

Pulmonale hyaline Membranen und perinataler Kreislaufschok

U. BLEYL*, C. M. BÜSING und B. KREMPIEN

Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. W. Doerr)

Eingegangen am 19. September 1969

Pulmonary Hyaline Membranes and Perinatal Shock

Summary. 1. After death in the perinatal period disseminated intravascular microthrombi can be found extremely often in small vessels of the liver, lungs, adrenals, spleen, and kidneys in the newborn infant (in 82,2% of the examined cases).

2. These microthrombi are considered as the morphological expression of an anoxemic shock in the fetal and neonatal organism, a shock initiated already intra-uterine and extending to the perinatal period. It occurs after various birth complications (abruptio placentae, placenta praevia, abnormal positions of the fetus, prolonged labor, twin pregnancies, diabetes mellitus of the mother and others). Intravascular microthrombi are the pathogenic link between intra-uterine asphyxia, i.e., acidosis and hypoxemia in the small vessels and fetal and neonatal shock.

3. Acidosis and hypoxemia of the fetal and neonatal organism induce aggregation of the thrombocytes and consumption of clotting-factors, hypercoagulability of plasma and disorder of permeability. The formation of pulmonary hyaline membranes in the extravascular space depends on the hypercoagulability of plasma and the disorders of permeability. Pulmonary hyaline membranes must be considered as morphological shock equivalents; they are symptoms of a shock-induced coagulation which provokes the formation of fibrin monomers in the plasma.

4. The deficiency of plasminogen, a characteristic of the immature newborn infant, favours the intravascular polymerization of plasma fibrin monomers to disseminated intravascular microthrombi as well as the extravascular polymerization of fibrin monomers to hyaline membranes of the lungs.

Zusammenfassung. 1. Bei der Obduktion perinataler Todesfälle mit pulmonalen hyalinen Membranen lassen sich außerordentlich häufig disseminierte intravasale Gerinnsel in der terminalen Strombahn von Leber, Lunge Nebennieren, Milz und Nieren nachweisen. Im vorliegenden Material fanden sich derartige Gerinnsel in 86,2%.

2. Der Nachweis dieser Mikrothromben wird als morphologischer Ausdruck eines nach verschiedenen Geburtskomplikationen (vorzeitige Lösung der Placenta, Placenta praevia, Lageanomalien, protrahierte Geburten, Zwillingsschwangerschaft, Diabetes mellitus der Mutter u. ä.) auftretenden, bereits intrauterin inszenierten, perinatal fortbestehenden Kreislaufschocks im fetalen und Neugeborenen-Organismus gewertet. Als pathogenetisches Bindeglied zwischen den intravasalen Mikrothromben und dem Kreislaufschok müssen intrauterine Asphyxie, d. h. Acidose und Hypoxämie in der terminalen Strombahn gelten.

3. Acidose und Hypoxämie des fetalen und Neugeborenen-Organismus führen zu Thrombocytenaggregation und Faktorenverbrauch, zu plasmatischer Hypercoagulabilität und Permeabilitätsstörung. Plasmatische Hypercoagulabilität und Permeabilitätsstörungen sind die Voraussetzung für die Ausbildung pulmonaler hyaliner Membranen im Extravasalraum. Pulmonale hyaline Membranen sind in diesem Sinne als morphologische Schockäquivalente, als

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm „Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung“).

Ausdruck einer im Schock auftretenden Gerinnungsaktivierung mit Ausbildung plasmatischer Fibrinmonomere zu verstehen.

4. Der für den unreifen Neonatus charakteristische Plasminogen-Mangel begünstigt sowohl die intravasale Polymerisation plasmatischer Fibrinmonomere zu disseminierten intravasalen Gerinnseln, als auch ihre extravasale Polymerisation zu pulmonalen hyalinen Membranen.

In voraufgegangenen Untersuchungen hatten wir beobachtet, daß eine Reihe von typischen und häufigen subpartualem Geburtskomplikationen im fetalen Organismus und bei Neugeborenen zu disseminierter intravasaler Gerinnung führen können (Bleyl, 1969; Bleyl und Büsing, 1969a und b). Im eigenen Material stellten insbesondere die vorzeitige Lösung der Placenta, die Placenta praevia, die Eklampsie, alle Lageanomalien, protrahierte Geburten verschiedenster Pathogenese, Zwillingsschwangerschaften sowie der mittlerliche Diabetes ein hohes Kontingent der Fälle mit disseminierter intravasaler Gerinnung im fetalen bzw. Neugeborenen-Organismus. Als allen diesen Fällen gemeinsames *pathogenetisches Prinzip* konnte nur eine gleichsam „unspezifische“ *utero-placentare Insuffizienz mit nachfolgender intrauteriner Asphyxie* unter der Geburt und dadurch initiierte plasmatische Hypercoagulabilität gelten.

Wenn diese pathogenetischen Schlußfolgerungen korrekt waren, so mußten Neugeborene mit *pulmonalen hyalinen Membranen* gehäuft disseminierte intravasale Gerinnsel in der terminalen Strombahn aufweisen. Die intrauterine Asphyxie gilt als einer der wesentlichsten pathogenetischen Faktoren für die Entstehung pulmonaler hyaliner Membranen (v. Gavaller, 1956; Weber, 1956; Cook et al., 1956; Müller, 1959; Cohen, 1960; Miller, 1962; Keuth, 1962, 1966, u. a.). Daß disseminierte intravasale Mikrothromben grundsätzlich bei pulmonalen hyalinen Membranen auftreten können, hatte bereits Wade-Evans (1961, 1962) in Einzelfällen demonstrieren können. Wade-Evans hatte allerdings gemeint, diese fibrinreichen intravasalen Gerinnsel als *Folge* pulmonaler hyaliner Membranen deuten zu müssen.

Die nachfolgenden patho-histologischen Untersuchungen galten der *Häufigkeit* disseminierter intravasaler Gerinnsel bei pulmonalen hyalinen Membranen in einem größeren Kollektiv von Obduktionsfällen und der *pathophysiologischen Bedeutung* dieser disseminierten intravasalen Gerinnung für das Membran-Syndrom.

Untersuchungsgut und Methode

Die patho-histologischen Untersuchungen wurden an insgesamt 87 bis zum 8. postnatalen Lebenstag verstorbenen reifen und unreifen Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen durchgeführt. Nicht in die Untersuchungen einbezogen wurden alle jene Fälle, bei denen die pulmonalen hyalinen Membranen gleichzeitig mit Mißbildungen, intrauterin oder perinatal erworbenen Infektionen, Blutgruppenunverträglichkeiten sowie gleichzeitig mit operativen Eingriffen in der Perinatalperiode auftraten. Soweit für die Auswertung des Untersuchungsgutes anamnestische Angaben benötigt wurden, entstammten diese den zur Obduktion vorliegenden klinischen Begleitschreiben unseres Materials. Nur in Einzelfällen wurden darüber hinaus klinische Krankengeschichten ausgewertet¹. Über die perinatale Überlebensdauer und die Obduktionslänge unserer Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen informieren Abb. 1a und b.

1 Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten der Neugeborenen und ihrer Mütter danken wir den Herren Prof. Dr. H. Bickel, Direktor der Universitäts-Kinderklinik (Luisenheilanstalt) Heidelberg, und Prof. Dr. J. Zander, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg.

