm fehlen auch die Schwimmhäute. Das vordere Segel hat eine Länge von etwa 2,2 cm. Die Sehnenfäden zeigen deutliche Verdickungen sowie Verwachsungen. Papillarmuskeln deutlich verdickt.

Die *Pulmonalklappe* zeigt völlige Verwachsung der Taschenklappen, so daß nur noch ein schlitzförmiges, 0,6 cm langes, bis zu 0,2 cm breites Loch offen bleibt, das schräg zur Blutrichtung liegt. Die Taschen zeigen am Loch einen glatten, etwas abgerundeten Rand. Sie sind im ganzen verdickt. Beim Anblick von der Kammer her scheinen sie etwas aufgerauht und bilden hier wulstige Polster. Die Valvula semilunaris anterior erscheint narbig geschrumpft; die Valvulae semilunares posteriores erscheinen dilatiert — die rechte allgemein, die linke umschrieben, konusförmig. Zwischen den V. s. post. reicht eine Verwachsung zwischen der stenotischen Klappe und der Pulmonalis bis an die Kuppe der sich im ganzen etwa 1,2 cm vom Ansatz vorwölbenden Klappe. Man muß bei dieser von uns als Verwachsung bezeichneten Verbindung zwischen Klappe und Pulmonalwand erwägen, ob hier primär eine Kommissur vorgelegen hat. Zwischen der V. s. p. dextra und der V. s. anterior zieht eine größere, zwischen der V. s. p. sinistra und der V. s. anterior eine kürzere Falte zur Pulmonalarterienwand. Der Sinus Valsalvae anterior hat eine Tiefe von 0,9 cm, der Sinus Valsalvae posterior sinister hat eine Tiefe von 1,4 cm, der Sinus Valsalvae posterior dexter von 0,8 cm. Hinter



dem Sinus Valsalvae posterior dexter geht ein Recessus 1,2 cm in die Tiefe. (Alle Daten sind gemessen in bezug auf die Kuppenhöhle.)

Die Pulmonalis hat an ihrem Abgang einen Umfang von 2.6 cm mit nachfolgender deutlicher Dilatation. Ihre Wand ist bis auf eine dunkler gefärbte, etwas aufgeraute Stelle dicht oberhalb der Verwachsungsstelle zwischen den Valvulae sinistralae posteriores zart.

Die Coronararterien sind zart und verlaufen regelrecht.

Die Herzmuskulatur ist am fixierten Herzen von dunkelbraunroter Farbe. Besonders in der Gegend der rechten Kammer scheinen geringe Narben vorhanden zu sein.

*Mikroskopischer Herzbefund.* Das ostiumnahe Wandendokard im Conus pulmonalis ist etwa auf das Doppelte bis Dreifache gleichmäßig verdickt und besteht



Abb. 1. Makroskopischer Befund der domartig miteinander verwachsenen Pulmonalklappen mit spaltförmigem Schlitz des Ostiums. Bei X Riffelung der Intima der Pulmonalarterie

aus einem Geflecht von etwas mehr kollagenen und etwas weniger elastischen Fasern. An vielen Stellen liegt darunter hyalines, kernarmes Bindegewebe in breiten Flächen, oder es ziehen breite oder schmale Stränge in die Muskulatur. Diese umschließen oft netzförmig einzelne oder mehrere Muskelfasern. Innerhalb dieser hyalinen Schwielen erkennt man ganz spärlich einzeln gelegene, kurze, elastische Fasern oder dicke und große Bündel solcher in der Umgebung von Gefäßen, an der Grenze von Hyalin und Muskulatur und immer stärker bei intramuskulären und subendokardialen Schwielen.

Subendothelial, d. h. zwischen Endothel und elastisch-fibröser Schicht, liegen an mehreren Stellen dünnwandige Gefäße, die sich zum Teil deutlich ventrikulwärts knopfförmig in das Lumen vorwölben. Neben einem solchen findet sich ein kleines Infiltrat aus Rundzellen.

Die Muskelfibrillen zeigen ungleiche Dicke. Außerdem wechseln Form und Größe der Kerne.

Das perivaskuläre Bindegewebe ist vermehrt.

Die Mehrzahl der Gefäße zeigt eine Wandverdickung und einen abgewandelten Wandaufbau, so daß oft zunächst nicht zu entscheiden ist, ob eine Arteriole oder

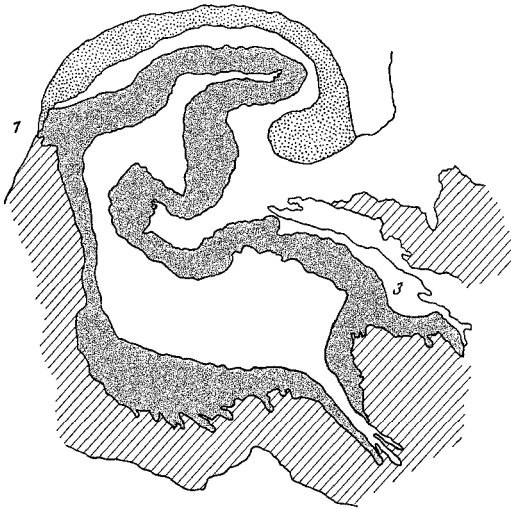


Abb. 2. Durchgepautes Querschnittsbild des Pulmonalostiums zur Veranschaulichung der Kommissuren. Schwarz: Klappengewebe. Gestrichelt: Muskulatur. Gepunktet: Pulmonalarterienwand. 1 und 3: Klappenkommissuren



Abb. 3. Schnittpause in anderer Querschnittshöhe und Gewebsbezeichnung wie bei Abb. 2. 1 und 2: Klappenkommissuren. A, B und C: Bezeichnung der 3 Sinus Valsalvae. o Abschnitte mit Entkollagenisierung. + Unterbrechung der Elastica. x Abschnitte starker Vascularisation

Venole vorliegt. Mehrere Arteriolen zeigen Vermehrung der elastischen und Schwund der Muskelfasern. Bei mehreren kleinen oder größeren Arterien ist die elastische Lamelle nur noch in einem kleinen Bezirk der Circumferenz vorhanden, sonst aufgesplittert oder geschwunden. Die Media besteht statt aus Muskel, vorwiegend aus elastischen Fasern. Oder die muskelfaserige Media zeigt Kernschwund. Bei einer großen Arterie ist die elastische Lamelle ganz geschwunden, besteht eine mächtige Intimahyperplasie aus spärlich elastischen und reichlich kollagenen Fasern. Die verdickte Wand wieder eines anderen Gefäßes weist nur kollagene und elastische Fasern auf mit ganz spärlichen plumpen Muskelkernen. Alle so veränderten Gefäße werden nur in der inneren Hälfte der Ventrikel- bzw. Conusmuskulatur angetroffen, während von hier bis zum Epikard nur regelrecht gebaute Arterien und Venen erkennbar sind.

*Hinteres Segel der Tricuspidalis.* Klappenansatz und oberer Abschnitt der Klappenplatte von gewöhnlicher Dicke und regelrechtem Aufbau. Unterer Abschnitt der Klappenplatte und Schließungsrand bis auf das Doppelte des Gewöhnlichen verdickt. Im Bereiche der Verdickung ist die subendotheliale und fibröse Grundschicht unregelmäßig und am stärksten verbreitert. Die subendotheliale Schicht zeigt Vermehrung vornehmlich relativ schmaler kollagerer Fibrillen und spärlicher feinsten elastischer Fasern, Kernschwund. Die fibröse Grund-

schicht ist ungeordnet. Die elastische Lamelle ist an der Vorhofseite vielfach auf große Strecken unterbrochen, und zwar im ganzen Bereich der oben beschriebenen Verdickung. Sie ist schon im Bereich der Klappenplatte etwas aufgefaset.