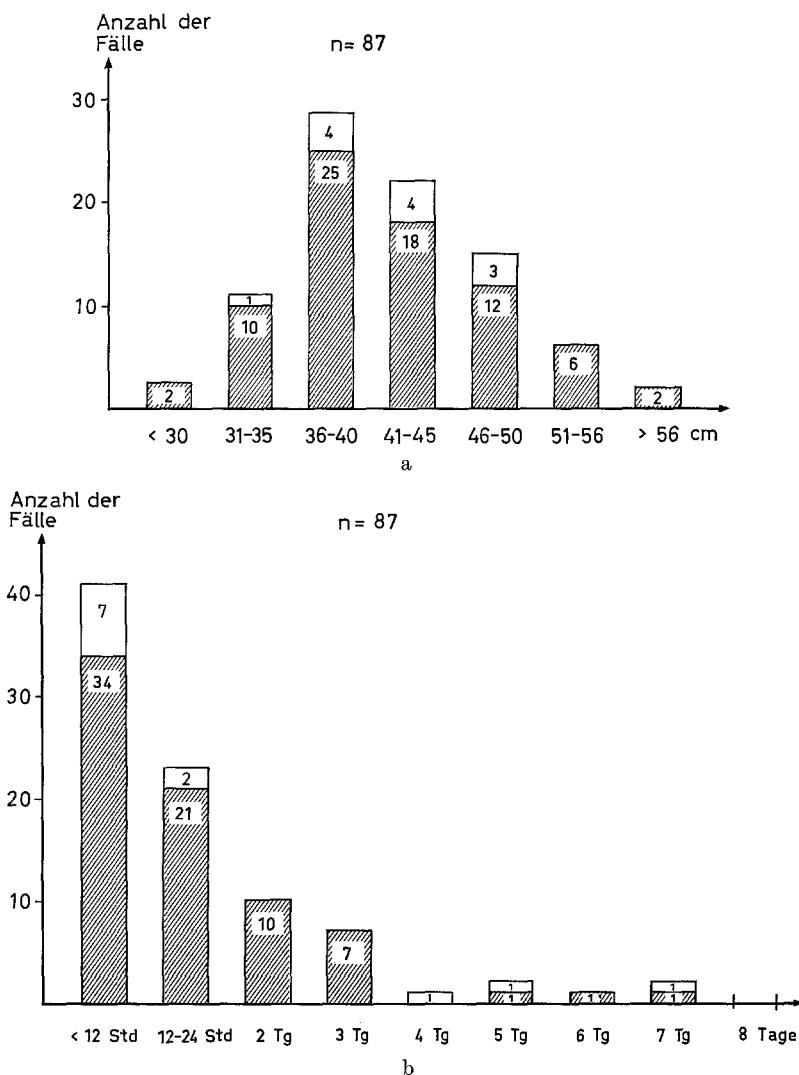


Abb. 1. a Körperlänge der Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen (Höhe der Säulen = Gesamtzahl pro Gruppe, schraffierter Anteil der Säulen = Zahl der Fälle mit disseminierter intravasaler Gerinnung, weißer Anteil der Säulen = Zahl der Fälle ohne disseminierte intravasale Gerinnung). b Überlebensdauer der Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen in der Perinatalperiode

Das einem fortlaufenden Kollektiv mit pulmonalen hyalinen Membranen entstammende Untersuchungsgut enthielt sowohl Fälle mit gleichzeitig nachweisbarem eiweißreichem Lungenödem, mit Fruchtwasserapiration und intraalveolären oder septalen Blutungen, als auch Fälle, die neben mehr oder weniger ausgeprägten Atelektasen ausschließlich hyaline Membranen aufwiesen. Die Intensität der Ausbildung hyaliner Membranen wurde bei der Beurteilung nicht berücksichtigt, auch Minimalveränderungen wurden in die Untersuchungen aufgenommen.

Von sämtlichen Lungen lagen ein oder mehrere, mit der PAS-Reaktion vorbehandelte Schnitte, teilweise Großschnitte durch sämtliche Lungenlappen vor. In allen Fällen wurden daneben mit Haematoxylin-Eosin-, in zahlreichen Fällen überdies mit Elastica-van Gieson-,

mit Masson-Goldners Trichrom-, mit der Masson 44/41- und mit der Obadiah-Färbung (Lendrum et al., 1962) tingierte Schnitte ausgewertet. Zu bereits vorliegenden Haematoxylin-Eosin-Schnitten der *Leber* wurden in sämtlichen Fällen mit der PAS-Reaktion vorbehandelte Präparate untersucht, in einem Teil der Fälle daneben gleichfalls Schnitte mit der Masson-Goldner-Färbung, mit der Masson 44/41- und mit der Obadiah-Färbung angefertigt. Der PAS-Reaktion unterworfenen Schnitte von *Niere*, *Nebenniere*, *Herzmuskel* und *Milz* wurden in die Untersuchungen einbezogen. Allerdings lagen aus äußeren Gründen nicht in allen Fällen neben Lungen- und Leberschnitten histologische Präparate von allen anderen Organen vor, so daß hier das Gesamtkollektiv nicht einheitlich ist.

Die Bewertung der intravasal nachweisbaren PAS-positiven *Mikrothromben* wurde nach bereits an anderer Stelle ausführlich dargestellten Gesichtspunkten (Bleyl und Büsing, 1969 b) durchgeführt. Diese lassen sich zu drei wesentlichen Beurteilungskriterien zusammenfassen:

1. Überwiegend parallele Ausrichtung der Fibrinfasern mit überwiegend achsenparalleler Ausrichtung des gesamten Mikrothrombus im Lumen *größerer* Gefäße.
2. Kompakte Strukturierung der Mikrothromben in *größeren* Gefäßen (zur Abgrenzung gegenüber lockeren, erst agonal entstandenen Fibringerinnseln).
3. Erfassung sämtlicher kompakter und homogen kondensierter PAS-positiver Gerinnsel unabhängig von der achsenparallelen Ausrichtung innerhalb der *Capillaren* und *Sinusoiden*.

Neben fibrinreichen, insbesondere in *größeren* Gefäßen häufig von Erythrocyten und Granulocyten durchsetzten, in der Regel aber thrombocytenarmen intravasalen Gerinnseln treten in der terminalen Strombahn der Organe vereinzelt thrombocytenreiche, jedoch wesentlich fibrinärmere Mikrothromben sowie PAS-positive, scharf umgrenzte sog. Globuli („Globules“ Hardaway, 1966) auf. Beide Formen der intravasalen Mikrothromben wurden bei der Beurteilung berücksichtigt, auf eine getrennte Erfassung wurde jedoch im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen verzichtet.

Ergebnisse

1. Lokalisation der disseminierten intravasalen Gerinnsel

Disseminiert auftretende, fibrinreiche intravasale Mikrothromben sind bei Obduktionsfällen mit pulmonalen hyalinen Membranen in der Perinatalperiode häufig nachweisbar. Sie finden sich bevorzugt in der *Leber* der Neugeborenen, liegen als homogen kondensierte, intensiv PAS-positive Präcipitate häufig in den Sinusoiden subcapsulärer Parenchymareale oder lassen sich in unmittelbarer Nachbarschaft der Grenzlamellen um periportales Bindegewebe auffinden. Peripherie, intermediäre und zentrale Läppchenterritorien können befallen sein. Seltener werden größere, obturierende oder nicht obturierende, teilweise wandhaftende oder an Gefäßverzweigungen „reitende“ Gerinnsel in größeren Pfortaderästen oder in den Ästen der *Venae hepaticae* sichtbar. Während die disseminierten intravasalen Gerinnsel in den Lebersinusoiden histomorphologisch in der Regel ausschließlich aus kondensierten Fibrinpräcipitaten bestehen, die nicht selten von einem Sludging der Erythrocyten umgeben sind, zeigen die Mikrothromben in den größeren Venen und Arterien häufig Erythrocyteneinschlüsse zwischen den kondensierten Fibrinpräcipitaten sowie in wechselnder Reichlichkeit Granulocyteninfiltrate (Abb. 2). Sogenannte Globuli werden in den Sinusoiden der Leber nur selten sichtbar.

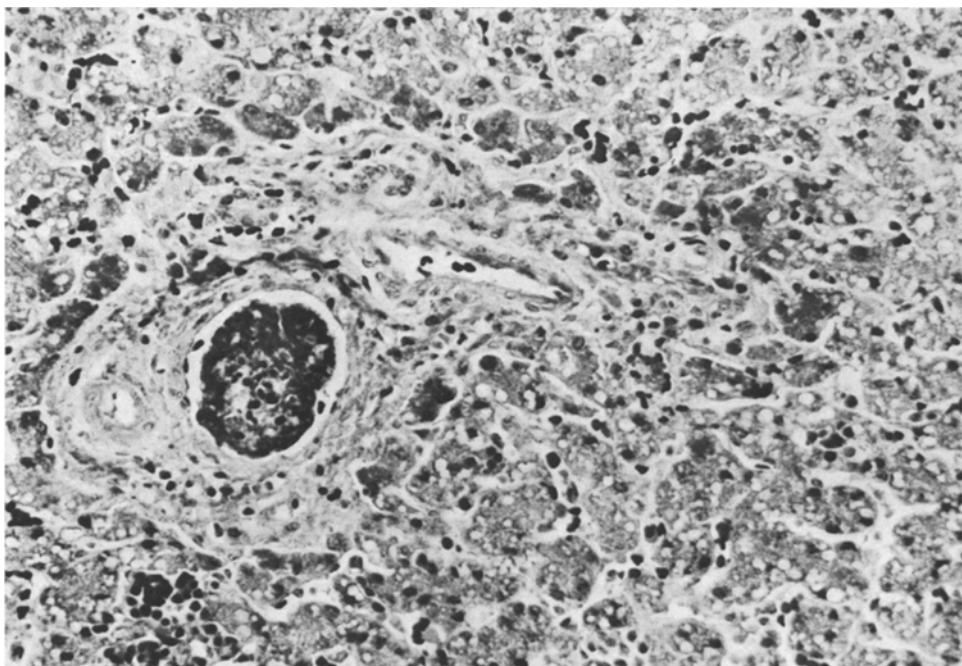


Abb. 2. SN 976/68. Pulmonale hyaline Membranen 24 Std nach prothriasierter Geburt. Von Granulocyten und Erythrocyten durchsetzter Mikrothrombus eines Pfortaderastes. Formalin, Paraffin, Masson-Goldner's Trichrom. Mikrophotogramm 1:162

Die in den größeren Lebergefäßen auftretenden Mikrothromben sind regelmäßig mit disseminierten intravasalen Gerinnseln in den Lebersinusoiden vergesellschaftet. Dagegen treten die fibrinreichen disseminierten intravasalen Gerinnsel in den Lebersinusoiden häufig isoliert, ohne gleichzeitigen Befall der größeren Venen, auf.

In den interalveolären Capillaren der *Lunge* finden sich, ähnlich wie in den Lebersinusoiden, nahezu ausschließlich fibrinreiche intravasale Gerinnsel, während in den Pulmonalarterien und -venen die thrombocytenreicheren, von Erythrocyten und Granulocyten durchsetzten Mikrothromben vorherrschen (Abb. 3). Dabei sind Lungenareale mit dystelektatischen Bezirken offenbar weniger häufig von interalveolären intravasalen Gerinnseln betroffen als Areale mit ausreichender Entfaltung der Alveolen. Eine topographische Beziehung zwischen den Mikrothromben der größeren Pulmonalgefäße einerseits und dystelektatischen oder gehörig entfalteten, mehr oder weniger membranreichen Lungenbezirken andererseits ließ sich dagegen am vorliegenden Material nicht erkennen. Auch eine Abgängigkeit der neben pulmonalen hyalinen Membranen nachweisbaren intraalveolären oder septalen Blutungen von der Topographie und Häufigkeit der disseminierten intravasalen Gerinnsel war nicht feststellbar.

In den Sinusoiden der *Nebenniere* wurden bevorzugt fibrinreiche, thrombozytenarme Gerinnsel sichtbar. Fälle mit perinataler Nebennierenapoplexie oder Thrombose der Nebennierenvenen waren in unserem Kollektiv nicht aufgetreten. Die in einem unserer Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen nachweisbaren

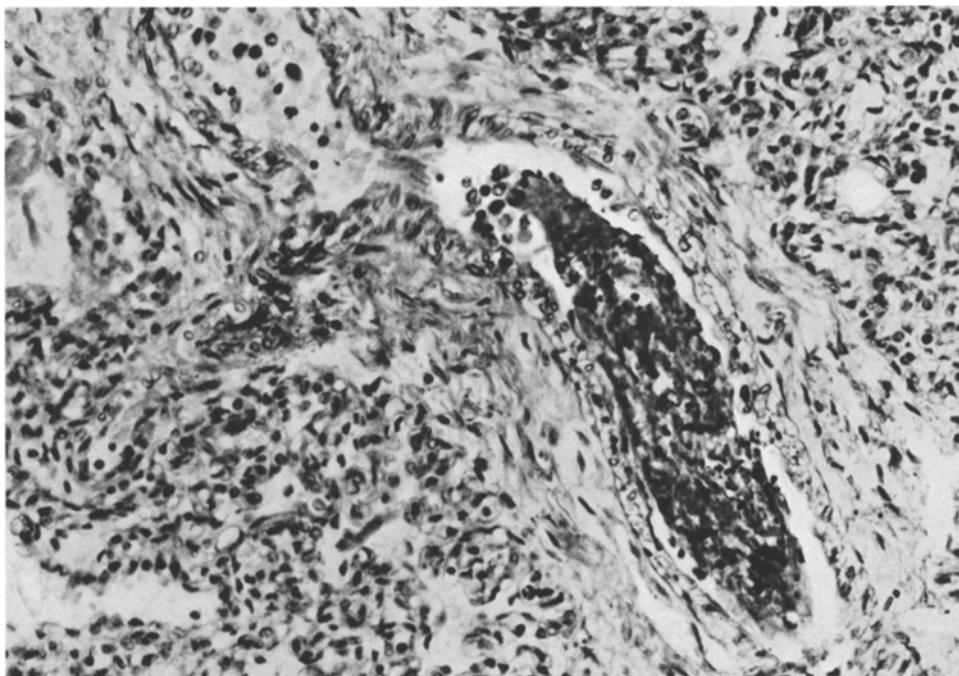


Abb. 3. SN 976/68. Pulmonale hyaline Membranen 24 Std nach protrahierter Geburt. Partiell kondensierter, von Granulocyten und Erythrocyten durchsetzter Mikrothrombus in einer Pulmonalarterie. Formalin, Paraffin, PAS-Reaktion. Mikrophotogramm 1:207

disseminierten intravasalen Gerinnsel der *Niere* hatten nur einige wenige Glomerulumschlingen befallen und zeigten nicht eine derart ubiquitäre Verteilung in der Nierenrinde und in den glomerulären Schlingencapillaren, wie sie für das tierexperimentelle Sanarelli-Shwartzman-Phänomen und seine humanpathologischen Äquivalente als typisch gelten muß. Fälle mit perinataler Nierenvenenthrombose waren im vorliegenden Material wiederum nicht enthalten. In den Sinusoïden der Milz fanden sich fibrinreiche, thrombocytenarme und thrombocytenreiche, fibrinarme Mikrothromben in buntem Wechsel. Die Gerinnsel lagen ausschließlich in den Gefäßen der roten Pulpa, Mikrothromben im Bereich der Sinusoïde der weißen Pulpa haben wir nicht beobachtet.

2. Häufigkeit der disseminierten intravasalen Gerinnsel bei Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen

Insgesamt 75 unserer 87 Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen zeigten disseminierte intravasale Gerinnsel in der terminalen Strombahn eines oder mehrerer der untersuchten Organe. Das entspricht einem Prozentsatz von 86,2. In 60 Fällen fanden sich disseminierte intravasale Gerinnsel in der Leber, 25 Neugeborene wiesen disseminierte Mikrothromben in der Lungenstrombahn auf, in 16 Fällen wurden PAS-positive Mikrothromben der Nebennieren nachweisbar. 3 Fälle zeigten intravasale Gerinnsel in den Sinusoïden der Milz, nur in jeweils

einem Fall waren Mikrothromben in der Herzmuskulatur, in der Niere, in der Haut und Muskulatur der Extremitäten und in der Darmwand sichtbar.

In 42 der 60 Fälle mit Mikrothromben der Leber traten die disseminierten intravasalen Gerinnsel *isoliert* in den Sinusoiden und Venen der Leber auf, ohne gleichzeitigen Befall anderer Organe. 11 der 25 Fälle mit disseminierter intravasaler Gerinnung in der Lungenstrombahn zeigten andererseits keine Mikrothromben in der Leber oder in einem der anderen, feingeweblich untersuchten Organe. In 4 Fällen fanden sich isolierte intravasale Gerinnsel in der Nebenniere. Alle übrigen Fälle zeigten einen gleichzeitigen Befall mehrerer Organe. Dabei waren Leber und Lunge am häufigsten gemeinsam von disseminierten intravasalen Gerinnseln betroffen, gefolgt von der Kombination Leber-Nebenniere.