Abb. 4. Kleine Arterie im endokardnahen Myokard mit Endarteriitis, Aufsplitterung oder Unterbrechung der elastischen Lamelle und starker Hyperplasie der Intima (166 ×)

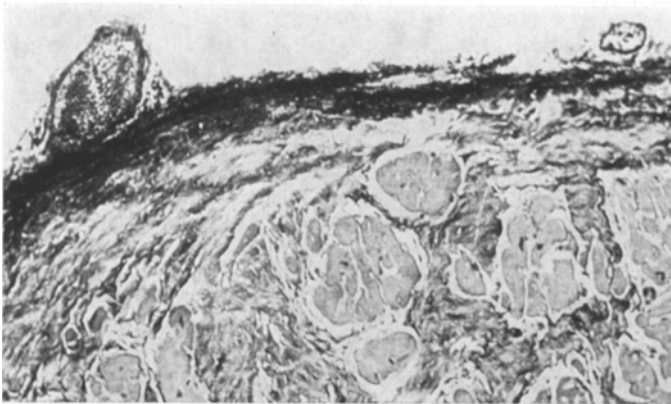


Abb. 5. Verdicktes Wandendokard des rechten Ventrikels mit knopfförmig in diesen vorspringenden stark erweiterten Gefäßen (122 ×)

Im Bereiche des Schließungsrandes sieht man nur kleine elastische Krümel unter dem Endothel oder im Subendothel. Die Elastica an der Klappenunterseite (Kammerseite der Klappe) ist ganz zart und auffallend dünn.

Übergang vom hinteren zum mittleren Segel der *Tricuspidalis*. Am Klappenansatz erscheint der Annulus fibrosus von etwa doppelter bis dreifacher Dicke als

gewöhnlich. Er bildet eine fibröse Platte mit einer 3 mm dicken Schwiele unter dem Wandendokard. Schon am Übergang des Wandendokards auf die Klappenplatte ist die *Elastica* aufgesplittert. Der Klappenrand ist flächenhaft verwachsen mit einem Sehnenfaden und etwa auf das Fünffache verdickt durch kollagenes Bindegewebe oder hyalines Bindegewebe. Die *Elastica* ist pinselartig in mehrere breite faserreiche Büschel aufgesplittert. Vom unteren Abschnitt der Klappenplatte bis zum Klappenrand gibt es keine elastische Lamelle mehr.

*Mittleres Segel der Tricuspidalis.* Im Subendothel des Vorhofendokards breite schwielige Unterbrechung der Muskulatur durch kollagenes Bindegewebe mit wechselnden Anteilen elastischer Fasern, so daß die Muskulatur wie septiert erscheint. Die Klappenplatte zeigt im unteren Drittel eine Auffassung der elastischen Lamelle und eine Verdickung des Subendothels durch neugebildetes, elastica-freies, kollagenes Bindegewebe. Dadurch verläuft die *Elastica* mehr in der Tiefe des Klappengewebes und verbleibt hier bis zum Klappenrand.

Die *Pulmonalklappen* wurden in Schnitten senkrecht zur Blutrichtung untersucht.

1. Schnitt etwa 3 mm unterhalb der Klappenkuppe bzw. der lochförmigen Ostiumöffnung. Getroffen ist der oberste Abschnitt der knopflochartigen Öffnung der conusförmig gestalteten Pulmonalklappe. Die Wanddicke der Pulmonalarterie ist etwa gleichmäßig. Jedoch ist der Aufbau der Media unregelmäßig. Auf der einen Seite der Circumferenz besteht sie vornehmlich aus elastischen und kollagenen Fasern in wirrer Anordnung. Grobe, dicke, elastische Balken wechseln ab mit feinen, zarten Fasern, dazwischen liegen unregelmäßige kollagene oder hyaline Streifen. Die Muskelfasern treten ganz zurück. Nur im äußeren Abschnitt der Media liegt das umgekehrte Verhältnis vor: die Muskelfasern sind reicher entwickelt, grobes Balkenwerk elastischer Fasern spärlich. Die elastische Lamelle ist vorhanden, aber etwas unterbrochen, wenig scharf ausgeprägt. — An der anderen Seite der Circumferenz besteht die Media der Pulmonalis aus vorwiegend muskulären Anteilen, die von einem groben Netzwerk von kollagenen, dicken, elastischen Fasern durchzogen sind. Hier ist die *Elastica interna* vorzüglich ausgebildet, geschlossen, die Intima zeigt eine Polsterbildung aus teils Wucherungen des Endothels, darunter kollagene oder in dünnen Fasernetzen ausgebreitete elastische Fasern. — Im Schnitt ist der Abgang zweier Pulmonalklappen, die sog. Kommissur, getroffen. Hier deutliche Vascularisation, weite venenähnliche Gefäße bzw. stark erweiterte Capillaren. An der Umschlagstelle der Kommissur zu der einen Semilunarklappe geht eine aufgefaserter elastische Lamelle über auf den Klappenanteil. Sie bleibt aufgefaserter und bildet nirgends eine richtige Lamelle. Manchmal sind zwei, manchmal vier elastische Faserlagen zu erkennen. In kleinen Abschnitten völlige Unterbrechung dieser elastischen Fasern, die später nochmals auftreten. Darunter liegt eine elastisch-fibröse Schicht in der gewöhnlichen Anordnung einer Semilunarklappe. Hier liegen zahlreiche Arteriolen mit feinen elastischen Fasern in der Wand und dem typischen Aufbau einer solchen. Noch weiter in der Tiefe folgt die fibröse Grundsicht in der gewöhnlichen Anordnung einer solchen Klappe. Erst weit entfernt von der Kommissur treten innerhalb der fibrösen Grundsichten und an ihrer Unterfläche große Bezirke auf mit einem weitmaschigen Faserwerk aus feinsten Fibrillen und wohl erhaltenen spindeligen Fibrocyten. Auch in dieser Schicht liegen wohl erhaltene Arteriolen. Noch weiter entfernt von der Kommissur zeigt das Klappengewebe völlige Verwerfung, ganz unregelmäßige Bezirke von kollagenen und nun auch wieder eingestreuten elastischen Fasern. Hier vielfache hyaline Degeneration bis unter das Endothel der anderen Klappenfläche. Abschnittsweise starke Vermehrung der elastischen Fasern, die in pinselartiger Anordnung oder breiten Bündeln teils oberflächennahe,

teils weit in der Tiefe des hyalinen oder kollagenen, aber stets vascularisierten Gewebes einstrahlen. Die elastische Lamelle ist in kleinen Abschnitten ortsgerecht erhalten oder auf größeren Abschnitten aufgefasert oder abrupt unterbrochen. Mehrere Arteriolen zeigen endangitische Intimaproliferationen mit Einengung der Lichtung. An zwei Stellen winzig kleine Knospen aus Fibrin an der Oberfläche des Endothels.