3. Beziehungen zwischen zu pulmonalen hyalinen Membranen führenden Geburtskomplikationen und disseminierter intravasaler Gerinnung (vgl. Tabelle)

In unserem Kollektiv von Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen finden sich Fälle mit disseminierter intravasaler Gerinnung in der terminalen Strombahn bevorzugt nach *Zwillingsschwangerschaften*. Erstgeborene Zwillinge sind dabei wesentlich seltener von disseminierter intravasaler Gerinnung betroffen als zweitgeborene Zwillinge. Die für die Häufigkeit der pulmonalen hyalinen Membranen bei Erst- und Zweitgeborenen geltende Relation von etwa 1:3 (Cornelissen et al., 1963; Keuth, 1965) dokumentiert sich offenbar auch in der relativen Häufigkeit der disseminierten intravasalen Gerinnung bei erst- und zweitgeborenen Neonati. Ähnlich häufig wie nach Zwillingsschwangerschaften lassen sich disseminierte intravasale Gerinnsel bei Obduktionsfällen mit pulmonalen hyalinen Membranen nach *subpartualem Blutungen* der Mutter nachweisen. Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen und disseminierter intravasaler Gerinnung in einem oder in mehreren Organen fanden sich in unserem Untersuchungsgut vornehmlich nach *Placenta praevia*-Blutungen, die Zahl der nach *Abruptio placentae* auftretenden, mit disseminierten intravasalen Gerinnseln einhergehenden pulmonalen hyalinen Membranen war demgegenüber deutlich geringer.

Lageanomalien und protrahierte Geburten stellen ein weiteres, relativ großes Kontingent von Obduktionsfällen mit pulmonalen hyalinen Membranen und disseminierter intravasaler Gerinnung. Unter den Lageanomalien finden sich bevorzugt Beckenendlagen (Weber, 1956). Primäre oder sekundäre Wehenschwäche, relatives Mißverhältnis und Geburtsstillstand bildeten die häufigste Ursache der unter dem Begriff der *protrahierten Geburt* subsummierten Komplikationen. Auffallend groß ist die Zahl der Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen und disseminierter intravasaler Gerinnung nach manifestem oder latenter mütterlichem *Diabetes mellitus*. Als pulmonale hyaline Membranen provozierende Geburtskomplikation ist indessen auch der mütterliche *Diabetes mellitus* hinlänglich bekannt (Driscoll et al., 1960; Lehndorff, 1954; Miller, 1954; Weber, 1956; Farguhar, 1959; Gellis und Hsia, 1959; Silverman, 1961; Keuth, 1965 u. a.). Leichtere *mütterliche Toxikosen* sollen dagegen nicht zu einer erhöhten Membrangefährdung der Neonati führen (Crosse, 1957). Dem entspricht die

Tabelle. *Disseminierte intravasale Gerinnung in Abhängigkeit von Geburtskomplikationen bei 75 Fällen mit pulmonalen hyalinen Membranen*

Vorzeitige Lösung der Placenta	3
Placenta praevia	7
Eklampsie	—
Präeklampsie	1
Hämorrhagischer Schock der Mutter (außer vorzeitige Lösung und Placenta praevia)	1
Lageanomalien	8
Mentoanteriore Gesichtslage	—
Querlage	—
Beckenendlage	8
Protrahierte Geburt	7
Zwillingsgeburten	13
Zwilling I	3
Zwilling II	10
Pudendusanaesthesia	—
Diabetes mellitus der Mutter	3
Vorzeitiger Blasensprung	2
Nabelschnurumschlingung	—
Frühgeburten ohne besondere Angaben zum Geburtsvorgang	30
	75

Seltenheit von *Präeklampsien* in unserem Kollektiv von Fällen mit pulmonalen hyalinen Membranen und disseminierter intravasaler Gerinnung. Fälle von pulmonalen hyalinen Membranen nach Eklampsie der Mutter waren in unserem Material nicht aufgetreten.

Die größte Untergruppe von mehr oder weniger unreifen Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen und disseminierten intravasalen Mikrothromben wird naturgemäß von Fällen erstellt, bei denen die geburtsanamnestischen Angaben *keine Rückschlüsse auf Membran-provozierende Geburtskomplikationen* erlaubten. Untersuchungen der Placenta, die möglicherweise einen Aufschluß über einen Teil der Ursachen der perinatalen Asphyxiegefährdung erbracht hätten, konnten in dieser Untergruppe aus äußeren Gründen — unser Material entstammte überwiegend dem Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg — nicht durchgeführt werden. Der Anteil dieser katamnestisch nicht mehr aufklärbaren Fälle am Gesamtkollektiv ($\sim 40\%$) entspricht den Angaben in der Literatur über vergleichbare Erhebungen (vgl. Keuth, 1965).

12 der von uns untersuchten Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen zeigten im Gegensatz zu den voraufgehenden Gruppen *keine* disseminierten intravasalen Gerinnung in der terminalen Strombahn der untersuchten Organe. 3 dieser 12 Fälle waren zweitgeborene Zwillinge, einer erstgeborener Zwilling. 2 weitere Fälle waren im Gefolge subpartaler Blutungen der Mutter aufgetreten, 5 Fälle rekrutierten sich aus Frühgeborenen, bei denen keine „asphyxie-

renden“ mütterlichen oder fetalen Geburtskomplikationen zu eruieren waren. 1 Fall mit voraufgegangener Lageanomalie (Beckenendlage) komplettierte die Gruppe jener Fälle, bei denen pulmonale hyaline Membranen nicht mit feingeweblich erfaßbaren disseminierten intravasalen Gerinnseln einhergingen.

4. In Abhängigkeit von der disseminierten intravasalen Gerinnung auftretende Organveränderungen bei pulmonalen hyalinen Membranen

Das Spektrum mehr oder weniger charakteristischer Organveränderungen bei Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen kann — zumindest bei

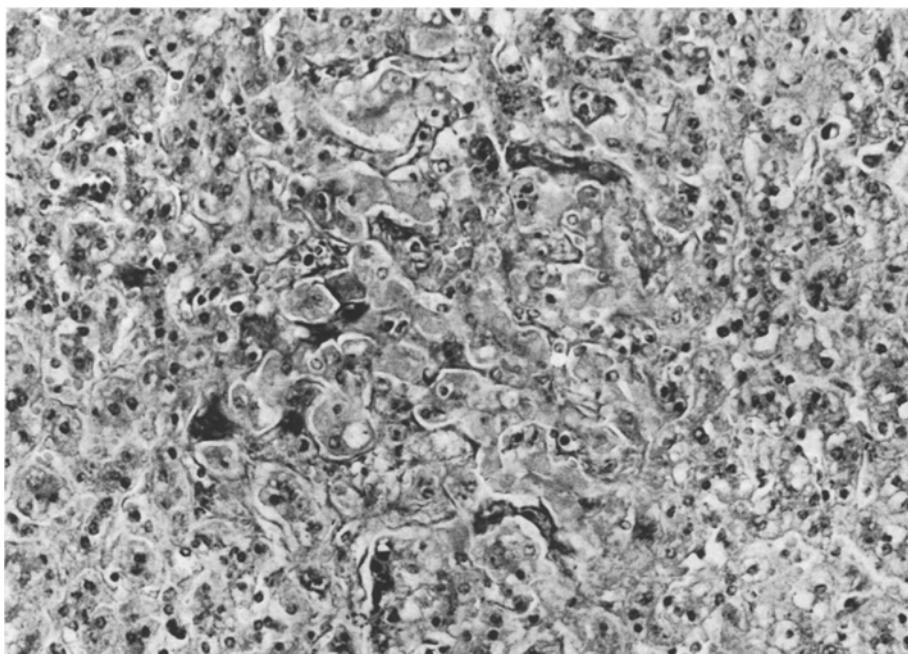


Abb. 4. SN 1304/68. Pulmonale hyaline Membranen 48 Std nach Beckenendlagengeburt. Disseminierte intravasale Gerinnsel in den Lebersinusoiden mit beginnender Nekrose des Leberparenchym. Formalin, Paraffin, PAS-Reaktion. Mikrophotogramm 1:207

Berücksichtigung eines größeren Kollektivs — außerordentlich breit sein. Es wird einerseits bestimmt durch eine Reihe morphologischer Befunde, die im Gefolge der *perinatalen hämorrhagischen Diathese* auftreten können, zum anderen von Symptomen, die vornehmlich als morphologischer Ausdruck einer voraufgegangenen intrauterinen Asphyxie mit bevorzugt metabolischer Acidose und Hypoxämie — einer prämortalen Schocksituation des Neugeborenen (Bleyl und Büsing, 1969) — zu werten sind, wie hypoxydotische Vakuolisierung und Verfettung des Leberparenchym und Myokards, Glykogenverarmung von Leber, Myokard und insbesondere quergestreifter Muskulatur, generalisierter Ödemneigung mit Sklerödem und Albuminocholie, Entspeicherung der Nebennierenrinde, Eosinophilie u. a. Die Mehrzahl dieser pathomorphologischen Befunde kann

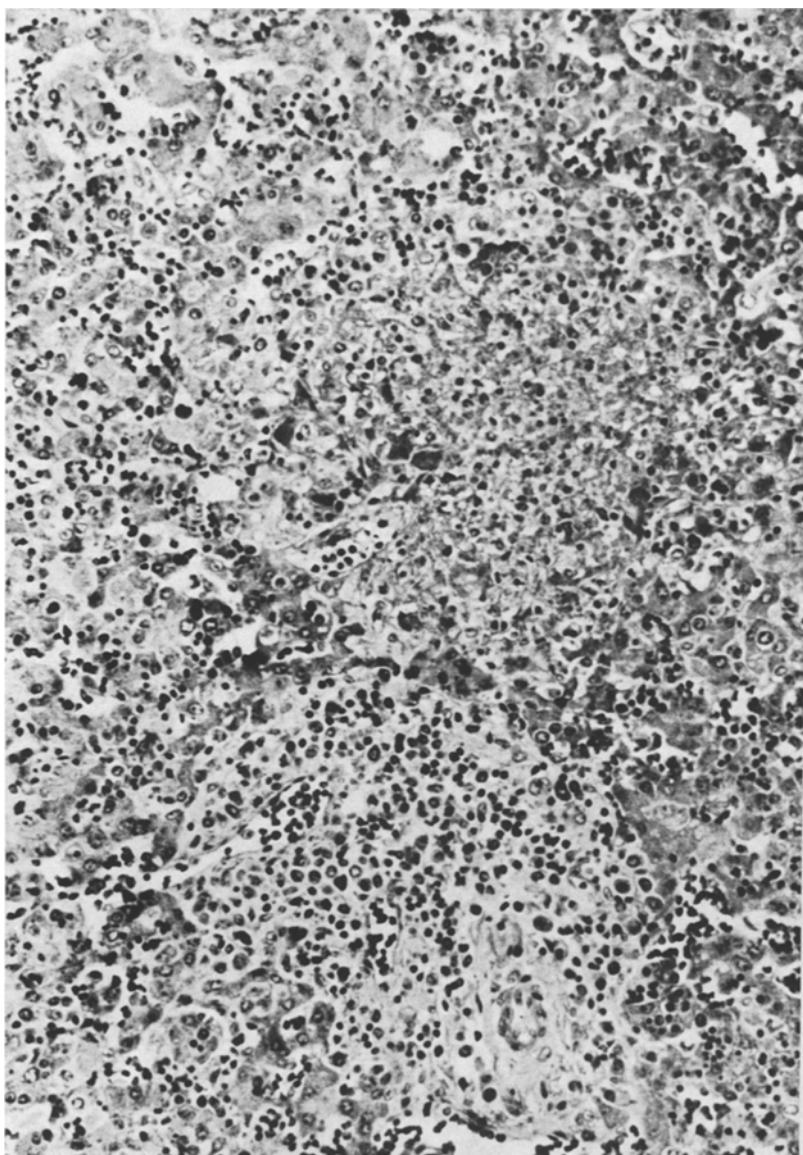


Abb. 5. SN 502/69. Pulmonale hyaline Membranen 48 Std nach durch Placenta praevia komplizierter Geburt. Fortgeschrittene Nekrose des Leberparenchyms mit disseminierten Fibringerinninseln im Zentrum der Nekrose. Formalin, Paraffin. HE. Mikrophotogramm 1:189

bedingt Folge einer disseminierten intravasalen Gerinnung in der terminalen Strombahn sein, besonders dann, wenn Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und Thrombocytenaggregation im Rahmen der disseminierten intravasalen Gerinnung zu Permeabilitätsstörungen, Ödematose und haemorrhagischer Diathese führen. Sie sind indessen *nicht unmittelbare Folge* einer Verlegung oder Einengung der

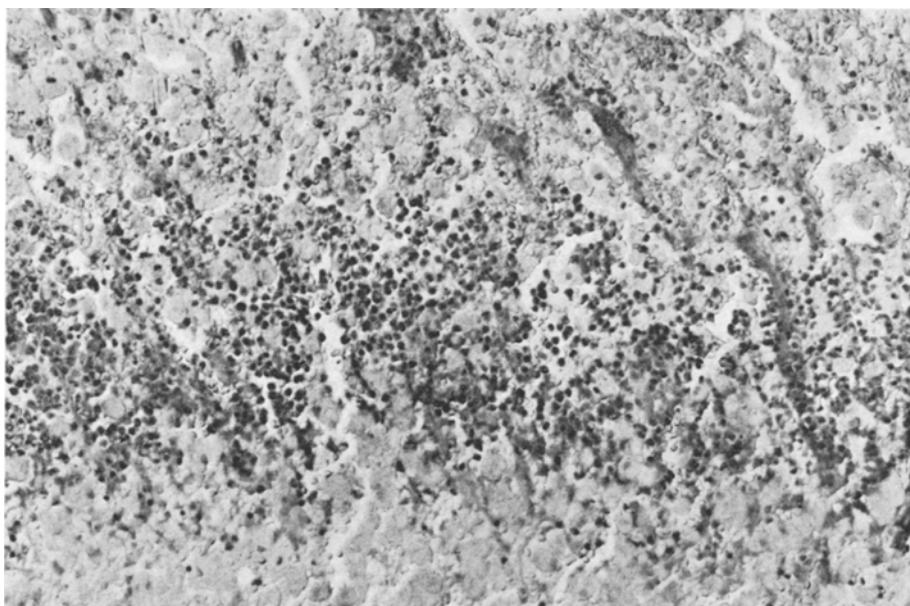


Abb. 6. SN 212/69. Pulmonale hyaline Membranen 12 Std nach prothäriertem Geburt mit paracervicalem Block. Disseminierte intravasale Gerinnung in der Nebennierenrinde und beginnende entzündliche Demarkation herdförmiger Nekroseareale. Formalin, Paraffin. PAS-Reaktion. Mikrophotogramm 1:189

terminalen Strombahn der Organe durch intravasale Mikrothromben. Nur diesen unmittelbaren Folgen einer disseminierten intravasalen Gerinnung für die Organparenchyme galt aber unser Interesse im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen.

Als derart unmittelbare Folge der disseminierten intravasalen Gerinnung fanden wir in einem Teil unserer Fälle herdförmig umschriebene *Parenchymnekrosen*. Diese traten — entsprechend der Häufigkeit disseminierter intravasaler Gerinnung — vornehmlich im Bereich der Leber auf (Abb. 4). Bei Neugeborenen mit einer Überlebensdauer von weniger als 12 Std waren derartige Leberparenchymnekrosen außerordentlich selten, in der Gruppe der Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen und einer Überlebensdauer von weniger als 8 Std haben wir sie nie beobachtet. Mit zunehmender Überlebensdauer unserer Fälle nahm zwar die Zahl der Parenchymnekrosen gleichfalls zunächst zu, nicht immer wiesen aber die Fälle mit den längsten Überlebenszeiten auch die am weitesten fortgeschrittenen Nekrosezonen auf. Die ausgeprägtesten Epithelnekrosen fanden sich in unserem Untersuchungsgut bei Fällen mit einer Überlebensdauer von 24—48 Std (Abb. 5). Danach ließen sich neben älteren Parenchymnekrosen um disseminierte intravasale Gerinnung mitunter auch frische intravasale Mikrothromben nachweisen, die noch nicht von Parenchymnekrosen umgeben waren.