2. Schnitt etwa 5 mm unterhalb der Knopflochstenose. Die tiefere Schnittführung dieses Präparates liegt anscheinend nicht ganz horizontal. Auf der einen Seite sieht man die Wandung der Pulmonalarterie, eine Kommissur, die unmittelbar nach dem Abgang sich gabelt. Die Pulmonalarterienwand zeigt wieder ein unregelmäßiges elastisches Gerüstwerk mit Mischung von kollagenen und Muskelfasern. Es hat den Anschein, als ob die inneren Lagen der Media größere Anteile von Muskulatur enthielten, die äußeren Lagen der Media mehr elastische und kollagene Fasern. Die elastische Lamelle an der Grenze zur Intima ist unscharf, teilweise etwas aufgesplittert, teilweise gebündelt. Die Intima scheint unverändert. — Das Klappengewebe selbst zeigt am Abgang, also im Bereich der Kommissur, zahlreiche Arteriolen, die wohlgebildet sind. Die fibröse Grundschrift ist wechselnd in der Faserstruktur. Die Abgrenzung der fibrösen Grundschrift zur elastisch-fibrösen oder subendothelialen Schicht ist nicht möglich. Das Endothel liegt unmittelbar kollagenen Fasern auf, teilweise sogar hyalinen Fasern. Im Subendothel wie in der subendokardialen Schicht liegen nur spärliche, abgerissene, unregelmäßig dünne, elastische Fasern. Unmittelbar unterhalb dieser elastischen Fasern finden sich auf der ganzen Strecke verteilt Arteriolen oder erweiterte Capillaren.

Es liegt also auch hier eine sehr ausgeprägte und vielseitige Vascularisation der Pulmonalklappe vor. An der anderen Seite der fibrösen Grundschrift, also an der Seite des Sinus Valsalvae, findet sich ein aufgelockertes, reticuläres, etwas ödematöses lockeres Bindegewebe mit spärlichen kollagenen Fasern. Hier zartes Endothel und unter diesem spärliche feine elastische Fasern, die deutlich unterbrochen sind. Im weiteren Verlauf dieser Klappenplatte folgen große Aufhellungsbezirke und nochmals vermehrte Gefäße sogar innerhalb der fibrösen Grundschrift. Hier Schwund des Kollagens, zarte reticuläre Fasern mit spindeligen Kernen, die ganz unregelmäßig gelagert sind. Einige größere Abschnitte mit eindeutigem Kernuntergang, also eine seröse Entzündung. In anderen solchen Lichtungsbezirken finden sich verworrene elastische Fäserchen, die Knäuel bilden, abgerissen erscheinen, ungeordnet sind.

3. Schnitt etwa an der Basis der Pulmonalklappen. In dieser Schnittebene scheint nur noch der Rest und der unterste Abschnitt des Ansatzes und Beginnes der Pulmonalarterienwand getroffen zu sein. Sonst liegt hier Muskulatur des Conus vor mit elastischen Fasern. Auch hier sind wieder zwei Kommissuren getroffen, also Abgänge der eigentlichen Pulmonalklappe. Diese sind praktisch unverändert und auch gefäßfrei. Die fibröse Grundschrift ist weitgehend und regelrecht erhalten, die elastisch-fibröse Schicht ist gut ausgeprägt, zeigt aber vielfache Unterbrechung der feinen elastischen Fasern, eine elastische Lamelle ist nur in kurzen Abschnitten noch erkennbar. Diese erhaltenen Abschnitte beweisen, daß die elastische Lamelle angelegt und vorhanden gewesen ist.

Die *Arteria pulmonalis* zeigt mikroskopisch im allgemeinen regelrechten Aufbau. Nur sind die elastischen Fasern der Media oft aufgesplittert und an vereinzelten Stellen manchmal durch hyalines Bindegewebe kleinumschrieben auseinandergedrängt. — Dicht oberhalb der stenosierten Klappe zu Beginn der poststenotischen Dilatation ist die dem Lumen zugekehrte Wand der Pulmonalarterie am Rande grob gefältelt. Die Lamina elastica interna ist undeutlich ausgeprägt oder von verdichteten elastischen Einzelfasern gebildet. In der inneren Media liegen

ungeordnete, dicke, plumpe elastische Faserstückchen, die häufig unterbrochen sind; in der äußeren Media mehr gleichlaufend gerichtete und etwas dünnere elastische Fasern. — Die makroskopisch aufgerauhte Stelle oberhalb der Verwachsungsstelle der Valvulae s. posteriores zeigt eine bis auf etwa das Zwanzigfache verdickte Intima. Sie besteht aus einem kernarmen, kollagenen, ödematösen Gewebe, in dem winzige elastische Fasern liegen. Kollagene und elastische Fasern verlaufen teilweise eindeutig senkrecht zur Blutstromrichtung. Das Endothel ist hier und da verquollen und zeigt Kernschwund und bräunliche Verfärbung bei van Gieson.

Die Aorta läßt mikroskopisch keine Abweichungen erkennen.

Das *hintere Mitralsegel* zeigt schwere Veränderungen. Das Wandendokard des linken Vorhofes ist auf das Doppelte verdickt, im wesentlichen die Elastica und die daruntergelegenen kollagenen Abschnitte. Auch das Subendothel ist stark verdickt durch kollagene und spärliche zarte elastische Fasern. Am Übergang des Vorhofendokards auf die Klappenplatte und den Klappenansatz verschmälert sich die Elastica auffallend, verschwindet von der Oberfläche und zieht in die Tiefe zur Grenze der fibrösen Grundschrift. Von hier an fehlt abwärts eine elastische Lamelle an der Vorhofseite des hinteren Mitralsegels. Schon in der Höhe des Abgangs der Sehnenfäden dritter Ordnung findet sich also eine mächtige Verschielung des Subendothels und der elastisch-fibrösen Schicht durch hyalines Bindegewebe. Im Bereich des Überganges des Schließungsrandes zum Klappenrande verschwindet auch die elastisch-fibröse Schicht vollkommen. — Verfolgen wir die fibröse Grundschrift, so zeigt diese regelrechten Aufbau vom Annulus fibrosus und im Bereich der Klappenplatte. Beim Abgang des Sehnenfadens dritter Ordnung zeigt die fibröse Grundschrift eine starke Auflockerung und einen Schwund der kollagenen Fasern. Hier liegt eine typische seröse Entzündung vor mit Entkollagenisierung, Metachromasie, Verdämmern oder Schwund der Kerne. Gleichzeitig besteht eine mächtige Hyperplasie des Subendothels an der Unterfläche bzw. Kammerfläche des hinteren Mitralsegels. Hier wölben sich dicke Polster vor aus wechselnd kollagenhaltigen oder kollagenfreien Bindegewebsfasern, in die noch kleine Reste kleinster elastischer Fäserchen eingestreut sind. Nach dem Schließungs- und Klappenrand zu wird die seröse Entzündung immer ausgeprägter. — Die Sehnenfäden sind an der Unterfläche des Schließungs- wie auch des Klappenrandes breit miteinander verwachsen, zeigen Entkollagenisierung, breite Mäntel oder Umhüllungen aus verdicktem Subendothel, das aus reticulären, kollagenfreien Fasern besteht.

#### V. Besprechung der Untersuchungsbefunde

Wir richten die Besprechung der Untersuchungsbefunde aus nach den beiden im Vordergrund stehenden Fragen:

1. Was spricht für eine Fehlbildung der Pulmonalklappe, 2. Was spricht für sekundäre Verwachsungen der Pulmonalklappe?

Nach den *klinischen Angaben* wurde bei dem zur Zeit des Todes 11½ Jahre alten Jungen im 6. Lebensjahr ein Herzklappenfehler festgestellt, und da dieser sich nur auf die Pulmonalis beschränkte, als angeborene Pulmonalstenose gedeutet. Die auskultatorischen und die röntgenologischen Befunde waren hierfür eindeutig<sup>1</sup>.