Neben den herdförmigen, in der Regel scharf umschriebenen Nekrosen der Leber traten Epithelnekrosen um disseminierte intravasale Gerinnung bevorzugt

in der *Nebennierenrinde* auf (Abb. 6). Ausdehnung und Intensität der Nekroseareale waren hier in einigen Fällen erheblich. Bei 3 Neugeborenen wurden nach einer Überlebenszeit von 24—72 Std in der Umgebung solcher Nekrosezonen diskrete entzündliche „Abräumreaktionen“ und Demarkationsareale sichtbar, die vereinzelt von umschriebenen Blutungen begleitet waren. Ausgedehntere Nekrosezonen fanden sich schließlich bei 3 Fällen mit pulmonalen hyalinen Membranen nach Zwillingschwangerschaft bzw. nach *Placenta praevia*-Blutungen im Bereich des *subcutanen Binde- und Fettgewebes* und in der *querestreiften Muskulatur der Extremitäten*. Auch hier waren die Nekrosen mit Blutungen kombiniert.

Dagegen wurden in der Umgebung disseminierter intravasaler Gerinnung der *Milz* und der *Lunge* unserer Fälle auch nach längeren Überlebenszeiten keine sicheren Nekrosezonen sichtbar. Eine zweifelsfreie topographische Relation zwischen disseminierter intravasaler Mikrothrombosierung und intraalveolären oder septalen Lungenblutungen ließ sich nicht erkennen. Die Intensität der Lungenblutungen war bei unseren Fällen mit pulmonalen hyalinen Membranen in der Gruppe mit einer Überlebensdauer von 48—72 Std am stärksten, Lungenblutungen fanden sich indessen relativ häufig bereits bei perinatal verstorbenen Neugeborenen mit einer Überlebensdauer von weniger als 6 Std.

Angesichts der Häufigkeit von Parenchymnekrosen um intravasale Mikrothromben kann zumindest für einen Großteil unserer Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen die disseminierte intravasale Gerinnung nicht als terminales, agonales Ereignis gewertet werden.

Diskussion

Abruptio placentae, *Placenta praevia* und andere Blutungen unter der Geburt, Lageanomalien, protrahierte Geburten, Mehrlingsschwangerschaften und der mütterliche Diabetes mellitus gelten als *Asphyxie-provozierende Geburtskomplikationen* (Bleyl und Büsing, 1969 b). Die im Gefolge derartiger Komplikationen auftretende intrauterine Asphyxie führt unter dem klinischen Bild des „asphyktischen“ Schocks (Dawes) des *Nasciturus* und *Neonatus* in *utero* oder in der Perinatalperiode zu einer plasmatischen Hypercoagulabilität mit nachfolgender disseminierter intravasaler Gerinnung in der terminalen Strombahn des fetalen und Neugeborenen-Organismus (Bleyl und Büsing, 1969 b). Disseminierte, fibrinreiche intravasale Mikrothromben in der terminalen Strombahn der Neugeborenen müssen entsprechend diesem pathogenetischen Prinzip als morphologisches Äquivalent eines perinatalen, *in utero* inszenierten *Kreislaufschocks* im Gefolge der intrauterinen Asphyxie gewertet werden. Hypoxämie und Acidose in der terminalen Strombahn, Hypoxämie im großen und kleinen Kreislauf, Hypovolämie, Hämatokriterhöhung, Permeabilitätsstörungen, Anstieg des Kaliums, des Phosphors und des Rest-N im Blut, Abfall des Blutzuckers und eine mehr oder weniger signifikante Einschränkung der Ausscheidungsfunktion der Nieren sind charakteristische klinische Parameter dieses perinatalen Kreislaufschocks.

Auch pulmonale hyaline Membranen des Neugeborenen gelten als morphologisches Äquivalent und pathogenetischer Folgezustand einer voraufgegangenen intrauterinen Asphyxie. Als Asphyxie-provozierende Geburtskomplikationen werden auch hier alle Formen der mütterlichen Blutung unter der Geburt (vor-

zeitige Lösung der Placenta, Placenta praevia u. ä.), protrahierte Geburten, Lageanomalien mit Bevorzugung der Beckenendlagen, Zwillingsschwangerschaften und der Diabetes mellitus der Mutter genannt (Rogers, Gabels und Gruenwald, 1956; Weber, 1956, 1957; v. Gavaller, 1955, 1956; Crosse, 1957; Driscoll et al., 1960; Cohen et al., 1960; Silverman, 1961; Gellis und Hsia, 1959; Keuth, 1965; Gairdner, 1965). Schon ein Vergleich der Asphyxie-provozierenden, zu disseminierter intravasaler Gerinnung führenden Geburtskomplikationen mit den gehäuft zu pulmonalen hyalinen Membranen führenden Geburtskomplikationen ließ an pathogenetische Beziehungen zwischen der disseminierten intravasalen Gerinnung im fetalen und Neugeborenen-Organismus und dem Syndrom der pulmonalen hyalinen Membranen des Neugeborenen denken.

Die vorliegenden patho-histologischen Untersuchungen zeigen, daß fibrinreiche disseminierte intravasale Gerinnung bei Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen außerordentlich häufig nachweisbar sind. Die Topographie der disseminierten intravasalen Gerinnung in der terminalen Strombahn entspricht bei einem Teil unserer Fälle mit der auffallenden Bevorzugung der Sinusoide der Leber ohne gleichzeitigen Befall von Lunge und Nieren den besonderen Kreislaufbedingungen des Nascitrus unter der Geburt (Saling, 1966; Bleyl und Büsing, 1969 a). In einem kleineren Teil der Fälle fanden sich die disseminierten intravasalen Mikrothromben aber auch in der Lungenstrombahn und in der Niere, waren offenbar also unmittelbar post partum entstanden. Bei Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen ließen sich gegenüber einem fortlaufenden Kollektiv intrauteriner und perinataler Todesfälle ohne pulmonale hyaline Membranen (vgl. Bleyl u. Büsing, 1969 b) deutlich häufiger disseminierte intravasale Gerinnung in einem oder in mehreren der untersuchten Organe nachweisen. Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß die Gruppe der Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen de facto ein unter den Kriterien einer voraufgegangenen intrauterinen Asphyxie *ausgewähltes Kollektiv* darstellen.

Die vorliegenden Befunde bestätigen damit zunächst das Ergebnis früherer Untersuchungen, die gezeigt hatten, daß die intrauterine Asphyxie nach subakuter utero-placentarer Insuffizienz verschiedenster Aetiologie über ein Sludging der Erythrocyten und eine Aggregation der Thrombocyten in einem intrauterin inszenierten, perinatal fortbestehenden Kreislaufschock zu einer plasmatischen Hypercoagulabilität mit Ausbildung zirkulierender plasmatischer Fibrinmonomere führt, die u. U. zu disseminierten intravasalen Gerinnungen polymerisieren können (Bleyl, 1969; Bleyl u. Büsing, 1969 a u. b). Hypoxämie und Acidose in der terminalen Strombahn, erythrocytäres Sludging und Thrombocytenaggregation mit nachfolgender plasmatischer Hypercoagulabilität (Verkürzung der *r*-Zeit im TEG, Verkürzung der Rekallifizierungszeit und des Heparintoleranz-Testes, Künzer, 1964) unter Ausbildung monomeren Fibrins sind auch beim Syndrom der pulmonalen hyalinen Membranen *zugleich* Reaktion des Nascitrus und Neonatus auf die intrauterine Asphyxie und patho-physiologisches Teilstufen eines perinatalen Kreislaufschocks des Feten und Neugeborenen. Die Frage, ob pulmonale hyaline Membranen als Folgeerscheinung einer *intrauterinen Asphyxie* oder aber als pulmonales Äquivalent eines *perinatalen Schocks* zu werten seien, stellt mithin *keine echte pathogenetische Alternative* dar (vgl. dazu Keuth, 1965).