Analysieren wir den *makroskopischen Befund*, so war dieser zunächst ebenfalls eindeutig. Es fand sich eine ausgesprochene valvuläre Stenose,

<sup>1</sup> Wir verdanken die klinischen Angaben dem Entgegenkommen von Herrn Obermedizinalrat Dr. COURTIN, Chefarzt der Städtischen Kinderklinik Karlsruhe.

wie sie als zweite Form im bisherigen Schrifttum abgegrenzt und von uns eingangs herausgestellt wurde. Von besonderer Bedeutung war, daß nach dem makroskopischen Befund diese valvuläre Stenose isoliert vorlag ohne einen Kammerseptumdefekt. Der makroskopische Befund bot zunächst keinerlei Besonderheiten gegenüber den Abbildungen und Beschreibungen des Schrifttums. Die flächenhaft verwachsenen Semilunarklappen der Pulmonalis ließen nur noch einen haferkorngroßen, spaltförmigen Schlitz auf der Höhe der conusartigen Klappenverwachsungen offen. Der Conus pulmonalis war völlig durchgängig, zeigte nur eine auffallende und hochgradige Hypertrophie der Muskulatur, ebenso der beträchtlich dilatierte und hypertrophierte rechte Ventrikel. Der linke Ventrikel war dilatiert und verhältnismäßig muskelkräftig. Das Wandendokard der rechten Herzkammer war deutlich verdickt gegenüber dem der linken Herzkammer. Die starke Dilatation und Hypertrophie des rechten Vorhofes ließ sich zwanglos auf die Rückstauung beziehen.

Unterbrechen wir hier die Besprechung und erinnern uns der beiden oben angeführten Fragen, so sprach der bisher angeführte makroskopische Befund durchaus für die im Schrifttum weit verbreitete Meinung, daß hier eine angeborene Mißbildung der Pulmonalklappen vorläge. Auch die von uns beschriebene Erweiterung der Pulmonalarterie oberhalb der Stenose entsprach derselben Deutung im Schrifttum (später). Bei genauer Lupenbetrachtung der conusartigen Klappenverwachsung von unten her hatte man allerdings den Eindruck, als ob hier die sog. Klappenkommissuren vorhanden und noch erkennbar wären. Ob dieser Befund für oder gegen eine primäre Klappenmißbildung sprach, mußte die mikroskopische Untersuchung entscheiden.

Hingegen paßte nicht zum makroskopischen Befund einer sog. reinen valvulären Pulmonalstenose die makroskopisch erkennbare Veränderung der Tricuspidalis und Mitralis. Besonders die ausgedehnten Verwachsungen und Größenunterschiede der Tricuspidalis ferner die Sehnenfädenverwachsungen und glasigen Verquellungen der Mitralis gehören nach dem Schrifttum nicht zum Bild der Pulmonalstenose und zur Mißbildungstheorie. Nur diese Befunde an den Segelklappen ließen also Bedenken aufkommen, daß es sich um eine primär mißbildete, reine valvuläre Pulmonalstenose handeln würde. Alle übrigen Befunde entsprachen durchaus dem „klassischen Bild“ der als Mißbildung gedeuteten Pulmonalstenose.

Die *mikroskopischen Befunde* waren sehr vielseitig. Zunächst einige Vorbemerkungen. Es erscheint uns auch nach Abschluß der histologischen Untersuchung heute noch ein Problem, welche Methode der Schnittführung bei der Untersuchung solcher Stenosen empfehlenswert ist. Obgleich wir uns erst nach langer Überlegung und Diskussion zu der horizontalen Schnittführung entschlossen haben, hat diese doch große Nachteile geboten. Es bedurfte schon der besonders großen Erfahrung unseres Instituts aus den früheren Herzklappenuntersuchungen, um bei dieser Schnittführung Lage, Form und Aufbau der Einzelklappe sowie der Klappenverwachsungen richtig beurteilen zu

können. Dies gilt besonders für plastische Vorstellung und Vergleich der verschiedenen Schnittebenen. Die horizontale Schnittführung hat jedenfalls den Vorteil, daß man die Klappenkommissuren eindeutig erfassen kann. Und das gab für uns den Ausschlag für die Wahl dieses Vorgehens.

Beginnen wir nach diesen Vorbemerkungen mit dem mikroskopischen Ergebnis der *Pulmonalklappen* selbst. Folgende Befunde erscheinen uns die wichtigsten:

1. Wir haben alle 3 Klappenkommissuren gefunden. Demnach waren diese Klappenkommissuren primär angelegt!

2. Wir haben bei den 3 einzelnen Semilunarklappen alle Klappenschichten gefunden, wie sie zum normalen Aufbau einer Taschenklappe gehören (entgegen den Befunden von ASCENZI 1950, PROVENZALE 1954).

3. Die einzelnen Klappenschichten befanden sich in der richtigen Lagebeziehung und enthielten die ihnen zugehörigen Formelemente des betreffenden Gewebes.

4. Im vorliegenden Beobachtungsfall fehlen also auf Grund der mikroskopischen Untersuchung alle Befunde einer primären Klappenmißbildung!

5. Die vorgefundenen pathologischen Veränderungen sind einheitlicher Art bei allen 3 Klappen, bei allen einzelnen Klappenschichten und sind trotz erkennbarer Gradunterschiede völlig gleichartig den von BÖHMIG bei den verschiedenen Formen morphologischer Klappenentzündung beschriebenen Veränderungen.

6. Im einzelnen wurden gefunden: Verdickung des Subendothels, Verdickung, Aufsplitterung oder Schwund der elastischen Lamellen oder der elastischen Fasern im Bereich der subendokardialen Schicht. Vermehrung der kollagenen Fasern und hyaline Degeneration auf der einen Seite, umschriebener oder flächenhafter Schwund des Kollagens mit Vorwiegen reticulärer Fasern, vermehrter Intercellularsubstanz, umschriebener Schwund der Bindegewebskerne andererseits, völlige Verwerfung der Klappenschichten und als Letztes eine ausgedehnte Vascularisation.

7. Im Vergleich mit den von BÖHMIG herausgestellten verschiedenen Endokarditisformen haben wir *nicht* gefunden: Interstitielle fibrinöse Entzündung, Histiocytenwucherung. Zusammengefaßt entsprechen die vorgefundenen Klappenveränderungen bezüglich jeder einzelnen vollkommen den von BÖHMIG herausgestellten Befunden bei der serösen Endokarditis und bei der chronischen, vernarbenden rheumatischen Endokarditis.

Von den übrigen mikroskopischen Befunden ist zunächst das *Wandendokard* herauszustellen. Es zeigte gleichsinnige Veränderungen sowohl im Conus pulmonalis wie in den übrigen Abschnitten des rechten Ven-



trikels. Der Befund ist durchaus zu vergleichen mit dem der angeborenen sog. Endokardfibrosis. Hier wie dort in wechselnder Ausprägung in der Fläche und in der Tiefe Vermehrung der kollagenen Fasern bei gleichzeitigem Untergang der Muskelfibrillen. Als zusätzlichen Befund möchten wir das Vorfinden von unmittelbar unter dem Endothel gelegenen Endokardgefäßen hervorheben, wie sie auch ASCENZI (1950) und PROVENZALE (1954) beobachteten. Das Ausstrahlen dieser kollagenen Fasern in die Muskulatur, das Absprengen von einzelnen Gruppen von Muskelfibrillen sowie dieser Gefäßbefund sprechen eindeutig für das Vorliegen einer auf dem Boden einer Entzündung entstandenen Narbe und eindeutig gegen das Vorliegen einer primären Endokardmißbildung, wie es neuerdings auch FRUHLING-ADAM auf Grund der subtilen Untersuchung von 15 Fällen vertreten.

An dieser Stelle sind ferner die eigentümlichen *Gefäßveränderungen* zu nennen, die im Bereich des Endokards und des Myokards an vereinzelten Gefäßquerschnitten von PROVENZALE (1954) und in unserem Fall gefunden wurden. Mikroskopisch handelt es sich um eine Endarteriitis, die bislang von seiten der pathologischen Anatomie stets als ein entzündlicher Vorgang der Gefäßinnenhaut, nicht als Mißbildung oder Degeneration aufgefaßt wurde.

Von besonderer Bedeutung erscheinen uns die Befunde der mikroskopischen Untersuchung der *Segelklappen*. Die hier beschriebenen Veränderungen entsprechen in jedem einzelnen Befund den von BÖHMIG beschriebenen Befunden der serösen Endokarditis bei Säuglingen und Kleinkindern. Schwund der elastischen Fasern, Entkollagenisierung stehen hier ganz im Vordergrund. Diese, alle Klappenschichten betreffenden Veränderungen gingen einher mit beträchtlicher Verdickung sowohl der Klappe als Ganzes wie der einzelnen Klappenschichten. Die schon makroskopisch gefundenen Verunstaltungen und Verwachsungen im Bereich der Tricuspidalis sprachen für die Schwere des vorangegangenen Prozesses. Obgleich die wissenschaftliche Reaktion auf die von BÖHMIG in Einzeldarstellung und monographischer Bearbeitung bekanntgegebenen Ergebnisse bis heute gering ist, wurde seiner Annahme einer entzündlichen Genese dieser Veränderungen bis heute nicht widersprochen. Infolgedessen sind wir angehalten, die ganz gleichartigen Befunde im vorliegenden Erkrankungsfalle an den Segelklappen ebenfalls als Folge einer durchgemachten Endokarditis anzusprechen.

Fassen wir das Untersuchungsergebnis zusammen, so möchten wir mit Nachdruck hervorheben:

Die im vorliegenden Erkrankungsfall als klassisch zu bezeichnenden makroskopisch-anatomischen Veränderungen an der Pulmonalis gestatten keinerlei Aussage oder Deutung in bezug auf die Morphogenese oder Ätiologie! Nur eine eingehende mikroskopische Gewebsuntersuchung,

eine gute Kenntnis der normalen Histologie der einzelnen Klappen-schichten, nur die gleichzeitige Untersuchung des Wandendokards, Myokards und der übrigen Herzklappen führten im vorliegenden Erkrankungsfall zu dem eindeutigen Ergebnis, daß sowohl die Einzelbefunde an der Pulmonalklappe wie die Gesamtheit der mikroskopischen Befunde an übrigen Herzabschnitten keine Deutung als primäre Mißbildung an diesen verschiedenen Herzklappenabschnitten, sondern nur die Deutung einer abgelaufenen Entzündung erlauben.

### Ergebnis

Wenn man auf Grund des Schrifttums an die Fragen und die Bearbeitung der Pulmonalstenose herangeht, so vermittelt unsere Übersicht und Zusammenstellung, daß die Zahl der Veröffentlichungen noch relativ gering ist. Weiterhin ist ersichtlich, daß aus unbekannten Gründen die mikroskopische Untersuchung solcher klarer makroskopischer Befunde unterblieb, so daß nur auffallend spärliche und unter diesen wieder kaum verwendbare Veröffentlichungen über das mikroskopische Verhalten solcher valvulärer Pulmonalstenosen vorliegen. Das ist wohl auch einer der wichtigsten Gründe, weswegen heute noch Meinungsverschiedenheiten über die Genese und Ätiologie bestehen. Ferner lehrt das eingehende Literaturstudium, daß Schlußfolgerungen, die allein auf entwicklungsgeschichtlicher Analyse beruhen, falsch sein können oder falsch sein müssen, wenn im Einzelfall nicht eine eingehende mikroskopische Untersuchung vorgenommen wurde. Diese Gefahren der Fehldeutungen hatten — wie wir mit großem Bedauern feststellen müssen — auch der kursorischen und summarischen Darstellung des an sich so lehrreichen und großen Materials der Untersuchungen von SCHOENMACKERS und ADEBAHR (1955) an. Auch diese Arbeit lehrt, daß Stichprobenuntersuchungen auch umfangreichen Ausmaßes nicht ausreichen, um den Einzelfall zu erklären. Die Frage nach der teratogenetischen Terminationsperiode läßt sich ebenfalls nicht auf Grund des makroskopischen Befundes oder einiger histologischer Stichprobenuntersuchungen beantworten. Diese wichtige Frage ist nur dann zu klären, wenn man sich in jedem Einzelfall bemüht, festzustellen, welche entwicklungsgeschichtlichen Gewebsbausteine sicher angelegt und bis zu welcher entwicklungsgeschichtlichen Differenzierung sie ausgebildet sind. Erst wenn diese morphologischen Bausteine zusammengetragen und eindeutig sichergestellt wurden, kann man zwischen primären und sekundären Veränderungen entscheiden und die Frage der Wirksamkeit und der Art dieser zusätzlichen Einflüsse — entzündliche oder hämodynamische Faktoren — angehen. Im Schrifttum über die Pulmonalstenose hat die Gefahr einer Verallgemeinerung bei der sicheren Erkenntnis eines Mißbildungsfaktors des betreffenden Herzens dazu

geführt, daß man beispielsweise beim Vorfinden eines Kammerseptumdefektes und einer Herzklappenveränderung die letztere auch als Mißbildung deutete, obgleich vielleicht eine eingehende mikroskopische Untersuchung diese Deutung zunichte gemacht hätte.

Bei einem klinisch und makroskopisch eindeutigen Befund einer angeborenen Klappenstenose hat sich jeder Untersucher die Frage vorzulegen, welche theoretischen Möglichkeiten denn zu einer solchen Verwachsung der einzelnen Klappen führen können. Die Überlegung führt zu 3 Möglichkeiten:

1. Die Endokardkissen, die zur späteren Klappenbildung führen, waren nicht getrennt angelegt, sondern miteinander verbunden.
2. Die Endokardkissen waren getrennt angelegt und haben sich fehlentwickelt.
3. Die Endokardkissen waren getrennt angelegt, haben sich regelrecht entwickelt und sind sekundär miteinander verwachsen.