Pulmonale hyaline Membranen und disseminierte intravasale Gerinnung sind nach den vorliegenden Untersuchungen beide morphologische Äquivalentbilder einer intrauterinen Asphyxie, auf die der Neugeborenen-Organismus mit einem mehr oder weniger ausgeprägten Schock, mit einer plasmatischen Hypercoagulabilität unter Ausbildung zirkulierender plasmatischer Fibrinmonomere reagiert. Diese Schlußfolgerung erlaubt zunächst jedoch keine Aussage über direkte pathomechanische Abhängigkeiten zwischen disseminierter intravasaler Gerinnung und pulmonalen hyalinen Membranen.

Vergleichende patho-histologische Untersuchungen an intrauterin verstorbenen Nascituri und perinatal verstorbenen Neonati (Bleyl u. Büsing, 1969 b) hatten indessen erkennen lassen, daß die *plasmatische Hypercoagulabilität* bei intrauteriner Asphyxie in der Regel *bereits in utero auftritt*. Bereits die Umwandlung des fetalen Fibrinogens in monomeres Fibrin (als dem pathophysiologischen Äquivalent der plasmatischen Hypercoagulabilität) geht jedoch mit einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren einher. Unter den Bedingungen einer intrauterinen Asphyxie geborene Neonati werden mithin bereits bei der Geburt gegenüber nicht-asphyktischen Neonati neben einer plasmatischen Hypercoagulabilität eine Erniedrigung plasmatischer Gerinnungsfaktoren zeigen (Bleyl und Büsing, 1969; vgl. hierzu auch die allerdings anders interpretierten Befunde von Künzer 1959 bis 1968, und Beller, 1957).

Damit aber trifft die Austreibungsphase der Geburt nach intrauteriner Asphyxie einen *durch Thrombocytenaggregation und Faktorenverbrauch („intrauterine Verbrauchscoagulopathie“) vorgeschädigten, zu Permeabilitätsstörungen und haemorrhagischer Diathese neigenden Nasciturus*. Das während der generalisierten Permeabilitätsstörung im „asphyktischen“ Schock exsudierte Plasma aber wird unter den Bedingungen einer generalisierten plasmatischen Hypercoagulabilität *mit plasmatischen Fibrinmonomeren angereichert* sein, die erst extravasal — d. h. in den Bronchiolen und Alveolen der Neugeborenen-Lunge — polymerisieren. Bei *reifen* Neonati wird das im Rahmen der generalisierten Permeabilitätsstörung ebenfalls exsudierte, im asphyktischen Schock bereits intravasal aktivierte (Ludwig, 1968, 1969) oder durch pulmonale Aktivatoren (Kloos und Libal, 1962; Ambrus et al., 1965, 1968) zu Plasmin umgeformte Plasminogen eine rasche fibrinolytische Verdauung von Fibrinmonomeren und -polymeren induzieren können. Eine mangelhafte Polymerisation, verbunden mit einer außerordentlich raschen Wiederauflösung alveolär exsudierten, monomeren, erst extravasal polymerisierenden Fibrins beim reifen Neugeborenen wird überdies möglicherweise begünstigt durch die Ausbildung sog. Defektpolymere aus Fibrinmonomeren und Fibrinsspaltprodukten (Niewiarowski und Kowalski, 1958; Alkjaersig et al., 1962) mit Antipolymerase-Aktivität. Im *unreifen* Neugeborenen-Organismus wird der *allgemeine Plasminogen-Mangel*, der schon die Ausbildung disseminierter intravasaler Gerinnung in der terminalen Strombahn begünstigt (Bleyl und Büsing, 1969 a und b), auch einer Polymerisation der unter den Bedingungen der Asphyxie und des asphyktischen Schocks exsudierten Fibrinmonomere Vorschub leisten. Sogenannte Defektpolymere mit Antipolymerase-Aktivität werden nicht entstehen können, eine Wiederauflösung der intraalveolären Polymere ist infolge des Plasminogen-

Mangels auch bei ausreichend vorhandenen Fibrinolyse-Aktivatoren nicht möglich. Die Extravasation eines hypercoagulen, an Monomeren reichen Plasma muß bei allgemeiner Unreife notwendigerweise zu pulmonalen hyalinen Membranen führen.

Der morphologische Nachweis nach intrauteriner Asphyxie gehäuft auftretender fibrinreicher disseminierter intravasaler Gerinnung in der terminalen Strombahn der Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen erlaubt damit nicht nur eine aetio-pathogenetische Schlußfolgerung, sondern gestatten gleichzeitig eine — in Teilschritten bislang allerdings noch hypothetische — Aussage zur *Pathomechanik* der pulmonalen hyalinen Membranen. Klinische Einzelbeobachtungen und patho-anatomische Befunde vermögen einen Teil dieser noch hypothetischen Aussagen zu stützen. So beobachteten Edson et al. (1968) und Stark et al. (1968) in 2 Neugeborenen-Fällen mit pulmonalen hyalinen Membranen nach vorzeitiger Lösung der Placenta und Sectio caesarea generalisierte Verbrauchsreaktionen plasmatischer Gerinnungsfaktoren. Auch die Befunde von Kabus et al. (1968) an einem größeren Kollektiv von Neugeborenen mit Atemnotsyndrom (43 Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen) sowie die Untersuchungen von Markarian et al. (1967) und Willi (1967) lassen sich als Ausdruck einer generalisierten Verbrauchsreaktion plasmatischer Gerinnungsfaktoren interpretieren. Zum anderen haben Martin et al. (1968) und Bleyl (1969) über pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen nach Kreislaufschock berichtet.

Gegen die Hypothese, pulmonale hyaline Membranen seien Ausdruck eines asphyktischen Schocks mit plasmatischer Hypercoagulabilität und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren unter fakultativer Ausbildung fibrinreicher intravasaler Gerinnung, könnte die therapeutische bzw. prophylaktische Effektivität unter der Geburt bzw. unmittelbar post natum applizierter Proteinase- und Fibrinolyse-Inhibitoren (Trasylol, ϵ -Aminocapronsäure) geltend gemacht werden (Ludwig, 1968, 1969; Saling, 1969). Diese therapeutischen Versuche gehen von der Annahme aus, der Verbrauch plasmatischer Gerinnungsfaktoren sei Folge einer *primären Hyperfibrinogenolyse* („Verbrauchslysose“) im asphyktischen Schock unter der Geburt (Ludwig, 1968a und b). Die Häufigkeit disseminierter intravasaler Gerinnung in der terminalen Strombahn bei Neugeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen, die Häufigkeit der intravasalen Mikrothromben bei in der Asphyxie verstorbenen Tot- und Neugeborenen ohne pulmonale hyaline Membranen und die Häufigkeit pulmonaler hyaliner Membranen gerade bei unreifen Neonati mit generalisiertem Plasminogen-Mangel (s. o.) sprechen jedoch gegen die Hypothese einer primären Hyperfibrinogenolyse und „Verbrauchslysose“ bei pulmonalen hyalinen Membranen. Die prophylaktische Wirkung der Fibrinolyse- und Proteinase-Inhibitoren bei intrauteriner Asphyxie und drohendem Membransyndrom ist offenbar weit mehr Ausdruck des permeabilitätsenkenden Effektes des Trasylol und der ϵ -Aminocapronsäure (Kaller, 1965, 1967; Kaller et al., 1966; Eigler und Stock, 1968).

Tierexperimentelle Untersuchungen werden klären müssen, ob die generalisierte plasmatische Hypercoagulabilität als Intermediärstadium der disseminierten intravasalen Gerinnung im Kreislaufschock auch zu einer bronchiolären und alveolären Exsudation plasmatischer Fibrinmonomere führt.