Übertragen wir diese Fragen auf unsere eigene Beobachtung, so haben wir auszuführen: *Zur 1. und 2. Frage:* Wir haben 3 getrennte Klappenkommissuren vorgefunden, deren Abgang aus der Pulmonalarterie der Norm entspricht. Wir müssen dabei offenlassen, ob die Abgänge gleichen Abstandes oder verschiedenen Abstandes sind. Ferner enthalten die Taschenklappen unseres Beobachtungsfalles sämtliche morphologischen Gewebsbestandteile einer normalen Taschenklappe. Wir müssen dabei offenlassen, ob die Semilunarklappen primär gleicher Größe waren. Wir können daraus die Frage 1 und 2 insoweit beantworten, daß die Anlage der Endokardkissen getrennt und regelrecht gewesen sein muß, daß das von den Endokardkissen zur Verfügung gestellte Bildungsmaterial der Taschenklappen vollständig und demnach auch die Weiterdifferenzierung aus den Endokardkissen regelrecht gewesen sein muß. Wir schließen daraus, daß eine sekundäre Verwachsung vorliegt (Frage 3), daß die Verwachsung der einzelnen Taschenklappen unseres Beobachtungsfalles erst zu einem Zeitpunkt eingetreten sein kann, nachdem die Differenzierung der Taschenklappen in die einzelnen Klappenschichten erfolgt war. Auf Grund des Schrifttums, dessen Vervollständigung wir der liebenswürdigen Unterstützung von Herrn Dr. GOERTTLER verdanken (FISCHEL, ODGERS, HACKENSELLNER, PATTEN et al., STREETER), kann man zeitlich ansetzen, daß die Differenzierung und „die Umwandlung der Pulmonal- in Endokardwülste zu fertigen Klappen bei Keimlingen von Längen zwischen etwa 70 und 140 mm vorliegt, d. h. etwa in der Zeitspanne zwischen Mitte des 3. und Mitte bis Ende des 4. Entwicklungsmonats abgeschlossen ist“ (GOERTTLER, persönliche Mitteilung). Daraus geht hervor, daß die von uns als sekundäre Verwachsung anzusehende Umbildung der Klappe

erst nach diesem Zeitraum, also nach Mitte bis Ende des 4. Entwicklungsmonats eingetreten sein kann.

Welche Faktoren können zu einer Klappenverwachsung führen? Hier sind wir auf Analogieschlüsse angewiesen. Auf Grund der umfangreichen Untersuchungen von BÖHMIG können Klappenverwachsungen nach der Geburt nur auf entzündlicher Basis entstehen. Wie oben schon hervorgehoben und im Gegensatz zur Deutung durch SCHOEN-MACKERS und ADEBAHR (1955) kann eine seröse Endokarditis nie zu Klappenverwachsungen führen, weil das Endothel dabei unbeteiligt bleibt und nur intravalvuläre Gewebsveränderungen stattfinden. Verwachsungen von Klappen und von Sehnenfäden können also nur dann auftreten, wenn im Bereich des aufgebrochenen Endothels innergeweblich abgelagertes Fibrin der Herzklappe an die Klappenoberfläche tritt, oder wenn ausschließlich bei bakterieller Klappenbesiedlung eine echte Abscheidungsthrombose an der Klappenoberfläche zustande kommt. Solange nicht der Verwachsungsvorgang bei Frühgeburten im Status nascendi getroffen und veröffentlicht wird, können wir nur über einen Analogieschluß mutmaßen oder als wahrscheinlich bezeichnen, daß auch im pränatalen Entwicklungsstadium gleichartige Vorgänge vorliegen und einer der beiden genannten Prozesse zur Klappenverwachsung führt. Für die Entstehung und Entwicklung einer serösen oder fibrinösen Endokarditis hat BÖHMIG Stoffwechseländerungen, Änderungen der Bluteiweißkörper oder Blutzusammensetzung angenommen, die dann zu abartigen Fermentreaktionen in dem Herzklappengewebe führen. Als auslösenden Faktor für eine echte Thrombendokarditis kennen wir nur die Bakterien. Theoretisch können beide Vorgänge auch während der embryonalen Entwicklung wirksam sein. Hierüber liegen aber noch keine einschlägigen Untersuchungen oder Beobachtungen vor. Welche Rolle aber die infektiöse Ätiologie bei den Embryopathien spielt, haben die neuesten Referate auf der 40. Tagung der Dtsch. Ges. f. Pathologie 1956 dargelegt.

Wir müssen im vorliegenden Erkrankungsfall annehmen, daß diese Faktoren nicht nur die Pulmonalklappe, sondern ebenso die Segelklappen des rechten Herzens getroffen haben, also die Tricuspidalis und ebenso auch das Wandendokard des rechten Ventrikels. Es ist zu erwägen, aber natürlich in keiner Weise zu bestimmen, ob Wandendokard und die verschiedenen Klappen von ein und demselben Agens oder Faktor und die Pulmonalklappen nur in besonders starkem Ausmaß verändert wurden; oder ob unterschiedliche Faktoren die Segelklappen und das Wandendokard einerseits, die Pulmonalklappen andererseits in Mitleidenschaft zogen.

Die vorgenannten Annahmen, Folgerungen, Erklärungen und Deutungen stehen auf sehr schwachen Füßen bezüglich zweier Kurz-

schlüsse: 1. Wir registrieren und deuten die Sektionsbefunde am Herzen eines 11½-jährigen Knaben ohne irgendwelches Wissen, wieviel der Veränderungen zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden waren und welche Veränderungen als zwangsmäßige Fortsetzung des pränatalen Geschehens, welche als postnatales Rezidiv und welche als sekundär aufgepfropfte Neuerkrankung in den Kinderjahren vielleicht oder sicher entstanden. Wir haben merkwürdigerweise solche kritische differentialdiagnostische Erwägung in keiner der angeführten Veröffentlichungen über valvuläre Pulmonalstenosen gefunden. Und die Mehrzahl der einschlägigen Fälle betrifft Jugendliche oder sogar Kranke oberhalb des 2. Lebensjahrzehntes! Kontrollieren wir mit solchen Vorhalten unseren eigenen Erkrankungsfall und stellen wir nur einige Punkte heraus: Jede Hyalinisierung und Sklerosierung des kollagenen Klappengewebes kann über eine seröse oder fibrinöse oder rheumatische Entzündung gegangen sein oder andere Ursachen haben. Ob und in welchem Ausmaß sie zur Zeit der Geburt bestand, steht dahin. Wann eine zum Zeitpunkt des Todes vorgefundene seröse Entzündung — bei einer Lebenszeit von 11½ Jahren doch wohl postnatal — entstand, ist völlig unbekannt. Welchen Entwicklungsgrad die conusartige Umformung der verwachsenen Pulmonalklappen in unseren und in *allen* bisher veröffentlichten gleichartigen Fällen pränatal erreichte, läßt sich nicht beurteilen. Sicher anzunehmen ist, daß nach primärer Verwachsung postnatale hämodynamische Einflüsse gewaltige zusätzliche Umformungen bewirkt haben werden. So ließen sich noch mehr Fragezeichen hinter eigene Annahmen und Deutungen anfügen. 2. KLAUS GOERTTLER hat eine terminologische Neuordnung der Pränatalzeit ausgearbeitet. Nach seiner Einteilung und Phasenabgrenzung rechnet er die Kyematogenese II. Ordnung bis zum Ende des 3. Entwicklungsmonats, die frühe Fetalentwicklung ab dieser Zeit. Wenn wir im vorliegenden Erkrankungsfall annehmen müssen, daß eine entzündliche Erkrankung und eine sekundäre Verwachsung zur valvulären Pulmonalstenose führten, dann fallen beide pathologischen Vorgänge entsprechend unserer mikroskopisch nachgewiesenen Gewebsdifferenzierung der Semilunarklappen in den Zeitraum der frühen oder späten Fetalentwicklung. GOERTTLER hält das Auftreten einer „fetalen Entzündung“ und einer „fetalen Endokarditis“ erst in der späten Fetalzeit für möglich. Nach der von uns angestrebten Bestimmung der Determinationsperiode würde nach GOERTTLER die valvuläre Pulmonalstenose als eine Kyematopathie nach zwischenzeitlich eingeschalteten, wahrscheinlich rezidivierenden Entzündungserscheinungen zu gelten haben.

Abschließend möchten wir uns noch einige Bemerkungen erlauben zum Verhalten der Pulmonalarterie, weil deren Befunde bislang als Stütze einer Mißbildungstheorie benutzt wurden oder unklar blieben

(GREENE et al., ALLANBY-CAMPBELL, DOW). Wir führen die Erweiterung der Pulmonalarterie unmittelbar hinter der Klappenstenose auf physikalische Faktoren allein zurück. Eine solche Erweiterung findet sich in jedem Röhrensystem hinter einer Einengung der Strombahn, d. h. des Röhrenquerschnittes. So ist eine Erweiterung des Querdurchmessers der Pulmonalarterie oberhalb der Klappenstenose nicht nur physikalisch erklärbar, sondern direkt zu fordern. — Die eigentümliche Aufrauung der Intima der Pulmonalarterie an umschriebener Stelle dicht oberhalb der Stenose führen wir zurück auf die durch die Stenose und schlitzförmige Lichtung veränderte Blutstromrichtung und den Aufprall des Blutstromes an dieser Stelle. Wir erinnern hierbei an die von BÖHMIG früher beschriebene Riffelung des Vorhofendokards bei Mitralinsuffizienz (BÖHMIG 1936). Eine zweite Erklärungsmöglichkeit wäre die, auf die BÖHMIG in seiner Monographie hingewiesen hat (BÖHMIG und KLEIN, S. 59), daß der rheumatische Klappenprozeß auch übergegriffen hat einerseits auf das Vorhofendokard bei der Mitralis und im vorliegenden Erkrankungsfall auf die Intima der Pulmonalarterie. Bei dieser Deutung würde es sich also nicht um eine Aufprall-Veränderung, sondern um eine rheumatische Intimanarbe handeln. Einen Beweis für diese zweite Erklärungsmöglichkeit können wir allerdings nicht erbringen.

### Zusammenfassung

Die Untersuchung einer angeborenen Pulmonalstenose in Schnittserien ließ den Nachweis führen, daß alle Gewebsbestandteile der Semilunarklappen in normaler Lagebeziehung und vollständig vorhanden und auch die 3 Klappenkommissuren angelegt sind. Damit wird der Beweis erbracht, daß die Stenose durch Entzündung und sekundäre Klappenverwachsung zustande kam und eine angeborene Endokarditis vorgelegen hat. Das in Deutschland weitgehend unbekannte Weltchrifttum wird einer kritischen Besprechung unterzogen, um aufzuzeigen, auf welcher schwachen Basis sowohl die Fehlbildungs- wie auch die Entzündungs-Theorien bei der formalen Genese der angeborenen valvulären Klappenstenosen stehen. Eine Entscheidung für oder gegen die Annahme einer angeborenen Endokarditis kann zukünftig nicht mehr durch makroskopische oder mikroskopische Stichproben-Untersuchung sondern nur bei guter Sachkenntnis der normalen Herzklappenstruktur und eingehender Schnittserienuntersuchung jedes Einzelfalles herbeigeführt werden.

### Literatur

ABBOTT, M. E.: Atlas of congenital heart disease. New York: Amer. Heart Assoc. 1936. — ABBOTT, M. E., LEWIS and BEATTIE: Amer. J. med. Sci. 165, 636 (1923). — ALLANBY, K. D., and M. CAMPBELL: Guy's Hosp. Rep. 98, 18

(1949). — AMSCHLER, H.: Frankfurt. Z. Path. **57**, 84 (1943). — ARNETT and LONG: Amer. J. med. Sci. **182**, 212 (1931). — ASCENZI, A.: Rass. Fisiopat. clin. ter. **22**, 7 (1950). — ASCENZI, A., e P. ROTA: Congr. Soc. Ital. di Patologia, Siena, marzo 1952. — BARBERA, V.: Cuore e Circol. **25**, 11 (1941). — BARDELEBEN: Virchows Arch. path. Anat. **3**, 305 (1851). — BECK, L.: Diss. Würzburg 1932. — BINGEL, A.: Z. Tuberk. **95**, 293 (1950). — BIÖRCK et al.: Amer. Heart J. **44**, 143 (1952). — BLACKFORD, L. M., and F. P. PARKER: Arch. intern. Med. **67**, 1107 (1941). — BÖGER, A.: Beitr. path. Anat. **81**, 441 (1929). — BÖHMIG, R.: Virchows Arch. path. Anat. **298**, 161 (1936); **318**, 646 (1950). — BÖHMIG, R., u. P. KLEIN: Phatologie und Bakteriologie der Endokarditis. Berlin: Springer 1953. — BORN, E.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **91**, 462 (1954). — BREDT, H.: Virchows Arch. path. Anat. **296**, 114 (1935); **308**, 60 (1941). — Ergebn. allg. Path. path. Anat. **30**, 77 (1936). — Beitr. path. Anat. **110**, 295 (1949). — BROCK, R. C.: Amer. J. Med. **12**, 706 (1952). — BÜCHNER, F.: Klin. Wschr. **1948**, 38. — Spezielle Pathologie. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955. — CAMPBELL, M.: Quart. J. Med. **18**, 379 (1949). Ref. Ber. allg. spez. Path. **7**, 50 (1950). — CAPELLI, E.: Pathologica **24**, 103 (1932). — Sperimentale **87**, 129 (1933). — CAVINA, G.: Arch. per le sci. med. **39**, 6 (1915). — CURRENS: Amer. Heart J. **30**, 491 (1945). — DOERR, W.: Virchows Arch. path. Anat. **303**, 168 (1938); **310**, 304 (1943). — Ergebn. Chir. Orthop. **36**, 1 (1950). — Z. Kreisl.-Forsch. **41**, 269 (1952). — Beitr. path. Anat. **115**, 1 (1955). — Kyematopathien und perinatale Krankheiten. Referat, 53 Tagg Nordwestdtsh. Ges. Gynäkol., Kiel, 24. Mai 1957. Ärztl. Wschr. **1957** (im Druck). — Über die formale Entstehung der angeborenen Herzfehler. Die klassische Lehre. Med. Ges. Kiel 18. Juli 1957. Klin. Wschr. (im Druck). — DONAT, R.: Frankfurt. Z. Path. **53**, 120 (1939). — Dow, J. W. et al.: Circulation **1**, 267 (1950). — ELSTER, S. K.: Amer. J. Dis. Child. **79**, 692 (1950). — ENGLE, M. A., and HELEN B. TAUSIG: Circulation **2**, 481 (1950). — FARBER, S., and J. HUBBARD: Amer. J. med. Sci. **186**, 706 (1933). — FEHLAUER: Diss. Berlin 1922. — FISCHER, A.: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, S. 695. Wien u. Berlin: Springer 1929. — FISCHER, G.: Frankfurt. Z. Path. **7**, 83 (1911). — FÖSSEL: Zit. nach HAASE-WEBER. — FRUHLING, L., et CH. ADAM: Ann. anat. path., N. S. **1**, 59 (1956). — GANEFF, N.: Diss. Würzburg 1910. — GENOVESE, P. D.: Amer. Heart J. **41**, 755 (1951). — GERACI, J. E. et al.: Proc. Mayo Clin. **28**, 346 (1953). — GILCHRIST, F. G.: J. exp. Zool. **66**, 15 (1933). — GOERTTLER, K.: Verh. dtsh. Ges. Path. **38**, 220 (1955); **40**, 247 (1956). — Beitr. path. Anat. **115**, 33 (1955). — Virchows Arch. path. Anat. **328**, 391 (1956); **330**, 35 (1957). — Dtsch. med. Wschr. **1957**, 640. — GREENE, D. G. et al.: Amer. J. Med. **6**, 24 (1949). — GREGG, N. M.: Trans ophthal. Soc. Austr. **3**, 35 (1941). — GRENET, H., et J. FRANCOIS-JOLY: Arch. Méd. Enf. **39**, 789 (1936). — GROSS, P.: Arch. Path. (Chicago) **31**, 163 (1941). — HAASE, K. L., u. K. WEBER: Z. Kinderheilk. **71**, 448 (1952). — HACKENSELLNER, H. A.: Z. mikr.-anat. Forsch. **62**, 153—164 (1956). — HANSEMAN V.: Zit. nach HERXHEIMER. — HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — HERTEL, M. P.: Frankfurt. Z. Path. **24**, 1 (1924). — HERTZ, TH.: Z. Kreisl.-Forsch. **24**, 446 (1932). — HERXHEIMER, G.: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. In E. SCHWALBE, Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Bd. 3/2. Jena: Gustav Fischer 1913. — HINRICHSSEN, I.: Amer. J. Syph. **27**, 319 (1943). — HOCHREIN, M.: Herzkrankheiten. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1942. — HÜBSCHMANN, P.: Münch. med. Wschr. **1917**. — JOHNSON, R. P., and E. E. JOHNSON: Amer. Heart J. **44**, 344 (1952). — KATZ, G., u. LEHR: Neue Deutsche Klinik. Berlin 1930. — KATZ, G., u. W. SELIG: Z. Kreisl.-Forsch. **19**, 415 (1927). — KEITH, A.: Lancet **1909** II, 359. — KELLEY, R. W.: Arch. Path. (Chicago) **28**, 248 (1939). — KISANE, R. W., and R. A. KOONS: Arch. intern. Med. **52**, 905 (1933). — KOCKEL, R.: Verh. Ges. dtsh.