Literatur

- Alkjaersig, N., Fletcher, A. P., Sherry, S.: Pathogenesis of the coagulation defect developing during plasma proteolytic (fibrinolytic) states. II. The significance, mechanism and consequence of defective fibrin polymerization. *J. clin. Invest.* **41**, 917 (1962).
- Ambrus, C. M., Weintraub, D. H., Niswander, K. R., Ambrus, J. L.: Studies on hyaline membrane disease. The ontogeny of the fibrinolysin system. *Pediatrics* **35**, 91 (1965).
- — — — Studies on the ontogeny and significance in neonatal disease of the fibrinolysin system and of fibrin stabilizing factor. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **19**, 599—600 (1968).
- Beller, F. K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig: J. A. Barth, 1957.
- Bleyl, U.: Zur disseminierten intravasalen Gerinnung im fetalen Organismus. Verh. Dtsch. Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung, 13. Tagg., Deidesheim, 26—28. 3. 1969. Stuttgart u. New York: Schattauer 1969 (im Druck).
- Büsing, C. M.: Disseminierte intravasale Gerinnung und perinataler Schock. Verh. Dtsch. Ges. Path. **53**, (1969) (im Druck) (a).
- — Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod Klin. Wschr. (1969) (im Druck) (b).
- — Graeff, H., Kuhn, W.: Perinatale Hämostase-Störung nach vorzeitiger Placentalösung. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **348**, 1—15 (1969).
- Bonifaci, E., Baggio, P., Gravina, E.: Demonstration of split products of fibrinogen in the blood of normal newborns. *Biol. Neonat. (Basel)* **12**, 29 (1968).
- Cohen, M. M., Weintraub, D. H., Lilienfeld, A. M.: The relationship of pulmonary hyaline membrane to certain factors in pregnancy and delivery. *Pediatrics* **26**, 42 (1960).
- Cook, C. D., Lucey, J. F., Drorbaugh, J. E., Segal, S., Sutherland, J. M., Smith, C. A.: Apnea and respiratory distress in the newborn infant. *New Engl. J. Med.* **254**, 562, 604, 651 (1956).
- Cornelissen, P. J. H. C., Ravensteyn, H. van, Oving, H., Tegelaers, W. H. H.: Das Atemnotsyndrom bei Unreifen. *Maandschr. Kindergeneesk.* **31**, 273 (1963).
- Crosse, V. M.: The premature baby, 5th ed. London: Churchill 1957.
- Dawes, G. S.: Physiological control of fetal circulation. *Soc. roy. Belge Gynéc. Obstet.* **30**, 113 (1960).
- Driscoll, S. G., Benirschke, K., Curtis, G. W.: Neonatal death among infants of diabetic mothers. Postmortem findings in 95 infants. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 818 (1960).
- Edson, J. R., Blaese, R. M., White, J. G., Krivit, W.: Defibrillation syndrome in an infant born after abruptio placentae. *J. Pediat.* **72**, 342—346 (1968).
- Eigler, F. W., Stock, W.: Verminderung des postischämischen Extremitätenödems an der Ratte durch einen Proteinasehemmer. *Klin. Wschr.* **46**, 1283—1284 (1968).
- Farguhar, J. W.: The child of the diabetic woman. *Arch. Dis. Childh.* **34**, 76 (1959).
- Gairdner, D.: Respiratory distress in the newborn. In: *Recent advances in pediatrics* (ed. by D. Gairdner), 3rd ed. London: Churchill 1965.
- Gavaller, B. von: Die hyalinen Membranen in der Lunge Neugeborener. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **40**, 191 (1956).
- Gellis, S. S., Hsia, D. Y. Y.: The infant of the diabetic mother. *Amer. J. Dis. Child.* **97**, 1 (1959).
- Hardaway, R. M.: Syndromes of disseminated intravascular coagulation. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1966.
- Kabus, K., Schenk, W., Künzer, W.: Atemnotsyndrom und Blutgerinnungsaktivität. Untersuchungen über Beziehungen zwischen Säurebasenhaushalt, Blutgerinnungsfaktoren und Hirnblutungen. *Z. Kinderheilk.* **105**, 55—72 (1969).

- Kaller, H.: Die Beeinflussung experimentell erzeugter Ödeme durch Trasylol. In: R. Gross u. G. Kronenberg (Hrsg.); Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, S. 152. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1965.
- Pharmakologie des Trasylol. In: R. Marx, H. Indahl u. G. L. Haberland (Hrsg.), Neue Aspekte der Trasylol-Therapie II, S. 11. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1967.
- Hoffmeister, F., Kronenberg, G.: Die Wirkung von Trasylol auf verschiedene Ödemformen der Rattenpfote. Arch. int. Pharmacodyn. **161**, 398 (1966).
- Keuth, U.: Das Syndrom der pulmonalen hyalinen Membranen der Neu- und Frühgeborenen. Med. Habil.-Schr. Köln 1962.
- Das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- Kloos, K., Libal, B.: Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen und postpartale Gerinnungsstörungen. Klin. Wschr. **40**, 798 (1962).
- Kubli, F.: Fetal Distress. In: H. Ewerbeck u. V. Friedberg (Hrsg.), Die Übergangsstörungen des Neugeborenen und die Bekämpfung der perinatalen Mortalität. Stuttgart: Thieme 1965.
- Künzer, W.: Zur Blutgerinnung bei Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **107**, 110—112 (1959).
- Zur Physiologie der Blutgerinnung beim Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. **89**, 1605—1610 (1964).
- Lehndorff, H.: Die hyalinen Membranen in den Lungen von Neugeborenen. Öst. Z. Kinderheilk. **10**, 89 (1954).
- Ludwig, H.: Mikrozirkulationsstörungen und Diapedeseblutungen im fetalen Gehirn bei Hypoxie. Fortschr. Geburtsh. Gynak. **33** (1968).
- Erstickungsblutung. In: Vasogene Blutungsneigungen. X. Hamburger Symposium über Blutgerinnung (L. Zuckschwerdt, H. A. Thies und G. Landbeck, Hrsg.). Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1968.
- Pathogenese und Klinik perinataler Zirkulationsstörungen. Hypovolämischer Schock in der Geburtshilfe. In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie III (G. L. Haberland u. P. Matis, Hrsg.). Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1969.
- Markarian, M., Lindley, A., Jackson, J. J., Bannon, A.: Coagulation factors in pregnant women and premature infants with and without the respiratory distress syndrome. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) **17**, 585—594 (1967).
- Martin, A. M., Soloway, H. B., Simmons, R. I.: Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma. J. Trauma **8**, 687—698 (1968).
- Miller, H. C.: Respiratory distress syndrome of new-born infants. Diagnosis and incidence J. Pediat. **61**, 2 (1962).
- Respiratory distress syndrome of new-born infants. Clinical study of pathogenesis. J. Pediat. **61**, 9 (1962).
- The effects of hypoxia on the respiration of newborn infants. Pediatrics **14**, 93 (1954).
- Müller, H.: Zur pathologischen Physiologie der hyalinen Membranen. Mschr. Kinderheilk. **107**, 131 (1959).
- Niewiarowski, S., Kowalski, E.: Un nouvel anticoagulant dérivé du fibrinogène. Rev. Hémat. **13**, 320 (1958).
- Saling, E.: Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme 1966.
- Silverman, W. A.: Dunham's premature infants, 3rd ed. New York: Hoeber 1961.
- Stark, Ch. R., Abramsow, D., Erkan, V.: Intravascular coagulation and hyaline membrane disease of the newborn. Lancet (1968) I, 1180—1181.
- Wade-Evans, T.: Thrombi in the hepatic sinusoids of the newborn and their relation to pulmonary hyaline membrane formation. Arch. Dis. Childh. **36**, 286 (1961).

- Wade-Evans, T.: The formation of pulmonary hyaline membranes in the newborn baby. Arch. Dis. Childh. **37**, 470 (1962).
- Weber, H. W.: Die Bedeutung der hyalinen Bänder für die Sterblichkeit der Neugeborenen. Verh. dtsch. Ges. Path. **40**, 193 (1956).
- Die Bedeutung der hyalinen Bänder für die Sterblichkeit der Neugeborenen. Arch. Gynäk. **189**, 57 (1957).
- Willi, H.: Die klinische Diagnose des akuten Atemnotsyndroms beim Neugeborenen. Pädiatr. Pädolog. **3**, 165—170 (1967).

Priv.-Doz. Dr. U. Bleyl
Pathologisches Inst. d. Univ.
69 Heidelberg
Berliner Str. 5