Naturforsch. **11**, 224 (1907). — KREYSIG: Krankheiten des Herzens, systematisch bearbeitet. Berlin, 1814—1817. — LETULLE, M.: Presse méd. **1914**, 432. — LEV, M., and O. SAPHIR: Arch. Path. (Chicago) **39**, 172 (1945). — LOH, H.: Beitr. path. Anat. **101**, 253 (1938). — LOWANCE, M. W.: Amer. Heart J. **35**, 820 (1948). — McDONALD: Arch. Path. (Chicago) **50**, 538 (1950). — MÖNCKEBERG, J. G.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 1. 1924. — MORGAGNI: De sedibus et causis morborum, Epist. XVII, Nr 12, 1761. — MURPHY, D. P.: Congenital malformations. 2. edit. Philadelphia, London and Montreal 1947. — NAGAYO: Zit. nach HAASE-WEBER. — NAGEL, W.: Diss. Freiburg 1908. — ODGERS, P. N. B.: Brit. J. Anat. **73**, 643—657 (1938/39). — PANINI, F.: Arch. Ostet. Ginec. **56**, 62 (1951). Ref. Ber. allg. spez. Path. **12**, 84 (1952). — PATTEN, B. M.: Amer. J. Anat. **48**, 19 (1931). — Amer. J. Path. **14**, 135 (1938). — PATTEN, B. M., TH. C. KRAMER and A. BARRY: Anat. Rec. **102**, 299 (1948). — PLACHTA, A., and F. D. SPEER: J. Pediat. **325** (1953). — PLAUT, A.: Amer. J. Path. **15**, 649 (1939). — PLAUT, A., and G. SHARNOFF: Arch. Path. (Chicago) **20**, 982 (1935). — PROVENZALE, L.: Sci. med. ital. III **245** (1954). — PÜSCHEL, E.: Arch. Kinderheilk. **114** (1938). — RAHN, J., u. F. SCHENETTEN: Z. ges. inn. Med. **3**, 642 (1948). — RASSMANN, J. J.: Amer. J. Dis. Child. **64**, 872 (1942). — RAUCHFUSS, C.: Die angeborenen Entwicklungsfehler und die Fötalkrankheiten des Herzens und der großen Gefäße. In C. GERHARDTS Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. 4/1, S. 12. Tübingen: H. Laupp 1878. — RIBBERT, H.: In F. HENKE u. O. LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. Berlin: Springer 1924. — ROBERTS, J. T.: Amer. Heart J. **12**, 448 (1936). — J. techn. Meth. **17**, 97 (1937). — ROESLER, H.: Wien. Arch. inn. Med. **15** (1928). — ROKITANSKY C. v.: Zit. nach HERXHEIMER. — RÜBSAMEN, H.: Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. **143**, 615 (1948); **144**, 301 (1950). — Naturwissenschaften **255** (1948). — Verh. dtsch. Ges. Path. 1948, 1949. — Beitr. path. Anat. **111** (1950). — SCHELLONG, G.: Verh. dtsch. Ges. Path. **1955**, 223. — SCHÖNLEBE, H.: Virchows Arch. path. Anat. **304**, 526 (1939). — SCHOENMACKERS, J., u. G. ADEBAHR: Arch. Kreisl.-Forsch. **23**, 193 (1955). — SCHOLLMAYER, : Diss. Rostock 1928. — SEELZER, A. et al.: Amer. J. Med. **6**, 3 (1949). — SELLORS, T. H., and J. R. BELCHER: Lancet **1950 II**, 88. — SHANER, B. F.: Amer. J. Anat. **84**, 431 (1949). — SPITZER, A.: Zit. nach DOERR. — STAEMMLER, M.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1955. — STENONIS, N.: Acta med. et philosophica Hafniencia **1**, 202 (1671/72). Reprinted in N. STENONIS, Opera philosophica **2**, 49 (1910). Zit. nach F. WILLINS, Proc. Mayo Clin. **23**, 316 (1948). — STERNBERG, C.: Verh. dtsch. Ges. Path. **1909**, 198. — Zbl. Path. **20**, 498 (1909). — STOCKARD, CH.: Amer. J. Anat. **28**, 115 (1921). — STOEBER: Zit. nach HAASE-WEBER. — STRAUSS, F.: Zbl. Gynäk. **20**, 1235 (1930). — STREETER, G. L.: Carnegie Contrib. to Embryol. **32**, 134—204 (1948). — TAUSSIG, H. B.: Bull. Johns Hopk. Hosp. **59**, 435 (1936). — THOREL, CH.: Ergebn. allg. Path. path. Anat. **172**, 90 (1915). — THUCKER and KIMMEY: Amer. Heart J. **30**, 54 (1945). — TÖNDURY, G.: Dtsch. med. Wschr. **1952**, 1211. — TOTH: Ref. Zbl. Path. **72**, 154 (1939). — VIERORDT: Die angeborenen Herzkrankheiten, Wien: A. Hölder 1898. — WERTHEMANN, A.: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 6/1, S. 58. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955. — WHITE, P. D.: Circulation **2**, 558 (1950). — WILLER, H., u. L. BECK: Z. Kreisl.-Forsch. **24**, 633 (1932). — WINKLER: Zit. nach HAASE-WEBER. — WÖRDEHOFF, H.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **86**, 62 (1950). — WOHLWILL, F., u. H.-E. BOCK: Beitr. path. Anat. **85**, 469 (1930). — ZALKA, E. v.: Frankfurt. Z. Path. **30**, 144 (1924).

Dr. KARL-HEINZ KAMP, Pathologisch-Bakteriologisches Institut  
der Städtischen Krankenanstalten, Karlsruhe